

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Онищик Людмила Миколаївна

УДК 618.3-06:[616.988:578.828.6]:618.33-007.12-07-037 084

ДИСЕРТАЦІЯ

**Оптимізація тактики ведення вагітності у ВІЛ-інфікованих жінок з
затримкою розвитку плода**

22 - Охорона здоров'я за спеціальністю

222 Медицина

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

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


Л. М. Онищик

Науковий керівник Савченко Сергій Євгенійович – доктор медичних наук,
професор, професор кафедри акушерства, гінекології та репродуктології

Київ – 2020

АНОТАЦІЯ

Онищук Л.М. Оптимізація тактики ведення вагітності у ВІЛ - інфікованих жінок з затримкою розвитку плода - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії у галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»). - Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2020.

Дисертаційна робота присвячена питанню зниження частоти виникнення затримки розвитку плода у ВІЛ-інфікованих вагітних шляхом удосконалення діагностики та профілактики на основі встановлення додаткових факторів ризику виникнення даної патології.

Для досягнення зазначеної мети дисертаційну роботу виконували в три етапи. На першому етапі дослідження проведено ретроспективний аналіз обмінних карт вагітних та історій пологів ВІЛ-інфікованих вагітних та роділь з ЗРП (n=112), ВІЛ-інфікованих вагітних та роділь без ЗРП (n=356), , вагітних та роділь без ВІЛ – інфекції (n=360).

Проведений ретроспективний аналіз показав, що частота затримки розвитку плода у ВІЛ-інфікованих вагітних склала 36,3% проти 6,0% у вагітних без ВІЛ-інфекції ($p < 0,05$). В структурі ЗРП частота ранньої ЗРП ВІЛ-інфікованих вагітних склала 40,6%, пізньої ЗРП – 59,4%, тоді як у вагітних без ВІЛ-інфекції частота ранньої ЗРП склала 23,8%, пізньої – 76,2%. Виділені наступні фактори ризику виникнення ЗРП у ВІЛ-інфікованих вагітних: високе вірусне навантаження $VH > 50$ РНК/коп. (43,7% при ЗРП проти 25% без ЗРП, $p < 0,05$), зниження рівня CD4+ (16,9 % проти 2,3% відповідно, $p < 0,05$); IV клінічна стадія ВІЛ-інфекції (спостерігалась в 2,9 рази частіше, ніж в групі порівняння), вікова категорія 40-45 років (у 16,9% з ЗРП проти 8,7% без ЗРП, $p < 0,05$), недостатність маси тіла (59,8% проти

30,6% відповідно, $p < 0,05$), дефіцит маси тіла спостерігався виключно у ВІЛ-інфікованих вагітних з ЗРП і склав 2,7%.

Другий етап включав проспективне комплексне дослідження для визначення додаткових факторів ризику виникнення ЗРП у вагітних з ВІЛ-інфекцією. До дослідження було включено 74 вагітних жінки з ВІЛ – інфекцією. Основна група включала 36 ВІЛ-інфікованих вагітних та роділь з ЗРП. Групу порівняння склали 38 ВІЛ-інфікованих вагітних та роділь без ЗРП. Контрольна група – 36 вагітних жінок без ВІЛ-інфекції.

В групі ВІЛ-інфікованих вагітних з ЗРП достовірно частіше виявлено шкідливі звички: паління (63,9% проти 44,7%, $p < 0,05$), надмірне вживання алкоголю (8,3% проти 5,2%, $p < 0,05$), наркоманію (13,9% проти 2,6%, $p < 0,05$). Виявлена достовірно більша частота ко-інфекцій: гепатит В в 30,6% проти 15,8% ($p < 0,05$), гепатит С в 25% проти 7,9% ($p < 0,05$), сифіліс 5,6% проти 2,6% ($p < 0,05$), туберкульоз легень в 5,6% проти 2,6% ($p < 0,05$).

У ВІЛ-інфікованих вагітних з ЗРП відмічається більша частота обтяженого акушерсько-гінекологічного анамнезу: штучні аборти у 58,3% проти 36,8% ($p < 0,05$), самовільний викидень у 30,6% проти 23,7%, завмерла вагітність у 33,3% проти 23,7% ($p < 0,05$), народження дітей з малою масою тіла 25% проти 13,2% ($p < 0,05$), перинатальні втрати в анамнезі в 11,1% проти 5,3% відповідно ($p < 0,05$). Перебіг вагітності у ВІЛ-інфікованих вагітних з ЗРП був ускладнений анемією в 41,7% проти 28,9% ($p < 0,05$), тенденцією до гіперкоагуляції у 30,6% проти 18,4% ($p < 0,05$), бактеріальним вагінозом у 47,2% проти 31,6% ($p < 0,05$), вагінальним кандидозом у 66,7% проти 44,7% ($p < 0,05$), загрозою переривання вагітності у 44,4% проти 31,6% ($p < 0,05$), загрозою передчасних пологів у 33,3% проти 21,2% ($p < 0,05$), дистресом плода у 24,1% проти 5,3% відповідно ($p < 0,05$).

Оцінка психоемоційного стану вагітних показала високий рівень тривоги у вагітних основної групи, який має тенденцію до зростання протягом вагітності. У ВІЛ-інфікованих вагітних з ЗРП при постановці на облік сумарно середній та високий рівень тривоги склав 77,8% проти 50%

вагітних групи порівняння та 13,9% вагітних контрольної групи ($p < 0,05$), в III триместрі цей показник склав 97,2%, проти 89,5% і 25% відповідно ($p < 0,05$), що вказує на можливий вплив психоемоційних порушень жінки на розвиток плацентарної дисфункції та ЗРП. Виявлено залежність рівня тривоги у вагітних залежно від стадії ВІЛ. Так, в групі жінок з ЗРП при I клінічній стадії ВІЛ-інфекції частка вагітних з високим рівнем тривоги склала 25,0%, при II стадії ВІЛ – 27,8%, при III стадії – 47,2%, при IV – 52,8%. У ВІЛ-інфікованих вагітних без ЗРП при I клінічній стадії ВІЛ-інфекції частка вагітних з високим рівнем тривоги склала 15,8%, при II стадії – 18,4%, при III стадії – 26,3%, при IV стадії - 34,2%, що підтверджує наявність тривоги у жінок не тільки у зв'язку з фактом вагітності, формуванню патологічної гестаційної домінанти, а і у зв'язку з наявністю ВІЛ-інфекції.

Наявність стресу підтверджує зміна рівнів гормонів стресу та магнію в крові вагітних досліджуваних груп. У ВІЛ-інфікованих вагітних з ЗРП отримані достовірно високі рівні кортизолу до $51,9 \pm 4,1$ мкг/дл, адреналіну $98,2 \pm 6,3$ нг/л, норадреналіну $612,2 \pm 12,4$ нг/л в порівнянні з фізіологічною нормою. Рівень магнію був нижче норми і склав $0,52 \pm 0,08$ мМоль/л, що достовірно нижче показника в групі порівняння $0,69 \pm 0,1$ мМоль/л та $0,78 \pm 0,09$ мМоль/л в групі контролю ($p < 0,05$).

Недостатність вітаміну Д у вагітних основної групи склала 61,6% проти 42,1% групи порівняння та 33,3% контрольної групи ($p < 0,05$), дефіцит вітаміну Д в основній групі зустрічався в 25%, що в 2,4 рази частіше, ніж в групі порівняння (10,5%) та в 3 рази частіше, ніж у вагітних контрольної групи (8,3%) ($p < 0,05$), що можна вважати додатковим фактором ризику виникнення плацентарної дисфункції.

При вивченні системи гемостазу встановлено, що у ВІЛ-інфікованих з ЗРП рівень фібриногену був достовірно підвищений і склав $590,85 \pm 10,15$ мг/дл проти $438,75 \pm 5,23$ мг/дл групи порівняння та $354,17 \pm 9,66$ мг/дл контрольної групи ($p < 0,05$), РФМК також був достовірно вищий

($241,67 \pm 7,25$ мг/л проти $82,83 \pm 1,84$ мг/л та $41,92 \pm 0,24$ мг/л, $p < 0,05$), тоді як АТ III був достовірно нижчий ($67,25 \pm 1,39\%$ проти $88,33 \pm 1,87\%$ та $105,08 \pm 2,72\%$ відповідно, $p < 0,05$). Тобто встановлена тенденція до гіперкоагуляції, що може обумовлювати ризик виникнення плацентарної дисфункції та формування затримки розвитку плода.

Визначено достовірно нижчий рівень плацентарного лактогену у вагітних основної групи – $1,9 \pm 0,32$ мг/л проти $5,1 \pm 0,83$ мг/л в групі порівняння та $7,2 \pm 1,03$ мг/л в контрольній групі ($p < 0,05$), рівень естріолу склав $6,2 \pm 1,03$ нмоль/л проти $27,2 \pm 4,4$ нмоль/л та $31,8 \pm 5,3$ нмоль/л відповідно ($p < 0,05$), рівень прогестерону в основній групі був достовірно нижчий $241,1 \pm 6,85$ нмоль/л в порівнянні з $308,4 \pm 50,03$ нг/мл в групі порівняння та $389,2 \pm 64,9$ нг/мл в контрольній групі ($p < 0,05$). Рівень плацентарного фактору росту виявився достовірно нижчим в крові вагітних основної групи $233,6 \pm 4,6$ н/мл проти $518,2 \pm 84,06$ н/мл групи порівняння та $622,7 \pm 103,7$ н/мл контрольної групи ($p < 0,05$), що вказує на недостатність гормональної функції плаценти та може бути ланкою патогенезу розвитку плацентарної дисфункції.

Встановлено підвищення показників пульсаційного індексу в артеріях пуповини до $1,52 \pm 0,13$ ($p < 0,05$), що у 2,8 разів перевищує показник у групі контролю та референтні значення, підвищення показників пульсаційного індексу в середній мозковій артерії плода до $1,63 \pm 0,43$ ($p < 0,05$), що перевищувало аналогічні показники в групі порівняння у 1,6 разів, підвищення значення церебро-плацентарного співвідношення до $1,09 \pm 0,15$ вказував на ознаки централізації кровообігу плода ($p < 0,05$) та підвищення значення пульсаційного індексу в венозній протоці до $0,87 \pm 0,15$ ($p < 0,05$).

Наявність плацентарної дисфункції підтверджена патоморфологічними змінами плаценти: незрілістю та дегенеративними змінами, нерівномірною архітектонікою тканини плаценти, наявністю значної кількості афункціональних ворсинок, ворсинок з ознаками гіпоплазії стромы та клітин синцитіотрофобласту, вираженим повнокрів'ям судин ворсинок,

повнокрів'ям та ділянками крововиливу в міжворсинчастий простір, проявами неоангіогенезу та збільшенням судинної кількості в тканині плаценти. При проведенні імуногістохімічного дослідження відмічалось як кількісне, так і якісне збільшення експресії моноклональних антитіл до CD31+ та VEGF, оптична щільність яких сягала від 2-х до 3-х балів. Збільшення оптичної щільності експресії моноклональних антитіл до CD31+ та VEGF свідчить про порушення трофічної функції плаценти за рахунок дегенеративних змін судин мікроциркуляторного руслу, а саме ендотеліального компоненту і зумовлює розвиток плацентарної дисфункції.

На третьому етапі проведено розробку на основі отриманих результатів комплексу діагностичних та лікувально-профілактичних заходів. Враховуючи виявлені порушення, до комплексу включено збалансоване харчування, психопрофілактику, медикаментозну корекцію тривоги, змін системи гемостазу, порушення вагінальної мікрофлори, недостатності та дефіциту вітаміну Д на тлі підтримуючої гормональної терапії. Проведено оцінку ефективності запропонованого методу профілактики затримки розвитку плода у 66 ВІЛ-інфікованих вагітних. Методом рандомізації до основної групи відібрано 34 вагітні жінки з ВІЛ-інфекцією, яким проводилась профілактика ЗРП згідно розробленій методиці, до групи порівняння – 32 вагітні жінки з ВІЛ-інфекцією, ведення вагітності яких проводилось згідно чинних протоколів.

Про ефективність запропонованого лікувально-профілактичного комплексу свідчить достовірне зменшення високого рівня тривоги в 2,5 рази (з 47,1% до 18,8%, $p < 0,05$), що обумовило більш сприятливі умови для розвитку вагітності і зниження частоти її ускладнень. Так, відмічено зниження частоти виникнення ЗРП на 23%, частота ранньої ЗРП в основній групі вагітності склала 16,7% проти 38,4% вагітних групи порівняння ($p < 0,05$). Відмічалось також зниження частоти передчасних пологів в 2,3 рази; збільшення середньої ваги при народженні в основній групі до $2747,5 \pm 283,21$ г проти $2497,5 \pm 264,62$ г, покращення стану дітей при

народженні (на 1 хвилині оцінка за шкалою Апгар склала $7,65 \pm 0,1$ балів проти $6,56 \pm 0,1$ балів у новонароджених групи порівняння, $p < 0,05$), достовірне зменшення частоти перинатальних ускладнень новонароджених – помірна асфіксія відмічена у 8,8% проти 25% в групі порівняння, тяжка асфіксія та неврологічні порушення у 2,9% проти 9,4% ($p < 0,05$), відсутність перинатальних втрат.

Новизна роботи полягає в наступному: визначено частоту та структуру затримки розвитку плода у ВІЛ-інфікованих вагітних на теперішній час. Встановлено, що частота затримки розвитку плода у ВІЛ-інфікованих вагітних складає 36,3%, у структурі якої рання займає 40,6%, пізня - 59,4% відповідно.

На основі проведених досліджень виділено додаткові фактори ризику виникнення затримки розвитку плода у вагітних жінок з ВІЛ-інфекцією: знижений індекс маси тіла, середній та високий рівень тривоги, високі рівні стресових гормонів, недостатність та дефіцит вітаміну Д та магнію, зміни стану системи гемостазу, коінфекції ВІЛ, рецидивуючі бактеріальні зміни вагінальної мікрофлори.

Доведено, що своєчасна діагностика факторів ризику у ВІЛ-інфікованих вагітних (тестування для визначення рівня тривоги, визначення рівня кортизолу, вітаміну Д, магнію в сироватці крові, рівня РФМК та фібриногену, оцінка стану вагінальної мікрофлори) та відповідна корекція виявлених порушень дозволяє знизити частоту ЗРП.

Запропоновано новий, патогенетично обґрунтований, диференційований відносно виявлених факторів ризику комплекс лікувально-профілактичних заходів щодо розвитку затримки розвитку плода у ВІЛ-інфікованих вагітних.

Для практичного застосування запропоновано оновлений комплекс факторів ризику затримки розвитку плода у ВІЛ-інфікованих вагітних з включенням визначення рівня тривоги (тестуванням за шкалою Бека), визначенням рівня кортизолу, вітаміну Д, Mg, змін системи гемостазу, оцінки

стану вагінальної мікрофлори. Для практикуючих лікарів запропонований розроблений алгоритм обстеження вагітних з ВІЛ-інфекцією та комплекс лікувально-профілактичних заходів щодо виникнення затримки розвитку плода у ВІЛ-інфікованих жінок.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, вагітність, затримка розвитку плода, плацентарна дисфункція, тривога, кортизол, вітамін Д, магній.

SUMMARY

Onyshchuk L.M. Optimization of Pregnancy Management Strategies in HIV-positive Women with Fetal Growth Retardation - Qualifying scientific work as a manuscript.

A thesis for a PhD Degree in Medicine in area of expertise 22 Health in specialty 222 Medicine (with focus on Obstetrics and Gynecology). – Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2020.

The thesis has been conducted with the aim of reducing the occurrence rate of fetal growth retardation in HIV-positive pregnant women due to identifying additional risk factors for this pathology by optimizing the way the patients are diagnosed and obtained prevention.

To achieve this goal, our study was divided into three stages. The first stage included a retrospective analysis of labour and delivery summaries of pregnant women and obstetric histories of HIV-positive pregnant women and parturient women with FGR (n = 112), HIV-positive pregnant women and parturient women without FGR (n = 356), pregnant women and parturient women without HIV infection (n = 360).

The retrospective analysis showed that the incidence of fetal growth retardation in HIV-positive pregnant women was 36,3% compared to 6,0% in pregnant women without HIV infection (p <0.05). In the structure of FGR, the incidence of early FGR in HIV-positive pregnant women was 40,6% and 59,4% of late FGR whereas in pregnant women without HIV infection the incidence of early

FGR was reported in 23,8% of cases and late on-set form of FGR was reported in 76,2%. The risk factors for FGR in HIV-positive pregnant women have been identified as follows: high viral load VL > 50 RNA cp/ml. (43,7% with FGR vs 25,0% without FGR; $p < 0.05$), a low CD4 + cell count (16,9% vs 2,3%, respectively; $p < 0.05$); clinical stage 4 HIV infection (reported 2,9 times more often than in the comparison group), the 40-45 age group (16,9% of FGR cases versus 8,7% of cases without FGR; $p < 0.05$), low birth weight (59,8% vs 30,6%, respectively; $p < 0.05$), underweight body cases, reported only in a group of HIV-positive pregnant women with FGR, were 2,7%.

The second stage included a prospective comprehensive study and was aimed at identifying additional risk factors that can cause FGR in pregnant women with HIV infection. The study comprised 74 pregnant women with HIV infection. The treatment group included 36 HIV-positive pregnant women and parturient women with FGR. The comparison group consisted of 38 HIV-positive pregnant women and parturient women without FGR. The control group included 36 pregnant women without HIV infection.

If compared to other groups, HIV-positive pregnant women with FGR were found out to suffer more often from such harmful habits as: smoking (63,9% vs 44,7%; $p < 0.05$), excessive alcohol consumption (8,3% vs. 5,2%; $p < 0,05$), drug addiction (13,9% vs 2,6%; $p < 0.05$). Also, in this group of patients there was detected significantly higher rate of occurrence of the following co-infections: hepatitis B (30,6% vs 15,8%; $p < 0.05$), hepatitis C (25,0% vs 7,9%; $p < 0.05$), syphilis (5,6% vs 2,6%; $p < 0.05$), pulmonary tuberculosis (5,6% vs 2,6%; $p < 0.05$).

The group of HIV-positive pregnant women with FGR showed more cases of the burdened obstetric and gynecological history: artificial abortions (58,3% vs 36,8%; $p < 0.05$), miscarriages (30,6% vs 23,7%; $p < 0.05$), non-developing pregnancy (33,3% vs 23,7%; $p < 0.05$), low birth weight (25,0% vs 13,2%; $p < 0.05$), history of perinatal loss (11,1% vs 5,3%; respectively, $p < 0.05$). The course of pregnancy in HIV-positive pregnant women with FGR was complicated by anemia (41,7% vs 28,9%; $p < 0.05$), a tendency to hypercoagulation (30,6% vs

18,4%; $p < 0.05$), bacterial vaginosis (47,2% vs 31,6%; $p < 0.05$), vaginal candidiasis (66,7% vs 44,7%; < 0.05), a threatened miscarriage (44,4% vs 31,6%; $p < 0.05$), a threatened preterm labor (33,3% vs 21,2%; $p < 0.05$), fetal distress (24,1% vs 5,3%, respectively, $p < 0,05$).

The psycho-emotional state of pregnant women in the treatment group was characterized by high anxiety level which tends to be increasing during the pregnancy. When being enrolled in care, HIV-positive pregnant women with FGR showed 77,8% cases of total medium and high level of anxiety versus 50,0% of cases in the comparison group and 13,9% of cases in the control group ($p < 0,05$), the third -trimester anxiety level was 97,2% versus 89,5% and 25,0%, respectively ($p < 0.05$), which indicates the possible impact of psycho-emotional disorders in women on the occurrence of placental insufficiency and FGR. The anxiety level in pregnant women was revealed to depend on the stage of HIV infection. Thus, a high level of anxiety was observed in 25,0% of pregnant women with FGR in the first clinical stage of HIV infection, it was 27,8% during the second stage of HIV infection, 47,2% in the third stage and 52,8% in the fourth stage. In the group of HIV-positive pregnant women without FGR a high level of anxiety was reported in 15,8% of cases during the first clinical stage of HIV infection, in 18,4% of cases in the second stage, in 26,3% of cases in the third stage and 34,2% of cases in the fourth stage. The findings confirm the patients' anxiety has been caused not only by pregnancy, or formation of pathological gestational dominance, but also by the presence of HIV infection.

The presence of stress is also confirmed by stress hormones level and magnesium level changes in the blood of pregnant women from study groups. Significantly higher than normal levels of cortisol ($51,9 \pm 4,1 \mu\text{g/dL}$), adrenaline ($98,2 \pm 6,3 \text{ ng/L}$), norepinephrine ($612,2 \pm 12,4 \text{ ng/L}$) were determined in HIV-positive pregnant women with FGR. The concentration of magnesium was below normal levels ($0,52 \pm 0,08 \text{ mmol/L}$), significantly lower than in the comparison group ($0,69 \pm 0,1 \text{ mmol/L}$) and in the control group $0,78 \pm 0,09 \text{ mmol/L}$; ($p < 0.05$).

Vitamin D deficiency in pregnant women of the treatment group was 61,6% if compared to 42,1% in the comparison group and to 33,3% in the control group ($p < 0,05$), vitamin D shortage in the treatment group (25,0%) occurred 2,4 times more often than in the comparison group (10,5%) and 3 times more often than in the control group (8,3%) ($p < 0,05$), which can be determined as an additional risk factor for placental dysfunction.

Studying hemostatic system in HIV-infected with FGR the rate of fibrinogen was measured using the Clauss method which showed its higher concentration ($590,85 \pm 10,15$ mg/dl) than in the comparison group ($438,75 \pm 5,23$ mg/dl) and in the control group ($354,17 \pm 9,66$ mg/dl) ($p < 0,05$); SFMC level was shown to be significantly higher ($241,67 \pm 7,25$ mg/l) in pregnant women of the treatment group than in the comparison group ($82,83 \pm 1,84$ mg/l) and in the control group ($41,92 \pm 0,24$ mg/l) ($p < 0,05$), while antithrombin III was significantly lower in pregnant women of the treatment group ($67,25 \pm 1,39\%$) than in the comparison group ($88,33 \pm 1,87\%$) and in the control group ($105,08 \pm 2,72\%$) ($p < 0,05$). Such changes in the hemostatic system may cause placental dysfunction and the fetal growth retardation.

The amount of placental lactogen was found significantly lower in pregnant women of the treatment group than in the comparison and control groups ($1,9 \pm 0,32$ mg/l vs $5,1 \pm 0,83$ mg/l vs $7,2 \pm 1,03$ mg/l, respectively, $p < 0,05$), estriol level in pregnant women of the treatment group was $6,2 \pm 1,03$ nmol/L versus $27,2 \pm 4,4$ nmol/L in pregnant women of the comparison group and $31,8 \pm 5,3$ nmol/L in pregnant women of the control group ($p < 0,05$), the level of progesterone in the treatment group was significantly lower than in the the comparison and control groups ($241,1 \pm 6,85$ ng/mL vs $308,4 \pm 50,03$ ng/mL vs $389,2 \pm 64,9$ ng/mL, respectively, $p < 0,05$). The level of placental growth factor was found significantly lower in the blood of pregnant women from the treatment group than in the comparison and control groups ($233,6 \pm 4,6$ pg/mL versus $518,2 \pm 84,06$ pg/mL versus $622,7 \pm 103,7$ pg/mL, respectively, $p < 0,05$), which indicates disorders of

hormonal function of the placenta and may be a factor for pathogenesis of placental insufficiency.

An increase in the pulsation index in the umbilical arteries to $1,52 \pm 0,13$ ($p < 0,05$), which is 2,8 times higher than in the control groups and reference values, an increase in the pulsation index in the middle cerebral artery of the fetus to $1,63 \pm 0,43$ ($p < 0,05$), which exceeded similar indicators in the comparison group by 1,6 times, increasing the value of the cerebro-placental ratio to $1,09 \pm 0,15$ indicated signs of centralization of fetal circulation ($p < 0.05$), increasing the value of the pulsation index in the venous duct to $0,87 \pm 0,15$ ($p < 0,05$) has been established.

The presence of placental dysfunction is confirmed by the following placental pathomorphological changes: placental immaturity and degenerative changes, irregular placental tissue architecture, a significant number of immature chorionic villi, villi with signs of hypoplasia of the stroma and syncytiotrophoblast cells, pronounced plethora of villous vessels, plethora and hemorrhagic areas in the intervillous space, manifestations of neoangiogenesis and an increase in the number of capillaries in a placental tissue. The immunohistochemical study showed both quantitatively and qualitatively increased expression of monoclonal antibodies against CD31 + and VEGF, the optical density of which ranged from 2 to 3 units. The increase in the optical density of expression of monoclonal antibodies against CD31 + and VEGF indicates a violation of trophic function of the placenta due to degenerative changes in the vessels of the microcirculation, namely the endothelial component, and causes placental insufficiency.

The third stage of our study included the development of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures, based on the obtained data. Taking into account the identified disorders, the measures comprise a balanced diet, psychoprophylaxis, medication treatment of anxiety, hemostatic disorders, disorders of the vaginal microflora, vitamin D deficiency against the background of maintenance hormonal therapy. The effectiveness of the suggested method for prevention of fetal growth retardation in 66 HIV-positive pregnant women has been evaluated. The thirty-four pregnant women with HIV infection were

randomized for the treatment group, who were taken FGR preventive measures according to the introduced method, and the comparison group comprised 32 pregnant women with HIV infection, who received pregnancy care according to the current protocols.

The effectiveness of the suggested treatment and prevention complex is evident by a fact of significant reduction in high anxiety level by 2,5 times (from 47,1% to 18,8%, $p < 0,05$), which led to more favorable conditions for the course of pregnancy and reduced the frequency of its complications. Thus, there was noted a decrease in the incidence of FGR by 23,0%, early FGR in the treatment group was observed in 16,7% of cases compared to 38,4% of cases in the comparison group ($p < 0,05$). Also, we observed the following results: by 2,3 times decrease in the number of premature births; an increase in the average weight of newborns in the main group to $2747,5 \pm 283,21$ g against $2497,5 \pm 264,62$ g, satisfactory condition of newborns at the time of birth, namely, the 1- minute score for treatment group newborns by the Apgar scale was an average of $7,65 \pm 0,1$ points versus $6,56 \pm 0,1$ points in the comparison group ($p < 0,05$); a reliable decrease in perinatal complications in newborns, namely, moderate asphyxia was reported in 8,8% of cases in the treatment group vs. 25,0% in the comparison group, severe asphyxia and neurological disorders were observed in 2,9% of cases vs. 9,4% ($p < 0,05$); no perinatal loss was registered.

The novelty of this study can be summarized in the following findings. The frequency and structure of fetal growth retardation in HIV-positive pregnant women have been presently determined. The data show that the incidence of fetal growth retardation in HIV-positive pregnant women is 36,3%, early FGR has been reported in 40,6% of cases, whereas late FGR - in 59,4% of cases, respectively.

Based on the conducted research, the additional risk factors for fetal growth retardation in pregnant women with HIV infection have been identified as follows: low body mass index, medium and high anxiety levels, high levels of stress hormones, vitamin D and magnesium deficiencies, changes in the hemostatic system, HIV co-infections, recurrent bacterial changes in the vaginal microflora.

Our study has proved that timely diagnosis of risk factors in HIV-positive pregnant women (anxiety testing to determine the level of anxiety, the determination of cortisol, vitamin D, serum magnesium, fibrinogen and soluble fibrin monomer complexes (SFMC) levels, the assessment of vaginal microflora) and appropriate correction of detected disorders can reduce the FGR incidence.

We have suggested a new complex of treatment and preventive measures for fetal growth retardation in HIV-positive pregnant women, which is pathogenetically substantiated and differentiated in relation to the identified risk factors.

To introduce into practice, we have suggested an updated number of risk factors for fetal growth retardation in HIV-positive pregnant women, including determination of the anxiety level (by Beck Anxiety Inventory assessment), determination of cortisol, vitamin D, Mg, changes in hemostatic system, assessment of vaginal microflora. For health practitioners, an algorithm for screening pregnant women with HIV infection and a complex of treatment and preventive measures for fetal growth retardation in HIV-infected women have been developed.

Key words: HIV-infection, pregnancy, fetal growth retardation, placental dysfunction, anxiety, cortisol, vitamin D, magnesium.

Список публікацій здобувача:

1. Савченко С.Є., Коломійченко С.Є., Онищик Л.М. Затримка росту плода у ВІЛ-інфікованих вагітних: особливості патогенезу, діагностики та профілактики (огляд літератури) // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України – 2018 – випуск 1(41) – С.124-132 (*Особистий внесок: проведено огляд та аналіз літературних джерел*)
2. Каминский В.В., Суменко В.В., Аношина Т.М., Коломийченко Т.В., Онищик Л.Н. Диагностика генитального герпеса у беременных с ВИЧ. // Лабораторная диагностика. Восточная Европа – 2018 – том 7 - №2 – С.207-216 (*Особистий внесок: проведено літературний пошук, проаналізовано*)

результати фрагменту дослідження, статистична обробка даних, підготовка статті до друку).

3. Каминский В.В., Савченко С.Е., Суменко В.В., Онищик Л.Н., Коломийченко Т.В. Клинико-диагностические особенности диспластических поражений эпителия шейки матки и вагинальной микрофлоры у ВИЧ-инфицированных беременных с задержкой развития плода // Лабораторная диагностика. Восточная Европа – 2018 – том 7 - №3 –С.384-395 *(Особистий внесок: проведено літературний пошук, проаналізовано результати фрагменту дослідження, статистична обробка даних, підготовка статті до друку).*

4. Онищик Л.М. Особливості психоемоційного стану ВІЛ-інфікованих вагітних з затримкою розвитку плода // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. – 2018-Випуск 32 – С.96-101

5. Савченко С.Є., Гервазюк О.І., Онищик Л.М., Мудра Ю.С., Бойко Г.Б. Стан фібринолітичної системи у ВІЛ-інфікованих вагітних та породіль із факторами ризику розвитку тромбоеморагічних ускладнень // Репродуктивна ендокринологія. – 2020 - №1(51) – С.47-50 *(Особистий внесок: проведено літературний пошук, проаналізовано результати фрагменту дослідження, статистична обробка даних, підготовка статті до друку).*

6. Serhii E. Savchenko, Olena O. Dyadyk, Kyrylo V. Chaika, Ludmila M. Onyshchuk, Ludmila I. Vorobey, Roman V. Zhykharskyi, Volodymyr P. Bondaruk Pathomorphological characteristics and immunohistochemical features of placentae from HIV-positive pregnant women with fetal growth retardation // Wiadomosci Lekarskie, Tom LXXIII, 2020, Nr2, Luty, P.215-219. *(Особистий внесок: проведено літературний пошук, проаналізовано результати фрагменту дослідження, статистична обробка даних, підготовка статті до друку).*

7. Суханова А.А., Савченко С.Є., Карлова О.О., Онищик Л.М. Нові можливості в комплексній терапії плацентарної дисфункції // Жіночий лікар -

2020 - №2(88) –С. 30-35 (*Особистий внесок: проведено літературний пошук, проаналізовано результати фрагменту дослідження, статистична обробка даних, підготовка статті до друку*).

8. Борис О.М., Суменко В.В., Тупіс О.Я., Гак І.О., Онищик Л.М., Шалько М.Н., Сербенюк А.В. Сучасний погляд на лікування неускладнених інфекцій сечовивідної системи у вагітних // *Здоровье женщины – 2010-№1(47) – С.30-35 (Особистий внесок: проведено літературний пошук, проаналізовано результати фрагменту дослідження, статистична обробка даних, підготовка статті до друку)*.

9. Борис Е.Н., Онищик Л.Н. Профилактика анемии у пациенток с физиологически протекающей беременностью: многоцентровое исследование в Украине // *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України – 2015 – випуск 1(35) – С.59-65 (Особистий внесок: проаналізовано результати фрагменту дослідження, статистична обробка даних, підготовка статті до друку)*.

10. Борис О.М., Тупіс О.Я., Гак І.О., Онищик Л.М. Роль гепатопротекторів у складі комплексного лікування фетоплацентарної недостатності у вагітних із преєклампсією та ураженням гепатобіліарної системи // *Здоровье женщины – 2009-№6(42) – С.79-82 (Особистий внесок: проаналізовано результати фрагменту дослідження, статистична обробка даних, підготовка статті до друку)*.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	19
ВСТУП.....	20
РОЗДІЛ 1 Патогенез, діагностика та профілактика затримки розвитку плода у ВІЛ-інфікованих вагітних (огляд літератури)	26
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ	42
2.1. Клінічна характеристика досліджуваних груп	42
2.2. Клініко-лабораторні методи дослідження	45
РОЗДІЛ 3 РЕТРОСПЕКТИВНИЙ КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНИЙ АНАЛІЗ, АНАЛІЗ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ЖІНОК З ЗАТРИМКОЮ РОЗВИТКУ ПЛОДА.....	53
РОЗДІЛ 4 ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГЕСТАЦІЇ ТА ПОЛОГІВ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ЖІНОК З ЗАТРИМКОЮ РОЗВИТКУ ПЛОДА.....	68
4.1. Клініко-анамнестична характеристика	68
4.2. Особливості перебігу гестації	75
4.3. Психоемоційний стан вагітних з ВІЛ-інфекцією та роль його порушень у виникненні затримки розвитку плода.....	77
4.4. Стан системи гемостазу у ВІЛ-інфікованих вагітних с ЗРП.....	85
4.5. Особливості вагінальної мікрофлори та цитологічних змін епітелію шийки матки у ВІЛ-інфікованих вагітних з затримкою розвитку плода.....	89
4.6. Діагностика плацентарної дисфункції у ВІЛ-інфікованих вагітних з затримкою розвитку плода за допомогою УЗД, доплерометрії, гормонів плаценти, плацентарного фактору росту та рівня вітаміну Д.....	101
4.7. Перебіг пологів та стан новонароджених жінок досліджуваних груп...	114
РОЗДІЛ 5 ОСОБЛИВОСТІ МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ СТРУКТУРИ ПЛАЦЕНТИ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ВАГІТНИХ З ЗАТРИМКОЮ РОЗВИТКУ ПЛОДА.....	120

РОЗДІЛ 6 ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ ДЛЯ ЗНИЖЕННЯ ЧАСТОТИ ЗРП У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ВАГІТНИХ.....	147
РОЗДІЛ 7 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	167
ВИСНОВКИ.....	185
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	188
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	190
ДОДАТКИ.....	211

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- А - адреналін
- АРТ - антиретровірусна терапія
- АТ III - антитромбін III
- ВААРТ - високоактивна антиретровірусна терапія
- ВІЛ - вірус імунодефіциту людини
- ВН - вірусне навантаження
- ВООЗ – Всесвітня Організація охорони здоров'я
- ЗРП - затримка розвитку плода
- ІГХД - імуногістохімічне дослідження
- ІМТ - індекс маси тіла
- ІР - індекс резистентності
- ІЦН - істміко-цервікальна недостатність
- КТГ – кардіотокографія
- МАТ-моноклональні антитіла
- НА - норадреналін
- НМГ - низькомолекулярний гепарин
- ПІ - пульсаційний індекс
- ПД - плацентарна дисфункція
- РФМК - розчинні фібрин-мономерні комплекси
- СНІД – синдром набутого імунодефіциту людини
- УЗД - ультразвукове дослідження
- DV – венозна протока
- PLGF – плацентарний фактор росту
- VEGF – судинно-ендотеліальний фактор росту

ВСТУП

Затримка розвитку плода залишається однією з невирішених питань сучасного акушерства у зв'язку з багатофакторністю виникнення зазначеної патології, недостатньою ефективністю існуючих діагностичних та профілактичних засобів. Частота ускладнення вагітності затримкою розвитку плода, за даними різних авторів, варіює від 4,6 до 31,2% [11,14,15].

Порушення розвитку плода є однією з найбільш частих причин зниження адаптації новонародженого у неонатальному періоді, високої захворюваності, розладів нервово-психічного розвитку дитини.

Незважаючи на досягнення значного прогресу в протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу, в умовах трансформації усіх сфер життєдіяльності, економічної кризи та військового конфлікту на сході країни, ВІЛ-інфекція в Україні продовжує поширюватись [8,22].

Як вітчизняні, так і зарубіжні вчені довели, що ВІЛ впливає на перебіг вагітності, проте в літературі мало даних про ступінь впливу вірусу на перебіг вагітності і пологів. Відсутні дані про зміни в структурі матково-плацентарного комплексу при даній патології [26].

Відомо, що у ВІЛ-інфікованих вагітних спостерігається збільшення кількості передчасних пологів, народження недоношених дітей і несвоєчасне вилиття навколоплідних вод. Вагітність частіше ускладнюється загрозою переривання, гестозом, анемією різного ступеня важкості, плацентарною дисфункцією, що проявляється ЗРП [17].

Плацентарна дисфункція (ПД) – один із найбільш поширених патологічних синдромів в акушерстві, який проявляється невиношуванням вагітності, прееклампсією, дистресом плода, антенатальною загибеллю плода і затримкою розвитку плода[3]. Частота виникнення плацентарної дисфункції у здорових жінок з неускладненим перебігом вагітності складає 3 – 4%, а за наявності різної патології її частота коливається від 24 до 46%. У структурі причин перинатальної смертності плацентарна дисфункція становить 20%[4].

При інфекційній патології, в тому числі при ВІЛ - інфекції, виникають порушення функцій плаценти, які призводять до розвитку плацентарної дисфункції [2]. Частота плацентарної дисфункції у ВІЛ-інфікованих вагітних складає 50-60% [9].

В розвинутих країнах при відсутності у ВІЛ-інфікованих жінок патологічних процесів, не пов'язаних з інфекцією, або шкідливими звичками, які призводять до плацентарної дисфункції, діти, як правило, народжуються з нормальною для терміну гестації масою тіла. Для країн з обмеженими ресурсами (в тому числі для України) характерним є народження у ВІЛ-інфікованих жінок дітей з малою масою тіла [40].

Затримка внутрішньоутробного розвитку плода призводить до порушення функціонального дозрівання ЦНС, що грає основну координуючу і інтегруючу роль в процесах розвитку інших органів і систем в антенатальному періоді. У ранньому неонатальному періоді це призводить до порушення становлення тонічних і рефлекторних реакцій, а в подальшому житті у таких дітей нерідко спостерігаються неврологічні порушення від мінімальних мозкових дисфункцій до значних психомоторних і соматичних розладів. Крім того, новонароджені, які народилися з гіпотрофією, належать до групи ризику з розвитку транзиторного гіпотиреозу, реалізації внутрішньоутробної інфекції (внаслідок відносного імунодефіциту). У зрілому віці у них достовірно частіше, в порівнянні з народженими без затримки розвитку плода, спостерігаються серцево-судинні та неврологічні захворювання.

ЗРП відображає патологію з боку самого плода, а також результат впливу на його розвиток вражаючих факторів. Серед них мало вивченими залишаються психоемоційні стани матері, хоча їх вплив на результати вагітності визнається досить істотним.

Впровадження в практичну охорону здоров'я сучасних діагностичних методів дослідження, таких як УЗД, доплерометрія, кардіотокографія тощо, дозволило знизити число дітей з уповільненням зростання і недостатністю

харчування [Суханова Л.П., 2007]. Однак, висока частота ЗРП свідчить про те, що існуючі способи ранньої діагностики та профілактики не є досконалими.

Все вищенаведене зумовлює необхідність виявлення найбільш діагностично вагомих факторів ризику виникнення плацентарної дисфункції та формування затримки розвитку плода у ВІЛ-інфікованих вагітних та подальшої розробки методів профілактики зазначеної патології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Наукова робота є фрагментом НДР кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика «Оптимізація ведення вагітності, пологів та догляду за новонародженими при ВІЛ-асоційованих інфекціях у жінки з метою покращення перинатальних наслідків шляхом розробки та впровадження новітніх технологій діагностики, прогнозування та лікування» номер державної реєстрації НДР 0115U002155 (термін виконання 2015-2017рр.) та НДР кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика «Зниження частоти великих акушерських синдромів при вагітності високого ризику з позицій єдиного генезу шляхом впровадження патогенетично спрямованого комплексу профілактики та лікування», тема 43/2п № державної реєстрації 0118U001138 (термін виконання 2018-2020рр.).

Метою дослідження було удосконалення тактики ведення вагітності у ВІЛ-інфікованих жінок з затримкою розвитку плода шляхом виділення додаткових факторів ризику та розробки методу діагностики та профілактики даного ускладнення вагітності.

Для досягнення цієї мети були поставлені наступні **завдання**:

1. Провести ретроспективний аналіз медичної документації ВІЛ-інфікованих вагітних для встановлення частоти та структури затримки розвитку плода.

2. Встановити особливості перебігу вагітності, пологів, стану плода і новонародженого ВІЛ-інфікованих вагітних з ЗРП з урахуванням тяжкості перебігу ВІЛ та наявності коінфекцій (стан вагінальної мікрофлори).

3. Оцінити психоемоційний стан вагітних з ВІЛ-інфекцією та встановити роль його порушення у виникненні ЗРП.

4. Встановити особливості обміну магнію, вітаміну Д, стрес-регулюючих гормонів та змін системи гемостазу у виникненні ЗРП у ВІЛ-інфікованих вагітних.

5. Оцінити стан фетоплацентарного комплексу ВІЛ-інфікованих вагітних з ЗРП (гормональна функція плаценти, плацентарний фактор росту, стан плода, гемодинамічні зміни, імуногістохімічні та морфологічні дослідження плаценти).

6. Визначити фактори ризику ЗРП та розробити патогенетично обґрунтований лікувально-профілактичний комплекс для зниження частоти ЗРП у ВІЛ-інфікованих вагітних.

Об'єкт дослідження: затримка розвитку плода у ВІЛ-інфікованих вагітних.

Предмет дослідження: перебіг вагітності та пологів у ВІЛ-інфікованих вагітних, рівень тривоги, рівень вітаміну Д та Mg, стан плацентарного комплексу, плацентарна дисфункція, гормональний гомеостаз.

Методи дослідження: анамнестичні дані, загальні та біохімічні дослідження крові, анкетування за допомогою шкали тривоги Бека, ультразвукове дослідження, доплерометрія, кардіотокографія, патоморфологічне та імуногістохімічне дослідження посліду, математично - статистичні методи дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів

Уточнені наукові дані щодо частоти та структури затримки розвитку плода у ВІЛ-інфікованих вагітних. Встановлено, що частота затримки розвитку плода у ВІЛ-інфікованих вагітних складає 36,3%, у структурі якої рання займає 40,6%, пізня - 59,4% відповідно.

На основі проведених досліджень виділені додаткові фактори ризику виникнення затримки розвитку плода у вагітних жінок з ВІЛ-інфекцією: знижений індекс маси тіла, середній та високий рівень тривоги, підвищений рівень стресових гормонів, недостатність та дефіцит вітаміну Д, зниження рівня магнію, зміни стану системи гемостазу (підвищення рівня РФМК та фібриногену), коінфекції ВІЛ, рецидивуючі зміни вагінальної мікрофлори.

Доведено, що своєчасна діагностика для встановлення факторів ризику у ВІЛ-інфікованих вагітних (тестування для визначення рівня тривоги, визначення рівня кортизолу, вітаміну Д, магнію в сироватці крові, рівня РФМК та фібриногену, оцінка стану вагінальної мікрофлори) та відповідна корекція виявлених порушень дозволяє знизити частоту ЗРП.

Запропоновано новий патогенетично обґрунтований диференційований відносно виявлених факторів ризику комплекс лікувально-профілактичних заходів щодо розвитку затримки розвитку плода у ВІЛ-інфікованих вагітних.

Практичне значення одержаних результатів.

Для практичного застосування запропоновано оновлений комплекс факторів ризику затримки розвитку плода у ВІЛ-інфікованих вагітних з включенням визначення рівня тривоги тестуванням за шкалою Бека, визначення рівня кортизолу, вітаміну Д, Mg, змін системи гемостазу, оцінки стану вагінальної мікрофлори.

Для практикуючих лікарів запропоновано розроблений алгоритм обстеження вагітних з ВІЛ-інфекцією та комплекс лікувально-профілактичний заходів щодо виникнення затримки розвитку плода у ВІЛ-інфікованих жінок.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проведено інформаційний пошук та аналіз літературних даних за темою дисертації, проаналізована наукова література та патентна інформація з проблеми затримки розвитку плода у ВІЛ-інфікованих вагітних та роділь, проведено формування груп спостереження, клінічні та інструментальні обстеження, первинна обробка даних обстеження (клініко-лабораторних,

інструментальних). Особисто дисертантом розроблений план, проведений статистичний аналіз отриманих результатів, написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки та запропоновані практичні рекомендації, забезпечено їх відображення в опублікованих працях. Співавторами наукових праць є науковий керівник та науковці, спільно з якими проведені дослідження. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал і основний творчий доробок. Постановка мети та завдань, обговорення результатів проведені разом з науковим керівником.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації повідомлені й обговорені на науково-практичних конференціях з міжнародною участю: «Репродуктивне здоров'я: актуальні питання сьогодення» (25-27 вересня, 2013р.), «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики» (Яремче, 29-30 листопада, 2018р.), «Репродуктивне здоров'я в Україні: тенденції, досягнення, виклики та пріоритети» (Київ, 20-21 вересня, 2018р.), «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки» (10-11 травня, 2019р.), «Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання» (Київ, 3-4 жовтня, 2019р.), «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики» (12-13 грудня, 2019р.).

Публікації. Матеріали дисертаційної роботи цілком відображені у 10 роботах, з них 8 статей у рекомендованих наукових фахових виданнях України, 2 - виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз, 1 стаття одноосібна.

Структура і обсяг дисертації. Дисертація складається з вступу, 7 розділів (аналіз сучасного стану проблеми, матеріали та методи дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів), висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Матеріал викладений на 215 сторінках, з них 168 основного тексту, ілюстрований 55 таблицями і 75 рисунками. Список використаних джерел включає 181 найменувань, з них 127 кирилицею та 54 латиною, займає 20 сторінок.

РОЗДІЛ 1

ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКА ТА ПРОФІЛАКТИКА ЗАТРИМКИ РОЗВИТКУ ПЛОДА У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ВАГІТНИХ (огляд літератури)

Вагітність, яка настала у ВІЛ-інфікованої жінки, відноситься до вагітності високого ступеня ризику, оскільки є загрозовою з виникнення різноманітних акушерських ускладнень та розвитку патологічних станів плода.

У сучасній медицині акушерські патології, що зумовлюють високий рівень материнської і перинатальної захворюваності і смертності, виділені в групу «великих акушерських синдромів» - Great Obstetrical Syndromes. Цей термін увійшов в широку клінічну практику після опублікування в 2009 р. робіт G. C. Di Renzo і R. Romero [80,167].

До групи «великих акушерських синдромів» належать: прееклампсія, затримка розвитку плода (ЗРП), передчасний розрив плодових оболонок; передчасні пологи, внутрішньоутробна загибель плода, звичне невиношування вагітності. Ці стани об'єднані в одну групу за ознакою спільного патогенезу [27,98].

До основних етіологічних факторів великих акушерських синдромів відносять дефекти плацентації, оксидативний і нітрозативний стрес, запалення специфічної і неспецифічної етіології, імунологічна дизреактивність, гормональні відхилення, генетичні та епігенетичні фактори. Недостатність плацентарних ростових факторів і дисбаланс між ангіогенними і антиангіогенними факторами може призвести до неадекватного ангіогенезу, тромбозу та/або неадекватної фізіологічної трансформації спіральних артерій, до гіпоксії-ішемії плаценти і матки, переривання вагітності, дистресу плода і ЗРП [2,12,43,69,83,123].

Всесвітня Організація охорони здоров'я (ВООЗ) і Об'єднана програма Організації Об'єднаних Націй з ВІЛ/СНІДу (ЮНЕЙДС) характеризують сучасну ситуацію з ВІЛ- інфекції в світі, як пандемію з катастрофічними

демографічними наслідками для усіх країн за умови відсутності ефективних стратегій у її подоланні. Епідемія ВІЛ в Україні оцінюється як друга за величиною у Східній Європі та Центральній Азії [20, 31, 55, 93].

Враховуючи статистичні дані Державної установи «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України» та Державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського Національної академії медичних наук України», ВІЛ-інфекція залишається однією з актуальних проблем і в Україні [18,20].

За період 1987- вересень 2017 рр., в Україні офіційно зареєстровано 310 680 випадків ВІЛ-інфекції серед громадян України, у тому числі 99 694 випадки захворювання на СНІД та 43 958 випадків смерті від захворювань, зумовлених СНІДом. Станом на 01.10.2017 р. під медичним наглядом у закладах охорони здоров'я служби СНІДу перебувало 139394 ВІЛ-інфікованих осіб та 42 666 хворих на СНІД. У 2019 році вперше у житті діагноз ВІЛ-інфекції був встановлений 16357 громадянам України, це більше на 27% порівняно з 2015 роком, коли було зареєстровано близько 13 тисяч випадків [19,20].

Протягом останніх років спостерігається зростання кількості ВІЛ - інфікованих жінок переважно репродуктивного віку [34,35]. Сучасні тенденції розвитку епідемічного процесу ВІЛ – інфекції в Україні, як і в світі, свідчать про «фемінізацію» епідемії, яка характеризується збільшенням частки ВІЛ-інфікованих жінок серед загальної кількості ВІЛ – інфікованих пацієнтів (з 43,6 % у 2010 р. до 44,2 % у 2014 р.) та статевого шляху передачі ВІЛ-інфекції, який став домінуючим для жінок з 2007 р. (з 55,5 % у 2010 р. до 69,2 % у 2014 р. та 73,6% у 2019 р.). При цьому зростає кількість та відносна частка жінок з встановленим ВІЛ-позитивним статусом до вагітності – з 54,2% у 2017 році до 65,2% у 2019 році [18,20,39].

В 2018 г. в Україні у 49,4% жінок ВІЛ-інфекція виявлена вперше під час вагітності, пологів або після пологів; 50,6% вагітних знали свій ВІЛ-позитивний статус до вагітності. Відсоток таких жінок збільшується щорічно.

Кількість ВІЛ-позитивних вагітних, за ними ДУ «Центр громадського здоров'я України» склала 2814 (2016 р.), 2606 (2017 р.), 2414 (2018 р.), 2203 (2019 р.) [20].

Перебіг вагітності у ВІЛ-інфікованих жінок часто буває ускладненим. Вірус імунодефіциту людини призводить до перинатального інфікування плода та новонародженого в 21-40 % випадків, може несприятливо впливати на перебіг вагітності, пологів, а також погіршувати стан здоров'я матері [1,4,7,24].

В період вагітності навіть при фізіологічному її перебігу спостерігається імуносупресія [11,15]. В першому триместрі вагітності знижуються рівні імуноглобулінів, компонентів системи комплементу, значно послаблюється клітинний імунітет. Ці природні зміни дають підстави для припущення, що у ВІЛ-інфікованих жінок вагітність може прискорити розвиток ВІЛ-інфекції в СНІД. Деякі дослідження про перебіг вагітності у ВІЛ-інфікованих ніби підтверджували цю думку [25,31,40,47]. Однак дослідження інших вчених це припущення не підтвердили.

Ускладнення вагітності у ВІЛ-інфікованих жінок визначаються широким спектром обтяжливих факторів, що безпосередньо не пов'язані з ВІЛ-інфекцією, однак часто її супроводжують (наявність інфекцій, що передаються статевим шляхом, вживання наркотичних засобів, незбалансоване харчування, низький рівень матеріального забезпечення), а також патологічних процесів, якими ускладнюється ВІЛ-інфекція (онкологічні захворювання, опортуністичні інфекції) [16,19,45]. Проте, в низці досліджень спостерігається несприятливий результат вагітності у ВІЛ-інфікованих, зокрема й ускладнення як на ранніх, так і на пізніх термінах вагітності [34,47,100,118].

Інфекційний процес відіграє важливу роль у розвитку ускладнень вагітності (самовільний аборт, вагітність, що не розвивається, плацентарна недостатність, затримка розвитку плода і його гіпоксія, вади розвитку плода, передчасні пологи, аномалії передлежання плаценти, внутрішньоутробне

інфікування та антенатальна загибель плода) та пологів (несвоєчасне вилиття навколоплідних вод, аномалії родової діяльності, гостра гіпоксія плода, аномалії відокремлення посліду, кровотечі). Водночас, стан вагітності нерідко несприятливо позначається на самому інфекційному процесі, призводить до загострення хронічних інфекцій, збільшення небезпеки виникнення ускладнених форм захворювання [116].

До теперішнього часу зібрано відносно мало даних про особливості перебігу вагітності і пологів у ВІЛ-інфікованих жінок, що дає підстави розглядати і ставитись до даного питання не лише як до акушерської, а й серйозної соціальної, психологічної проблеми, яка потребує свого подальшого вивчення та розробки напрямків її вирішення [31].

Найчастішими ускладненнями вагітності при ВІЛ-інфекції, за даними різних авторів, є загроза переривання вагітності, анемія різного ступеня тяжкості, преєклампсія, багатоводдя, маловоддя, передчасні пологи, плацентарна дисфункція, яка призводить до формування ЗРП [112].

За даними Сидорова І.С., Кулакова В.І., Макарова І.О., найбільш часті акушерські та перинатальні ускладнення у ВІЛ-інфікованих вагітних є генітальний кандидоз 30%, передчасні пологи 14,8%, затримка розвитку плода 10,2%, анемія 4,6%, захворювання сечостатевої системи 2,6%, генітальний герпес 2,1% [24,25,104].

На ранньому етапі вагітності під впливом одного або кількох пошкоджуючих чинників відбувається активація функції плаценти і посилення компенсаторних процесів. Однак за тривалого або повторного патогенного впливу (наприклад, хронічної рецидивуючої інфекції) надмірна активація діяльності плаценти і напруження всіх компенсаторних механізмів змінюється зривом компенсації, стадією дезорганізації і пригніченням основних її функцій з розвитком деструктивних процесів [2,9,64]. Розвивається плацентарна дисфункція. До особливостей плацентарної дисфункції при інфекційно-запальних захворюваннях належать: розлади

метаболізму, глибокі циркуляторні порушення в системі мати — плацента — плід [26,39].

В основі більшості порушень перебігу вагітності при ВІЛ-інфекції лежить ураження плаценти у вигляді зміни трофобласту, децидуальних клітин, ендотелію й клітин строми ворсин. У ворсинчастому хоріоні виявляють васкулопатії з утворенням фібринових тромбів, дифузною лімфоїдною інфільтрацією і набряком строми ворсин [50,51].

При інфекційній патології, зокрема при ВІЛ-інфекції, в плацентарній тканині завжди проявляються ознаки хронічної плацентарної недостатності з різного ступеня вираженості неспецифічними інволютивно-дистрофічними змінами і гострими циркуляторними розладами. У ВІЛ - інфікованих вагітних в плацентарній тканині відмічається структурна зміна сінцитіо-капілярної мембрани в поєднанні з функціональними порушеннями в ендотеліоцитах і плацентарних макрофагах. Провідним механізмом плацентарної недостатності при ВІЛ-інфекції є плацентарно-мембранний, який характеризується зниженням здатності плацентарної мембрани до транспорту метаболітів [50,51, 62,68, 77].

Важливою формою патології плаценти при ЗРП є плацентарна дисфункція, формування якої найбільшою мірою зумовлено запальними процесами, характер змін яких залежить від терміну, шляху зараження та стадії ВІЛ-інфекції. Плацентарна дисфункція призводить до порушення транспортної, пластичної та гормональної функції плаценти. Функція плаценти стає неадекватною потребам плода, що призводить до ЗРП, перинатальної енцефалопатії, внутрішньоутробної гіпоксії з реалізацією в асфіксію новонародженого [119].

Частота плацентарної дисфункції, за даними різних авторів, коливається від 20 до 50%. В Україні частота даного ускладнення вагітності становить від 3% до 24% серед доношених і від 18% до 46% серед недоношених новонароджених [14,15]. У теперішній час спостерігається зростання частоти ЗРП, що пов'язано зі збільшенням ролі екстрагенітальної

патології в розвитку плацентарної дисфункції та вдосконаленням антенатальної діагностики даної патології [32,38].

Щорічно затримка розвитку плода виникає у 20-30 мільйонів новонароджених по всьому світу [44]. Затримка розвитку плода є причиною перинатальної захворюваності, перинатальної смертності та віддалених порушень розвитку новонароджених та дітей раннього віку [66].

ЗРП є другою причиною перинатальної смертності після недоношеності. Перинатальна смертність при ЗРП у 6 – 10 разів вище, ніж у дітей з нормальними масо-ростовими параметрами. У мертвонароджених, що народилися вчасно, у 26% випадків реєструється ЗРП, а у народжених передчасно – у 53%. Близько третини дітей із ЗРП, які народжені живими, мають високу ймовірність порушення неврологічного та фізичного розвитку, що вимагає тривалого диспансерного спостереження та проведення коригуючої терапії. Таким чином, ЗРП є одним із патологічних станів, які вимагають інтенсивного спостереження як у допологовому періоді, так і після пологів [70,74].

Доведено, що ступінь тяжкості ЗРП залежить від виду етіологічного фактора, терміну вагітності, в якому він впливав на плід, а також тривалості впливу [110,114]. Актуальним залишається питання про залежність формування ЗРП від стадії ВІЛ-інфекції, вірусного навантаження, призначеної схеми антиретровірусної терапії та тривалості лікування.

Зараження ВІЛ-інфекцією плода або новонародженого призводить до розвитку у нього імунодефіциту, який відрізняється від такого у дорослих. До 5 років життя СНІД розвивається у 80% дітей, інфікованих ВІЛ перинатально. Першими ознаками внутрішньоутробної ВІЛ-інфекції є гіпотрофія (у 75% випадків) та неврологічна симптоматика (50-70%). Після народження приєднуються упорна діарея, лімфаденопатія (90%), гепатоспленомегалія (85%), кандидоз ротової порожнини (50%), затримка розвитку (60%). Часто діагностують хронічні пневмонії та рецидивуючі інфекції [112].

Існує кілька теорій формування ЗРП. Однією з них є теорія порушення клітинного росту. При патологічному впливі у фазу гіперплазії відбувається абсолютне зменшення кількості клітин, які надалі не відновлюються. Результатом цих процесів є зміна всіх фетометричних параметрів плода. Кількість клітин знижується на 15–40% у всіх органах і тканинах, і розвивається симетрична форма ЗРП. Ситуація, яка найчастіше описана, виникає при наявності генетичних порушень, вад розвитку, різкому обмеженні харчування, а також при впливі патогенних факторів та інфекційних агентів у ранні терміни вагітності, тобто в стадії органогенезу. В цілому до 10% всіх випадків ЗРП обумовлені наявністю у плода хромосомних і нехромосомних аномалій і вроджених вад розвитку. Ще 10% виникають як наслідок внутрішньоутробних інфекційних уражень.

Якщо патогенний фактор впливав у більш пізні терміни вагітності, в II або III фазу клітинного росту, відбувається зменшення розмірів клітин, але не їх кількості. ЗРП формується внаслідок зменшення маси паренхіматозних органів і підшкірно-жирової клітковини, як правило, у вигляді асиметричної форми. Найбільш частою причиною асиметричної форми ЗРП є екстрагенітальні захворювання матері й ранній розвиток прееклампсії [113].

Розрізняють два механізми формування асиметричної форми ЗРП. У першу чергу відбувається зменшення розміру печінки за підвищеної витрати глікогену внаслідок обмеження доставки до плода поживних речовин. У результаті зменшується діаметр живота плода при збереженій довжині й нормальних розмірах голови. Другий механізм, це підвищення резистентності судинної мережі плаценти, внаслідок чого підвищується навантаження на праві відділи серця, збільшується скидання в ліві відділи через фізіологічні судинні шунти (овальне вікно, артеріальна протока) і розвивається ефект захисту мозку (brain sparing effect). У цих умовах верхня частина тулуба і, головне, мозок краще забезпечуються киснем і живильними речовинами, що перешкоджає зменшенню кількості та розмірів нейронів [107,108,110,113].

Встановлено, що найбільш частою причиною порушення стану плода під час вагітності, у тому числі й головною причиною ЗРП, є плацентарна дисфункція. Від 20 до 30 % всіх випадків ЗРП розвиваються на тлі цього ускладнення. Абсолютне або відносне зменшення плацентарної маси впливає на кількість поживних речовин, що одержує плід, характер газообміну, ендокринну та метаболічну функцію плаценти й сприяє розвитку ЗРП.

До істинно патологічних відносять зміни, що свідчать про розлад кровообігу в материнській і плодовій частині плаценти: склероз і фібриноїдні зміни синцитія, набряк строми ворсин хоріона, розростання сполучної тканини. При цьому інволютивно-регресивні процеси призводять до розвитку легких форм ЗРП, а деструктивно-некротичні – до розвитку важких форм.

Однак, багато аспектів особливостей матково-плацентарно-плодового кровообігу при різних патологічних станах плода залишаються ще недостатньо з'ясованими й вимагають подальшого вивчення [111,115,121].

Як показали дослідження останніх років, у патогенезі ускладнень гестації, зокрема преєклампсії і ЗРП, важливу роль відіграє дисфункція ендотелію маткових судин та судин організму майбутньої матері в цілому. Плацентарна гіперперфузія при ЗРП має подвійний генез – недостатність другої хвилі інвазії цитотрофобласту в устя спіральних артерій (14-17 тиждень вагітності) та неповноцінна морфофункціональна перебудова спіральних артерій. Частина спіральних артерій при ЗРП зберігає свій м'язовий шар та здатність до спазму у відповідь на ендо- та екзогенні стимули (вазоконстриктори ендотеліального походження), що призводить до плацентарної ішемії в результаті плацентарної гіперперфузії з порушенням темпів росту плода [10,17,28,29].

У другому триместрі вагітності при ЗРП відмічено зниження рівня таких відомих вазоділататорів в плацентарній системі як оксид азоту (NO) та Е – селектину та підвищення рівня ендотелін – 1 – вазоконстриктору ендотеліального походження, що призводить до порушення

фетоплацентарного кровотоку внаслідок переваги вазоконстрикторної складової [21,41,49,52,53,87,119].

З накопиченням даних про існування факторів росту (GF), з'явився новий напрямок в вивченні патогенезу плацентарної дисфункції. Growth factors – це клітинні поліпептиди, які мають здатність стимулювати або пригнічувати зростання тканин [65,73,81,131]. Зміна в продукції та функціонуванні GF, що чинять вплив на розвиток плаценти, призводять до порушення морфології, а далі й функції плаценти та розвитку ЗРП [76,78].

Існують наукові дані про зв'язок психічного стресу під час вагітності з низькою масою тіла новонароджених і з передчасними пологамі (N.Dole et al., 2003). Маса тіла немовляти вважається «золотим стандартом» загальної оцінки результату вагітності. Стрес та розлади настрою під час вагітності підвищують ризик акушерської патології – ускладнень перебігу вагітності та пологів [95,120].

За своєю соціально-економічною та медичною значимістю ВІЛ-інфекція займає одне з провідних місць в інфекційній патології в усьому світі, а за рівнем психологічного стресу – перше місце. За даними соціального анамнезу відомо, що ВІЛ-інфіковані жінки мають більш низький рівень освіти, рідше мають роботу, частіше є незаміжніми і займають більш низьке соціально-економічне становище, ніж умовно здорові жінки. Більша частка жінок дізнається про свій ВІЛ-статус під час вагітності [15].

Психоемоційні порушення, які відмічаються у ВІЛ-позитивних жінок, вкрай різноманітні. Одне з провідних місць серед них займають розлади емоційної сфери. За даними закордонних дослідників, у ВІЛ-інфікованих жінок у 2-4 рази вищий ризик великого депресивного розладу, ніж у неінфікованих. Італійські автори виявили депресивні розлади у 24,0% ВІЛ-інфікованих, когнітивні порушення – у 12,0%. За даними N. A. Coorperman, J. M. Simoni, суїцидальні думки виникали у 27,0% ВІЛ-інфікованих жінок протягом першого тижня та у 42,0% – протягом першого місяця після встановлення їм цього діагнозу [12,46,75,86,92].

