

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
імені П. Л. ШУПИКА



Коровай Сергій Вікторович

УДК: 618.3-018.74-008.6-0.92:618.39

**РОЛЬ ІНТЕГРАТИВНИХ СИСТЕМ ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ
ДИСФУНКЦІЇ В ПАТОГЕНЕЗИ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ ТА ШЛЯХИ
ЇХ ЗАПОБІГАННЯ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ - 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Харківській медичній академії післядипломної освіти МОЗ України.

Науковий консультант:

доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, **Грищенко Ольга Валентинівна**, Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, завідувач кафедри перинатології, акушерства та гінекології.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Романенко Тамара Григорівна**, Національний університет охорони здоров'я і України імені П. Л. Шупика МОЗ України, професор кафедри акушерства та гінекології № 1;

доктор медичних наук, професор **Жабченко Ірина Анатоліївна**, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», завідувач відділення патології вагітності та пологів;

доктор медичних наук, професор **Гнатко Олена Петрівна**, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 2

Захист дисертації відбудеться « 24 » вересня 2021 р. о 12.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.02 при Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

Автореферат розісланий « 23 » серпня 2021 року.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор медичних наук професор



О. А. Галушко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Актуальною медико-соціальною та демографічною проблемою людства є передчасні пологи (ПП), які відбуваються більш ніж у 10% вагітних (Chawanpaiboon S. et al., 2019]. Частота цієї патології в Україні сягає 5% без тенденції до зниження (Воробйова П. та ін., 2017; Дяк К.В., Юзько О.М., 2017). ПП відносять до «великих акушерських синдромів, які є основною причиною перинатальних втрат та інвалідизації дітей раннього віку (Дубоссарская З.М. та ін., 2018; Романенко Т.Г. та ін., 2019). Незважаючи на досить тривале вивчення факторів ризику та причин розвитку ПП, патогенетичні механізми залишаються ще не повністю розкритими.

За сучасними поглядами, складність патогенезу передчасного переривання вагітності пов'язана з його мультифакторною природою (Воробйова П. та ін., 2017; Larsen E.C. et al., 2013). До Серед значущих медичних факторів ризику передчасних пологів звичайно відокремлюють: хромосомні аномалії та генні мутації (Дубініна В.Г. та ін., 2016; Никитина И.Н., Бойчук АВ., 2017), генетичну схильність (Daher S. et al., 2012; Frey H.A. et al., 2016; Vaiman D., 2015), урогенітальні інфекції (Бенюк В.О., Щерба О.А., 2013), ендокринні та імунні зміни (Гнатко О.П., Тишко К.М., 2017; Лебедева О.П. та ін., 2014), патологічні стани статевих органів (Атабиева А.Д. та ін., 2016), істмико-цервікальну недостатність (Романенко Т.Г., Кротік О.І., 2015; Жабченко И.А., Олешко В.Ф., 2015). До суттєвих факторів ризику передчасних пологів відносять також психоемоційний стрес, паління, вживання наркотичних засобів, низький соціально-економічний рівень, несприятливі умови праці тощо (Батрак Н.В., Малышкина А.И., 2016; Kolte A.M. et al., 2015).

З огляду на вищенаведене симптомокомплекс переривання вагітності у більшості випадків спровокований не однією причиною, а поєднанням різних факторів, дія яких на кінцевому етапі реалізується на рівні центральної нервової системи (ЦНС) через чисельні метаболічні взаємозв'язки, де важлива роль відводиться біогенним моноамінам, нейроактивним амінокислотам, глюкокортикоїдам. Останні включаються, насамперед, у процеси компенсаторно-адаптаційного характеру, що необхідно для забезпечення нормального перебігу вагітності та підготовки організму жінки до пологів (Гутикова Л.В., Бубешко Д.А., 2014; Сюсюка В.Г., 2015). Особливу увагу дослідників привертають імунологічні аспекти вагітності (Иванов И.И. та ін. 2013; Шевченко А.О. та ін. 2016; Braeken M., 2014; Kwak-Kim J. et al., 2014). Процеси нейрогуморальної регуляції так чи інакше є інтегрованими з імунними для забезпечення захисту плоду від відторгнення материнським організмом. Вважається, що порушення цієї інтеграції, особливо з боку імунної системи, є найбільш ранньою ознакою несприятливих змін в організмі вагітної жінки (Сухих Г.Т., Ванько Л.В., 2012; Comba C. et al., 2015). Але протиріччя у поглядах на характер порушень нейроімунноендокринної регуляції при

невиношуванні вагітності вимагають проводити подальші дослідження у цьому напрямку.

Не менш важливими при перериванні вагітності вважаються метаболічні зміни, в яких важлива роль відводиться активації ліпопероксидації, порушенню білково-ліпідного обміну, процесів клітинної проліферації (Раджабова Ш.Ш. та ін., 2013; Ghneim H.K., Alshebly M.M., 2016; Jauniaux E., Burton G.J., 2016) та метаболізму сполучної тканини (Адамян Л.В. та ін., 2014; Жабченко І.А. та ін., 2016; Тетелютина Ф.К. та ін., 2015). Оскільки значна частина патологічних станів при вагітності опосередкована судинним компонентом, актуальним також є вивчення функціонального стану ендотелію. Дисфункція ендотелію може зумовити неповноцінність ангиогенезу на етапі плацентації та забезпечення адекватної відповіді на синтез ангиогенних факторів іншими джерелами, перш за все, трофобластом (Газиева И.А. та ін., 2014; Романенко Т.Г., 2017; Трифонова Е.А. та ін., 2018; Lee S.E. et al., 2016).

Складність патогенезу ПП обумовлює відсутність загальноприйнятих схем їх попередження. На цей час запропоновано різноманітні методи їх прогнозування на підставі аналізу клініко-анамнестичних і інструментальних показників та біомаркерів (Дубоссарская З.М. та ін., 2018; Жабченко І.А., 2018; Berghella V., Saccone G., 2019; Di Renzo G.C. et al., 2017; Rasmak R.E. et al., 2018), але досі немає жодного маркера, що володіє достатньою чутливістю та специфічністю для надійного прогнозу ПП (Oskovi Kaplan Z.A., Ozgu-Erdinc A.S., 2018). Це пояснює чисельність запропонованих методів профілактики ПП та розбіжності в оцінці їх доказовості та ефективності (Гнатко О.П., Кривоустов О.С., 2017; Жабченко І.А., 2018; Romero R. et al., 2018; Sentilhes L. et al., 2017; Sperling J.D. et al., 2017).

Отже, з'ясування взаємозв'язку порушень стану інтегративних систем з метаболічними розладами та ендотеліальною дисфункцією у жінок з перериванням вагітності дозволить поглибити розуміння патогенезу цієї патології, а також окреслити нові напрямки діагностичних і лікувальних заходів, спрямованих на зниження кількості передчасних пологів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках планової науково-дослідних робіт кафедри перинатології, акушерства та гінекології Харківської медичної академії післядипломної освіти «Вивчення дії патогенетичних факторів ушкодження репродуктивної системи жінок на структуру перинатальних втрат і гінекологічну захворюваність і розробка нових терапевтичних заходів, спрямованих на збереження здоров'я нації» (номер держреєстрації 0111U002865), «Система прогнозування, діагностики і профілактики надбаних та наслідуваних факторів акушерсько-гінекологічних ускладнень з урахуванням особливостей сполучної тканини, нейроендокринно-обмінних порушень, інфектологічних уражень і гемостазу» (номер держреєстрації 0116U002865). Автор є співвиконавцем зазначених науково-дослідних робіт.

Мета дослідження: поліпшення перебігу та результату вагітності у жінок із загрозою передчасних пологів шляхом удосконалення прогнозування та застосування патогенетично обґрунтованого комплексу профілактично-лікувальних заходів.

Завдання дослідження.

1. Визначити провідні клініко-анамнестичні фактори ризику передчасних пологів у ранній (23-27 тиж.) та пізній (28-36 тиж. + 6 дн.) терміни гестації.
2. Оцінити стан моноамінергічних систем та глюкокортикоїдної функції кори надниркових залоз у жінок із загрозою передчасних пологів.
3. Дослідити вміст у плазмі крові нейроактивних амінокислот та поведінкові реакції у жінок із загрозою передчасних пологів.
4. Виявити особливості стану лімфоцитарної ланки імунітету у жінок із загрозою передчасних пологів.
5. Оцінити особливості метаболізму сполучної тканини та стан системи «протеїнази-інгібітори протеїназ» у жінок із загрозою передчасних пологів.
6. Оцінити стан процесів ліпопероксидації та антиокислювального захисту у жінок із загрозою передчасних пологів.
7. Виявити особливості метаболічного статусу у жінок з передчасними пологами.
8. Оцінити ендотеліальну функцію та ангіогенні фактори у жінок із загрозою передчасних пологів.
9. Обґрунтувати математичну модель прогнозування передчасних пологів в ранні та пізні терміни гестації.
10. Розробити та впровадити диференційований комплекс заходів для попередження передчасних пологів залежно від результатів прогнозування.

Об'єкт дослідження: передчасні пологи в різні терміни гестації.

Предмет дослідження: клініко-анамнестичні показники, стан моноамінергічних систем та глюкокортикоїдної функції кори надниркових залоз, вміст у плазмі крові нейроактивних амінокислот, стан лімфоцитарної ланки імунітету, метаболічний статус, метаболізм сполучної тканини, стан системи «протеїнази-інгібітори протеїназ», показники антиокислювального захисту та процесів ліпопероксидації, показники ендотеліальної функції, психічний статус та поведінкові реакції.

Методи дослідження: клінічні, біохімічні, хроматографічні, імуноферментні, метод проточної цитофлюориметрії з використанням моноклональних антитіл, математико-статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Автором розширено уявлення про різноманіття факторів ризику передчасних пологів з визначенням значимості окремих клініко-анамнестичних показників. Проведені дослідження поглиблюють існуючі уявлення щодо патогенезу передчасних пологів, розкривають нові аспекти ролі інтегративних систем та пов'язаних з ними метаболічних процесів і ендотеліальної функції на різних термінах гестації.

Встановлено, що у вагітних із загрозою передчасних пологів виникає напруженість нейроендокринної регуляції гестаційного процесу із розвитком зриву компенсаторно-адаптаційних реакцій, що підтверджується динамікою змін вмісту моноамінів симпатoadреналової системи – дофаміну, норадреналіну, адреналіну та їх попередника ДОФА, серотонінергічної системи – серотоніну та 5-оксиіндолоцтової кислоти, системи «гістамін-гістаміназа», показника глюкокортикоїдної функції кори надниркових залоз – 17-оксикортикостероїдів.

Встановлено превалювання у жінок із загрозою передчасних пологів в ранні та пізні терміни гестації механізмів збудження над механізмами гальмування ЦНС, що свідчить про порушення механізмів адаптації, які є причиною порушення центральних механізмів регуляції скорочувальної активності, та, як наслідок, передчасних пологів.

Уперше виявлено найбільш суттєві поведінкові та психогенні фактори, що впливають на механізми формування передчасних пологів, з провідним значенням відношення до життя, оточення, до минулого та майбутнього, до життєвих цінностей та мети в житті, а також наявність постійних страхів.

Виявлено, що у жінок з перериванням вагітності в ранні терміни відзначається активація цитотоксичних Т-лімфоцитів при пригніченні Т-хелперів і проліферативної активності В-лімфоцитів, при перериванні вагітності в пізні терміни – активація всіх показників клітинного імунітету, які призводять до змін імунологічної відповіді та компенсаторно-приспосувальних механізмів та є однією з причин невиношування вагітності.

Встановлено, що при загрозі передчасних пологів спостерігається дисбаланс між катаболічними та анаболічними процесами у сполучній тканині, між активністю ендогенних протеолітичних ензимів і вмістом їх інгібіторів, дисбаланс у роботі антиокислювачів першої та другої лінії антиокислювального захисту, а також дисбаланс у метаболічному статусі з розвитком гіпопротеїнемії, гіпоурікемії, гіпокреатинінемії, суттєвим падінням активності амінотрансфераз, лужної фосфатази при підвищенні активності лактатдегідрогенази, зі змінами у ліпідному спектрі з гіпертриацилгліцеринемією на пізніх термінах і гіпохолестеролемією на ранніх термінах.

Виявлено, що у жінок з перериванням вагітності формується дисфункція ендотелію зі зсувом регуляторних впливів у бік вазоконстрикторів: у пацієнток з перериванням вагітності в ранні терміни спостерігається зниження активності eNOS при підвищенні iNOS, що призводить до зменшення утворення стабільних метаболітів NO – нітрит- та нітрат-аніонів при підвищенні утворення активних метаболітів – S-HT; при перериванні в пізні терміни вагітності реєструється менш виражене зниження активності eNOS при підвищенні активності iNOS зі зростанням утворення S-HT та кінцевих стабільних метаболітів – нітритів і нітратів на тлі збільшення продукування ендотеліну-1.

