

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

ДОМАКОВА НАТАЛІЯ ВАСИЛІВНА

УДК 618.396-06:618.33-007.29-007.12]-08-03

**ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ УСКЛАДНЕНЬ
ПРИ ПЕРЕДЧАСНОМУ РОЗРИВІ АМНІОТИЧНИХ ОБОЛОНОК**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2021

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Одеському національному медичному університеті МОЗ України

Науковий керівник:

доктор медичних наук професор **Артьоменко Володимир Вікторович**, Одеський національний медичний університет МОЗ України, професор кафедри акушерства та гінекології

Офіційні опоненти:

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

доктор медичних наук, професор **Товстановська Валентина Олександрівна**, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України, професор кафедри акушерства і гінекології № 1

Захист дисертації відбудеться «02» квітня 2021 р. о 14⁰⁰ 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 «01» березня 2021 року.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Д 26.613.02,
доктор медичних наук професор



О.А.Галушко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. В сучасному акушерстві та перинатології проблема невиношування вагітності визначається як одна з найактуальніших, вона має як медичне, так і соціальне значення. Частота передчасних пологів (ПП) складає, за даними різних авторів, від 7 до 16% (Венцківська І. Б. та співавт., 2017; Бенюк В. О. та співавт., 2019).

Передчасний розрив амніотичних оболонок (ПРАО) – одне з найактуальніших питань, яке в практичному акушерстві є супутнім у жінок, що страждають на невиношування вагітності та мають ризик розвитку ПП. На думку ряду авторів (Лакатош В. П. та співавт., 2014; Пирогова В. І. та співавт., 2015; Berger R. et al., 2019), у кожному третьому випадку причиною ПП є ПРАО, при цьому патологія поєднана з респіраторним дистрес-синдромом (РДС) новонароджених, низькою масою тіла. Окрім цього, допологове відходження навколоплідних вод є фактором, який сприяє інфікуванню як організму матері, так і організму плода, та може бути причиною розвитку гнійно-септичних ускладнень (Пасієшвілі Н. М., 2016; Bond D. M. et al., 2017). Таким чином, у поліетіологічній структурі причин невиношування ПРАО складає від 3 до 40% і посідає одне з провідних місць у структурі основних причин перинатальної захворюваності та смертності.

Відомо, що на розвиток і формування амніотичних оболонок впливають численні фактори: здоров'я батьків, стан навколишнього середовища, функціональний стан фетоплацентарного комплексу, мікроекологія нижніх відділів статевих шляхів (Голяновський О. В. та співавт., 2016; Bukowski R. et al., 2017).

В останні роки з'явилися повідомлення про можливу роль ендокринологічних і морфологічних змін у розвитку ПРАО (Задорожная Т. Д., 2016; Chang K. et al., 2017). Водночас результати клінічних спостережень свідчать про появу ПРАО у жінок з відсутністю як клінічних, так і функціональних змін стану плаценти та внутрішньо-утробного плода. В літературі також немає єдиної думки щодо тактики ведення жінок з ПРАО, особливо в терміні вагітності 23–30 тижнів, де народжені діти, згідно сучасної номенклатури, входять до статистики реєстрації перинатальних показників захворюваності та смертності (Громова А. М. та співавт., 2016; Chang K. et al., 2017). У літературі наводяться поодинокі повідомлення, присвячені акушерській тактиці при ПРАО та особливостям пологової діяльності при недоношеній вагітності. Відсутні також дані про обґрунтування раціональної тактики вибору способу розродження в жінок із ПРАО й обґрунтування доцільності оперативного розродження.

Подальше вивчення проблеми ПРАО з позиції комплексної оцінки стану фетоплацентарного комплексу, піхвового біоценозу має не лише пізнавальну, але й значну діагностичну цінність і практичне значення. Не виключено, що передчасне формування факторів ризику розвитку ПРАО і розробка методів його профілактики може позитивно вплинути на показники ранньої перинатальної та неонатальної смертності та зменшити економічні витрати, пов'язані з виходжуванням недоношених дітей.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Виконана науково-дослідна робота є фрагментом наукових робіт кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету МОЗ України «Профілактика, діагностика і терапія синдрому уповільненого розвитку та недостатності живлення плоду» (державний реєстраційний номер 0110U006661, 2007–2011 рр.); «Стан мікроциркуляторно-тканинних, клітинних та ендокринних факторів у розвитку гіпер-, гіпопластичних процесів ендометрія і плацентарного комплексу та етіопатогенетичні напрямки їх корекції» (державний реєстраційний номер 0115U006647, 2016–2020 рр.).