Клінічні прояви депресії при ВІЛ-інфікуванні є результатом взаємодії психогенних, ендогенних факторів та органічних уражень центральної нервової системи внаслідок дії вірусу та імунних порушень. Одні дослідники відмічають зв'язок афективних порушень з психотравмуючими факторами (безробіття, відсутність сім'ї та соціальної підтримки, погіршення самопочуття, виражений больовий синдром), другі – з наявністю подібних порушень в анамнезі та, можливо, до інфікування ВІЛ, треті – з імунологічними показниками (CD4, вірусне навантаження та інші), які вказують на тяжкість проявів ВІЛ [94].

У теперішній час особливий інтерес у науковців медичної сфери виникає у вивченні психоемоційних, стресових факторів на розвиток ускладнень вагітності. Важливе питання, яке прагнуть вирішити закордонні та вітчизняні науковці-медики – психоемоційний стрес є результатом чи причиною тих чи інших порушень вагітності. Під впливом ВІЛ-інфекції у центральній нервовій системі можуть розвиватися опортуністичні інфекції, які приводять до підгострої енцефалопатії, що називається ВІЛ-енцефалопатією, або СНІД-дементним комплексом. Ці порушення зазвичай спостерігаються на пізніх стадіях ВІЛ [92].

Стрес вкрай негативно впливає на стан ВІЛ-інфікованих. Він прискорює розвиток хвороби і знижує дієвість антивірусних препаратів. У своїх дослідженнях американські вчені з'ясували, що при стресі відбувається підвищення рівня гормону норадреналіну в крові, а цей гормон значно збільшує активність вірусу і призводить до прискореного його розмноження [23,32,67,94].

Незважаючи на уявну простоту, діагностика ЗРП є однією з найбільш складних в акушерстві. Враховуючи досить широкий спектр етіологічних факторів, ретроспективний аналіз свідчить, що майже в 50 % випадків ЗРП етіологічний чинник встановити не вдається. Отже, усі вагітні повинні проходити ретельне клінічне, інструментальне та лабораторне обстеження.

Ці методи вирішують різні завдання, але в комплексі надають максимальну інформацію про стан плода.

Сучасна діагностика ЗРП перш за все ґрунтується на даних ультразвукової фетометрії. Для більш точного встановлення терміну вагітності й поліпшення діагностики ЗРП при ехографії слід користуватися регіональними нормативами. З нормативних показників, які найчастіше включаються в акушерські програми ультразвукових діагностичних приладів, відомі нормативи F.Hadlock та ін.(1984) [48].

Точність діагностики ЗРП підвищує оцінка різних індексів, наприклад, відношення біпаріетального розміру до довжини стегнової кістки, окружності голови до окружності живота, довжини стегнової кістки до окружності живота, виражених у відсотках. У сучасних ультразвукових апаратах ці індекси обчислюються автоматично, та їх значення співвідносяться з нормативними даними. Індекси мають важливе клінічне значення для диференційної діагностики форм ЗРП [89].

Частота вад розвитку при ЗРП у середньому становить 23%, а частота ЗРП у плодів із діагностованими вадами сягає 20%. Частота хромосомних аномалій при наявності ЗРП варіює від 3 до 19%, а хромосомні синдроми супроводжують ЗРП у плодів у 2–45% випадків. Чим раніше виявляється ЗРП, тим частіше у плода можна виявити хромосомну патологію й вади розвитку. За даними зарубіжних досліджень, при діагностиці ЗРП на 18–25 тижні частота грубої хромосомної патології становить 38%, після 25 тижнів – від 10 до 15%. При внутрішньоутробному вірусному ураженні виявлення затримки росту плода варіює від 19 до 25%.

В сучасному акушерстві для діагностики ЗРП використовують наступні інструментальні методи дослідження: фетометрія, оцінка кількості навколоплідних вод, плацентометрія, оцінка ступені зрілості плаценти, доплерографія, обчислюють індекси судинного опору (ICO), кардіотокографія, біофізичний профіль плода.

Численні дослідження показали зв'язок між випередженням ступеня зрілості плаценти й частотою народження дітей з малою масою, тобто випередження ступеня зрілості плаценти може бути прогностичним фактором розвитку ЗРП, а ЗРП – супроводжуватися випередженням ступеня зрілості плаценти. Частота випередження ступеня зрілості плаценти при ЗРП, за даними літератури, становить від 20 до 89% [88,97].

При ЗРП, що виникає на тлі плацентарної недостатності, знижується діастолічна швидкість кровотока в артеріях пуповини, що виражається в збільшенні індексу судинного опору порівняно з нормою для даного терміну вагітності. Морфологічним субстратом зниження діастолічної швидкості кровотоку та підвищення судинного опору плаценти при ЗРП є ураження мікросудин ворсин хоріона. При прогресуванні плацентарної дисфункції й наростанні тяжкості судинних змін діастолічний кровотік у артеріях пуповини може досягати нульових значень або ставати ретроградним. Такі значення показників кровотока належать до критичних [105,106].

Окрім оцінки кровотоку в артеріях пуповини у плодів із ЗРП проводять доплерівське дослідження в грудному відділі аорти та судинах головного мозку плода. Останньою стадією порушень стану плода при ЗРП є поява ознак серцевої недостатності, тобто розширення серця, порушення внутрішньо-серцевої гемодинаміки й трикуспідальної регургітації. Механізм судинних змін при ЗРП, який описано, вимагає оцінки не тільки артеріального кровотока, але й кровотока у венах, оскільки поява венозних змін є ознакою розвитку декомпенсації та погіршення прогнозу для життя та здоров'я плода. Прогнозувати несприятливі перинатальні наслідки при ЗРП за допомогою оцінки венозного кровотока можливо з чутливістю 80% і специфічністю 90% [76,125].

Для діагностики порушення матково-плацентарного кровообігу проводять дослідження маткових артерій з двох боків. Допплерографія маткових артерій має високу прогностичну цінність. При зниженні кровотоку в цих судинах наприкінці II триместру вагітності передбачувана частота

виникнення синдрому ЗРП у III триместрі вагітності становить від 11,5 % до 22,0% [103].

Оцінка КТГ, зокрема при ЗРП, включає аналіз базальної частоти серцевих скорочень, варіабельності й минутих змін (акцелерацій і децелерацій). Основні параметри КТГ визначаються терміном вагітності, зрілістю й функціональним станом ЦНС плода та насиченістю тканин киснем.

У теперішній час все більше вчених присвячують свої дослідження пошуку нових сучасних маркерів плацентарної дисфункції та визначення їх ролі в виникненні зазначеної патології.

Найбільш актуальними в сучасному акушерстві є вивчення рівня та співвідношення гормонів плаценти (плацентарний лактоген, E_3), плацентарних білків (трофобластичний $\beta 1$ -глобулін (ТБГ), плацентарний $\alpha 1$ -мікроглобулін (ПАМГ), $\alpha 2$ -мікроглобулін фертильності (АМГФ)), виявлення маркерів ендотеліальної дисфункції, факторів росту (PLGF, VEGF, ендотелін – 1, фібрoneктин, інсуліноподібний фактор росту I, епідермальний фактор росту), системної продукції цитокінів, TNF- α , IL-1, IL-4, IFN – γ , АФП, рівень стресових гормонів (кортизол, адреналін, норадреналін, пролактин, ТТГ), білки апоптозу (Bcl-2), рівень антифосфоліпідних антитіл та їх ко-факторів, які дозволяють прогнозувати розвиток ЗРП та ступінь його тяжкості.

Ступінь тяжкості ЗРП напряму пов'язані з метаболічними змінами у вагітних, що дозволяє використовувати інтегральні біохімічні маркери (концентрацію лактату, глюкози, АТФ, антиоксидантну активність крові та ін.) в якості критеріїв оцінки стану плода [14].

Результати останніх досліджень показують нову роль епітеліального мембранного білка (EMR-2) в регуляції функції трофобласта та судинного розвитку у мишей та людей і свідчать про те, що це може бути новим біомаркером в діагностиці плацентарної дисфункції [175].

На сучасному етапі все більше значення в розвитку ЗРП надається імунним порушенням в організмі жінки, які сприяють ушкодженню судин

плаценти, внаслідок чого порушується матково-плацентарний кровообіг [169]. Одним з механізмів розвитку цієї патології є зміна імунної відповіді материнського організму як у периферійній крові, так і в децидуальній оболонці плаценти, що супроводжується порушенням процесів активації імунокомпетентних клітин і їхньої міжклітинної взаємодії [56].

Вивчення динаміки зміни концентрації плацентарних білків під час фізіологічної вагітності й при ЗРП має велике значення з метою прогнозування й діагностики ступеня розвитку ЗРП [57,58,60].

Визначення АФП використовується для діагностики плацентарної дисфункції, страждання внутрішньоутробного плода, ускладнень вагітності [79,133]. За даними низки авторів, збільшення рівня АФП у другому й третьому триместрах вагітності є прогностичною ознакою для несприятливого результату вагітності: зростає частота передчасних пологів, ЗРП, маловоддя, антенатальна загибель плода тощо [124].

У випадку наявності АФС та/або генетичної тромбофілії під час вагітності в III триместрі може спостерігатися затримка внутрішньоутробного розвитку плода, прееклампсія, передчасне відшарування нормально розміщеної плаценти, передчасні пологи, рання неонатальна смерть морфологічно нормального новонародженого. Клінічні ситуації в акушерстві, які диктують необхідність визначення антифосфоліпідних антитіл, є, в той же час, показанням для виявлення можливих прихованих генетичних форм тромбофілії (мутація FVLeiden, мутація MTHFR C677T, мутація протромбіну G20210A тощо). Терапія низькомолекулярними гепаринами вагітних з АФС і генетичною тромбофілією, профілактика ендотеліопатії дозволяє попередити розвиток катастрофічних форм АФС, венозних і артеріальних тромбозів і типових акушерських ускладнень, які в сучасному акушерстві виділені у «великі акушерські синдроми» [8].

Незважаючи на успіхи сучасної медицини, на теперішній час при вагітності діагностується тільки половина всіх випадків ЗРП. Різні критерії

розвитку плода, які існують, не дозволяють діагностувати ЗРП на ранніх термінах вагітності, а профілактичні заходи не проводяться, тому що відсутні доклінічні маркери. Усе вищевикладене вказує на необхідність подальшого вдосконалення способів діагностики та профілактики даної акушерської патології, особливо у вагітних високого ступеня ризику, до якої відносять вагітність у ВІЛ-інфікованих жінок.

Необхідність проведення своєчасної профілактики обумовлена тим, що найбільш інтенсивне збільшення розмірів плода відбувається в I й II триместрах вагітності, і вже на 28-й тиждень гестації завершується 90% усього процесу росту. У зв'язку з цим найбільш ефективними при ЗРП є профілактичні заходи, що проведені в період максимального росту й розвитку плода [30,72,91].

На сьогодні акцент перинатальної допомоги зміщується в бік попередження розвитку плацентарної дисфункції й затримки розвитку плода. Тому особливо важливим є пошук безпечних й ефективних засобів профілактики цієї патології у жінок з вагітністю високого ризику.

До найбільш поширених методів профілактики виникнення ЗРП відносять зміну способу життя, відмову від шкідливих звичок, збалансоване харчування, лікування інфекційних та супутніх екстрагенітальних захворювань у вагітних.

За даними вітчизняних авторів, профілактику плацентарної дисфункції пропонується забезпечити призначенням вазоактивних засобів у критичні терміни вагітності [17,27,30].

Призначення ацетилсаліцилової кислоти до 16 тижня вагітності та використання низькомолекулярного гепарину у жінок з особливо високим ризиком розвитку ускладнень вагітності внаслідок плацентарної дисфункції може значно знизити ризик перинатальної смертності, передчасних пологів та ЗРП [39,44,69].

Враховуючи високу розповсюдженість ВІЛ-інфекції у вагітних в Україні та світі, актуальним є вивчення частоти ризику виникнення затримки

розвитку плода у ВІЛ-інфікованих вагітних, виділення найбільш вагомих факторів ризику, залежності від стану імунітету матері, вірусного навантаження та термінів і режимів проведення АРТ.

Таким чином, проблема ЗРП у ВІЛ-інфікованих вагітних залишається актуальною в сучасній медицині та враховуючи свою соціальну значущість вимагає подальших досліджень в аспекті вивчення патогенезу, ранньої діагностики та профілактики зазначеної патології.

Результати даного розділу опубліковані в роботах:

Савченко С.Є., Коломійченко С.Є., Онищик Л.М. Затримка росту плода у ВІЛ-інфікованих вагітних: особливості патогенезу, діагностики та профілактики (огляд літератури) // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України – 2018 – випуск 1(41) – С.124-13.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ. ХАРАКТЕРИСТИКА ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУП.

2.1 **Методологія дослідження. Клінічна характеристика досліджуваних груп.**

Дисертаційна робота проводилась протягом 2016-2020 рр. на кафедрі акушерства, гінекології та репродуктології Українського державного інституту репродуктології НМАПО імені П. Л. Шупика, клінічною базою якої є жіноча консультація та інфекційне акушерське відділення Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини (КМЦРПМ).

Дослідження здійснювали за умов дотримання основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участі людини, Настанови з клінічних досліджень МОЗ України «Лікарські засоби. Належна клінічна практика СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008», наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009р. «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики» з відповідними змінами та доповненнями згідно наказу МОЗ України від 01.10.2015 № 639 «Про внесення змін до Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 08 грудня 2015 р. за № 520/27965.

Безпека для пацієнтів забезпечувалася кваліфікацією спеціалістів, сучасними методами діагностики, які здійснювались за уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Профілактика передачі ВІЛ від матері до дитини» розробленим з урахуванням сучасних вимог доказової медицини та затвердженим наказом МОЗ України 16.05.2016 № 449.

Гіпотеза нашого дослідження полягала у наступному: визначення додаткових факторів ризику виникнення плацентарної дисфункції дозволить виділити патогенетичні ланки формування затримки розвитку плода у вагітних жінок з ВІЛ-інфекцією, а своєчасна діагностика та комплексна профілактика визначених станів дозволить знизити частоту ЗРП у ВІЛ-інфікованих вагітних.

Критерії включення:

- ВІЛ-інфіковані вагітні із затримкою розвитку плода;
- ВІЛ-інфіковані вагітні без затримки розвитку плода;
- Вагітні без ВІЛ-інфекції та іншої важкої інфекційної та соматичної патології;
- Вік від 18 до 45 років.

Критерії невключення досліджуваних:

- Вік до 18 років та старше 45;
- Хромосомні аномалії плода;
- Багатоплідна вагітність;
- Вагітність, що настала після ДРТ.

Критерії виключення досліджуваних із дослідження:

- відмова від участі в дослідженні (припинення отримання вагітними певного лікарського засобу/лікування в ході дослідження), а також процедури, що регламентують це виключення;
- недотримання рекомендацій лікаря;
- неявка на контрольний візит.

Наша гіпотеза передбачала застосування такої методології (дизайн дослідження):

I етап. Проведення ретроспективного аналізу медичної документації, а саме обмінної карти вагітної та історії пологів ВІЛ-інфікованих вагітних та роділь без ЗРП (n=356), ВІЛ-інфікованих вагітних та роділь з ЗРП (n=112), вагітних та роділь без ВІЛ та іншої тяжкої інфекційної та соматичної

патології (n=360) з детальним вивченням анамнезу життя, віку, стадії основного захворювання, індексу маси тіла, особливостей гінекологічного та акушерського анамнезу, перенесених захворювань, сімейний стан, особливість перебігу вагітності та пологів, стан новонароджених.

II етап. Проспективне дослідження мало на меті визначення додаткових факторів ризику виникнення ЗРП у вагітних з ВІЛ-інфекцією. До дослідження було включено 74 вагітних жінки з ВІЛ – інфекцією. Основна група включала 36 ВІЛ-інфікованих вагітних та роділь з ЗРП. Групу порівняння склали 38 ВІЛ-інфікованих вагітних та роділь без ЗРП. Контрольна група – 36 вагітних та роділь без ВІЛ та іншої тяжкої інфекційної і соматичної патології.

III етап. Розробка на основі отриманих на попередніх етапах результатів комплексу діагностичних та лікувально-профілактичних заходів. Розроблена тактика акушера-гінеколога для діагностики та корекції плацентарної дисфункції у ВІЛ-інфікованих вагітних з метою профілактики виникнення та прогресування затримки розвитку плода. Проведено оцінку ефективності запропонованого методу профілактики ЗРП у ВІЛ-інфікованих вагітних. В основну групу методом рандомізації відібрано 34 вагітні жінки з ВІЛ-інфекцією та виявленими факторами ризику виникнення ЗРП, яким проводилась профілактика ЗРП згідно розробленій методиці. Група порівняння – 32 вагітні жінки з ВІЛ-інфекцією та виявленими факторами ризику виникнення ЗРП, ведення вагітності яких проводилось згідно діючих протоколів. У вагітних проводилось динамічне спостереження за рівнем тривоги, перебігом вагітності та пологів на фоні призначеної корекції.

До профілактичного комплексу рекомендовано включити консультацію психолога, роботу з ВІЛ-інфікованими вагітними в групі відповідального батьківства для зниження рівня тривоги та медикаментозну корекцію за допомогою препарату, що містить магнію лактату дигідрату 470 мг та піридоксину гідрохлориду по 1 таблетці 3 рази на добу. ВІЛ-інфікованим вагітним з підвищеним рівнем РФМК та фібриногену проводилась

консультація гематологом з подальшим призначенням низькомолекулярного гепарину в профілактичній дозі 400 мг еноксапарину натрію підшкірно один раз на добу протягом трьох тижнів з подальшим динамічним контролем рівнів РФМК та фібриногену до 12 тижня вагітності, після 12 тижня – сулодексид по 250 ЛО двічі на добу до 36 тижня вагітності з динамічним контролем лабораторних показників. При визначенні недостатності вітаміну Д призначали 2000 ОД, при дефіциті - 4000 МО вітаміну Д на добу з контролем даного показника 1 раз на три місяці. При виявленні бактеріального вагінозу та/або вагінального кандидозу призначали вагінальні свічки, що містять метронідазол 500 мг та міконазолу нітрат 100 мг по 1 перед сном 7 днів. Усім ВІЛ-інфікованим вагітним при постановці на облік з метою профілактики виникнення плацентарної дисфункції призначали дідрогестерон по 10 мг тричі на добу до 20 тижня вагітності. Для нормалізації маси тіла рекомендовано збалансоване харчування та включення до раціону омега – 3 ПНЖК по 1000 мг на добу.

2.2. Клініко-лабораторні методи дослідження

Загальноклінічне обстеження вагітних досліджуваних груп виконували відповідно наказів МОЗ України: № 417 від 15.07.2011 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні, № 624 від 03.11.2008 «Нормальні пологи», № 782 від 29.12.2005 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги», № 900 від 27.12.2006 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги», № 977 від 27.12.2011 «Кесарів розтин».

При першому зверненні до жіночої консультації вагітним досліджуваних груп додатково проводили тест на визначення рівня тривоги за шкалою Бека, визначали рівень магнію, кортизолу, адреналіну, норадреналіну в сироватці крові, РФМК, фібриноген, рівень вітаміну Д та підраховували індекс маси тіла.

Для досягнення мети використовували анамнестичні дані, дані клінічного огляду, підрахунок індексу маси тіла, вивчали психоемоційний стан вагітних за допомогою анкетування з використанням шкали тривоги Бека, вивчали показники загального клінічного аналізу крові с визначенням рівня тромбоцитів, середнього об'єму тромбоцитів (MPV), проводили лабораторне дослідження системи гемостазу, рівні стресових гормонів – адреналін, норадреналін, кортизол, рівень вітаміну Д (25-гідроксивітамін D, 25-(ОН)D) в сироватці крові, показники гормональної функції плаценти – плацентарний лактоген, прогестерон, естріол, плацентарний фактор росту (PLGF). Проводили дослідження біоценозу піхви бактеріоскопічним та бактеріологічним методами, цитологічне дослідження епітелію шийки матки.

Досліджували морфофункціональну структуру плаценти та імуногістохімічні маркери ендотеліальної дисфункції плаценти (VEGF та CD31+).

Індекс маси тіла визначали до 12 тижня вагітності за формулою: $IMT = \text{маса тіла (кг)}/\text{ріст (м)}^2$. Інтерпретацію показників ІМТ проводили відповідно до рекомендацій ВООЗ: гострий дефіцит маси тіла $IMT < 16$, недостатня маса тіла - 16 - 18.5, норма -18.6 – 25, надлишкова маса тіла - 25.1 – 30, ожиріння першого ступеня - 30.1 – 35, ожиріння другого ступеня - 35.1 – 40, ожиріння третього ступеня > 40.1 .

Для оцінки наявності тривоги використовували шкалу Бека, яка є надійним інформативним способом самооцінки рівня тривоги. Шкала тривоги Бека - клінічна тестова методика, розроблена для скринінгу тривоги і оцінки ступеня її вираженості, є простим, зручним інструментом для оцінки ступеня вираженості тривожних розладів. Зазвичай шкалу використовують при профоглядах, коли необхідно виділити контингент, який потребує більш детального обстеження і консультації фахівця, в клінічній практиці, коли є підозра, що соматичний розлад коморбідний з тривогою. Опитувальник складається з 21 питань. Приблизний час тестування 0-10 хвилин. Кожен пункт включає один з типових симптомів тривоги, тілесних або психічних.

Кожен пункт оцінювався від 0 (симптом не турбував) до 3 (симптом турбував дуже сильно). Підрахунок проводиться простим підсумовуванням балів за всіма пунктами шкали (Додаток В).

Показники загального аналізу крові визначали за допомогою аналізатора крові гематологічного MindrayBC3200 із застосуванням реагентів виробника «Mindray». Зокрема в дослідженні проводили аналіз якісних показників тромбоцитів (PLT), що свідчать про їх адгезивно-агрегаційну функцію. Середній об'єм тромбоцитів (MPV) залежить від наявності в тромбоцитах біологічно активних речовин, які виявляють здатність клітин до агрегації. Доля мегалотромбоцитів в загальній кількості (P-LCR) збільшується при пришвидшенні тромбоцитоутворенні, відображає підвищення адгезивно-агрегаційної здатності тромбоцитів.

Оцінка стану системи гемостазу – фібриноген, АТ III визначали за допомогою аналізатора HelenaC2. Додатково визначали рівень фібриногену за методом Клауса – визначення рівня фібриногену за швидкості утворення згустку при додаванні надлишку тромбіну до розведеної плазми на автоматичному коагулометрі ACL-9000 фірми Instrumentation Laboratory.

Також проводили визначення РФМК за допомогою РФМК-тесту у венозній крові на 3,8% (0,109 моль/л) в цитраті натрію.

Рівень кортизолу встановлювали за допомогою методу ECLIA, матеріалом була венозна кров. Для проведення дослідження використовували аналізатор та тест системи Cobas 6000, RocheDiagnostics (Швейцарія).

Визначення рівня адреналіну та норадреналіну проводили за допомогою високоефективної рідинної хроматографії HPLC на хроматографі (HPLC(Agilent) з ECD), Agilent Technologies (США), Recipe.

Рівень вітаміну Д (25(OH)D) – 25-гідроксівітаміну Д в сироватці крові визначали методом ІФА за допомогою аналізатору та тест-системи EUROIMMUN (Німеччина).

Рівень магнію в сироватці крові визначали за допомогою аналізатору та тест-системи Cobas 6000; Roche Diagnostics (Швейцарія).

Визначення рівня плацентарного лактогену (Human placental lactogen (HPL) - маркеру функціонального стану плаценти проводили в динаміці методом ІФА за допомогою аналізатору та тест-системи ELISA, IBL (Німеччина), зниження рівня показників в порівнянні з референсними значеннями для даного терміну вагітності свідчило про дисфункцію плаценти, зниження рівня ПЛ більш ніж на 50% свідчило про формування вираженої плацентарної дисфункції та затримки розвитку плода.

Низький рівень естріолу, динаміка його зниження або різке зниження відображають наявність патології плода, зокрема затримку розвитку плода та порушення в фетоплацентарному комплексі – прогресуючу плацентарну дисфункцію. Метод дослідження - імунохімічний з хемілюмінесцентною детекцією (CLIA), аналізатор та тест-система Immulite.

Рівень прогестерону в сироватці крові визначали для оцінки функції плаценти та затримки розвитку плода за допомогою аналізатору та тест-системи Cobas 6000, RocheDiagnostics (Швейцарія).

Placental growth factor (PlGF) - глікопротеїн, належить до роду васкулоендотеліальних факторів росту (VEGF), гомологічний до VEGF. Основна функція представників даного роду— забезпечення ангіогенезу. Під час вагітності PlGF синтезується в плаценті, забезпечує ангіогенез плода. Визначається методом ІФА за допомогою аналізатору та тест системи ELISA, DEMEDITEC (Німеччина).

Лабораторну діагностику ВІЛ - інфекції у вагітних проведено згідно наказам МОЗ України з використанням ІФА; імуного блотингу; методів якісного та кількісного визначення РНК ВІЛ, експрес - діагностики ВІЛ-інфекції (тест - смужки).

Після інформованої добровільної згоди всім вагітним проводилась проста та розширена кольпоскопія, дослідження цервікальних мазків на флору та атипові клітини (PAP - тест), проводили бактеріоскопічний, бактеріологічний методи діагностики змін вагінальної мікрофлори, метод ПЛР для виявлення ДНК ВПЛ ВКР. Фарбування цитологічних препаратів

проводилось за Папаніколау в модифікації А.В. Руденко, Папенгейму і Романовському-Гимзе. Оцінка мазків проводилась згідно класифікації Рихтера (1976 р.), і The Bethesda system 2014 року.

Бактеріологічно підтверджували знаходження *Gardnerella* spp., дріжджеподібних грибів роду *Candida* spp. в піхві у титрі більше 10^4 КУО/мл, низький вміст або відсутність лактобактерій в складі мікробних асоціацій.

Діагноз затримка розвитку плода був встановлений згідно критеріїв наказу МОЗ України №782 від 29.12.2005р. Затримку розвитку плода діагностували у випадку відставання фетометричних показників на 2 тижні і більше у порівнянні з гестаційними нормами.

Діагностика плацентарної дисфункції проводилась на підставі наступних даних: ехографічних ознак затримки розвитку плода, структурних змін в плаценті у вигляді кальциноза, невідповідність ступені зрілості плаценти терміну гестації, особливостей будови пуповини (єдина артерія пуповини), зміни кількості навколоплідних вод у вигляді маловоддя.

Відповідність ступеня зрілості товщини плаценти гестаційній нормі проводили на підставі даних, отриманих Г.М. Савельєвою та співавт. (1991). За норму приймали плаценту: 0 ступінь– до 30 тижнів, I ступінь– 30-32 тижня, II– 34-36 тижнів, III– з 37-38 тижнів. Передчасну появу ознак зрілості плаценти розцінювали як прискорене її дозрівання. Для оцінки обсягу навколоплодових вод застосовували 4-х квадрантну методику J. Phelan та співавт. (1987) визначення індексу амніотичної рідини, який вважали «дуже низьким» при сумі 0-5,0 см; «низьким» – при сумі 5,1-8,0 см; «нормальним» – при сумі 8,1-18,0 см; «високим» – при сумі більш 18,0 см.

Крім того, були відзначені патологічні значення матково-плацентарно-плодового кровотоку за даними доплерометрії. Ультразвукове дослідження системи «мати-плацента-плід» проводили як в скринінгові терміни, так і в 28-32 та 34-36 тижнів, оцінювали ультрасонографічні дані (фетометрію, плацентометрію, оцінку кількості навколоплідних вод), проводили доплерометрію маткових судин, судин пуповини, середньої мозкової артерії

плода та венозній протоці. Ультрасонографічне дослідження проводили на апараті «Toshiba HD 11» (Японія) з використанням конвексного датчика частотою 3,5 мГц, D – режиму та режиму КДК. При цьому оцінювали аналіз кривих швидкостей кровотоку шляхом дослідження пульсаційного індексу (PI) в маткових артеріях (МА), артеріях пуповини (АП) і в середній мозковій артерії плода (СМА), венозній протоці (DV). Для оцінки стану гемодинаміки в системі мати – плацента - плід визначали індекс резистентності (IR) в маткових артеріях, артеріях пуповини, середньої мозкової артерії плода та венозній протоці.

Розрахунок індексу резистентності проводили за формулою:

$IR=(C-D)/C$, де C – систолічна швидкість кровоплину, D – кінцева діастолічна швидкість кровоплину.

Визначали церебро-плацентарне співвідношення (ЦПВ), яке дорівнювало відношенню IR в СМА до IR в АП. Ступінь важкості порушень кровотоку в артеріях оцінювали з використанням критеріїв М.В. Медведєва та Guidelines ISUOG, Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com).

В 32 тижні вагітності проводили кардіотокографічне дослідження. Використовувався фетальний монітор Philips Avalon FM20. Оцінювали базальний ритм, акцелерації і децелерації, а також амплітуду й частоту миттєвих осциляцій, використовуючи шкалу W. Fisher і співавт.

Макроскопічне та мікроскопічне дослідження посліду проводилось згідно стандартного протоколу опису (наказ МОЗ України «Про удосконалення дитячої патологоанатомічної служби» від 19 серпня 2004 р. №417). При патоморфологічному дослідженні проводився забір матеріалу із пуповини, плодових оболонок та тканини плаценти з різних ділянок які фіксували в 10%-му розчині нейтрального забуференого формаліну (рН 7,4) протягом 24-36 годин. З парафінових блоків на ротаційному мікротомі НМ 325 (ThermoShandon, Англія) виготовляли серійні гістологічні зрізи завтовшки 4-5 мкм, які потім забарвлювали гематоксиліном та еозином.

Для визначення статусу судинного компоненту посліду проводили імуногістохімічне дослідження (ІГХД). Для високотемпературної обробки епітопів антигенів застосовували цитратний буфер з рН6, EDTA буфер, рН8. Для оцінки судинного компоненту, стану ендотелію судин застосовано моноклональні антитіла (МАТ) до фактору VEGF (Clone RB-9031-PO) та CD31+ (Clone JC/70A). Використано систему детекції UltraVisionQuanto HRP, хромоген ДАБ Quanto (ThermoFisherScientific (США)). Позитивну експресію оцінювали за оптичною щільністю від 1 балу до 3 балів, також бралася до уваги локалізація та поширеність позитивної реакції (таблиця 2.1).

Таблиця 2.1

Шкала оптичної щільності позитивної експресії (якісна оцінка)

Знакова система оцінки, бал	Коментар	Кольорова шкала детекції
0 балів	Немає реакції	
1 бал	Слабка експресія	
2 бали	Помірна експресія	
3 бали	Виражена експресія	

Коментар: шкала інтенсивності створена на основі ступеня співвідношення і насиченості чорного і білого кольорів і адаптована для оцінки інтенсивності.

Мікроскопічне дослідження та фотоархівування проводили із використанням світлооптичних мікроскопів «ZEISS» (Німеччина) з системою обробки даних «AxioImager. A2» при збільшенні об'єктивів 5x, 10x, 20x, 40x, бінокулярної насадки 1,5 та окулярів 10 з камерою ERc 5s.

Методи статистичної обробки даних

Статистична обробка отриманих даних здійснювалася з використанням загальноприйнятого методу варіаційної статистики: обчислювалися середні арифметичні величини M , помилки середніх арифметичних m , стандартні відхилення за допомогою електронної програми Microsoft Office 2007 for Windows XP Professional, STATISTICA 6.0 (Stat. Soft. Inc. США, 1999). З урахуванням нормальності розподілу досліджуваних величин, достовірність відмінності середніх оцінювали, використовуючи критерій Стюдента для вибірок різного обсягу n . Відмінності величин вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Статистичну обробку результатів досліджень проводили з використанням параметричних статистичних методів порівняння даних на основі пакету програм «STATISTICA» згідно з рекомендаціями О.П. Мінцера.

РОЗДІЛ 3

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНИЙ АНАЛІЗ, АНАЛІЗ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ВІЛ- ІНФІКОВАНИХ ЖІНОК З ЗАТРИМКОЮ РОЗВИТКУ ПЛОДА

Проведено ретроспективний аналіз медичної документації жінок, що спостерігались з приводу вагітності в жіночій консультації КМЦРПМ, знаходились на лікуванні та пологах в інфекційному акушерському відділенні КМЦРПМ протягом 2016-2019рр. З метою вивчення частоти виникнення затримки розвитку плода у ВІЛ-інфікованих жінок, особливості anamnesis vitae та anamnesis morbi, гінекологічного, акушерського анамнезу, особливостей перебігу вагітності та пологів, стану новонароджених для визначення додаткових факторів ризику зазначеної патології та розробки методів профілактики для зменшення акушерських та перинатальних ускладнень (табл.3.1).

Таблиця 3.1

Кількість пологів в КМЦРПМ за 2016-2019рр., n(%)

Рік	Всього пологів	Пологи у ВІЛ-позитивних вагітних	Пологи у ВІЛ-позитивних вагітних з ЗРП	Пологи у ВІЛ-негативних вагітних	ЗРП у ВІЛ-негативних вагітних
2016	1240	209(16,9)	76(36,4)	1031(83,1)	61(5,9)
2017	1158	167(14,47)	61 (36,5)	991(85,6)	58(5,6)
2018	1298	141(10,9)	52(36,9)	1157(89,1)	72(6,2)
2019	1391	133(9,6)	47 (35,3)	1258(90,4)	79(6,3)

Встановлено, що частота затримки розвитку плода у ВІЛ-інфікованих вагітних зустрічається в 6 раз частіше і склала 36,3%, тоді як частота затримки розвитку плода у вагітних без ВІЛ-інфекції 6%. Крім того, за даними медичної документації встановлено, що частота ранньої ЗРП в групі

вагітних з ВІЛ-інфекцією складала 40,6%, пізньої ЗРП 59,4%, тоді як в групі без ВІЛ-інфекції - рання ЗРП складала 23,8%, пізня ЗРП 76,2% відповідно (рис.3.1).

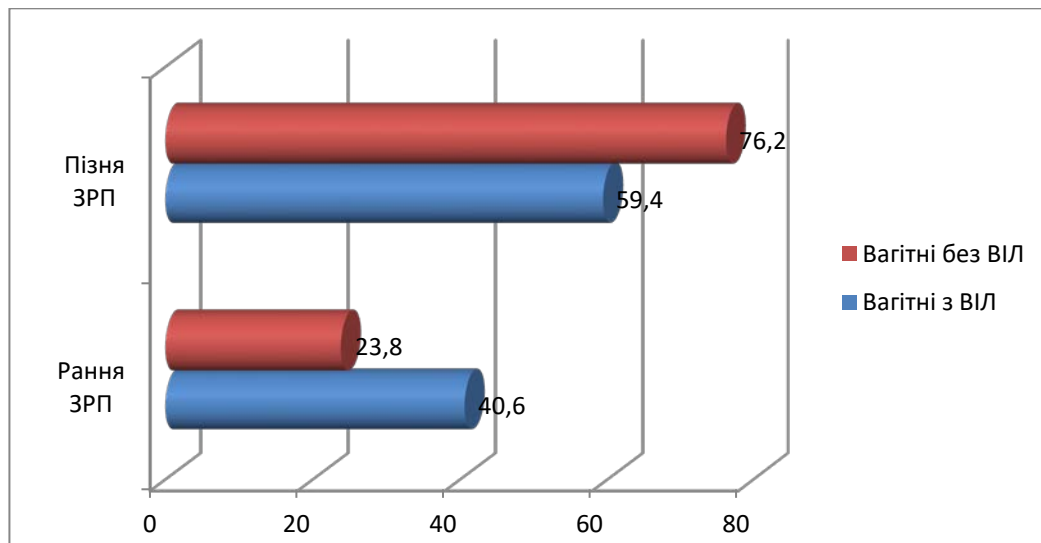


Рис.3.1 Структура ЗРП у вагітних досліджуваних груп

Для аналізу відібрано історії пологів та сформовані наступні групи: основна група (n=112) - ВІЛ-інфіковані вагітні та роділлі з ЗРП, група порівняння (n=356) – ВІЛ-інфіковані вагітні та роділлі без ЗРП, контрольна група (n=360) - вагітні та роділлі без ВІЛ та іншої тяжкої інфекційної та соматичної патології.

У 81 (72,3%) вагітних основної групи ВІЛ-інфекцію діагностовано до настання даної вагітності, у 31 (27,7%) – під час даної вагітності, у вагітних групи порівняння у 312 (87,6%) – до настання вагітності та у 44 (12,4%) – під час даної вагітності ($p < 0,05$), що є важливим часовим фактором для призначення ВААРТ.

Ступінь тяжкості ВІЛ-інфекції та прихильність організму до ВААРТ визначали шляхом аналізу рівнів $CD4^+$ -Т-лімфоцитів та вірусного навантаження (ВН).

В 56,3% ВІЛ-інфікованих вагітних із затримкою розвитку плода визначали $VH < 50$ РНК коп./мл, високе вірусне навантаження ($VH > 50$ РНК коп./мл) в 43,7% випадків відповідно. В групі ВІЛ-інфікованих без ЗРП

ВН<50 РНК коп./мл визначали в 75% випадків (у 267 вагітних) проти 25% з ВН>50 РНК коп./мл ($p < 0,05$).

За рівнем $CD4^+$ Т-лімфоцитів визначали стан імунної системи: > 500 клітин/мкл, 200-499, <200.

У ВІЛ-інфікованих вагітних із затримкою розвитку плода зниження рівня $CD4^+$ <200 визначили в 16,9% (19 вагітних) проти 2,3% (8 вагітних) у ВІЛ-інфікованих без ЗРП, що є в 7,3 рази більше (табл. 3. 2).

Таблиця 3.2

Рівень $CD4^+$ (клітин/мкл), n(%)

Рівень $CD4^+$ Т-лімфоцитів	Основна група n=112	Група порівняння n=356
> 500 клітин/мкл	52(46,4) *	243(68,3)
200-499	41(36,6)	105(29,5)
<200	19(16,9) *	8(2,3)

Примітка. * - різниця відносно показника вагітних групи порівняння достовірна ($p < 0,05$).

Серед ВІЛ-інфікованих вагітних з затримкою розвитку плода I клінічна стадія ВІЛ визначалась в 17,9% випадків, що в 2,9 рази менше, ніж в групі порівняння, де I клінічна стадія ВІЛ визначалась у 52,5% у ВІЛ-інфікованих без ЗРП (OR=0,19, DI=0,1-0,3).

II та III клінічна стадія у ВІЛ-інфікованих вагітних з ЗРП спостерігалась в 1,5 (OR=1,69, DI=1,06-2,68) та в 1,6 рази частіше (OR=1,76, DI=1,06-2,92), ніж в групі ВІЛ-інфікованих вагітних без ЗРП.

Тоді як IV клінічна стадія у ВІЛ-інфікованих вагітних із затримкою розвитку плода спостерігалась в 2,9 рази частіше, в 22,3% в порівнянні з показником в 7,6% ВІЛ-інфікованих вагітних без ЗРП, що свідчить про пряму залежність розвитку ЗРП від стадії ВІЛ-інфекції (OR=3,5, DI=1,94-6,3) ($p < 0,05$) (табл. 3.3.).

Таблиця 3.3

Стадії ВІЛ у пацієток основної групи та групи порівняння, n(%)

Стадії ВІЛ	Основна група n=112	Група порівняння n=356
I клінічна стадія	20(17,9%)*	187(52,5%)
II клінічна стадія	38(33,9%)	83(23,3%)
III клінічна стадія	29(25,9%)*	59(16,6%)
IV клінічна стадія	25(22,3%)*	27(7,6%)

Примітка.* - різниця відносно показника вагітних групи порівняння достовірна ($p < 0,05$).

Вік вагітних основної групи склав в середньому $32,7 \pm 1,4$ років, групи порівняння - $33,9 \pm 1,9$ років ($p > 0,05$), що показало відсутність достовірних розбіжностей по віку у пацієток досліджуваних груп (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Вікова структура вагітних досліджуваних груп, n(%)

Вік	Основна група n=112	Група порівняння n=356	Контрольна група n=360
18-24	8(7,1)* #	46 (12,9)	51(14,2)
25-30	14(12,5) *	79 (22,2)	128(35,6)
31-39	71(63,4) *	200(56,1)	142(39,4)
40-45	19(16,9) *#	31(8,7)	39(10,8)

Примітки. * - різниця відносно показника вагітних контрольної групи достовірна ($p < 0,05$). # - різниця відносно показника вагітних групи порівняння достовірна ($p < 0,05$).

Вік вагітних жінок в контрольній групі склав в середньому $30,8 \pm 0,9$ років ($p > 0,05$). Відмічено, що 63,4% (71 вагітних) основної групи були у віковій категорій 31-39 років, що в 1,6 рази більше, ніж у вагітних

контрольної групи та 1,2 рази більше, ніж у вагітних групи порівняння. Відмічено більшу кількість вагітних (16,9%) у віковій категорії 40-45 років в основній групі в порівнянні з 8,7% в групі порівняння та 10,8% контрольної групи.

Початок статевого життя до 17 років відмічено у 76 (67,8 %) вагітних основної групи, у 129 (36,2%) випадків вагітних групи порівняння, проти 64 (17,8%) вагітних без ВІЛ-інфекції ($p < 0,05$).

За даними аналізу медичної документації, перебували в офіційному шлюбі 30 ВІЛ-інфікованих вагітних с ЗРП, що склало 26,8%, 226 вагітних з ВІЛ-інфекцією без ЗРП, що склало 63,5%, та 334 (92,8%) вагітних жінок без ВІЛ-інфекції ($p < 0,05$) (рис.3.2).

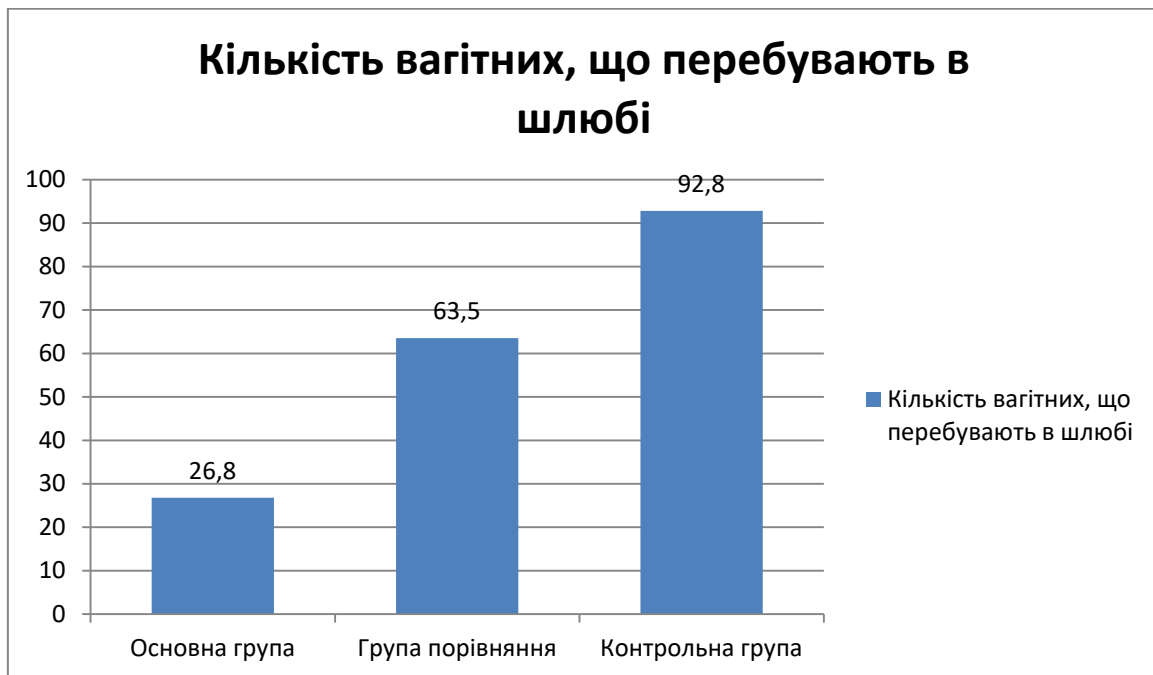


Рис.3.2 Кількість вагітних досліджуваних груп, що перебувають в шлюбі

У вагітних основної групи в анамнезі двоє пологів зустрічається в 6,9 разів частіше, ніж у вагітних контрольної групи, троє пологів в 9,8 разів частіше в порівняння з вагітними контрольної групи, та 1,2 рази частіше, ніж у вагітних групи порівняння. Більше трьох пологів (частіше 4 – 5) за даними медичної документації спостерігалось у ВІЛ-інфікованих вагітних з ЗРП – 6,25%, що в 1,7 рази частіше, ніж у ВІЛ-інфікованих вагітних без ЗРП, та в 10,4 рази частіше, ніж у вагітних без ВІЛ-інфекції (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Паритет пацієток досліджуваних груп, n(%)

Кількість пологів в анамнезі	Основна група n=112	Група порівняння n=356	Контрольна група n=360
0	8(7,1) *	39(10,9)	103(28,6)
1	29(25,9)	112(31,5)	132(36,7)
2	34(30,4) *	104(29,2)	16(4,4)
3	34(30,4) *	88(24,7)	11(3,1)
>3	7(6,25) *#	13(3,7)	2(0,6)

Примітки.* - різниця відносно показника вагітних контрольної групи достовірна ($p < 0,05$). # - різниця відносно показника вагітних групи порівняння достовірна ($p < 0,05$).

Анамнестичні дані щодо кількості статевих партнерів в анамнезі у пацієток досліджуваних груп показали наступне (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Кількість статевих партнерів, n(%)

Кількість статевих партнерів	Основна група n=112	Група порівняння n=356	Контрольна група n=360
1-2	9(8,0) *#	97(27,2)	257(71,4)
3-5	52(46,4) *	211(59,3)	72(20)
6-9	43(38,4) *#	39 (10,9)	19(5,3)
Більше 10	8(7,1) *#	9 (2,5)	2(0,6)

Примітки.* - різниця відносно показника вагітних контрольної групи достовірна ($p < 0,05$). # - різниця відносно показника вагітних групи порівняння достовірна ($p < 0,05$).

У ВІЛ-інфікованих вагітних із затримкою розвитку плода в 2,8 рази більша кількість статевих партнерів із рубрики «більше 10» в порівнянні з ВІЛ-інфікованими вагітними без ЗРП, та в 11,8 разів більше, ніж у жінок без

ВІЛ-інфекції; в 3,5 рази більша кількість статевих партнерів в рубриці «від 6 до 9» в порівнянні з ВІЛ-інфікованими вагітними без ЗРП та в 7,2 рази більше, ніж у вагітних без ВІЛ-інфекції. Показники кількості статевих партнерів «від 3 до 5» показав різницю в 2,3 рази в порівнянні з вагітними без ВІЛ-інфекції, та не показав достовірних розбіжностей з ВІЛ-інфікованими вагітними без ЗРП. У вагітних контрольної групи статевих партнерів в кількості 1-2 достовірно більше в 2,6 рази в порівнянні з ВІЛ-інфікованими вагітними без ЗРП та в 8,9 разів більше, ніж у ВІЛ-інфікованих вагітних із ЗРП.

Дані щодо гінекологічного анамнезу представлено в таблиці 3.7.

Таблиця 3.7

Особливості гінекологічної патології вагітних досліджуваних груп, n(%)

Гінекологічні захворювання	Основна група n=112	Група порівняння n=356	Контрольна група n=360
Неспецифічний вагініт	41(36,6)	112(31,5)	214(59,4)
Цервіцит	89(79,5) *#	196(55,1)	126(35)
Рецидивуючий вульвовагінальний кандидоз	92(82,1) *#	227(63,8)	149(41,9)
Бактеріальний вагіноз	84(75) *#	208(58,4)	106(29,4)
Герпетична інфекція II типу	73(65) *	214 (60,1)	6(1,7)
Дисплазія епітелію шийки матки (CIN I-III)	69(61) *	199(55,9)	109(30,3)

Примітки.* - різниця відносно показника вагітних контрольної групи достовірна ($p < 0,05$). # - різниця відносно показника вагітних групи порівняння достовірна ($p < 0,05$).

При аналізі даних гінекологічного анамнезу вагітних встановлено, що у вагітних основної групи в 79,5% випадків діагностовано цервіцит, проти

55,1% вагітних групи порівняння та 35% вагітних контрольної групи. Рецидивуючий вагінальний кандидоз та бактеріальний вагіноз у ВІЛ-інфікованих вагітних з затримкою розвитку плода зустрічався в 1,3 рази частіше, ніж у ВІЛ-інфікованих вагітних без ЗРП, та в 2 рази частіше, ніж у вагітних без ВІЛ-інфекції. Герпетична інфекція у ВІЛ-інфікованих вагітних з ЗРП зустрічалась достовірно частіше, в 65% випадків в порівнянні з вагітними контрольної групи – 1,7% ($p < 0,05$).

При вивченні екстрагенітальної патології вагітних досліджуваних груп отримані наступні дані (табл. 3.8).

Найчастіше, в 60,7% випадків, у ВІЛ-інфікованих вагітних з ЗРП виявлена анемія, що в 1,9 рази частіше, ніж у ВІЛ-інфікованих вагітних без ЗРП та в 2,2 рази частіше, ніж у вагітних без ВІЛ-інфекції. Із них, анемія легкого ступеня важкості зустрічалась в 64,7% випадків у ВІЛ-інфікованих вагітних із ЗРП проти 78,5% ВІЛ-інфікованих вагітних без ЗРП та 94,1% вагітних контрольної групи. Анемія середнього ступеня важкості в 35,3% проти 21,4% та 5,9% відповідно ($p < 0,05$). Анемії важкого ступеня в представлених групах дослідження виявлено не було.

Неускладнені інфекції сечовивідних шляхів виявлено в 1,4 рази частіше у вагітних основної групи в порівнянні з групою порівняння та в 1,9 рази частіше в порівнянні з групою контролю. Достовірно частіше, в 4,3 рази, зустрічається варикозна хвороба нижніх кінцівок у ВІЛ-інфікованих вагітних з ЗРП в порівнянні з вагітними без ВІЛ-інфекції та в 2 рази частіше, ніж у ВІЛ-інфікованих без ЗРП.

Крім того, визначено збільшення частоти виникнення гіперкоагуляційних змін в системі гемостазу у вагітних основної групи. За результатами оброблених даних, тенденція до гіперкоагуляції у ВІЛ-інфікованих вагітних з ЗРП зустрічаються в 1,9 рази частіше, ніж у ВІЛ-інфікованих вагітних без ЗРП та в 5,3 рази частіше, ніж у вагітних без ВІЛ-інфекції.

Особливості екстрагенітальної патології вагітних досліджуваних груп, n(%)

Захворювання	Основна група n=112	Група порівняння n=356	Контрольна група n=360
Анемія	68(60,7) *#	112(31,5)	102(28)
○ легкого ступеня	44(64,7)	88(78,5)	96(94,1)
○ середнього ступеня важкості	24(35,3)	24(21,4)	6(5,9)
Неускладнені інфекції сечовивідних шляхів	39(34,8) *	91(25,6)	67(18,6)
Варикозна хвороба нижніх кінцівок	49(43,8) *#	77(21,6)	37(10,3)
Гіперкоагуляційні зміни	36(41,1) *#	79(22,2)	28(7,8)
Бронхіт	32(28,6) *	89(25)	23(6,4)
Розлади зору	27 (24,1)	92(25,8)	87(24,2)
НЦД по змішаному типу	24(21,4)	76(21,3)	83(23,1)
Захворювання щитоподібної залози	18(16,1)	47(13,2)	59(16,4)

Примітки. * - різниця відносно показника вагітних контрольної групи достовірна ($p < 0,05$). # - різниця відносно показника вагітних групи порівняння достовірна ($p < 0,05$).

Проведений розрахунок індексу маси тіла у вагітних досліджуваних груп показав наступне. У ВІЛ-інфікованих вагітних із затримкою розвитку плода в 2,7% випадків відмічається дефіцит маси тіла, чого не спостерігається в групі порівняння та групі контролю.

Найбільший відсоток випадків недостатньої маси тіла – 46,4% відмічається у вагітних основної групи, в порівнянні з 39% у вагітних групи порівняння та 0,8% у вагітних контрольної групи. Надлишкова маса тіла характерна для вагітних без ВІЛ-інфекції, що склала 19,2% в порівнянні з 9,8%, що майже в 2 рази більше, ніж у ВІЛ-інфікованих вагітних із

затримкою розвитку плода. Ожиріння першого, другого та третього ступенів спостерігаються лише у вагітних контрольної групи. Отримані дані щодо особливостей індексу маси тіла вагітних досліджуваних груп відображені в таблиці 3.9.

Таблиця 3.9

Показники індексу маси тіла у пацієнток досліджуваних груп, n(%)

Критерій оцінки маси тіла	ІМТ	Основна група n=112	Група порівняння n=356	Контрольна група n=360
дефіцит маси тіла	< 16	3(2,7) *#	-	-
недостатня маса тіла	16 - 18.5	67(59,8) *#	109(30,6)	3(0,8)
норма	18.6 – 25	33 (29,5) *#	181(50,8)	236(65,6)
надлишкова маса тіла	25.1 – 30	9 (8) *#	66(18,5)	69(19,2)
ожиріння першого ступеня	30.1 – 35	-	-	32(8,9)
ожиріння другого ступеня	35.1 – 40	-	-	14(3,9)
ожиріння третього ступеня	>40.1	-	-	6(1,7)

Примітки.* - різниця відносно показника вагітних контрольної групи достовірна ($p < 0,05$), # - різниця відносно показника вагітних групи порівняння достовірна ($p < 0,05$).

У ВІЛ-інфікованих вагітних із затримкою розвитку плода відмічається ускладнений перебіг вагітності. Відмічається великий відсоток (61%) загрози переривання вагітності в I триместрі в порівнянні з 41,3% у ВІЛ-інфікованих без ЗРП та 24,4% у вагітних без ВІЛ-інфекції ($p < 0,05$). Загроза переривання вагітності у II триместрі, яка проявлялась ІЦН та була корегована акушерським песарієм, у вагітних основної групи спостерігалась у 18,8% випадків проти 11,8% у вагітних групи порівняння та 5% вагітних

контрольної групи ($p < 0,05$). Відмічається значна частка загрози передчасних пологів у ВІЛ-інфікованих вагітних з ЗРП, яка становить 50,8%, що в 2,3 рази більше, ніж у ВІЛ-інфікованих вагітних без ЗРП та в 5,9 рази більше, ніж у вагітних без ВІЛ-інфекції ($p < 0,05$). Дистрес плода достовірно частіше діагностували у ВІЛ-інфікованих вагітних з ЗРП в 24,1% випадків, проти 5,5% (в 4,4рази) у ВІЛ-інфікованих без ЗРП та 2,2% (в 10,9 разів) у вагітних без ВІЛ-інфекції ($p < 0,05$) (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

Особливості перебігу вагітності у пацієток груп спостереження, n(%)

Ускладнення вагітності	Основна група n=112	Група порівняння n=356	Контрольна група n=360
Загроза переривання в I триместрі	69(61) *#	147(41,3)	88(24,4)
ЩН, корегована акушерським песарієм	21(18,8) *	42(11,8)	18(5)
Загроза передчасних пологів	57(50,8) *#	79(22,2)	31(8,6)
Структурні зміни плаценти (в т.ч. кальциноз)	79(70,5) *#	109(30,6)	27(7,5)
Маловоддя	41(36,6) *#	26(7,3)	18(5)
Багатоводдя	16(14,3) *#	14(3,9)	9(2,5)
ПРПО	29(25,9) *#	18(5,1)	9(2,5)
Центральне передлежання плаценти	4(3,6) *#	3(0,8)	2(0,6)
Дистрес плода	27(24,1) *#	19(5,3)	8(2,2)

Примітки.* - різниця відносно показника вагітних контрольної групи достовірна ($p < 0,05$), # - різниця відносно показника вагітних групи порівняння достовірна ($p < 0,05$).

Частота вчасних пологів у вагітних основної групи склала 57%, в групі порівняння 77,5%, у вагітних контрольної групи 91,7% ($p < 0,05$). Передчасні пологи в терміні 34-36 тижнів в основній групі склали 42,9%, в групі порівняння 21,3%, в контрольній групі – 8,3% ($p < 0,05$). Передчасні пологи в терміні 28-33 тижні відбулись у 7 вагітних (6,25%) основної групи та 4 вагітних (1,1%) групи порівняння ($p < 0,05$) (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

Терміни пологів у жінок досліджуваних груп, абс.ч., %

Термін пологів	Основна група (n=112)	Група порівняння (n=356)	Контрольна група (n=360)
37-41 тиж	57(57%)#*	276 (77,5)	330(91,7)
34-36 тиж	48 (42,9)#*	76 (21,3)	30(8,3)
28-33 тиж	7(6,25)#	4 (1,1)	-

Примітки.* - різниця відносно показника вагітних контрольної групи достовірна ($p < 0,05$), # - різниця відносно показника вагітних групи порівняння достовірна ($p < 0,05$).

У 62 (55,4%) ВІЛ-інфікованих вагітних із затримкою розвитку плода було проведено розродження шляхом операції кесарів розтин, у порівнянні з 144 (40,4%) в групі ВІЛ-інфікованих вагітних без ЗРП, та 112 (31,1%) в групі вагітних без ВІЛ-інфекції, що відповідно в 1,4 та в 1,8 рази частіше ($p < 0,05$) (рис.3.3).

Плановий кесарів розтин у вагітних основної групи та групи порівняння проводився з приводу профілактики вертикальної трансмісії при високому вірусному навантаженні ($VH > 50$ РНК коп. /мл) згідно наказу МОЗ України № 977 р. А 3.2.1.п.8. та наявності рубця на матці після попереднього кесарева розтину, при відмові від спроби вагінальних пологів при низькому вірусному навантаженні та задовільному стані плода.

У вагітних з ВІЛ-інфекцією та затримкою розвитку плода в 54,8% випадків кесарів розтин виповнили в ургентному порядку з приводу дистресу

плода, передчасного розриву плодових оболонок при високому вірусному навантаженні, в 45,2% в плановому порядку з метою профілактики вертикальної трансмісії, при наявності рубця на матці, центральному передлежанні плаценти та наявності соматичної патології у вагітної (ДЦП, лімфома ЦНС).

У 44 вагітних контрольної групи кесарів розтин в ургентному порядку склав 39,3%, в тому числі з приводу дистреса 6,8%.

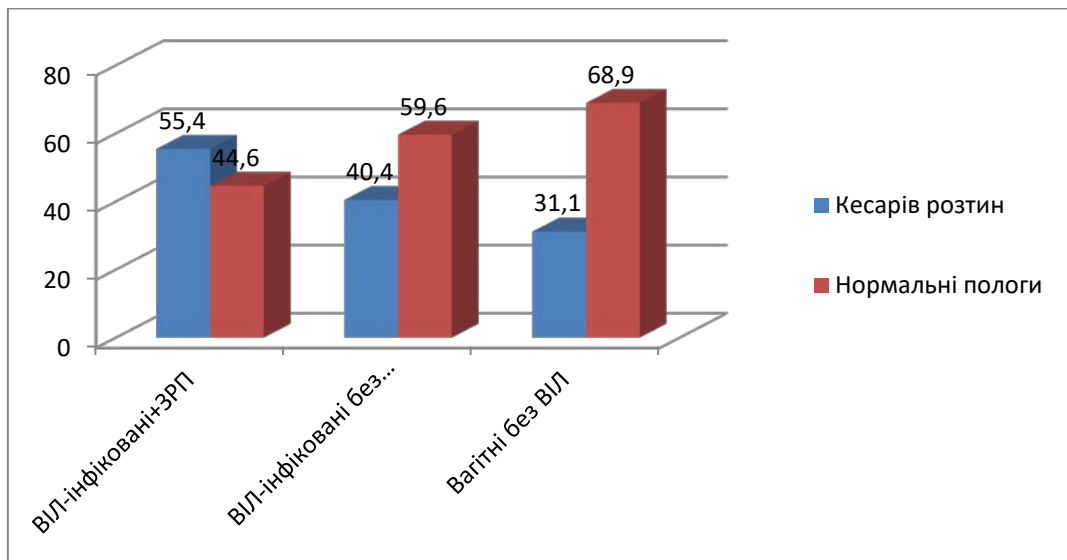


Рис.3.3 Розродження у вагітних досліджуваних груп, %

Новонароджені, що народились від роділь основної групи мали в 1,9 рази частіше помірну асфіксію в порівнянні з новонародженими роділь групи порівняння, та в 11 разів частіше в порівнянні з новонародженими, що народились від матерів контрольної групи.

Новонароджених від роділь основної групи в стані тяжкої асфіксії було в 2,4 рази більше, ніж новонароджених роділь групи порівняння та в 6,9 разів більше, ніж у новонароджених, що народились від роділь контрольної групи. Геморагічний синдром та неврологічні розлади суттєво частіше діагностовано у новонароджених роділь основної групи в порівнянні з показниками групи контролю та у 2 рази частіше групи порівняння (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

Ранні неонатальні ускладнення новонароджених вагітних досліджуваних груп, n(%)

Виявлені порушення	Основна група n=112	Група порівняння n=356	Контрольна група n=360
Асфіксія помірна	52(46,4%)*#	83(23,3%)	15(4,2%)
Асфіксія тяжка	13(11,6%)*#	17(4,8%)	2(0,6%)
Геморагічний синдром	23(20,5%)*#	39(10,9%)	5(1,4%)
Неврологічні розлади	29(25,9%)*#	42(11,8%)	4(1,1%)

Примітки.* - різниця відносно показника вагітних контрольної групи достовірна ($p < 0,05$). # - різниця відносно показника вагітних групи порівняння достовірна ($p < 0,05$).

Масо-ростові показники у новонароджених досліджуваних груп достовірно відрізнялись. Так, у новонароджених роділля основної групи середня маса при народженні склала $2026,14 \pm 108,22$ г, довжина тіла $45,55 \pm 0,96$ см, в групі порівняння $3286,67 \pm 218,97$ г та $52 \pm 0,80$ см відповідно. Новонароджені від роділля контрольної групи мали середню масу $3488 \pm 67,7$ г, довжина тіла $53,7 \pm 0,72$ см ($p < 0,05$).

За результатами проведеного ретроспективного аналізу встановлено, що частота затримки розвитку плода у ВІЛ-інфікованих вагітних склала 36,3%, частота ранньої ЗРП склала 40,6%, пізньої ЗРП 59,3%. Перебіг вагітності на фоні анемії вагітних відмічено в 60,7% в основній групі, в 31,5% в групі порівняння та 28% в контрольної групи ($p < 0,05$). Варикозну хворобу нижніх кінцівок діагностовано у 43,8% вагітних основної групи, проти 21,6% вагітних групи порівняння та 10,3% вагітних контрольної групи ($p < 0,05$).

Тенденція до гіперкоагуляції встановлена у 41,1% вагітних основної групи проти 22,2% групи порівняння та 7,8% у вагітних контрольної групи ($p < 0,05$).