Доведено, що у пацієток з перериванням вагітності порушується ангиогенний баланс зі зниженням концентрації в крові проангіогенного PlGF на тлі суттєвого підвищення концентрації антиангіогенного фактору sFlt-1, що призводить до неповноцінного ремоделювання судин в плаценті.

З урахуванням одержаних результатів сформульовано концепцію патогенезу передчасних пологів на ранніх і пізніх термінах з визначенням значення зниження активності та резервних можливостей симпатoadреналової та серотонінергічної систем, підвищення глюкокортикоїдної функції кори надниркових залоз, підвищення синтезу гістаміну при суттєвому зниженні активності гістамінази, змін імунологічної відповіді та компенсаторно-приспосувальних механізмів, ендотеліальної дисфункції та ангиогенного балансу змін загального метаболізму та метаболізму сполучної тканини.

Обґрунтовано математичну модель прогнозування передчасних пологів на ранніх і пізніх термінах вагітності та запропоновано комплекс заходів для попередження передчасних пологів у жінок з факторами ризику переривання вагітності з диференційованим застосуванням патогенетично обґрунтованих методів лікування та оцінено їх ефективність.

Практичне значення одержаних результатів. Уперше обґрунтовано математичну модель прогнозування передчасних пологів на ранніх і пізніх термінах, яка дозволяє підвищити ефективність визначення їх ризику за рахунок покращення точності прогнозу, що досягається отриманням найбільш інформативних, прогностично-значущих метаболічних показників і використанням методу дискримінантних функцій; це надає можливість своєчасно обрати оптимальну тактику лікування та догляду за жінками із загрозою передчасних пологів.

Розроблено та впроваджено у практику «Спосіб визначення пізніх передчасних пологів у вагітних» (Патентом України на корисну модель №104158) та «Спосіб визначення кінця вагітності у пацієток з ранніми передчасними пологами» (Патент України на винахід № 114128).

Запропоновані методи прогнозування з визначенням жінок зі збільшеним ризиком передчасних пологів та застосування обґрунтованого комплексу заходів для попередження передчасних пологів дозволили пролонгувати вагітність 48% жінок із загрозою передчасних пологів.

Впровадження результатів дослідження. Результати дослідження та практичні рекомендації впроваджено в роботу акушерських відділень пологових будинків міст Харкова, Львова та Полтави. Теоретичні положення дослідження дисертаційної роботи використовуються у навчальному процесі на кафедрі перинатології, акушерства та гінекології ХМАПО.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною працею автора. Дисертантом особисто обрано тему, визначено мету, завдання, програму досліджень, сформовано групи жінок, проведено статистичне опра-

цювання, аналіз та узагальнення отриманих результатів, сформульовано висновки та практичні рекомендації. У дисертації використано власні наукові публікації, у тому числі написані у співавторстві. У дисертаційній роботі не використовувалися ідеї або розробки, які належать співавторам публікацій.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертації представлено та обговорено на XIV з'їзді Асоціації акушерів-гінекологів України «Проблемні питання акушерства, гінекології та репродуктології в сучасних умовах» (Київ, 2016), на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми експериментальної та клінічної біохімії» (Харків, 2018), на пленумі асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання» (Київ, 2019), на науково-практичній онлайн-конференції «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: від науки до клінічної практики» (2020).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 26 праць, у тому числі 21 стаття у виданнях, що входять до переліку, затвердженого МОН України, 3 статті у виданнях, які входять до наукометричної бази Scopus (у тому числі 2 у міжнародних наукових виданнях), 10 статей одноосібних. Отримано один патент України на корисну модель та один патент на винахід.

Структура і обсяг дисертації. Дисертація складається зі вступу, аналізу сучасного стану проблеми патогенезу передчасних пологів та їх профілактики, опису матеріалів та методів досліджень, п'ятьох розділів з результатами власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Матеріали дисертації викладено на 298 сторінках комп'ютерного тексту, ілюстровано 39 таблицями і 18 рисунками. Список використаних джерел включає 442 найменувань, з яких 273 кирилицею та 169 латиницею, який викладено на 46 сторінках.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал та методи дослідження. Дослідження виконано на клінічній базі кафедри перинатології, акушерства і гінекології Харківської медичної академії післядипломної освіти – в акушерських відділеннях КНП «Міський перинатальний центр» Харківської міської ради. Згідно мети та завдань дослідження обстежено 190 вагітних, які надійшли до акушерських відділень із загрозою передчасних пологів (ЗПП). Залежно від терміну гестації вони розподілені на групи та підгрупи:

I група – 48 жінок із ЗПП з терміном гестації від 23 до 27 тижнів, у тому числі – Ia підгрупа - 23 вагітних з терміном гестації 23-25 тижнів; Ib підгрупа – 25 вагітних з терміном гестації 26-27 тижнів. II група – 142 жінки із ЗПП з терміном гестації від 28 до 36 тижнів, у тому числі: Pa підгрупа – 38 вагітних з терміном гестації 28-30 тижнів; Pb підгрупа – 48 вагітних з терміном гестації 31-33 тижні; Pв підгрупа – 56 вагітних з терміном гестації 34-36 тижнів.

Додатково клініко-анамнестичний аналіз здійснено у 291 жінки з фізіологічним перебігом вагітності, що завершилась спонтанними вагінальними пологами у термін гестації 38-41 тиждень, які склали III групу (порівняння) (у 37 жінок здійснено додаткові біохімічні дослідження).

Критеріями включення у дослідження були: одноплідна вагітність; термін гестації від 23 тижнів до 36 тижнів + 6 днів; наявність ознак загрози передчасних пологів (переймоподібний біль внизу живота; наявність перейм, структурні зміни шийки матки); інформована згода на участь у дослідженні та обробку персональних даних. Не включались у дослідження при наявності показань з боку матері або плода для штучного переривання вагітності; вагітність, яка відбулася внаслідок допоміжних репродуктивних технологій.

Дослідження проводились з дотриманням принципів біоетики у відповідності з Гельсінською декларацією, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (1964-2000 рр.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), відповідних положень ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.) та законів України.

За даними амбулаторних карт та історії вагітності вивчали дані клініко-анамнестичні та лабораторні дані попередніх візитів згідно Наказу МОЗ України № 417 (від 15.07.2011) з ретельним вивченням анамнезу життя, гінекологічного та акушерського анамнезу. Загально-клінічне та гінекологічне дослідження здійснювали відповідно до Наказу МОЗ №624 (від 03.11.2008). Крім цього, виконували ультразвукове та доплерометричне дослідження фетоплацентарного комплексу, а також здійснювали трансвагінальну цервікометрію за допомогою ультразвукового апарату Voluson 730 (GE Healthcare, USA).

Додатково здійснено наступні біохімічні дослідження. Визначення рівня добової екскреції діоксифеніладаніну (ДОФА) та його метаболітів – дофаміну, норадреналіну, адреналіну проводили за допомогою колонкової хроматографії та флюориметрії на спектрофлюориметрі MPF-4A фірми «Хітачі» (Японія). Рівень серотоніну у плазмі крові оцінювали флюориметричним методом. Вміст 5-оксиіндолоцтової кислоти (5-ОІОК) у сечі визначали за реакцією з α -нітрозоб- β -нафтолом з утворенням забарвленої сполуки з максимумом поглинання при 525 нм. Рівень гістаміну в цільній крові визначали за флюоресценцією продуктів, що утворюються у реакції з ортофталевим діальдегідом. Для визначення активності гістамінази застосовували флюориметрії. Вміст 17-оксикортикостероїдів (17-ОКС) у добовій сечі оцінювали колориметрично при 410 нм за реакцією між фенілгідразиним та 17, 21-діоксиацетоновою групою стероїду після ферментативного гідролізу у кислому середовищі. Вміст у плазмі крові глютамінової та аспарагінової кислоти, гліцину оцінювали методом високо-ефективної рідинної хроматографії з флуоресцентною детекцією на аналізаторі

T-339 (Чехія). Для кількісної оцінки хроматограм використовували промислові стандартні розчини амінокислот виробництва фірми «Lachema». Для визначення вмісту γ -аміномасляної кислоти (ГАМК) у плазмі крові використовували метод іонообмінної хроматографії. Кількісно ГАМК визначали спектрофлюориметрично за реакцією з нінгідрином при довжині хвилі збудження 380 нм і флюоресценції 450 нм.

Для вивчення субпопуляційного складу лімфоцитів периферійної крові використовували стандартні набори на основі моноклональних антитіл проти антигенів (ТОВ НВЛ «Гранум», Україна) та методику виробника, що базується на реакції розеткоутворення з еритроцитами.

Вміст вільного та зв'язаного оксипроліну в сироватці крові визначали за методом, що ґрунтується на визначенні оптичної щільності червоного хромогену при його окисненні хлораміном Б та конденсації продуктів окислення з парадиметиламінобензальдегідом. Рівень сумарних глікозаміногліканів (ГАГ) у сироватці крові оцінювали орциновим методом.

Визначення концентрації альфа-1-антитрипсину (α 1-АТ) та альфа-2-макроглобуліну (α 2-МГ) в плазмі крові проводили комплексним методом з використанням субстрату N-бензоїл-L-аргінін-паранітроаніліду. Активність еластази (КФ 3.4.21.37) крові визначали імуноферментним методом за допомогою діагностичних тест-систем «Human Elastase ELISA» (Німеччина) і аналізатора імуноферментного Stat Fax 303 Plus.

Активність супероксиддисмутази (СОД) (КФ 1.15.1.1) еритроцитів оцінювали спектрофотометрично за ступенем гальмування відновлення нітросинього тетразолію супероксидними аніон-радикалами, при якому утворюються забарвлені сполуки. Оптичну щільність зразків вимірювали на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 540 нм. Активність каталази (КФ 1.11.1.6) у сироватці крові оцінювали за допомогою спектрофотометричного методу, що ґрунтується на реакції перекису водню з солями молібдену з утворенням стійкого забарвленого комплексу; інтенсивність забарвлення проб вимірювали при довжині хвилі 410 нм.

Активність глутатіонпероксидази (ГПО) (КФ 1.11.1.9) у сироватці крові визначали спектрофотометрично при 340 нм за швидкістю окислення відновленого глутатіону в присутності гідроперекису третинного бутилу. Рівень відновленого глутатіону оцінювали колориметрично при 412 нм за реакцією взаємодії тіолових груп з 5,5-дитіобіс-(2-нітро)-бензойною кислотою. Вміст церулоплазміну в сироватці крові визначали колориметричним методом при 530 нм, що ґрунтується на реєстрації оптичної щільності забарвлених продуктів, що утворюються в реакції окислення солянокислого парафенілендіаміну. Вміст дієнів у сироватці крові визначали спектрофотометричним методом при 233 нм з попередньою екстракцією ліпідів гептан-ізопропаноловою сумішшю. Вміст малонового діальдегіду (МДА) в сироватці крові

оцінювали методом, що ґрунтується на реакції з тіобарбітуровою кислотою за умов високої температури та кислого середовища з утворенням забарвленого триметинового комплексу з максимумом поглинання при 532 нм. Основи Шиффа (ОШ) екстрагували хлороформ-метанольною сумішшю з подальшим спектрофлюориметричним визначенням при довжині хвилі збудження 360 нм та довжині хвилі емісії 430 нм.

Метаболічний статус жінок оцінювали за вмістом у сироватці крові загального білка, сечовини, креатиніну, триацилгліцеролів, холестеролу, за активністю аспартату- і аланінамінотрансферази, лактатдегідрогенази, лужної фосфатази, креатинфосфокінази за допомогою автоматичного біохімічного аналізатору Cobas Integra 400 Plus фірми «Hoffman Le Roche» (Швейцарія). Контроль якості при виконанні досліджень здійснювали, використовуючи контрольні сироватки фірми «Roche» (Швейцарія).

Активність NO-синтази (NOS) визначали за кількістю нітрит-аніону. Активність eNOS обчислювали як різницю між загальною та індукованою активністю. Рівень нітрит-аніонів у депротейнізованій сироватці крові визначали за реакцією діазотування з реактивом Грісса (суміш рівних об'ємів 0,05 % N-нафтилетилендіаміну та 1 % сульфаніlamіду в оцтовій кислоті), в якій утворюється забарвлений діазопродукт з максимумом поглинання при 538 нм. Концентрацію S-нітрозотіолів (S-НТ) у сироватці крові оцінювали спектрофотометричним методом.

Вміст ендотеліну-1 визначали імуноферментним методом за допомогою тест-системи Amersham Pharmacia Biotech (Великобританія) та аналізатора Stat Fax-303 Plus (США). Рівень у сироватці крові плацентарного фактора росту (PlGF) та fms-подібної тирозинкінази (sFlt-1) визначали за допомогою імуноаналізатору електрохемілюмінесцентного Cobas e411.

Біохімічні дослідження проведені при консультативній допомозі професора кафедри біологічної хімії Харківського національного медичного університету, доктора медичних наук В.І. Жукова.