Мета та завдання дослідження. Метою дослідження було підвищення ефективності профілактики перинатальних ускладнень при передчасному розриві амніотичних оболонок на підставі проведення клінічних, інструментальних, лабораторних і морфологічних досліджень, а також розроблення удосконаленого алгоритму тактики ведення вагітності та розродження.

Для вирішення поставленої мети були визначені наступні **завдання**.

1. Встановити основні фактори ризику передчасного розриву амніотичних оболонок.
2. Провести порівняльний аналіз структури перинатальної летальності залежно від терміну вагітності та тривалості безводного періоду.
3. Показати зміни плацентарних білків у різні терміни вагітності та тривалості безводного періоду.
4. Представити провідні морфологічні зміни посліду в жінок із різною тривалістю безводного періоду.
5. Удосконалити та оцінити ефективність алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів у жінок із передчасним розривом амніотичних оболонок.

Об'єкт дослідження – передчасний розрив амніотичних оболонок, перинатальна патологія.

Предмет дослідження – перебіг вагітності та пологів.

Методи дослідження – клінічні, ехографічні, кардіотокографічні, доплерометричні, біохімічні, морфологічні та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Установлено нові аспекти патогенезу передчасного розриву амніотичних оболонок, які полягають у наявності взаємозв'язку між тривалістю безводного періоду, морфологічними змінами плаценти та рівня плацентарних білків. Показано роль сучасних факторів ризику в розвитку передчасного розриву амніотичних оболонок у різні терміни вагітності.

Установлено взаємозв'язок між морфологічними зміни плаценти і плодових оболонок, а також мікробіологічним статусом відокремлюваного з цервікального каналу і мікробіоценозом статевих шляхів при розвитку передчасного розриву амніотичних оболонок. Отримані результати дозволили науково обґрунтувати необхідність підвищення ефективності ранньої діагностики та профілактики перинатальної патології в жінок із передчасним розривом амніотичних оболонок.

Практичне значення одержаних результатів. Досліджено порівняльні аспекти чинників ризику передчасного розриву амніотичних оболонок при недоношеній вагітності. Виявлено основні методи спостереження за перебігом гестації в жінок із передчасним розривом амніотичних оболонок у різні терміни вагітності на підставі динамічного контролю основних лабораторних показників мікробіоценозу статевих шляхів, вмісту плацентарних білків, ендокринологічного статусу, ехографічних і кардіотокографічних змін.

Удосконалено тактику ведення вагітності цих жінок, спрямовану на підвищення ефективності ранньої діагностики та профілактики перинатальної патології, що дозволяє своєчасно змінити методику ведення гестації та розродження.

Особистий вклад дисертанта. Планування і проведення всіх досліджень виконано за період з 2006 по 2019 роки. Автором проведено клініко-лабораторне і функціональне обстеження 250 жінок ретроспективної групи та 217 – проспективної групи із різною тривалістю безводного періоду, до яких застосовано різні діагностичні та лікувально-профілактичні методики. Самостійно зроблено забір і підготовку біологічного матеріалу. Автором написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки, удосконалено алгоритм діагностичних і лікувально-профілактичних заходів, виконано статистичну обробку отриманих результатів. Матеріали дисертанта викладено в наукових працях, опублікованих самостійно, а також у тій частині актів впровадження, які стосуються науково-практичної новизни.

Апробація результатів роботи. Основні положення роботи доповідалися й обговорювалися на міжнародній науковій конференції студентів і молодих вчених, присвяченій 150-річчю з дня народження професора М. Г. Гамалєї (м. Одеса, 23–24 квітня 2009 р.), науково-практичному семінарі у форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (Київ–Одеса–Миколаїв–Херсон, 12 вересня 2019 р.), Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України (м. Київ, 3–4 жовтня 2019 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики» (м. Буковель, 12–13 грудня 2019 р.) та науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 150-річчю з дня народження В. В. Вороніна, «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (м. Одеса, 9–10 квітня 2020 р.).