Відмічені наступні ускладнення перебігу вагітності: загроза переривання вагітності в I триместрі в 61% проти 41,3% в групі порівняння та 24,4% в контрольній групі ($p < 0,05$), загроза передчасних пологів в 50,8% проти 22,2% в групі порівняння та 8,6% в групі контролю ($p < 0,05$). Структурні зміни плаценти у вагітних основної групи відмічено у 70,5%, проти 30,6% групи порівняння та 7,5% в групі контролю ($p < 0,05$). Маловоддя діагностовано у 36,6% вагітних основної групи, у 7,3% групи порівняння та 5% контрольної групи. Багатоводдя виявлено у 14,3% вагітних основної групи, у 3,9% в групі порівняння та 2,5% в контрольній групі ($p < 0,05$). ПРПО діагностовано у 25,9% вагітних основної групи, 5,1% вагітних групи порівняння та 2,5% вагітних контрольної групи ($p < 0,05$). Дистрес плода у вагітних основної групи діагностовано в 24,1%, у вагітних групи порівняння у 5,3%, у вагітних контрольної групи у 2,2% ($p < 0,05$).

Згідно проведеного ретроспективного аналізу, факторами ризику при формуванні ЗРП у ВІЛ-інфікованих вагітних можуть бути: встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції під час даної вагітності та відтерміноване призначення ВААРТ, високе вірусне навантаження $VH > 50$ РНК/коп., зниження рівня CD^4+ , IV клінічна стадія ВІЛ-інфекції, вік вагітної старше 31 та 40 років, ранній початок статевого життя, незареєстрований шлюб, кількість пологів в анамнезі більше 3, кількість статевих партнерів в анамнезі більше 6, цервіцит, рецидивуючий вульвовагінальний кандидоз, бактеріальний вагіноз, дефіцит та недостатність маси тіла вагітної.

Результати даного розділу опубліковані в роботах:

1. Борис О.М., Суменко В.В., Тупіс О.Я., Гак І.О., Онищик Л.М., Шалько М.Н., Сербенюк А.В. Сучасний погляд на лікування неускладнених інфекцій сечовивідної системи у вагітних // *Здоров'є жінки* – 2010-№1(47) – С.30-35
2. Борис Е.Н., Онищик Л.Н. Профилактика анемии у пациенток с физиологически протекающей беременностью: многоцентровое исследование в Украине // *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України* – 2015 – випуск 1(35) – С.59-65

РОЗДІЛ 4

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА, ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГЕСТАЦІЇ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУП

4.1 Клініко-анамнестична характеристика жінок досліджуваних груп

У проспективному дослідженні взяли участь 110 вагітних, яких розподілили в наступні групи: основна - 74 ВІЛ - позитивних вагітних (I - 36 ВІЛ - позитивних вагітних з ЗРП; II - 38 ВІЛ - позитивних вагітних без ЗРП); контрольна III- 36 вагітних без ВІЛ та іншої тяжкої інфекційної та соматичної патології.

ВІЛ - інфіковані вагітні були проконсультовані лікарем-інфекціоністом і мали I-IV стадії захворювання згідно класифікації ВООЗ: I стадія – безсимптомне носійство, II стадія – «малі» прояви з боку шкіри, слизових оболонок, грибкові ураження, III стадія – СНІД-асоційований комплекс, IV стадія – СНІД людини.

У 37 (50,0%) вагітних ВІЛ інфекція була встановлена під час вагітності, з них у 9 (24,3%) до 12 тижнів вагітності, у 21 (56,8%) - в II триместрі (13 - 26 тижнів вагітності), у 7 (18,9%) - в III триместрі (27-38 тижнів вагітності).

Розподіл ВІЛ-інфекції за стадією захворювання у вагітних досліджуваних груп представлено на рис. 4.1-4.2.

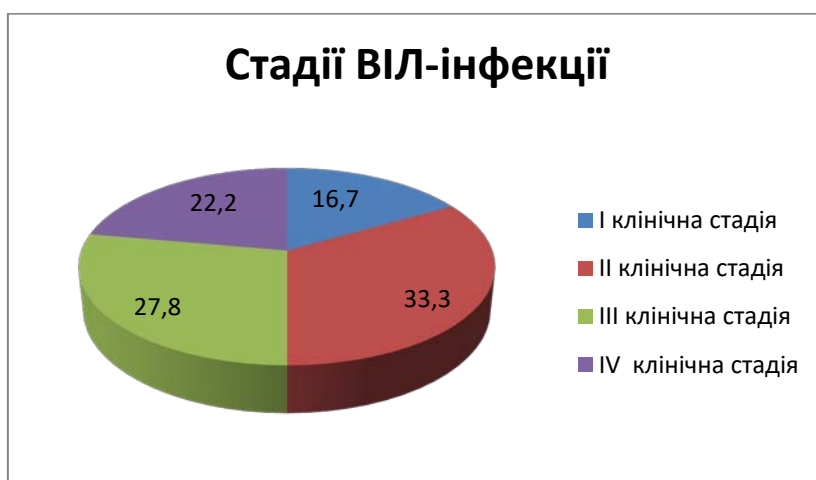


Рис. 4.1. Стадії ВІЛ у ВІЛ-інфікованих вагітних з ЗРП



Рис.4.2 . Стадії ВІЛ у ВІЛ-інфікованих вагітних без ЗРП

Середній вік пацієнок досліджуваних груп істотно не відрізнявся і склав $30,7 \pm 3,57$ років у жінок I групи, $29,79 \pm 3,46$ - II групи, у жінок III групи $27,09 \pm 5,22$ ($p > 0,05$). Проведений аналіз віку вагітних жінок досліджуваних груп показав збільшення частки жінок віком понад 30 років, що становить 61,1% у вагітних основної групи, 44,7% вагітних групи порівняння та 25% у вагітних контрольної групи (табл.4.1), що підтверджує дані щодо вищої ймовірності розвитку плацентарної дисфункції у вагітних жінок, старших за віком.

Таблиця 4.1

Вікові категорії обстежуваних жінок, n (%)

Вік	Основна група (n=36)	Група порівняння (n=38)	Контрольна група (n=36)
18-24	2(5,6)	3(7,9)	3(8,3)
25-30	6(16,7) *#	12(31,6)	19(52,8)
31-39	22(61,1) *#	17(44,7)	9(25)
40-45	6(16,6)	6(15,8)	5(13,8)

Примітки. # - різниця відносно показника вагітних групи порівняння достовірна ($p < 0,05$); * - різниця відносно показника вагітних контрольної групи достовірна ($p < 0,05$).

Різниця в сімейному статусі представлено в таблиці 4.2. У ВІЛ-інфікованих жінок із затримкою розвитку плода в 52,8% шлюб не зареєстровано, проти 23,7% у ВІЛ-інфікованих жінок без ЗРП та 16,7% вагітних без ВІЛ-інфекції. В групі ВІЛ-інфікованих жінок з ЗРП самотніх жінок було в 2 рази більше, ніж в групі ВІЛ-інфікованих вагітних без ЗРП, та в 5,1 разів більше, ніж у вагітних без ВІЛ.

Таблиця 4.2

Сімейний статус обстежених жінок, n (%)

Сімейний статус	Основна група (n=36)	Група порівняння (n=38)	Контрольна група (n=36)
Шлюб зареєстрован	11(30,6) *#	26(68,4)	29(80,6)
Шлюб не зареєстрован	19(52,8) *#	9(23,7)	6(16,7)
Самотня	6(16,7) *#	3(7,9)	1(3,3)

Примітки. # - різниця відносно показника вагітних групи порівняння достовірна ($p < 0,05$); * - різниця відносно показника вагітних контрольної групи достовірна ($p < 0,05$).

Відомо, що шкідливі звички, такі як паління, надмірне вживання алкоголю та вживання наркотичних речовин, має негативний вплив на перебіг вагітності, акушерські та перинатальні наслідки, викликає розвиток плацентарної дисфункції та порушення стану плода, затримку його розвитку.

У нашому дослідженні показано, що ВІЛ-інфіковані жінки з формуванням ЗРП палять в 11,4 рази частіше, ніж жінки без ВІЛ. ВІЛ – інфіковані жінки без ЗРП палять в 1,4 рази менше, ніж ВІЛ-інфіковані жінки із ЗРП. Надмірне вживання алкоголю у жінок без ВІЛ не було відмічено, так як і вживання наркотичних речовин. А у жінок з ВІЛ спостерігалась наступна картина. Серед ВІЛ-інфікованих жінок з формуванням ЗРП вживання наркотичних речовин відмічено у 13,9% проти 2,6% ВІЛ-інфікованих вагітних, у яких не спостерігалась ЗРП (табл.4.3).

Таблиця 4.3

Шкідливі звички, n (%)

Шкідливі звички	Основна група (n=36)	Група порівняння (n=38)	Контрольна група (n=36)
Паління	23(63,9) *	17(44,7)	2(5,6)
Надмірне вживання алкоголю	3(8,3) *	2(5,2)	-()
Наркоманія	5(13,9) *#	1(2,6)	-()

Примітки. # - різниця відносно показника вагітних групи порівняння достовірна ($p < 0,05$); * - різниця відносно показника вагітних контрольної групи достовірна ($p < 0,05$).

Відомий негативний вплив наявності ко-інфекції у вагітних з ВІЛ-інфекцією на перебіг вагітності, акушерські та перинатальні наслідки, соматичний стан вагітної жінки. Наше дослідження показало, що гепатит В в 1,9 рази частіше зустрічається в групі ВІЛ-інфікованих жінок з ЗРП, гепатит С в 3,2 рази частіше, сифіліс та туберкульоз легенів в 2,2 рази частіше, ніж у ВІЛ-інфікованих жінок без ЗРП (табл.4.4).

Таблиця 4.4

Наявність ко-інфекції у вагітних з ВІЛ-позитивним статусом, n (%)

Ко-інфекція	Основна група (n=36)	Група порівняння (n=38)
Гепатит В	11(30,6) #	6(15,8)
Гепатит С	9(25) #	3(7,9)
Сифіліс	2(5,6) #	1(2,6)
Туберкульоз легенів	2(5,6) #	1(2,6)

Примітка. # - різниця відносно показника вагітних групи порівняння достовірна ($p < 0,05$)

При аналізі встановлення менструальної функції достовірної різниці між групами досліджуваних жінок не виявлено, а середній вік менархе склав $12,3 \pm 1,2$ ($p > 0,05$). Серед менструальних розладів найчастіше зустрічалась альгодисменорея. У ВІЛ-інфікованих жінок з ЗРП – 24,2%, у ВІЛ-інфікованих без ЗРП – 16,3%, у вагітних без ВІЛ у 6,7%. У ВІЛ-інфікованих жінок з ЗРП відмічається ранній початок статевого життя. До 16 років кількість складає 30,6%, проти 18,4% групи порівняння та 5,6% контрольної групи ($p < 0,05$) (табл.4.5).

Таблиця 4.5

Початок статевого життя, n (%)

Вік	Основна група (n=36)	Група порівняння (n=38)	Контрольна група (n=36)
<16	11(30,6) #*	7(18,4)	2(5,6)
17-20	19(52,8)	21(55,3)	20(55,6)
>20	6(16,7)*	9(23,7)	11(30,6)
>30	-()	1(2,6)	3(8,3)

Примітки. # - різниця відносно показника вагітних групи порівняння достовірна ($p < 0,05$); * - різниця відносно показника вагітних контрольної групи достовірна ($p < 0,05$).

Зазначимо, що у пацієток основної групи та групи порівняння частота обтяженого акушерсько-гінекологічного анамнезу спостерігалась частіше, ніж у пацієток контрольної групи ($p < 0,05$). У 21 (58,3%) жінок основної групи анамнез був обтяжений штучними абортами, у порівнянні з 14(36,8%) жінками групи порівняння та 7(19,4%) жінками контрольної групи. У ВІЛ-інфікованих жінок з ЗРП в 2,8 рази частіше зустрічався самовільний викидень, позаматкова вагітність в 2,3 рази частіше в порівнянні з жінками контрольної групи.

Народження дітей з малою масою тіла в анамнезі відмічалось у 25% жінок основної групи проти 13,2% групи порівняння та 5,6% контрольної

групи ($p < 0,05$). Крім того, перинатальні втрати в анамнезі в групі ВІЛ-інфікованих жінок з ЗРП були в 2,1 рази частіше, ніж в групі ВІЛ-інфікованих жінок без ЗРП та в 4,1 рази частіше, ніж у жінок без ВІЛ-інфекції (табл.4.6).

Таблиця 4.6

Аналіз попередніх вагітностей обстежених жінок, n (%)

Показник	I основна (n=36)	II порівняння (n=38)	III контрольна (n=36)
Медичний аборт	21(58,3) *#	14(36,8)	7(19,4)
Викидень, що відбувся	11(30,6) *	9(23,7)	4(11,1)
Позаматкова вагітність	7(19,4) *	6(15,8)	3(8,3)
Завмерла вагітність	12(33,3) *	9(23,7)	6(16,7)
Народження дітей з малою масою тіла (менше 2500 г)	9(25) *#	5(13,2)	2(5,6)
Перинатальні втрати в анамнезі	4(11,1) *#	2(5,3)	1(2,7)

Примітки. # - різниця відносно показника вагітних групи порівняння достовірна ($p < 0,05$); * - різниця відносно показника вагітних контрольної групи достовірна ($p < 0,05$).

При аналізі кількості пологів в анамнезі була виявлена достовірна різниця між показниками порівнювальних груп. У ВІЛ-інфікованих жінок з ЗРП в анамнезі кількість пологів 3 та більше склав 36,1% в порівнянні з 23,7% ВІЛ-інфікованих вагітних без ЗРП та 5,6% вагітних без ВІЛ-інфекції (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Кількість пологів в анамнезі у обстежених жінок, n (%)

Паритет	Основна група (n=36)	Група порівняння (n=38)	Контрольна група (n=36)
0	3(9,1) *	3(7,9)	13(36,1)
1	9(25)	12(31,6)	12(33,3)
2	11(30,6)	14(36,8)	9(25)
≥3	13(36,1)*#	9(23,7)	2(5,6)

Примітки. # - різниця відносно показника вагітних групи порівняння достовірна ($p < 0,05$); * - різниця відносно показника вагітних контрольної групи достовірна ($p < 0,05$).

Для виявлення додаткових факторів виникнення затримки розвитку плода у ВІЛ-інфікованих вагітних було проаналізовано наявність та частота виявлення ВІЛ-асоційованих захворювань (табл.4.8).

Таблиця 4.8

ВІЛ-асоційовані захворювання, n (%)

Захворювання	Основна група (n=36)	Група порівняння (n=38)
Тонзиліт	8(22,2)	7(18,4)
Фарингіт	7(19,4)	6(15,8)
Ангулярний хейліт	9(25) #	6(15,8)
Афтозний стоматит	10(27,8)	8(21,1)
Гінгівіт	14(38,9) #	11(28,9)
Кандидоз ротової порожнини	8(22,2) #	5(13,2)
Хронічна діарея	7(19,4) #	4(10,5)
Пневмонія	4(11,1) #	2(5,3)
Інфекції сечовивідних шляхів, запальні захворювання нирок	10(27,8)	9(23,7)

Примітка. # - різниця відносно показника вагітних групи порівняння достовірна ($p < 0,05$)

В групі ВІЛ-інфікованих жінок з ЗРП достовірно частіше діагностують такі ВІЛ-асоційовані захворювання, як ангулярний хейліт – 25% проти 15,8% жінок групи порівняння, гінгівіт – 38,8% проти 28,9%. Кандидоз ротової порожнини - 22,2% проти 13,2%, хронічна діарея – 19,4% проти 10,5% відповідно.

4.2. Особливості перебігу гестації у жінок досліджуваних груп

При постановці на облік в жіночу консультацію з приводу даної вагітності виявлено, що 41,7% ВІЛ-інфікованих жінок з ЗРП встали на облік до 12 тижнів вагітності, 47,2% в II триместрі і 11,1% в III триместрі, що має достовірну різницю з вагітними групи порівняння та контролю. ВІЛ-інфіковані жінки без ЗРП в 68,4% оформлені на облік з приводу вагітності до 12 тижнів, 26,3% в другому триместрі та 5,3% в III триместрі. Вагітні жінки без ВІЛ в 80,6% випадків встали на облік до 12 тижнів вагітності, що дозволяє вчасно проводити обстеження на виявляти фактори ризику виникнення акушерських та перинатальних ускладнень і профілакувати їх (табл. 4.9). Крім того відмічено, що вагітні основної групи порушували правила відвідування жіночої консультації, пропускали призначені дні прийому.

Таблиця 4.9

Термін вагітності при постановці на облік в жіночу консультацію, n (%)

Термін гестації	Основна група (n=36)	Група порівняння (n=38)	Контрольна група (n=36)
I триместр	15(41,7) #*	26(68,4)	29(80,6)
II триместр	17(47,2) #*	10(26,3)	7(19,4)
III триместр	4(11,1) #*	2(5,3)	-()

Примітки. # - різниця відносно показника вагітних групи порівняння достовірна ($p < 0,05$); * - різниця відносно показника вагітних контрольної групи достовірна ($p < 0,05$).

У ВІЛ-інфікованих вагітних із затримкою розвитку плода достовірно частіше виникали ускладнення гестаційного процесу (табл. 4.10). Так, анемія в даній групі вагітних виникала в 1,4 рази частіше, ніж у вагітних групи порівняння та в 3 рази частіше, ніж у вагітних контрольної групи. Тенденція до гіперкоагуляції у вагітних I групи виникала в 1,7 рази частіше, ніж у вагітних II групи, та в 3,7 разів частіше, ніж у вагітних III групи. Зміни вагінальної мікрофлори у вигляді бактеріального вагінозу та вагінального кандидозу достовірно частіше виявляли у ВІЛ-інфікованих вагітних з ЗРП в порівнянні з вагітними групи порівняння та контрольної групи. Неускладнені інфекції сечовивідних шляхів діагностували в 30,6% випадків у вагітних основної групи, 21,1% у вагітних групи порівняння та 13,9% у вагітних контрольної групи.

Таблиця 4.10

Ускладнення вагітності жінок досліджуваних груп, n (%)

Ускладнення	I основна (n=36)	II порівняння (n=38)	III контрольна (n=36)
Анемія	15(41,7) #*	11(28,9)	5(13,9)
Ранній гестоз	12(33,3)*	12(31,6)	3(8,3)
Тенденція до гіперкоагуляції	11(30,6) #*	7(18,4)	3(8,3)
Бактеріальний вагіноз	17(47,2) #*	12(31,6)	4(11,1)
Вагінальний кандидоз	24(66,7) #*	17(44,7)	8(22,2)
Герпес	12(33,3) *	9(23,7)	3(8,3)
Безсимптомна бактеріурія	11(30,6) *	8(21,1)	5(13,9)
Загроза переривання	16(44,4) #*	12(31,6)	3(8,3)
Загроза передчасних пологів	12(33,3) #*	8(21,1)	4(11,1)

Примітки. # - різниця відносно показника вагітних групи порівняння достовірна ($p < 0,05$); * - різниця відносно показника вагітних контрольної групи достовірна ($p < 0,05$).

Таким чином, анемія вагітних, тенденція до гіперкоагуляції, зміни вагінальної мікрофлори у вигляді бактеріального вагінозу та вагінального кандидозу, можуть слугувати факторами ризику розвитку плацентарної дисфункції та формуванню затримки розвитку плода у ВІЛ-інфікованих вагітних.

4.3. Психоемоційний стан вагітних з ВІЛ-інфекцією та роль його порушень у виникненні затримки розвитку плода

Серед вагомих причин, що порушують стан матері і безпосередньо чи опосередковано впливають на стан майбутньої дитини, виділяють стресові фактори, які у зв'язку з цим отримали назву епідемії ХХІ сторіччя [36,37].

У вагітних і породіль існує ряд змін в психоемоційному стані, що носять специфічний характер, які пов'язані з переживаннями з приводу вагітності і очікуваних пологів. Найчастіше у вагітних жінок зустрічаються порушення емоційного фону у вигляді тривоги та депресивні стани [54].

Будь яке невиліковне захворювання ставить перед людиною велику кількість психологічних проблем – страх смерті, втрата працездатності, біль, зміни у відносинах з оточуючими людьми. ВІЛ-інфекція відрізняється від інших захворювань негативним ставленням суспільства до людини, що захворіла на ВІЛ [40]. Проблема ВІЛ-інфекції залишається актуальною як у всьому світі, так і в Україні. За своєю соціально-економічною та медичною значимістю ВІЛ-інфекція займає одне з провідних місць в інфекційній патології в усьому світі, а за рівнем психологічного стресу – перше місце [12].

Встановлення діагнозу ВІЛ/СНІДу є стресовим фактором, який, трансформується в конфліктну ситуацію з високим рівнем емоційного напруження, яка, в свою чергу, формує вогнище застійного збудження в центральній нервовій системі та шляхом активації нейровегетативних механізмів порушує соматичні і вісцеральні функції [5]. Протягом довгого часу людина не відчуває фізичного дискомфорту, але знаходиться постійно в стані важких психологічних страждань. Тому, психологічна допомога і підтримка є дуже важливими компонентами ведення ВІЛ-інфікованих.

Психологічна реакція пацієнта, якому сповістили про позитивний результат тесту, проходить в декілька етапів (Е.П. Пурик, 2000). Перший етап – криза, яка проявляється емоційним шоком, емоційною нестабільністю, відчаєм. Може проявитися озлобленість. Другий етап – адаптація. Він настає через деякий час після отримання результатів дослідження. Пацієнти проявляють гнів, тривогу, депресію. На цьому етапі можуть виникати суїцидальні думки. Третій етап - примирення. Людина з ВІЛ погоджується з обмеженнями у своєму подальшому житті, змінює ставлення до себе, налагоджує соціальні зв'язки.

Автор концепції стресу Г. Сельє (1936) розрізняє три його стадії. Перша стадія стресу (стан тривоги) спричинює мобілізацію адаптаційних можливостей організму. Вона полягає в появі «тріади змін»: зростанні активності кіркового шару надниркових залоз, зниженні активності імунної системи, виникненні виразок у слизовій оболонці шлунку й кишечника. Друга стадія стресу — стадія опору (резистентності) — полягає в появі адаптації до дії стресора, причому стан тривоги практично зникає, а рівень резистентності організму значно підвищується. Третя стадія стресу (фаза виснаження) виникає тоді, коли в результаті тривалої дії стресора запаси адаптаційної енергії вичерпуються, і знову виникає стан тривоги, і зміни, що виникають, можуть призвести до загибелі організму [120].

Стан тривоги супроводжується виділенням у кров переважно адреналіну. Стан розумового й фізичного напруження, подолання психічних перешкод, витривалості звичайно реалізується на фоні високого вмісту в крові норадреналіну. Ось чому адреналін називають «гормоном тривоги», а норадреналін — «гормоном гомеостазу».

Майже завжди стресові ситуації супроводжуються дефіцитом магнію. Магній є внутрішньоклітинним мікроелементом, який відіграє важливу роль в організмі жінки, особливо в період виношування вагітності та пологів. Добова потреба жіночого організму в магнії складає 237 мг, під час вагітності ця потреба зростає в 1,5–2 рази. Дефіцит магнію зустрічається досить часто

та становить від 16 до 43%. Магній відіграє роль антистресового фактора, пригнічує процеси збудження в нервовій системі та знижує чутливість організму до зовнішніх впливів [53].

Клінічним проявом дефіциту магнію, крім тривожності, безсоння, судом і астенії, є підвищення маткового тону. Стійке підвищення маткового тону знижує фетоплацентарний кровообіг і призводить до погіршення транспорту кисню та поживних речовин до плода. Розвивається плацентарна дисфункція, симптомом якої є порушення гормональної функції фетоплацентарного комплексу [67]. Дефіцит магнію під час вагітності може підвищувати ризик порушення імплантації ембріона, ранніх і пізніх викиднів, кальцинозу плаценти (наслідок порушення обміну кальцію в умовах дефіциту магнію), передчасних пологів, прееклампсії, затримки внутрішньоутробного розвитку плода, народження дітей з низькою масою тіла [126].

Вагітність для багатьох жінок стає не лише радісним, але й кризисним періодом життя, оскільки процес адаптації до вагітності та материнства залежить від особистісних характеристик жінки, оточуючого середовища, міжособистісних стосунків у цьому середовищі. За даними багатьох авторів, у період адаптації значна частина жінок, навіть за фізіологічного перебігу гестації, зазнає різного роду сумнівів, невпевненості, протиріччя з приводу вагітності та майбутнього материнства взагалі. Довготривалі негативні емоції вагітної сприяють порушенню внутрішньоутробного розвитку плода та впливають на процеси формування функції його центральної нервової системи. Розлади адаптаційних реакцій та психоемоційний стрес сприяють виникненню та поглибленню ускладнень гестації та пологів [23].

За даними літератури, психоемоційний стан жінок з патологічним перебігом вагітності відзначається відчуттям внутрішньої напруги, занепокоєнням, дратівливістю, підвищеною чутливістю і вразливістю, а також швидкою стомлюваністю, розбитістю, пригніченістю [32,75].

Встановлено, що стан нейрогуморальних адаптаційних систем визначає перебіг та ускладнення вагітності і корелює не тільки з порушеним психоемоційним станом жінок, але й з особливостями їх психоемоційного реагування[54]. За даними деяких авторів, тривожність, яка усвідомлюється самими жінками, є головною межею між фізіологічною та ускладненою вагітністю, за даними інших досліджень високий рівень тривоги та депресії та низька самооцінка впливають на перинатальний рост та вагу плода, є причиною затримки розвитку плода (ЗРП) [86]. За даними Т. Верні (1994), наслідком материнського стресу є мала маса плода при народженні, схильність до респіраторних інфекцій, розвиток астми, ослаблення когнітивного розвитку, зростання випадків смертності немовлят [36].

Враховуючи, що практично 50% жінок дізнаються про свій діагноз ВІЛ при постановці на облік з приводу вагітності в жіночій консультації, вагітні описують дану ситуацію як сильний шок, стрес і неможливість здраво мислити [120]. До кінця не вивчена реалізація психоемоційного компоненту в формуванні затримки розвитку плода у ВІЛ-інфікованих вагітних [67]. Все вищевикладене послужило підставою для проведення психологічного дослідження ВІЛ-інфікованих вагітних з ускладненим перебігом вагітності (ЗРП) з використанням спеціальної тестової методики, а саме шкали тривоги Бека, спрямованої на виявлення тривоги та ступеня її вираженості, результати якого представлені в таблиці 4.11.

Таблиця 4.11

Рівень тривоги у вагітних досліджуваних груп за шкалою Бека, абс.ч.(%)

Кількість балів	Рівень тривоги	Основна група (n=74)	Контрольна група (n=36)
0-5	норма	8 (10,8)*	19(52,8)
6-8	легкий	19(25,7)	12(33,3)
9-18	середній	24(32,4)*	4(11,1)
Більше 19	високий	23(31,1)*	1(2,8)

Примітка: * - різниця відносно показника групи контролю достовірна

($p < 0,05$).

Таким чином, при постановці на облік в жіночу консультацію з приводу вагітності серед ВІЛ-інфікованих вагітних наявність тривоги виявлено у 89,2% проти 47,2% вагітних без ВІЛ-інфекції. Високий рівень тривоги показали 31,1% вагітних основної групи проти 2,8% вагітних контрольної групи, середній рівень у 32,4% проти 11,1% вагітних контрольної групи (OR=10,79, DI=3,75-31,04) ($p < 0,05$).

При подальшому спостереженні вагітних проводили оцінку рівня тривоги в II та III триместрі. Дані оцінки динаміки рівня тривоги по триместрам у вагітних досліджуваних груп представлені в таблиці 4.12.

Таблиця 4.12

Оцінка рівня тривоги у вагітних досліджуваних груп по триместрам, абс.ч.(%)

Рівень тривоги	Основна група (n=36)			Група порівняння (n=38)			Контрольна група (n=36)		
	I триместр	II триместр	III триместр	I триместр	II триместр	III триместр	I триместр	II триместр	III триместр
Норма	2 (5,6)	1 (2,8)	-	6 (15,8)	3 (7,9)	1 (2,6)	19 (52,8)	12 (33,3)	6 (16,6)
Легкий	6 (16,6)	3 (8,3)	1 (2,8)	13 (34,2)	9 (23,7)	3 (7,8)	12 (33,3)	19 (52,8)	21 (58,3)
Середній	13 (36,1)	16 (44,4)	16 (44,4)	11 (28,9)	12 (31,6)	19 (50)	4 (11,1)	4 (11,1)	7 (19,4)
Високий	15 (41,7)	16 (44,4)	19 (52,8)	8 (21,1)	14 (36,8)	15 (39,5)	1 (2,8)	1 (2,8)	2 (5,6)

Примітка: * - різниця відносно показника групи контролю достовірна ($p < 0,05$), # - різниця відносно показника групи порівняння достовірна ($p < 0,05$).

Згідно отриманих даних відмічається збільшення середнього та високого рівня тривоги з прогресуванням вагітності (рис.4.3).

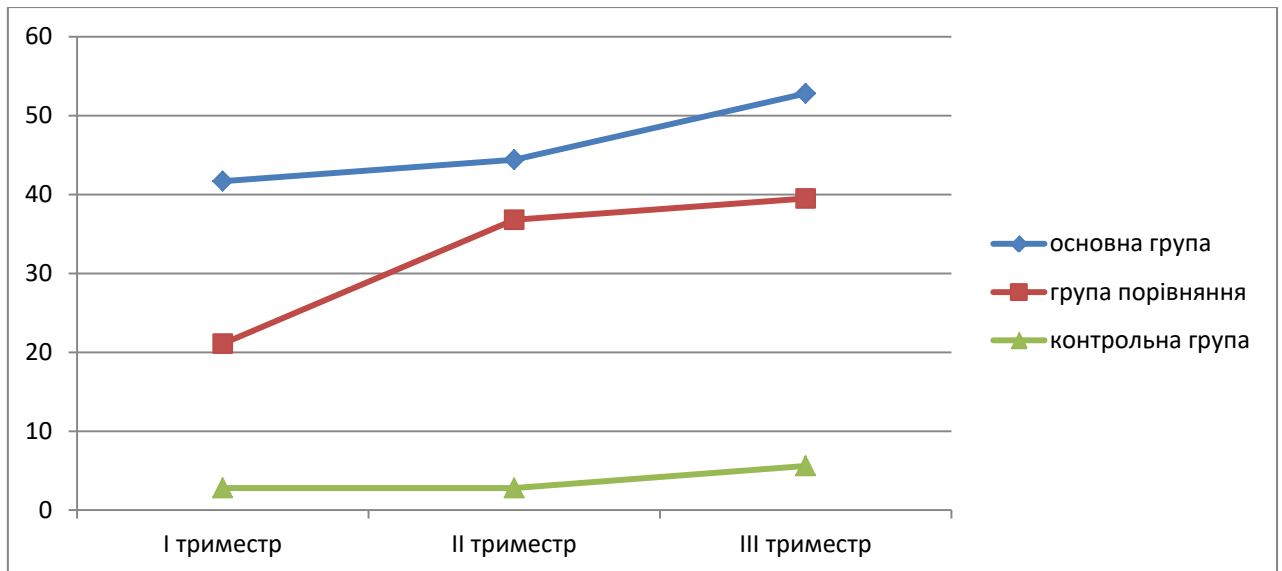


Рис.4.3 Динаміка високого рівня тривоги у вагітних досліджуваних груп протягом вагітності

У вагітних основної групи середній рівень тривоги зростає з 36,1% при постановці на облік до 44,4% в III триместрі, високий рівень тривоги з 41,7% до 52,8%, тоді як легкий рівень знижується з 16,6% до 2,8%.

У вагітних групи порівняння середній рівень тривоги з 28,9% в I триместрі досягає 50% в III триместрі, тоді як високий рівень тривоги з 21,1% зростає до 39,5%.

У вагітних контрольної групи середній рівень тривоги склав 11,1% в I триместрі проти 19,4% в III триместрі, а високий рівень тривоги відмічався у 2,8% вагітних в I триместрі проти 5,6% в III триместрі ($p < 0,05$).

При аналізі рівня тривоги у ВІЛ-інфікованих вагітних в залежності від форми ЗРП отримані наступні результати. У ВІЛ-інфікованих вагітних з ранньою ЗРП виявлено високий рівень тривоги в 50%, середній рівень тривоги в 30%, легкий рівень тривоги в 20% випадків.

В групі ВІЛ-інфікованих вагітних з пізньою ЗРП високий рівень тривоги склав 26,9%, середній рівень тривоги склав 30,7%, 34,6% - рівень тривоги легкий та у 5,6% відмічались показники тривоги в межах норми, що відображено в таблиці 4.13.

Таблиця 4.13

Показники рівня тривоги вагітних основної групи в залежності від форми затримки розвитку плода, абс.ч.(%)

Кількість балів	Рівень тривоги	Рання ЗРП n=10	Пізня ЗРП n=26
0-5	норма	-	2(5,6)
6-8	легкий	2(20,0)	9(34,6)
9-18	середній	3(30,0)	8(30,7)
Більше 19	високий	5(50,0)#	7(26,9)

Примітка: # - різниця відносно показника групи порівняння достовірна ($p < 0,05$).

Аналізуючи залежність рівня тривоги від стадії ВІЛ у пацієток основної групи і групи порівняння, отримали дані щодо збільшення рівня тривоги у ВІЛ-інфікованих вагітних зі збільшенням стадії ВІЛ та наявності ускладнення вагітності у вигляді затримки розвитку плода.

Так, в групі жінок з ЗРП при I клінічній стадії ВІЛ-інфекції частка вагітних з високим рівнем тривоги склала 25,0%, при II стадії ВІЛ – 27,8%, при III стадії – 47,2%, при IV – 52,8%. У ВІЛ-інфікованих вагітних без ЗРП при I клінічній стадії ВІЛ-інфекції частка вагітних з високим рівнем тривоги склала 15,8%, при II стадії – 18,4%, при III стадії – 26,3%, при IV стадії – 34,2%, що підтверджує наявність тривоги у жінок не тільки у зв'язку з фактом вагітності, формуванню патологічної гестаційної домінанти, а і у зв'язку з наявністю ВІЛ-інфекції.

Результати показників рівня тривоги у вагітних досліджуваних груп доповнилися відповідними змінами рівня магнію та гормонів стресу – кортизолу, адреналіну та норадреналіну.

Наше дослідження показало, що у ВІЛ-інфікованих вагітних з затримкою розвитку плода рівень кортизолу в крові виявився в 1,4 рази вище, ніж у ВІЛ-інфікованих вагітних без ЗРП, та в 3,5 рази вище вагітних контрольної групи ($p < 0,05$). Рівень адреналіну у вагітних основної групи

також в 1,4 рази вище, ніж вагітних групи порівняння та в 2,5 рази вище, ніж в групі вагітних без ВІЛ-інфекції. Рівень норадреналіну, що відповідає за стан хронічного стресу, у ВІЛ-інфікованих вагітних з ЗРП в 1,3 рази вище, ніж у ВІЛ-інфікованих без ЗРП та в 2,9 рази вище, ніж у вагітних без ВІЛ-інфекції ($p < 0,05$). Відмічено зниження рівня магнію у вагітних основної групи в порівнянні з вагітними групи порівняння та контрольної групи (табл.4.14).

Таблиця 4.14

Рівні кортизолу, адреналіну, норадреналіну та магнію у вагітних досліджуваних груп

Гормон	Показник в нормі	Основна група n=36	Група порівняння n=38	Контрольна група n=36
Кортизол, мкг/дл	6,2-19,4 (ранковий час)	51,9±4,1*#	37,3±2,9	14,8±1,7
Адреналін, нг/л	до 50,0	98,2±6,3*#	72,6±4,2	39,2±2,6
Норадреналін, нг/л	110,0 - 410,0	612,2±12,4*#	476,7±11,7	214,5±8,2
Магній, мМоль/л	0,66-0,83	0,52±0,08*#	0,69±0,1	0,78±0,09

Примітка: * - різниця відносно показника групи контролю достовірна ($p < 0,05$), # - різниця відносно показника групи порівняння достовірна ($p < 0,05$).

На підставі результатів дослідження можна стверджувати, що у ВІЛ-інфікованих вагітних із затримкою розвитку плода відмічаються зміни психоемоційної сфери, а саме психологічна дизадаптація до захворювання, до стану вагітності за рахунок середнього та високого рівня тривоги, що підтверджується змінами рівней гормонів стресу в крові, зниженням рівня магнію.

Проведене дослідження показало наявність змін психоемоційної сфери у вигляді підвищеної тривоги, психологічну дизадаптацію ВІЛ-інфікованих вагітних, особливо у ВІЛ-інфікованих вагітних з затримкою розвитку плода, що потребує своєчасної діагностики даного стану, розробку ефективних методів профілактики корекції, що сприятиме нормалізації та покращенню

психологічного стану, запобігатиме розвитку хронічного стресу та виникненню затримки розвитку плода.

Обов'язковим елементом ведення ВІЛ-інфікованих вагітних жінок є професійне консультування психолога, який знає особливості перебігу ВІЛ-інфекції. Це дозволить значно покращити якість ведення вагітних з ВІЛ, зменшить їх психологічну напругу, рівень тривоги, що сприятиме запобіганню виникнення акушерських та перинатальних ускладнень, в тому числі формування затримки розвитку плода.

4.4. Стан системи гемостазу у ВІЛ-інфікованих вагітних с ЗРП

Система гемостазу - це біологічна система, що здійснює швидке та ефективно попередження і зупинку кровотечі, зберігаючи в кровоносному руслі необхідний об'єм циркулюючої крові, та забезпечує нормальне кровопостачання органів. Виділяють наступні елементи системи гемостазу: структурний (ендотелій, тромбоцити і клітинні елементи крові, плазмові компоненти, кістковий мозок, печінка і селезінка) та функціональний (прокоагулянти, антикоагулянти, профібринолітики та інгібітори фібринолізу) [63,82,84].

Ендотелій— це внутрішній шар клітин, яким вистелені капіляри, а також усі інші судини і серце, самий великий і активний ендокринний орган, дифузно розташований по всім тканинам. Ендотелій судин підтримує судинний гомеостаз, здійснюючи ряд найважливіших функцій: модулювання тону судин, регуляцію транспорту розчинених речовин через судинну стінку, запальних і репаративних процесів у відповідь на локальне ушкодження та ін. [28].

В ендотелії мікроциркуляторного русла переважає обмінна, а магістральних судин - метаболічна і синтетична функція. У роботі Мало Л.Т. та ін. наведена найбільш повна класифікація ендотеліальних факторів: вазоактивні субстанції (ділятатори і констриктори); фактори росту (промоутери й інгібітори росту); медіатори запалення (молекули адгезії й антигени); гемостатичні і тромботичні фактори (про- й антиагреганти)[21].

Таким чином, ендотелій приймає участь у синтезі біологічно активних речовин, за допомогою яких забезпечуються важливі функції: атромбогенність, регуляція адгезії судинної стінки, тонус, рост судин.

Дисфункція ендотелія – це стан, коли під впливом різноманітних пошкоджуючих факторів здатність ендотеліальних клітин продукувати релаксуючі фактори зменшується, а утворення судиннозвужуючих факторів зберігається або збільшується [52]. Ендотеліальна дисфункція є універсальним патогенетичним механізмом більшості захворювань, ендотелій не тільки регулює судинний тонус, але й бере участь у процесах атерогенезу, тромбоутворення, захисту цілісності судинної стінки [10].

Основними функціями тромбоцитів є: ангіотрофічна, транспортна, адгезивно-агрегаційна, вони приймають участь у процесах згортання та фібринолізу, забезпечують ретракцію кров'яного згустку, підтримують спазм судин.

Під час пошкодження судинної стінки виникає ангіоспазм, оголюється субендотелій, який містить колаген, фібрoneктин, фібриноген, при взаємодії з якими відбуваються активація, адгезія та агрегація тромбоцитів. Агрегація тромбоцитів реалізується завдяки стимуляторам: колагену, АДФ, арахідонової кислоти, адреналіну, тромбіну [63].

За наявності ВІЛ-інфекції темпи змін у системі гемостазу в бік гіперкоагуляції і гіперагрегації тромбоцитів випереджають такі при фізіологічній вагітності [82].

За даними дослідження Возна Х., стрес здатний спричинити дисбаланс синтезу та інактивації ендотеліозалежних факторів зі зрушенням у бік прокоагуляційної ланки [21].

Враховуючи, що вагітність у ВІЛ-інфікованих вагітних перебігає на фоні підвищеного рівня тривожності, в нашому дослідженні для визначення змін системи гемостазу у ВІЛ-інфікованих вагітних використовували наступні показники: рівень тромбоцитів, середній об'єм тромбоцитів (MPV), мегалотромбоцити (P-LCR), індекс розподілу тромбоцитів (PDW),

фібриноген за методом Клауса, РФМК, антитромбін III. Відомо, що індекс розподілу тромбоцитів (PDW) знижується при стресі, середній об'єм тромбоцитів (MPV) знижується при ВІЛ-інфекції. При поєднаному високому показнику тромбоцитів та мегалотромбоцитів (P-LCR) виникає загроза утворення тромбів.

При аналізі системи гемостазу у ВІЛ-інфікованих вагітних виявили підвищення агрегаційної функції тромбоцитів (табл. 4.15).

Таблиця 4.15

Показники системи гемостазу у вагітних досліджуваних груп при I явці,

M±m

Показник	Норма	Основна група (n=74)	Контрольна група (n=36)
PLT (тромбоцити), $\times 10^9/\text{л}$	180-320	344,25±24,89*	251.33±18.69
MPV (середній об'єм тромбоцитів)	7,2-10,8	6.60±0.07*	8.67±0.31
P-LCR %	13-43	52.33±1.09*	26.33±1.92
PDW,% (індекс розподілу тромбоцитів)	15-17	12.75±0.29*	15.75±0.23
Фібриноген, мг/дл (метод Клауса)	180-400	590.85±10.15*	270.83±15.77
РФМК, мг/л	35-45	241.67±7.25*	39.75±0.94
АТ III, %	80-120	67.25±1.39*	96.67±4.52

Примітка. * - різниця відносно показника вагітних контрольної групи достовірна ($p < 0,05$).

При дослідженні в 32 тижні вагітності у ВІЛ-інфікованих жінок з підвищеним рівнем тривожності, з ознаками плацентарної дисфункції та діагностованими випадками затримки розвитку плода спостерігається

подальше підвищення агрегаційної функції тромбоцитів та зріст фібриногену в порівнянні зі зниженням рівня тромбоцитів у вагітних групи порівня (табл.4.16).

Таблиця 4.16

Показники системи гемостазу у вагітних досліджуваних груп в 32-34 тиж. вагітності, М±m

Показник	Норма	Основна група (n=36)	Група порівняння (n=38)	Контрольна група (n=36)*
PLT (тромбоцити), $\times 10^9/\text{л}$	180-320	374.08±31.77#*	179,75±12.02	285.00±4.95
MPV (середній об'єм тромбоцитів)	7,2-10,8	6.60±0.07*	7.58±0.16	9.72±0.11
P-LCR %	13-43	52.33±1.09*	41.33±0.20	34.83±0.98
PDW,% (індекс розподілу тромбоцитів)	15-17	12.75±0.29	14.23±0.21	16.42±0.16
Фібриноген, мг/дл (метод Клауса)	180-400	590.85±10.15#*	438.75±5.23	354.17±9.66
РФМК, мг/мл	35-45	241.67±7.25#*	82.83±1.84	41.92±0.24
АТ III, %	80-120	67.25±1.39#*	88.33±1.87	105.08±2.74

Примітки. # - різниця відносно показника вагітних групи порівняння достовірна ($p < 0,05$); * - різниця відносно показника вагітних контрольної групи достовірна ($p < 0,05$).

Крім того, встановлено, що у ВІЛ-інфікованих вагітних з ранньою формою ЗРП середній рівень тромбоцитів склав $368,25 \pm 27,89 \times 10^9/\text{л}$, з пізньою формою ЗРП – $186,73 \pm 14,56 \times 10^9/\text{л}$ (OR=5,2, DI=1,6-15,7) ($p < 0,05$), що вказує на необхідність включення до лікувально-профілактичного комплексу специфічної антитромботичної терапії для профілактики виникнення плацентарної дисфункції та ЗРП.

4.5. Особливості вагінальної мікрофлори та цитологічних змін епітелію шийки матки у ВІЛ-інфікованих вагітних з затримкою розвитку плода.

В сучасному акушерстві та гінекології залишаються актуальними питання запальних захворювань нижніх відділів статевих шляхів жінки і патологічних станів епітелію шийки матки. Вагініти, цервіцити неспецифічної і специфічної вірусної і бактерійної етіології, диспластичні ураження епітелію шийки матки, виявлені у вагітних, особливо на тлі ВІЛ - інфекції, призводять до ускладнень вагітності, таких як інфікування хоріона, амніона, невиношування, плацентарної дисфункція, затримки розвитку плода (ЗРП) [6].

Наявність у вагітних вірусу папіломи людини (ВПЛ) також відіграє певну роль в патологічному перебігу вагітності, що обумовлено структурними змінами плаценти, порушенням дозрівання ворсин хоріона, розвитком плацентарної дисфункції, що клінічно може проявлятися формуванням затримки розвитку плода [5]. За даними ряду досліджень, поряд з виявленням ДНК ВПЛ в епітелії шийки матки і розвитком в ньому диспластичних уражень, ДНК ВПЛ виявлено у ендометрії, яєчниках, амніотичній рідині, плодових оболонках, пуповинної крові, клітинах трофобласта [5]. При генітальної папіломавірусної інфекції у вагітних, за даними різних авторів, плацента інфікована ВПЛ в 4,2-47,2% випадків.

Вагітність у ВІЛ-інфікованих супроводжується додатковим імунодефіцитом, що в свою чергу сприяє активації ко-інфекцій та стрімкому розвитку на цьому тлі патологічних змін цервікального епітелію [33,42].

За даними вже проведених досліджень, встановлено чинники, що сприяють формуванню цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (ЦІН) у ВІЛ-позитивних вагітних. До них належать статевий шлях передачі ВІЛ (в 66% випадків); рівень РНК ВІЛ (чим вище вірусне навантаження, тим важче ступінь дисплазії); генотип ВПЛ [101,102]. Тому виявлення диспластичних уражень епітелію шийки матки під час вагітності у ВІЛ-позитивних вагітних,

оцінка їх впливу на розвиток акушерських ускладнень, розробка тактики ведення вагітних з цервікальної інтраепітеліальної неоплазією (ЦІН, CIN), LSIL (Low grade squamous intraepithelial lesion), HSIL (High grade squamous intraepithelial lesion), представляє великий науковий і практичний інтерес в сучасному акушерстві.

Мікробіоценоз піхви ВІЛ-інфікованих жінок характеризує висока частота дисбіотичних порушень [4]. У розвитку дисбіозу, вагінального кандидозу стан імунної системи відіграє визначальну роль. Імунна система слизових оболонок жіночих статевих органів здійснює першу лінію локальної захисту від патогенів. Лімфоцити, нейтрофіли, макрофаги слизової оболонки синтезують цитокіни, секреторні імуноглобуліни та інші біологічно активні молекули, які секретуються в цервікальний слиз [123].

На даний час проблема кандидозних інфекцій є однією з провідних в медичній практиці. Основне місце в структурі всіх форм кандидозу займає ураження слизової оболонки вульви і піхви. Клінічна маніфестація кандидозної інфекції нижніх відділів статевих шляхів в період вагітності асоціюється з мимовільними викиднями, передчасними пологами, плацентарною дисфункцією, що може надавати вкрай несприятливий вплив на стан плода, приводити до розвитку ЗРП [6].

Висока частота виявлення й рецидивуючий перебіг кандидозної інфекції нижніх відділів статевих шляхів в період вагітності, особливо на фоні ВІЛ-інфекції, говорить про взаємозв'язок епізодів клінічної маніфестації з дисфункціональними змінами з боку імунної системи.

В нашому дослідженні з 74 ВІЛ - позитивних вагітних диспластичні ураження епітелію шийки матки діагностовано у 53 (71,6%) випадків, з них CIN I (LSIL) у 14 (26,4%), CIN II (HSIL) у 33 (62,3%), CIN III (HSIL) у 6 (11,3%) (табл.4.17).

Таблиця 4.17

**Цитологічні зміни епітелію шийки матки вагітних досліджуваних груп,
абс.ч. (%)**

Показник	Групи досліджуваних			
	Основна (n=74)	ВІЛ+ЗРП (n=36)	ВІЛ- ЗРП (n=38)	Контрольна (n=36)
Доброякісні(фонові) зміни епітелію шийки матки	21 (28,4)	8 (22,2)*	13(34,2)	17(47,2)
CIN, з них:	53 (71,6)	28(77,8)*	25(65,8)	19(52,8)
CIN I (LSIL)	14 (26,4)	4 (14,3)*#	9 (36)	11(57,9)
CIN II (HSIL)	33 (62,3)	20 (71,4)*	14 (56)	7(36,8)
CIN III (HSIL)	6 (11,3)	4 (14,3)#	2 (8)	1(5,3)

Примітки: * - різниця відносно показника групи контролю достовірна ($p < 0,05$), # - різниця відносно показника групи II достовірна ($p < 0,05$).

Всі 53 ВІЛ - позитивні вагітні з диспластичними ураженнями епітелію шийки матки були обстежені на ВПЛ ВКР. Позитивний результат ВПЛ скринінгу отриманий у 44 пацієток (83,0%). У пацієток контрольної групи диспластичні ураження епітелію шийки матки діагностовано у 19 (52,8%), з них ВПЛ виявлено у 14 вагітних, що склало 73,7%.

Клінічні прояви ВПЛ у вигляді кондилом визначалися у 8 (22,2%) вагітних I групи, у 4 (10,5%) вагітних II групи і у 1 (2,8%) вагітної контрольної групи.

У всіх пацієток з диспластическими змінами епітелію шийки матки кольпоскопічно визначались ацетобілі ділянки з чітким піднесеним краєм, ацетобілий епітелій проявлявся швидко, візуалізувався довго. Колір патологічних ділянок був сірувато-білий з підвищеною щільністю. На поверхні ацетобілих ділянок виділялися поля дисплазії (мозаїка), папілярна зона дисплазії (пунктуація), передпухлинна зона трансформації (атипова зона трансформації), гострі і плоскі кондиломи.

Часті мітози - характерні ознаки ВПЛ - і ВІЛ - асоційованої дисплазії (табл.4.18).

Таблиця 4.18

Ознаки діскаріозу у пацієток з CIN, абс.ч.(%)

Ознаки діскаріозу	Групи обстежуваних			
	Виявлених дисплазій у ВІЛ ⁺ (n = 53)	ВІЛ+ЗРП (n=28)	ВІЛ-ЗРП (n=25)	Контрольна група (n = 19)
Койлоцити	31 (58,5)*	20 (71,4)*#	11(44,0)	6 (31,6)
Поліморфізм ядер:				
• Слабко-помірний	7 (13,2)*	2 (7,1)*#	5 (20,0)*	13 (68,0)
• виражений	45 (84,9)*	27 (96,4)*#	18 (72,0)*	6 (31,6)
Діскератоз	34 (64,2)*	22 (78,6)*#	12 (48,0)*	5 (26,3)
Двуядерність	37 (69,8)*	23 (82,1)*#	14 (56,0)*	4 (21,1)
Багатоядерність	13 (24,5)*	9 (32,1)*#	4 (16,0)*	1 (5,3)
Мітози	14 (26,4)	9 (32,1)*#	5 (20,0)*	2 (10,5)
Гіперхроматоз	42 (79,2)*	27 (96,4)*#	1 (60,0)*	5 (26,3)
Патологічний анізокаріоз	45(84,9)*	27 (96,4)*#	18 (72,0)*	6(31,6)

Примітки: * - різниця відносно показника групи контролю достовірна ($p < 0,05$), # - різниця відносно показника групи порівняння достовірна ($p < 0,05$).

При CIN I (LSIL) цитологічна картина характеризувалась наявністю метаплазованих клітин (клітини-павучки) зі слабким діскаріозом (рис.4.4).

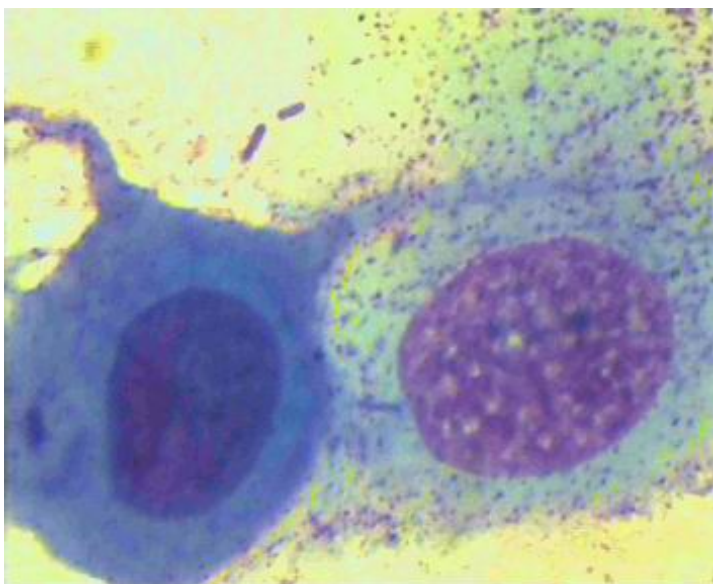


Рис. 4.4. Цитограма при слабкій дисплазії (CIN I). Метаплазовані клітини з відростками, «клітини-павучки», слабкій дискаріоз. Забарвлення по Папенгейму . X 600.

При наявності кондилом (клінічна форма ВПЛ), а так само при слабкій дисплазії виявлялась велика кількість койлоцитів (рис.4.5).

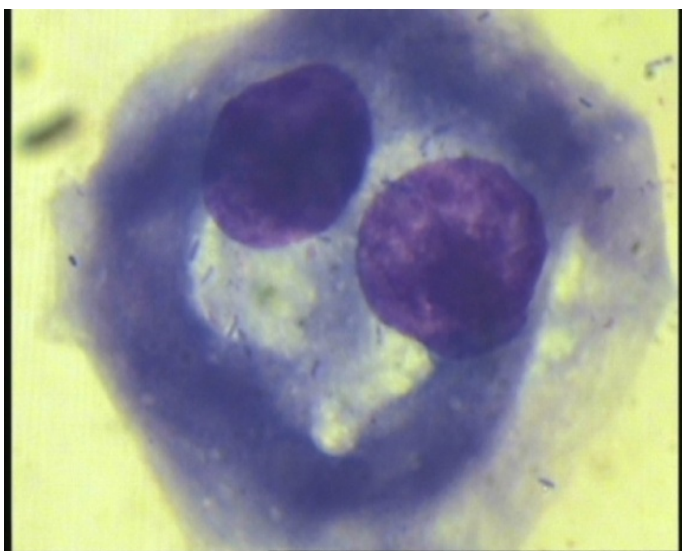


Рис. 4.5. Цитограма при слабкій дисплазії (CIN I) і кондиломатозі. Двоядерний койлоцит зі слабким дискаріозом. Чітко візуалізується просвітлена койлос-зона навколо дискаріозних ядер, периферична частина цитоплазми потовщена. Забарвлення по Папенгейму. X 600.

При слабкій дисплазії виявляли також двоядерний койлоцит зі слабким дискаріозом, з чітко визначеною просвітленою койлос-зоною навколо дискаріозних ядер, з потовщеною периферичною частиною цитоплазми (рис. 4.5-4.7).



Рис. 4.6. Цитограма при слабкій дисплазії (CIN I). Двоядерний койлоцит зі слабким дискаріозом. Чітко візуалізується просвітлена койлос-зона навколо дискаріозних ядер, з периферійно потовщеною цитоплазмою. Забарвлення за Папенгеймом. X 400.

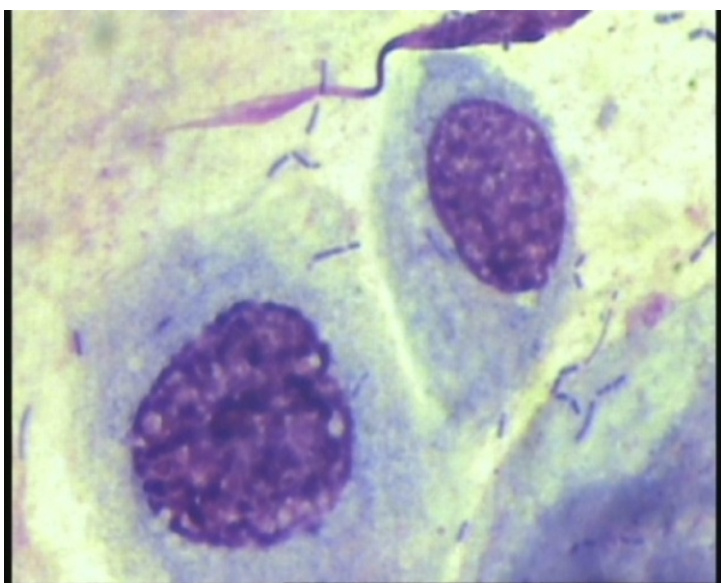


Рис. 4.7. Цитограма при слабкій дисплазії (CIN I). Дві клітини зі слабким дискаріозом. Забарвлення за Папенгеймом. X 400.

При CIN II (HSIL) цитологічно визначались клітини з помірним дискаріозом, з різким поліморфізмом ядер, койлоцитоз зустрічався рідше, а більш виражений був дискератоз, двох-, багатоядерність (рис.4.8,4.9), також відзначався патологічний анізокаріоз (ядра дискаріозні різних розмірів) (рис.4.10).

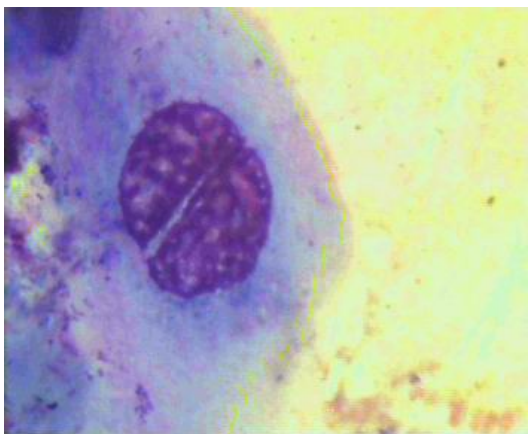


Рис. 4.8. Цитограма при помірній дисплазії (CIN II). Визначається двуждерність. Клітина з помірним дискаріозом. Відмічається гіперхромне ядро з нерегулярним хроматином, поділене навпіл, що характерно для ВПЛ - інфекції. Зabarвлення за Романовському-Гімзе. X 400.

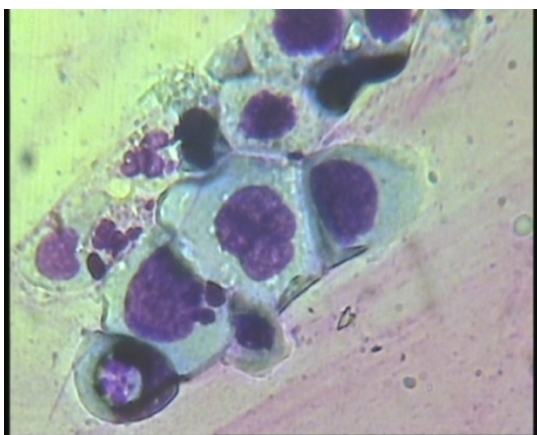


Рис. 4.9. Цитограма при помірній дисплазії (CIN II, HSIL), клітини з помірним дискаріозом, відмічається різкий поліморфізм ядер. Зabarвлення за Папенгеймом, X 400.

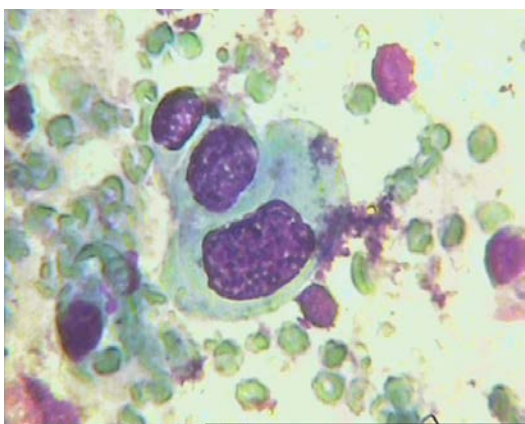


Рис. 4.10. Цитограма при помірній дисплазії (CIN II, HSIL). Клітини з помірним дискаріозом, відмічається патологічний анізокаріоз (ядра дискаріозні різних розмірів). Зabarвлення за Папенгеймом, X 400.

При CIN III (HSIL) цитологічна картина характеризувалась вираженим дискаріозом з різким поліморфізмом, грубим хроматином, гіперхроматозом,

патологічним анізокаріозом, койлоцитоз зустрічався рідко (рис.4.11), з частими мітозами (рис.4.12).

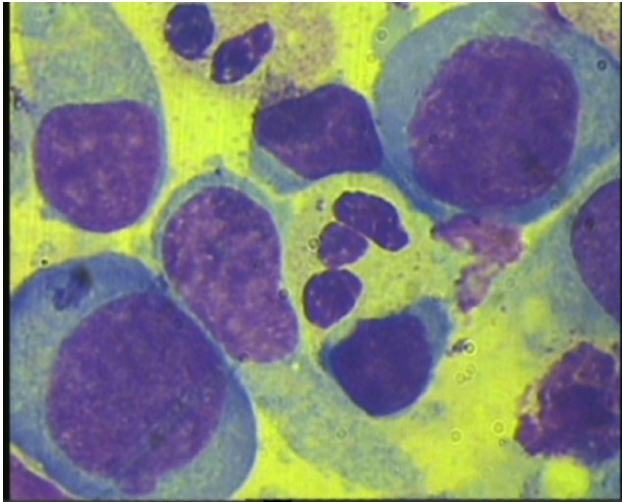


Рис. 4.11 Цитограма при важкій дисплазії. CIN III (HSIL). Клітини з вираженим діскаріозом, відзначається різкий поліморфізм, гіперхроматоз ядер, щільність ядерного хроматину, патологічний анізокаріоз. Забарвлення за Папенгеймом, X 600.

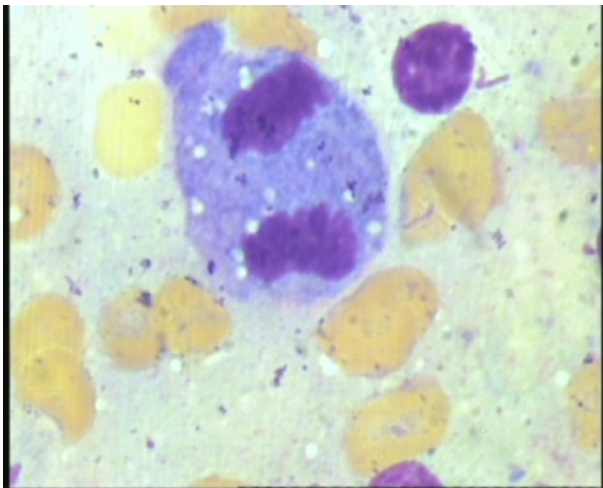


Рис. 4.12. Цитограма. При тяжкій дисплазії CIN III (HSIL). Клітина з патологічним мітотичним діленням. Забарвлення за Папенгеймом, X 600.

Зміни мікробіоценозу піхви (бактеріальний вагіноз і хронічний рецидивуючий кандидоз) були виявлені у 29 (39,2%) і 41 (55,4%) вагітних основної групи. У 17 (47,2%) вагітних основної групи було виявлено бактеріальний вагіноз і у 24 (66,7%) діагностовано хронічний рецидивуючий кандидоз, у 5 (13,9%) вагітних відзначалося поєднання даних станів.

У вагітних групи порівняння бактеріальний вагіноз визначався у 12 пацієток (31,6%), хронічний рецидивуючий кандидоз у 17 (44,7%), у 9 вагітних (23,7%) вагінальні інфекції не виявлено. У 4 (11,1%) вагітних

контрольної групи виявлено бактеріальний вагіноз, у 8 (22,2%) - хронічний рецидивуючий кандидоз. У 24 (66,3%) вагітних контрольної групи дослідження даних змін вагінальної мікрофлори не виявлено (табл.4.19).