Для вивчення стану психоадаптаційних процесів застосовано методику незакінчених речень (МНР), яка дозволить охарактеризувати поведінку та психічний стан пацієнток, дати якісну оцінку рівнів конфліктності по відношенню до сім'ї, матері, батька, чоловіка, дітей, осіб протилежної статі, статевого життя, товаришів, знайомих, підлеглих, колег по роботі, вищестоячих осіб, а також до страхів, небезпек, відчуття провини по відношенню до себе, майбутнього, минулого тощо. При проведенні досліджень використовувалось анонімне анкетування. Оціночні показники поведінкових реакцій та психічного стану жінок аналізували за закінченими дописаними реченнями, піддаючи узагальненню відповідей по 15 групам (в кожній з яких було по чотири дописаних відповіді), які представляли собою віддзеркалення аналітико-синтетичної діяльності кори головного мозку, стану поведінкових і психічних порушень.

Кількісні показники перевіряли на нормальність за допомогою критерію Колмагорова–Смирнова. При нормальному для порівняння результатів застосовували параметричні критерії оцінювання: порівнювали середні арифметичні зі стандартним відхиленням (за допомогою критерію Стьюдента). При ненормальному розподілу порівнювали медіану (M) з 25 (Q₂₅) та 75 (Q₇₅) квантилем із застосуванням критерію Манна–Уїтні.

Для аналізу якісних показників застосовували критерій χ^2 або точний критерій Фішера. Результати вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Для виявлення факторів ризику передчасних пологів розраховували відносний ризик. Для оцінювання ймовірності передчасних пологів застосовували метод дискримінантних функцій. Для виокремлення найбільш суттєвих поведінкових та психогенних факторів, що мають вплив на механізми формування передчасних пологів, використовували метод багатомірного статистичного аналізу, положення регресійного та факторного аналізу, реалізованих за допомогою прикладних програм.

Отриману під час дослідження інформацію оброблено за допомогою пакету SPSS for Windows Release 19,0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, ліцензія № 15G09207000A) та програми MedCalc (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium) v. 9.6.4.0.

Результати досліджень та їх обговорення. У ході проведених досліджень було встановлено, що у жінок з передчасними пологами у термін 23-36 тижнів по відношенню до жінок з неускладненою вагітністю та пологами відбувається виразне зниження функціональної активності та резервної спроможності симпатoadреналової системи, що свідчить про зрив адаптаційних механізмів, спрямованих на збереження вагітності (табл. 1, рис. 1). У жінок з перериванням вагітності в термін 23-27 тижнів порушення функціонального стану симпатoadреналової системи при порівнянні з жінками з фізіологічним перебігом вагітності характеризуються перевищенням активності нервової складової над гормональною в її діяльності, прискоренням інтенсивності синтезу на етапі ДОФА-дофамін, зниженням інтенсивності синтезу та секреції норадреналіну та адреналіну; у жінок з перериванням вагітності в термін 28-36 тижнів – перевищенням активності гормональної складової над нервовою, прискоренням інтенсивності синтезу та секреції дофаміну і норадреналіну, зменшенням інтенсивності синтезу на етапі норадреналін-адреналін.

У жінок з перериванням вагітності в термін 23-25 тижнів по відношенню до жінок з фізіологічним перебігом вагітності, що завершилась пологами без ускладнень у термін 38-41 тиждень, відбувається виснаження функціональної активності стрес-лімітуючої серотонінергічної системи, що підтверджується вірогідним ($p < 0,001$) зниженням вмісту у плазмі крові серотоніну (на 36 %) на тлі незмінного рівня екскреції з сечею 5-ОІОК і свідчить про зрив адаптаційних механізмів, спрямованих на збереження вагітності (рис. 2).

Вміст ДОФА та його метаболітів у сечі жінок груп спостереження (Me (Q₂₅; Q₇₅))

Показник	I група, n=48		II група, n=142			III група, n=37
	Ia, n=23	Iб, n=25	IIa, n=38	IIб, n=48	IIв, n=56	
ДОФА, нМ/добу	171,2 (152,2; 187,1) ¹		406,0 (346,5; 460,2) ^{1,2}			804,0 (728,1; 871,0)
	153,9 (143,7; 160,9) ¹	186,9 (178,5; 195,5) ¹	311,5 (306,1; 320,6) ¹	379,7 (354,1; 403,2) ¹	471,4 (445,1; 493,9) ¹	
Дофамін, нМ/добу	1177,3 (1149,1; 1192,0) ¹		1390,0 (1350,2; 1427,8) ^{1,2}			2101,9 (2029,7; 2171,1)
	1193,3 (1180,8; 1198,0) ¹	1149,2 (1145,8; 1160,2) ¹	1361,9 (1357,2; 1370,7) ¹	1423,7 (1394,2; 1453,8) ¹	1345,7 (1325,5; 1422,7) ¹	
Норадреналін, нМ/добу	98,8 (77,1; 109,0) ¹		192,7 (167,1; 212,3) ^{1,2}			240,7 (223,2; 250,1)
	75,4 (71,0; 86,0) ¹	108,4 (104,6; 117,1) ¹	149,2 (144,8; 154,2) ¹	177,8 (171,7; 188,4) ¹	215,8 (206,4; 230,0) ¹	
Адреналін, нМ/добу	14,0 (12,4; 16,3) ¹		56,2 (46,9; 63,5) ^{1,2}			48,4 (44,4; 53,2)
	12,3 (11,3; 12,8) ¹	16,3 (14,9; 17,6) ¹	42,2 (41,2; 43,7) ¹	51,0 (48,3; 54,7) ¹	64,1 (61,4; 68,2) ¹	

Примітки. ¹ – відмінності від III групи статистично значимі на рівні $p < 0,05-0,001$; ² – відмінності між I та II групами статистично значимі на рівні $p < 0,05-0,001$.

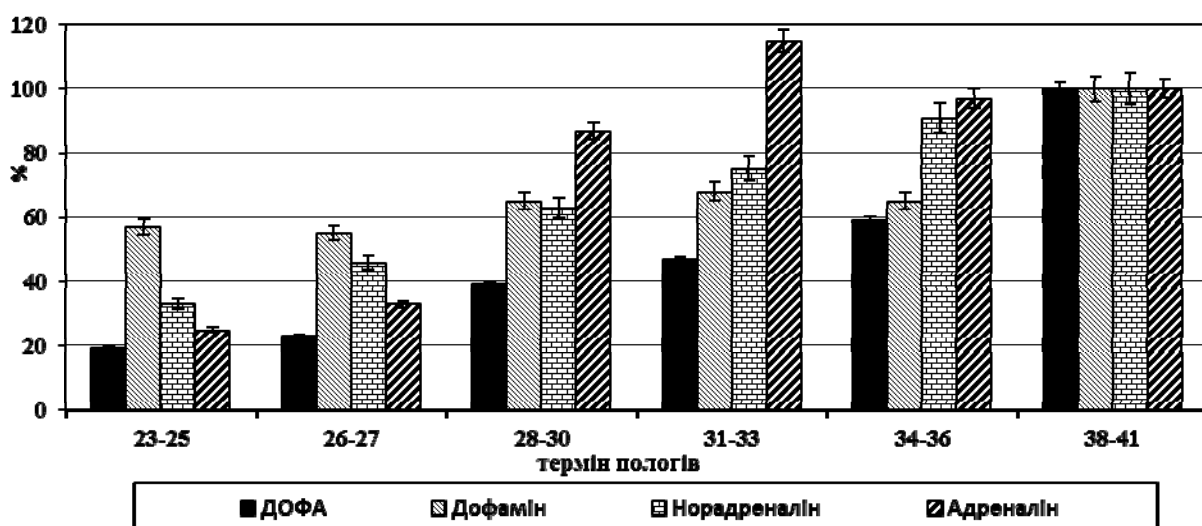


Рис. 1. Динаміка змін вмісту катехоламінів та їх попередника ДОФА у добовій сечі обстежених жінок з передчасними пологами на різних термінах у відсотковому відношенні до жінок з неускладненою вагітністю (вміст у III групі жінок прийнятий за 100 %)

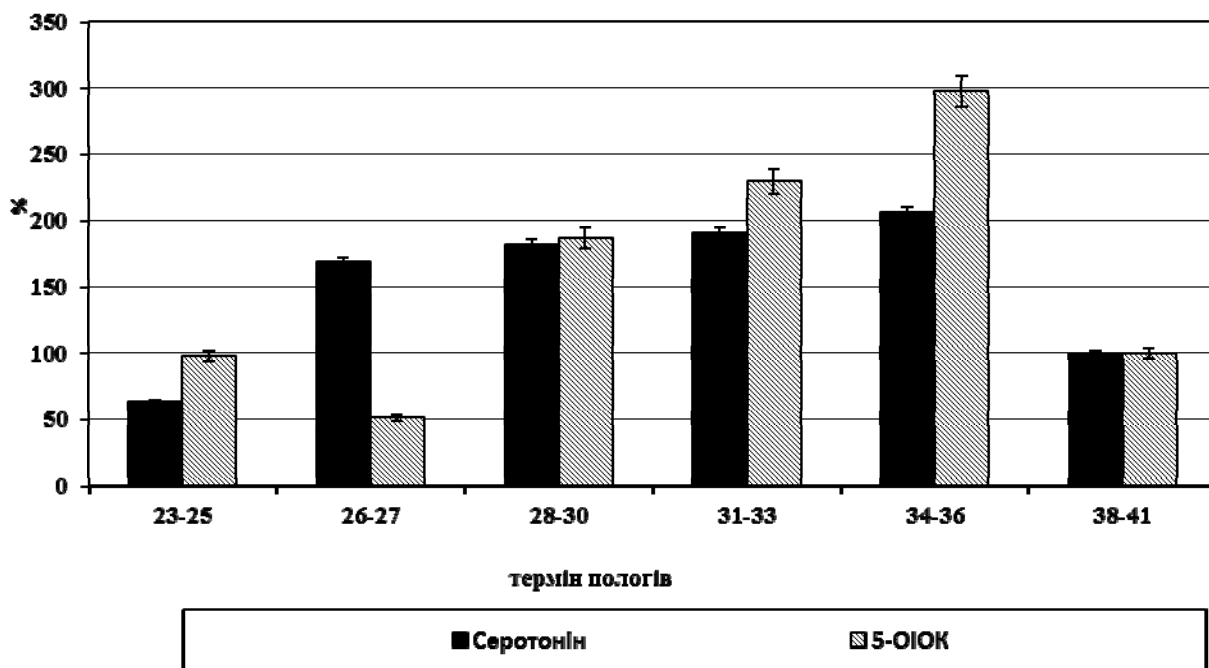


Рис. 2. Динаміка змін вмісту у плазмі крові серотоніну та рівня добової екскреції з сечею 5-ОІОК у жінок з передчасними пологами на різних термінах у відсотковому відношенні до жінок з неускладненою вагітністю (вміст у III групі жінок прийнятий за 100 %)

У жінок з перериванням вагітності в терміні 26-27 тижнів – відбувається напруження функціональної активності стрес-лімітуючої серотонінергічної системи, що підтверджується вірогідним ($p < 0,001$) підвищенням вмісту у плазмі крові серотоніну (на 69 %) на тлі вірогідного ($p < 0,001$) зниження рівня екскреції з сечею 5-ОІОК (на 49 %) (рис. 2). У жінок з перериванням вагітності в термін 28-36 тижнів спостерігається підвищення функціонального стану серотонінергічної системи, що підтверджується збільшенням ($p < 0,001$) у плазмі крові вмісту серотоніну (в середньому на 95 %) на тлі суттєвого збільшення рівня екскреції з сечею 5-ОІОК (на 145 %) і відбувається ймовірно з метою гальмування надмірного збудження стрес-реалізуючих систем (рис. 2). Виявлені зміни стану серотонінергічної системи у вагітних жінок свідчать про порушення механізмів адаптації та можливість сприяння розвитку передчасних пологів і погіршенню внутрішньоутробного стану плода внаслідок властивості серотоніну до збудження гладком'язових волокон судинної стінки і матки.

У жінок з перериванням вагітності в термін 23-27 тижнів, по відношенню до жінок з фізіологічним перебігом вагітності розвивається неповноцінність системи крові «гістамін-гістаміназа», що підтверджується суттєвим підвищенням ($p < 0,001$) вмісту у крові біогенного моноаміну (в 8,5 рази) на тлі суттєвого зниження активності ферменту його інактивування (в 19,0 рази) (табл. 2). У жінок з перериванням вагітності, що завершилась пологами в термін 28-30 тижнів відбувається вірогідне ($p < 0,001$) підвищення концентрації у крові гістаміну (на 241 %) при зниженні активності гістамінази (на 93 %)

по відношенню до контролю, та така ж динаміка змін у більшості пацієток підгрупи по відношенню до діапазону референтних значень, що свідчить про деяке виснаження системи «гістамін-гістаміназа» з ознаками превалювання синтезу біогенного аміну над його інактивуванням.