Публікації. За темою кандидатської дисертації опубліковано 10 наукових робіт, із яких 7 – статті в наукових виданнях, рекомендованих МОН України, 3 – тези матеріалів конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація складається із анотації, вступу, аналізу сучасного стану проблеми профілактики та лікування ускладнень при передчасному розриві амніотичних оболонок, розділу, присвяченого методам дослідження й лікування, двох розділів власних досліджень, їх обговорення, висновків, практичних рекомендацій і списку використаних джерел (265 джерел кирилицею і латиною). Загальний обсяг дисертації становить 171 сторінку, у тому числі список використаних джерел – 30. Робота ілюстрована 22 таблицями та 29 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт, методи та методологія досліджень. Дисертаційне дослідження виконано протягом 2006–2019 рр. на базі спеціалізованого клінічного пологового будинку № 5 м. Одеси (головний лікар В. С. Гордєєв).

На першому етапі роботи проведено ретроспективний аналіз чинників ризику та клінічних наслідків вагітностей з передчасним розривом амніотичних оболонок, в якості первинного масиву даних використано архівні історії пологів 250 жінок, які складали ретроспективну групу. На підставі проведеного дослідження визначено основні етіопатогенетично значущі клінічні критерії прогнозу, використані на другому, проспективному етапі дослідження.

На другому етапі було проведено комплексне проспективне рандомізоване клініко-лабораторне обстеження 217 вагітних та їх новонароджених. Проаналізовано перебіг вагітності та пологів, стан новонародженого у вагітних з ПРАО в терміні 22,0–33,5 тижня вагітності.

При здійсненні дисертаційного дослідження до загальної вибірки було включено вагітних, новонароджені яких знаходились на обстеженні та лікуванні в підрозділах інтенсивної терапії та реанімації клінічного пологового будинку № 5, а також на другому етапі виходжування новонароджених.

Для зменшення впливу випадкових факторів і нормалізації розподілу ознак, що вивчаються у виборці, до неї не було включено вагітних з акушерськими ускладненнями, які б могли впливати на результати досліджень.

Таким чином, в якості критеріїв виключення використано наступні нозоформи: прееклампсії вагітних середнього та важкого ступеня (враховували прееклампсію тільки легкого ступеня), багатоплідна вагітність, захворювання серцево-судинної та ендокринної системи у стадії суб- та декомпенсації (враховували тільки компенсовані стани), жінки віком до 20 та старше 35 років; в обстеження не було включено жінок, новонароджені яких мали вроджені вади розвитку. Ми вважали за доцільне виключити жінок до 20 років та після 35 років, оскільки згідно даних сучасної літератури (Маркін Л. Б. та співавт., 2016) перебіг вагітності та пологів у цих вікових категоріях має свої специфічні особливості.

Усіх вагітних, що прийняли участь у проспективному етапі дослідження, було розподілено на дві групи, залежно від терміну вагітності, терміну вилиття навколоплідних вод і тривалості безводного періоду (табл. 1).

До I групи було включено 130 вагітних жінок з ПРАО, яким проводили пролонгацію вагітності в умовах тривалого безводного періоду (БП), тривалість якого складала більше 48 годин. Відповідно до завдань дослідження цю групу було поділено на дві підгрупи: ІА підгрупа (тривалість БП до 168 годин) та ІБ підгрупа (тривалість БП більше 168 годин). Ми зробили такий розподіл (щодо 168 годин безводного періоду) згідно рекомендацій сучасної літератури (Пирогова В. І. та співавт., 2015; Бенюк В. О. та співавт., 2019) про вплив саме тривалості безводного

періоду на функціональний стан плода. Крім того, дослідження починали проводити з 2006 року, коли останній протокол ще не було затверджено. Ми вважали за доцільне залишити саме цю підгрупу для наукового обґрунтування удосконаленого алгоритму.