Найбільш частими скаргами пацієнок основної та контрольної груп були свербіж, печіння в області зовнішніх статевих органів (92% і 87% відповідно), наявність рясних рідких або густих сироподібних патологічних виділень із статевих шляхів (96% і 89% відповідно). Клінічно визначали гіперемію і набряк слизових оболонок вульви і піхви різного ступеня вираженості, наявність характерних патологічних виділень із статевих шляхів, диспареунію, дизурию.

Таблиця 4.19

Зміни вагінальної мікрофлори у пацієнок досліджуваних груп, абс.ч.(%)

Групи досліджуваних	Бактеріальний вагіноз	Хронічний (рецидивуючий) кандидоз
Основна група (n=74)	29 (39,2)*	41 (55,4)*
ВІЛ+ЗРП (n=36)	17 (47,2)*#	24 (66,7)*#
ВІЛ-ЗРП (n=38)	12 (31,6)*	17 (44,7)*
Контрольна група (n=36)	4 (11,1)	8 (22,2)

Примітки: * - різниця відносно показника групи контролю достовірна ($p < 0,05$), # - різниця відносно показника групи II достовірна ($p < 0,05$).

При бактеріальному вагінозі цитологічна картина характеризувалась наявністю інфекції, характерною для *Gardnerella* spp. В препаратах візуалізувалися «ключові клітини», вкриті великою кількістю кокобактерій, адгезивно прикріплених до цитоплазми (рис.4.13).

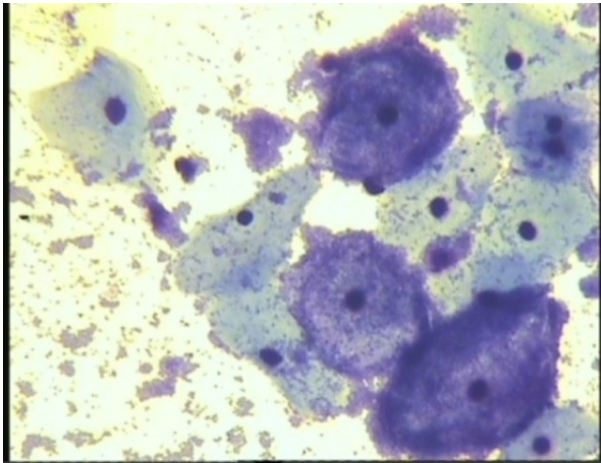


Рис.4.13. Цитограма при баквагінозі. Інфекція, що характерна для *Gardnerella* spp. Візуалізуються три темні «ключові клітини», вкриті великою кількістю кокобактерій, адгезивно прикріплених до цитоплазми. Забарвлення за Папенгеймом. X 400.

Дисбіоз цитологічно характеризувався наявністю лейкоцитів, бактеріальної мікрофлори, характерною для бактероїдів і мобілюнкуса, наявністю тонких, вигнутих і загострених паличок, відсутністю лактобактерій (рис.4.14).

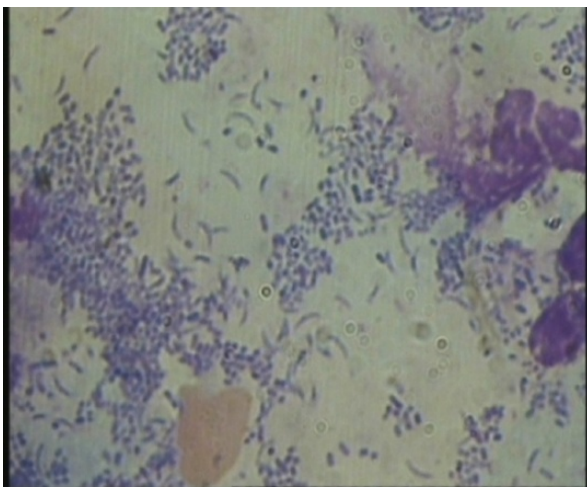


Рис.4.14. Цитограма при баквагінозі. Кольпіт, наявність лейкоцитів, бактеріальна мікрофлора характерна для бактероїдів і мобілюнкуса, наявність тонких, вигнутих і загострених паличок, відсутність лактобактерій. Забарвлення за Папенгеймом. X 1000.

При гострому і хронічному (рецидивуючому) вагінальному кандидозі в досліджуваних препаратах візуалізувалися елементи гриба типу *Candida* - псевдоміцелій і спори гриба, паросткова трубка - спора, що проростає псевдоміцелій, лейкоцити, варіабельна кокова мікрофлора, дистрофічно змінені лейкоцити (рис.4.15,4.16).

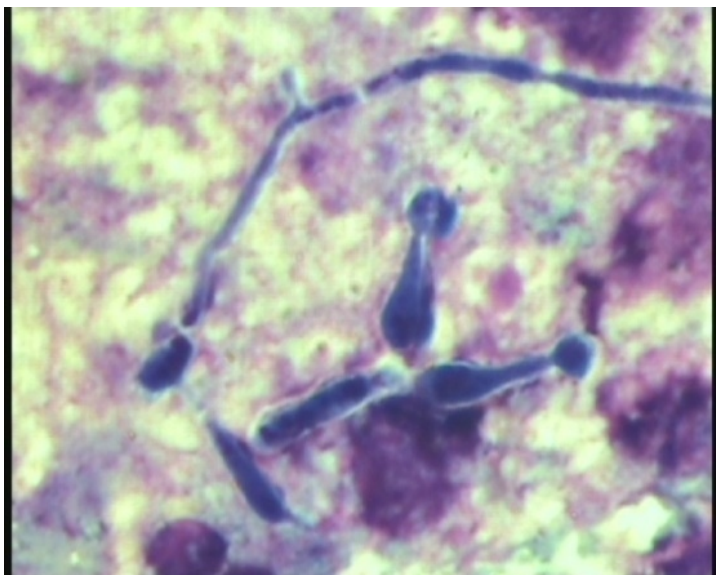


Рис.4.15. Цитограма, характерна для гострого вагінального кандидозу. Візуалізуються елементи гриба типу *Candida* – псевдоміцелій і спори грибу. В верхній частині візуалізується росткова трубка - спора, що проростає псевдоміцелієм. Лейкоцити, варіабельна кокова мікрофлора, дистрофічно змінені лейкоцити. Забарвлення за Папенгеймом. X 1000

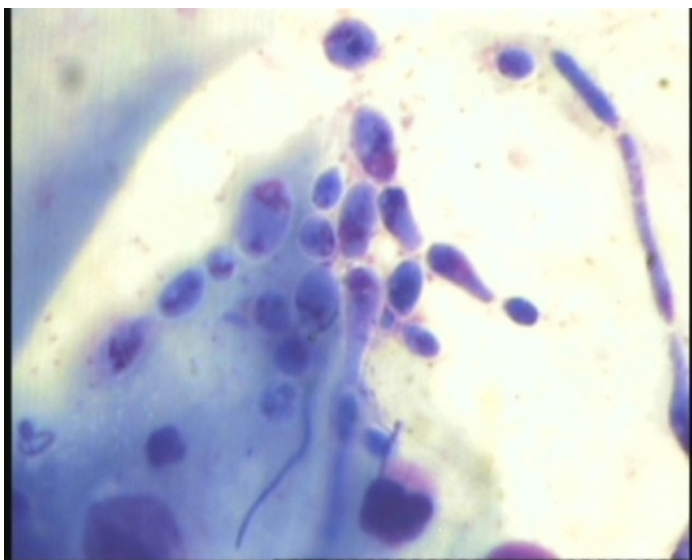


Рис.4.16. Цитограма, характерна для вагінального кандидозу, хронічна (рецидивуюча) форма. Візуалізуються елементи грибу типу *Candida* – псевдоміцелій і спори грибу. Забарвлення за Папенгеймом. X 1000.

Нормалізація складу вагінальної мікрофлори характеризувалась наявністю в матеріалах епітеліальних, еозинофільних і базофільних клітин з нормоморфними ядрами, наявністю лактобактеріоформних паличок, відсутністю лейкоцитів і іншої мікрофлори (рис.4.17).

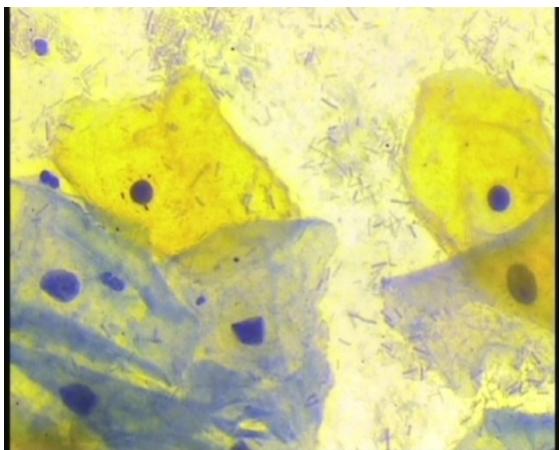


Рис. 4.17. Цитограма. Нормалізація біоценозу піхви після лікування. Візуалізуються епітеліальні, еозинофільні і базофільні клітини з нормоморфними ядрами, наявність лактобактеріоформних паличок, відсутність лейкоцитів і іншої мікрофлори. Забарвлення за Папаніколау в модифікації А.В. Руденко. X 600.

Таким чином, наше дослідження показало, що кольпоскопічна і цитологічна картини диспластичних змін епітелію шийки матки у ВІЛ - інфікованих вагітних з ЗРП відрізняється поліморфізмом кольпоскопічних тестів з різкими і вираженими змінами.

Диспластичні зміни епітелію шийки матки у ВІЛ - інфікованих вагітних характеризуються більш вираженими проявами діскаріозу, що цитологічно підтверджується виявленням койлоцитозу в 58,5%, вираженим поліморфізмом ядер в 84,9%, дискератозом в 64,2%, двоядерністю в 69,8%, багатоядерністю в 24,5%, гіперхроматозом в 79,2%, частими мітозами в 26,4%, патологічним анізокаріозом в 84,9% випадків.

У ВІЛ - позитивних вагітних з ЗРП відзначається більш часте виникнення бактеріального вагінозу - 47,2% (OR=1,94, DI=0,7-4,9) і рецидивуючого вагінального кандидозу - 66,7% (OR=2,47, DI=1,0-6,3), а також їх поєднання. Клінічні прояви бактеріального вагінозу і кандидозу у ВІЛ - позитивних вагітних з ЗРП були більш виражені, важче піддавалися лікуванню, носили рецидивуючий характер.

Таким чином, зміна мікробіоценозу піхви у вигляді хронічного (рецидивуючого) кандидозу, бактеріального вагінозу може слугувати факторами ризику розвитку плацентарної дисфункції у ВІЛ - інфікованих вагітних і приводити до формуванню затримки розвитку плода.

4.6 Діагностика плацентарної дисфункції у ВІЛ-інфікованих вагітних з затримкою розвитку плода за допомогою УЗД, доплерометрії, гормонів плаценти, PLGF та рівня вітаміну Д

Згідно наказу МОЗ України № 417 від 15.07.2011 року, перше ультразвукове дослідження вагітним жінкам проводять в терміни від 11 тижнів 1 день до 13 тижнів 6 днів. Дане ультразвукове дослідження показало деякі ознаки обтяженого перебігу вагітності у жінок основної групи, насамперед, низьке розташування хоріону в 38,9% та ділянки його відшарування в 33,3% випадків (OR=3,99, DI=1,5-10,6). У вагітних групи порівняння низьке розташування хоріону виявлено в 23,7% випадках, що в 1,6 разів рідше, ніж у вагітних основної групи та відшарування хоріону в 15,8%, що в 2,1 рази рідше, ніж у вагітних I групи. У вагітних контрольної групи низьке розташування хоріону виявлено в 19,4% , що в 2 рази рідше, ніж у вагітних I групи, та відшарування хоріону в 11,1%, що в 3 рази рідше, ніж у вагітних I групи ($p < 0,05$).

Таким чином, порушення плацентації при ультразвуковому дослідженні в терміні 11тижнів 1 день-13 тижнів 6 днів у вигляді низького розташування хоріону та ознак відшарування хоріону може слугувати фактором ризику виникнення первинної плацентарної дисфункції і в подальшому призводить до розвитку затримки розвитку плода у ВІЛ-інфікованих вагітних (табл. 4.20).

Низька плацентація є чинником ризику розвитку ПД через те, що особливості васкуляризації нижніх відділів матки не забезпечує достатніх умов для адекватного матково - плацентарного кровотоку.

За даними літератури [57], порушення формування і функції плаценти можуть бути обумовлені захворюваннями судинної системи вагітної, патологією нирок, хронічною інфекцією і цілим рядом інших патологічних станів, що підтверджується також нашими даними, враховуючи наявність у ВІЛ-інфікованих вагітних відповідних екстрагенітальних захворювань.

Таблиця 4.20

**Ознаки порушення плацентації при ультразвуковому дослідженні в
терміні 11тижнів 1 день-13 тижнів 6 днів, n (%)**

Показник	Основна група (n=36)	Група порівняння (n=38)	Контрольна група (n=36)
Низьке розташування хоріону	14(38,9) #*	9(23,7)	7(19,4)
Відшарування хоріону	12(33,3) #*	6(15,8)	4(11,1)

Примітки. # - різниця відносно показника вагітних групи порівняння достовірна ($p < 0,05$); * - різниця відносно показника вагітних контрольної групи достовірна ($p < 0,05$).

Відомо, що локалізація плаценти впливає на ріст і розвиток плода. Вважається найбільш сприятливе розташування плаценти на задній стінці матки, де маткове кровопостачання найбільш інтенсивне [57]. Отримані нами результати узгоджуються з даними, приведеними М.В.Медведєвим і Е.В. Юдиной про те, що при ПД плацента в двічі частіше розташовується на передній стінці матки, ніж на задній [44]. За даними нашого дослідження, у 24 вагітних основної групи, що склало 66,7%, локалізація плаценти була по передній стінці матки, у 8 (22,2%) плацента розташувалась по задній стінці і у 4 (11,1%) у дна. В групі порівняння: у 12 (31,6%) локалізація плаценти була по передній стінці матки, 17 (44,7%) – по задній стінці матки, 8 (21%) – у дна матки. В контрольній групі: 4 (11,1%) – по передній стінці матки, 21 (58%) – по задній стінці матки, 11 (30,6%) – у дна матки.

Ультразвукове дослідження в терміні 19-21 тиждень виявило особливості в формуванні плаценти, а саме в локалізації, товщині плаценти, відповідності ступені зрілості терміну гестації, неоднорідність її ехоструктури та особливості пуповини, порушення утворення амніотичної рідини у ВІЛ-інфікованих вагітних з затримкою розвитку плода (табл. 4.21).

Таблиця 4.21

**Ультразвукові ознаки плацентарної дисфункції у вагітних
досліджуваних груп, n (%)**

УЗ – ознаки	Основна група, n=36		Група порівняння, n=38		Контрольна група, n=36	
	Число	Відсоток	Число	Відсоток	Число	Відсоток
Зміна товщини плаценти	31	86,1#*	17	44,7*	4	11,1
• гіперплазія	21	58,3#*	8	21,1*	3	8,3
• гіпоплазія	10	27,8*	9	23,6*	1	2,7
Кальциноз плаценти	24	66,7*	21	55,3*	2	5,6
Невідповідність ступеня зрілості плаценти терміну гестації	27	75#*	16	42,1*	2	5,6
Передчасне дозрівання плаценти	23	63,9#*	12	31,6*	3	8,3
Маловоддя	22	61,1#*	11	28,9*	1	2,7
Багатоводдя	4	11,1#*	2	5,3*	1	2,7
Єдина артерія пуповини	5	13,9*	4	10,5	2	5,6
Ацентральне (оболонкове) прикріплення пуповини	7	19,4#*	3	7,9	2	5,6

Примітки. # - різниця відносно показника вагітних групи порівняння достовірна ($p < 0,05$); * - різниця відносно показника вагітних контрольної групи достовірна ($p < 0,05$).

Відповідність зрілості плаценти гестаційному терміну є одним з найбільш важливих умов забезпечення адекватного розвитку плода і його захисту [26]. Високим ризиком виникнення перинатальних ускладнень є передчасне дозрівання плаценти.

Важливим показником внутрішньоутробного страждання плода є також порушення утворення і реабсорбції амніотичної рідини. Маловоддя в

більшості випадків спостерігалось у пацієток основної групи, де вагітність була ускладнена раннім гестозом, анемією, та екстрагенітальною патологією, що співпадає з даними літератури про більш виражену гіпоксію плода при наявності ускладнень вагітності.

У вагітних основної групи зміни товщини, структури плаценти у вигляді кальцинозу, невідповідність ступені зрілості плаценти терміну гестації, передчасне дозрівання плаценти спостерігались в 86,1%, 66,7%, 75%, 63,9% випадків відповідно, маловоддя діагностовано в 61,1% випадків, єдина артерія пуповини у 13,9%, оболонкове прикріплення пуповини в 19,4% (рис. 4.18).



Рис. 4.18 Кальциноз плаценти у ВІЛ-інфікованої вагітної з ЗРП.

Багатоводдя у ВІЛ-інфікованих вагітних з ЗРП зустрічалось 11,1% випадків, що в 2,1 рази частіше, ніж у ВІЛ-інфікованих вагітних без ЗРП та в 4,1 рази частіше, ніж у вагітних контрольної групи, та могло бути пов'язано з розвитком внутрішньоутробної інфекції, пізнім початком прийому ВААРТ.

При проведенні УЗД в 28-32 тижні були виявлені ознаки прогресування плацентарної дисфункції у 11 (30,6%) ВІЛ-інфікованих вагітних з формуванням ранньої ЗРП. Для виявлення особливостей гемодинаміки в системі мати- плацента - плід з затримкою розвитку плода нами проведено доплерометричне дослідження вагітних. Характер гемодинаміки в артерії пуповини дозволяє судити про стан фето-плацентарного кровотоку і про

мікроциркуляцію в плодовій частині плаценти. Допплерометричні зміни в середньомозковій артерії плода відображає централізацію кровообігу та стан гіпоксії плода. Зміни кровотоку в судинах плода більшістю авторів розглядаються як вторинні стосовно артерії пуповини [87, 101]. З розвитком спазму в мозкових артеріях плода при ПД відбуваються протилежні зміни стану кровотоку в порівнянні з артерією пуповини.

При доплерометрії у вагітних основної групи та ознаками затримки розвитку плода реєструвалися достовірно підвищенні значення пульсаційного індексу (PI) в артеріях пуповини (Umb.A), середній мозковій артерії плода (MCA) та маткових артеріях (UterineA) (таблиця 4.22).

Таблиця 4.22

Показники доплерометрії маткових артерій, артерій пуповини та середній мозковій артерії, венозної протоки плода пацієнток досліджуваних груп, n (%)

Показник кровотоку	Основна група (n=36)	Група порівняння (n=38)	Контрольна група (n=36)	Нормативні значення для даного строку гестації (32 тиж. вагітності)
Umb.A				
PI	1,52±0,13†	1,49±0,14#	0,54±0,09	Не вище 1.48
Uterine A				
PI	1,22±0,19#	1,17±0,19†	0,99±0,18	Не вище 1.04
MCA				
PI	1,63±0,43#	1,58±0,43†	0,96±0,35	Не вище 1.5
CPR	1,09±0,15	1,05±0,17	1,7±0,2	≥1
DV				
PI	0,87±0,15; †	0,84±0,14#	0,61±0,13	Не вище 0,75

Примітка. Статистично значимі відмінності між групами (p<0,05): * – 1 – 2; # – 2 – 3; † – 1 – 3.

У доплерометричних показниках основної групи встановлено статистично значиме підвищення показників PI в артеріях пуповини до $1,52 \pm 0,13$ ($p < 0,05$), що у 2.8 разів перевищує аналогічні у групи контролю та референтні значення. У пацієнтів групи порівняння показник PI в артеріях пуповини статистично значимо перевищував аналогічні показники контрольної групи у 2.7 разів ($p < 0,05$) (рис.4.19).

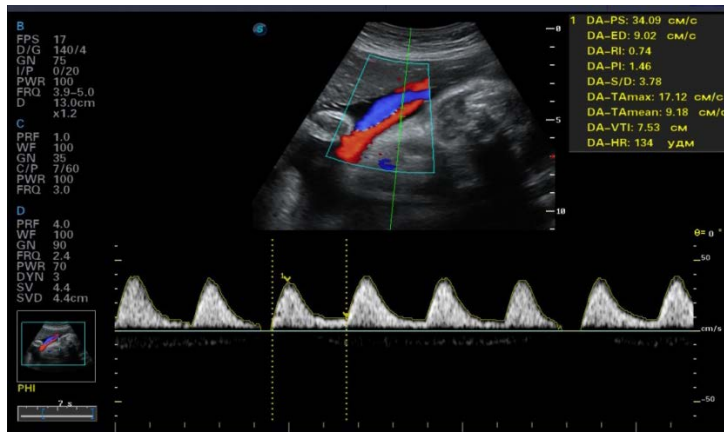


Рис.4.19 Ознаки порушень гемодинаміки в артерії пуповини у ВІЛ-інфікованої вагітної з ЗРП.

Гемодинамічні порушення супроводжувалися підвищенням показників PI в середній мозковій артерії плода у вагітних основної групи до $1,63 \pm 0,43$ ($p < 0,05$), що вірогідно перевищувало аналогічні показники у групі контролю у 1,7 разів. Підвищення значення CPR у плодів основної групи вагітних до значень $1,09 \pm 0,15$ вказував на ознаки централізації кровообігу плода ($p < 0,05$) що супроводжувалося підвищенням значень PI DV до $0,87 \pm 0,15$ ($p < 0,05$) (рис.4.20).

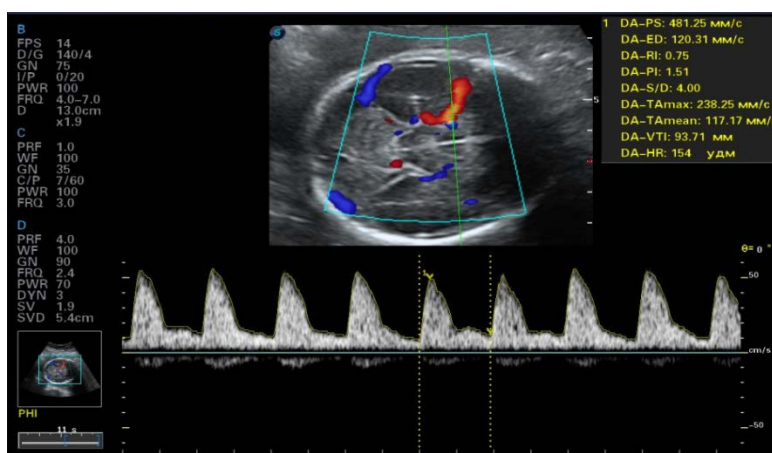


Рис.4.20 Ознаки порушення фетальної гемодинаміки в СМА плода

При подальшому спостереженні вагітних досліджуваних груп в терміни 34-36-38 тижнів відмічається статистично достовірне збільшення частоти виявлення ультразвукових ознак плацентарної дисфункції та змін гемодинаміки в системі мати-плацента-плід з формуванням пізньої ЗРП саме у вагітних з ВІЛ-інфекцією.

Відомо, що гемодинамічні порушення в системі мати- плацента - плід при ПД характеризуються визначеною закономірністю і послідовністю розвитку. На першому етапі патологічний процес відбувається в матково-плацентарному, а по-друге – плодово-плацентарному кровообігу.

Таким чином, проведене доплерометричне дослідження дозволило нам в залежності від характеру порушення кровотоку в матково - плацентарній і плодово-плацентарній ланках і терміну вагітності виділити і визначити частоту виникнення ранньої (до 32 тижнів вагітності) ЗРП та пізньої ЗРП (після 32 тижнів вагітності) у вагітних з ВІЛ-інфекцією.

Додатковим, доступним і традиційним методом діагностики внутрішньоутробного стану плода є кардіотокографія (КТГ). Результати стану плода в нашому дослідженні представлені в таблиці 4.23.

Таблиця 4.23

Оцінка стану плода за допомогою КТГ в 32 тижні вагітності, n (%)

Кількість балів	Основна група, n=36	Група порівняння, n=38	Контрольна група, n=36
8-10	4(11,1)#*	13(34,2)	31(86,1)
6-7	25(69,4)*	22(57,9)	5(13,9)
0-5	7(19,4)#*	3(7,9)	-

Примітки. # - різниця відносно показника вагітних групи порівняння достовірною ($p < 0,05$); * - різниця відносно показника вагітних контрольної групи достовірною ($p < 0,05$).

Задовільна оцінка КТГ в 8-10 балів була отримана у 4 (11,1%) ВІЛ-інфікованих вагітних з пізньою формою ЗРП, проти 13(34,2%) у ВІЛ-інфікованих вагітних без ЗРП та 31 (86,1%) вагітних без ВІЛ-інфекції.

Сумнівний стан плода (оцінка КТГ в 6-7 балів) отримали 69,4% ВІЛ-інфікованих жінок з ранньою та пізньою формами ЗРП проти 57,9% ВІЛ-інфікованих жінок без ЗРП та 13,9% вагітних контрольної групи.

Критичні показники КТГ в 0-5 балів відмічались у 7 (19,4%) ВІЛ-інфікованих вагітних з ранньою формою ЗРП проти 3(7,9%) у ВІЛ-інфікованих жінок без ЗРП. В контрольній групі жінок критичної суми балів не зафіксовано.

Подальша оцінка стану плода за допомогою КТГ в терміни 34-36-38 тижнів показала наступне (табл. 4.24). У вагітних основної групи оцінка КТГ в 8-10 балів склала у 3 (8,3%) вагітних в порівнянні з 17 (44,7%) вагітними групи порівняння та 32 (88,9%) вагітних контрольної групи, що показує достовірну різницю отриманих результатів ($p < 0,05$).

Сумнівний стан плода з оцінкою КТГ в 6-7 балів відмічено у 83,3% ВІЛ-інфікованих вагітних з ЗРП проти 52,6% У ВІЛ-інфікованих вагітних без ЗРП та 8,3% вагітних без ВІЛ-інфекції.

Критичний стан плода з оцінкою 0-5 балів відмічено у 8,3% відсоток вагітних основної групи, що в 3,2 рази частіше, ніж в групі ВІЛ-інфікованих вагітних без ВІЛ-інфекції та в 2,9 рази частіше, ніж у вагітних без ВІЛ-інфекції.

Таблиця 4.24

Оцінка стану плода за допомогою КТГ в 34-38 тижні вагітності, n (%)

Кількість балів	Основна група, n=36	Група порівняння, n=38	Контрольна група, n=36
8-10	3(8,3) #*	17(44,7)*	32(88,9)
6-7	30(83,3) #*	20(52,6)*	3(8,3)
0-5	3(8,3) #*	1(2,6)	1(2,8)

Примітки. # - різниця відносно показника вагітних групи порівняння достовірною ($p < 0,05$); * - різниця відносно показника вагітних контрольної групи достовірною ($p < 0,05$).

Особливе значення для розвитку судинної мережі плаценти та її нормального функціонування мають судинні фактори, що стимулюють проліферацію ендотеліальних клітин і підвищують їх життєздатність, до яких належать ендотеліальний фактор росту (VEGF), плацентарний фактор росту (PIGF) [103].

З метою вивчення порушень гормональної функції плаценти у ВІЛ-інфікованих вагітних з ЗРП визначали вміст гормонів: естріолу, прогестерону, плацентарного лактогену та вміст плацентарного фактору росту (PLGF), який синтезується в плаценті, забезпечує ангиогенез плода та є маркером прогнозування плацентарної дисфункції. Зниження рівнів плацентарних гормонів в крові в другому триместрі виникає внаслідок поступового зменшення компенсаторних можливостей плаценти та спонукає прогресуванню проявів плацентарної дисфункції.

Для діагностики плацентарної дисфункції та затримки розвитку плода проводили кількісну оцінку гормонів плаценти та PLGF в 32 тижні вагітності. Отримані дані показані в таблиці 4.25. Виявлені зміни рівнів гормонів плаценти та плацентарного фактору росту показало зниження показників норми у вагітних основної групи, що свідчило про порушення ендокринної функції плаценти, підтверджувало розвиток плацентарної дисфункції та формування затримки розвитку плода у ВІЛ-інфікованих вагітних з середнім та високим рівнем тривожності.

Так, середній рівень плацентарного лактогену у вагітних основної групи був в 2,7 рази нижчий за показники в групі порівняння та в 3,3 рази нижче за показники вагітних контрольної групи. Рівень вільного естріолу в 4,4 рази нижче ніж у вагітних групи порівняння та в 5,1 рази нижче за показники вагітних контрольної групи. Середній рівень прогестерону у вагітних основної групи був в 1,3 разів нижчий за рівень прогестерону в групі порівняння та в 1,6 разів нижчий за показники вагітних контрольної групи. Рівень плацентарного фактору росту у вагітних основної групи був в

2,2 рази нижче, ніж у вагітних групи порівняння та в 2,7 рази нижче, ніж у вагітних контрольної групи.

Таблиця 4.25

Рівні плацентарних гормонів та плацентарного фактору росту в сироватці крові вагітних досліджуваних груп в 32 тижні вагітності, (M±m)

Гормони	Норма	Основна група, n=36	Група порівняння, n=38	Контрольна група, n=36
Плацентарний лактоген, мг/л	3,7-10,1	1,9±0,32#*	5,1±0,83	7,2±1,03
Естріол вільний (E ₃), нмоль/л	9,0-42,0	6,2±1,03#*	27,2±4,4	31,8±5,3
Прогестерон, нмоль/л	323,1-402,8	241,1±6,85#*	308,4±50,03	389,2±64,9
PLGF, н/мл	37,7-904	233,6±4,6#*	518,2±84,06	622,7±103,7

Примітка. # - різниця відносно показника вагітних групи порівняння достовірна (p < 0,05); * - різниця відносно показника вагітних контрольної групи достовірна (p < 0,05).

Наше дослідження підтвердило висновки дослідження Герман Л.В. (2015р.), що значне зниження рівня прогестерону в сироватці крові вагітних призводить до періодичного підвищення скоротливої активності матки, і, зумовлює розвиток затримки розвитку плода.

В сучасному акушерстві існує багато думок щодо впливу недостатності, або дефіциту вітаміну Д на перебіг вагітності. Існують дані щодо взаємозв'язку акушерської та перинатальної патології з дефіцитом вітаміну Д, тому зрозумілою стає необхідність забезпеченості організму вітаміном Д протягом вагітності. Так, Американська асоціація педіатрів (2008) і Ендокринне товариство США (2011), описуючи важливу роль

вітаміну Д при нормальному розвитку плода, рекомендували визначення рівня 25(OH)D у сироватці крові всім вагітним з проведенням адекватної профілактики недостатності вітаміну Д [71,85].

Дефіцит вітаміну Д під час фізіологічної вагітності, за даними літератури, може призводити до народження дитини с дефіцитом маси та росту, причому, ризик збільшується в 2 рази, якщо дефіцит існує в I триместрі вагітності, призводить до передчасних пологів, розвиває симптоми тривоги, депресії, особливо в I-II триместрі вагітності. Крім того, вітамін Д сприяє розвитку ряду гінекологічних захворювань, наприклад, бактеріального вагінозу. Зниження рівня вітаміну Д 25(OH) Д < 30 нг/мл визначено, як незалежний фактор ризику розвитку бактеріального вагінозу у вагітних.

Дефіцит вітаміну Д є поширеним явищем серед ВІЛ-інфікованих груп населення. Виявлено, що дефіцит вітаміну Д впливає на прогресування ВІЛ-інфекції та смертність у вагітних жінок, а також збільшує передачу ВІЛ від матері до дитини та смертність у немовлят [127]. Крім того, низький рівень вітаміну Д у матері асоціюється з передчасними пологами. Інфіковані вірусом імунодефіциту людини вагітні жінки знаходяться в групі ризику розвитку передчасних пологів, однак даних про вітамін Д та передчасні пологи у матері у цій популяції є мало [128, 129].

Гіповітаміноз вітаміну Д - це всесвітній розлад, з високим рівнем поширеності серед населення як західних країн, так і країн, що розвиваються. У пацієнтів з ВІЛ кілька досліджень пов'язують статус вітаміну Д із захворюваннями кісток, нейрокогнітивними порушеннями, депресією, серцево-судинними захворюваннями, високим кров'яним тиском, метаболічним синдромом, цукровим діабетом 2 типу, інфекціями, аутоімунними захворюваннями, такими як цукровий діабет 1 типу та раком [131,137,141].

Отримані дані нашого дослідження щодо вмісту вітаміну Д в сироватці крові вагітних досліджуваних груп при постановці на облік в жіночій

консультації описані в таблиці 4.26. Порівнювали вміст вітаміну Д в крові вагітних з ВІЛ-інфекцією та вагітних без ВІЛ-інфекції. Нормальні показники рівню вітаміну Д у вагітних з ВІЛ в 3,1рази менше, ніж у вагітних без ВІЛ, що склало 18,9% проти 58,3% відповідно ($p < 0,05$). Недостатність вітаміну Д у вагітних з ВІЛ відмічалась в 1,9 рази частіше в порівнянні з вагітними контрольної групи. В групі вагітних з ВІЛ-інфекцією дефіцит вітаміну Д зустрічався в 2,1 рази частіше, ніж у вагітних без ВІЛ.

Таблиця 4.26

Рівень вітаміну Д (25(ОН)Д) в сироватці вагітних досліджуваних груп при постановці на облік, n (%)

Показник, нг/мл	Основна група, n=74	Контрольна група, n=36
норма 30,0-50,0	14(18,9) *	21(58,3)
недостатність < 30,0	47(63,5) *	12(33,3)
дефіциту < 10,0	13(17,6) *	3(8,3)

Примітка. * - різниця відносно показника вагітних контрольної групи достовірна ($p < 0,05$).

Контроль рівню вітаміну Д в крові вагітних досліджуваних груп проводили в 19-20, 32, 36 тижнів вагітності для визначення його ролі в виникненні плацентарної дисфункції та затримки розвитку плода у ВІЛ-інфікованих вагітних. Так, у ВІЛ-інфікованих вагітних з ЗРП виявили достовірно нижчі показники рівню вітаміну Д в крові в порівнянні з групою ВІЛ-інфікованих вагітних без ЗРП (OR=5,58, DI=1,8-17,4), та вагітними контрольної групи. У ВІЛ-інфікованих жінок з ЗРП нормальний рівень вітаміну Д в крові був в 3,4 рази рідше, ніж у ВІЛ-інфікованих вагітних без ВІЛ та в 4,2 рази рідше, ніж у вагітних без ВІЛ. Недостатність вітаміну Д у вагітних основної групи зустрічалась в 1,5 рази частіше, ніж в групі порівняння та в 1,8 рази частіше групи контролю. Дефіцит вітаміну Д в основній групі в 2,4 рази частіше в порівнянні з вмістом вітаміну Д в крові

вагітних групи порівняння та 3 рази частіше, ніж у вагітних без ВІЛ (табл. 4.27).

Таблиця 4.27

Рівень вітаміну Д (25(ОН)Д) в сироватці вагітних досліджуваних груп, n (%)

Показник, нг/мл	Основна група, n=36	Група порівняння, n=38	Контрольна група, n=36
норма 30,0-50,0	5(13,8) #*	18(47,4)	21(58,3)
недостатність < 30,0	22(61,1) #*	16(42,1)	12(33,3)
дефіциту < 10,0	9(25) #*	4(10,5)	3(8,3)

Примітка. # - різниця відносно показника вагітних групи порівняння достовірна ($p < 0,05$); * - різниця відносно показника вагітних контрольної групи достовірна ($p < 0,05$).

Таким чином, проведені дослідження показали необхідність комплексного підходу до діагностики ПД у ВІЛ-інфікованих вагітних, що включає взаємодоповнюючі клінічні, інструментальні (ехографію, доплерометрію) та лабораторні методи дослідження (оцінка рівня гормонів плаценти, плацентарний фактор росту, рівень вітаміну Д). Отримані дані підтверджують ефективність діагностики внутрішньоутробного стану плода за допомогою КТГ і дозволяє вчасно виявляти порушення стану плода з 32 тижні вагітності. УЗД з доплерометрією дозволяють внести в групу ризику вагітних з початковими ознаками розвитку ПД та діагностувати наявність ПД. При проведенні доплерометрії обов'язковим є включення в об'єм дослідження кровотоку в маткових судинах, артеріях пуповини, середньомозковій артерії плода, вензній протоці.

Визначення рівнів гормонів плаценти та плацентарного фактору росту дозволяє діагностувати порушення ендокринної функції плаценти, розвиток плацентарної дисфункції та формування затримки розвитку плода.

Показано достовірну різницю дефіциту та недостатності рівню вітаміну Д в сироватці крові ВІЛ-інфікованих вагітних с ЗРП, що підтверджує дані досліджень щодо ролі недостатності та дефіциту вітаміну Д в розвитку плацентарної дисфункції та формуванні ЗРП.

Все вищенаведене дозволяє оптимізувати діагностичні і профілактичні заходи під час вагітності й обумовлює необхідність включення в комплекс профілактичних заходів препаратів, які спрямовані на покращення гемодинаміки плаценти, нормалізації рівня вітаміну Д в сироватці крові, що дозволить покращити стан плода, перинатальні наслідки, зменшити частоту виникнення ЗРП у ВІЛ-інфікованих вагітних, а також диференційовано підійти до питання термінів і методів розродження.

4.7.Перебіг пологів та стан новонароджених досліджуваних груп

У 19 (52,7%) вагітних основної групи пологи відбулись шляхом операції кесаревого розтину, із них у 3 (8,3%) показом до операції став дистрес плода, у 17(47,2%) пологі відбулись через природні пологові шляхи (табл. 4.28).

Таблиця 4.28

Характер пологів у вагітних досліджуваних груп, n (%)

Пологи	Основна група, n=36	Група порівняння, n=38	Контрольна група, n=36
Нормальні	17(47,2) #*	23(60,5)	26(72,2)
Плановий кесарів розтин	16(44,4) *	13(34,2)	9(25)
Ургентний кесарів розтин	3(8,3) #*	2(5,3)*	1(2,8)

Примітки. # - різниця відносно показника вагітних групи порівняння достовірною ($p < 0,05$); * - різниця відносно показника вагітних контрольної групи достовірною ($p < 0,05$).

У пацієток групи порівняння ургентний кесарів розтин з приводу дистресу плода відбувся у 1 вагітної - 2,6%, що в 3,2 рази рідше, ніж у вагітних основної групи, нормальні пологи у 60,5% жінок, плановий кесарів розтин у 34,2%. В контрольній групі вагітних нормальні пологи відбулись у 72,2% жінок, плановий кесарів розтин у 25%, ургентний кесарів розтин у 2,8% жінок.

Серед показів до планового кесарева розтину у ВІЛ-інфікованих вагітних було високе вірусне навантаження ($VH > 50$ РНК коп/мл), рубець на матці та відмова від спроби вагінальних пологів, соматичні захворювання матері, неправильне положення плода та центральне прикріплення плаценти.

У ВІЛ-інфікованих вагітних з затримкою розвитку плода пологи в срок відбулись у 21 (58,3%), передчасні – у 15 (41,7%). В групі ВІЛ-інфікованих жінок без ЗРП пологи вчасно відбулись у 33 (86,8%), передчасні у 5, що склало 13,2%. Вчасні пологи у вагітних контрольної групи відбулись в 33(91,7%), передчасні у 3 жінок, що склало 8,3% (рис.4.21).

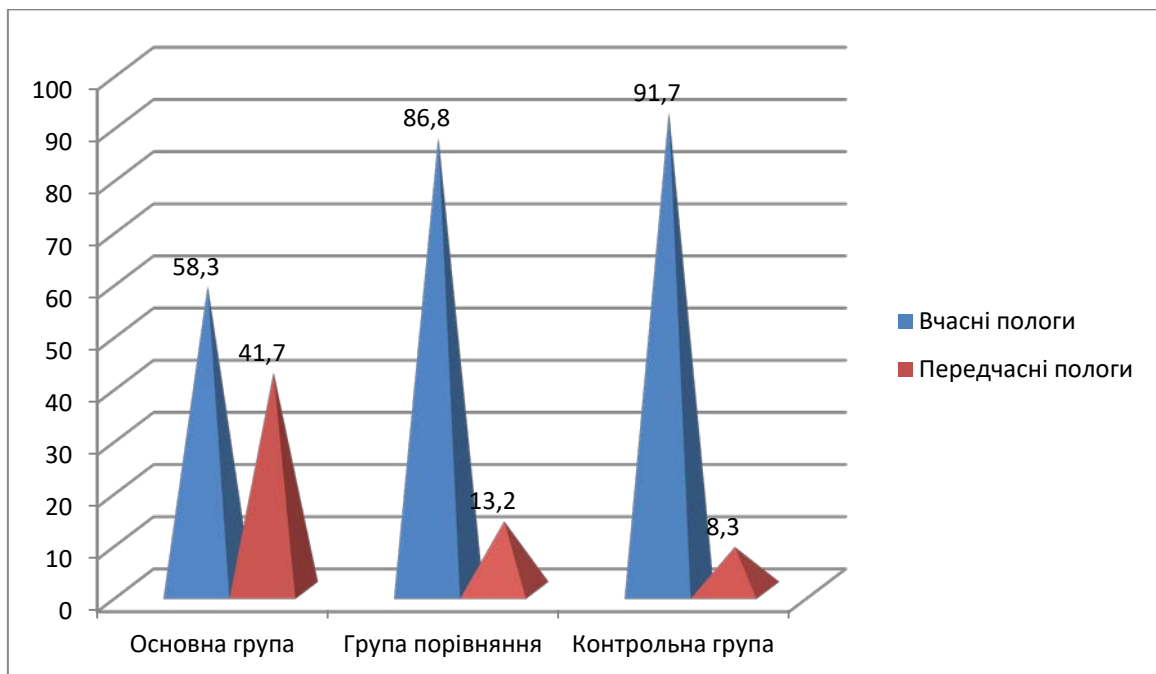


Рис. 4.21 Термін пологів у вагітних досліджуваних груп

Середній термін пологів у вагітних основної групи склав $35,73 \pm 0,72$ тижнів, у вагітних групи порівняння $37,92 \pm 0,54$, у вагітних контрольної групи – $38,08 \pm 0,52$, що більше, ніж увагітних основної групи ($p < 0,05$).

Наше дослідження показало достовірну різницю між вагою новонароджених у жінок досліджуваних груп. Так, середня вага новонароджених у жінок основної групи склала $2026,14 \pm 108,22$ г, групи порівняння – $2892 \pm 51,35$ г, в контрольній групі – $3625,90 \pm 152,75$ г ($p < 0,05$).

Середній зріст новонароджених у жінок основної групи склав $45,55 \pm 0,96$ см, групи порівняння – $51,7 \pm 0,5$ см, в контрольній групі – $54 \pm 0,86$ см.

У жінок основної групи при аналізі стану новонароджених за шкалою Апгар на 1-5 хвилинах після народження виявлено більш низькі бали в порівнянні з новонародженими жінок групи порівняння та контролю. На 1 хвилині у новонароджених основної групи за шкалою Апгар отримано $6,55 \pm 0,29$ балів, на 5 хвилині – $6,95 \pm 0,22$, у новонароджених групи порівняння на 1 хвилині – $7,6 \pm 0,17$ балів, на 5 хвилині – $7,7 \pm 0,16$ балів, в контрольній групі - на 1 хвилині – $7,73 \pm 0,29$ балів, на 5 хвилині – $8,9 \pm 0,25$ балів ($p < 0,05$) (табл.4.29).

Таблиця 4.29

Оцінка стану новонароджених роділь досліджуваних груп, ($M \pm m$)

Показник	Основна група, n=36	Група порівняння, n=38	Контрольна група, n=36
Вага, г	$2026,14 \pm 108,22 \#*$	$2892 \pm 51,35$	$3625,90 \pm 152,75$
Зріст, см	$45,55 \pm 0,96 \#*$	$51,7 \pm 0,5$	$54 \pm 0,86$
Оцінка за шкалою Апгар на 1 хвилині	$6,55 \pm 0,29*$	$7,6 \pm 0,17$	$7,73 \pm 0,29$
Оцінка за шкалою Апгар на 5 хвилині	$6,95 \pm 0,22*$	$7,7 \pm 0,16$	$8,9 \pm 0,25$

Примітки. # - різниця відносно показника вагітних групи порівняння достовірною ($p < 0,05$); * - різниця відносно показника вагітних контрольної групи достовірною ($p < 0,05$).

Структура перинатальних ускладнень у новонароджених досліджуваних груп жінок представлена в таблиці 4.30. У новонароджених

породіль основної групи відмічається достовірно вищі показники дихальних розладів при народженні, а саме: помірну асфіксію діагностовано в 3,2 рази частіше, ніж в групі порівняння та в 8,9 разів частіше, ніж в групі контролю; важка асфіксія виникла в 4,3 рази частіше, ніж у новонароджених групи порівняння ($p < 0,05$). В контрольній групі у породіль без ВІЛ-інфекції випадків тяжкої асфіксії не виявлено. Синдром меконіальної аспірації виявлено в 11,1% випадків у новонароджених основної групи, 5,2% у новонароджених групи порівняння та у 2,8% контрольної групи ($p < 0,05$). Неврологічних порушень у новонароджених контрольної групи не виявлено, тоді як в основній групі їх було в 3,2 рази більше, ніж в групі порівняння ($p < 0,05$). Внутрішньоутробну пневмонію діагностовано в 11,1% новонароджених основної групи, 5,2% в групі порівняння та в 2,8% в групі контролю ($p < 0,05$).

Таблиця 4.30

Перинатальні ускладнення новонароджених досліджуваних груп, n (%)

Перинатальні ускладнення	Основна група, n=36	Група порівняння, n=38	Контрольна група, n=36
Помірна асфіксія	9(25) #*	3(7,9)	1(2,8)
Тяжка асфіксія	4(11,1) #*	1(2,6)	-
Синдром меконіальної аспірації	4(11,1) #*	2(5,2)	1(2,8)
Геморагічний синдром	1(2,7) #*	-	-
Неврологічні порушення	3(8,3) #*	1(2,6)	-
Внутрішньоутробна пневмонія	4(11,1) #*	2(5,2)	1(2,8)

Примітки. # - різниця відносно показника вагітних групи порівняння достовірна ($p < 0,05$); * - різниця відносно показника вагітних контрольної групи достовірна ($p < 0,05$).

Підсумовуючи результати проведеного проспективного дослідження, можна виділити додаткові фактори ризику виникнення затримки розвитку

плода у ВІЛ-інфікованих вагітних, які можна виділити на етапі ведення вагітної в жіночої консультації та проводити вчасні діагностичні та профілактичні дії для профілактики виникнення плацентарної дисфункції та затримки розвитку плода: збільшення частки вагітних віком понад 30 та 40 років, жінки, що не перебувають у шлюбі та самотні, шкідливі звички (паління, надмірне вживання алкоголю та наркотиків), ко-інфекції (в групі ВІЛ-інфікованих жінок з ЗРП гепатит В зустрічається в 1,9 рази частіше, гепатит С в 3,2 рази, сифіліс та туберкульоз легенів в 2,2 рази частіше), наявність ВІЛ-асоційованих захворювань, середній та високий рівень тривоги, зниження рівня магнію в сироватці крові, рецидивуючий вагінальний кандидоз, бактеріальний вагіноз, тенденція до гіперкоагуляції (підвищення рівня РФМК, фібриногену), недостатність та дефіцит вітаміну Д, патологія плацентації в І триместрі, зниження рівня плацентарного лактогену, некон'югованого естріолу, прогестерону та плацентарного фактору росту.

Аналізуючи отримані дані дослідження, можна зробити наступні висновки. У ВІЛ-інфікованих вагітних з виявленими додатковими факторами ризику достовірно частіше виникає плацентарна дисфункція та відповідно формується затримка розвитку плода. У ВІЛ-інфікованих вагітних з затримкою розвитку плода спостерігається ускладнений перебіг вагітності та пологів. Достовірно частіше відмічається сумнівний та критичний стан плода. Перинатальні ускладнення частіше зустрічаються саме у новонароджених, народжених від матерів з ВІЛ.

Таким чином, результати нашого дослідження показують необхідність більш ретельного нагляду за вагітними з ВІЛ-інфекцією на етапі жіночої консультації, виділення найбільш вагомих факторів ризику для своєчасної діагностики і профілактики виникнення затримки розвитку плода.

Результати даного розділу опубліковані в роботах:

1. Каминский В.В., Суменко В.В., Аношина Т.М., Коломийченко Т.В., Онищик Л.Н. Диагностика генитального герпеса у беременных с ВИЧ. //

Лабораторная диагностика. Восточная Европа – 2018 – том 7 - №2 – С.207-216

2. Каминский В.В., Савченко С.Е., Суменко В.В., Онищик Л.Н., Коломийченко Т.В. Клинико-диагностические особенности диспластических поражений эпителия шейки матки и вагинальной микрофлоры у ВИЧ-инфицированных беременных с задержкой развития плода // Лабораторная диагностика. Восточная Европа – 2018 – том 7 - №3 –С.384-395

3. Онищик Л.М. Особливості психоемоційного стану ВІЛ-інфікованих вагітних з затримкою розвитку плода // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. – 2018-Випуск 32 – С.96-101

4. Савченко С.Є., Гервазюк О.І., Онищик Л.М., Мудра Ю.С., Бойко Г.Б. Стан фібринолітичної системи у ВІЛ-інфікованих вагітних та породіль із факторами ризику розвитку тромбоеморагічних ускладнень // Репродуктивна ендокринологія. – 2020 - №1(51) – С.47-50

5. Борис О.М., Суменко В.В., Тупіс О.Я., Гак І.О., Онищик Л.М., Шалько М.Н., Сербенюк А.В. Сучасний погляд на лікування неускладнених інфекцій сечовивідної системи у вагітних // Здоровье женщины – 2010-№1(47) – С.30-35

6. Борис Е.Н., Онищик Л.Н. Профилактика анемии у пациенток с физиологически протекающей беременностью: многоцентровое исследование в Украине // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України – 2015 – випуск 1(35) – С.59-65

7. Борис О.М., Тупіс О.Я., Гак І.О., Онищик Л.М. Роль гепатопротекторів у складі комплексного лікування фетоплацентарної недостатності у вагітних із преєклампсією та ураженням гепатобіліарної системи // Здоровье женщины – 2009-№6(42) – С.79-82

РОЗДІЛ 5

МАКРОСКОПІЧНА, ПАТОГІСТОЛОГІЧНА ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНА ОЦІНКА ПОСЛІДІВ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ЖІНОК З ЗАТРИМКОЮ РОЗВИТКУ ПЛОДА

Для визначення особливостей патогенезу формування затримки розвитку плода у ВІЛ-інфікованих вагітних нами було проведено макроскопічне, морфологічне та імуногістохімічне дослідження послідів роділь досліджуваних груп. Для імуногістохімічного дослідження використовували маркери CD31+ та VEGF. Маркер CD31 – фізіологічно важливий судинний маркер, який регулює проникненість судинової стінки та при підвищенні секреції вказує на активацію плацентарного ангиогенезу, є маркером плацентарної дисфункції. VEGF – судинно-ендотеліальний фактор росту, який відіграє важливу роль в формуванні та розвитку плаценти, є маркером ендотеліальної та плацентарної дисфункції.

Нами проведено дослідження 32 послідів, а саме 12 послідів ВІЛ-інфікованих вагітних з плацентарною дисфункцією, яка супроводжувалась затримкою розвитку плода (основна група), 10 послідів ВІЛ-інфікованих вагітних без ЗРП (група порівняння) та 10 послідів вагітних без ВІЛ-інфекції (контрольна група).

У контрольній групі було досліджено 10 послідів. Макроскопічно плаценти мали в 70% овальну форму, в 30% - округлу, товщиною $3,6 \pm 0,2$ см, масою $493 \pm 17,6$ г. Центральне прикріплення пуповини спостерігали в 8 випадках, крайове в 2. У всіх послідах пуповина мала три судини. Материнська поверхня плацент темно-червоного кольору. Виявлено наступні зміни: тканина пуповини з незначним набряком вартонієвого студню та вогнищевими проявами дисмукоїдозу у 30,0% випадків. Судинний компонент без патологічних змін (Рис 5.1).

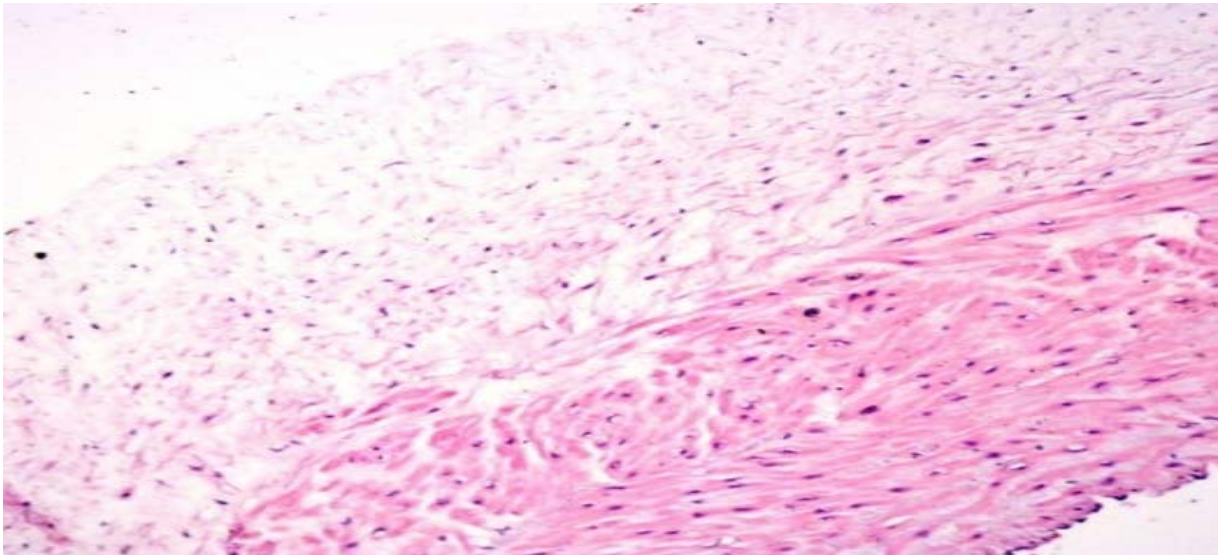


Рис. 5.1. Тканина пуповини з незначним набряком вартонієвого студню. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення x100.

Тканина оболонок з помірними проявами набряку та поодинокими осередками дисмукоїдозу, ділянками повнокрів'я, дрібними крововиливами (Рис. 5.2).

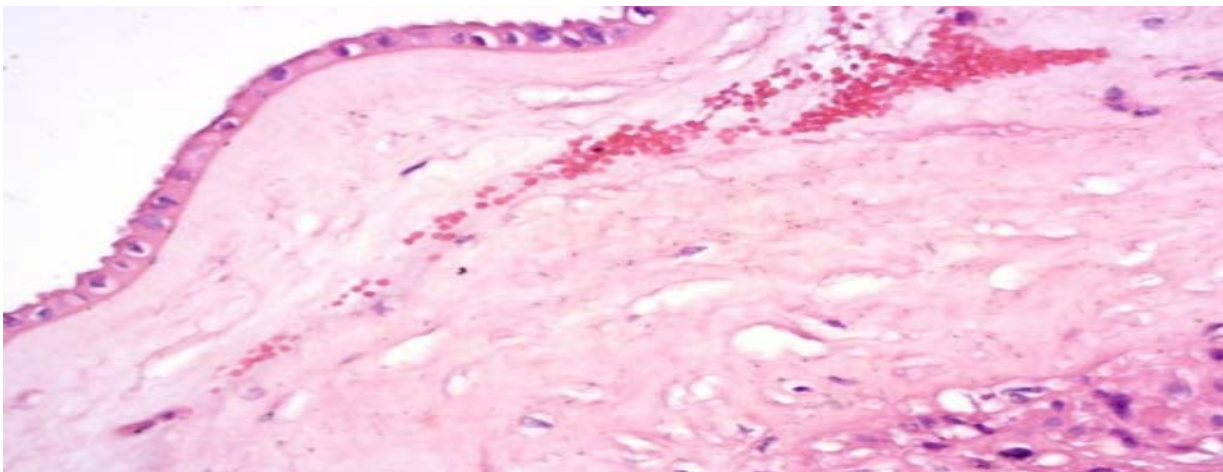


Рис. 5.2. Тканина оболонок плаценти з незначним набряком та невеликими ділянками крововиливів. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення x200.

В тканині зрілої плаценти з правильно сформованими ворсинами, ділянками повнокрів'я судин та міжворсинчастого простору. В частині судин ворсин можна спостерігати еритростази. В переважній кількості випадків спостерігалися незначні осередки фібриноїдного некрозу ворсин та дрібні ділянки гіперплазії синцитіотрофобласту. Прояви дисмукоїдозу слабо

виражені та переважно відмічалися в периферичних зонах плаценти (Рис. 5.3, 5.4).

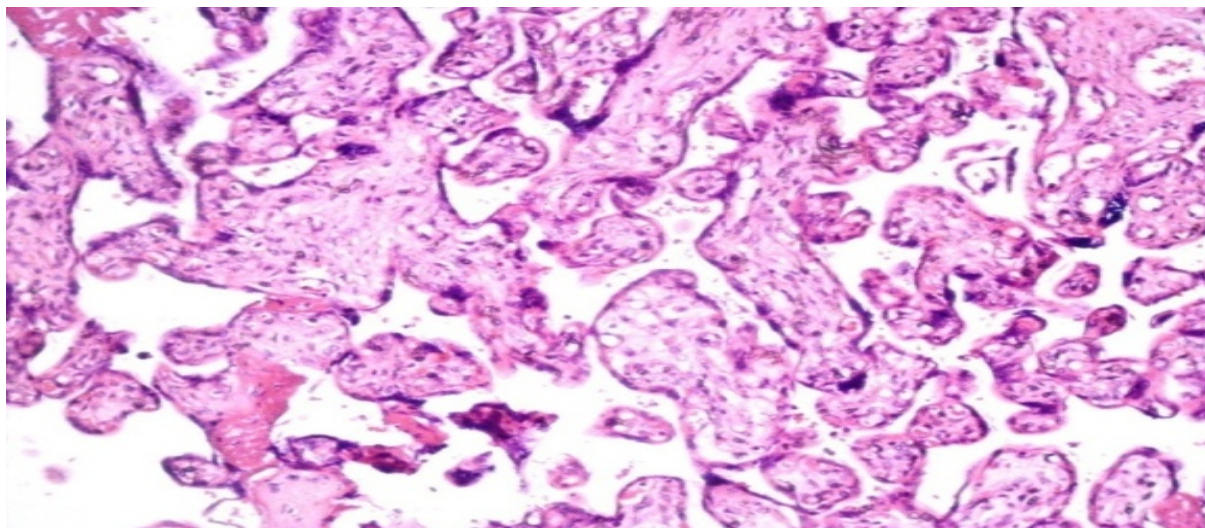


Рис. 5.3. Тканина зрілої плаценти зі збереженою архітектонікою ворсин. Забарвлення гематоксилином та еозином. Збільшення x100.

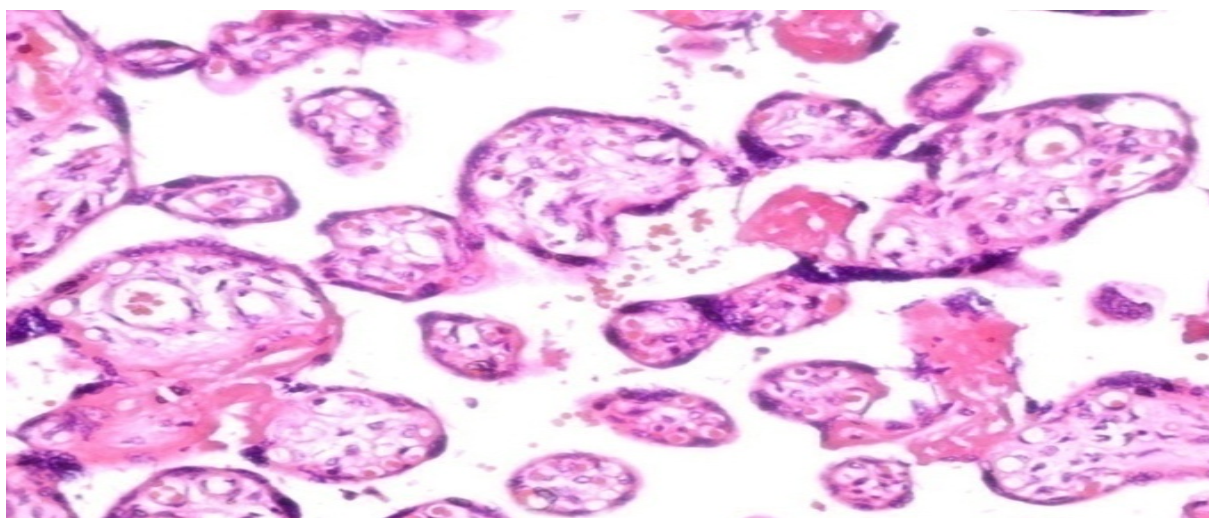


Рис. 5.4. Тканина плаценти з проявами вогнищового фібриноїдного некрозу та незначними ознаками дисмукоїдозу. Забарвлення гематоксилином та еозином. Збільшення x200.

При проведенні ІГХД з МАТ до судинних маркерів CD31+ та VEGF відмічалася незначна (вогнищева) експресія CD31+ позитивних клітин ендотелію судин з інтенсивністю забарвлення 1 бал, яка переважно відмічається в ділянках плаценти з фібриноїдним некрозом та осередках дисмукоїдозу (Рис. 5.5, 5.6).

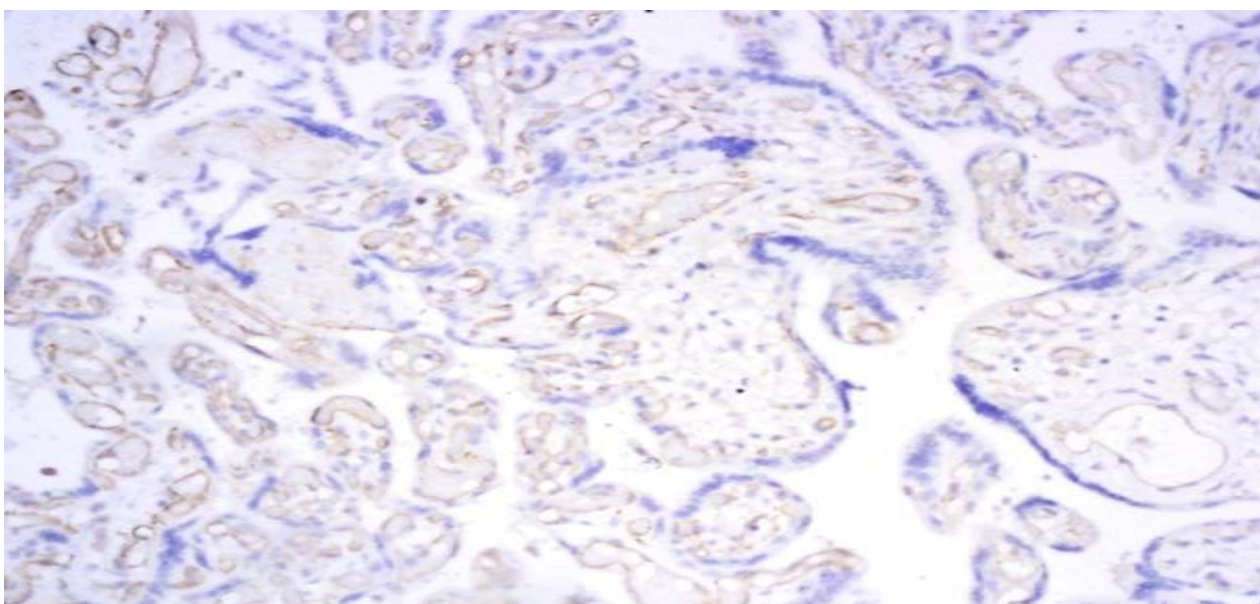


Рис. 5.5. В тканині плаценти вогнищева слабо виражена експресія клітинами ендотелію з інтенсивністю забарвлення 1 бал. ІГХД з МАТ до CD3+. Збільшення x100.