Таблиця 2

Вміст гістаміну та активність гістамінази в крові жінок груп спостереження (Me (Q25; Q75))

Показник	I група, n=48		II група, n=142			III група, n=37
	Ia, n=23	Iб, n=25	IIa, n=38	IIб, n=48	IIв, n=56	
Гістамін, мкМ/л	18,7 (10,2; 26,5) ¹		5,85 (3,20; 9,81) ^{1,2}			2,25 (0,98; 3,22)
	21,3 (13,8; 33,2) ¹	12,7 (7,70; 21,4) ¹	7,95 (4,50; 10,9) ¹	7,40 (3,41; 10,2) ¹	4,25 (0,98; 3,22) ¹	
Гістаміназа, мкМ/(год×л)	1,51 (0,96; 2,08) ¹		6,75 (3,27; 10,6) ^{1,2}			32,1 (20,0; 42,4)
	1,60 (0,96; 2,21) ¹	1,44 (0,90; 1,93) ¹	1,53 (1,08; 3,34) ¹	9,04 (5,02; 12,1) ¹	8,45 (5,68; 12,3) ¹	

Примітки. ¹ – відмінності від III групи статистично значимі на рівні $p < 0,05-0,001$; ² – відмінності між I та II групами статистично значимі на рівні $p < 0,05-0,001$.

У підгрупах жінок з пізнім недоношуванням вагітності, що завершилась пологами у термін від 31-33 та 34-36 тижнів, визначається вірогідне ($p < 0,001$) підвищення у крові рівня гістаміну (на 232 % та 99 % відповідно) при зниженні активності гістамінази (в середньому на 70 %) по відношенню до контролю, але на тлі перевищення верхнього значення референтних діапазонів для цих показників у більшості пацієток підгруп, що свідчить про активування як синтезу гістаміну, так й процесу його руйнування, і має у цілому адаптивний характер.

У жінок з перериванням вагітності в ранні та пізні терміни підвищується глюкокортикоїдна функція кори надниркових залоз, що підтверджується збільшенням рівня екскреції з сечею 17-ОКС та відображає напруженість стрес-реалізуючої ланки системи адаптації (табл. 3).

У жінок з перериванням вагітності в ранні терміни – 23-27 тижнів по відношенню до жінок з фізіологічним перебігом вагітності, що завершилась пологами без ускладнень у термін 38-41 тиждень, розвивається дисбаланс між збуджувальними та гальмівними механізмами з ознаками недостатності захисного гальмування, що підтверджується підвищенням вмісту у плазмі крові глутамату (на 35 %), аспартату (на 40 %) на тлі зниження вмісту ГАМК (на 50 %) і гліцину (на 80 %) (табл. 3). У жінок з перериванням вагітності в пізні терміни – 28-30 тижнів виникає дисбаланс з ознаками недостатності захисного гальмування, що підтверджується незначним невірогідним підвищенням вмісту у плазмі крові глутамату та аспартату на тлі зниження вмісту ГАМК (на 33 %) і гліцину (на 75 %). У жінок з перериванням вагітності в пізні терміни –

31-36 тижнів дисбаланс між збуджувальними та гальмівними механізмами характеризується ознаками включення компенсаторних механізмів захисного гальмування, що підтверджується підвищенням вмісту у плазмі крові ГАМК (на 50 %) при підвищенні рівня глутамату (на 43 %), зниженні рівня гліцину (на 22 %) та практично незмінному рівні аспартату (табл. 3).

Таблиця 3

Вміст глутамінової та аспарагінової кислоти в плазмі крові жінок груп спостереження (Me (Q25; Q75))

Показник	I група, n=48		II група, n=142			III група, n=37
	Ia, n=23	Iб, n=25	IIa, n=38	IIб, n=48	IIв, n=56	
17-ОКС, мкМ/добу	43,1 (35,6; 51,5) ¹		29,5 (23,4; 37,9) ^{1,2}			20,9 (19,0; 29,3)
	44,9 (38,7; 54,8) ¹	40,6 (35,3; 45,9) ¹	34,4 (25,2; 45,7) ¹	29,5 (24,6; 36,8) ¹	28,6 (22,8; 36,9) ¹	
Глутамінова кислота, мкМ/л	253,4 (193,6; 304,2) ¹		246,5 (190,0; 316,5) ¹			198,0 (147,8; 235,7)
	278,2 (221,4; 300,0) ¹	239,2 (179,1; 309,3) ¹	189,4 (158,9; 233,8)	273,2 (196,9; 326,3) ¹	277,4 (227,7; 324,2) ¹	
Аспарагінова кислота, мкМ/л	52,8 (45,1; 75,9) ¹		38,4 (29,8; 44,4) ²			40,5 (30,5; 50,6)
	60,8 (44,6; 80,4) ¹	51,4 (45,3; 60,5) ¹	40,3 (33,2; 50,3)	39,1 (29,8; 44,4)	36,1 (28,1; 40,7) ¹	
ГАМК, нг/мл	9,22 (7,40; 11,3) ¹		22,2 (15,5; 30,5) ^{1,2}			18,4 (15,6; 20,9)
	8,32 (6,61; 11,8) ¹	9,50 (7,72; 11,1) ¹	11,8 (9,70; 14,3) ¹	23,1 (19,9; 29,5) ¹	30,4 (24,4; 34,3) ¹	
Гліцин, мкМ/л	94,5 (83,0; 116,5) ¹		332,4 (157,1; 448,0) ^{1,2}			490,3 (435,1; 555,3)
	90,0 (83,0; 120,2) ¹	95,1 (83,3; 115,0) ¹	107,3 (87,0; 147,2) ¹	352,5 (224,5; 405,2) ¹	452,0 (371,2; 514,2) ¹	

Примітки. ¹ – відмінності від III групи статистично значимі на рівні $p < 0,05-0,001$; ² – відмінності між I та II групами статистично значимі на рівні $p < 0,05-0,001$.

Значне превалювання у жінок з перериванням вагітності в ранні та пізні терміни по відношенню до жінок з фізіологічним перебігом вагітності механізмів збудження над механізмами гальмування, підтверджене збільшенням коефіцієнта співвідношення (глутамат+аспартат)/(ГАМК+гліцин), свідчить про порушення механізмів адаптації та можливість сприяння розвитку передчасних пологів і погіршенню внутрішньоутробного стану плода внаслідок зачіпання центральних механізмів спастичних реакцій матки.

Зміни стану нейроендокринної регуляції у жінок з передчасними пологами тісно переплітаються зі зміною поведінкових реакцій, психічного стану та

аналітико-синтетичної діяльності вищих відділів ЦНС. Результати дослідження показали, що сумарний індекс психічного стану (Т) у жінок з передчасними пологами становив 9,7 од., тоді як у групі жінок з фізіологічним перебігом вагітності – 1,617, що свідчить про суттєву різницю поведінкових реакцій та психічного стану у порівняльних групах. При цьому провідними конфліктними соціально-середовищними факторами виявились: відношення до життя, вищестоящих осіб, друзів, знайомих, а також до минулого та майбутнього, до життєвих цінностей та мети в житті. Такі показники як оцінка відношення до родини, чоловіків, жінок, підлеглих, співробітників, самого себе, батька, матері, братів і сестер не здійснювало суттєвого впливу на індекс психічного стану та поведінкові реакції жінок з передчасними пологами. Необхідно зазначити, що майже 50 % пацієток акцентувало увагу на постійні страхи. Досить високим був відсоток осіб з усвідомленням провини – 39,1 %; тоді як 71,9 % – були байдужими до свого життя; 68,8 % – байдужими до вищестоящих осіб на роботі, при навчанні у вузах, коледжах; 79,7 % і 65,6 % – не цікавило минуле та майбутнє; 78,1 % – не цікавили друзі та знайомі; у 65,6 % – не сформувалися життєві цінності.

У жінок групи порівняння в 13 разів менше було байдужих відповідей по відношенню до родини, у 6,3 рази – до чоловіків і жінок, у 6,6 рази – до життя, у 8,7 рази – до вищестоящих осіб, у 5 разів – до підлеглих, у 4,2 рази – до співробітників, у 6,9 рази – до самого себе. Слід зазначити, що байдужих відповідей по відношенню до минулого було у 25,5 разів менше, ніж у групі жінок з передчасними пологами, а до майбутнього – у 10,5 разів. Байдужих відповідей було менше до батька (у 4,5 рази), матері (у 6 разів), друзів і знайомих (у 10 разів), а також до страхів (у 9 разів), усвідомлення провини (у 12,5 разів), життєвих цінностей та мети (у 21 раз) порівняно з групою жінок з передчасними пологами. Аналіз рівнів конфліктності свідчить про тісний зв'язок соціально-середовищних і соціально-економічних факторів з механізмами формування і перебігу передчасних пологів у жінок, що підтверджується порушенням поведінкових реакцій, психічного стану та аналітико-синтетичної діяльності вищих відділів ЦНС. Це визначає обґрунтування, втілення та використання психопрофілактичних заходів з метою корекції конфліктності у пацієток на самих ранніх термінах вагітності. Провідними та прогностично значущими соціально-середовищними факторами, що впливають на розвиток передчасних пологів, є показники відношення між рідними та близькими людьми, тоді як інші показники конфліктності виконують роль уточнювальних поправок і є наслідком поведінкових реакцій та психічного стану, що свідчить про важливу роль аналітико-синтетичної діяльності кори головного мозку у формуванні механізмів розвитку передчасних пологів.

Крім цього, у жінок із загрозою передчасних пологів в ранні та пізні терміни по відношенню до жінок з фізіологічним перебігом вагітності, що завершилась пологами без ускладнень у термін 38-41 тиждень, відбуваються зміни функціональної активності лімфоцитів за активаційними маркерами з мані-

фестуючими ознаками підвищення цитотоксичних CD3+CD8+-лімфоцитів і зниження імунорегуляторного індексу CD4+/CD8+, здатними негативно впливати на плаценту та плід (рис. 3).

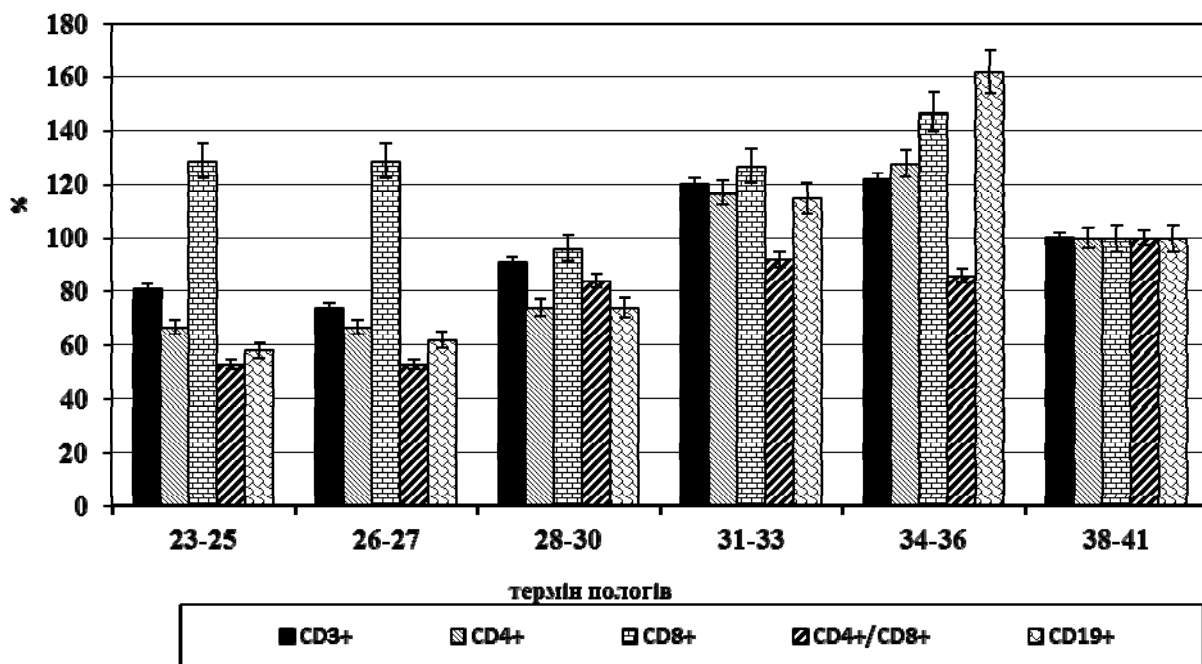


Рис. 3. Динаміка вмісту субпопуляцій лімфоцитів у периферичній крові жінок з передчасними пологами на різних термінах у відсотковому відношенні до жінок з неускладненою вагітністю (вміст у III групі жінок прийнятий за 100 %)

У жінок з перериванням вагітності у термін 23-30 тижнів по відношенню до жінок з фізіологічним перебігом вагітності, що завершилась пологами без ускладнень в термін 38-41 тиждень відзначається наявність імунологічних порушень на користь активації цитотоксичних Т-лімфоцитів (на 29 %, $p < 0,001$) при пригніченні Т-хелперів (на 31 %, $p < 0,001$) та проліферативної активності В-лімфоцитів (на 36 %, $p < 0,001$). У жінок з перериванням вагітності в пізні терміни – 31-36 тижнів активація цитотоксичних Т-лімфоцитів (на 40 %, $p < 0,001$) відбувається на тлі активації Т-хелперів (на 23 %, $p \leq 0,005$) та В-лімфоцитів (на 50 %, $p < 0,001$) (рис. 3). Виявлені порушення в імунній системі жінок з передчасними пологами в ранні та пізні терміни призводять до змін імунологічної відповіді та компенсаторно-приспосувальних механізмів, виявлення та усунення яких дозволять підвищити ймовірність виношування вагітності.