Таблиця 1

Розподіл вагітних на групи та підгрупи залежно від терміну гестації та тривалості підтікання навколоплідних вод (n=217)

Підгрупи (термін гестації, тижні)	І група, БП > 48 годин						II група, БП < 48 годин	
	IA підгрупа, 48 < БП < 168 годин		IB підгрупа, БП > 168 годин		Всього			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Перша підгрупа (22,0–27,5 тиж.)	13	43,3	17	56,7	30	23,1	20	23,0
Друга підгрупа (28,0–30,5 тиж.)	38	73,1	14	26,9	52	40,0	31	35,6
Третя підгрупа (31,0–33,5 тиж.)	41	85,4	7	14,6	48	36,9	36	41,4
Всього	92	100	38	100	130	100	87	100

Критерієм для такого розподілу була тривалість БП. У ІА підгрупі БП тривалістю від 48 до 168 годин в термін гестації 22,0–33,5 тижнів, а в ІБ підгрупі БП склав більше 168 годин у жінок з такими ж термінами гестації.

ІІ групу (групу порівняння) склали 87 вагітних, у яких були передчасні пологи в різні терміни вагітності, а тривалість БП дорівнювала тривалості пологів у цілому – до 48 годин. Враховуючи, що наслідки вагітності в різні гестаційні періоди були різними, проведено додатковий розподіл основної та групи порівняння на три (першу, другу і третю) підгрупи. В основу цього поділу покладено залежність від терміну вагітності на момент ПРАО: першу підгрупу склали вагітні з ПРАО в терміні 22,0–27,5 тижнів, другу – в терміні 28,0–30,5 тижнів, третю – в терміні 31,0–33,5 тижнів.

Середній вік вагітних проспективного етапу дослідження достовірно не відрізнявся в І та ІІ групах ($p > 0,05$). Середній вік вагітних у І групі склав $27,2 \pm 0,4$ років і коливався від 20 до 35 років, а в ІІ групі – $28,7 \pm 0,6$ років і знаходився в межах від 20 до 35 років.

Абсолютна більшість обстежених жінок перебувала в офіційному шлюбі – 68,5% у І групі та 72,4% у ІІ групі. Вищу освіту мали 71,9% жінок, середню спеціальну – 18,0%.

Ми зробили розподіл вагітних, які увійшли в ретроспективний етап дослідження, на підгрупи залежно від терміну гестації та тривалості підтікання навколоплідних вод (табл. 2).

Таблиця 2

Розподіл ретроспективної групи вагітних на підгрупи залежно від терміну гестації та тривалості підтікання навколоплідних вод (n=250)

Підгрупи (термін гестації, тижні)	І група, БП > 168 годин						II група, БП < 48 годин	
	IA підгрупа, 48 < БП < 168 годин		IB підгрупа, БП > 168 годин		Всього			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Перша підгрупа (22,0–27,5 тиж.)	18	43,4	24	57,1	42	25,5	11	12,9
Друга підгрупа (28,0–30,5 тиж.)	17	34,7	32	65,3	49	29,7	28	32,9
Третя підгрупа (31,0–33,5 тиж.)	57	77,0	17	23	74	44,8	46	54,2
Всього	92	100	73	100	165	100	85	100

Відповідно до отриманих результатів, у першу підгрупу ІІ групи (термін вагітності 22,0–27,5 тижнів) було включено 11 жінок (12,9%); у другу (28,0–30,5 тижнів) – 28 (32,9%), у третю (31,0–33,5 тижнів) – 46 (54,2%) відповідно. У І групі аналогічний розподіл складав 42 (25,5%), 49 (29,7%) та 74 (44,8%). Залежно від тривалості БП в ІА підгрупі переважали жінки в терміні 31,0–33,5 тижнів (77,0%), в ІБ підгрупі – в терміні 28,0–30,5 тижнів (65,3%).

У вагітних жінок, які увійшли в ретроспективний етап дослідження, середній вік вагітних достовірно не відрізнявся в І та ІІ групах ($p > 0,05$). У І та ІІ групі середній вік вагітних перебував у межах від 20 до 35 років.

Обсяг і зміст діагностичної програми відповідав вимогам чинних клінічних протоколів, а також наказів МОЗ України № 628 «Передчасні пологи» та № 782 «Передчасний розрив плодових оболонок» (2013).