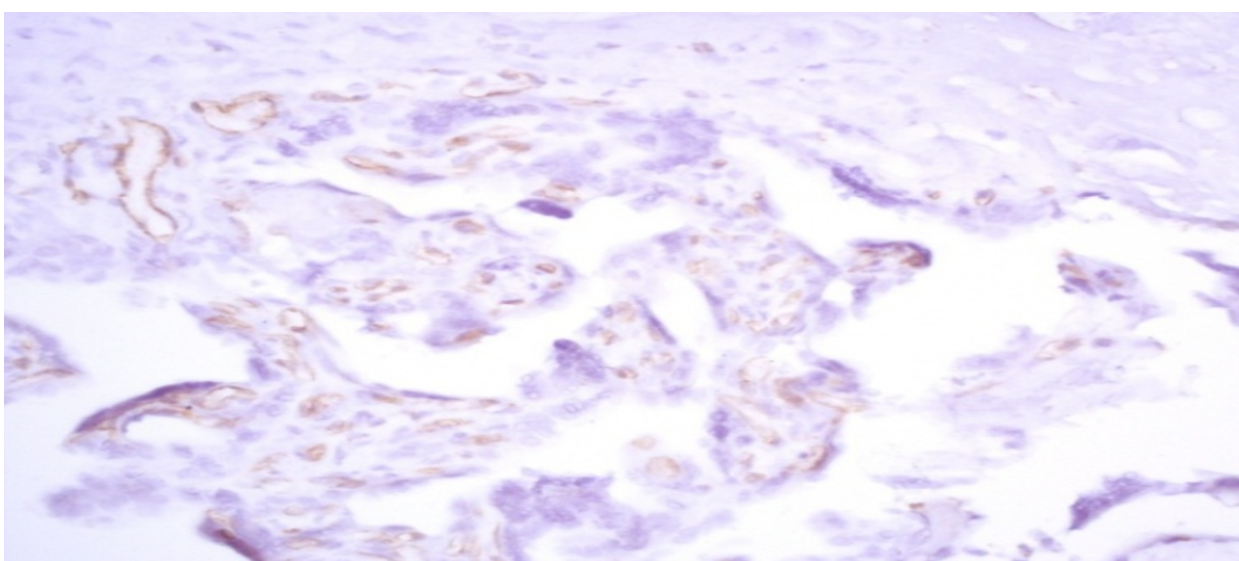


Рис. 5.6. Позитивна експресія переважно відмічається в зонах фібриноїдного некрозу та в ділянках дисмукоїдозу. ІГХД з МАТ до CD31+. Збільшення x200.

Експресія депозитів VEGF характеризувалася слабкою інтенсивністю забарвлення 1 бал в стінках судин та на поверхні ворсин в ділянках вторинних змін тканини плаценти (Рис. 5.7, 5.8).

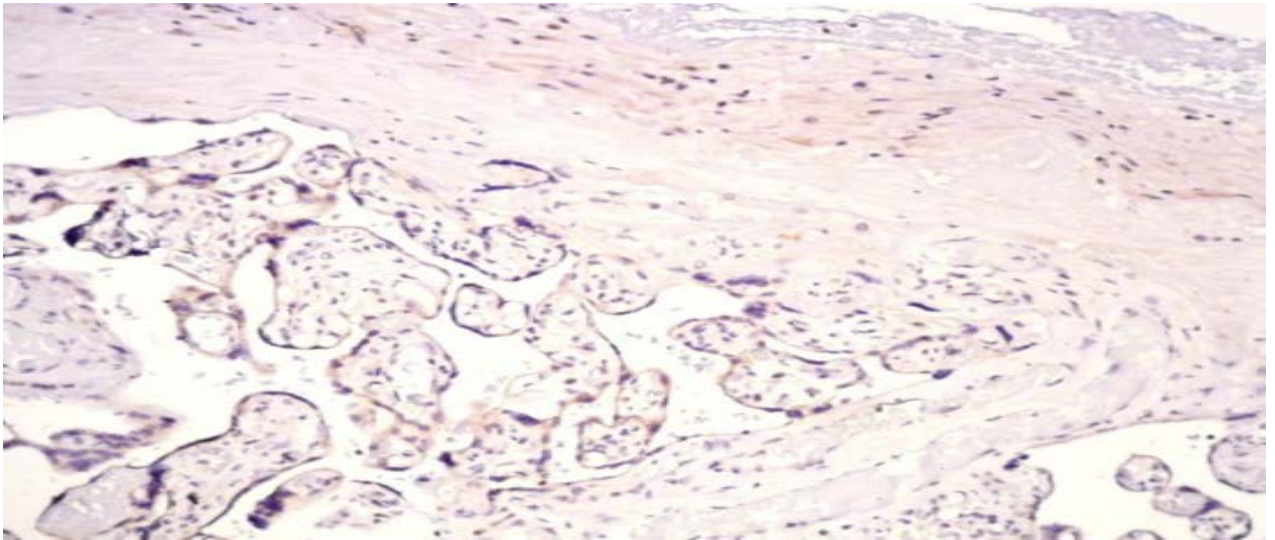


Рис. 5.7. В тканині плаценти дрібні депозити зі слабкою інтенсивністю забарвлення 1 бал. ІГХД з МАТ до VEGF. Збільшення x100.

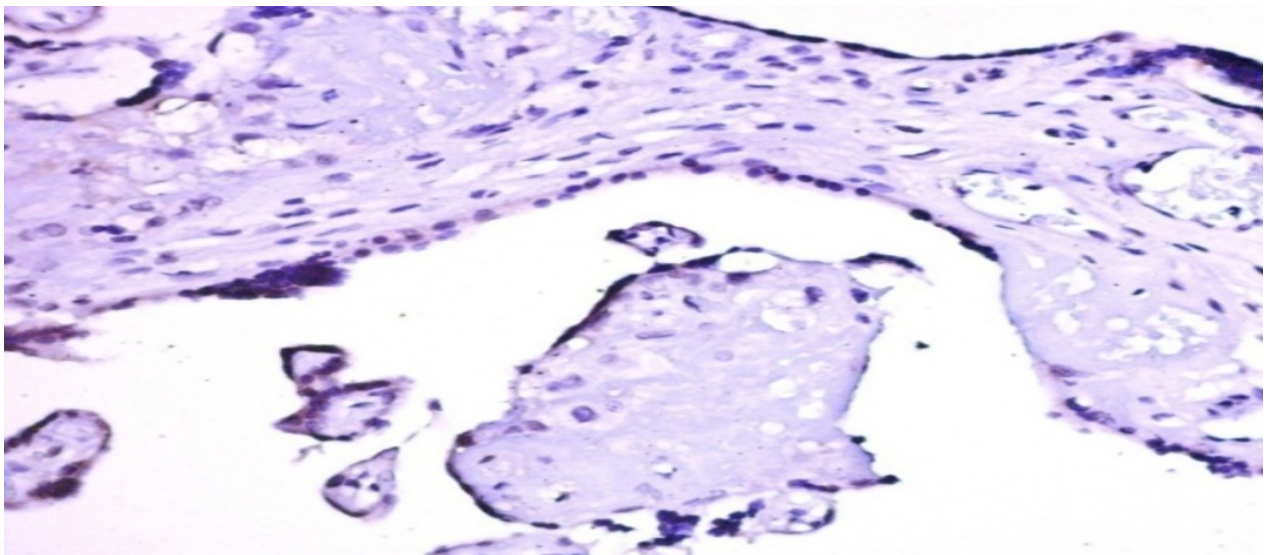


Рис. 5.8. В тканині плаценти контрольної групи експресія VEGF не виявляється. ІГХД з МАТ до VEGF. Збільшення x200.

Враховуючи отримані патоморфологічні дані змін в пуповині, плодових оболонках, тканині плаценти та даних, отриманих при проведенні ІГХД, у роділь контрольної групи морфологічна картина відповідає пристосувально-компенсаторним змінам зрілої плаценти без патологічних змін із непорушеною функцією мікроциркуляторного русла.

При патоморфологічному дослідженні послідів породіль з ВІЛ-інфекцією відмічались наступні зміни. Макроскопічно плаценти мали в 60%

овальну форму, в 40% - округлу, товщиною $3,1\pm 0,4$ см, масою $467\pm 12,3$ г. Центральне прикріплення пуповини спостерігали в 7 випадках, крайове в 3. В одному посліді пуповина мала дві судини (єдину артерію пуповини). Материнська поверхня плацент темно-червоного кольору.

В тканині пуповини спостерігались різного ступеня вираженості набряк вартонієвого студню, ознаки дисмукоїдозу. Судини пуповини повнокровні з явищами крайового стояння еритроцитів (Рис. 5.9).

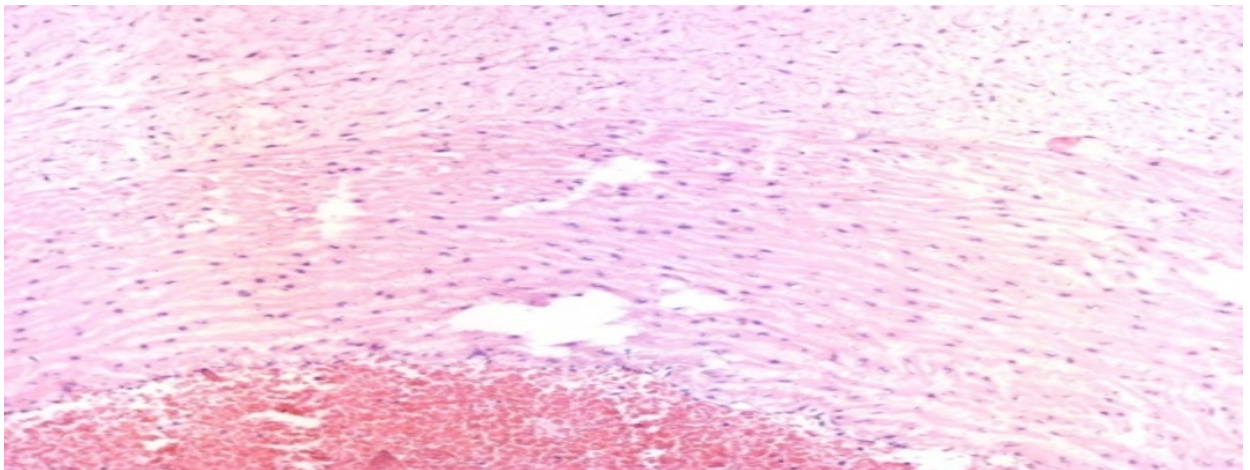


Рис. 5.9. Тканина пуповини з вираженим повнокров'ям, пристінкове стояння еритроцитів. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення $\times 100$.

У тканині оболонок спостерігалось нерівномірне потовщення, набряк та нерівномірні прояви дисмукоїдозу різного ступеню вираженості, крововиливи (Рис. 5.10).

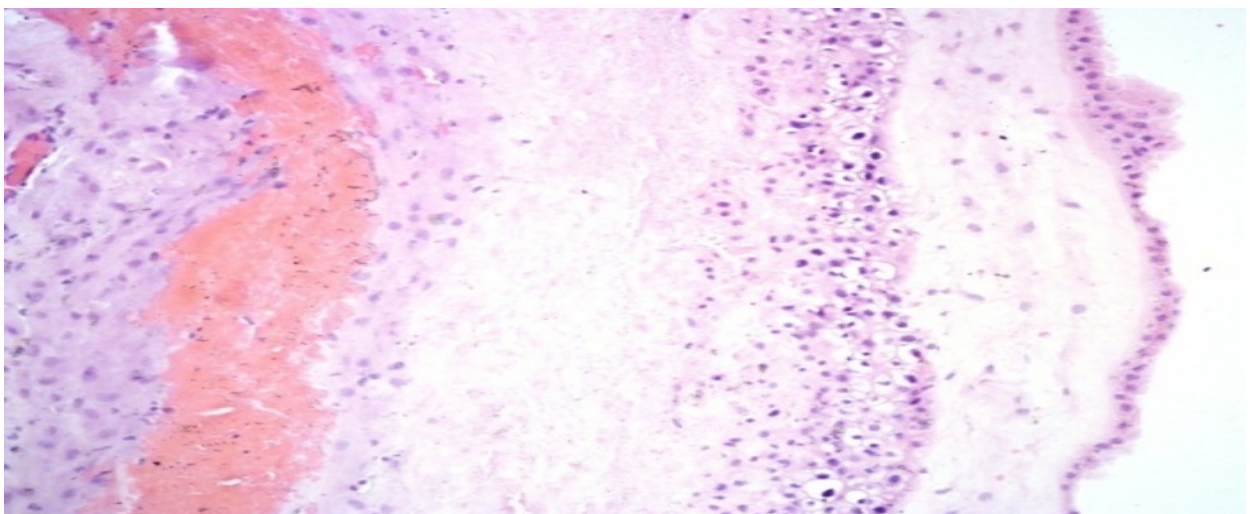


Рис. 5.10. Тканина оболонок плаценти з проявами дисмукоїдозу та ділянками крововиливів. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення $\times 100$.

У тканині плаценти спостерігалось нерівномірне дозрівання, що було представлено ділянками нефункціонуючих ворсинок, для яких було характерним виражені прояви дисмукоїдозу, масивні поля фібриноїдного некрозу, крововиливи в міжворсинчастий простір. У частині випадків були прояви ішемізації тканини плаценти, виявлялися ділянки відкладання солей кальцію - петрифікація. Також характерною ознакою для даної групи можна вважати виражене повнокров'я міжворсинчастого простору (крововиливи) та судинного компоненту ворсин, що представлений диспропорційним розвитком, який проявлявся різнокаліберними судинами чи їхніми кількісними змінами (Рис. 5.11).

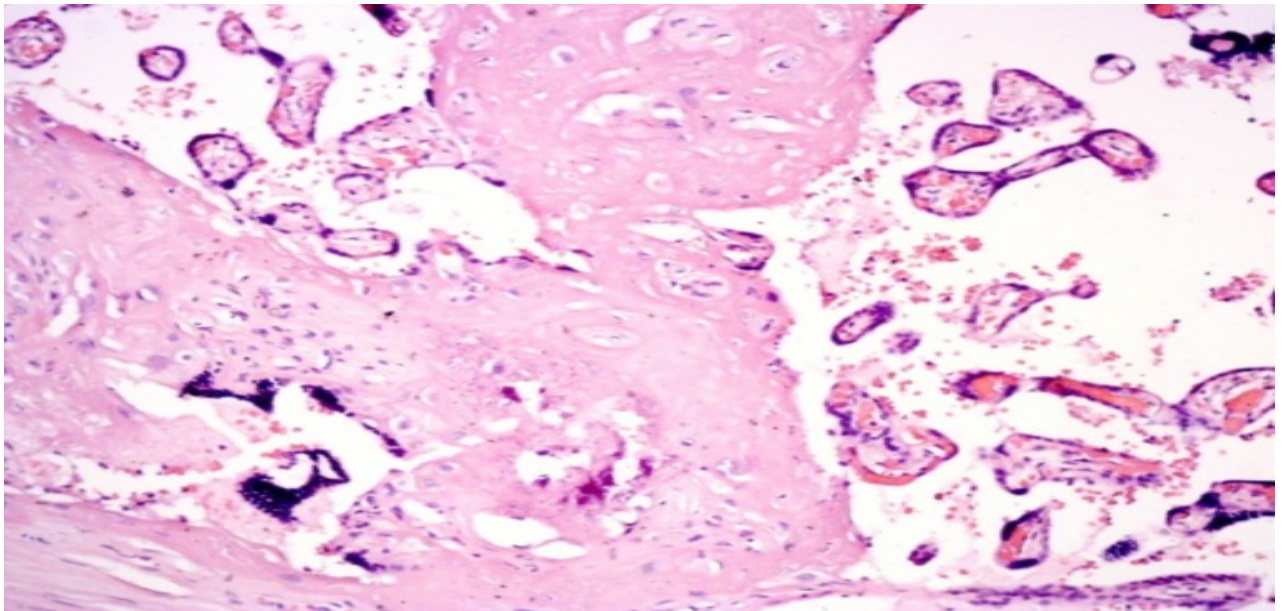


Рис. 5.11. Тканина плаценти з масивними полями фібриноїдного некрозу та ділянками відкладання солей кальцію. Збарвлення гематоксилином та еозином. Збільшення x100.

В частині судин можна спостерігати стаз, пристінкове тромбоутворення. Ще однією ознакою можна вважати прояви периваскулярного фіброзу та утворення в вражених ворсинах синцитіальних вузликів чи фрагментації безпосередньо строми ворсинок чи стінки капілярів (Рис. 5.12 та 5.13).

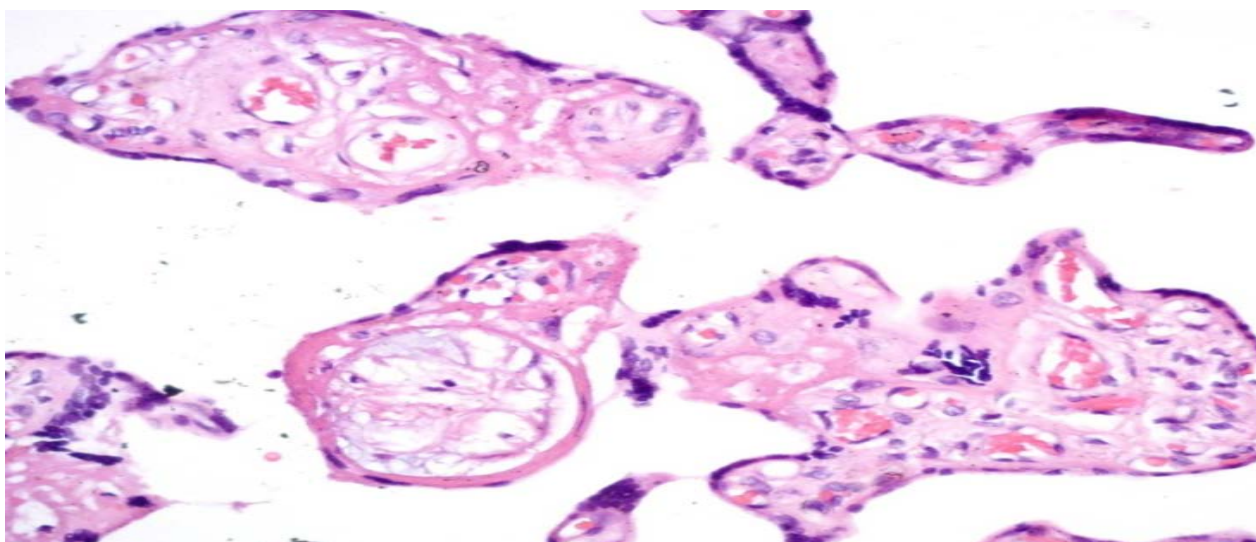


Рис. 5.12 Ворсини плаценти з периферичним фібриноїдним некрозом та явищами еритростазів в просвіті судин. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення x200.

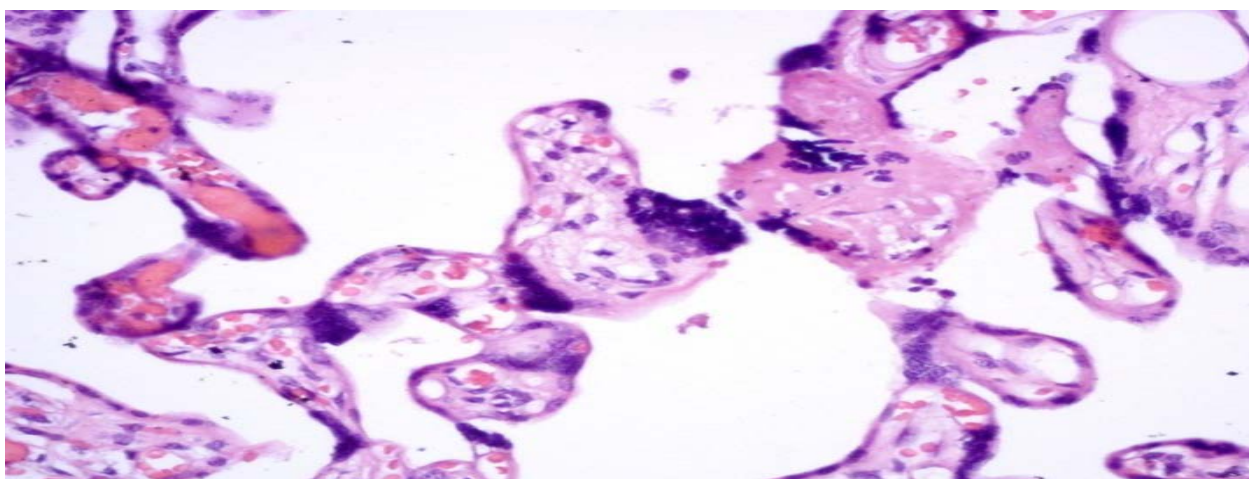


Рис. 5.13. Групи ворсин, з'єднані між собою синцитіальними вузликами, частина з яких піддається дифузному некрозу та проявами деструкції стінки капілярів. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення x200.

Проводячи ІГХД з МАТ до судинного маркеру CD31+, порівняно з контрольною групою, відмічалось збільшення клітин ендотелію судин з позитивною експресією та збільшення інтенсивності забарвлення з переважним значенням 2 бали, що утворювали безперервні ланцюжки (Рис. 5.14).

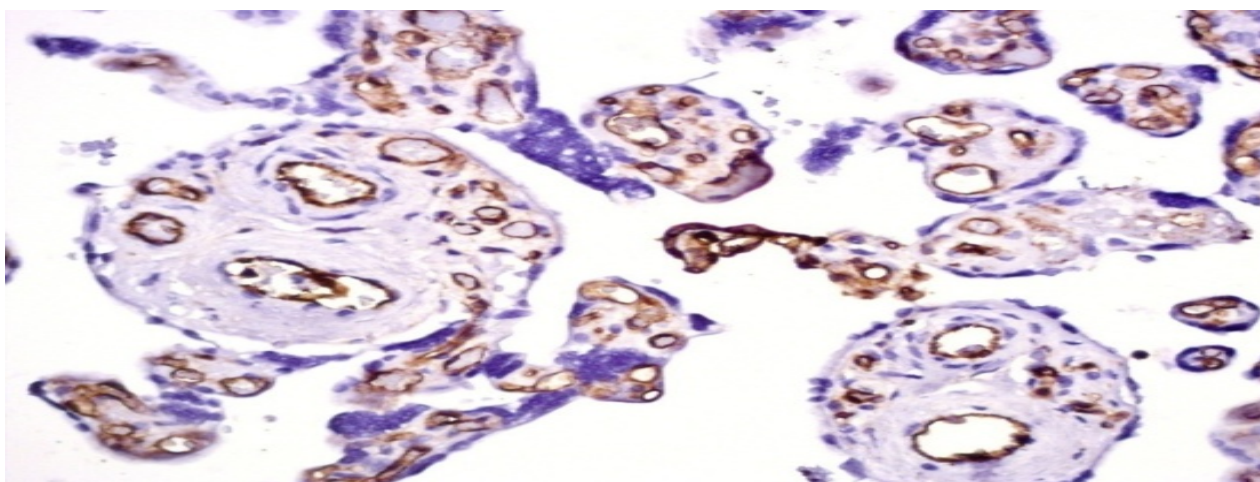


Рис. 5.14. У ворсинах різного калібру позитивні клітини ендотелію утворюють безперервні ланцюжки, що виповнюють весь периметр стінки судини. ІГХД з МАТ до CD31+.Збільшення x200.

При ІГХД з МАТ до VEGF спостерігалася виражена експресія депозитів у судинному компоненті ворсин на їх поверхні, з інтенсивністю забарвлення 2 бали, що набуває дифузного характеру по всій площі тканини плаценти (Рис. 5.15).

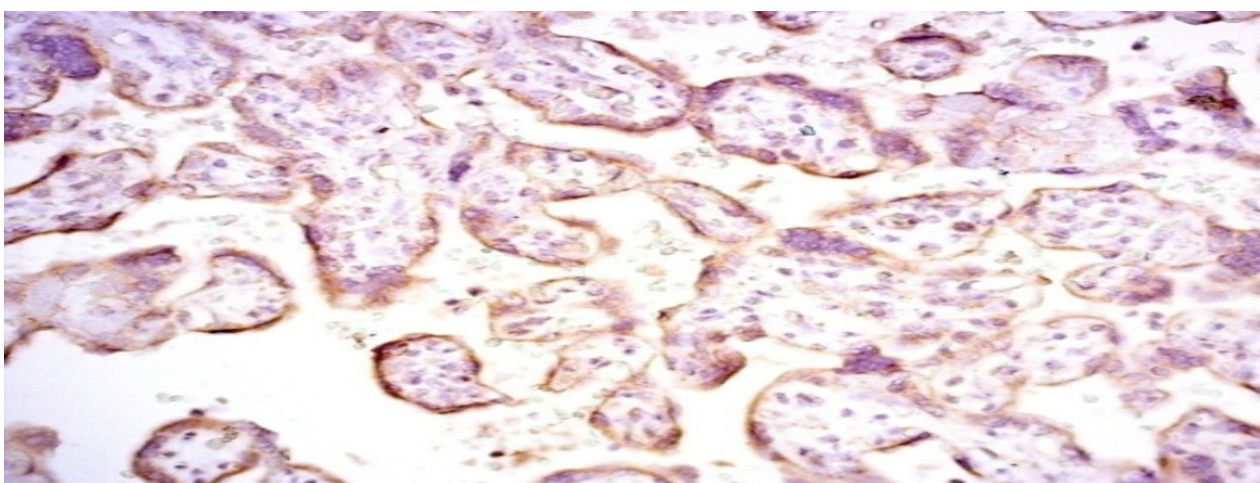


Рис. 5.15. У тканині плаценти позитивна експресія депозитів на поверхні ворсин, в зонах фібриноїдного некрозу. ІГХД з МАТ до VEGF. Збільшення x200.

В представленій групі дослідження морфологічна картина відповідала хронічній компенсованій плацентарній недостатності та субкомпенсованій плацентарній недостатності. Збільшення оптичної щільності експресії МАТ до CD31+ та VEGF свідчить про порушення трофічної функції плаценти за

рахунок дегенеративних змін судин мікроциркуляторного руслу, а саме ендотеліального компоненту.

Макроскопічно плаценти основної групи дослідження мали в 60% овальну форму, в 40% - округлу, товщиною $1,67 \pm 0,2$ см, масою $339,0 \pm 36,97$ г. Центральне прикріплення пуповини спостерігали в 8 випадках, крайове в 4. В двох послідах пуповина мала дві судини (єдину артерію пуповини). Материнська поверхня плацент темно-червоного кольору.

При патоморфологічному дослідженні послідів основної групи, морфологічні та імуногістохімічні зміни визначали в залежності від ступеню ЗРП. До досліджуваної групи послідів ВІЛ-інфікованих жінок з ЗРП І ступеня увійшло 4 клінічних випадків. При патоморфологічному дослідженні посліду в тканині пуповини прояви помірного набряку, що поширюється на стінку судини, вогнища дисмукоїдозу; в частині випадків спостерігається помірне повнокров'я судин (Рис. 5.16).

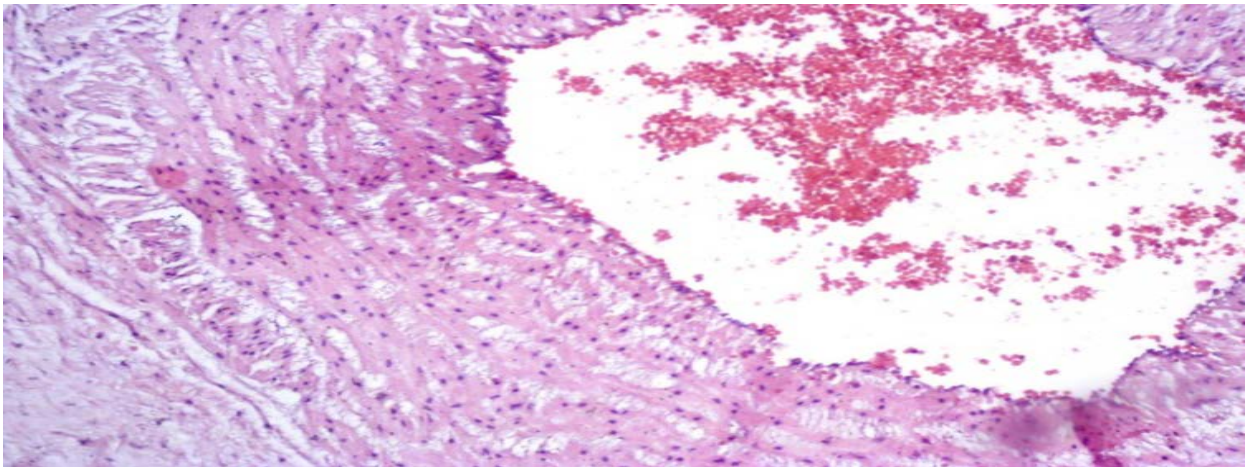


Рис. 5.16. Тканина пуповини з помірним набряком, вогнищевий дисмукоїдоз Вартонова студня, повнокров'я судин. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення $\times 100$.

При дослідженні тканини оболонки плаценти виражені патологічні зміни не виявлялись, вогнищево відмічаються помірні прояви дисмукоїдозу, набряк (Рис. 5.17).

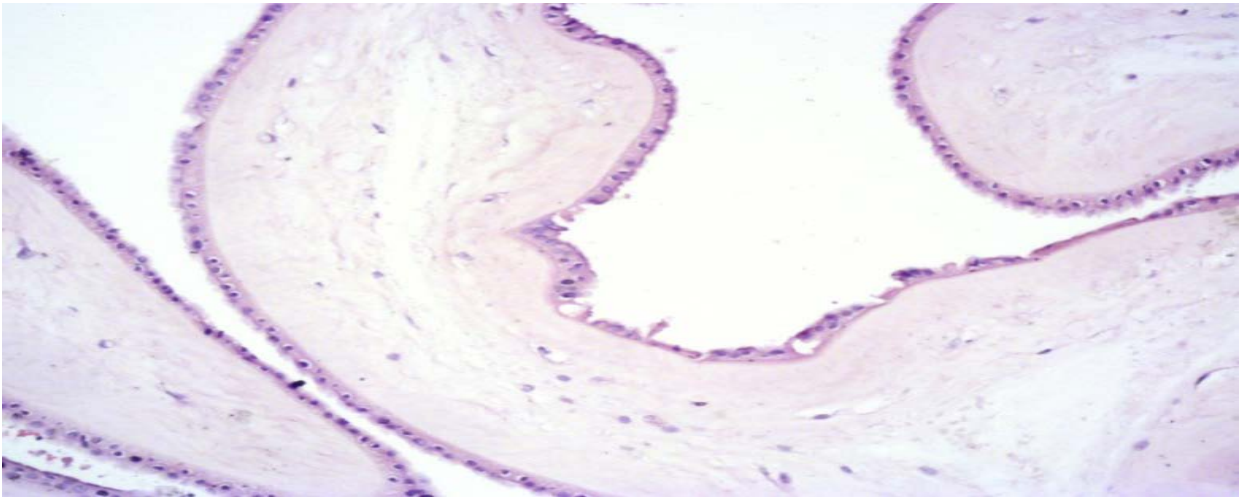


Рис. 5.17. Тканина плодових оболонок з незначними проявами дисмукоїдозу. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення $\times 100$.

У тканині плаценти спостерігалось виражене повнокров'я в міжворсинчастому просторі, в судинному компоненті ворсин. Архітектоніка ворсин відносно збережена, однак відмічається виражене збільшення судинного компоненту (неоангіогенез) відносно до площі самої ворсини (Рис. 5.18). Частина ворсин з проявами дисмукоїдозу та субтотальними фібриноїдними некрозами (переважно ворсин дрібного калібру). В частині ворсин дрібного калібру можна спостерігати синцитіальні містки, які оточені полями виражених дегенеративних змін тканини плаценти (Рис. 5.19).

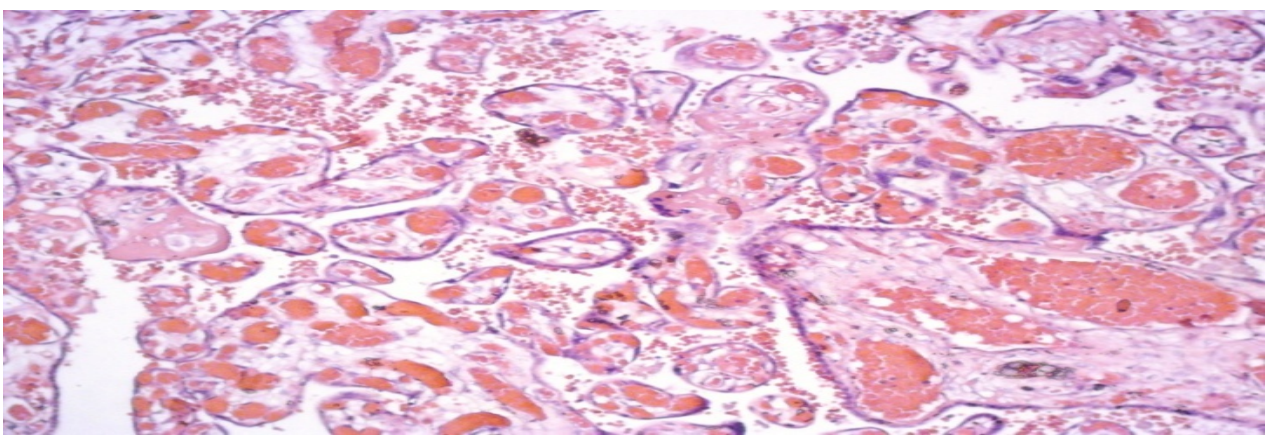


Рис. 5.18. Тканина плаценти з вираженим повнокров'ям судин та міжворсинчастого простору, збільшення відносної кількості та розмірів судин відносно площі ворсинки. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення $\times 100$.

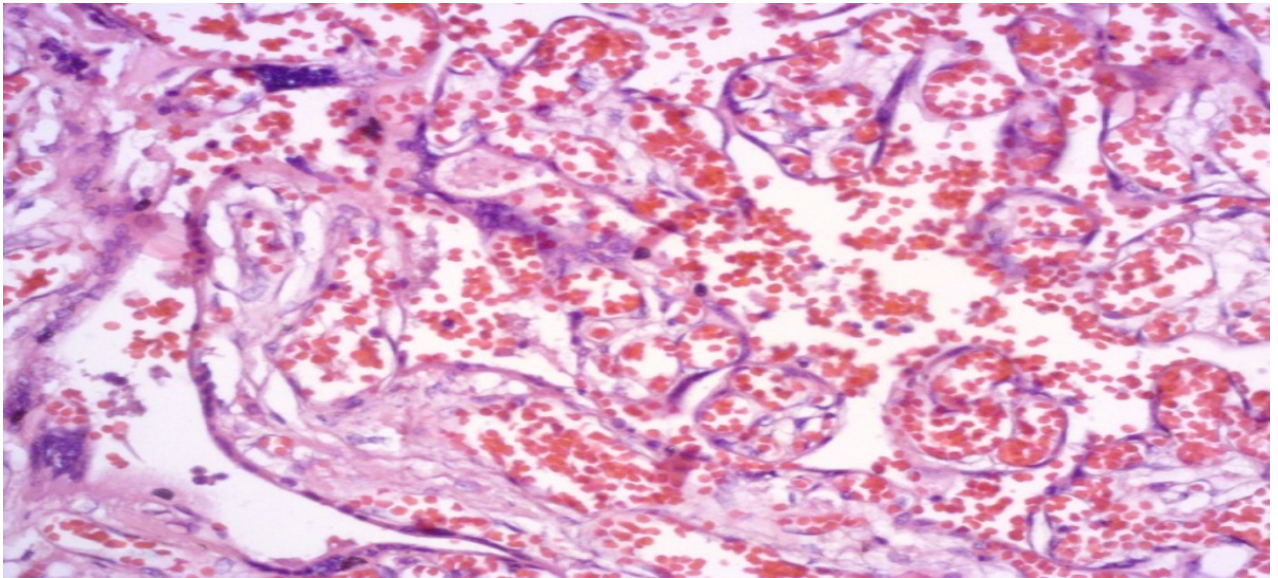


Рис. 5.19. Тканина плаценти з вираженими дегенеративними змінами, що проявляється вогнищевою гіперплазією клітин синцитіотрофобласту, ознаками дисмукоїдозу та фібриноїдного некрозу. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення x200.

При проведенні ІГХД з МАТ до CD31+ відмічається позитивна експресія клітинами ендотелію судин з інтенсивністю забарвлення 1-2 бали, за характером розподілу картина подібна до групи ВІЛ інфікованих без проявів ЗРП (Рис. 5.20 та 5.21).

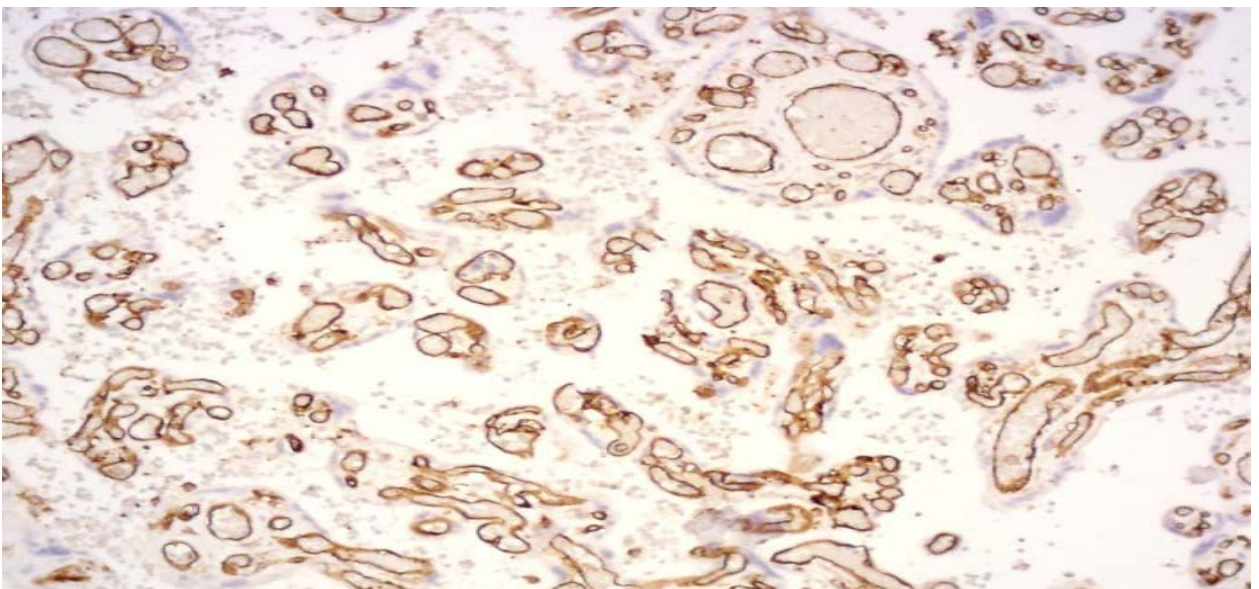


Рис. 5.20. У тканині плаценти виражена експресія дифузного характеру в клітинах ендотелію судин з оптичною щільністю 1-2 бали. ІГХД з МАТ до CD31+.Збільшення x100.

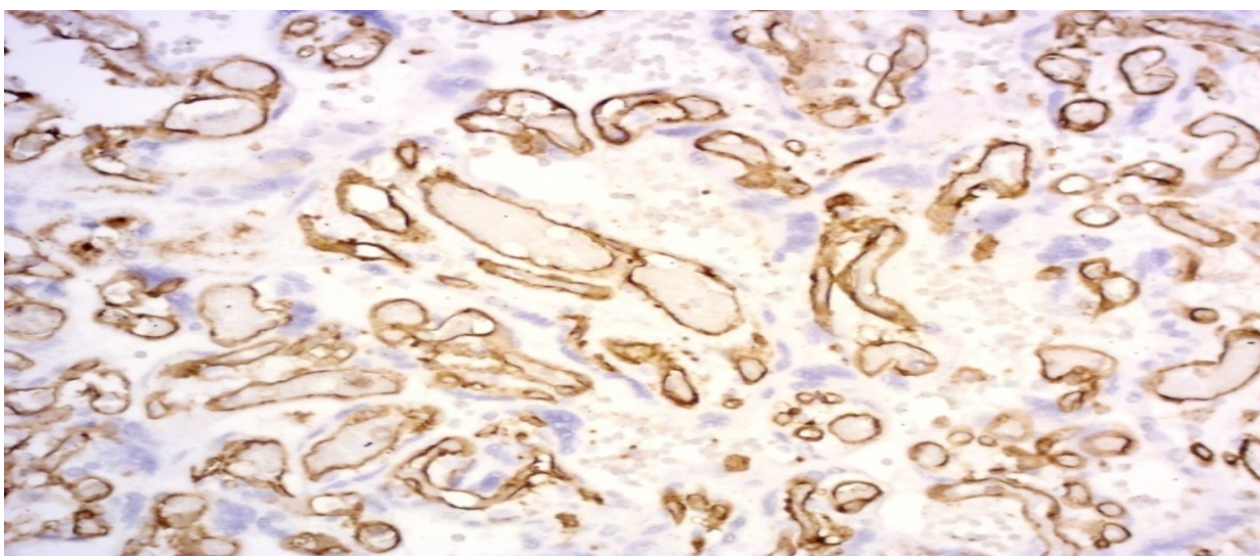


Рис. 5.21. Експресія судинного маркера CD31+в клітинах ендотелію крупних судин та судин дрібного калібру, оптична щільність однакова. ІГХД з МАТ до CD31+.Збільшення x200.

При проведенні ІГХД з МАТ до VEGF виявлялась позитивна експресія у вигляді депозитів на поверхні ворсин тканини плаценти з оптичною щільністю 1-2 бали. У поодиноких аваскулярних ворсинах та в зонах гіперплазії синцитіотрофобласту відмічається потовщення «депозитарної мембрани» (Рис. 5.22 та 5.23).

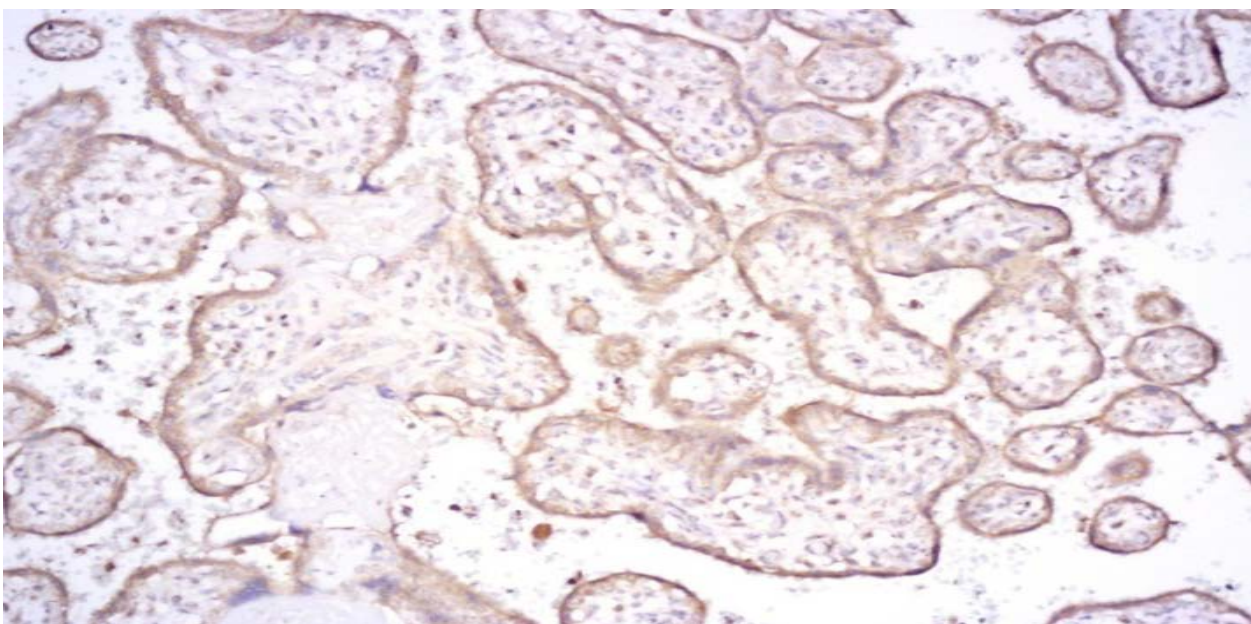


Рис. 5.22. Позитивна експресія судинного маркера, депозити вкривають поверхню ворсин тканини плаценти з інтенсивністю забарвлення 1-2 бали. ІГХД з МАТ до VEGF.Збільшення x100.

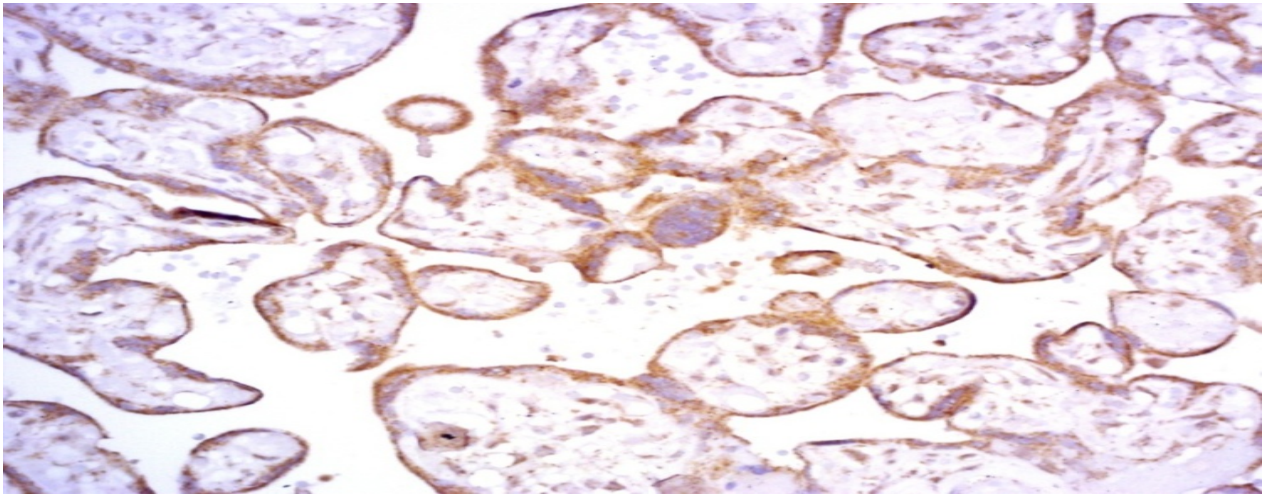


Рис. 5.23. У тканині плаценти спостерігається збільшення товщини депозитів на поверхні ворсин в зонах аваскуляризації та гіперплазії синцитіотрофобласту. ІГХД з МАТ до VEGF. Збільшення x200.

Враховуючи морфологічну картину та отриману картину при проведенні ІГХД, зміни можна віднести до хронічної компенсованої плацентарної недостатності.

При патоморфологічному дослідженні 4 послідів групи ВІЛ-інфікованих породіль та ЗРП II ступеня, порівняно з попередньою групою, прояви набряку в тканині пуповини були більш вираженими, що проявляється частковим розшаруванням волокон стінок судин, дисмукоїдозом (Рис. 5.24).

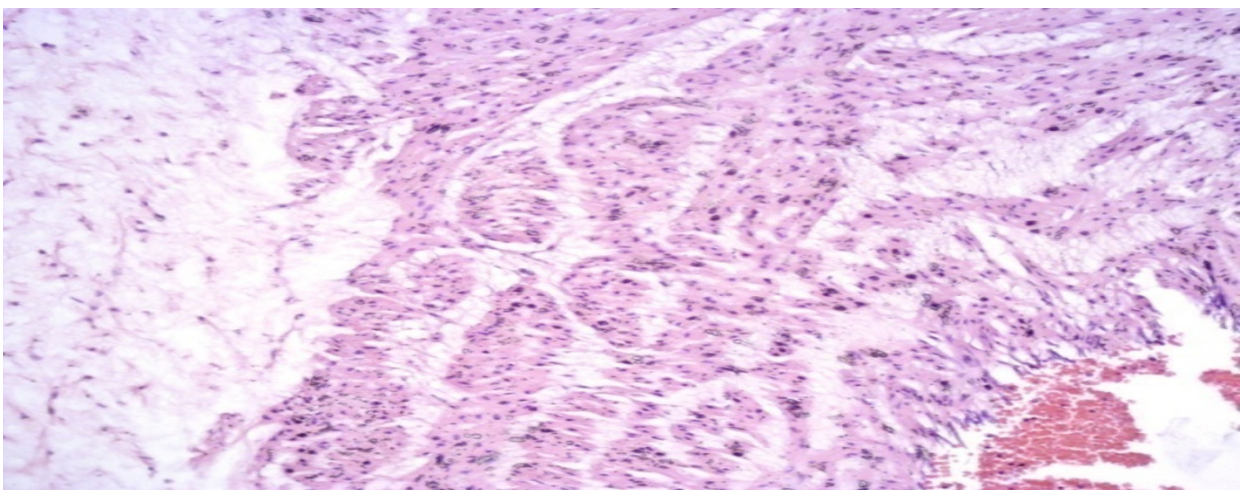


Рис. 5.24. Тканина пуповини з частковим розшаруванням стінки судини за рахунок набряку. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення x100.

У тканині плодових оболонок посліду спостерігається інтрацелюлярний набряк, що проявляється частковою вакуолізацією клітин, ознаки дисмукоїдозу та дрібні крововиливи (Рис. 5.25).

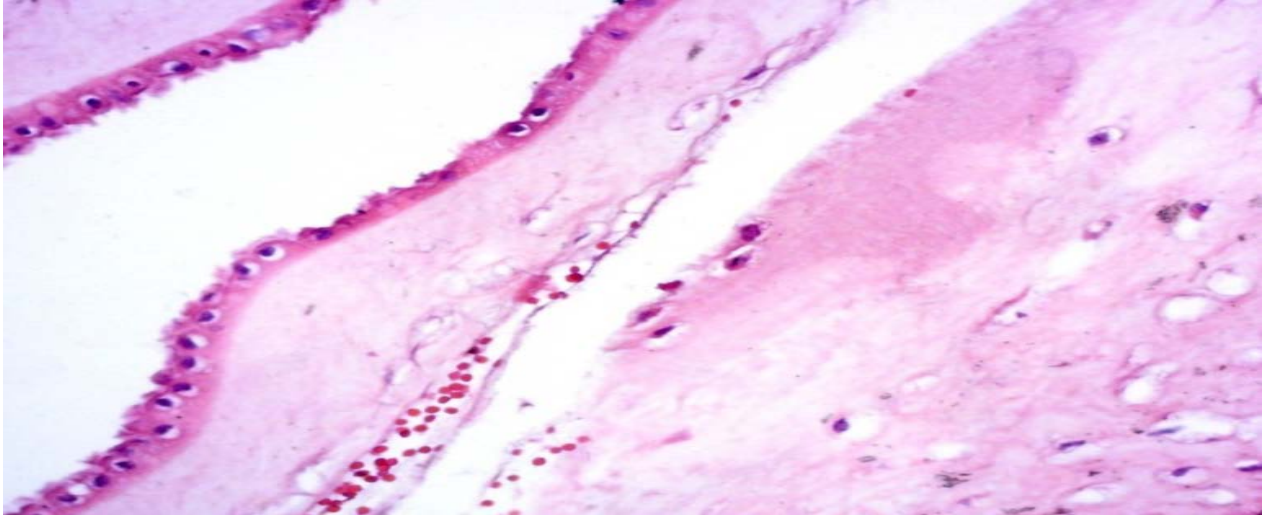


Рис. 5.25. Тканина оболонок посліду з явищами інтрацелюлярного набряку, дрібні крововиливи. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення $\times 100$.

Тканина плаценти, порівняно з попередньою групою, набуває більш виражених проявів дегенеративних змін – у вигляді фібриноїдного некрозу, що займає більші площі та набуває зливного характеру. Прояви дисмукоїдозу та вторинних ішемічних змін були більш вираженими, відмічається вакуолізацію стромы ворсинок (Рис. 5.26 та 5.27).

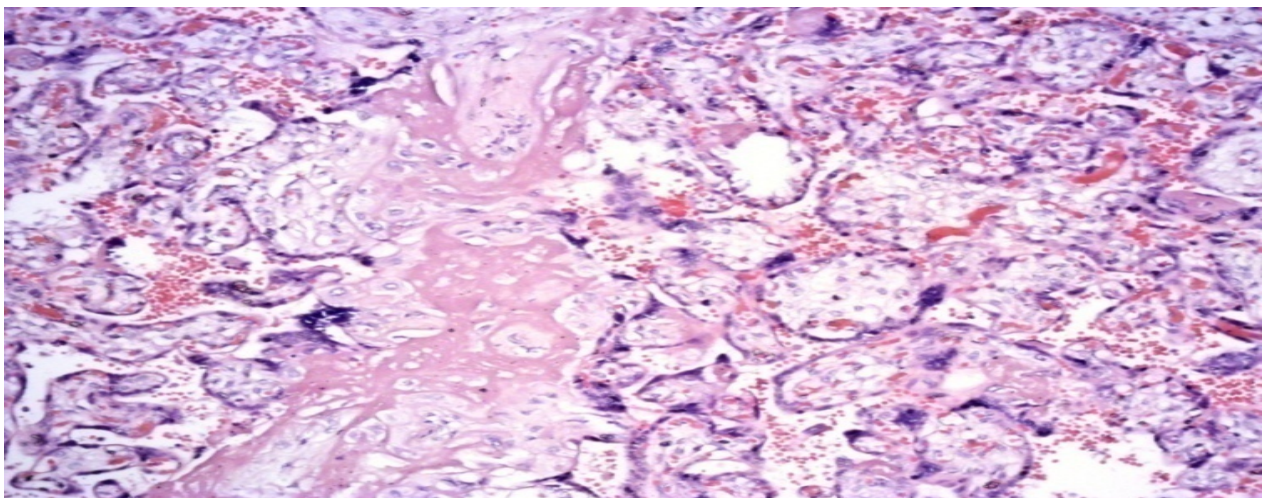


Рис. 5.26. Тканина плаценти з фібриноїдним некрозом зливного характеру. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення $\times 100$.

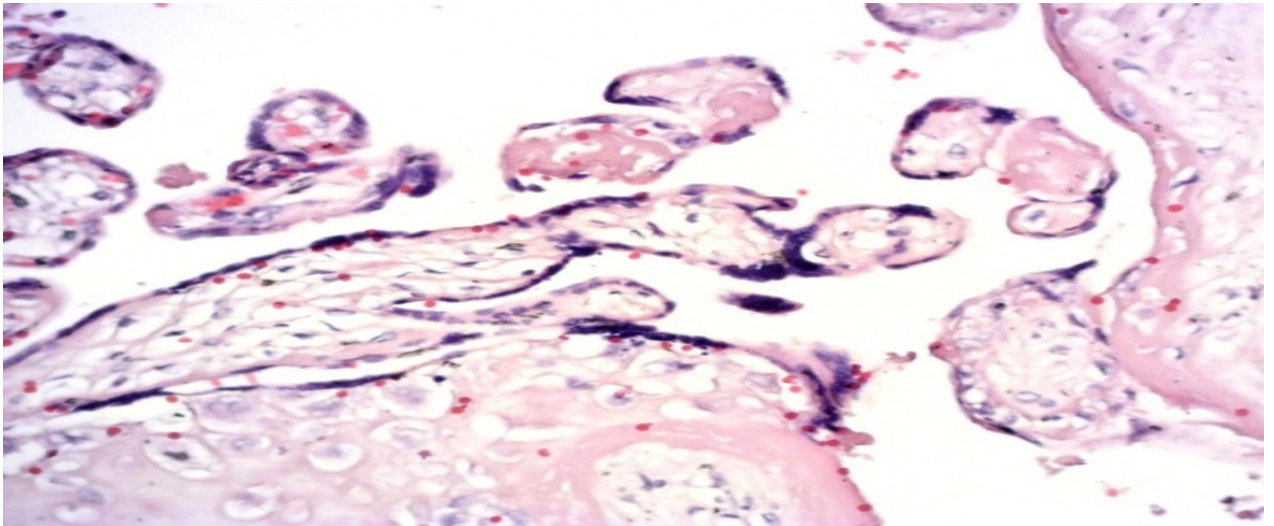


Рис. 5.27. Тканина плаценти з явищами вакуолізації клітинного компоненту ворсин. Зabarвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення x100.

Нами було відмічено, що зростає кількість аваскулярних ворсин та незрілих ворсинок дрібного калібру з явищами вогнищевої гіперплазії синцитіотрофобласту. Спостерігалось утворення дочірніх бокових дрібних ворсинок та вільних клітин синцитіотрофобласту в міжворсинчастому просторі (Рис. 5.28 та 5.29).

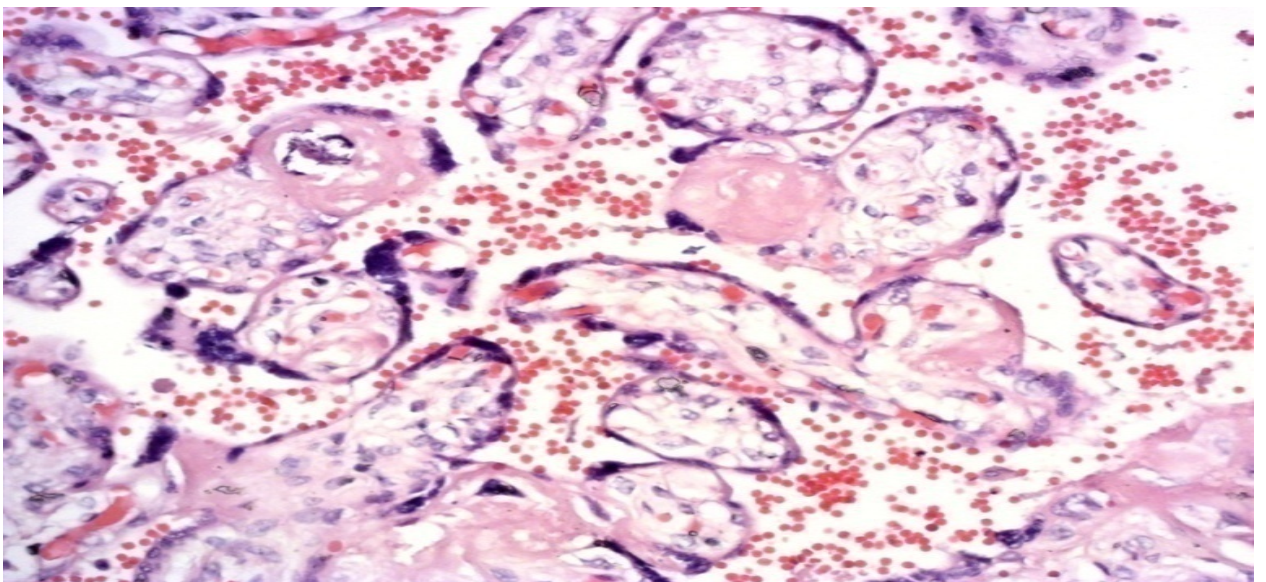


Рис. 5.28. Тканина плаценти з вираженими повнокров'ям міжворсинчастого простору, субтотальними фібриноїдними змінами/некрозом, гіперплазія синцитіальних клітин. Зabarвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення x200.

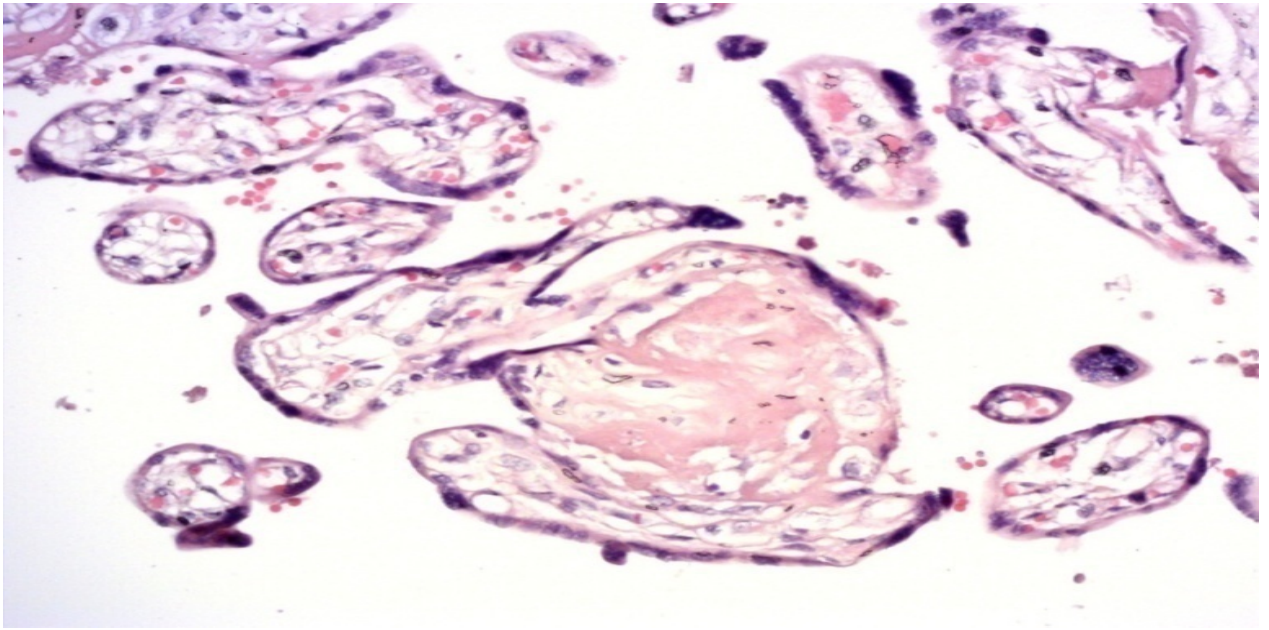


Рис. 5.29. Тканина плаценти з масивним фібриноїдним некрозом ворсини та «вільними» клітинами синцитіотрофобласту в міжворсинчастому просторі. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення x200.

При ІГХД з МАТ до CD31+ виявлялось збільшення оптичної щільності клітин ендотелію судин до 2 балів. В окремих ділянках можна спостерігати інтенсивність забарвлення 3 бали з появою експресії на поверхні ворсинок та в їх товщі (Рис. 5.30 та 5.31).