Також у жінок з передчасними пологами у терміні 23-27 тижнів у сполучній тканині відбувається переважання катаболічних процесів над анаболічними, що підтверджується підвищенням у сироватці крові рівня сумарних ГАГ (на 13 %, $p = 0,0123$), одночасним підвищенням рівня зв'язаного (на 29 %, $p < 0,001$) і вільного (на 81 %, $p < 0,001$) оксипроліну на тлі зниження ($p < 0,001$) коефіцієнта їх співвідношення на 30 %. У жінок з пізнім недоношуванням вагітності, що завершилась пологами у термін 28-36 тижнів, по відношенню до жінок з фізіо-

логічним перебігом вагітності спостерігається переважання анаболічних процесів над катаболічними, що підтверджується зниженням у сироватці крові рівня сумарних ГАГ (на 10 %, $p < 0,001$), одночасним підвищенням рівня зв'язаного (на 138 %, $p < 0,001$) і вільного (на 38 %, $p < 0,001$) оксипроліну на тлі підвищення ($p < 0,001$) коефіцієнта їх співвідношення на 48 % (рис. 4). Виявлені зміни метаболізму сполучної тканини у вагітних жінок свідчать про порушення адаптаційно-компенсаторних механізмів та можливість сприяння розвитку передчасних пологів і погіршенню внутрішньоутробного стану плода.

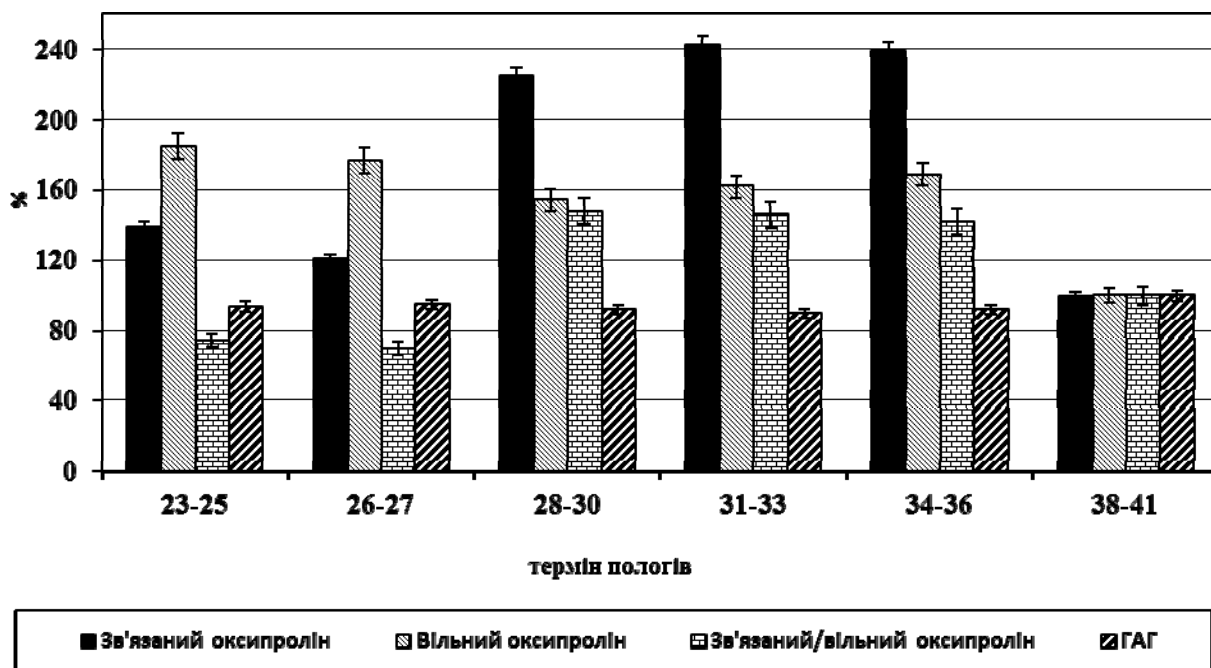


Рис. 4. Динаміка вмісту оксипроліну та глікозаміногліканів у сироватці крові жінок з передчасними пологами на різних термінах у відсотковому відношенні до жінок з неускладненою вагітністю (вміст у III групі жінок прийнятий за 100 %)

У жінок з передчасними пологами в термін 23-27 тижнів по відношенню до жінок з фізіологічним перебігом вагітності, що завершилась пологами без ускладнень в термін 38-41 тиждень, відмічається порушення динамічної рівноваги між активністю ендогенних протеолітичних ензимів і вмістом їх інгібіторів, що підтверджується вірогідним ($p \leq 0,001$) підвищенням активності нейтрофільної еластази в середньому на 46 % на тлі підвищення концентрації у плазмі крові $\alpha 1$ -антитрипсину на 36 % та зниження концентрації $\alpha 2$ -макроглобуліну на 30 %. У жінок з перериванням вагітності в термін 28-36 тижнів по відношенню до жінок контрольної групи зміна показників менш виражена: підвищення нейтрофільної еластази становить в середньому 25 % ($p < 0,001$) та плазмової концентрації $\alpha 1$ -антитрипсину 21 % ($p = 0,006$) при зниженні концентрації $\alpha 2$ -макроглобуліну на 13 % ($p = 0,142$). Найбільш виражена напруженість протеолітичних процесів у бік переважання протеїназної активності виявлена

у жінок з передчасними пологами у термін 26-30 тижнів, що підтверджується вірогідним ($p \leq 0,014$) по відношенню до контролю підвищенням коефіцієнта співвідношення активності нейтрофільної еластази до суми концентрацій інгібіторів $\alpha 1$ -АТ і $\alpha 2$ -МГ у середньому на 32 % (рис. 5). Дисбаланс у системі «протеїнази-інгібітори протеїназ» складає одну із ланок патогенезу невиношування вагітності й може сприяти у комплексі з іншими розвитку ускладнень.

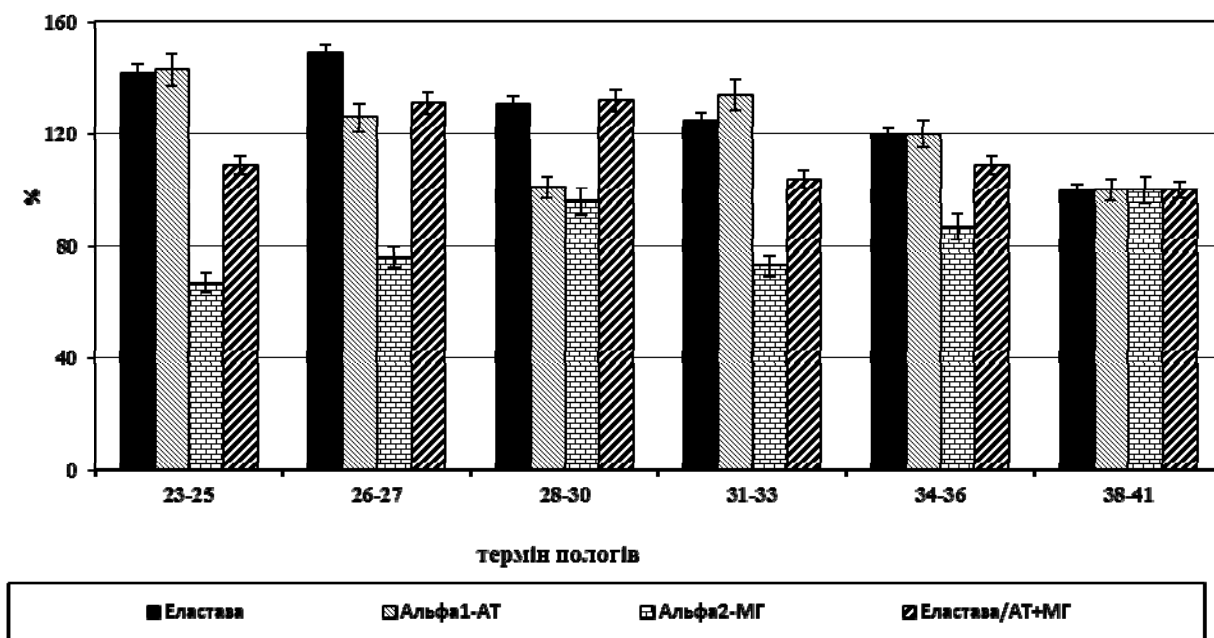


Рис. 5. Динаміка показників протеїназно-інгібіторної системи у плазмі крові жінок з передчасними пологами на різних термінах у відсотковому відношенні до жінок з неускладненою вагітністю (вміст у III групі жінок прийнятий за 100 %)

У жінок із загрозою спонтанного переривання вагітності виникає дисбаланс у метаболічному статусі з розвитком гіпопротеїнемії, гіпоуремії, гіпокреатинінемії, суттєвим падінням активності амінотрансфераз, лужної фосфатази при підвищенні активності ЛДГ, змін у ліпідному спектрі.

Крім цього, при загрозі ПП в терміні 23-36 тижнів виникає дисбаланс у роботі антиокислювачів першої та другої лінії антиокислювального захисту, що провокує генерування надлишкової кількості активних форм кисню, ініціюючих процеси ліпопероксидації з суттєвим утворенням малонового діальдегіду. У жінок з перериванням вагітності в ранні терміни 23-27 тижнів по відношенню до жінок з фізіологічним перебігом вагітності спостерігається напруження в антиокислювальному захисті з суттєвим посиленням процесів ліпопероксидації, що підтверджується зниженням в крові активності СОД (на 34 %), вмісту ВГ (на 20%) на тлі підвищення рівня ЦП (на 87%), дієнів (на 30%), МДА (на 178%), ОШ (на 28%) при неоднозначній зміні активності каталази (підвищення на 28% у термін 23-25 тижнів, зниження на 16% у термін 26-27 тижнів). У жінок з перериванням вагітності в пізні терміни 28-36 тижнів

при порівнянні з жінками з фізіологічним перебігом вагітності спостерігається включення компенсаторних реакцій антиокислювального захисту на тлі підвищення процесів ліпопероксидації, що підтверджується підвищенням в крові активності СОД (на 17 %), ГПО (на 24%), вмісту ВГ (на 18%), ЦП (на 117%), дієнів (на 55%), МДА (на 106%), ОШ (на 18%) при зниженні активності каталази (на 45 %).

Також встановлено, що у жінок з загрозою ПП на ранніх і пізніх термінах формується дисфункція ендотелію внаслідок виявленого дисбалансу між продукуванням вазоактивних та ангіогенних факторів на тлі переважання прооксидантного впливу над антиокислювальними ефектами. У ранньому терміні виникає зсув регуляторних впливів у бік вазоконстрикторів, що підтверджується суттєвим зростанням в сироватці крові концентрації ендотеліну-1 (на 96 %, $p < 0,001$), зниженням активності eNOS (на 28 %, $p < 0,001$) при підвищенні iNOS (на 32%, $p < 0,001$), зменшенням утворення стабільних метаболітів NO – нітрит / нітрат-аніонів (на 39 та 47 %, $p < 0,001$) при підвищенні утворення активних метаболітів – S-НТ (на 50 %, $p < 0,001$). У пізньому терміні метаболічні перетворення NO та синтез ендотеліну-1 мають компенсаторний характер, що в комплексі з іншими регуляторними молекулярно-клітинними механізмами дозволяє пролонгувати вагітність, хоча її перебіг характеризується загрозою переривання: зниження активності eNOS становить 13 % ($p = 0,131$), підвищення активності iNOS – 34 % ($p < 0,001$), концентрації S-НТ – 25 %, ($p < 0,001$), нітритів / нітратів – 28 та 17 % ($p < 0,001$), а ендотеліну-1 – 58 % ($p < 0,001$) (рис. 6).