Діагноз ПРАО встановлювали клінічно. З метою визначення наявності амніотичної рідини (АР) у піхву вводили стерильне дзеркало та спостерігали витікання навколоплідної рідини з цервікального каналу. Для ідентифікації навколоплідних вод використовували феномен утворення папоротеподібного рисунку на предметному склі при висиханні рідини. Діагноз уточнювали за допомогою УЗД, визначення кількості навколоплідних вод, що залишилися у матці (Маркін Л. Б. та співавт., 2016).

Акушерська тактика ведення вагітних з ПРАО полягала в максимальній пролонгації вагітності за відсутності протипоказань і застосуванні комплексної терапії, спрямованої на профілактику РДС та інфекційних ускладнень на тлі контрольованого застосування токолітиків.

Пацієнтки отримували лікування за клінічними протоколами, наказами МОЗ України № 628 «Передчасні пологи» та № 782 «Передчасний розрив плодових оболонок», згідно яких очікувальна тактика триває до досягнення терміну вагітності 33 тижні та 6 днів включно, розродження проводиться шляхом *per vias naturales* (Венцківська І. Б. та співавт., 2017). При виникненні ургентних показань з боку вагітної чи плода, вагітних було розроджено шляхом ургентного кесаревого розтину.

Усі пацієнтки І групи отримували емпіричну антибактеріальну терапію з дня госпіталізації після забору матеріалу із цервікального каналу для мікробіологічного дослідження. В якості елективного препарату було обрано антибіотики цефалоспоринового ряду за схемою: 1,5 г 3 рази на добу внутрішньовенно крапельно на 100 мл фізіологічного розчину. З метою попередження грибкових ускладнень антибактеріальної терапії 1 раз на 3 доби вагітним призначали антимикотичні препарати – бензидаміна гідрохлорид 0,1 г місцево протягом 3–5 днів. У разі оперативного розродження проводили інтенсивну антибактеріальну терапію (два антибіотики, один із яких нітроїмідазолового ряду) у лікувальному режимі не менше ніж 7 діб (Лакатош В. П. та співавт., 2014).

Згідно наказу МОЗ України № 624 від 03.11.2008, профілактику респіраторного дистрес-синдрому плода здійснювали внутрішньом'язовим введенням синтетичних глюкокортикоїдів – 6 мг кожні 12 годин чотирикратно (на курс 24 мг) за стандартною схемою. Повторні курси профілактики, згідно рекомендацій В. О. Бенюка та співавторів (2019), не проводили. Кортикостероїди не використовували за наявності клінічних проявів важкої інфекції.

Токолітичну терапію проводили селективним бета-2 симпатоміметиком (гініпрал) та/або застосовували магнезіальну терапію за загальноприйнятою дозировкою. Критеріями виключення були відсутність ознак запальної реакції, вираженого маловоддя, дистресу плода.

Удосконалений нами алгоритм ведення жінок із ПРАО при тривалості БП більше 48 годин (І група) полягав у додатковому використанні терапії для покращання матково-плацентарного кровообігу: призначали аргінін – внутрішньовенно крапельно по 500 мг у 400 мл фізіологічного розчину глюкози та карнітіну хлорид (10,0 мг). Тривалість і збільшення дози препаратів залежали від функціонального стану плода.

У всіх обстежених жінок досліджували вміст у периферичній крові деяких гормонів: пролактину (Прл), естріолу (Е3), прогестерону (ПГ), плацентарного лактогену (ПЛ), хоріонічного гонадотропіну (ХГ), кортизолу (К), дегідроепіандростерон-сульфата (ДГЕА-с), тестостерону (Т), 17-оксипрогестерону (17-ОП), а також плацентарних білків: α -фетопротейну (α -ФП), плацентарного β 1-мікроглобуліна (ПАМГ-1

або PP12), α 2-мікроглобуліна фертильності (АМГФ або PP14), трофічного β -глікопротеїду (ТБГ або SP1) і тестостеронестрадіолзв'язуючого глобуліну (ТЕЗГ або SSBG). Визначення гормонів і плацентарних білків проводили за допомогою імуноферментного аналізу з використанням наборів «Placental Lactogen Diagnostic Kit HPL EI KI» (BCM-Diagnostics, США), ІФА-набору 449-3700 «Ultra-Sensitive Unconjugated Estriol» (DSL-10-3700) (Diagnostic Systems Laboratories, США), «Стероид ІФА-кортизол» (Росія) за загальноприйнятими методиками (Назаренко Г. И., 2017).