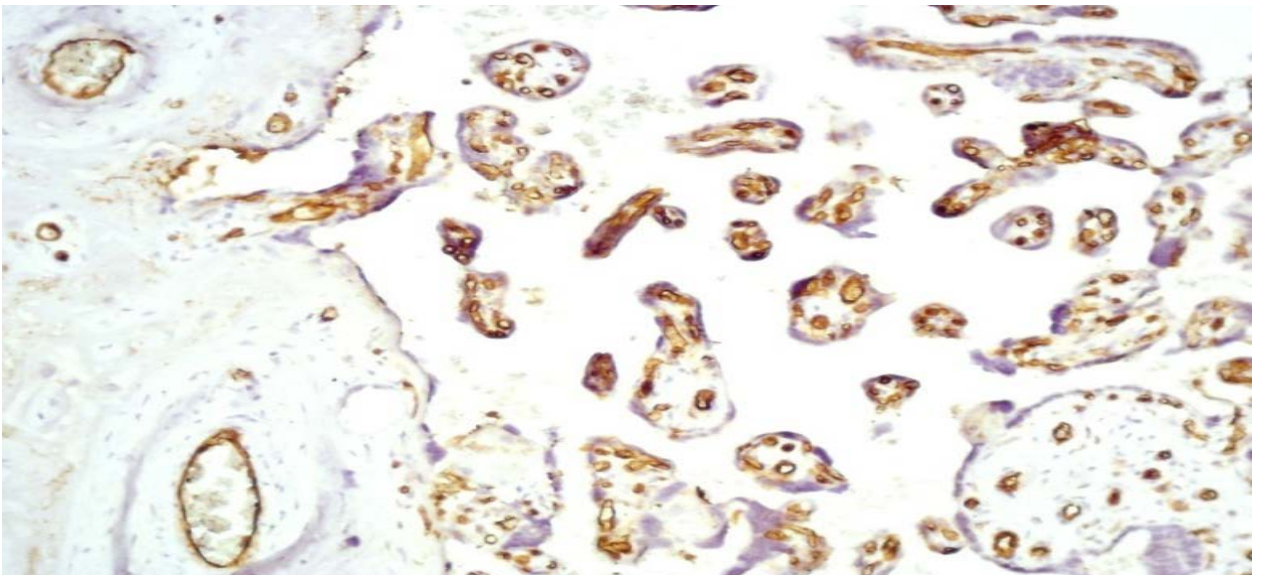


Рис. 5.30. Експресія судинного CD31+ маркеру з оптичною щільністю в клітинах ендотелію крупних судин та судин дрібного калібру переважно однакова, інтенсивність забарвлення 2 бали. ІГХД з МАТ до CD31+. Збільшення x100.

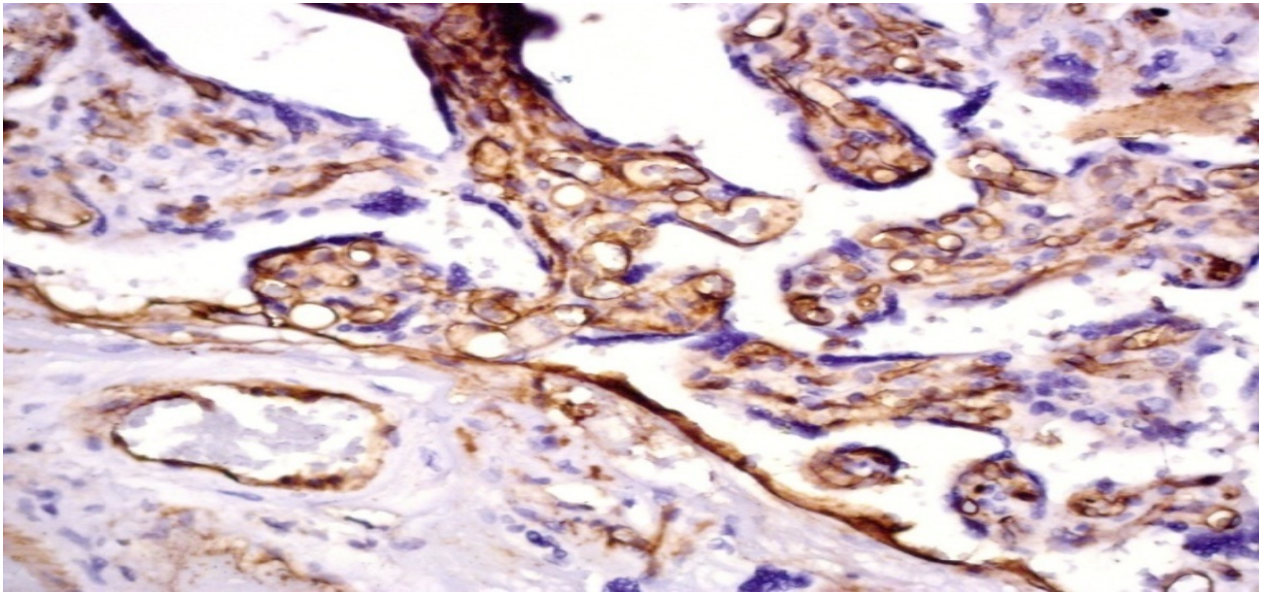


Рис. 5.31. У тканині плаценти поява експресії судинного маркера CD31+ на поверхні ворсинок та в їх товщі з інтенсивністю забарвлення 3 бали. ІГХД з МАТ до CD31. Збільшення x200.

При проведенні ІГХД з МАТ VEGF рівень експресії та її оптична щільність збільшується до 2-3 балів, у деяких ділянках депозити виявляються на поверхні ворсинок, в їх товщі та в міжворсинчастому просторі (Рис. 5.32 та 5.33).

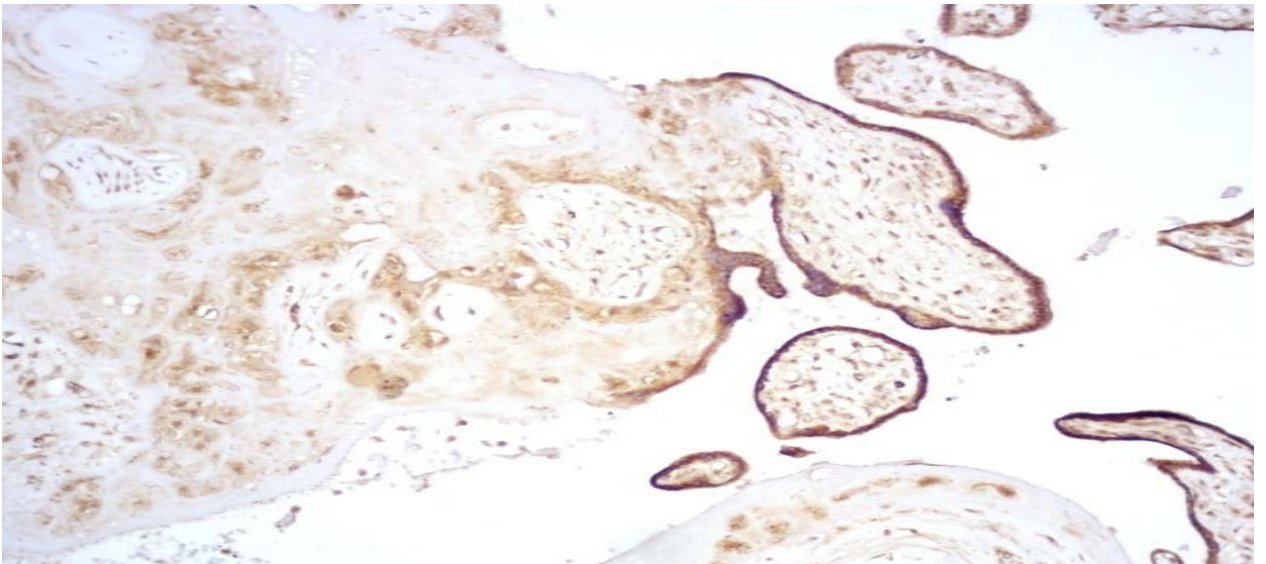


Рис. 5.32. На окремих ділянках в тканині плаценти рівень інтенсивності забарвлення позитивних депозитів на поверхні ворсинок 3 бали. ІГХД з МАТ до VEGF. Збільшення x100.

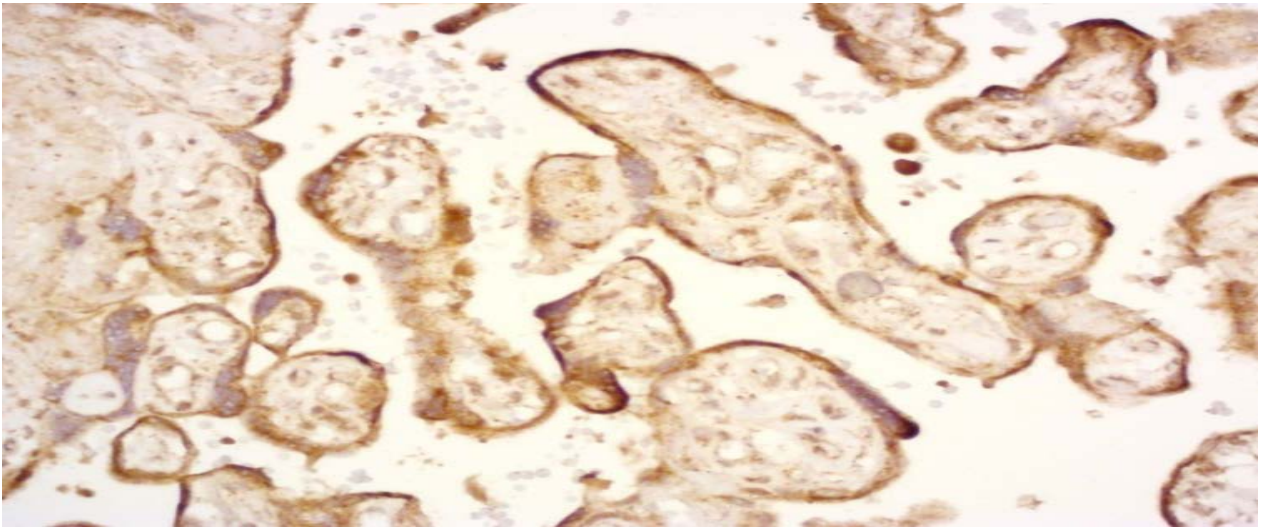


Рис. 5.33. Депозиція VEGF виявляються на поверхні ворсинок, на окремих ділянках набуває дифузного характеру в товщі тканини плаценти та міжворсинчастому просторі. ІГХД з МАТ до VEGF.Збільшення x200.

Враховуючи отримані нами дані, морфологічна картина відповідає субкомпенсованій хронічній плацентарній недостатності з явищами вогнищевої незрілості тканини плаценти.

При морфологічному дослідженні 4 послідів від ВІЛ-інфікованих породіль з ЗРП III ступеня в тканині пуповини виявлено виражений набряк, прояви дисмукоїдозу, спостерігались прояви пристінкового тромбоутворення з частковим гемолізом еритроцитів (Рис. 5.34).

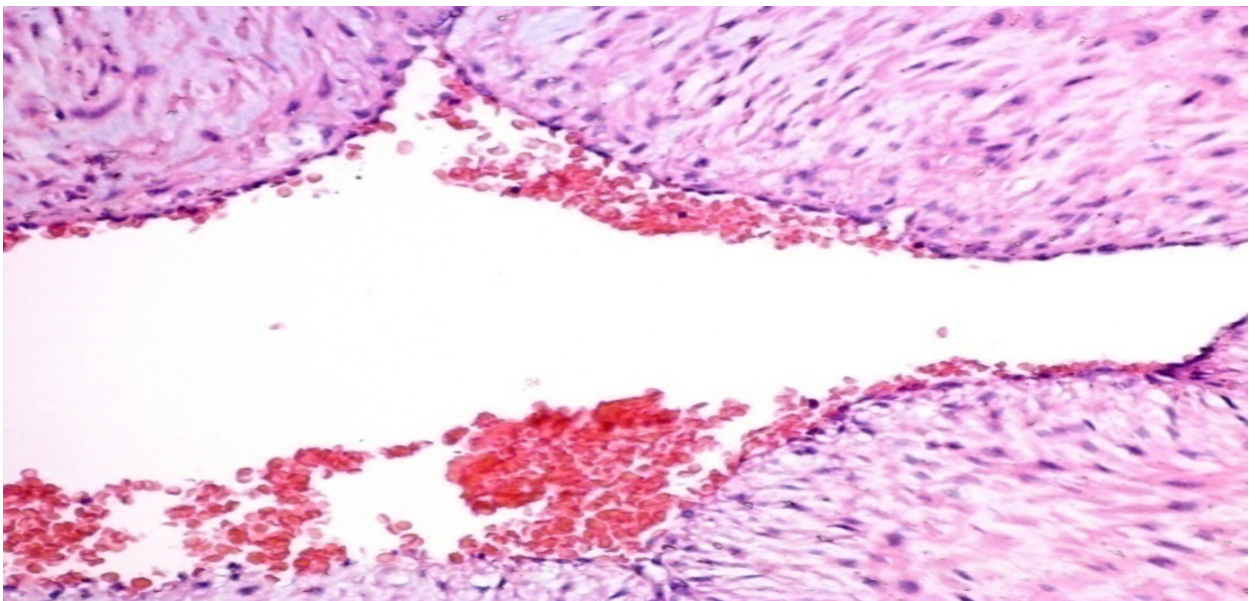


Рис. 5.34. Тканина пуповини з частковим розшаруванням стінки судини за рахунок набряку. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення x200.

У тканині плодових оболонок виражені дегенеративні зміни, вогнищево ділянки нашарування фібрину на їх поверхню з домішками еритроцитів, крововиливи (Рис. 5.35).

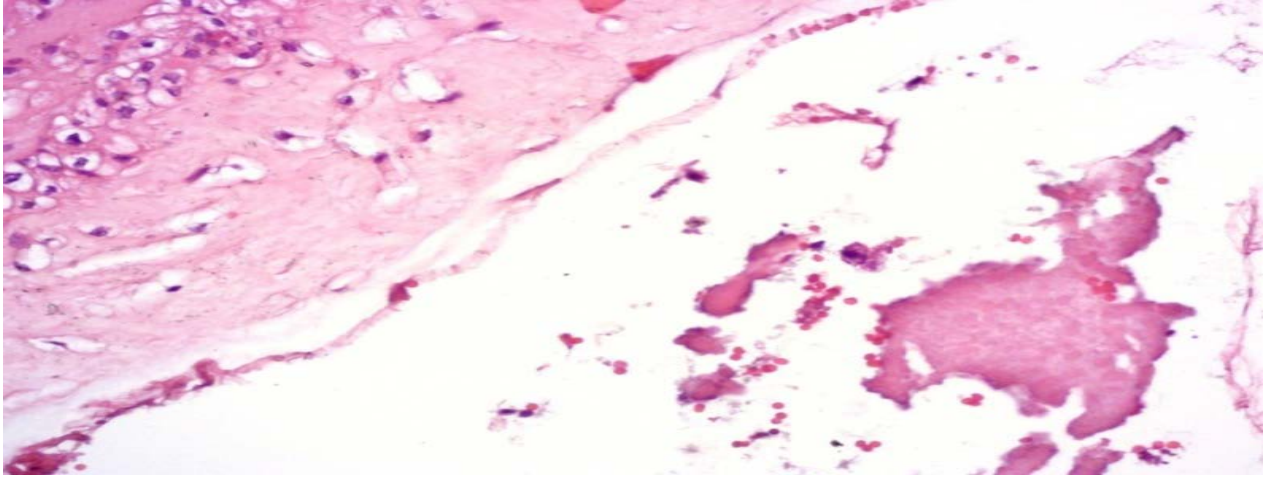


Рис. 5.35. Тканина плодових оболонок з нашаруванням фібрину та домішками гемолізованих еритроцитів. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення x200.

Крім того, в оболонках виявлено ознаки амніоніту: виражений набряк, ділянки дисмукоїдозу, фокальний фібриноїдний некроз, великі зони лейколімфоцитарної клітинної інфільтрації (рис. 5.36-5.37).

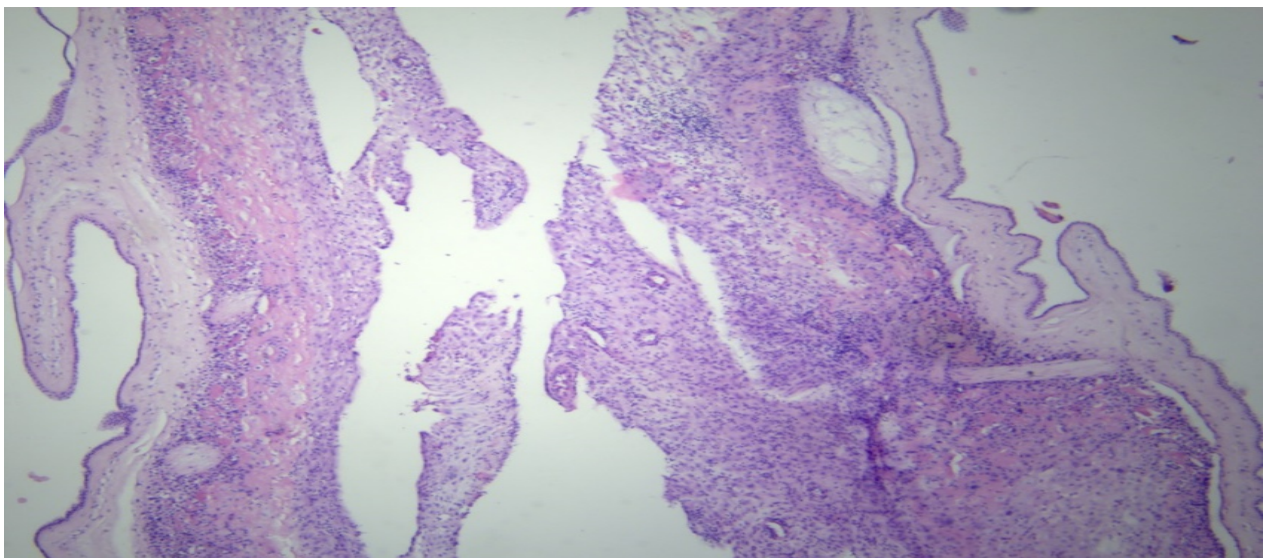


Рис. 5.36. В оболонках виражений набряк, вогнищевий дисмукоїдоз, виражена клітинна інфільтрація. Забарвлення гематоксиліном та еозином, x40

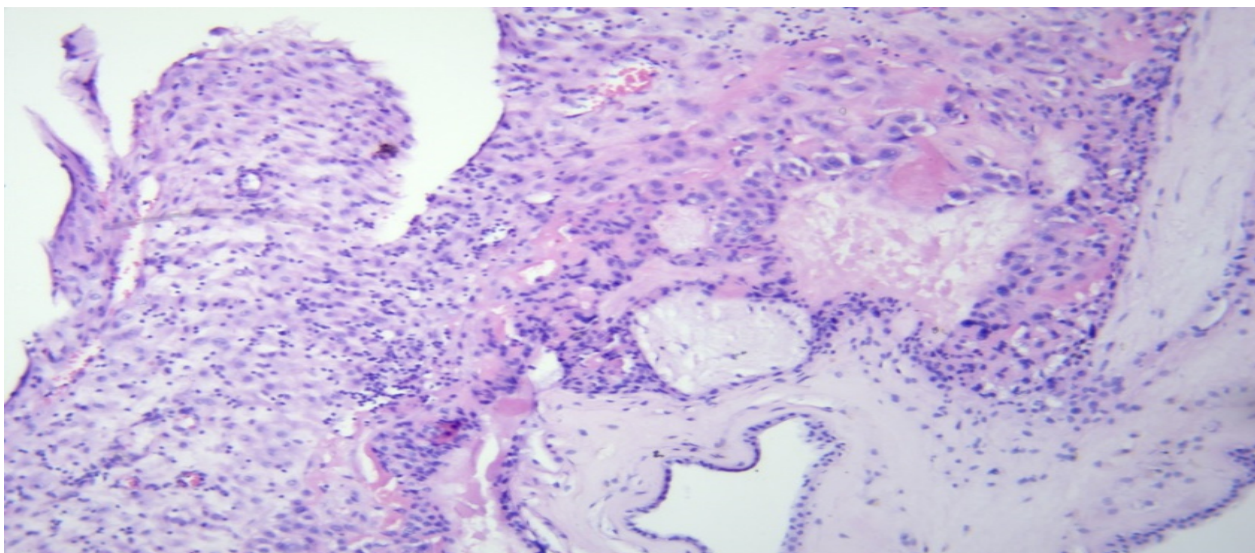


Рис. 5.37. В оболонках виражений набряк,вогнища фібриноїдного некрозу, дисмукоїдоз, лімфо-лейкоцитарна клітинна інфільтрація. Забарвлення гематоксиліном та еозином, x100

В тканині плаценти даної групи були знайдені найбільш виражені патологічні зміни, порівнюючи з попередніми підгрупами. Фібриноїдні маси спостерігаються масивними полями в міжворсинчастому просторі, що захоплюють у патологічний процес ворсини різного калібру. Ворсини крупного калібру оточені фібриноїдним некрозом, стінки судин набувають виражених склеротичних змін (Рис. 5.38 та 5.39).

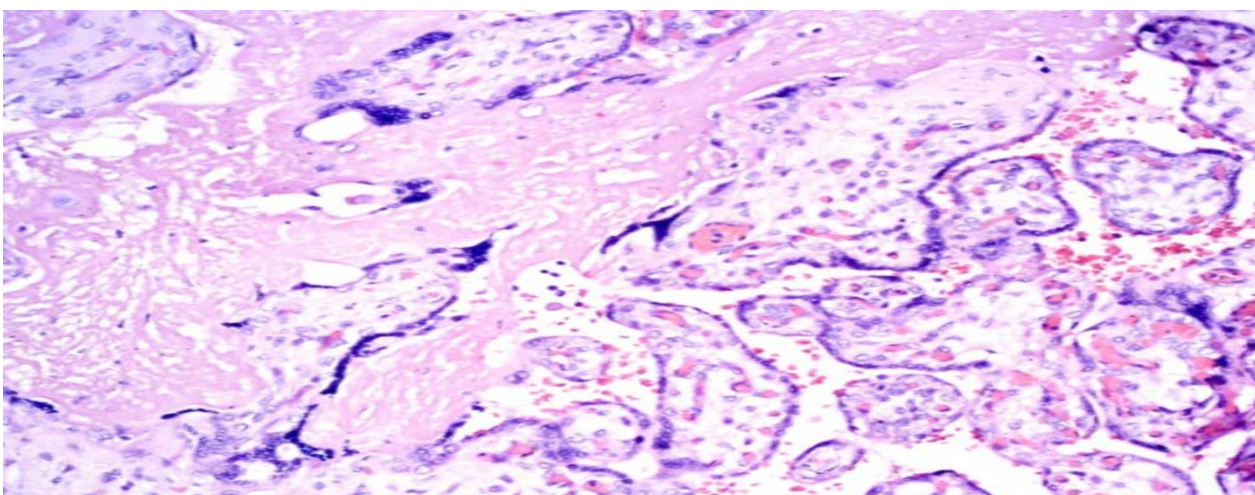


Рис. 5.38. Тканина плаценти з масивними відкладаннями фібрину в між ворсинчастому просторі та явищами гіперплазії синцитіальних клітин. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення x100.

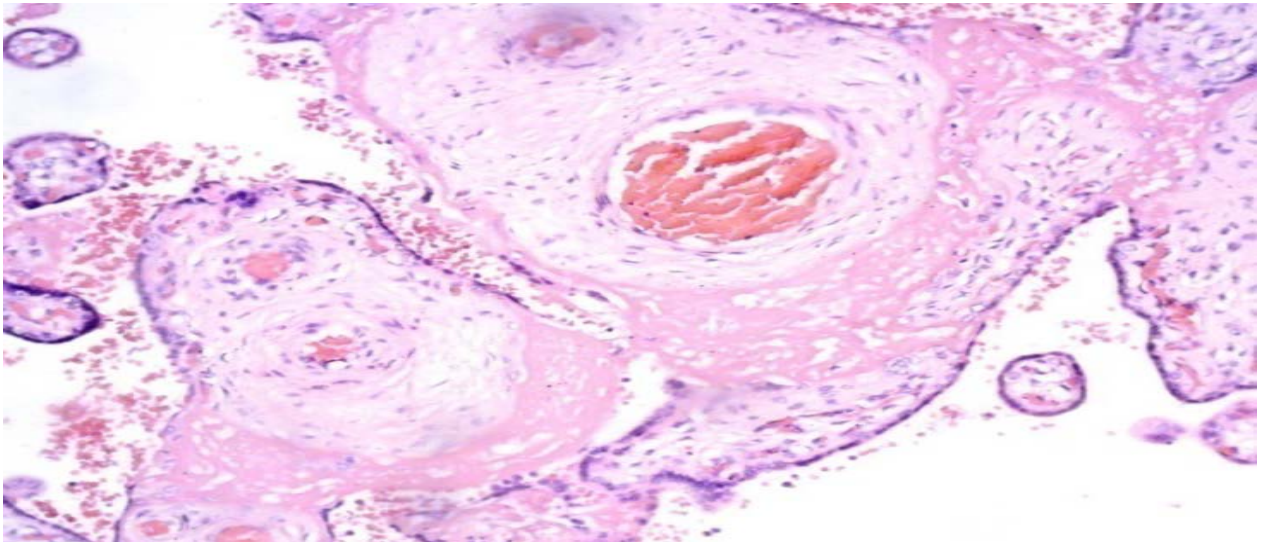


Рис. 5.39. Ворсини крупного калібру оточені фібрином, сама стінка судини з вираженими фіброзними змінами, ознаки стазу. Забарвлення гематоксилином та еозином. Збільшення x100.

У ділянках плаценти з аваскулярними ворсинами зони вакуолізації, гіперплазії синцитіотрофобласту та утворення міжворсинчастих містків. Зростає частота виявлення дрібних незрілих афункціональних ворсинок «замурованих» в фібринові маси. В оточуючому фібрині наявні домішки лімфо-гістіоцитарної запальної інфільтрації та поодинокі еозинофільні лейкоцити (Рис. 5.40 та 5.41).

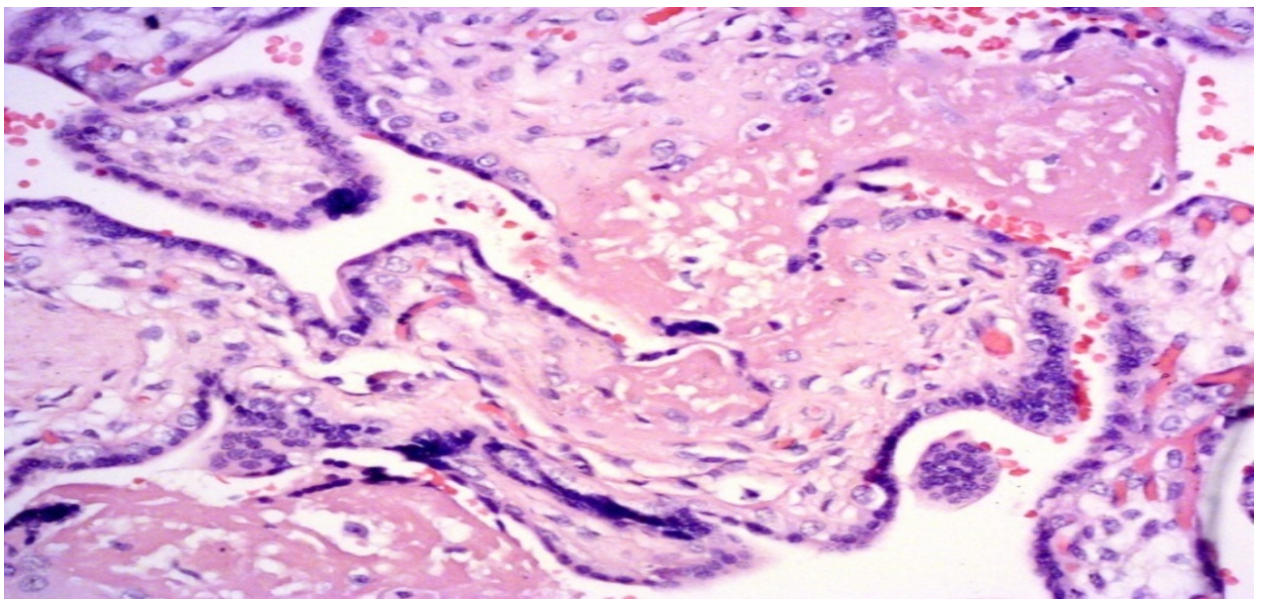


Рис. 5.40. Ворсини з вираженими дистрофічними змінами, крововиливами та гіперплазією синцитіотрофобласту. Забарвлення гематоксилином та еозином. Збільшення x200.

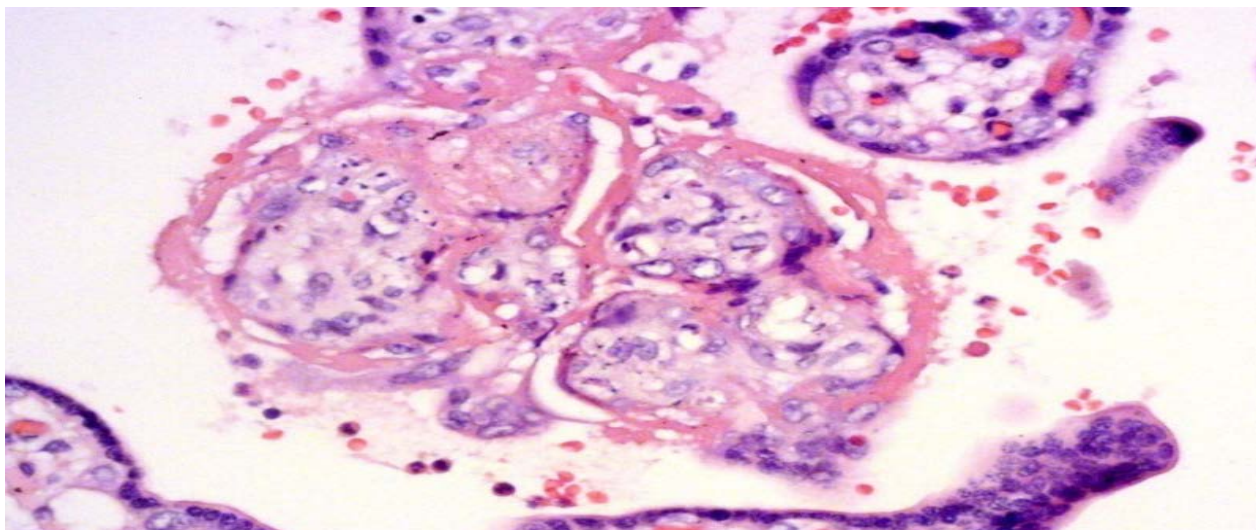


Рис. 5.41. Група «замурованих» афункціональних ворсинок з домішками запальної інфільтрації. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення x200.

При ІГХД з МАТ до судинного маркера CD31+ спостерігалась виражену експресію в клітинах ендотелію судин, на поверхні ворсинок та в осередках тканини плаценти з явищами дисмукоїдозу. Дрібні ворсинки вогнищево набувають дифузного забарвлення. Оптична щільність реакції майже у всіх випадках складає 3 бали (Рис. 5.42 та 5.43).

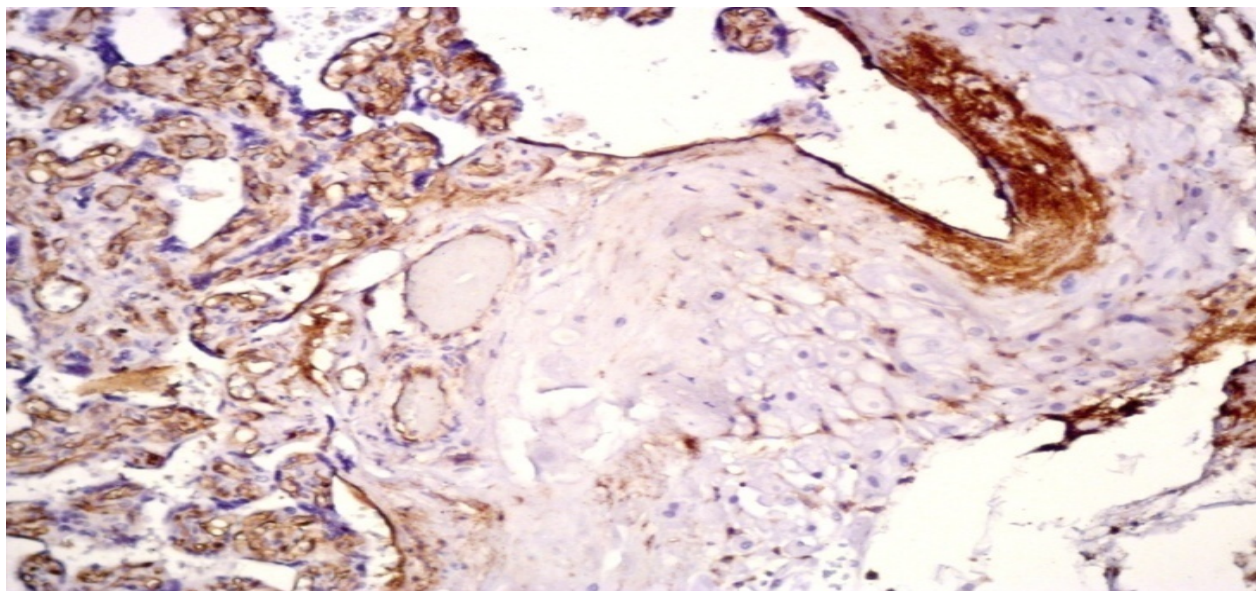


Рис. 5.42. У тканині плаценти виражена позитивна реакція в поза судинному компоненті та осередках дисмукоїдозу з інтенсивністю забарвлення 3 бали. ІГХД з МАТ до CD31+. Збільшення x100.

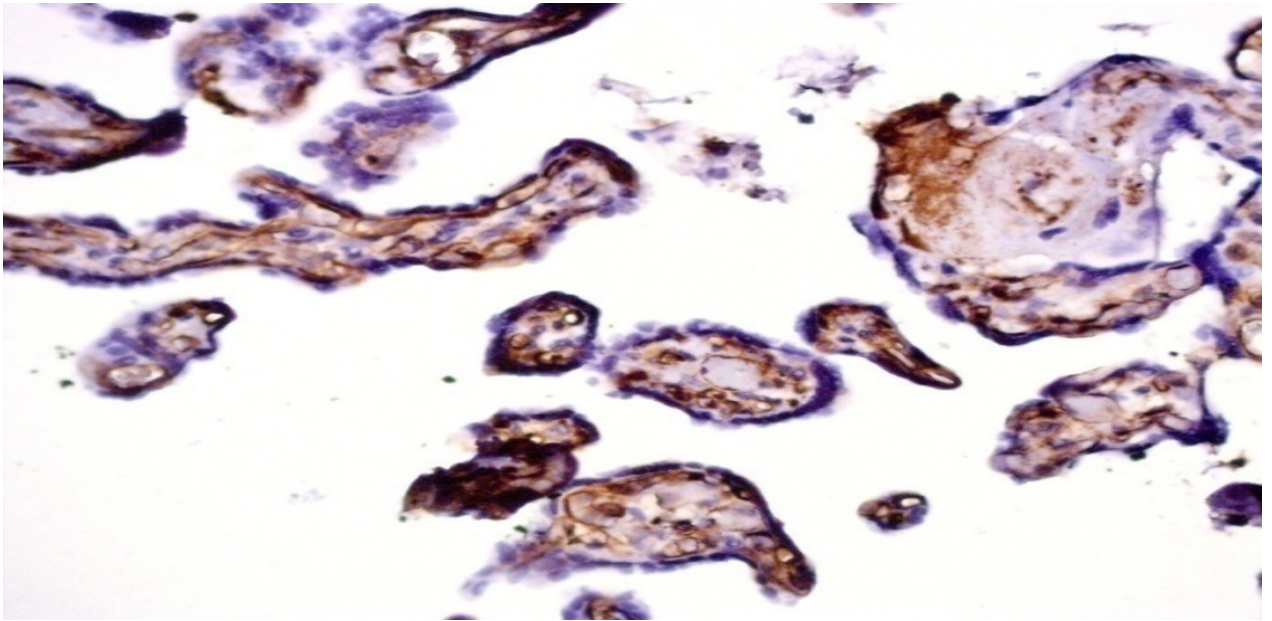


Рис. 5.43. У тканині плаценти на окремих ділянках дифузна експресія в ворсинах дрібного калібру. ІГХД з МАТ до CD31+. Збільшення x200.

При ІГХД з МАТ до VEGF експресія депозитів виявляється на поверхні всіх ворсинок, в зонах фібриноїдного некрозу, в товщі ворсинок та в міжворсинчастому просторі. Оптична щільність на різних ділянках плаценти сягає від 2 до 3 балів (Рис. 5.44 та 5.45).

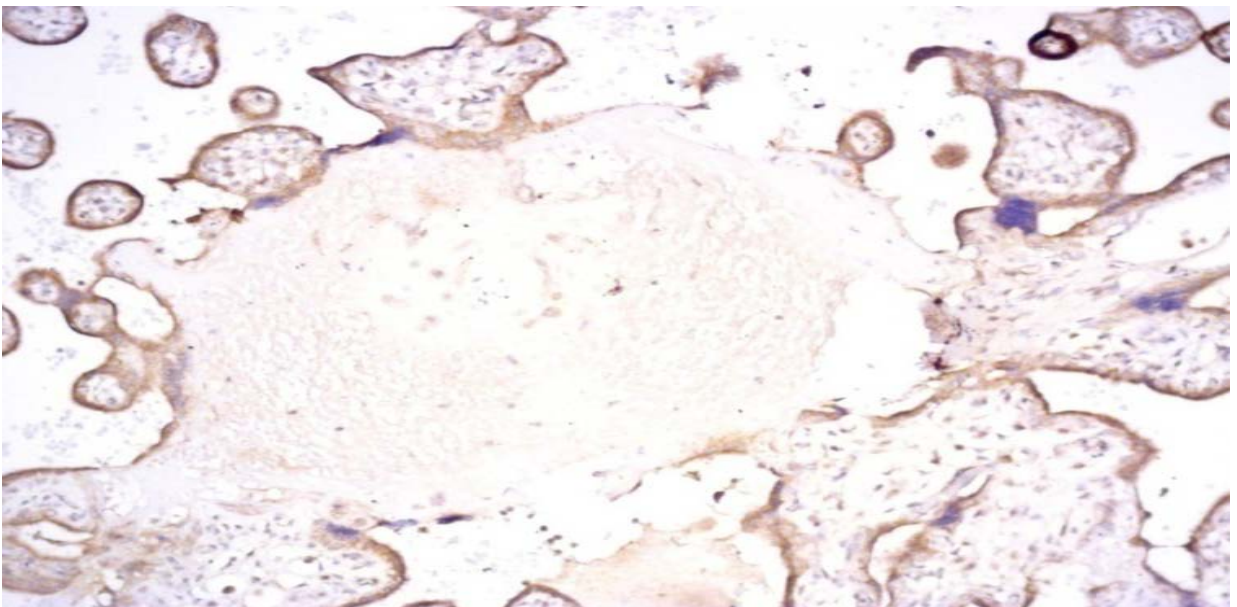


Рис. 5.44. Позитивна експресія депозитів на поверхні всіх ворсинок тканини плаценти, вогнищево в зоні фібриноїдного некрозу з оптичною щільністю 2 бали. ІГХД з МАТ до VEGF. Збільшення x100.

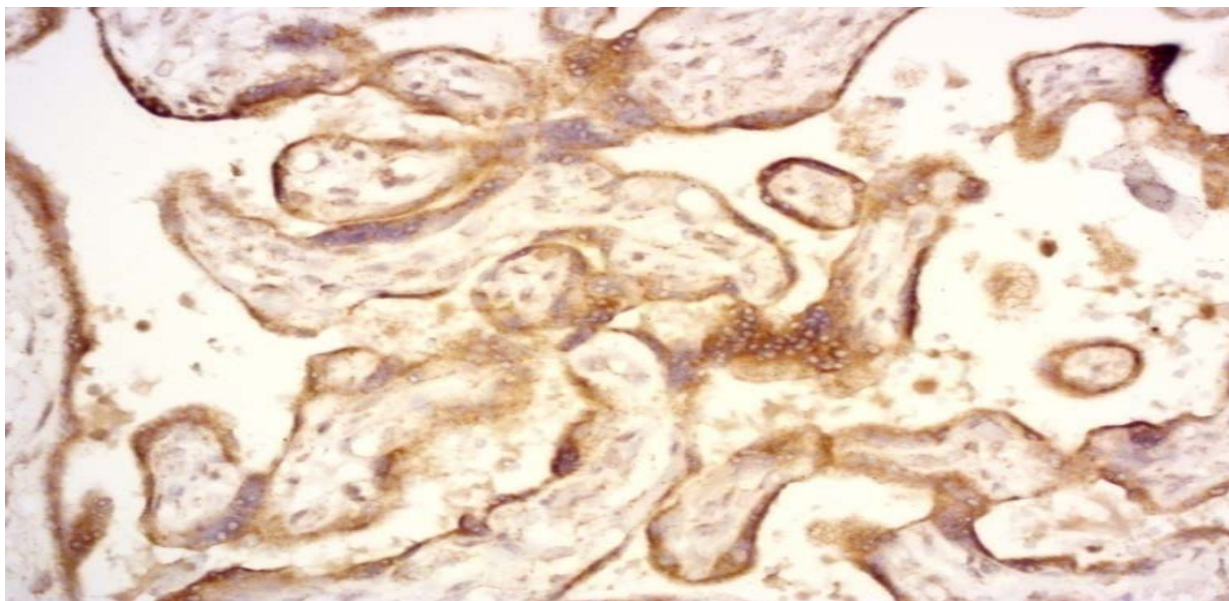


Рис. 5.45. Експресія депозитів набуває дифузного характеру, розповсюджують на міжворсинчастий простір з оптичною щільністю 3 бали. ІГХД з МАТ до VEGF.Збільшення x200.

Дані гістологічного та імуногістохімічного досліджень послідів досліджуваних груп показали наступне:

1. Для контрольної групи, до якої увійшли випадки, відібрані від здорових матерій та своєчасних пологів зі зрілим плодом, характерними змінами були: дрібні ділянки фібриноїдного некрозу, поодинокі вогнища дисмукоїдозу, дрібні вогнища крововиливів у міжворсинчастий простір. Тканина пуповини з незначним або помірним набряком вартонієвого студню, у тканині плодових оболонок патологічних змін не виявлялося. При проведенні ІГХД з використанням МАТ до CD31+ відмічалася відсутня експресія клітинами ендотелію судин, або незначна експресія з оптичною щільністю 1 бал, ІГХД з МАТ до VEGF експресія в переважній більшості була негативною чи слабо позитивною. Ці дані відповідають зрілій плаценті з інволютивно-дегенеративними змінами та збереженою функцією судинного компоненту. Враховуючи отримані патоморфологічні дані змін в пуповині, плодових оболонках, тканини плаценти та даних, отриманих при проведенні ІГХД морфологічна картина відповідає пристосувально-компенсаторним

змінам зрілої плаценти без патологічних змін із непорушеною функцією мікроциркуляторного русла.

2. У групі порівняння досліджувалася тканина плаценти, відібрана від породіль з ВІЛ інфекцією. Характерним для цієї групи було те, що прояви дегенеративних змін у тканині плаценти значно зростали порівняно з контрольною групою. Зростала кількість та площа фібриноїдного некрозу, ставали вираженішими прояви дисмукоїдозу. З боку судинної системи відмічалось виражене повнокрів'я судин ворсинок, повнокрів'я та ділянки крововиливів в міжворсинчастий простір, спостерігались прояви неоангіогенезу та збільшення судинної кількості в тканині плаценти. При проведенні ІГХД відмічалось, як кількісне так і якісне збільшення експресії МАТ до CD31+ та VEGF та оптична щільність яких сягала 2-х балів.

Збільшення оптичної щільності експресії МАТ до CD31+ та VEGF свідчить про порушення трофічної функції плаценти за рахунок дегенеративних змін судин мікроциркуляторного русла, а саме ендотеліального компоненту. Враховуючи виявлену картину, для даної групи в переважній більшості випадків була притаманною компенсована хронічна плацентарна недостатність з помірними проявами враження судинного компоненту.

3. Проаналізувавши дані основної групи, до якої увійшли випадки породіль з ВІЛ - інфекцією та клінічними проявами ЗРП, можна сказати наступне.

Морфологічна картина в себе включала як зміни, характерні для другої групи, так і додатково відмічалися прояви незрілості тканини плаценти, що проявлялося нерівномірною архітектонікою тканини плаценти, наявністю значної кількості афункціональних ворсинок, ворсинок з ознаками гіпоплазії строми та клітин синцитіотрофобласту, ознаки амніоніту.

При проведенні ІГХД з МАТ CD31+ спостерігалось збільшення оптичної щільності та площі позитивної експресії до 3 балів. При ІГХД з МАТ до VEGF кількість балів оптичної щільності експресії склала 2-3 бали.

Морфологічна картина тканини плаценти відповідала субкомпенсованій хронічній плацентарній недостатності з явищами незрілості тканини плаценти та помірними проявами дисфункції судинного компоненту, або хронічній декомпенсованій плацентарній недостатності з вираженими проявами незрілості тканини плаценти та вираженими порушеннями трофіки тканини за рахунок судинного компоненту.

4. Враховуючи отримані патоморфологічні дані, можна зробити висновок, що патологічні зміни притаманні як ВІЛ інфекції, так і ЗРП, особливо їх поєднання призводить до вираженої дисфункції судинного компоненту, порушенню ангиогенезу, що, у свою чергу, призводить до порушення метаболічної функції тканини плаценти.

Результати даного розділу опубліковані в роботах:

Serhii E. Savchenko, Olena O. Dyadyk, Kyrylo V. Chaika, Ludmila M. Onyshchuk, Ludmila I. Vorobey, Roman V. Zhykharskyi, Volodymyr P. Bondaruk
Pathomorphological characteristics and immunohistochemical features of placentae from HIV-positive pregnant women with fetal growth retardation // Wiadomosci Lekarskie, Tom LXXIII, 2020, Nr2, Luty, P.215-219.

РОЗДІЛ 6

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ ДЛЯ ЗНИЖЕННЯ ЧАСТОТИ ЗРП У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ВАГІТНИХ

В результаті проведених комплексних досліджень нами уточнено патогенез розвитку ЗРП у ВІЛ-інфікованих вагітних (рис.6.1). З представленного рисунку видно, що на розвиток плацентарної дисфункції та ЗРП впливає комплекс додаткових факторів: підвищений рівень тривоги, підвищений рівень стресових гормонів, зниження рівня вітаміну Д та Mg, знижений ІМТ, зниження рівнів плацентарних гормонів та PLGF, низька плацентація, підвищений рівень РФМК та фібриногену, рецидивуючі зміни вагінальної мікрофлори.

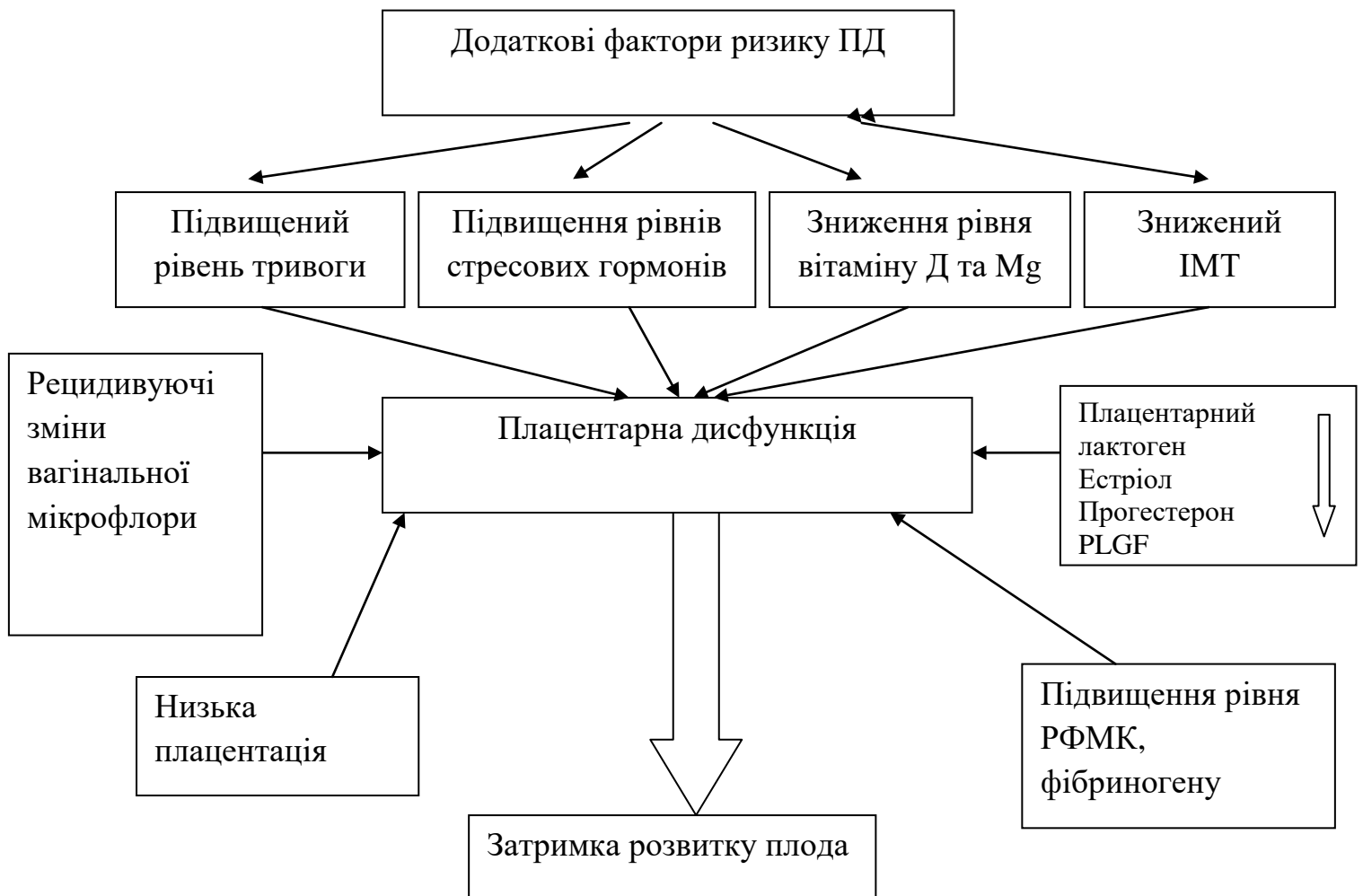


Рис. 6.1 Патогенез розвитку плацентарної дисфункції та ЗРП у ВІЛ-інфікованих вагітних

Резумуючи вищевикладене, розроблено лікувально-профілактичний комплекс, диференційований відносно виявлених порушень для корекції плацентарної дисфункції у ВІЛ-інфікованих вагітних з метою профілактики виникнення та прогресування затримки розвитку плода.

Враховуючи виявлений при тестуванні ВІЛ-інфікованих вагітних з ЗРП великий відсоток середнього та високого рівня тривоги за шкалою Бека, гіпомагніємію та підвищений рівень кортизолу, адреналіну до профілактичного комплексу рекомендовано включити консультацію психолога, роботу з ВІЛ-інфікованими вагітними в групі відповідального батьківства для зниження рівня тривоги та медикаментозну корекцію за допомогою препарату, що містить магнію лактату дигідрату 470 мг та піридоксину гідрохлориду по 1 таблетці 3 рази на добу протягом вагітності.

ВІЛ-інфікованим вагітним з виявленими змінами в системі гемостазу до 12 тижнів вагітності, а саме підвищеним рівнем РФМК та фібриногену, рекомендовано проведення консультації гематолога з подальшим призначенням низькомолекулярних гепаринів в профілактичній дозі 400 мг еноксапарину натрію підшкірно один раз на добу протягом трьох тижнів з подальшим динамічним контролем рівнів РФМК та фібриногену та при необхідності продовження терапії до 36 тижнів вагітності. Після 12 тижнів вагітності призначати сулодексид по 250 ЛО по 1 капсулі 2 рази на добу до 36 тижнів вагітності з контролем лабораторних показників кожні 2-3 тижні.

При визначенні недостатності вітаміну Д рекомендовано включити в лікувально-профілактичний комплекс вітамін Д в дозі 2000 МО на добу, при дефіциті вітаміну Д 4000 МО на добу з контролем рівня даного показника 1 раз на три місяці.

При виявленні бактеріального вагінозу та/або вагінального кандидозу рекомендовано призначати вагінальні свічки, що містять метронідазол 500 мг та міконазолу нітрат 100 мг по 1 перед сном 7 днів.

Усім ВІЛ-інфікованим вагітним з порушенням плацентації та зниженням гормональної функції плаценти для профілактики виникнення

плацентарної дисфункції рекомендовано призначати дідрогестерон по 10 мг тричі на добу до 20 тижня вагітності.

При виявленні дефіциту та недостатності індексу маси тіла (ІМТ<16, ІМТ<18,5) рекомендовано збалансоване харчування та додавати до профілактичного комплексу омега-3-ПНЖК по 1000 мг/ добу протягом вагітності.

Для оцінки ефективності запропонованого комплексу лікувально-профілактичних заходів для зниження частоти ЗРП у ВІЛ-інфікованих вагітних залежно від запропонованої терапії було розподілено на дві групи. В основну групу відібрано 34 вагітні жінки з ВІЛ-інфекцією та виявленими факторами ризику виникнення ЗРП, яким проводилась профілактика ЗРП згідно розробленій методиці. Група порівняння – 32 вагітні жінки з ВІЛ-інфекцією та виявленими факторами ризику виникнення ЗРП, ведення вагітності яких проводилось згідно чинних протоколів. Контрольна група – 36 вагітних без ВІЛ-інфекції. У вагітних проводилось динамічне спостереження за рівнем тривоги, перебігом вагітності та пологів, станом новонароджених на фоні призначеної корекції.

Проведено оцінку ефективності запропонованого методу профілактики ЗРП у ВІЛ-інфікованих вагітних. Ефективність проведеного комплексу діагностичних та профілактичних заходів визначалась у відповідності до розробленого нами диференційованого алгоритму в залежності від особливості перебігу вагітності та пологів, частоти виникнення затримки розвитку плода у ВІЛ-інфікованих вагітних, частоти виникнення ранньої та пізньої ЗРП, показників ваги та зросту новонароджених, кількості балів за шкалою Апгар при народженні на 1 та 5 хвилині, частоти перинатальних ускладнень.

Результати нашого дослідження свідчать про зниження середнього та високого рівня тривоги у ВІЛ-інфікованих вагітних на фоні запропонованого лікувально-профілактичного комплексу (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Рівень тривоги у вагітних досліджуваних груп після отриманого лікувально-профілактичного комплексу, абс, %

Рівень тривоги	Основна група (n=34)			Група порівняння (n=32)			Контрольна група (n=36)		
	I триместр	II триместр	III триместр	I триместр	II триместр	III триместр	I триместр	II триместр	III триместр
Норма	3 (8,8)	4 (11,8)	5 (14,7)	4 (12,5)	2 (6,25)	-	19 (52,8)	12 (33,3)	6 (16,6)
Легкий	5 (14,7)	11 (32,4)	16 (47,1)	6 (18,8)	4 (12,5)	2 (6,25)	12 (33,3)	19 (52,8)	21 (58,3)
Середній	10 (29,4)	9 (26,5)	7 (20,6)	9 (28,1)	11 (34,4)	13 (40,6)	4 (11,1)	4 (11,1)	7 (19,4)
Високий	16 (47,1)	10 (29,4)	6 (18,8)	13 (40,6)	15 (46,9)	17 (53,1)	1 (2,8)	1 (2,8)	2 (5,6)

Примітка. # - різниця відносно показника вагітних групи порівняння достовірна ($p < 0,05$); * - різниця відносно показника вагітних контрольної групи достовірна ($p < 0,05$).

При аналізі рівня тривоги вагітних досліджуваних груп ми отримали наступні дані. При першій явці високий рівень тривоги в основній групі склав 47,1%, в групі порівняння 40,6%, що не мало достовірної різниці ($p > 0,05$), а в контрольній групі всього 2,8% ($p < 0,05$). Середній рівень тривоги відмічено у 29,4% вагітних основної групи, 28,1% у вагітних групи порівняння ($p > 0,05$) та 11,1% вагітних контрольної групи ($p < 0,05$). У ВІЛ-інфікованих вагітних, що отримували запропонований лікувально-профілактичний комплекс в II триместрі відмічається зниження високого рівня тривоги на 17,7% , середнього рівня тривоги на 2,9%, тоді як легкий рівень тривоги збільшився на 17,7%, а вагітних без ознак тривоги за даними анкетування збільшилось на 3%. В групі ВІЛ-інфікованих вагітних, що не приймали запропонований лікувально – профілактичний комплекс, високий

та середній рівень тривоги в II триместрі збільшився на 6,3%, легкий рівень тривоги зменшився на 6,3%, і на 6,25% менше стало вагітних без ознак тривоги за даними анкетування.

При проведенні анкетування в III триместрі у ВІЛ-інфікованих вагітних основної групи високий рівень тривоги зменшився в 2,5 рази в порівнянні з даними I триместру, середній рівень тривоги знизився в 1,4 рази, легкий рівень тривоги збільшився в 3,2 рази і вагітних без ознак тривоги збільшилось в 1,7 рази, що свідчить про ефективність запропонованого лікувально-профілактичного комплексу (рис.6.2).

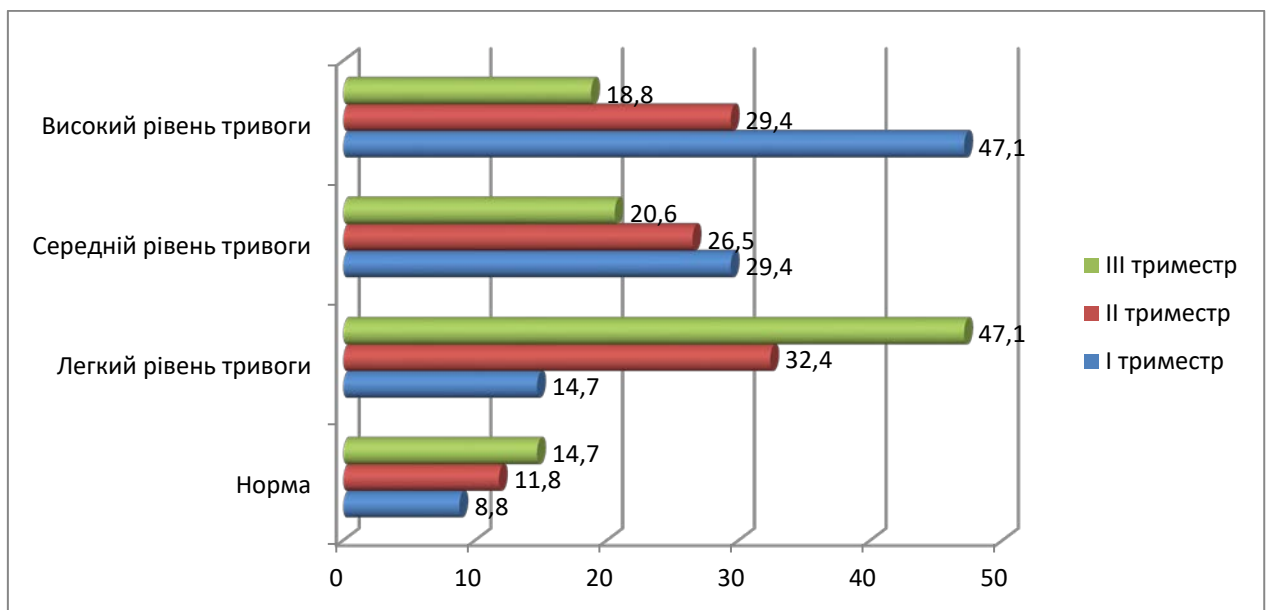


Рис. 6.2 Динаміка рівня тривоги у вагітних основної групи

У групі порівняння отримали протилежні дані. Високий рівень тривоги протягом I - III триместру збільшився в 1,3 рази, середній рівень тривоги збільшився в 1,4 рази, легкий рівень зменшився в 3 рази, а вагітних без ознак тривоги в III триместрі не виявлено (рис.6.3).

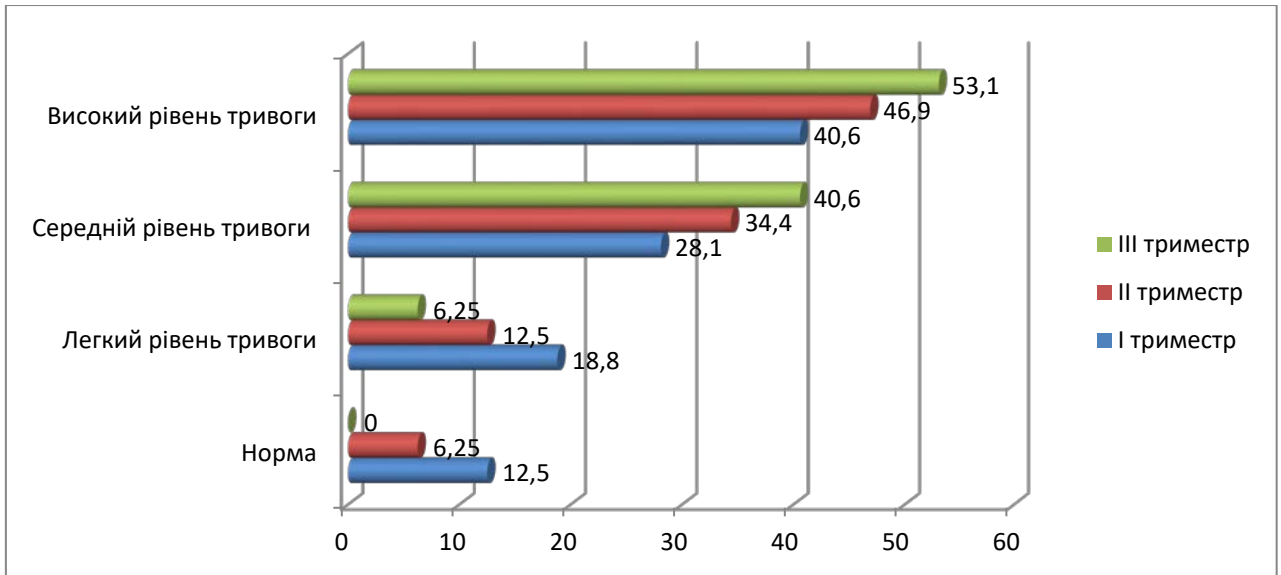


Рис 6.3 Динаміка рівня тривоги у вагітних групи порівняння

В контрольній групі протягом I - III триместру відмічається збільшення легкого рівня тривоги в 1,8 рази, зменшення вагітних без ознак тривоги в 3 рази, збільшення середнього рівня тривоги в 1,7 рази, високого рівня в 2 рази (рис.6.4)

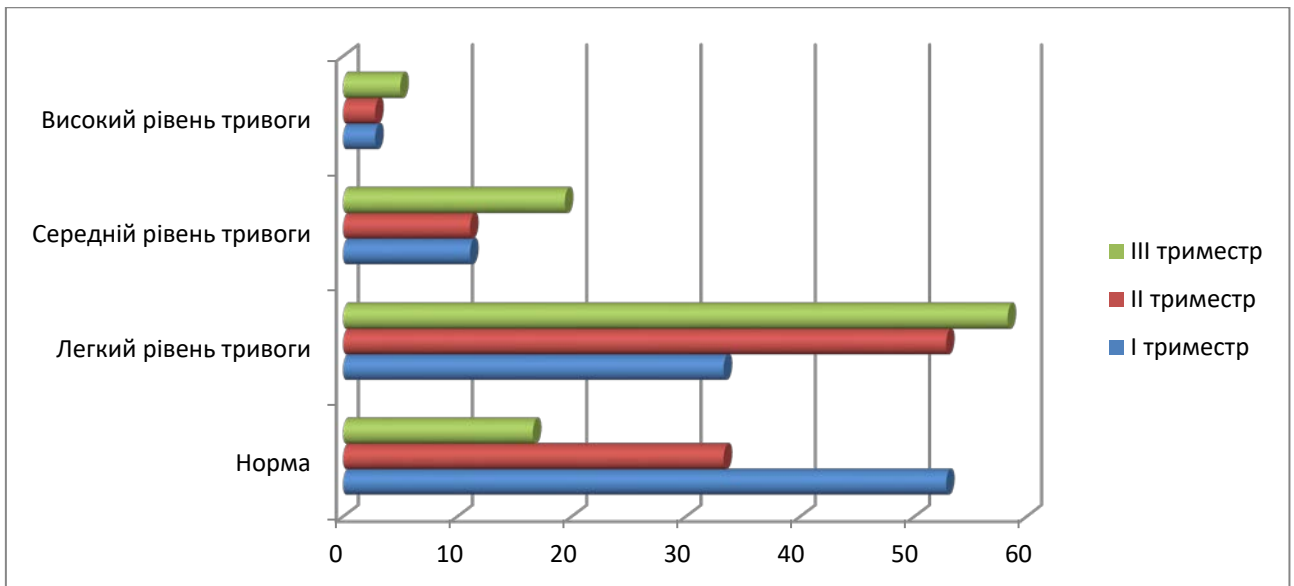


Рис. 6.4 Динаміка рівня тривоги у вагітних контрольної групи

Зміна рівня тривоги у вагітних досліджуваних груп в динаміці підтверджувалась показниками рівнів стресових гормонів, зміною рівня магнію в сироватці крові (табл. 6.2)

Таблиця 6.2

Рівні кортизолу, адреналіну, норадреналіну та магнію у вагітних досліджуваних груп в 30-32 тижні вагітності, $M \pm m$

Гормон	Показник в нормі	Основна група n=34	Група порівняння n=32	Контрольна група n=36
Кортизол, мкг/дл	6,2-19,4 (ранковий час)	18,2±2,1#	35,3±2,3	14,8±1,7
Адреналін, нг/л	до 50,0	42,2±4,3#	71,3±4,1	39,2±2,6
Норадреналін, нг/л	110,0 - 410,0	312,2±9,4#	466,2±10,2	214,5±8,2
Магній, мМоль/л	0,66-0,83	0,72±0,08#	0,51±0,1	0,78±0,09

Примітка: * - різниця відносно показника групи контролю достовірна ($p < 0,05$), # - різниця відносно показника групи порівняння достовірна ($p < 0,05$).