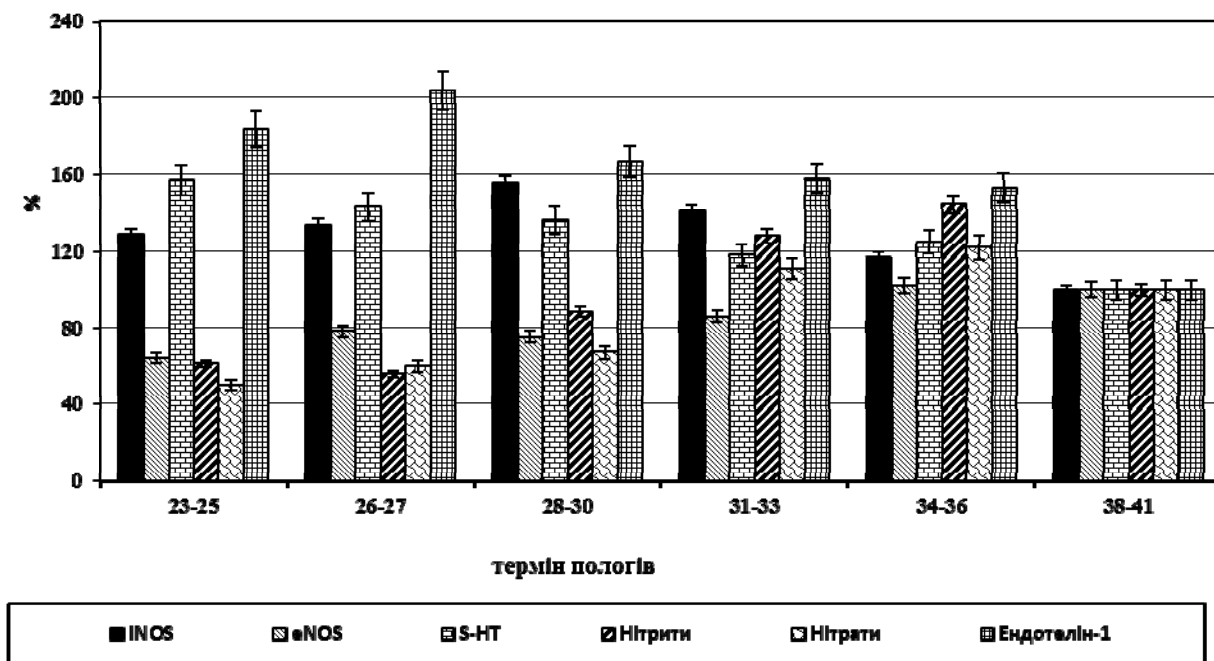


Рис. 6. Динаміка показників системи «нітрогену оксид-ендотелін» у жінок з передчасними пологами на різних термінах у відсотковому відношенні до жінок з неускладненою вагітністю (вміст у III групі жінок прийнятий за 100 %)

Крім цього, на ранніх і пізніх термінах порушується ангиогенний баланс у бік антиангиогенних факторів, що переконливо підтверджується зниженням концентрації в крові проангиогенного PlGF (в середньому на 67 %, $p < 0,001$) на тлі суттєвого підвищення концентрації антиангиогенного фактору sFlt-1 (на 111 %, $p < 0,001$) зі значним збільшенням величини ангиогенного коефіцієнту (sFlt-1/ PlGF) (рис. 7). Підвищення експресії рецептора sFlt-1 у жінок з передчасними пологамі інгібує функціональну активність PlGF, що призводить до неповноцінного ремоделювання судин в плаценті.

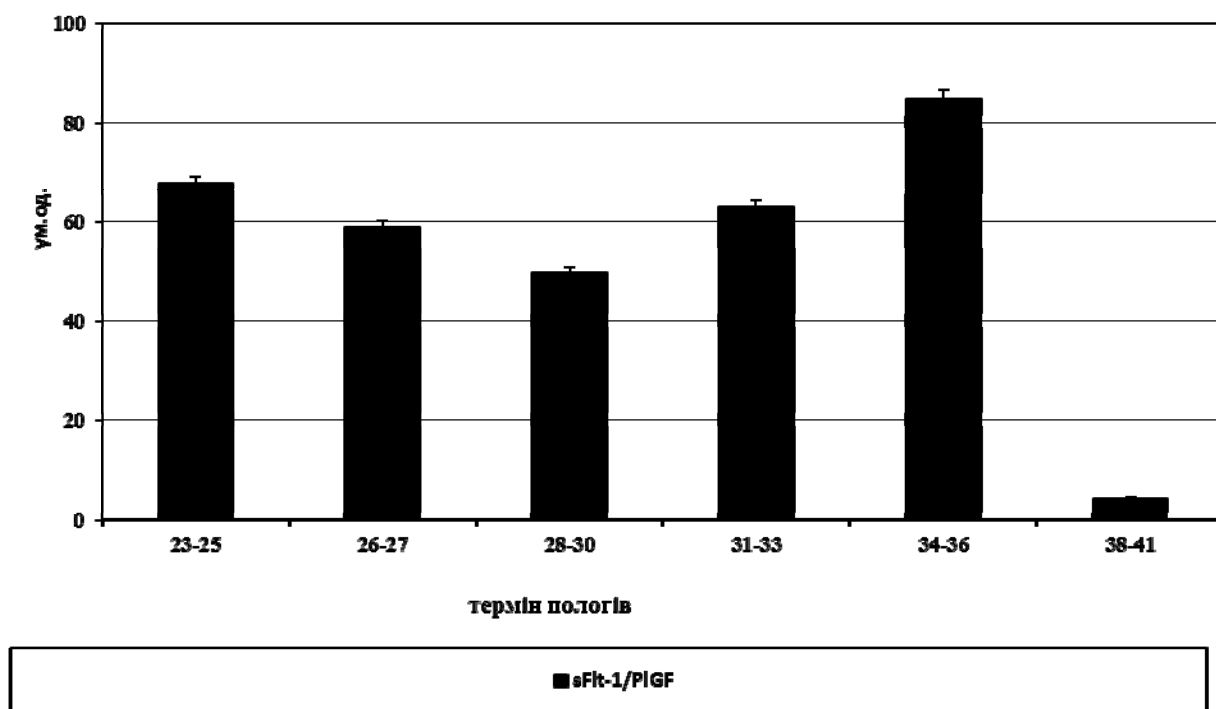


Рис. 7. Динаміка значень ангиогенного коефіцієнта (ум. од.) у жінок з передчасними пологамі у відсотковому відношенні до жінок з неускладненою вагітністю (вміст у III групі жінок прийнятий за 100 %)

Для прогнозування передчасних пологів найпростішою є оцінка клініко-анамнестичних показників, яка дозволяє здійснити попередній прогноз передчасних пологів. Для I групи жінок із загрозою переривання вагітності у 23-27 тиж. гестації найбільш значимими були вживання алкоголю (RR = 22,376; 95% ДІ 11,509-43,501); тютюнопаління (7,727; 95% ДІ 4,724-12,637); ускладнення вагітності – загроза викидня в I триместрі (8,849; 95% ДІ 5,025-15,585); ранній гестоз (7,223; 95% ДІ 4,718-11,059) та плацентарна дисфункція (1,846; 95% ДІ 1,396-2,441); передчасні пологи (5,317; 95% ДІ 3,317-8,523). Досить великий ризик спостерігався при наявності екстрагенітальних захворювань – від 3,168 до 5,007. У II групі жінок ці фактори також мали значення, але відносний ризик був меншим, а у окремих показників (захворювання органів травлення та артифіціальний аборт) у цьому терміні гестації відносний ризик був статистично не значимим.

Обчислення методом дискримінантних функцій значень діагностичних коефіцієнтів дозволило виявити 6 суттєвих факторів та їх канонічні коефіцієнти для визначення результату вагітності в ранні терміни (сечовина, креатинін, загальний білок, залізо, нітрат-аніони магнію та ЛДГ). При застосуванні отриманої дискримінантної функції точність прогнозу склала 95,6%, що свідчить про достатню ефективність запропонованої моделі. Також для прогнозування передчасних пологів застосовано ще два інформативних маркери: вкорочення шийки матки за даними ультразвукової цервікометрії менше 30 мм, а також співвідношення sFlt-1/ PlGF більше 50 у.о. Виявилось, що ВР передчасних пологів у пацієток з позитивними результатами біофізичного і біохімічного маркерів передчасних пологів був 8,134 (95% довірчий інтервал – 3,844-17,213). При цьому, відмічено однакоvu чутливість 97,7% і специфічність 97,7%. Це свідчило про високу точність зазначеної методики скринінгу.

Подальша тактика визначається отриманими в результаті прогнозування результатами – при високій ймовірності передчасних пологів потрібні лікувально-профілактичні дії. В цілому пролонгувати вагітність вдалося у 36 (41%) з 88 вагітних із загрозою передчасних пологів. Найбільшу ефективність виявлено при комбінованому застосуванні серкляжу та інтравагінального прогестерона, яке дозволило пролонгувати вагітність до 37-41 тиж. у 50% випадків, скоротити частоту ранніх передчасних пологів до 21%, а пізніх передчасних пологів до 29%. Комбіноване застосування серкляжу та песарію виявилось менш ефективним – ранні та пізні передчасні пологі відбулися частіше – по 30%. Менш ефективними виявилось ізольоване застосування запропонованих методів, але ці відмінності виявились статистично не значущими ($p > 0,05$ за критерієм χ^2), тому можна говорити лише про тенденцію до збільшення ефективності профілактики комбінованими методами (табл. 4).

Таблиця 4

Ефективність методів профілактики передчасних пологів

Група вагітних	Термін пологів (n/%)		
	23-31 тижень	31-36 тижнів	37-41 тиждень
Фізіологічна вагітність (I група), n=40	–	3 (8 %)	37 (92 %)
Серкляж (II група), n=14	4 (29 %)	5 (36 %)	5 (36 %) ¹
Песарій (III група), n=26	6 (23 %)	10 (38 %)	10 (38 %) ¹
Інтравагінальний прогестерон (IV група), n=24	5 (21 %)	9 (37 %)	10 (42 %) ¹
Серкляж + песарій (V група), n=10	3 (30 %)	3 (30 %)	4 (40 %) ¹
Серкляж + прогестерон (VI група), n=14	3 (21 %)	4 (29 %)	7 (50 %) ¹

Примітка. 1- різниця з I групою достовірна ($p < 0,05$ за критерієм χ^2).

Таким чином, проведені дослідження дозволили виявити провідні ланки патогенезу передчасних пологів, клініко-анамнестичні фактори ризику та моделі прогнозування, засновані на лабораторних та інструментальних показниках. Їх застосування сприяє виявленню жінок з високим ризиком передчасних пологів та своєчасно застосувати патогенетично обґрунтовані методи їх профілактики та майже у половині випадків пролонгувати вагітність до 37-41 тиж. гестації. До подальших перспектив досліджень слід віднести створення диференційованого підходу на підставі розширення показників, які мають бути використані у програмі скринінгу, до використання профілактичних заходів. Це дозволить більш чітко деталізувати покази до використання кожного з них або їх комбінацій.

ВИСНОВКИ

Дисертацію присвячено актуальній проблемі сучасного акушерства – прогнозуванню та профілактиці передчасних пологів. За результатами комплексних клініко-анамнестичних, лабораторних та інструментальних досліджень встановлено:

1. Провідними факторами ризику передчасних пологів у ранній (23-27 тиж.) та пізній (28-36 тиж. + 6 дн.) терміни гестації є зменшена вага, наявність хронічних запальних захворювань матки, передчасні пологи та артифіціальні аборти в анамнезі, наявність ускладнень даної вагітності (ранній гестоз, загроза викидня в I триместрі та плацентарна дисфункція), наявність анемії, артеріальної гіпертензії, куріння та вживання алкоголю.

2. У жінок з передчасними пологами у термін 23-27 тиж. відбувається прискорення інтенсивності синтезу на етапі ДОФА-дофамін, зниження інтенсивності синтезу та секреції норадреналіну та адреналіну; напруження функціональної активності стрес-лімітуючої серотонінергічної системи з підвищенням вмісту у плазмі крові серотоніну (на 69 %, $p < 0,001$) на тлі зниження рівня екскреції з сечею 5-ОІОК (на 49 %, $p < 0,001$); спостерігається суттєве збільшення вмісту у крові гістаміну (в 8,5 рази, $p < 0,001$) на тлі суттєвого зниження активності гістамінази (в 19,0 рази, $p < 0,001$). При передчасних пологах в терміні 28-36 тиж. спостерігається прискорення інтенсивності синтезу та секреції дофаміну і норадреналіну, підвищення функціонального стану серотонінергічної системи, що підтверджується збільшенням у плазмі крові вмісту серотоніну (в середньому на 95 %, $p < 0,001$) на тлі суттєвого збільшення рівня екскреції з сечею 5-ОІОК (на 145 %, $p < 0,001$); визначається підвищення у крові рівня гістаміну ($p < 0,001$) при зниженні активності гістамінази (в середньому на 70 %, $p < 0,001$). Крім цього, підвищується глюкокортикоїдна функція кори надниркових залоз, що підтверджується збільшенням рівня екскреції з сечею 17-ОКС та відображує напруженість стрес-реалізуючої ланки системи адаптації.