Додатково проводили бактеріоскопічне вивчення чистоти піхвових мазків і бактеріологічне дослідження з посівом виділень цервікального каналу, уретри та піхви на рідкі та тверді середовища з метою кількісного визначення представників аеробних та анаеробних інфекцій і чутливості їх до антибактеріальних препаратів. Діагностично значуща кількість міко- та уреаплазм відповідала більше 10^4 мікроорганізмів (Пасієшвілі Н. М., 2016).

Ультразвукове дослідження (УЗД) проводили на апаратах «SIEMENS-SL-250» (Німеччина), «Aloka SSD-680» (Японія) та «Toshiba Xario SSA – 6A» (Японія) в реальному масштабі часу, тривалістю 30–40 хвилин із використанням секторального, конвексного (3,5 МГц) та доплерівського датчиків. Обстеження вагітних виконували протягом усього періоду спостереження. За допомогою УЗД здійснювали динамічний моніторинг за внутрішньоутробним розвитком і зростанням плода, локалізацією і структурою плаценти (Бабкина Т. М., 2016).

Проводили ультразвукову фетометрію з вимірюванням біпаріетального розміру голівки плода (БПР), діаметру живота плода (ДЖ), довжини стегнової кістки плода (ДС) та співвідношення між показниками БПР/ДЖ за методикою Л. Б. Маркіна та співавторів (2016). Одержані результати порівнювали з нормативними і розраховували очікувану масу тіла та довжину плода. Біофізичний профіль плода оцінювали за методикою А. Vintzileos у модифікації О. О. Зелінського та співавторів (2016) з 30 тижнів гестації за показаннями.

Допплерометрію проводили в терміні після 22 тижнів вагітності на апараті ультразвукової діагностики, при куті сканування 60° , у положенні вагітної на боці, для профілактики синдрому здавлення порожнистої вени, в період *анное* і рухального спокою плода. Оцінювали криву швидкостей кровотоку в судинах матково-плацентарно-плодового кровообігу, обраховували індекси судинного опору, проводили аналіз отриманих результатів.

Для якісного аналізу стану кровотоку обраховували індекси судинного опору (ІСО): систоло-діастолічне відношення (СДВ); індекс резистентності (ІР); пульсаційний індекс (ПІ): $\text{СДВ} = A/D$; $\text{ПІ} = (A-D)$; $\text{ІР} = (A-D)/A$.

Допплерометричну оцінку плодово-плацентарного кровообігу проводили за станом кровотоку в артеріях пуповини, аорті плода та середній мозковій артерії (Бабкина Т. М., 2016).

Моніторинг серцевої діяльності плода з урахуванням добових ритмів здійснювали шляхом зовнішньої кардіотокографії за допомогою апарату «ВМТ 9141»

(Німеччина) та «Sonicaid Team Duo» (Велика Британія). В динаміці проводили нестресовий тест (НСТ). Запис здійснювали протягом 40–60 хвилин у положенні вагітної на боці. Оцінку кардіотокографії (КТГ) проводили за шкалою W. Fischer у модифікації Л. Б. Маркіна та співавторів (2011) з урахуванням сучасних рекомендацій щодо інтерпретації КТГ (Громова А. М. та співавт., 2016).

При дослідженні біофізичного профілю плода оцінювали суму балів на підставі результатів УЗД окремих біофізичних параметрів: дихальних рухів плода, рухової активності плода, реактивності серцевої діяльності плода на нестресовий тест (НСТ), об'єму навколоплідних вод.

ВСАР оцінювали за максимальним геометричним вертикальним перетином, додатково оцінювали індекс AP (IAP) за Phelan (Бабкіна Т. М., 2016) шляхом сумації вертикальних діаметрів максимальних «кишень» вод у кожному із чотирьох квадрантів матки в повздовжньому перетині.

КТГ дослідження проводили з використанням кардіотокографу «Huntleigh Diagnostics BD4000» (Німеччина), «BMT 9141» (Німеччина) та «Sonicaid Team Duo» (Велика Британія).