На фоні призначеного лікувально-профілактичного комплексу відмічається нормалізація рівня магнію в основній групі до $0,72 \pm 0,08$ мМоль/л, зниження рівня магнію у вагітних групи порівняння до $0,51 \pm 0,1$ мМоль/л, та показники магнію в межах норми у вагітних контрольної групи (рис. 6.5).

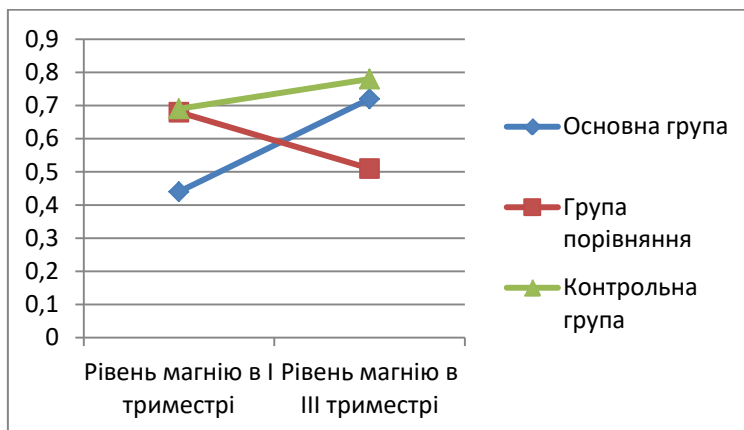


Рис.6.5 Динаміка рівня магнію протягом вагітності у вагітних досліджуваних груп

Аналіз рівня вітаміну Д в сироватці крові вагітних досліджуваних груп показав доцільність його призначення під час вагітності, особливо вагітним з ВІЛ-інфекцією. Рівень вітаміну Д визначали для контролю в III триместрі вагітності, в 30-32 тижні (табл. 6.3).

Таблиця 6.3

Рівень вітаміну Д (25(ОН)Д) в сироватці вагітних досліджуваних груп, n (%)

Показник	Основна група, n=34		Група порівняння, n=32		Контрольна група, n=36	
	I триместр	III триместр	I триместр	III триместр	I триместр	III триместр
норма 30,0-50,0	3(8,8)	19(55,9)#*	3(9,4)	10(31,3)	21(58,3)	26(72,2)
недостатність < 30,0	22(64,7)	13(38,2)#*	18(56,3)	16(50)	12(33,3)	9(25)
дефіцит < 10,0	9(26,4)	2(5,9)#*	11(34,3)	8(25)	3(8,3)	1(2,8)

Примітки. # - різниця відносно показника вагітних групи порівняння достовірна ($p < 0,05$); * - різниця відносно показника вагітних контрольної групи достовірна ($p < 0,05$).

В I триместрі вагітності дефіцит вітаміну Д в сироватці крові у вагітних основної групи відмічається у 26,4% , в групі порівняння у 34,3% та у 8,8% вагітних контрольної групи.

Недостатність вітаміну Д склала 64,7% у вагітних основної групи, 56,3% у вагітних групи порівняння та 33,3% вагітних контрольної групи.

Нормальний рівень вітаміну у вагітних основної групи виявлено у 8,8%, 9,4% у вагітних групи порівняння та 58,3% вагітних контрольної групи ($p < 0,05$) (рис. 6.6).

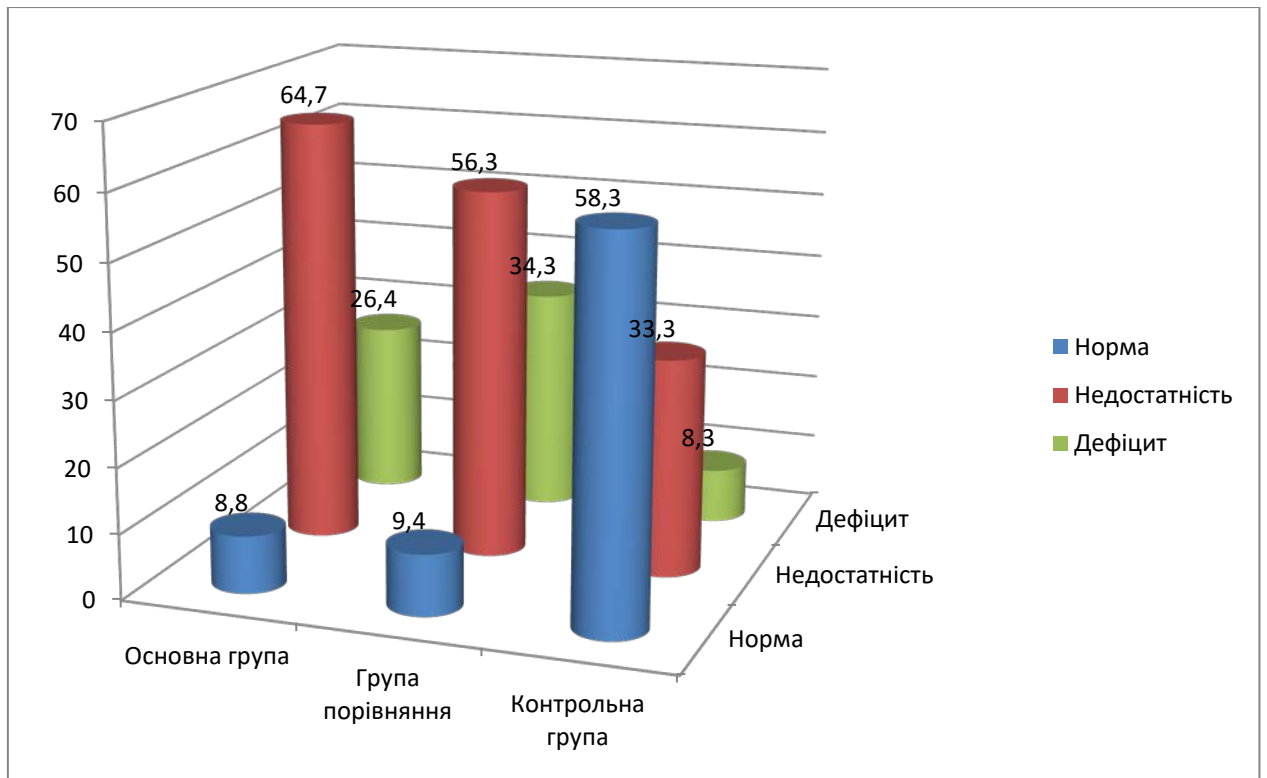


Рис.6.6 Рівень вітаміну Д у вагітних досліджуваних груп в I триместрі вагітності

Згідно даних нашого дослідження, при призначенні вітаміну Д в кількості 2000 ОД показало нормалізацію його показника в основній групі вагітних в 6,4 рази (з 8,8% до 55,9% вагітних), рівень недостатності вітаміну Д знизився в 1,7 разів (з 64,7% до 38,2% вагітних), дефіцит вітаміну Д знизився в 4,5 рази (з 26,4% до 5,9%). У вагітних групи порівняння, яким призначали вітамін Д згідно чинного протоколу в дозі 400 ОД дефіцит вітаміну Д зменшився в 1,4 рази (з 34,3% до 25%), недостатність знизилась в 1,1 раз (з 56,3% до 50%), нормалізація показника рівня вітаміну Д збільшилась в 3,3 рази (з 9,4% до 31,3% вагітних). В контрольній групі вагітних без ВІЛ-інфекції на фоні прийому вітаміну Д в дозі 400 ОД дефіцит вітаміну зменшився в 2,9 рази з 8,3% до 2,8%, недостатність вітаміну Д зменшилась в 1,3 рази (з 33,3% до 25%), показник норми збільшився в 1,2 рази (з 58,3% до 72,2%) (рис.6.7).

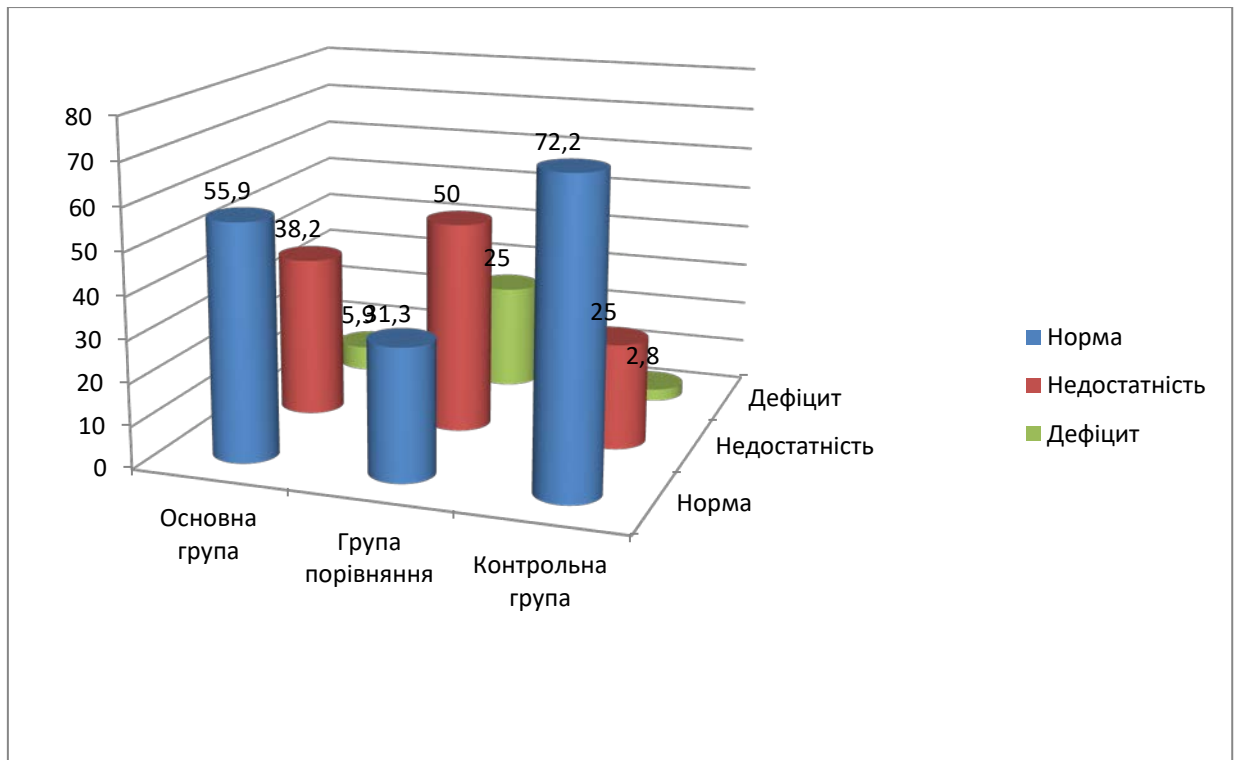


Рис. 6.7 Рівень вітаміну Д у вагітних досліджуваних груп в III триместрі вагітності

Згідно результатів нашого дослідження, одним із факторів ризику виникнення плацентарної дисфункції та ЗРП у ВІЛ-інфікованих вагітних є ко-інфекція, яка визначається зміною вагінальної мікрофлори у вигляді бактеріального вагінозу та рецидивуючого вульвовагінального кандидозу.

Після застосування запропонованого лікувально-профілактичного комплексу проведено оцінку характеру змін вагінальної мікрофлори вагітних досліджуваних груп, результати яких представлено в таблиці 6.4.

Пацієнткам групи порівняння та контрольної групи призначали стандартну протизапальну терапію з використанням місцевих антисептиків, протигрибкових свічок, рекомендованих до застосування згідно регламентуючих наказів і методичних рекомендацій МОЗ України.

Пацієнтки основної групи відзначали поліпшення стану, зменшення кількості скарг на 2 день лікування, пацієнтки групи порівняння та контрольної групи на 3-4 день.

Після проведеного лікування рецидив бактеріального вагінозу визначали у 17,6% ВІЛ-інфікованих вагітних основної групи проти 34,4%

ВІЛ-інфікованих вагітних групи порівняння та 11,1% вагітних контрольної групи ($p < 0,05$). Рецидиви вагінального кандидозу відзначали у 8 (23,5%) пацієнок основної групи, у 14 (43,8%) пацієнок групи порівняння і у 8 (22,2%) пацієнок контрольної групи.

Таблиця 6.4

Оцінка вагінальної мікрофлори у вагітних досліджуваних груп, абс.ч., %

Характер змін вагінальної мікрофлори	Основна група (n=34)	Група порівняння (n=32)	Контрольна група (n=36)
Бактеріальний вагіноз	6(17,6)#	11(34,4)	4(11,1)
Рецидивуючий вагінальний кандидоз	8(23,5)#	14(43,8)	8(22,2)

Примітка.* - різниця відносно показника вагітних контрольної групи достовірна ($p < 0,05$)

Наше дослідження показало необхідність своєчасної корекції змін вагінальної мікрофлори у вигляді бактеріального вагінозу та рецидивуючого вагінального кандидозу у ВІЛ-інфікованих вагітних, що дозволяє знизити ризики виникнення плацентарної дисфункції та запобігає розвитку затримки розвитку плода.

На фоні нормалізації рівня тривоги, рівнів стресових гормонів та магнію, оптимізації рівня вітаміну Д, антикоагулянтної терапії, гормонотерапії та нормалізації вагінальної мікрофлори, провели аналіз перебігу вагітності.

Результати аналізу особливостей перебігу вагітності на фоні проведення запропонованого лікувально-профілактичного комплексу, вагітних групи порівняння та контрольної групи представлені в таблиці 6.5.

Таблиця 6.5

Перебіг вагітності у жінок досліджуваних груп в залежності від отриманої терапії, (абс.ч., %)

Ускладнення вагітності	Основна група (n=34)	Група порівняння (n=32)	Контрольна група (n=36)
Загроза переривання вагітності	9(26,5)#	17(53,1)	8(22,2)
Низька плацентажія	7(20,6)#	12(37,5)	7(19,4)
ІЦН, корегована акушерським песарієм	3(8,8)#*	6(18,8)	2(5,6)
Загроза передчасних пологів	6(17,6)#	15(46,9)	4(11,1)
Структурні зміни плаценти (кальциноз)	11(32,4)#*	22(68,8)	3(8,3)
Маловоддя	5(14,7)#*	11(34,4)	2(5,6)
Багатоводдя	2(5,9)#*	4(12,5)	1(2,8)
Затримка розвитку плода, з них:	6(17,6)#*	13(40,6)	2(5,6)
• Рання ЗРП	1(16,7)#*	5(38,4)	-
• Пізня ЗРП	5(83,3)#*	8(61,5)	2(5,6)
ПРПО	5(14,7)#*	9(28,1)	1(2,8)
Дистрес	4(11,8)#*	8(25)	1(2,8)

Примітки.* - різниця відносно показника вагітних контрольної групи достовірна ($p < 0,05$), # - різниця відносно показника вагітних групи порівняння достовірна ($p < 0,05$).

Наші дані показали, що у вагітних основної групи, які отримували призначений лікувально-профілактичний комплекс, достовірно зменшилась частота виникнення загрози переривання вагітності 26,5% проти 53,1%

вагітних групи порівняння ($p < 0,05$), частота низької плацентації склала 20,6% проти 37,5% ($p < 0,05$), ІЦН, корегована акушерським песарієм 8,8% проти 18,8% ($p < 0,05$), загроза передчасних пологів 17,6% проти 46,9% ($p < 0,05$), структурні зміни плаценти відмічались у 32,4% вагітних основної групи проти 68,8% вагітних групи порівняння ($p < 0,05$), маловоддя 14,7% проти 34,4% ($p < 0,05$), багатоводдя 5,9% проти 12,5% ($p < 0,05$). У вагітних основної групи частота ПРПО була в 1,9 разів менше, ніж у вагітних групи порівняння (14,7% проти 28,1%) ($p < 0,05$).

Дистрес плода у вагітних основної групи склав 11,8% проти 25% вагітних групи порівняння, що в 2,1 рази менше, та спостерігався у 2,8% вагітних контрольної групи ($p < 0,05$).

Затримка розвитку плода в групі ВІЛ-інфікованих вагітних, які отримували запропонований лікувально-профілактичний комплекс, розвивалась на 23 % менше, ніж в групі вагітних з ВІЛ, ведення вагітності яких проводилось згідно чинних протоколів (17,6% проти 40,6%), що свідчить про високу ефективність запропонованого лікувально-профілактичного комплексу. Крім того, частота ранньої ЗРП в основній групі вагітності склала 16,7% проти 38,4% вагітних групи порівняння ($p < 0,05$) та частота пізньої ЗРП склала 83,3% проти 61,5% відповідно. В контрольній групі вагітних без ВІЛ-інфекції частота ЗРП склала 5,6%, ранньої форми ЗРП в даній групі не спостерігалось.

Після проведеного профілактичного курсу у пацієнток основної групи було відмічено покращення показника амніотичного індексу (ІАР) до референтних значень відповідного гестаційного терміну у пацієнток основної групи у 1,35 рази та групи порівняння у 1,28 разів. ІАР основної групи до лікування становив $70 \pm 11,67$, після лікування $95 \pm 15,83$ ($p > 0,05$). У пацієнток групи порівняння відповідно показники ІАР сягали $67 \pm 10,9$ до лікування, та $86 \pm 13,9$ ($p > 0,05$) після лікування. Дані доплерометричних досліджень вагітних жінок основної та групи порівняння після лікування приведені у таблиці 6.6.

Таблиця 6.6

Показники доплерометрії артерій пуповини, середній мозковій артерії плода та маткових артерій на фоні лікувально-профілактичного комплексу, $M \pm m$

Показник кровотоку	Основна група (n=34)	Група порівняння (n=32)	Референтні значення для даного строку гестації (35тиж. вагітності)
Umb.A			
PI	0,57±0,095*	0,62±0,1	Не вище 1.42
Uterine A			
PI	0,78±0,17*	1,12±0,18	Не вище 0,97
MCA			
PI	1,92±0,32	1,99±0,32	Не нижче 1.40
CPR	1,3±0,22*	1,01±0,19	Не нижче 1.25
DV			
PI	0,69±0,1*	0,74±0,12	Не вище 0,72

Примітка. Статистично значимі відмінності між групами ($p < 0,05$): * – 1 – 2

Виходячи з даних таблиці 6.6, в основній групі на тлі призначеного профілактичного комплексу відзначалась позитивна динаміка ультразвукових критеріїв з нормалізацією показників PI Umb.A 0,57±0,095; PI Uterine A 0,78±0,17; PI MCA 1,92±0,32 з нормалізацією CPR до 1,3±0,22; та вірогідним зниженням PI DV 0,69±0,1 відповідно до референтних значень. У жінок групи порівняння значення показників залишалися зміненими відповідно до референтних значень, PI Uterine A 1,12±0,18 та PI DV 0,74±0,12, що потребувало проведення додаткового курсу лікування.

Дані доплерометричного дослідження показали, що призначений комплекс для профілактики плацентарної дисфункції у ВІЛ-інфікованих вагітних сприяє нормалізації кровотоку в системі «мати-плацента-плід», поліпшує стан плода, зменшує частоту виникнення затримки розвитку плода, дозволяє підготувати плід до своєчасного розродження. Результати

доплерометрії підтверджують отримані дані щодо вмісту плацентарних гормонів та плацентарного фактору росту у вагітних досліджуваних груп після отриманого лікувально-профілактичного комплексу (табл. 6.7)

Таблиця 6.7

Рівні плацентарних гормонів та плацентарного фактору росту в сироватці крові вагітних досліджуваних груп в 32 тижні вагітності, (M±m)

Гормони	Норма	Основна група, n=36	Група порівняння, n=38	Контрольна група, n=36
Плацентарний лактоген, мг/л	3,7-10,1	6,9±0,42#	3,4±0,33	7,2±1,03
Естріол вільний (E3), нмоль/л	9,0-42,0	28,2±2,03#	17,2±1,7	31,8±5,3
Прогестерон, нмоль/л	323,1-402,9	341,1±26,85#	278,4±16,03	389,2±64,9
PLGF, н/мл	37,7-904	533,6±84,6#*	118,2±34,1	622,7±103,7

Примітки. # - різниця відносно показника вагітних групи порівняння достовірна ($p < 0,05$); * - різниця відносно показника вагітних контрольної групи достовірна ($p < 0,05$).

На фоні отриманого лікувально-профілактичного комплексу відмічається нормалізація ендокринної функції плаценти у вигляді нормалізації рівня плацентарного лактогену у вагітних основної групи до $6,9 \pm 0,42$ мг/л до референтних значень, в групі порівняння відмічається рівень даного показника нижче нижньої границі від нормативу $3,4 \pm 0,33$ мг/л ($p < 0,05$), рівня естріолу вільного до $28,2 \pm 2,03$ нмоль/л в порівнянні з показником $17,2 \pm 1,7$ нмоль/л групи порівняння, нормалізацію рівня прогестерона до $341,1 \pm 26,85$ нг/мл в порівнянні з $278,4 \pm 16,03$ нг/мл групи порівняння ($p < 0,05$) та достовірно вищим рівнем PLGF в основній групі $533,6 \pm 84,6$ н/мл проти $118,2 \pm 34,1$ н/мл групи порівняння ($p < 0,05$).

Після запропонованого лікувально-профілактичного комплексу у ВІЛ-інфікованих вагітних основної групи вчасні пологи відбулись у 29 (85,3%), в групі порівняння у 19 (59,4%)($p < 0,05$), у контрольній групі – у 91,7% вагітних. Передчасні пологи відбулись у 5 (14,7%) жінок основної групи, 11 (34,4%) у жінок групи порівняння та 3 (8,3%) жінок контрольної групи ($p < 0,05$). Крім того, відмічено наявність пологів в терміні від 28 до 33 тижнів в групі ВІЛ-інфікованих вагітних, що не отримували запропонований лікувально-профілактичний комплекс (табл. 6.8).

Таблиця 6.8

Терміни пологів у жінок досліджуваних груп, абс.ч., %

Термін пологів	Основна група (n=34)	Група порівняння (n=32)	Контрольна група (n=36)
37-41 тиж	29(85,3)#	19(59,4)	33(91,7)
34-36 тиж	5(14,7)#*	11(34,4)	3(8,3)
28-33 тиж	-	2(6,25)	-

Примітка.* - різниця відносно показника вагітних контрольної групи достовірна ($p < 0,05$), # - різниця відносно показника вагітних групи порівняння достовірна ($p < 0,05$).

Особливості розродження жінок досліджуваних груп представлено в таблиці 6.9.

Таблиця 6.9

Характер пологів у вагітних досліджуваних груп, n (%)

Пологи	Основна група, n=34	Група порівняння, n=32	Контрольна група, n=36
Нормальні	24(70,5) #*	19(59,4)	29(80,6)
Плановий кесарів розтин	8(23,5) *	10(31,25)	6(16,7)
Ургентний кесарів розтин	2(5,9) #*	3(9,3)*	1(2,8)

Примітки. # - різниця відносно показника вагітних групи порівняння достовірна ($p < 0,05$); * - різниця відносно показника вагітних контрольної групи достовірна ($p < 0,05$).

У 10(29,4%) вагітних основної групи пологи відбулись шляхом операції кесарева розтину, із них у 2(5,9%) показом до операції став дистрес плода, у 24(70,6%) пологі відбулись через природні пологові шляхи. У пацієнток групи порівняння ургентний кесарів розтин з приводу дистресу плода відбувся у 3 вагітних - 9,3%, що в 1,6 разів частіше, ніж у жінок основної групи, нормальні пологи у 59,4% жінок, плановий кесарів розтин у 31,25%. В контрольній групі вагітних нормальні пологи відбулись у 80,6% жінок, плановий кесарів розтин у 16,7%, ургентний кесарів розтин у 2,8% жінок. Перебіг пологів серед роділь, які під час даної вагітності отримували запропонований лікувально-профілактичний комплекс, характеризувався меншою кількістю ускладнень (табл. 6.10).

Таблиця 6.10

Ускладнення пологів у жінок досліджуваних груп, абс.ч., %

Ускладнення пологів	Основна група (n=34)	Група порівняння (n=32)	Контрольна група (n=36)
Аномалії пологової діяльності	4(11,8)#	8(25)	3(8,3)
Епізіотомія, перінеотомія	6(17,6)#	11(34,4)	5(13,9)
Ручна ревізія стінок порожнини матки	2(5,9)#*	4(12,5)	1(2,8)

Примітка. # - різниця відносно показника вагітних групи порівняння достовірна ($p < 0,05$).

Аномалії пологової діяльності виникали в 2,1 рази рідше у роділь основної групи проти роділь групи порівняння (11,8% проти 25% відповідно) ($p < 0,05$). Епізіотомію та перінеотомію виконували в 1,95 разів рідше у породіль основної групи в порівнянні з групою порівняння (17,6% проти

34,4%) ($p < 0,05$). Ручну ревізію стінок порожнини матки з приводу дефекту тканини плаценти виконували в 2,1 рази рідше у породіль основної групи в порівнянні з роділями групи порівняння (5,9% проти 12,5%) ($p < 0,05$).

Наше дослідження показало достовірну різницю між вагою новонароджених у жінок досліджуваних груп.

Так, середня вага новонароджених у жінок основної групи, які отримували призначений лікувально-профілактичний комплекс, склала $2747,5 \pm 283,21$ г, проти $2497,5 \pm 264,62$ г в групі порівняння, в контрольній групі середня маса новонароджених склала $3390,97 \pm 334,05$ г ($p < 0,05$).

Середній зріст новонароджених у жінок основної групи склав $50,03 \pm 1,77$ см, в групі порівняння – $48,13 \pm 1,67$ см, в контрольній групі – $52,74 \pm 1,41$ см.

Аналіз оцінки стану новонароджених представлено в таблиці 6.11.

Таблиця 6.11

Оцінка стану новонароджених породіль досліджуваних груп, ($M \pm m$)

Показник	Основна група, n=34	Група порівняння, n=32	Контрольна група, n=36
Вага, гр.	$2747,5 \pm 283,21$ #*	$2497,5 \pm 264,62$	$3390,97 \pm 334,05$
Зріст, см	$50,03 \pm 1,77$ #*	$48,13 \pm 1,67$	$52,74 \pm 1,41$
Оцінка за шкалою Апгар на 1 хвилині	$7,65 \pm 0,1$ #	$6,56 \pm 0,1$	$8,17 \pm 0,11$
Оцінка за шкалою Апгар на 5 хвилині	$8 \pm 0,09$ #	$7 \pm 0,09$	$8,83 \pm 0,09$

Примітки. # - різниця відносно показника вагітних групи порівняння достовірною ($p < 0,05$); * - різниця відносно показника вагітних контрольної групи достовірною ($p < 0,05$).

У жінок основної групи при аналізі стану новонароджених за шкалою Апгар на 1-5 хвилини після народження виявлено більш високі бали, в порівнянні з новонародженими жінок групи порівняння.

На 1 хвилині у новонароджених основної групи за шкалою Апгар отримано $7,65 \pm 0,1$ балів, на 5 хвилині $8 \pm 0,09$, у новонароджених групи порівняння на 1 хвилині – $6,56 \pm 0,1$ балів, на 5 хвилині – $7 \pm 0,09$ балів, в контрольній групі - на 1 хвилині – $8,17 \pm 0,11$ балів, на 5 хвилині – $8,83 \pm 0,09$ балів ($p < 0,05$) (табл.6.11).

Структура перинатальних ускладнень у новонароджених досліджуваних груп жінок представлена в таблиці 6.12.

Таблиця 6.12

Перинатальні ускладнення новонароджених досліджуваних груп, n (%)

Перинатальні ускладнення	Основна група, n=34	Група порівняння, n=32	Контрольна група, n=36
Помірна асфіксія	3(8,8) #*	8(25)	1(2,8)
Тяжка асфіксія	1(2,9) #*	3(9,4)	-
Синдром меконіальної аспірації	2(5,9) #*	4(12,5)	1(2,8)
Геморагічний синдром	-	1(3,1)	-
Неврологічні порушення	1(2,9) #*	3(9,4)	-
Внутрішньоутробна пневмонія	2(5,9) #*	4(12,5)	1(2,8)

Примітка. # - різниця відносно показника вагітних групи порівняння достовірна ($p < 0,05$); * - різниця відносно показника вагітних контрольної групи достовірна ($p < 0,05$).

У новонароджених роділь основної групи відмічається достовірно нижчі показники дихальних розладів при народженні, а саме: помірну асфіксію діагностовано в 2,8 рази рідше, ніж в групі порівняння та в 3,1 разів частіше, ніж в групі контролю; важка асфіксія виникла в 3,2 рази рідше, ніж у новонароджених групи порівняння ($p < 0,05$).

В контрольній групі у роділь без ВІЛ-інфекції випадків тяжкої асфіксії не виявлено. Синдром меконіальної аспірації виявлено в 5,9% випадків у

новонароджених основної групи, 12,5% у новонароджених групи порівняння та у 2,8% контрольної групи ($p < 0,05$). Неврологічних порушень у новонароджених контрольної групи не виявлено, тоді як в основній групі їх було в 3,2 рази менше, ніж в групі порівняння ($p < 0,05$). Внутрішньоутробну пневмонію діагностовано в 5,9% новонароджених основної групи, 12,5% в групі порівняння та в 2,8% в групі контролю ($p < 0,05$).

Позитивні результати перебігу вагітності, пологів, стану новонароджених відмічено у підгрупі, в якій отримували розроблений нами лікувально-профілактичний комплекс. Отже, про ефективність запропонованого нами лікувально-профілактичного комплексу свідчать наступні результати нашого дослідження: достовірне зниження високого та середнього рівня тривоги, нормалізація рівня магнію, рівня вітаміну Д, зменшення кількості рецидивів бактеріального вагінозу до 17,6% проти 34,4% та вагінального кандидозу до 23,5% проти 43,8% зменшення загальної частоти ЗРП до 17,6% проти 40,5% та зокрема ранньої форми ЗРП до 16,7% проти 38,4%, збільшення маси тіла новонароджених до $2747,5 \pm 283,21$ г проти $2497,5 \pm 264,62$ г., зменшення перинатальних ускладнень новонароджених, відсутність перинатальних втрат.

Доведена ефективність лікувально-профілактичного комплексу дозволяє рекомендувати його в практичну діяльність лікарів акушерів-гінекологів.

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Затримка розвитку плода залишається однією з невирішених питань акушерства в ХХІ столітті у зв'язку з багатофакторністю виникнення зазначеної патології, недостатньою ефективністю існуючих діагностичних та профілактичних засобів.

Вагітність, яка настала у ВІЛ-інфікованої жінки, належить до вагітності високого ступеня ризику, оскільки є загрозовою по виникненню різноманітних акушерських ускладнень та розвитку патологічних станів плода.

Вагітність у ВІЛ-інфікованих жінок частіше ускладнюється загрозою переривання, гестозом, анемією різного ступеня важкості, плацентарною дисфункцією, що проявляється затримкою розвитку плода. У теперішній час особливий інтерес у науковців виникає у вивченні психоемоційних, стресових факторів на розвиток ускладнень вагітності. Незважаючи на уявну простоту, діагностика затримки розвитку плода є однією з найбільш складних в акушерстві. Враховуючи досить широкий спектр етіологічних факторів, ретроспективний аналіз свідчить, що майже в 50 % випадків затримки розвитку плода етіологічний чинник встановити не вдається. Отже, усі вагітні повинні проходити ретельне клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження. Методи дослідження під час вагітності вирішують різні завдання, але в комплексі надають максимальну інформацію про стан плода.

Мета нашого дослідження полягала в удосконаленні тактики ведення вагітності у ВІЛ-інфікованих жінок із затримкою розвитку плода шляхом виділення додаткових факторів ризику та розробки методу діагностики та профілактики даного ускладнення вагітності.

Для досягнення мети були визначені наступні **завдання** дослідження:

1. Провести ретроспективний аналіз медичної документації ВІЛ-інфікованих вагітних для встановлення частоти та структури затримки розвитку плода.

2. Встановити особливості перебігу вагітності, пологів, стану плода і новонародженого ВІЛ-інфікованих вагітних з ЗРП з урахуванням тяжкості перебігу ВІЛ та наявності коінфекцій (стан вагінальної мікрофлори).

3. Оцінити психоемоційний стан вагітних з ВІЛ-інфекцією та встановити роль його порушення у виникненні ЗРП.

4. Встановити особливості обміну магнію, вітаміну Д, стрес-регулюючих гормонів та змін системи гемостазу у виникненні ЗРП у ВІЛ-інфікованих вагітних.

5. Оцінити стан фетоплацентарного комплексу ВІЛ-інфікованих вагітних із ЗРП (гормональна функція плаценти, плацентарний фактор росту, стан плода, гемодинамічні зміни, імуногістохімічні та морфологічні дослідження плаценти).

6. Визначити фактори ризику ЗРП та розробити патогенетично обґрунтований лікувально-профілактичний комплекс для зниження частоти ЗРП у ВІЛ-інфікованих вагітних.

Об'єкт дослідження: затримка розвитку плода у ВІЛ-інфікованих вагітних.

Предмет дослідження: перебіг вагітності та пологів у ВІЛ-інфікованих вагітних, рівень тривоги, рівень вітаміну Д та Mg, стан плацентарного комплексу, плацентарна дисфункція, гормональний гомеостаз.

Методи дослідження: анамнестичні дані, загальні та біохімічні дослідження крові, анкетування за допомогою шкали тривоги Бека, ультразвукове дослідження, доплерометрія, кардіотокографія, патоморфологічне та імуногістохімічне дослідження посліду, математично - статистичні методи дослідження.

За даними ретроспективного аналізу встановлено, що частота затримки розвитку плода у ВІЛ-інфікованих вагітних зустрічається в 6 раз частіше, ніж у вагітних без ВІЛ-інфекції (36,3% - 6% відповідно). В структурі ЗРП частота ранньої ЗРП в групі вагітних з ВІЛ-інфекцією склала 40,6%, пізньої ЗРП 59,4%, тоді як в групі без ВІЛ-інфекції - рання ЗРП склала 23,8%, пізня ЗРП 76,2% відповідно.

Серед ВІЛ-інфікованих вагітних з затримкою розвитку плода I клінічна стадія ВІЛ визначалась в 17,9% проти 52,5% випадків, що в 2,9 рази менше, ніж в групі порівняння. II та III клінічна стадія у ВІЛ-інфікованих вагітних з ЗРП спостерігалась в 1,5 та в 1,6 рази частіше, ніж в групі ВІЛ-інфікованих вагітних без ЗРП. IV клінічна стадія у ВІЛ-інфікованих вагітних з затримкою розвитку плода спостерігалась в 2,9 рази частіше, у 22,3% в порівнянні з показником в 7,6% ВІЛ-інфікованих вагітних без ЗРП ($p < 0,05$), що свідчить про пряму залежність розвитку ЗРП від стадії ВІЛ-інфекції.

Високе вірусне навантаження в основній групі відмічали в 43,7% проти 25% в групі порівняння ($p < 0,05$). У ВІЛ-інфікованих вагітних з затримкою розвитку плода зниження рівня CD^{4+} - лімфоцитів визначили в 16,9% проти 2,3% у ВІЛ-інфікованих без ЗРП ($p < 0,05$).

Відмічено більшу кількість вагітних (16,9%) у віковій категорії 40-45 років в основній групі в порівнянні з 8,7% в групі порівняння та 10,8% контрольної групи, що підтверджує дані щодо вищої ймовірності розвитку плацентарної дисфункції у вагітних жінок старших за віком.

Ранній початок статевого життя відмічено у 67,8% вагітних основної групи проти 36,2% в групі порівняння та 17,8% вагітних контрольної групи ($p < 0,05$), що негативно впливає на стан вагінальної мікрофлори. Достовірні розбіжності відмічено в сімейному стані, так в офіційному шлюбі перебувало 26,8% вагітних основної групи, 63,5% вагітних групи порівняння та 92,8% вагітних контрольної групи ($p < 0,05$), що може негативно впливати на психоемоційний стан вагітних.

У ВІЛ-інфікованих вагітних з ЗРП в 6,25% відмічалось більше трьох пологів (частіше 4 – 5), що в 1,7 рази частіше, ніж в групі ВІЛ-інфікованих вагітних без ЗРП, та в 10,4 рази частіше, ніж у вагітних без ВІЛ-інфекції.

При аналізі даних гінекологічного анамнезу вагітних встановлено, що у вагітних основної групи в 79,5% випадків діагностовано цервіцит, проти 55,1% вагітних групи порівняння та 35% вагітних контрольної групи. Рецидивуючий вагінальний кандидоз та бактеріальний вагіноз у ВІЛ-інфікованих вагітних з затримкою розвитку плода зустрічався в 1,3 рази частіше, ніж у ВІЛ-інфікованих вагітних без ЗРП, та в 2 рази частіше, ніж у вагітних без ВІЛ-інфекції. Герпетична інфекція у ВІЛ-інфікованих вагітних з ЗРП зустрічалась достовірно частіше, в 65% випадків в порівнянні з вагітними контрольної групи – 1,7% ($p < 0,05$).

При вивченні екстрагенітальної патології у вагітних основної групи в 1,4 та в 1,9 частіше (34,8%-25,6%-18,6%) виявлено неускладнені інфекції сечовивідних шляхів ($p < 0,05$). Достовірно частіше зустрічається варикозна хвороба нижніх кінцівок (43,8%-21,6%-10,3%), що в 2 рази частіше, ніж у ВІЛ-інфікованих вагітних без ЗРП та в 4,3 рази частіше в порівнянні з вагітними без ВІЛ-інфекції ($p < 0,05$).

У 60,7% вагітних основної групи відмічено перебіг вагітності на фоні анемії, проти 31,5% вагітних групи порівняння та 28% вагітних контрольної групи ($p < 0,05$), що підтверджує дані про вплив анемії на розвиток плацентарної дисфункції. Визначено збільшення частоти виникнення гіперкоагуляційних змін в системі гемостазу у вагітних основної групи (41,1%-22,2%-7,8%), що в 1,9 рази частіше, ніж у ВІЛ-інфікованих вагітних без ЗРП та в 5,3 рази частіше, ніж у вагітних без ВІЛ-інфекції ($p < 0,05$), що свідчить про порушення мікроциркуляції та патогенетично впливає на розвиток плацентарної дисфункції та потребує своєчасної медикаментозної корекції для профілактики тромботичних ускладнень.

При аналізі індексу маси тіла у вагітних виявлено, що дефіцит маси тіла відмічається тільки у 2,7% ВІЛ-інфікованих вагітних з затримкою

розвитку плода. Недостатня маса тіла відмічається у 46,4% вагітних основної групи, у 39% вагітних групи порівняння та у 0,8% вагітних контрольної групи ($p < 0,05$), що свідчить про недостатнє та незбалансоване харчування вагітних з ВІЛ-інфекцією. Надлишкова маса тіла в 2 рази більше відмічена у вагітних без ВІЛ-інфекції (19,2% - 9,8%), а ожиріння першого, другого та третього ступенів спостерігається лише у вагітних контрольної групи.

У ВІЛ-інфікованих вагітних з затримкою розвитку плода відмічається ускладнений перебіг вагітності. Відмічається великий відсоток – 61% загрози переривання вагітності в I триместрі в порівнянні з 41,3% у ВІЛ-інфікованих без ЗРП та 24,4% у вагітних без ВІЛ-інфекції ($p < 0,05$). Загроза переривання вагітності у II триместрі, яка проявлялась ІЦН та була корегована акушерським песарієм у вагітних основної групи спостерігалась у 18,8% випадків проти 11,8% у вагітних групи порівняння та 5% вагітних контрольної групи ($p < 0,05$). Відмічається значна частка загрози передчасних пологів у ВІЛ-інфікованих вагітних з ЗРП, яка становить 50,8%, що в 2,3 рази більше, ніж у ВІЛ-інфікованих вагітних без ЗРП та в 5,9 рази більше, ніж у вагітних без ВІЛ-інфекції ($p < 0,05$). Дистрес плода достовірно частіше діагностували у ВІЛ-інфікованих вагітних з ЗРП в 24,1% випадків, проти 5,5% (в 4,4рази) у ВІЛ-інфікованих без ЗРП та 2,2% (в 10,9 разів) у вагітних без ВІЛ-інфекції ($p < 0,05$).

Ознаки плацентарної дисфункції у вигляді структурних змін плаценти виявлено у 70,5% вагітних основної групи, проти 30,6% вагітних групи порівняння та 7,5% вагітних контрольної групи ($p < 0,05$), маловоддя у 36,6%-7,3%-5%, багатоводдя у 14,3%-3,9%-2,5% відповідно ($p < 0,05$).

Таким чином, для вагітних основної групи характерними є ускладнення гестації, що пов'язані з розвитком плацентарної дисфункції, яка розвивається на фоні інфекційних захворювань, порушення мікроциркуляції, плацентації, прогресує під впливом соматичних захворювань та соціальних факторів.

Частота вчасних пологів у вагітних основної групи склала 57%, в групі порівняння 77,5%, у вагітних контрольної групи 91,7% ($p < 0,05$). Передчасні

пологи в терміні 34-36 тижнів в основній групі склали 42,9%, в групі порівняння 21,3%, в контрольній групі – 8,3% ($p < 0,05$). Передчасні пологи в терміні 28-33 тижні відбулись у 7 вагітних (6,25%) основної групи та 4 вагітних (1,1%) групи порівняння($p < 0,05$).

Звертає на себе увагу висока частота оперативного розродження вагітних основної групи. У вагітних основної групи цей показник склав 55,4% (62 випадкі), 40,4% (144 випадкі) у вагітних групи порівняння та 31,1% (112 випадків) вагітних контрольної групи ($p < 0,05$). У вагітних основної групи в 54,8% випадків кесарів розтин вповнили в ургентному порядку з приводу дистреса плода, передчасного розриву плодових оболонок при високій вірусній нарузці, в 45,2% в плановому порядку з метою профілактики вертикальної трансмісії, при наявності рубця на матці, центральному передлежанні плаценти та наявності соматичної патології у вагітної (ДЦП, лімфома ЦНС). У 44 вагітних контрольної групи кесарів розтин в ургентному порядку склав 39,3%, в тому числі з приводу дистреса 6,8%.

В основній групі в стані асфіксії народилось 58% новонароджених, в групі порівняння 28,1%, в контрольній групі 4,8% ($p < 0,05$), геморагічний синдром виявлено у 20,5% новонароджених основної групи, 10,9% групи порівняння та 1,4% контрольній групі, неврологічні розлади визначені у 25,9% новонароджених основної групи, 11,8% групи порівняння та 1,1% вагітних контрольної групи($p < 0,05$).

У новонароджених основної групи середня вага при народженні склала $2026,14 \pm 108,22$ г., довжина тіла $45,55 \pm 0,96$ см, в групі порівняння $3286,67 \pm 218,97$ г. та $52 \pm 0,80$ см відповідно. Новонароджені контрольної групи мали середню вагу $3488 \pm 67,7$ г., довжина тіла $53,7 \pm 0,72$ см ($p < 0,05$). Дані показники свідчать про порушення процесів внутрішньоутробного росту та розвитку плода на тлі плацентарної дисфункції у ВІЛ-інфікованих вагітних.

Проведений аналіз свідчить про високу частоту ускладненого перебігу вагітності та пологів у ВІЛ-інфікованих вагітних, що негативно впливає на внутрішньоутробний стан плода та стан новонародженого.

В проспективному дослідженні взяли участь 110 вагітних, яких розподілили в наступні групи: основна - 74 ВІЛ - позитивних вагітних (I - 36 ВІЛ - позитивних вагітних з ЗРП; II - 38 без ЗРП); контрольна III- 36 вагітних без ВІЛ-інфекції. Вагітним досліджуваних груп проведено оцінку психоемоційного стану, а саме виявлення рівня тривоги за шкалою тривоги Бека, визначення рівнів кортизолу, адреналіну, норадреналіну, магнію, визначали рівень вітаміну Д, показники гемостазу (в т.ч. РФМК та фібриноген), рівень плацентарних гормонів та PLGF, проведено ультразвукову фетометрію, плацентометрію та доплерометрію судів пуповини, маткових артерій, середньомозкової артерії та венозної протоки, визначено стан вагінальної мікрофлори.

Відомо, що на розвиток плацентарної дисфункції та порушення стану плода, затримку його розвитку впливають шкідливі звички, такі як паління, надмірне вживання алкоголю та вживання наркотичних речовин. Проведені дослідження виявили, що в групі ВІЛ-інфікованих вагітних з ЗРП палили 63,9%, в групі ВІЛ-інфікованих без ЗРП 44,7%, вагітні без ВІЛ-інфекції – 5,6% ($p < 0,05$), надмірне вживання алкоголю відмічно в 8,3% вагітних основної групи, 5,2% в групі порівняння та не виявлено в контрольній групі, наркоманія виявлена у 13,9% вагітних основної групи та 2,6% групи порівняння ($p < 0,05$), серед вагітних контрольної групи даної шкідливої звички не виявлено.

У вагітних основної групи виявлена більша частота ко-інфекцій: гепатит В у 30,6% проти 15,8% вагітних групи порівняння ($p < 0,05$), гепатит С в 25% проти 7,9% ($p < 0,05$), сифіліс 5,6% проти 2,6% ($p < 0,05$) та туберкульоз легень в 5,6% ($p < 0,05$) проти 2,6%, у вагітних контрольної групи даної групи захворювань не виявлено. В групі ВІЛ-інфікованих вагітних з ЗРП достовірно частіше виявлені ВІЛ-асоційовані захворювання:

ангулярний хейліт – 25% проти 15,8% вагітних групи порівняння, гінгівіт – 38,8% проти 28,9%, кандидоз ротової порожнини - 22,2% проти 13,2%, хронічна діарея – 19,4% проти 10,5% ($p < 0,05$).

У вагітних основної групи відмічається більша частота обтяженого акушерсько-гінекологічного анамнезу. В основній групі достовірно частіше діагностували бактеріальний вагіноз, вагінальний кандидоз. Крім того, на тлі рецидивуючих змін вагінальної мікрофлори відмічено більшу частоту дисплазій епітелію шийки матки. Так CIN I діагностовано достовірно рідше у вагітних основної групи (14,3% - 36% - 57,9%)($p < 0,05$), CIN II достовірно частіше (71,4%-56%-36,8%)($p < 0,05$) відповідно та CIN III частіше у 14,3% вагітних основної групи проти 8% групи порівняння та 5,3% вагітних контрольної групи ($p < 0,05$). Штучні аборти в анамнезі були у 21 (58,3%) вагітних основної групи, у 14(36,8%) в групі порівняння, у 7 (19,4%) вагітних контрольної групи ($p < 0,05$). Позаматкова вагітність відбулась у 19,4% вагітних основної групи проти 15,8% вагітних групи порівняння та 8,3% вагітних контрольної групи ($p < 0,05$). Самовільний викидень у 30,6% вагітних основної групи, 23,7% у вагітних групи порівняння та 11,1% у вагітних контрольної групи ($p < 0,05$). Завмерла вагітність в анамнезі була в 33,3%-23,7%-16,7% відповідно ($p < 0,05$). Народження дітей з малою масою тіла в анамнезі відмічалось у 25% жінок основної групи проти 13,2% групи порівняння та 5,6% контрольної групи ($p < 0,05$). Крім того, перинатальні втрати в анамнезі в групі ВІЛ-інфікованих жінок з ЗРП були в 11,1% випадків, 5,3% в групі порівняння та в 2,7% у вагітних контрольної групи ($p < 0,05$).

Результати акушерського анамнезу свідчать про переважання в основній групі повторнонароджуючих жінок. У ВІЛ-інфікованих вагітних з ЗРП в анамнезі паритет пологів три та більше склав 36,1% в порівнянні з 23,7% ВІЛ-інфікованих вагітних без ЗРП та 5,6% вагітних без ВІЛ-інфекції ($p < 0,05$).

Вчасно, до 12 тижня вагітності, встали на облік по вагітності в жіночу консультацію 41,7% вагітних основної групи, 68,4% вагітних групи порівняння та 80,6% вагітних контрольної групи ($p < 0,05$), пізня постановка на облік відповідно склала 58,3% вагітних основної групи, 31,6% вагітних групи порівняння та 19,4% вагітних контрольної групи ($p < 0,05$), що не дозволяє вчасно проводити обстеження на виявляти фактори ризику виникнення акушерських та перинатальних ускладнень та профілакувати їх.

Перебіг вагітності у вагітних основної групи достовірно частіше був ускладнений анемією (41,7%-28,9%-13,9%), раннім гестозом (33,3%-31,6%-8,3%), тенденцією до гіперкоагуляції (30,6%-18,4%-8,3%), безсимптомною бактеріурією (30,6%-21,1%-13,9%), бактеріальним вагінозом (47,2%-31,6%-11,1%), вагінальним кандидозом (66,7%-44,7%-22,2%), загрозою переривання вагітності (44,4%-31,6%-8,3%), загрозою передчасних пологів (33,3%-21,1%-11,1%) ($p < 0,05$).

Оцінка психоемоційного стану вагітних показала високий рівень тривоги у вагітних основної групи, який має тенденцію до зростання протягом вагітності. В основній групі при постановці на облік сумарно середній та високий рівень тривоги склав 77,8% проти 50% вагітних групи порівняння та 13,9% вагітних основної групи ($p < 0,05$), в III триместрі цей показник склав 97,2%, проти 89,5% і 25% відповідно ($p < 0,05$), що обумовлює розвиток плацентарної дисфункції та ЗРП на тлі психоемоційних порушень вагітної жінки. Крім того, виявлено зростання відсотку рівня тривоги у вагітних в залежності від стадії ВІЛ. Так, при I клінічній стадії високий рівень тривоги вагітних основної групи склав 25% проти 15,8% вагітних групи порівняння ($p < 0,05$), при II клінічній стадії 27,8% проти 18,4% відповідно ($p < 0,05$), при III клінічній стадії – 47,2% проти 26,3% ($p < 0,05$), при IV клінічній стадії – 52,8% проти 34,2% ($p < 0,05$), що підтверджує наявність тривоги у жінок не тільки у зв'язку з фактом вагітності, формуванню патологічної гестаційної домінанти, но і у зв'язку з наявністю ВІЛ-інфекції.

Наявність високого відсотка середнього та високого рівня тривоги підтверджується показниками рівнів стресових гормонів та зниженим рівнем магнію в сироватці крові. Отримані дані показують достовірно високі рівні кортизолу до $51,9 \pm 4,1$ мкг/дл, адреналіну $98,2 \pm 6,3$ нг/л, норадреналіну $612,2 \pm 12,4$ нг/л в порівнянні з фізіологічною нормою. Рівень магнію був нижче нижньої границі норми і склав $0,52 \pm 0,08$ мМоль/л у ВІЛ-інфікованих вагітних з ЗРП, що достовірно нижче показника в групі порівняння $0,69 \pm 0,1$ мМоль/л та $0,78 \pm 0,09$ мМоль/л в групі контролю ($p < 0,05$).

При вивченні системи гемостазу у ВІЛ-інфікованих жінок з підвищеним рівнем тривожності, з ознаками плацентарної дисфункції та діагностованими випадками затримки розвитку плода встановлено підвищення агрегаційної функції тромбоцитів, зріст рівнів фібриногену та РФМК та зменшення рівня АТ ІІІ. Так, середній рівень тромбоцитів у вагітних основної групи склав $394,08 \pm 1,77 \cdot 10^9$ /л, в групі порівняння $323,75 \pm 4,22 \cdot 10^9$ /л, в контрольній групі $304 \pm 4,95 \cdot 10^9$ /л ($p < 0,05$), середній об'єм тромбоцитів був достовірно менший в основній групі $6,6 \pm 0,07$, в групі порівняння $7,58 \pm 0,16$, в контрольній групі $9,72 \pm 0,11$ ($p < 0,05$), рівень мегалотромбоцитів був достовірно вищий в основній групі $52,33 \pm 1,09\%$ проти $41,33 \pm 0,2\%$ групи порівняння та $34,83 \pm 0,98\%$ контрольної групи ($p < 0,05$), індекс розподілу тромбоцитів був достовірно менший в основній групі $12,75 \pm 0,29\%$ проти $14,23 \pm 0,21\%$ групи порівняння та $16,42 \pm 0,16\%$ контрольної групи ($p < 0,05$), фібриноген за методом Клауса був достовірно вищий в основній групі $590,85 \pm 10,15$ мг/дл проти $438,75 \pm 5,23$ мг/дл групи порівняння та $354,17 \pm 9,66$ мг/дл контрольної групи ($p < 0,05$), РФМК був достовірно вищий у вагітних основної групи $241,67 \pm 7,25$ мг/л проти $82,83 \pm 1,84$ мг/л групи порівняння та $41,92 \pm 0,24$ мг/л контрольної групи ($p < 0,05$), тоді як АТ ІІІ був достовірно менший у вагітних основної групи $67,25 \pm 1,39\%$ проти $88,33 \pm 1,87\%$ групи порівняння та $105,08 \pm 2,72\%$ вагітних контрольної групи ($p < 0,05$).

При доплерометрії у вагітних основної групи та ознаками затримки розвитку плода реєструвалися достовірно підвищенні значення пульсаційного індексу в артеріях пуповини, середній мозковій артерії плода та маткових артеріях. У доплерометричних показниках основної групи встановлено статистично значиме підвищення показників пульсаційного індексу в артеріях пуповини до $1,52 \pm 0,13$ ($p < 0,05$), що у 2.8 разів перевищує аналогічні у групи контролю та референтні значення, підвищення показників пульсаційного індексу в середній мозковій артерії плода до $1,63 \pm 0,43$ ($p < 0,05$), що вірогідно перевищувало аналогічні показники в групі порівняння та групі контролю у 1,6 та 1,7 разів, підвищення значення церебро-плацентарного співвідношення у плодів основної групи до $1,09 \pm 0,15$ вказував на ознаки централізації кровообігу плода ($p < 0,05$) що супроводжувалося підвищенням значень пульсаційного індексу в венозній протоці до $0,87 \pm 0,15$ ($p < 0,05$).

Аналізуючи гормональну функцію плаценти у ВІЛ-інфікованих вагітних з ЗРП визначали вміст гормонів плаценти: естріолу, прогестерону, плацентарного лактогену та вміст плацентарного фактору росту (PLGF), який синтезується в плаценті, забезпечує ангиогенез плоду та є маркером прогнозування плацентарної дисфункції. Визначено достовірно нижчий рівень плацентарного лактогену у вагітних основної групи – $1,9 \pm 0,32$ мг/л проти $5,1 \pm 0,83$ мг/л в групі порівняння та $7,2 \pm 1,03$ мг/л в контрольній групі ($p < 0,05$), рівень E_3 у вагітних основної групи склав $6,2 \pm 1,03$ нмоль/л проти $27,2 \pm 4,4$ нмоль/л у вагітних групи порівняння та $31,8 \pm 5,3$ нмоль/л вагітних контрольної групи ($p < 0,05$), рівень прогестерону в основній групі був достовірно нижчий $241,1 \pm 6,85$ нмоль/л в порівнянні з $308,4 \pm 50,03$ нмоль/л в групі порівняння та $389,2 \pm 64,9$ нмоль/л в контрольній групі ($p < 0,05$). За результатами дослідження отримані дані щодо поступового зниження рівнів вказаних гормонів та PLGF у вагітних основної групи. Рівень PLGF виявився достовірно нижчим в крові вагітних основної групи $233,6 \pm 4,6$ н/мл проти $518,2 \pm 84,06$ н/мл групи порівняння та $622,7 \pm 103,7$ н/мл контрольної групи

($p < 0,05$). Таким чином, зниження рівнів плацентарних гормонів та PLGF в крові показали зменшення компенсаторних можливостей плаценти у ВІЛ-інфікованих вагітних з ЗРП, що сприяє прогресуванню проявів плацентарної дисфункції.

При вивченні ролі вітаміну Д в патогенезі плацентарної дисфункції у ВІЛ-інфікованих вагітних з ЗРП отримали наступні дані. Недостатність вітаміну Д у вагітних основної групи склала 61,6% проти 42,1% групи порівняння та 33,3% контрольної групи ($p < 0,05$), дефіцит вітаміну Д в основній групі зустрічався в 25%, що в 2,4 рази частіше, ніж в групі порівняння (10,5%) та в 3 рази частіше, ніж у вагітних контрольної групи (8,3%) ($p < 0,05$), що підтверджує необхідність довготривалого прийому вітаміну Д під час вагітності, особливо у вагітних з ВІЛ-інфекцією для профілактики виникнення плацентарної дисфункції та ЗРП.

Аналіз отриманих даних дослідження психоемоційного стану ВІЛ-інфікованих вагітних з ЗРП, рівнів стресових гормонів, особливостей системи гемостазу, гормональної функції плаценти та рівня вітаміну Д, зміни вагінальної мікрофлори свідчать про наявність суттєвих порушень, які потребують своєчасної профілактики та лікування протягом гестаційного процесу.

Для оцінки ефективності запропонованого комплексу лікувально-профілактичних заходів для зниження частоти ЗРП у ВІЛ-інфікованих вагітних залежно від запропонованої терапії було розподілено на дві групи. В основну групу відібрано 34 вагітні жінки з ВІЛ-інфекцією та виявленими факторами ризику виникнення ЗРП, яким проводилась профілактика ЗРП згідно розробленій методиці. Група порівняння – 32 вагітні жінки з ВІЛ-інфекцією та виявленими факторами ризику виникнення ЗРП, ведення вагітності яких проводилось згідно діючих протоколів. Контрольна група – 36 вагітних без ВІЛ-інфекції.

Про ефективність удосконаленого лікувально-профілактичного комплексу свідчить те, що на фоні проведеного консультування психолога,

роботи ВІЛ-інфікованих вагітних в групі відповідального батьківства, медикаментозної корекції препаратом, що містить магнію лактату дигідрату 470 мг та піридоксину гідрохлориду значно зменшались показники рівня тривоги у ВІЛ-інфікованих вагітних основної групи. Так, високий рівень тривоги знизився в 2,5 рази (з 47,1% до 18,8%), середній рівень тривоги знизився в 1,4 рази (з 29,4% до 20,6%), тоді як легкий рівень тривоги з 14,7% став 47,1%, а ВІЛ-інфікованих вагітних без ознак тривоги стало в 1,7 разів більше (8,8%-14,7% відповідно), що достовірно вище, ніж у вагітних групи порівняння ($p < 0,05$). У вагітних групи порівняння на фоні загальноприйнятого антенатального догляду відмічається зріст високого рівня тривоги в 1,3 рази з 40,6% до 53,1%, середнього рівня тривоги в 1,4 рази з 28,1% до 40,6%, легкий рівень тривоги знизився в 3 рази з 18,8% до 6,25, тоді як вагітних без ознак тривоги було 12,5% при постановці на облік по вагітності, перед пологами вагітних без ознак тривоги не виявлено. Отримані дані свідчать про покращення психоемоційного стану ВІЛ-інфікованих вагітних основної групи, що отримували лікувально-профілактичний комплекс.

Зниження рівня тривоги підтверджується нормалізацією рівнів стресових гормонів у вагітних основної групи. Так, рівень кортизолу у вагітних основної групи став в межах референтних значень і склав $18,2 \pm 2,1$ мкг/дл, тоді як у вагітних групи порівняння $35,3 \pm 2,3$ мкг/дл, рівень адреналіну $42,2 \pm 4,3$ нг/л проти $71,3 \pm 4,1$ нг/л, та рівень норадреналіну $312,2 \pm 9,4$ нг/л проти $466,2 \pm 10,2$ нг/л ($p < 0,05$). Крім того, на фоні призначеного лікувально-профілактичного комплексу відмічається нормалізація рівня магнія у ВІЛ-інфікованих вагітних основної групи до $0,72 \pm 0,08$ мМоль/л, зниження рівня магнію у вагітних групи порівняння до $0,51 \pm 0,1$ мМоль/л ($p < 0,05$), що свідчить про необхідність призначення медикаментозної корекції препаратом, що містить магній лактат дигідрат 470 мг та піридоксин гідрохлорид.

Згідно даних нашого дослідження, при призначенні вітаміну Д в дозі 2000 ОД та 4000 ОД показало нормалізацію його показника в основній групі вагітних в 6,4 рази (з 8,8% до 55,9%), рівень недостатності вітаміну Д знизився в 1,7 разів (з 64,7% до 38,2%), дефіцит вітаміну Д знизився в 4,5 рази (з 26,4% до 5,9%). У вагітних групи порівняння, яким призначали вітамін Д згідно діючого протоколу в дозі 400 ОД дефіцит вітаміну Д зменшився в 1,4 рази (з 34,3% до 25%), недостатність знизилась в 1,1 раз (з 56,3% до 50%), нормалізація показника рівня вітаміну Д збільшилась в 3,3 рази (з 9,4% до 31,3% вагітних). В контрольній групі вагітних без ВІЛ-інфекції на фоні прийому вітаміну Д в дозі 400 ОД дефіцит вітаміну зменшився в 2,9 рази з 8,3% до 2,8%, недостатність вітаміну Д зменшилась в 1,3 рази (з 33,3% до 25%), показник норми збільшився в 1,2 рази (з 58,3% до 72,2%) ($p < 0,05$).