3. У жінок з передчасними пологами в терміні 23-27 тиж. спостерігається підвищення вмісту у плазмі крові глутамату (на 35 %), аспартату (на 40 %) на тлі зниження вмісту ГАМК (на 50 %) і гліцину (на 80 %). У жінок з передчасними пологами в терміні 28-30 тиж. виникає незначне невірогідне підвищення вмісту у плазмі крові глутамату та аспартату на тлі зниження вмісту ГАМК (на 33 %) і гліцину (на 75 %). У жінок з перериванням вагітності в терміні 31-36 тиж. виявляється підвищення вмісту у плазмі крові ГАМК (на 50 %) при підвищенні рівня глутамату (на 43 %), зниженні рівня гліцину (на 22 %) та практично незмінному рівні аспартату. Превалювання механізмів збудження над механізмами гальмування у обстежених жінок підтверджується збільшенням коефіцієнта (глутамат+аспартату) / (ГАМК+гліцин). Наслідком цього є суттєві порушення психічного статусу та поведінкових реакцій, що проявляється погіршенням психологічного самопочуття, порушенням міжособистісних відносин, посиленням конфліктності.

4. У жінок із загрозою передчасних пологів відбуваються зміни функціональної активності лімфоцитів за активаційними маркерами з маніфестуючими ознаками підвищення цитотоксичних CD3+CD8+-лімфоцитів і зниження імунорегуляторного індексу CD4+/CD8+, здатними спричиняти пошкоджувальні реакції на плаценту та плід. У жінок з перериванням вагітності в термін 23-30 тиж. відзначається наявність імунологічних порушень на користь активації цитотоксичних Т-лімфоцитів (на 29 %, $p < 0,001$) при пригніченні Т-хелперів (на 31 %, $p < 0,001$) та проліферативної активності В-лімфоцитів (на 36 %, $p < 0,001$). У жінок з перериванням вагітності в пізні терміни 31-36 тиж. активація цитотоксичних Т-лімфоцитів (на 40 %, $p < 0,001$) відбувається на тлі активації Т-хелперів (на 23 %, $p \leq 0,005$) та В-лімфоцитів (на 50 %, $p < 0,001$).

5. У жінок з передчасними пологами в терміні 23-27 тиж. у сполучній тканині відбувається переважання катаболічних процесів над анаболічними, що підтверджується підвищенням у сироватці крові рівня сумарних ГАГ (на 13 %, $p = 0,0123$), одночасним підвищенням рівня зв'язаного (на 29 %, $p < 0,001$) і вільного (на 81 %, $p < 0,001$) оксипроліну на тлі зниження ($p < 0,001$) коефіцієнта їх співвідношення на 30 %. У жінок з перериванням вагітності в терміні 28-36 тиж. спостерігається переважання анаболічних процесів над катаболічними, що підтверджується зниженням у сироватці крові рівня сумарних ГАГ (на 10 %, $p < 0,001$), одночасним підвищенням рівня зв'язаного (на 138 %, $p < 0,001$) і вільного (на 38 %, $p < 0,001$) оксипроліну на тлі підвищення ($p < 0,001$) коефіцієнта їх співвідношення на 48 %. У пацієнок з передчасними пологами в терміні 23-27 тиж. відмічається порушення динамічної рівноваги між активністю ендогенних протеолітичних ензимів і вмістом їх інгібіторів, що підтверджується вірогідним ($p \leq 0,001$) підвищенням активності нейтрофільної еластази в середньому на 46 % на тлі підвищення концентрації у плазмі крові $\alpha 1$ -антитрипсину на 36 % та зниження концентрації $\alpha 2$ -макроглобуліну на 30 %.

У жінок з передчасними пологами в терміні 28-36 тиж. підвищення нейтрофільної еластази становить в середньому 25 % ($p < 0,001$) та плазмової концентрації $\alpha 1$ -антитрипсину 21 % ($p = 0,006$) при зниженні концентрації $\alpha 2$ -макроглобуліну на 13 % ($p = 0,142$).

6. У жінок з передчасними пологами в терміні 23-27 тиж. спостерігається зниження в крові активності СОД (на 34 %), вмісту ВГ (на 20%) на тлі підвищення рівня ЦП (на 87%), дієнів (на 30%), МДА (на 178%), ОШ (на 28%) при неоднозначній зміні активності каталази (підвищення на 28% у термін 23-25 тиж., зниження на 16% у термін 26-27 тиж.). У жінок з передчасними пологами в терміні 28-36 тиж. спостерігається підвищення процесів ліпопероксидації, що підтверджується підвищенням в крові активності СОД (на 17 %), ГПО (на 24%), вмісту ВГ (на 18%), ЦП (на 117%), дієнів (на 55%), МДА (на 106%), ОШ (на 18%) при зниженні активності каталази (на 45 %).

7. У жінок з передчасними пологами в ранні та пізні терміни виникає дисбаланс у метаболічному статусі з розвитком гіпопротеїнемії, гіпоуремії, гіпокреатинінемії, суттєвим падінням активності амінотрансфераз, лужної фосфатази при підвищенні активності ЛДГ, змін у ліпідному спектрі з гіпертриацилгліцеринемією на пізніх термінах і гіпохолестеролемією на ранніх термінах.

8. У групі жінок з передчасними пологами в терміні 23-27 тиж. спостерігається суттєво зростання в сироватці крові концентрації ендотеліну-1 (на 96 %, $p < 0,001$), зі зниженням активності eNOS (на 28 %, $p < 0,001$) при підвищенні iNOS (на 32%, $p < 0,001$), зменшенням утворення нітрит / нітрат-аніонів (на 39 та 47 %, $p < 0,001$) зі збільшенням активності S-НТ (на 50 %, $p < 0,001$). У групі з передчасними пологами у 28-36 тиж. зниження активності eNOS становить 13 % ($p = 0,131$), підвищення активності iNOS – 34 % ($p < 0,001$), концентрації S-НТ – 25 %, ($p < 0,001$), нітритів/нітратів – 28 та 17 % ($p < 0,001$), а ендотеліну-1 – 58 % ($p < 0,001$). Також порушується ангіогенний баланс у бік антиангіогенних факторів, що підтверджується зниженням концентрації в крові проангіогенного PlGF (в середньому на 67 %, $p < 0,001$) на тлі суттєвого підвищення концентрації антиангіогенного фактору sFlt-1 (на 111 %, $p < 0,001$).

9. Для визначення вагітних з високим ризиком передчасних пологів на початковому етапі доцільно попередня оцінка клініко-анамнестичних факторів ризику, при їх наявності доцільно застосування дискримінантних моделей прогнозу, заснованих на аналізі лабораторних та інструментальних показників. Найбільш інформативним виявилось застосування двох маркерів: вкорочення шийки матки за даними ультразвукової цервікометрії менше 30 мм, а також співвідношення sFlt-1/PlGF більше 50 ум. од. (чутливість 97,7 % і специфічність 97,7 %).

10. При високій ймовірності передчасних пологів доцільно застосування профілактичних методів, серед яких найбільш ефективним виявилась комбінація серкляжу та інтравагінального прогестерону, яке дозволило пролонгувати вагітність до 37-41 тиж. у 50% випадків, скоротити частоту ранніх передчасних

пологів до 21%, а пізніх передчасних пологів до 29%. Менш ефективними виявилось ізольоване застосування запропонованих методів, але ці відмінності виявились статистично не значущими ($p > 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При аналізі клініко-анамнестичних показників вагітних слід звертати увагу на наявність факторів ризику передчасних пологів, до яких належать: зменшена вага, наявність хронічних запальних захворювань матки, передчасні пологи та артіфіціальні аборти в анамнезі, наявність ускладнень даної вагітності (ранній гестоз, загроза викидня в I триместрі та плацентарна дисфункція), наявність анемії, артеріальної гіпертензії, куріння та вживання алкоголю.

2. При наявності факторів ризику доцільно поглиблене обстеження вагітних для виявлення маркерів передчасних пологів: вкорочення шийки матки за даними ультразвукової цервікометрії менше 30 мм, а також співвідношення sFlt-1/ PlGF більше 50 ум. од. Комбіноване застосування ультразвукової цервікометрії та індексу ангіогенезу в плаценті має значну прогностичну точність.

3. У жінок з потенційною загрозою передчасних пологів рекомендується поглиблене дослідження, зокрема, виявлення та елімінація вогнищ хронічної інфекції, вивчення психічного статусу та поведінкових реакцій та їх своєчасна корекція під час патронажу та прегравідарній підготовці.

4. При наявності «короткої шийки» матки і відсутності обтяжливих даних анамнезу тактика повинна бути індивідуалізована. Ефективність застосування серкляжу або песарію не доведена. Починати необхідно з інтравагінального введення прогестерону. Спостереження за пацієнткою (цервікометрія в динаміці) дозволить підібрати ефективний метод: серкляж або песарій і вагінальний прогестерон. У пацієток з ІЦН слід проводити елективний серкляж до 16 тижнів вагітності.

5. Для профілактики передчасних пологів у II триместрі вагітності доцільно використовувати наступні засоби: серкляж, песарій, прогестерон інтравагінально та антикоагулянти за показами. При наявності у анамнезі пізніх викиднів або дуже ранніх передчасних пологів, доцільне здійснення серкляжу. У разі прогресуючого укорочення шийки матки в II триместрі доцільно проводити ургентний серкляж. При наявності неспроможності шва на шийці матки можливо додаткове введення песарію.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Коровай СВ. Некоторые показатели свободнорадикального окисления и липидного обмена у беременных с преждевременными родами и эндотелиальной дисфункцией. Український журнал клінічної та лабораторної медицини. 2012; 4: 32-36.

2. Коровай СВ. Роль ендотеліальної дисфункції в розвитку передчасних пологів. Патологія. 2012; 2(25): 10-13.
3. Коровай СВ. Патогенетическое обоснование коррекции эндотелиальной дисфункции у беременных с преждевременными родами. Український журнал клінічної та лабораторної медицини. 2013; 8(1): 147-150.
4. Коровай СВ. Особливості обміну катехоламінів у жінок з передчасними пологами у різні терміни вагітності. Вісник проблем біології і медицини. 2017; 4, 3(141): 144-149
5. Коровай СВ. Вміст нейроактивних амінокислот у плазмі крові жінок з перериванням вагітності в ранні та пізні терміни. Одеський медичний журнал. 2018; 4(168): 39-45.
6. Коровай СВ. Особливості функціонального стану симпатoadреналової системи у жінок із загрозою невиношування вагітності. Український журнал медицини, біології та спорту. 2018; 3(2): 78-83.
7. Коровай СВ. Вміст оксипроліну та глікозаміногліканів у сироватці крові у жінок з невиношуванням вагітності на ранніх і пізніх термінах. Вісник проблем біології і медицини. 2018; 3 (145): 133-137.
8. Коровай СВ. Оцінка психічного статусу і поведінкових реакцій у жінок з передчасними пологами у різні терміни вагітності. Український журнал медицини, біології та спорту. 2018; 3, 4(13): 83-87.
9. Коровай СВ. Стан системи "гістамін-гістаминаза" у жінок із загрозою невиношування вагітності. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2018; 18(1): 57-61.
10. Korovay S. Evaluation of serotonin and hystamine exchange in women with premature in different terms of gestation. Galician medical journal. 2018; 25 (2), E201829. (індексовано у наукометричній базі Scopus).
11. Korovay S, Stetsenko S., Bondareva A. Antioxidant protection status and lipoperoxidation processes in women with premature birth in different terms of gestation. Georgian medical news. 2019; 2(287): 20-25. (індексовано у наукометричній базі Scopus) (Автором особисто відібрано хворих та їх обстеження, здійснено аналіз отриманих даних)
12. Грищенко ОВ, Бобрицкая ВВ, Коровай СВ. Комплексная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза. Ліки України. 2014; 3-4: 52-55. (Автором особисто відібрано хворих та їх обстеження та спостереження)
13. Коровай СВ, Стеценко СО, Бондарева АВ. Оцінка метаболізму нітрогену оксиду та системи ендотеліну-1 у жінок з невиношуванням вагітності на різних термінах. Експериментальна і клінічна медицина. 2019; 2 (83): 76-85. (Автором особисто проаналізовані літературні джерела, проведено клінічні дослідження пацієнток та аналіз отриманих результатів)
14. Лахно ИВ, Коровай СВ. Актуальные вопросы прогнозирования и профилактики преждевременных родов. Health of woman. 2020; 1(147): 8-13. (Автором особисто проаналізовані літературні джерела, підготовлено статтю до друку).

15. Грищенко О. В., Коровай С. В., Лахно І. В. Патогенетичне обґрунтування методів профілактики передчасних пологів. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2021; 7: 21-29. (Автором особисто проаналізовані літературні джерела, відібрано пацієток та здійснено аналіз отриманих результатів)

16. Коровай С. В., Лахно І. В. Підвищення ефективності прогнозування передчасних пологів. The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University, Series "Medicine». 2021; 42: 51-57. (Автором особисто проаналізовані літературні джерела, відібрано пацієток та здійснено аналіз отриманих результатів)

17. Грищенко ОВ, Коровай СВ, Лахно ІВ. Ефективність превентивних методів та їх комбінацій у профілактиці передчасних пологів. Проблеми безперервної медичної освіти та науки. 2021; 2(42): 18-21. (Автором особисто проаналізовані літературні джерела та відібрано пацієток для дослідження)

18. Лахно І, Коровай С. Стан автономної нервової регуляції плода у жінок з синдромом «короткої шийки». Репродуктивне здоров'я жінки. 2021; 4: 36–39. (Автором відібрано пацієток та здійснено аналіз отриманих результатів)

19. Коровай СВ, Лахно ІВ, Грищенко ОВ, Дрогвоз КВ, Блажко ЮС, Луцький АС. Оптимізація моніторингу скоротливої діяльності матки та стану плода в жінок із загрозою передчасних пологів. Репродуктивна ендокринологія. 2021; 59: 32-34. (індексовано у наукометричній базі Scopus). (Автором відібрано пацієток та здійснено аналіз отриманих результатів)

20. Korovay SV, Stetsenko SO, Bondareva AV. The “Proteinases – inhibitors of proteinases” system’s activity in women with prevention of pregnancy in early and long term. Український журнал медицини, біології та спорту. 2018; 3, 7(16): 112-116. (Автором особисто проаналізовані літературні джерела, відібрано пацієток та здійснено аналіз отриманих результатів)

21. Korovay S. The features of the women’s simpathoadrenal system functional state with risk of early pregnancy termination. Georgian medical news. 2018; 5(278): 34-38. (індексовано у наукометричній базі Scopus).

22. Коровай СВ, Стеценко СО, Бондарева АВ. Вміст 17-оксикортикостероїдів у сечі жінок з невиношуванням вагітності. В зб.: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Актуальні проблеми експериментальної та клінічної біохімії». Харків, 12-13 квітня 2018 р. С.31. (Автором особисто проаналізовані літературні джерела, відібрано пацієток, здійснено аналіз отриманих результатів та підготовлено текст статті)

23. Жуков, ВІ, Висоцька ОВ, Порван АП, Коровай СВ, Пойменова АО, Чижик ОІ. Спосіб визначення пізніх передчасних пологів у вагітних : пат. на корисну модель 104158 Україна; ХНУРЕ. – 2016. (Автором відібрано пацієток та їх обстеження, здійснено аналіз отриманих результатів)

24. Жуков, ВІ, Висоцька ОВ, Порван АП, Коровай СВ, Макайда СВ, Стеценко ПІ. Спосіб визначення кінця вагітності у пацієнтів з ранніми

передчасними пологами : пат. на винахід 114128 Україна; ХНУРЕ. – 2017. (Автором відібрано пацієнок та їх обстеження, здійснено аналіз отриманих результатів)

25. Высоцкая ЕВ, Порван АП, Пойменова АА, Коровай СВ, Стеценко ПИ. Определение неблагоприятного исхода беременности с использованием дискриминантного анализа. Технологический аудит и резервы производства. 2015; 6/2(26): 13-16. (Автором відібрано пацієнок та їх обстеження, здійснено аналіз отриманих результатів)

26. Коровай СВ, Порван АП, Печерська АІ, Стеценко ПІ, Макайда СВ. Метод визначення загрози передчасних пологів на ранніх стадіях вагітності. Системи обробки інформації. 2016; 1: 157-160. (Автором відібрано пацієнок та їх обстеження, здійснено аналіз отриманих результатів)

АНОТАЦІЯ

Коровай С.В. Роль інтегративних систем та ендотеліальної дисфункції в патогенезі передчасних пологів та шляхи їх запобігання. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія. – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, МОЗ України, Київ, 2021.

Метою даного дослідження було поліпшення перебігу та результату вагітності у жінок із загрозою передчасних пологів шляхом удосконалення прогнозування та застосування патогенетично обґрунтованого комплексу профілактично-лікувальних заходів.

Встановлено, що центральною ланкою патогенетичних механізмів передчасних пологів є розвиток ендотеліальної дисфункції, спровокованої порушеннями з боку інтегративних систем (нейроендокринної, імунної), метаболічних процесів, зокрема у сполучній тканині, та неспроможністю анти-окислювального захисту, що спричинює виникнення оксидативного стресу. Комплекс взаємозалежних між собою порушень стану інтегративних систем, метаболічних процесів та функцій ендотелію супроводжується станом психо-емоційного напруження жінок, виснаженням у них пристосувально-адаптаційних механізмів збереження вагітності, зачіпляє центральні механізми спастичних реакцій матки, провокує розвиток плацентарної недостатності.

Запропоновано схему прогнозування передчасних пологів, засновану на попередній оцінці клініко-анамнестичних показників, з наступним уточненням ймовірності події за допомогою дискримінантної моделі (точність прогнозу 95,6%), за даними цервікометрії та визначення співвідношення sFlt-1/PlGF (чутливість 97,7 % і специфічність 97,7 %). Визначено ефективність методів профілактики передчасних пологів.

Ключові слова: передчасні пологи, патогенез, інтегративні системи, ендотеліальна дисфункція, фактори ризику, прогнозування, профілактика.

АННОТАЦИЯ

Каравай С.В. Роль интеграционных систем и эндотелиальной дисфункции в патогенезе преждевременных родов и пути их предотвращения. – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. – Национальный университет здравоохранения Украины имени П. Л. Шупика, МЗ Украины, Киев, 2021.

Целью данного исследования было улучшение течения и исхода беременности у женщин с угрозой преждевременных родов путем усовершенствования прогнозирования и применения патогенетически обоснованного комплекса профилактических лечебных мероприятий.

Установлено, что у женщин с преждевременными родами происходит отчетливое снижение функциональной активности и резервной способности симпатoadреналовой системы, что свидетельствует о срыве адаптационных механизмов, направленных на сохранение беременности. Также происходит истощение функциональной активности стресс-лимитирующей серотонинергической системы, свидетельствующие о нарушении механизмов адаптации и возможность содействия развитию преждевременных родов и ухудшению внутриутробного состояния плода вследствие свойства серотонина к возбуждению гладкомышечных волокон сосудистой стенки и матки. У женщин с ранним прерыванием беременности развивается неполноценность системы крови «гистамин-гистаминазы» с признаками превалирования синтеза биогенного амина над его инактивированием. В подгруппах женщин с поздними преждевременными родами происходит активация как синтеза гистамина, так и процесса его разрушения, и имеет в целом адаптивный характер. Кроме этого, у женщин с прерыванием беременности в ранние и поздние сроки повышается глюкокортикоидная функция коры надпочечников, что отражает напряженность стресс-реализующего звена системы адаптации, и развивается дисбаланс между возбуждающими и тормозными механизмами нейроэндокринной регуляции с признаками недостаточности защитного торможения. Эти изменения тесно переплетаются с изменением поведенческих реакций, психического состояния и аналитико-синтетической деятельности высших отделов ЦНС. Также происходят изменения функциональной активности лимфоцитов и дисбаланс между катаболическими и анаболическими процессами в соединительной ткани, отмечается нарушение динамического равновесия между активностью эндогенных протеолитических энзимов и содержанием их ингибиторов, возникает дисбаланс в метаболическом статусе, дисбаланс в работе антиоксидантов первой и второй линии антиоксидантной защиты. Также установлено, что у женщин с угрозой ЧП на ранних и поздних сроках формируется дисфункция эндотелия вследствие выявленного дисбаланса между производством вазоактивных и ангиогенных факторов.

Для прогнозирования преждевременных родов наиболее простой является оценка клинико-anamnestических показателей, которая позволяет осуществить предварительный прогноз преждевременных родов. Для женщин с угрозой прерывания беременности в 23-27 недель гестации наиболее значимыми были употребления алкоголя (RR = 22,376; 95% ДИ 11,509-43,501) табакокурение (7,727; 95% ДИ 4,724-12,637) осложнения беременности - угроза выкидыша в I триместре (8,849; 95% ДИ 5,025-15,585) ранний гестоз (7,223; 95% ДИ 4,718-11,059) и плацентарная дисфункция (1,846; 95% ДИ 1,396-2,441) преждевременные роды (5,317; 95% ДИ 3,317-8,523). Достаточно большой риск наблюдался при наличии экстрагенитальных заболеваний - от 3,168 до 5,007. Во второй группе женщин эти факторы также имели значение, но относительный риск был меньше. Предложено дискриминантную модель прогноза, точность которой составила 95,6%. Также для прогнозирования преждевременных родов применены два информативных маркеры: укорочение шейки матки по данным ультразвуковой цервикометрии менее 30 мм, а также соотношение sFlt-1 / PlGF более 50 у.е. Относительный риск преждевременных родов у пациенток с положительными результатами биофизического и биохимического маркеров преждевременных родов был 8,134 (95% доверительный интервал - 3,844-17,213).

Дальнейшая тактика определяется полученными в результате прогнозирования результатами – при высокой вероятности преждевременных родов нужны лечебно-профилактические действия. Наибольшую эффективность обнаружено при комбинированном применении серкляж и интравагинального прогестерона, которое позволило пролонгировать беременность до 37-41 недель. в 50% случаев, сократить частоту ранних преждевременных родов до 21%, а поздних преждевременных родов до 29%. Комбинированное применение серкляжа и пессария оказалось менее эффективным – ранние и поздние преждевременные роды произошли чаще – по 27,5%. Менее эффективными оказались изолированное применение предложенных методов, но эти различия оказались статистически не значащими ($p > 0,05$ по критерию χ^2), поэтому можно говорить лишь о тенденции к увеличению эффективности профилактики комбинированными методами.

Ключевые слова: преждевременные роды, патогенез, интегративные системы, эндотелиальная дисфункция, факторы риска, прогнозирование, профилактика.

SUMMARY

Korovay S.V. The role of integrative systems and endothelial dysfunction in the pathogenesis of preterm birth and ways to prevent them. – Qualification scientific work as manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences in specialty 14.01.01 – Obstetrics and Gynecology. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Ministry of Health Protection of Ukraine, Kyiv, 2021.

The aim of this study was to improve the course and outcome of pregnancy in women at risk of preterm birth by improving the prognosis and application of pathogenetically sound set of preventive and curative measures.

It has been established that the central link in the pathogenetic mechanisms of preterm birth is the development of endothelial dysfunction provoked by disorders of integrative systems (neuroendocrine, immune), metabolic processes, including connective tissue, and failure of antioxidant protection, which causes oxidative stress. The complex of interdependent disorders of integrative systems, metabolic processes and endothelial functions is accompanied by a state of psycho-emotional stress in women, depletion of their adaptive mechanisms of pregnancy, affects the central mechanisms of spastic reactions of the uterus, provokes placental insufficiency.

A scheme for predicting preterm birth based on a preliminary assessment of clinical and anamnestic parameters, followed by clarification of the probability of the event using a discriminant model (prediction accuracy 95.6%), cervicometry and determination of the ratio sFlt-1 / PlGF (sensitivity 97.7% and specificity of 97.7%). The effectiveness of methods for prevention of premature birth is determined.

Key words: premature birth, pathogenesis, integrative systems, endothelial dysfunction, risk factors, prognosis, prevention.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВГ	– відновлений глутатіон	NO	– оксид азоту
ГАГ	– глікозаміноглікани	NOS	– NO-синтаза
ГАМК	– гама-аміномасляна кислота	PlGF	– placental growth factor (плацентарний фактор росту)
ГПО	– глутатіонпероксидаза	RR	– відносний ризик
ДОФА	– діоксифенілаланін	sFlt-1	– fms-подібна тирозинкіназа
МДА	– малоновий діальдегід	S-НТ	– S-нітрозотіол
ОШ	– основи Шиффа		
ПП	– передчасні пологи		
СІ	– довірливий інтервал		
СОД	– супероксиддисмутаза		
ЦНС	– центральна нервова система		
ЦП	– церулоплазмін		
α 1-АТ	– α 1-антитрипсин		
α 2-МГ	– α 2-макроглобулін		
17-ОКС	– 17-оксикортикостероїди		
5-ОІОК	– 5-оксиіндолоцтова кислота		
eNOS	– едотеліальна ізоформа NO-синтази		
iNOS	– індуцибельна ізоформа NO-синтази		

Підписано до друку 18.08.2021. Формат 60x84/16.

Ум. друк. арк. 1,9. Обл.-вид. арк. 1,9. Тираж 100 прим. Зам. №29.

Національний науковий центр
«Харківський фізико-технічний інститут»,
61108, вул. Академічна, 1, м. Харків

Свідоцтво про державну реєстрацію видавців видавничої продукції
ДК №6187 від 17.05.2018 р.