Після проведеного лікування порушення вагінальної мікрофлори рецидив бактеріального вагінозу визначали у 17,6% ВІЛ-інфікованих вагітних основної групи проти 34,4% ВІЛ-інфікованих вагітних групи порівняння та 11,1% вагітних контрольної групи ($p < 0,05$), рецидиви вагінального кандидозу відзначали у 8(23,5%) пацієток основної групи, у 14(43,8%) пацієток групи порівняння і у 8(22,2%) пацієток контрольної групи ($p < 0,05$), що показало необхідність своєчасної корекції змін вагінальної мікрофлори у вигляді бактеріального вагінозу та рецидивуючого вагінального кандидозу у ВІЛ-інфікованих вагітних, що дозволяє знизити інфекційні ризики виникнення плацентарної дисфункції та запобігає розвитку затримки розвитку плода.

На фоні отриманого лікувально-профілактичного комплексу відмічається нормалізація ендокринної функції плаценти у вигляді нормалізації рівня плацентарного лактогену у вагітних основної групи до $6,9 \pm 0,42$ мг/л до референтних значень, в групі порівняння відмічається рівень даного показника нижче нижньої границі від нормативу $3,4 \pm 0,33$ мг/л ($p < 0,05$), рівня естріолу вільного до $28,2 \pm 2,03$ нмоль/л в порівнянні з показником

17,2±1,7 нмоль/л групи порівняння, нормалізацію рівня прогестерона до 341,1±26,85 нмоль/л в порівнянні з 78,4±16,03 нмоль/л в групі порівняння ($p < 0,05$) та достовірно вищим рівнем PLGF в основній групі 533,6±84,6 н/мл проти 118,2±34,1 н/мл групи порівняння ($p < 0,05$).

У вагітних основної групи, яким в складі лікувально-профілактичного комплексу призначали дідрогестерон, достовірно зменшилась частота виникнення загрози переривання вагітності 26,5% проти 53,1% вагітних групи порівняння ($p < 0,05$), частота низької плацентації склала 20,6% проти 37,5% ($p < 0,05$), ЩН, корегована акушерським песарієм 8,8% проти 18,8% ($p < 0,05$), загроза передчасних пологів 17,6% проти 46,9% ($p < 0,05$). Структурні зміни плаценти відмічались у 32,4% вагітних основної групи проти 68,8% вагітних групи порівняння ($p < 0,05$), маловоддя 14,7% проти 34,4% ($p < 0,05$), багатоводдя 5,9% проти 12,5% ($p < 0,05$). У вагітних основної групи частота ПРПО була в 1,9 разів менше, ніж у вагітних групи порівняння (14,7% проти 28,1%) ($p < 0,05$).

Дистрес плода у вагітних основної групи склав 11,8% проти 25% вагітних групи порівняння, що в 2,1 рази менше, та спостерігався у 2,8% вагітних контрольної групи ($p < 0,05$).

Затримка розвитку плода в групі ВІЛ-інфікованих вагітних, які отримували запропонований лікувально-профілактичний комплекс була на 23 % менше, ніж в групі вагітних з ВІЛ, ведення вагітності яких проводилось згідно діючих протоколів (17,6% проти 40,6%), що свідчить про високу ефективність запропонованого лікувально-профілактичного комплексу. Крім того, частота ранньої ЗРП в основній групі вагітності склала 16,7% проти 38,4% вагітних групи порівняння ($p < 0,05$) та частота пізньої ЗРП склала 83,3% проти 61,5% відповідно. В контрольній групі вагітних без ВІЛ-інфекції частота ЗРП склала 5,6%, ранньої форми ЗРП в даній групі не спостерігалось.

За результатами нашого дослідження у ВІЛ-інфікованих вагітних основної групи вчасні пологи відбулись в 85,3%, в групі порівняння в 59,4% ($p < 0,05$), в контрольній групі – у 91,7% вагітних, передчасні пологи

відбулись в 14,7% у жінок основної групи, 34,4% у жінок групи порівняння та 8,3% жінок контрольної групи ($p < 0,05$). Відмічено наявність пологів в терміні від 28 до 33 тижнів в групі ВІЛ-інфікованих вагітних, що не отримували запропонований лікувально-профілактичний комплекс.

У 29,4% вагітних основної групи пологи відбулись шляхом операції кесарського розтину, із них в 5,9% показом до операції став дистрес плода, у 70,6% пологі відбулись через природні пологові шляхи. У пацієток групи порівняння ургентний кесарський розтин з приводу дистресу плода відбувся в 9,3%, що в 1,6 разів частіше, ніж у жінок основної групи, нормальні пологи у 59,4% жінок, плановий кесарський розтин у 31,25%. В контрольній групі вагітних нормальні пологи відбулись у 80,6% жінок, плановий кесарський розтин у 16,7%, ургентний кесарський розтин у 2,8% жінок.

У вагітних основної групи, що під час вагітності отримували лікувально-профілактичний комплекс, відмічається збільшення середньої ваги при народженні до $2747,5 \pm 283,21$ г. проти $2497,5 \pm 264,62$ г. в групі порівняння, вагітні якої отримували загальноприйнятту терапію, в контрольній групі середня маса новонароджених склала $3390,97 \pm 334,05$ г. ($p < 0,05$). Середній зріст новонароджених у жінок основної групи, що отримували лікувально-профілактичний комплекс, склав $50,03 \pm 1,77$ см, в групі порівняння – $48,13 \pm 1,67$ см, в контрольній групі – $52,74 \pm 1,41$ см ($p < 0,05$). На 1 хвилині у новонароджених основної групи за шкалою Апгар в середньому отримано $7,65 \pm 0,1$ балів, на 5 хвилині $8 \pm 0,09$, у новонароджених групи порівняння на 1 хвилині – $6,56 \pm 0,1$ балів, на 5 хвилині – $7 \pm 0,09$ балів, в контрольній групі - на 1 хвилині – $8,17 \pm 0,11$ балів, на 5 хвилині – $8,83 \pm 0,09$ балів ($p < 0,05$). Низькі показники ваги та зросту новонароджених від ВІЛ-інфікованих вагітних групи порівняння свідчать про вплив додаткових, визначених в нашому дослідженні, факторів ризику на виникнення ЗРП, про порушення компенсаторних можливостей в системі мати-плацента-плід та формуванні плацентарної дисфункції та позитивний вплив запропонованого лікувально-профілактичного комплексу на результати вагітності в основній

групі вагітних. Випадків перинатальної смертності в нашому дослідженні не зареєстровано.

Морфологічне та імуногістохімічне дослідження послідів підтвердило наявність плацентарної дисфункції та порушення ангиогенезу у ВІЛ-інфікованих вагітних з ЗРП. Макроскопічно плаценти основної групи дослідження мали в 60% овальну форму, в 40% - округлу, товщиною $1,67 \pm 0,2$ см, масою $339,0 \pm 36,97$ г. У тканині пуповини виявлено виражений набряк, прояви дисмукоїдозу, спостерігались прояви пристінкового тромбоутворення з частковим гемолізом еритроцитів, в тканині плодових оболонок відмічались виражені дегенеративні зміни, вогнищеві ділянки нашарування фібрину на їх поверхні з домішками еритроцитів, крововиливи.

Морфологічна картина в себе включала прояви незрілості тканини плаценти, дегенеративні зміни в тканині плаценти, що проявлялося нерівномірною архітектонікою тканини плаценти, наявністю значної кількості афункціональних ворсинок, ворсинок з ознаками гіпоплазії стромы та клітин синцитіотрофобласту. Зростала кількість та площа фібриноїдного некрозу, ставали вираженішими прояви дисмукоїдозу. З боку судинної системи відмічалось виражене повнокрів'я судин ворсинок, повнокрів'я та ділянки крововиливів в міжворсинчастий простір, спостерігались прояви неоангіогенезу та збільшення судинної кількості в тканині плаценти.

При проведенні ІГХД відмічалось, як кількісне так і якісне збільшення експресії МАТ до CD31+ та VEGF та оптична щільність яких сягала від 2-х до 3-х балів. Збільшення оптичної щільності експресії МАТ до CD31+ та VEGF свідчить про порушення трофічної функції плаценти за рахунок дегенеративних змін судин мікроциркуляторного руслу, а саме ендотеліального компоненту.

Отже, про ефективність запропонованого лікувально-профілактичного комплексу свідчать достовірне зменшення частоти ускладненого перебігу вагітності, зниження частоти виникнення ЗРП у ВІЛ-інфікованих вагітних на 23 %, зниження частоти передчасних пологів в 2,3 рази, збільшення

середньої ваги при народженні до $2747,5 \pm 283,21$ г проти $2497,5 \pm 264,62$ г, задовільний стан новонароджених при народженні, достовірне зменшення перинатальних ускладнень новонароджених, відсутність перинатальних втрат.

ВИСНОВКИ

1. Епідемія ВІЛ в Україні оцінюється як друга за величиною у Східній Європі та Центральній Азії. Кількість ВІЛ-позитивних вагітних в Україні складає 2814 (2016 рік), 2606 (2017 рік), 2414 (2018 рік), 2203 (2019 рік). При цьому зростає кількість та відносна частка жінок з встановленим ВІЛ-позитивним статусом до вагітності – з 54,2% у 2017 році до 65,2% у 2019 році. Частота затримки розвитку плода, за даними різних авторів, варіює від 4,6 до 31,2% і не має тенденції до її зниження.
2. За даними проведеного дослідження, частота затримки розвитку плода у ВІЛ-інфікованих вагітних, за даними ретроспективного аналізу, складає 36,3% проти 6,0% у вагітних без ВІЛ-інфекції ($p < 0,05$). Визначена частота ранньої затримки розвитку плода у ВІЛ-інфікованих вагітних - 40,6%, пізньої - 59,4%, у вагітних без ВІЛ-інфекції частота ранньої затримки розвитку плода склала 23,8%, пізньої – 76,2%. Визначені фактори ризику затримки розвитку плода у ВІЛ-інфікованих вагітних: високе вірусне навантаження $VN > 50$ РНК/коп. (43,7% проти 25%, $p < 0,05$), зниження рівня $CD4+$ (16,9 % проти 2,3%, $p < 0,05$); IV клінічна стадія ВІЛ-інфекції (в 2,9 рази частіше, ніж в групі порівняння), вікова категорія 40-45 років (у 16,9% проти 8,7%, $p < 0,05$), недостатність маси тіла (59,8% проти 30,6%, $p < 0,05$), дефіцит маси тіла спостерігався виключно у ВІЛ-інфікованих вагітних з затримкою розвитку плода і склав 2,7%.
3. Для ВІЛ-інфікованих вагітних характерна тенденція до зростання рівня тривоги протягом вагітності. При I клінічній стадії ВІЛ-інфекції частка вагітних з високим рівнем тривоги склала 25,0%, при II стадії ВІЛ – 27,8%, при III стадії – 47,2%, при IV – 52,8%.
4. У групі ВІЛ-інфікованих вагітних із затримкою розвитку плода достовірно частіше виявлено шкідливі звички: паління 63,9%, надмірне вживання алкоголю 8,3%, наркоманія 13,9%. Виявлена достовірно більша частота ко-інфекцій: гепатит В в 30,6% ($p < 0,05$), гепатит С в 25%, сифіліс 5,6% ($p < 0,05$), туберкульоз легень в 5,6%. Обтяжений акушерсько-

гінекологічний анамнез: штучні аборти у 58,3%, самовільний викидень у 30,6%, завмерла вагітність у 33,3%, народження дітей з малою масою тіла 25%, перинатальні втрати в анамнезі в 11,1%. Перебіг вагітності був ускладнений анемією в 41,7%, тенденцією до гіперкоагуляції у 30,6%, бактеріальним вагінозом у 47,2%, вагінальним кандидозом у 66,7%, загрозою переривання вагітності у 44,4%, загрозою передчасних пологів у 33,3%, дистресом плода у 24,1%.

5. Визначено зниження гормональної функції плаценти: рівень плацентарного лактогену склав $1,9 \pm 0,32$ мг/л проти $5,1 \pm 0,83$ мг/л в групі без ЗРП ($p < 0,05$), рівень естріолу $6,2 \pm 1,03$ нмоль/л проти $27,2 \pm 4,4$ нмоль/л ($p < 0,05$), рівень прогестерону $241,1 \pm 6,85$ нмоль/л проти $308,4 \pm 50,03$ нмоль/л ($p < 0,05$), рівень плацентарного фактору росту $233,6 \pm 4,6$ н/мл проти $518,2 \pm 84,06$ н/мл ($p < 0,05$), що відіграє важливу роль в патогенезі розвитку плацентарної дисфункції. Наявність плацентарної дисфункції підтверджена дегенеративними змінами тканини плаценти, проявами неоангіогенезу. Імуногістохімічне дослідження показало збільшення експресії моноклональних антитіл до CD31+ та VEGF, що свідчить про порушення трофічної функції плаценти за рахунок дегенеративних змін судин мікроциркуляторного руслу, а саме ендотеліального компоненту і зумовлює розвиток плацентарної дисфункції.

6. Недостатність вітаміну Д у ВІЛ-інфікованих вагітних із затримкою розвитку плода склала 61,6% проти 42,1% без ЗРП ($p < 0,05$), дефіцит вітаміну Д в 25% проти 10,5% ($p < 0,05$), що можна вважати додатковим фактором ризику виникнення плацентарної дисфункції. У ВІЛ-інфікованих вагітних з ЗРП отримані достовірно високі рівні кортизолу до $51,9 \pm 4,1$ мкг/дл, адреналіну $98,2 \pm 6,3$ нг/л, норадреналіну $612,2 \pm 12,4$ нг/л. Рівень магнію склав $0,52 \pm 0,08$ мМоль/л проти $0,69 \pm 0,1$ мМоль/л в групі без ЗРП ($p < 0,05$). У ВІЛ-інфікованих з ЗРП рівень фібриногену склав $590,85 \pm 10,15$ мг/дл проти $438,75 \pm 5,23$ мг/дл в групі без ЗРП ($p < 0,05$), РФМК $241,67 \pm 7,25$ мг/л проти $82,83 \pm 1,84$ мг/л ($p < 0,05$), АТ III $67,25 \pm 1,39\%$ проти $88,33 \pm 1,87\%$ ($p < 0,05$).

Встановлена тенденція до гіперкоагуляції, що може обумовлювати ризик виникнення плацентарної дисфункції та формування затримки розвитку плода.

7. Застосування рекомендованого лікувально-профілактичного комплексу дозволило зменшити частку жінок з високим рівнем тривоги в 2,5 рази (з 47,1% до 18,8%, $p < 0,05$); знизити частоту виникнення затримки розвитку плода на 23%; частота ранньої затримки розвитку плода в основній групі вагітності склала 16,7% проти 38,4% вагітних групи порівняння ($p < 0,05$), зниження частоти передчасних пологів в 2,3 рази; збільшення середньої ваги при народженні в основній групі до $2747,5 \pm 283,21$ г проти $2497,5 \pm 264,62$ г, покращення стану дітей при народженні (на 1 хвилині оцінка за шкалою Апгар склала $7,65 \pm 0,1$ балів проти $6,56 \pm 0,1$ балів у новонароджених групи порівняння, $p < 0,05$), достовірне зменшення частоти перинатальних ускладнень новонароджених –тяжка асфіксія та неврологічні порушення у 2,9% проти 9,4% ($p < 0,05$), відсутність перинатальних втрат.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Вагітні з ВІЛ належать до групи високого ризику акушерських ускладнень, зокрема формуванню затримки розвитку плода.
2. Диференційований підхід до профілактики виникнення затримки розвитку плода доцільно розпочинати з моменту виявлення факторів ризику виникнення зазначеної патології.
3. З метою профілактики виникнення затримки розвитку плода у ВІЛ-інфікованих жінок при постановці на облік в жіночій консультації доцільно проводити оцінку ІМТ, психоемоційного стану за допомогою оцінки рівня тривоги за шкалою Бека, визначення рівня магнію та вітаміну Д, оцінку системи гемостазу за допомогою визначення рівня РФМК та фібриногену, оцінку вагінальної мікрофлори, з подальшою корекцією виявлених порушень.
4. ВІЛ-інфікованим вагітним з виявленими факторами ризику виникнення затримки розвитку плода рекомендовано лікувально-профілактичний комплекс:
 - При виявленні підвищеного рівня тривоги рекомендувати консультацію психолога, роботу в групі відповідального батьківства, медикаментозну корекцію, що включає прийом препарату, що містить магнію магнію лактату дигідрату 470 мг та піридоксину гідрохлориду по 1 таблетці тричі на добу протягом вагітності.
 - При недостатньому рівні вітаміну Д призначати відразу вітамін Д в дозі 2000 МО, при дефіциті вітаміну Д призначати 4000 ОД вітаміну Д, з контролем рівня 1 раз на три місяці.
 - При тенденції до гіперкоагуляції до 12 тижня вагітності призначати консультацію гематолога та вводити в схему еноксипарин 0,4 п/ш 1 раз на добу протягом трьох тижнів з динамічним контролем показників коагулограми, рівня РФМК та фібриногену і можливим подовженням терапії до 36 тижнів вагітності, після 12 тижнів – сулодексид по 250 ЛО двічі на

добу до 36 тижня вагітності с динамічним контролем лабораторних показників.

- Для профілактики бактеріального вагінозу та рецидивуючого кандидозу призначати вагінальні свічки, що містять метронідазол 500 мг та міконазолу нітрат 100 мг по 1 перед сном 7 днів.
- Для профілактики плацентарної дисфункції призначати дідрогестерон по 10 мг тричі на добу з моменту постановки на облік з приводу вагітності до 20 тижнів вагітності.
- При виявленні дефіциту та зниження маси тіла ($ІМТ < 16$, $ІМТ < 18,5$) рекомендувати збалансоване харчування та додавати в профілактичний комплекс омега-3-ПНЖК по 1000 мг/ добу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аношина Т.М. Вагітність при асоціації ВІЛ та герпесвірусної інфекції. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. С. 334-340.
2. Антипкин Ю.Г. Патология плаценты (Современные аспекты) / Под ред. Ю.Г . Антипкина . К. 2016:124.
3. Артьоменко В.В. Роль ангіогенних факторів росту у виникненні плацентарної дисфункції та затримці розвитку плода. Досягнення біології та медицини. 2014.№1(23): 76-80.
4. Барановская Е.И., Жаворонок С.В., Теслова О.А., Воронецкий А.Н., Громько Н.Л. ВИЧ-инфекция и беременность. Монография. Минск, 2011.
5. Барановская Е.И., Кустова М.А., Жаворонок С.В. Перинатальные аспекты папилломавирусной инфекции. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2015. №2: 26-30.
6. Барановская Е.И., Плющай В.В., Жаворонок С.В., Москалева Н.В., Баранчук С.А. Вульвовагинальный кандидоз у беременных. Здоровоохранение. 2012. №3: 16-20.
7. Беляков Н.А. Вирус иммунодефицита человека – медицина / под. ред. Н.А. Белякова, А.Г. Рахманова. – СПб.: Балт. мед. образоват. Центр. 2010: 752.
8. Бицадзе В.О. Антифосфоліпідний синдром в акушерстві: від катастрофічних форм до сумнівних. Жіночий лікар. 2006. №6:18.
9. Борзенко І.Б. Прогнозування та рання діагностика плацентарної дисфункції(огляд літератури). Український журнал медицини, біології та спорту. 2020, Том 5.№2 (24):7-17.
10. Борзенко І.Б., Лазуренко В.В. Роль гестаційної ендотеліопатії у розвитку затримки росту плода у вагітних із плацентарною дисфункцією. Міжнародний медичний журнал.2019, № 3:33-37.
11. Боровкова Е.И. Взаимодействие возбудителей инфекции с организмом беременной как фактор риска внутриутробного инфицирования плода. Венеролог. 2006. № 6: 27—30.

12. Боярчук О.Д. Біохімія стресу. Навчальний посібник для студентів вищих навчальних закладів. Луганськ. 2013: 177.
13. Будюхина О.А. Синдром задержки развития плода – современный взгляд на проблему. Проблемы здоровья и экологии. 2009. № 1 (19): 83-89.
14. Бутенко О. І. Затримка розвитку плода при недоношенній вагітності: діагностика та профілактика перинатальної патології. Дис. на зд. наук.ступ. канд.мед. н. Суми – 2017:150.
15. Венцківський Б.М. Інфекції та вагітність. / Б.М. Венцківський., А.В. Заболотна, О.О. Зелінський, А.Я. Сенчук / Практичний посібник / О.: ОКФА. 2007:364.
16. Вепрык Т.В., Матейко Г.Б. Герпетическая инфекция у ВИЧ-инфицированных пациентов // Современные проблемы науки и образования. 2013. № 5: 365.
17. Верес И.А. Применение цитофлавина при лечении беременных с плацентарной недостаточностью // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по матер. L междунар. науч.-практ. конф. № 12(44). – Новосибирск: СибАК, 2015.
18. ВИЧ - инфекция в Украине. Информационный бюллетень №48 / Государственное учреждение «Центр общественного здоровья Министерства здравоохранения Украины» / Государственное учреждение «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского Национальной академии медицинских наук Украины». Киев. 2017:5.
19. ВИЧ-инфекция, вторичные и сопутствующие заболевания. Тематический архив. / Под ред. Н.А. Белякова, В.В. Рассохина, Е.В. Степановой. - СПб: Балтийский медицинский образовательный центр. 2014: 368.
20. ВІЛ - інфекція в Україні. Інформаційний бюлетень №51 / Державна установа «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України» / Державна установа «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб

ім. Л.В. Громашевського Національної академії медичних наук України» - Київ.2020: 56-62.

21. Возна Х.І., Москалюк В.Д. Ендотелій: функціональні властивості та його дисфункція. Огляди та лекції. 2014:66-71.

22. Волкославская В.Н., Гутнев А.Л. О заболеваемости инфекциями, передающимися половым путем, в Украине // Клини. иммунол., алергол., инфектол.2011.№ 1:10—12.

23. Воробйова І.І., Ткаченко В.Б., Черненко Т.С., Коломійцева К.А. Особливості психоемоційного статусу у жінок із загрозою передчасних пологів / Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України (додаток), Київ. 2012:12-16.

24. Воронова О.В. Клинико - морфологические особенности ВИЧ-ассоциированной беременности / О.В. Воронова, А.Н. Рымашевский, А.В. Опруженков, Л.А. Терехина, Э.А. Ковалева // Вестник РУДН, серия Медицина. 2011. №4:103-108.

25. Вплив перинатальних факторів на швидкість прогресування ВІЛ-інфекції в дітей / Л.І. Чернишова, Ю.С. Степановський, І.В. Раус, О.В. Юрченко // Перинатология и педиатрия. 2012. № 4(52):8-13.

26. Герман Л.В. Оптимізація діагностики та лікування плацентарної дисфункції у вагітних з невиношуванням. Дис. на зд. наук.ст. к.мед. н. Чернівці.2015:153.

27. Гошовська А.В., Бирчак І.В., Гошовський В.М. Профілактика плацентарної дисфункції у жінок груп ризику. Оцінка результатів // Буковинський медичний вісник. 2016.Том 20.№ 3 (79):49-52.

28. Гуменна І. Є. Перспективи клінічної діагностики і лікування ендотеліальної дисфункції у вагітних з артеріальною гіпертензією. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.2018. № 1:66-71.

29. Давидова Ю.В., Лиманська А.Ю., Огородник А.О., Бутенко Л.П. Роль ендотеліальної дисфункції в генезі преєклампсії та шляхи профілактики її

виникнення в наступній вагітності. Перинатология и педиатрия. Perinatology and pediatric. 2019.2 (78): 1-6.

30. Данкович Н.О., Жук С.І., Абляева Е.Ш., Воробей-Вихівська В.М. Плацентарна дисфункція та натуропатичні методи її лікування // Здоров'я жінки. 2012.№2(68):96-99.

31. Долгушина Н.В., Макацария А.Д. Вирусные инфекции у беременных. М.:«Триада-Х»; 2011.

32. Дубоссарская Ю.А., Дубоссарская З.М., Захарченко Л.Г., Боровкова Л.Г. Проблемы репродуктивного здоровья с позиции перинатальной психологии / Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2014.Випуск 1/2 (33/34): 129-133.

33. Ежова С.А. Микробиоценоз влагалища у ВИЧ – инфицированных женщин репродуктивного возраста.: дис... к. мед. н., Екатеринбург.2016:150.

34. Женщина, ребенок и ВИЧ / под ред.Н.А. Белякова, Н.Ю. Рахманиной, А.Г. Рахмановой. Спб.; Вашингтон: БМОЦ. 2012:600.

35. Жилка Н.Я. Медичні та соціально – економічні основи удосконалення служби планування сім'ї та порушень репродуктивного здоров'я жінок в Україні: автореф. дис. ... к.мед.н : спец. 14.02.03 / Н.Я. Жилка; МОЗУкраїни, НМАПО ім. П.Л. Шупика.Київ. 2005:21.

36. Жук С.І., Щуревська О.Д., Вітер В.П. Пренатальний стрес та його наслідки. Здоровье женщины. 2015. №1 (97):41-44.

37. Жук С.І., ЩуревськаО.Д.. Стресс програмування плода. Здоровье женщины. 2017.№1(117):116-119.

38. Задержка роста плода – диагностика и лечение. Институт акушеров и гинекологов Ирландского Королевского Врачебного Колледжа и Директорат клинической стратегии и программ Исполнительной службы здравоохранения / Здоровье женщины.2017.№6(122):144-151.

39. Закурина А.Н. Плацентарная недостаточность – функциональные и морфологические критерии диагностики: автореф. дис. ...канд. мед. наук. Спб. 2011: 24.

40. Запорожан В.М., Аряев М.Л. ВІЛ-інфекція і СНІД. Київ. Здоров'я. 2004:194.
41. Зелінка-Хобзей М.М., Тарасенко К.В. Ендотеліальна дисфункція, як патогенетична основа акушерських ускладнень у вагітних з ожирінням. Вісник проблем біології і медицини. 2019. Випуск 1. Том 2(149): 34-40.
42. Исакова В.А. Урогенитальная герпес - вирусная инфекция / В.А. Исакова, В.Г. Чайцев. Под ред. Е.В. Соколовского. СПб. 2000:75–182.
43. Каде А.Х., Занин С.А., Губарева Е.А., Туровая А.Ю., Богданова Ю.А., Апсалямова С.О., Мерзлякова С.Н. Физиологические функции сосудистого эндотелия. Фундаментальные исследования. 2011. №11-3:611-617.
44. Казанцева Е.В., Долгушина Н.В. Современннные аспекты патогенеза, диагностики и тактики ведения беременных с синдромом задержки роста плода. Забайкальский медицинский вестник. 2012. № 2:170-177.
45. Калюжна Л.Д., Нечипоренко Н.М. Сифілітична інфекція у ВІЛ-інфікованих вагітних: вплив асоційованої інфекції на перебіг вагітності та перинатальні ускладнення. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2012. № 2 (45):102-106.
46. Карвацька Н.С. Вплив стресових факторів на розвиток і становлення психіки. Методична вказівка. 2010:11.
47. Клинико-морфологические особенности ВИЧ-ассоциированной беременности. А.Н. Рымашевский, А.В. Опруженков, Л.А. Терехина, Э.А. Ковалева. Вестник РУДН, серия Медицина. 2011. №4.
48. Ковалёв В.В., Цывьян П.Б. Патофизиологические основы ультразвукового мониторинга состояния плода при синдроме задержки его развития // Акушерство и гинекология. 2010. № 1:11–15.
49. Кокашвили Х.Б. Прогнозирование и диагностика плацентарной недостаточности в ранние сроки беременности: Автореф. дис.. канд. мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство і гінекологія»/Х.Б. Кокашвили. М., 2012:26.

50. Колобов А.В. Морфогенез плаценты человека и ее морфофункциональное состояние при патологии беременности / А.В. Колобов // Вестник Санкт-Петербургского университета. 2015. Вып. 2: 5-18.
51. Колобов А.В. Оценка морфофункционального состояния плаценты при перинатальной передаче ВИЧ / А.В. Колобов, Е.В. Мусатова, В.Е. Карев, Д.А. Ниаури, В.А. Цинзерлинг, Э.К. Айламазян // Архив патологии. 2014. Т. 76. №1: 22-26.
52. Комилова М.С., Пахомова Ж.Е. Значение эндотелия в развитии осложнений гестационного периода. Российский вестник акушера-гинеколога. 2015. 15(1): 18-23.
53. Кондратюк В.К., Майдан І.С., Горбань Н.Є. Недостатність магнію та вагітність (аспекти патогенезу, клініки, фармакологічної корекції). Здоров'я жінки. 2013. №4 (80): 26-28.
54. Коньков Д. Г. Клиническое значение гестационной эндотелиопатии / Д.Г. Коньков, С.Р. Галич, Г.С. Белканиа // З турботою про жінку. 2013. № 2: 64–67.
55. Корнієнко В.Г. Особливості психоемоційного стану та екскреції катехоламінів у вагітних із загрозою передчасних пологів / В.Г. Корнієнко, В.І. Пирогова // Практична медицина. 2009. №1: 17-20.
56. Корнієць Н.Г., Пилип'як А.М., Гордієнко О.В., Валієв О.А., Ушакова Т.І. Шляхи оптимізації спеціалізованої допомоги ВІЛ-інфікованим вагітним у Луганській області. / Н.Г. Корнієць, А.М. Пилип'як, О.В. Гордієнко, О.А. Валієв, Т.І. Ушакова // Актуальна інфектологія. 2014. №2 (3): 30-33.
57. Корчинська О.О., Черняк М.М., Андрашчікова, Жултакова, Рібарова Л. Профілактика та лікування плацентарної дисфункції у сучасному акушерстві. Україна. Здоров'я нації. 2016. № 4 (40): 171-175.
58. Корчинська О.О., Черняк М.М., Жултакова С., Галдунова Г., Шлоссерова А. Прегравідарна підготовка у жінок із плацентарною дисфункцією в анамнезі. Україна. Здоров'я нації. 2017. № 3 (44): 148-156.

59. Корчинська О.О., Чонко О.Ю. Профілактика плацентарної дисфункції у вагітних з передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти в анамнезі. Україна. Здоров'я нації. 2018. № 4 (52):108-113.
60. Коханевич Е.В. и др. Патология шейки и тела матки: Рук-во для врачей / Под ред. Е.В. Коханевич-Нежин: Гидромакс. 2009:352.
61. Кравченко О.В., Бойко І.В. Предиктори розвитку плацентарної дисфункції та методи її корекції в пацієток із ретрохоріальною гематомою в І триместрі гестації. Репродуктивна ендокринологія. 2018. №1 (39): 60-64.
62. Кузьмин В.Н. Генитальный герпес в акушерстве и гинекологии - проблема и пути решения / В.Н. Кузьмин // Гинекология.2010.№ 4:4-7.
63. Кулаков В.И., Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л. Плацентарная недостаточность и инфекция: руководство для врачей. Спб.: СпецЛит, 2004:494.
64. Кутафина Н.В., Завалишина С.Ю. Механизмы функционирования сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Экология и безопасность жизнедеятельности.2012.№1:30-37.
65. Лазарева Г.А., Хурасева А.Б., Клычева О.И. Современный взгляд на проблему фетоплацентарной недостаточности. Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2014.№ 18 (189). Выпуск 27:5-10.
66. Липатов И.С. Прогнозирование и диагностика плацентарной недостаточности на основе маркеров эндотелиальной дисфункции апоптоза и клеточной пролиферации / И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков // Саратов. науч. мед. журн. 2011.Т.7. № 1:52–59.
67. Лиманська А.Ю., Давидова Ю.В., Бутенко Л.П. Мікронутрієнтна корекція у вагітних - сучасний стан проблеми. Перинатологія і педіатрія.2017.1(69): 87-90.
68. Логачев М.Ф. Синдром пренатальной задержки роста и внутриутробное программирование его отдаленных гормонально-

метаболических последствий / Логачев М.Ф., Ширяева Т.Ю. // Проблемы эндокринологии.2010.№ 6:32–40.

69. Лысенко О.В., Занько С.Н., Лысенко С.В. Характеристика типичных психологических состояний при нормальной и осложненной поздним гестозом беременности / Вестник Вгму.2004.Том 3.№ 1:62-68.

70. Мавров Г.І. Інфекції, що передаються статевим шляхом, — один із чинників поширення вірусу імунодефіциту людини. Клін. імунол., алергол., інфектол. Спецвипуск.2009.№ 1:49—58.

71. Макаренко М.В. Місце та роль фетоплацентарної системи у розвитку синдрому затримки росту плода.: дис. ... д. мед. н : спец. 14.02.03 / М. В. Макаренко; МОЗ України, Харк.нац. мед.унів.- Харків. 2015:299.

72. Макаренко М.В. Особенности содержания плацентарного фактора роста в динамике беременности при синдроме задержки развития плода. Современная педиатрия. 2014.4(60):43-45.

73. Макаров И.О., Юдина Е.В., Боровкова Е.И. Задержка роста плода. Врачебная тактика. Учебное пособие. «МЕДпресс-информ». Москва. 2016:49.

74. Манасова Г.С., Діденкул Н.В., Чумак З.В., Кузьмин Н.В. Значення дефіциту вітаміну D та рівня прокальцитоніну в прогнозуванні плацентарної дисфункції у вагітних з ризиком внутрішньоутробного інфікування. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекології України. 2019.№2(44):76-80.

75. Манасова Г.С. Патогенетичні механізми формування, профілактика і лікування патології кісткової тканини у вагітних з інфікуванням плацентарного комплексу - дис... на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук.Одеса.2013.

76. Маринчина І.М. Прогностичне значення маркерів пренатального скринінгу при плацентарній дисфункції. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2014. № 1: 115-116.

77. Медведев М.В. Задержка внутриутробного развития плода/ Медведев М.В., Юдина Е.В.М. 2010:205.

78. Мельник А.П. Психологічні особливості депресивних станів у пацієнтів із ВІЛ-позитивним статусом. Психологічні перспективи.2011.Випуск 18:168-175.
79. Мельник Ю.М., Шляхтіна А.О. Ранні предиктори плацентарної дисфункції. Health of woman.2016.8(114):25–28. Doi 10.15574/Hw.2016.114.10.
80. Милованов А. П. Патология системы мать - плацента - плод: Рук- во для врачей / А. П. Милованов.М.: Медицина.2009:447.
81. Міщенко В.П., Руденко І.В., Волченко О.В., Лісковський С.В. Сучасні напрямки прогнозування та діагностики плацентарної дисфункції. Таврический медико-биологический вестник.2012.Том 15.№2, ч. 2(58):150-152.
82. Міщенко В.П., Руденко І.В., Голубенко М.Ю., Тумасян К.П. Профілактика плацентарної дисфункції шляхом застосування фолатів. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2018. № 1:93-96.
83. Носенко Е.Н. Этиопатогенетические принципы профилактики больших акушерских синдромов. Медичні аспекти здоров'я жінки. Спецвипуск. ГТ і контрацепція. 2017:28-34.
84. Овчарук В.В. Клініко-патогенетичні аспекти діагностики та профілактики плацентарної дисфункції: дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук; спец. «Акушерство та гінекологія» 14.01.01 / В.В. Овчарук.Тернопіль.2017:213.
85. Озолиня Л.А., Овсепян Н.Р. Коррекция изменений гемостаза при привычном невынашивании беременности на фоне хронической вирусной инфекции. Медицинский совет. 2017. №13:110-117.
86. Орлов В.И., Авруцкая В.В., Крымшочалова З.С., Крукиер И.И. Продукция факторов роста и вазоактивных веществ при синдроме задержки роста плода. Журнал акушерства и женских болезней. 2008.Том LVII. Выпуск 2:84-89.
87. Остапець М.О., Волкова В.А., Березнякова М.Є., Карабут Л.В., Фоміна Г.П. Сучасні уявлення про систему гемостазу. 2017.

88. Паєнок О.С., Маслянко В.А. Паньків І.В. Вплив вітаміну D на перебіг вагітності, розвиток плода та здоров'я дітей у постнатальному періоді. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2018.Vol. 14. No. 7:694-704.
89. Паєнок О.С., Паєнок А.В., Костів М.О., Грицишин Б.Р. Корекція психоемоційного стану у вагітних із дифузним токсичним зобом за даними стандартизованого багатофакторного опитування особистості / *Международный эндокринологический журнал*.2014.№7(63):97-103.
90. Пахомова Ж.Е. Оценка функции эндотелия фетоплацентарного комплекса при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты / Ж.Е. Пахомова, М.С. Комилова // *Вестник современной клинической медицины*.2016.Т.9, вып.1:51-57.
91. Пересада О.А., Писаренко Е.А. Комплексная профилактика и терапия плацентарной недостаточности в амбулаторных и стационарных условиях. *Репродуктивное здоровье в Беларуси*. 2009. № 1 (01): 49–55.
92. Печеряга С.В., Маринчина І.М.. Профілактика виникнення порушень фетоплацентарного комплексу в ранні терміни гестації при низькій плацентації. *Буковинський медичний вісник*. 2018. Т. 22, №2 (86):70-75.
93. Печеряга С.В. Особливості загального коагуляційного потенціалу при низькій плацентації в І триместрі гестації [Електронний ресурс] / С.В. Печеряга // *Буковинський медичний вісник*.2015.Т.19. № 2:149-151.
94. Пирогова В.І., Шурпяк С.О., Жемела Н.І., Голота Л.І. До питання профілактики ускладненого перебігу вагітності при недостатності та дефіциті вітаміну D. *Здоровье женщины*. 2016.№6 (112):19-27.
95. Подольський В. В., Подольський Вл. В., Волошин А. В., Свята О. П. Особливості психоемоційного стану у жінок фертильного віку з хронічними запальними захворюваннями статевих шляхів та інфікованих вірусом імунодефіциту людини / *Таврический медико-биологический вестник*.2013.Том 16.№2, ч. 2 (62):86-89.
96. Покровский В.В. ВИЧ-инфекция и СПИД. М.: ГОЭТАР-Мед. 2010:192.

97. Пурденко Т.Й., Іленко Н.В., Островська Л.Й., Силенко Г.Я., Гладка В.М. Стан вегетативного та психоемоційного статусу ВІЛ-інфікованих осіб / Актуальні проблеми сучасної медицини. 2014. Том 14. Випуск 2(46):46-49.
98. Пушкарьова Т.М. Депресивні та тривожні розлади непсихотичного рівня у жінок під час вагітності, після пологів та охорона психічного здоров'я немовлят (клініка, діагностика, терапія, профілактика). Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук. Київ. 2006.
99. Радзинский В.Е. Преждевременные роды и перспективы применения прогестерона для их профилактики / В.Е. Радзинский // Здоров'я України. 2013. № 1(9):3-4.
100. Рогожина И.Е., Махова Г.Е., Проданова Е.В. Перспективы применения нормобарической интервальной гипоксической тренировки в лечении фетоплацентарной недостаточности (обзор литературы) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2010. № 3:20-25.
101. Романенко ТГ. Плацентарна дисфункція як предиктор невиношування вагітності. Репродуктивна ендокринологія. 2017. 1 (33): 77-82.
102. Рубан Я.А. Тактика прогнозування формування плацентарної дисфункції та затримки розвитку плода після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Здоровье женщины. 2019. №6 (142):80-83.
103. Рымашевский А.Н., Опруженков А.В., Терехина Л.А., Ковалева Э.А. Клинико-морфологические особенности ВИЧ-ассоциированной беременности. Вестник РУДН, серия Медицина. 2011. № 4:103-108.
104. Свердлова Е.С., Дианова Т.В., Кулинич С.И. Влияние ВИЧ-инфекции на прогрессию дисплазии цервикального эпителия во время беременности. Сибирский медицинский журнал. 2010. № 6:126-128.
105. Свердлова Е.С., Дианова Т.В., Кулинич С.И. Современные подходы к диагностике заболеваний шейки матки у беременных / Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2013. 2 (90), Часть 2:60-64.

106. Серов В.Н., Тютюнник В.Л., Михайлова О.И. Современные представления о лечении плацентарной недостаточности. // Русский медицинский журнал «Мать и дитя». 2010.Т. 18.№ 4:157–161.
107. Сидорова И.С., Кулаков В.И., Макаров И.О. Руководство по акушерству.М.: Медицина.2006:841.
108. Сидорова И. С. Фетоплацентарная недостаточность/ И.С. Сидорова, И.О. Макаров. М. 2010:127.
109. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В. Ранняя профилактика и лечение плацентарной недостаточности у беременных высокого риска перинатальной патологии // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.2005.Том 4.№ 3:1-13.
110. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Рыбин М.В. Принципы патогенетической терапии при нарушениях состояния плода на фоне осложненного течения беременности // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.2006.№ 5(3):5-14.
111. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Карданова М.А. Критическое состояние плода: определение, диагностические критерии, акушерская тактика, перинатальные исходы. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2015;14(4):5-14.
112. Сухих Г.Т., Вихляева Е.М., Ванько Л.В. и др. Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии. Акушерство и гинекология.2008. No 5:3–7.
113. Тимохина Е.В. Патогенетические механизмы развития синдрома задержки роста плода и проблемы лечения. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.2012.11(2):17-21.
114. Ткаченко С.О. Декомпенсована плацентарна дисфункція: діагностика та тактика розродження: автореф. дис. ... к. мед. н : спец. 14.02.03 / С.О. Ткаченко; МОЗ України, НМАПО імені П.Л. Шупика. Київ. 2017:20.
115. Торн К., Ньювелл М., Жилка Н. Профилактика ВИЧ:инфекции среди новорожденных: документирование исследование опыта Украины.

- Институт здоровья ребенка, Университетский Колледж, Лондон, МОЗ Украины. К.2007:101.
116. Тучкина І.О. Затримка росту внутрішньоутробного плода: метод. вказ. для лікарів-інтернів, лікарів акушерів-гінекологів, дитячих гінекологів, педіатрів, сімейних лікарів / упор. І.О. Тучкіна, Л.А. Вигівська, Г.В. Мальцев та ін.–Харків: ХНМУ. 2014:40.
117. Фартушок Т.В. Особливості репродуктивного здоров'я, перебігу вагітності та пологів у ВІЛ-інфікованих жінок. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.2015.№ 1:178-180.
118. Филиппов О.С. Прогностическая значимость различных методов диагностики фетоплацентарной недостаточности / О.С. Филиппов, А.А. Казанцева // Пробл. репродукции.2007.№ 3:60-63.
119. Фризе К. Инфекционные заболевания беременных и новорождённых / К. Фризе, В. Кахель. М.: Медицина.2003:423.
120. Хомяк Н.В., Мамчур В.И., Хомяк Е.В. Клинико-фармакологические особенности современных лекарственных форм микронизированного прогестерона, применяющихся во время беременности. Здоровье женщины. 2014. 4 (90): 162-166.
121. Хурамшин Ф.Ш. Влияние ВИЧ-инфекции на течение беременности, родов, послеродового периода, и влияние беременности на течение ВИЧ-инфекции. Таврический медико-биологический вестник. Том14.№3. Ч.1(55). 2001:291-294.
122. Черняк М.М., Корчинська О.О. Сучасний стан проблеми плацентарної дисфункції у жінок з обтяженим акушерським анамнезом. Проблеми клінічної педіатрії. 2015. 4 (30): 42-8.
123. Шаргородская О.В. Совладающее поведение у ВИЧ-инфицированных людей. Дис. на стиск.уч.ст. канд.. псих.н. Кострома.2016:199.
124. Шатилович К.Л. Моніторинг системи мати – плацента – плід при преєклампсії. Врачебное дело. 2017.№ 8:95-103.

125. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция. Руководство для практикующего врача./Под. ред. Роговской С.И., Липовой Е.В. – М.: Статус презенс. 2014:835.
126. Шурпак С.О. Соматичні та акушерські аспекти дефіциту магнію (Клінічна лекція). Здоровье женщины. 2016. №8 (114):10-16.
127. Щербина М.О., Макаренко М.В. Значення ангиогенних чинників росту в прогнозуванні розвитку синдрому затримки росту плода. Міжнародний медичний журнал. 2014. № 4:45-48.
128. Brizot M. L. Maternal serum protein-1 (SP1) and fetal chromosomal abnormalities at 10 – 13 weeks' gestation / M.L. Brizot, N.A. Bersinger, G. Xydias // *Early Hum. Dev.* 2011, Aug. № 43(1):31–36.
129. Alfirevic Z. Doppler ultrasonography in high-risk pregnancies: systematic review with meta-analysis / Z. Alfirevic, J. P. Neilson // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 172:1379–1387.
130. Al Nakib M. Total and fetal cell-free DNA analysis in maternal blood as markers of placental insufficiency in intrauterine growth restriction / M. Al Nakib, R. Desbrière, N. Bonello // *Fetal Diagn Ther.* 2009. Vol. 26 (1):P. 24–28.
131. Alessandra Vergori, Carmela Pinnetti, Patrizia Lorenzini, Anna Clelia Brita, Raffaella Libertone, Ilaria Mastroianni, Stefania Cicalini, Andrea Antinori, Adriana Ammassari. Vitamin D deficiency is associated with neurocognitive impairment in HIV-infected subjects. *Infection*. 2019 Dec;47(6):929-935. doi: 10.1007/s15010-019-01313-6. Epub 2019 Jun 10.
132. Allison Ross Eckard, Traci Leong, Ann Avery, Marina Duran Castillo, Hector Bonilla, Norma Storer, Danielle Labbato, Alka Khaitan, Vin Tangpricha, Grace A McComsey. Short communication: High prevalence of vitamin D deficiency in HIV-infected and HIV-uninfected pregnant women. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013. Sep;29(9):1224-8. doi: 10.1089/aid.2012.0384. Epub 2013 Jun 15.

133. Alyssa M Tindall, Joan I Schall, Boitshepo Seme, Bakgaki Ratshaa, Michael Tolle, Maria S Nnyepi, Loeto Mazhani, Richard M Rutstein, Andrew P Steenhoff, Virginia A Stallings. Vitamin D status, nutrition and growth in HIV-infected mothers and HIV-exposed infants and children in Botswana. *PLoS One*. 2020 Aug 13;15(8):e0236510. doi: 10.1371/journal.pone.0236510. eCollection 2020.
134. An EG-VEGF-dependent decrease in homeobox gene NKX3.1 contributes to cytotrophoblast dysfunction: a possible mechanism in human fetal growth restriction / P. Murthi, S. Brouillet, A. Pratt, [et al.] // *Mol. Med.*2015.Vol. 21, №1:P. 645–656.<https://doi.org/10.2119/molmed.2015.00071>; PMID:26208047 PMCID:PMC4749495.
135. Bartlett J.G. *Medical Management of HIV Infection*/J.G. Bartlett, J.E.Gallant. – Baltimore.2013.
136. Becker V. Virus in the placenta. Alternative infection pathways / V. Becker // *Pathologie*. 2012. Vol.13. №3. P. 152–157.
137. Bouzid A. Relevance of first trimester serum markers to predict pregnancy complications: A Tunisian preliminary study / A. Bouzid, A. Ayachi, H. Dhaoudi, [et al.] // *Gynecol. Obstet. Fertil.*2016. Vol. 44. N 2. P. 96–100.<https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2016.01.002>; PMID:26857043
138. Cailhol J., Jourdain G., Coeur S.L., Traisathit P., Boonrod K., Prommas S., Putiyanun C., Kanjanasing A., Lallemand M.; Perinatal HIV Prevention Trial Group. Association of low CD4 cell count and intrauterine growth retardation in Thailand.*J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009.Apr 1;50(4):409-13.
139. Changes in uterine artery Doppler velocimetry and circulating angiogenic factors in the first half of pregnancies delivering small-for-gestational age neonates / S. Triunfo, F. Crovetto, V. Rodriguez-Sureda, [et al.] // *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* 2016.
140. Christopher R Sudfeld, Denise L Jacobson, Noé M Rueda, Daniela Neri, Armando J Mendez, Laurie Butler, Suzanne Siminski, Kristy M Hendricks, Claude A Mellins, Christopher P Duggan, Tracie L Miller, Pediatric

- HIV/AIDS Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2019 Jul 1;81(3):336-344. doi: 10.1097/QAI.0000000000002041.
141. Christopher R Sudfeld, Karim P Manji, Christopher P Duggan, Said Aboud Alfa Muhihi, David M Sando, Fadhlun M Alwy Al-Beity, Molin Wang, Wafaie W Fawzi. Effect of maternal vitamin D(3) supplementation on maternal health, birth outcomes, and infant growth among HIV-infected Tanzanian pregnant women: study protocol for a randomized controlled trial. *Randomized Controlled Trial*. 2017. Sep 4;18(1):411. doi: 10.1186/s13063-017-2157-3.
 142. Ciacciarelli M., Zerbinati C., Violi F., Luliano L. Dipyridamole: a drug with unrecognized antioxidant activity. *CurrTopMed. Chem*, 2015; 15(9):822-829.
 143. Colin P Sibley. Treating the dysfunctional placenta. *J Endocrinol*. 2017 Aug; 234(2): R81–R97.
 144. Comez O., Figueras F., Fernandes S., Bennasar M., Martinez J.M., Puerto B., Gratacos E. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation.
 145. Cristina Palacios, Lia K Kostiuk, Juan Pablo Peña-Rosas. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jul 26;7(7):CD008873. doi: 10.1002/14651858.CD008873.pub4.
 146. Dysbiosis-induced IL-33 contributes to impaired antiviral immunity in the genital mucosa. / J. Oh, B. Kim, D. Chang [etal.] // *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. – 2016. Vol.113 (6):762-71.
 147. First trimester screening with specific algorithms for early and late onset fetal growth restriction / F. Crovetto, S. Triunfo, F. Crispi, [et al.] // *Ultrasound. Obstet. Gynecol*. 2016.
 148. Gernand A.D., Bodnar L.M., Klebanoff M.A., Parks W.T., Simhan H.N. Maternal serum 25-hydroxyvitamin D and placental vascular pathology in a multicenter US cohort. *Am J Clin Nutr*. 2013 Aug;98(2):383-8. doi: 10.3945/ajcn.112.055426.

149. Haggarty P., Campbell D., Knox S., et al. Vitamin D in pregnancy at high latitude in Scotland. *Br J Nutr.* 2013 Mar 14;109(5):898-905. doi: 10.1017/S0007114512002255.
150. Hollis B.W., Wagner C.L. Vitamin D and pregnancy: skeletal effects, nonskeletal effects, and birth outcomes. *Calcif Tissue Int.* 2013 Feb;92(2):128-39. doi: 10.1007/s00223-0129607-4.
151. Jennifer Jao, Laura Freimanis, Marisa M Mussi-Pinhata, Rachel A Cohen, Jacqueline Pontes Monteiro, Maria Leticia Cruz, Andrea Branch, Rhoda S Sperling, George K Siberry, NISDI LILAC Protocol. Severe Vitamin D Deficiency in Human Immunodeficiency Virus-Infected Pregnant Women is Associated with Preterm Birth. *Am J Perinatol.* 2017 Apr;34(5):486-492. doi: 10.1055/s-0036-1593536. Epub 2016 Oct 7.
152. Jennifer Jao, Laura Freimanis, Marisa M Mussi-Pinhata, Rachel A Cohen, Jacqueline P Monteiro, Maria L Cruz, Rhoda S Sperling, Andrea Branch, George K Siberry, NISDI LILAC Protocol. Low vitamin D status among pregnant Latin American and Caribbean women with HIV Infection. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015 Jul;130(1):54-8. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.01.017.
153. Julia L Finkelstein, Heather S Herman, Albert Plenty, Saurabh Mehta, Paul Natureeba, Tamara D Clark, Moses R Kamya, Theodore Ruel, Edwin D Charlebois, Deborah Cohan, Diane Havlir, Sera L Young. Anemia and Micronutrient Status during Pregnancy, and Their Associations with Obstetric and Infant Outcomes among HIV-Infected Ugandan Women Receiving Antiretroviral Therapy. *Curr Dev Nutr.* 2020 Apr 25;4(5):nzaa075. doi: 10.1093/cdn/nzaa075. eCollection 2020 May.
154. Karras S., Paschou S.A., Kandaraki E., et al Hypovitaminosis D in pregnancy in the Mediterranean region: a systematic review. *Eur J Clin Nutr.* 2016 Sep;70(9):979-86. doi: 10.1038/ejcn.2016.12.
155. Komacki J. The use of Doppler in the second half of pregnancy / J. Komacki, J. Skrzypczak // *Ginekol. Pol.* – 2015. – Vol. 86, N 8. – P. 626–630. <https://doi.org/10.17772/gp/57867>; PMID:26492713.

156. Kristen R Moore, Quaker E Harmon, Donna D Baird. Serum 25-Hydroxyvitamin D and Risk of Self-Reported Bacterial Vaginosis in a Prospective Cohort Study of Young African American Women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2018 Oct;27(10):1278-1284. doi: 10.1089/jwh.2017.6804.
157. Kroener L. Predisposing Factors to Abnormal First Trimester Placentation and the Impact on Fetal Outcomes / L. Kroener, E.T. Wang, M.D. Pisarska // *Semin. Reprod. Med.* – 2016. – Vol. 34, N 1. – P. 27–35. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1570029>; PMID:26696276
158. Li Yu, Yong Guo, Hai-Jin Ke, Yan-Si He, Di Che, Jie-Ling Wu. Vitamin D Status in Pregnant Women in Southern China and Risk of Preterm Birth: A Large-Scale Retrospective Cohort Study *Med Sci Monit*. 2019 Oct 16;25:7755-7762. doi: 10.12659/MSM.919307.
159. M. R. Pinzone, M. Di. Rosa, M. Malaguarnera, G. Madeddu, E. Focà, G. Ceccarelli, G. d'Ettorre, V. Vullo, R. Fisichella, B. Cacopardo, G. Nunnari. Vitamin D deficiency in HIV infection: an underestimated and undertreated epidemic. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013 May;17(9):1218-32.
160. Mark S. Longtine, Ph.D. and D. Michael Nelson, M.D., Ph.D. Placental Dysfunction and Fetal Programming: The Importance of Placental Size, Shape, Histopathology, and Molecular Composition. *Semin Reprod Med*. 2011 May; 29(3): 187–196.
161. Natalia Alvarez, Wbeimar Aguilar-Jimenez, Maria T Rugeles. The Potential Protective Role of Vitamin D Supplementation on HIV-1 Infection. *Front Immunol*. 2019 Sep 25;10:2291. doi: 10.3389/fimmu.2019.02291.
162. Nicholas C Harvey, Christopher Holroyd, Georgia Ntani, Kassim Javaid, Philip Cooper, Rebecca Moon, Zoe Cole, Tannaze Tinati, Keith Godfrey, Elaine Dennison, Nicholas J Bishop, Janis Baird, Cyrus Cooper. Vitamin D supplementation in pregnancy: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2014 Jul;18(45):1-190. doi: 10.3310/hta18450.

163. Nitric oxide synthesis in placenta is increased in intrauterine growth restriction and fetal hypoxia / A.Tikvica, Ju.M. Kusan, I. Pintarik [et al.] // Coll. Antropol.2008.Vol 32. №2:565-570.
164. Papageorghiou A.T., Yu C.K., Bindra R., Pandis G., Nicolaides K.H. Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:441-449.
165. Pasquale Mansueto, Aurelio Seidita, Giustina Vitale, Sebastiano Gangemi, Chiara Iaria, Antonio Cascio. Vitamin D Deficiency in HIV Infection: Not Only a Bone Disorder. *BiomedResInt.Review.* 2015;2015:735615. doi: 10.1155/2015/735615. Epub 2015 Apr 27.
166. Placental adaptations in growth restriction / S. Zhang, T. Regnault, P. Barker [et al.] // *Nutrients.*2015.Vol. 7:360–389.
167. Proteomic characterization of macro-, micro- and nano-extracellular vesicles derived from the same first trimester placenta: relevance for fetomaternal communication / M. Tong, T. Kleffmann, S. Pradhan, [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2016.Vol.31.N4:687699.<https://doi.org/10.1093/humrep/dew004>;PMid:26839151.
168. RachaelHarker. HIV and AID Statistics.2012:14.
169. Rodriguez A. First-, Second-, and Third-Trimester Screening for Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction / A. Rodriguez, M.G. Tuuli, A.O.Odibo//*Clin.Lab.Med.*2016.Vol.36.N2.P.331-351.
170. Rombaldi R.L., Serafini E.P., Mandelli J., Zimmermann E., Losquiavo K.P. Transplacental transmission of human papillomavirus. *Virology*.2008;5: 106—10.
171. Romero R, Kusanovic JP, Kim CJ. Placental disorders in the genesis of the great obstetrical disorders. Placental bed disorders. CambridgeUniversityPress, Cambridge, UK; 2010:271-89.

172. Saraf R., Morton S.M., Camargo C.A., Grant C.C. Global summary of maternal and newborn vitamin D status – a systematic review. *Matern Child Nutr.* 2016 Oct;12(4):647-68. doi: 10.1111/mcn.12210.
173. The Immunological of pregnancy / [W.Yong, S. Cho.Jae, S. Kim. Haeng et al.] // *Amer. J. Obstet. Gynecol.*2010.Vol.159. P. 1311–1324.
174. The Role of Co-Infections in Mother-to-Child Transmission of HIV / C.C.King, S.R.Ellington, A.P.Kourtis // *Current HIV Research.*2013.№ 11:10-23.
175. The World Health Organization fetal growth charts: a multinational longitudinal study of ultrasound biometric measurements and estimated fetal weight / T. Kiserud, G. Piaggio, G. Carroli [et al.] // *PLoS Med.*2017.Vol. 14.
176. Uribarren-Berrueta O., Sanchez-Corona J., Montoya-Fuentes H., Trujillo-Hernández B., Vásquez C. Presence of HPV DNA in placenta and cervix of pregnant Mexican women. *Arch. Gynecol. Ob-stet.* 2012; 285 (1): 55—60.
177. Vascular endothelial growth factor, placenta growth factor and their receptors in isolated human trophoblast / V.N. Shore, T.N. Wang, T.L. Wang et al.] // *Placenta.*2003.Vol.18:657–669.
178. Vassiliadou N. Analysis of efficiency of treatment of placenta insufficiency and fetus growth retardation / N. Vassiliadou, J.N. Buhner // *Fertil. Steril.* 2008. Vol.69.№ 4:760–767.
179. Williams C.J., Chu A., Jefferson W.N., Casero D., Sudhakar D., Khurana N., Hogue C.P., Aryasomayajula C., Patel P., Sullivan P., Padilla-Banks E., Mohandessi S., Janzen C., Wadehra M. Epithelial membrane protein 2 (EMP2) deficiency alters placental angiogenesis, mimicking features of human placental insufficiency. *J Pathol.* 2017 Jun;242(2):246-259.
180. Zhong Y. Serum screening in first trimester to predict pre-eclampsia, small for gestational age and preterm delivery: systematic review and meta-analysis / Y. Zhong, F. Zhu, Y. Ding // *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015. Vol. 15: 191.

181. Zuo Z., Goel S., Carther J.E. Association of cervical cytology and HPV DNA status during pregnancy with placental abnormalities and preterm birth. *Am. J. Clin. Pathog* . 2011.136 (2): 260—265.

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Савченко С.Є., Коломійченко С.Є., Онищик Л.М. Затримка росту плода у ВІЛ-інфікованих вагітних: особливості патогенезу, діагностики та профілактики (огляд літератури) // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України – 2018 – випуск 1(41) – С.124-132
2. Каминский В.В., Суменко В.В., Аношина Т.М., Коломийченко Т.В., Онищик Л.Н. Диагностика генитального герпеса у беременных с ВИЧ. // Лабораторная диагностика. Восточная Европа – 2018 – том 7 - №2 – С.207-216
3. Каминский В.В., Савченко С.Е., Суменко В.В., Онищик Л.Н., Коломийченко Т.В. Клинико-диагностические особенности диспластических поражений эпителия шейки матки и вагинальной микрофлоры у ВИЧ-инфицированных беременных с задержкой развития плода // Лабораторная диагностика. Восточная Европа – 2018 – том 7 - №3 –С.384-395
4. Онищик Л.М. Особливості психоемоційного стану ВІЛ-інфікованих вагітних з затримкою розвитку плода //Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. – 2018-Випуск 32 – С.96-101
5. Савченко С.Є., Гервазюк О.І., Онищик Л.М., Мудра Ю.С., Бойко Г.Б. Стан фібринолітичної системи у ВІЛ-інфікованих вагітних та породіль із факторами ризику розвитку тромбоеморагічних ускладнень // Репродуктивна ендокринологія. – 2020 - №1(51) – С.47-50
6. Serhii E. Savchenko, Olena O. Dyadyk, Kyrylo V.Chaika, Ludmila M. Onyshchuk, Ludmila I. Vorobey, Roman V. Zhykharskyi, Volodymyr P. Bondaruk Pathomorphological characteristics and immunohistochemical features of placentae from HIV-positive pregnant women with fetal growth retardation // Wiadomosci Lekarskie, Tom LXXIII, 2020, Nr2, Luty, P.215-219.

7. Суханова А.А, Савченко С.Є., Карлова О.О., Онищик Л.М. Нові можливості в комплексній терапії плацентарної дисфункції // Жіночий лікар - 2020 - №2(88) –С. 30-35
8. Борис О.М., Суменко В.В., Тупіс О.Я., Гак І.О., Онищик Л.М., Шалько М.Н., Сербенюк А.В. Сучасний погляд на лікування неускладнених інфекцій сечовивідної системи у вагітних // Здоровье женщины – 2010-№1(47) – С.30-35
9. Борис Е.Н., Онищик Л.Н. Профилактикаанемии у пациенток с физиологическипротекающейбеременностью:многоцентровоеисследование в Украине // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України – 2015 – випуск 1(35) – С.59-65
10. Борис О.М., Тупіс О.Я., Гак І.О., Онищик Л.М. Роль гепатопротекторів у складі комплексного лікування фетоплацентарної недостатності у вагітних із преєклампсією та ураженням гепатобіліарної системи // Здоровье женщины – 2009-№6(42) – С.79-82

Додаток Б

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Основні положення дисертації повідомлені й обговорені на науково-практичних конференціях з міжнародною участю: «Репродуктивне здоров'я: актуальні питання сьогодення» (25-27 вересня, 2013р.), «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики» (Яремче, 29-30 листопада, 2018р.), «Репродуктивне здоров'я в Україні: тенденції, досягнення, виклики та пріоритети» (Київ, 20-21 вересня, 2018р.), «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки» (10-11 травня, 2019р.), «Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання» (Київ, 3-4 жовтня, 2019р.), «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики» (12-13 грудня, 2019р.).

Додаток В
Шкала Тривоги Бека

Прізвище, ім'я _____ Вік _____ Дата дослідження _____

Прощу обрати одну з можливостей відповіді на кожне запитання. Старайтесь відповідати швидко.

	0.Зовсім не турбує	1.Злегка турбує	2.Середньо турбує	3.Дуже турбує
1.Відчуття оніміння та поколювання в тілі				
2. Відчуття жару				
3. Тремтіння в ногах				
4. Неможливість розслабитись				
5.Страх, що станеться найгірше				
6.Головокружіння				
7.Прискорене серцебиття				
8.Нестійкість, нестабільність				
9.Відчуття жаху, це кінець				
10.Дратівливість				
11.Тремтіння в руках				
12.Відчуття задухи				
13.Нерівна хода				
14.Страх втрати контролю				
15.Труднощі з диханням				
16.Страх смерті				
17.Переляк				
18.Шлунково-кишкові розлади				
19.Непритомність				
20.Прилив крові до обличчя				
21.Посилене потовиділення (не пов'язане зі спекою)				

0-5 норма

6-8 легкий рівень тривоги

9-18 середній рівень тривоги

Більше 19 – високий рівень тривоги

Додаток В

Запропонований діагностичний алгоритм для лікарів акушерів-гінекологів жіночих консультацій