Визначення біофізичного профілю плода проводили з використанням основних критеріїв оцінки біофізичних параметрів (Vintzileos A. у модифікації Л. Б. Маркіна та співавторів (2016).

Макро- та мікроскопічному дослідженню піддавалися плацента, позаплацентарні оболонки і пуповина. Вивчення плаценти проводили за методикою А. П. Милованова та співавторів (Задорожная Т. Д., 2016).

Отримані в результаті досліджень дані опрацьовували методом варіаційної статистики за допомогою пакета прикладних програм «Statistica 7.0». Розраховували значення середнього арифметичного (M), помилки середнього (m), стандартного відхилення (δ) і дисперсії (D) у всіх групах і підгрупах спостереження (Мінцер О. П. та співавт., 2018).

Результати досліджень та їх обговорення. У вагітних жінок, які увійшли до ретроспективного етапу дослідження, середній вік достовірно не відрізнявся в I та II групах ($p > 0,05$), тобто перебував у межах від 20 до 35 років – $26,2 \pm 2,5$ років.

За даними ретроспективного аналізу медичної документації 250 вагітностей, які закінчилися ПП, встановлено, що в якості основних факторів ризику ПРАО виступали внутрішньоутробне інфікування (ВУІ) та дизметаболічно-дизрегуляторні порушення. Зокрема, відносний ризик ПРАО за наявності збільшувався майже в 4 рази, що співпадає з думкою ряду авторів (Бенюк В. О. та співавт., 2019; Berger R. et al., 2019) про негативний вплив хронічного запалення ендометрія.

За наявності екстрагенітальної патології частота ПРАО залишається високою (Громова А. М. та співавт., 2016; Bond D. M. et al., 2017). За нашими даними, найбільший внесок у реалізацію ризику ПП належав захворюванням ендокринної системи (тиреοїдна дисфункція, метаболічний синдром, цукровий діабет), хронічний пієлонефрит та ЗДА, що є кофакторами розвитку ПД. Зокрема, наявність анемії обумовлює

розвиток гіпоксії з наступною активацією каскаду фізіологічних реакцій, в яких бере участь система гемостазу та ренін-ангіотензинова система, що призводить до артеріальної гіпертензії та тромбофілічних станів, а також до зміни секреції біологічно активних субстанцій з імуномодуючими і токолітичними властивостями (Задорожня Т. Д., 2016).

За нашими даними, провідними варіантами супутньої соматичної захворюваності в обстежених жінок були: захворювання серцево-судинної – 36,0% та сечовивідної систем – 31,2%, патологія шлунково-кишкового тракту – 19,6% та ендокринна патологія – 14,8%.

Водночас при вивченні частоти супутньої гінекологічної патології визначено, що жінкам, у яких вагітність закінчилася ПП з ПРАО, були притаманні різноманітні хронічні запальні захворювання статеві сфери, в тому числі сальпінгоофорит і хронічний ендометрит (25,0 та 42,0% відповідно), про що також йдеться в сучасній літературі (Венцківська І. Б. та співавт., 2017).

Попередні вагітності мали 108 (43,2%) жінок, у значної кількості з них під час попередніх вагітностей були ПП – у 27 із 108 (25,0%). Натомість, пологи у терміні 38–40 тиж. відзначалися у 32 із 108 жінок (29,6%), у двох випадках (1,9%) реєстрували антенатальну загибель плода, у трьох спостереженнях (2,8%) – завмерлу вагітність. Спонтанні аборти на різних термінах вагітності відбулися у 30 із 108 жінок (27,8%). Артифіційні аборти у першому триместрі було виконано 34 (31,5%) жінкам, 3 (2,8%) жінкам артифіційний аборт було виконано у другому триместрі.

ПРАО в анамнезі попередніх вагітностей зустрічався у 21 із 108 жінок (19,4%) чи то у 21 із 27 (77,8%) жінок із ПП в анамнезі. Отже, відносний ризик виникнення ПРАО становив приблизно 0,7 (ВР=0,68; ДІ 95%: 0,59; 0,76).

Вищезазначене є підтвердженням того, що клінічні наслідки вагітності багато в чому визначаються особливостями перебігу попередніх вагітностей, зокрема терміном, в якому відбулися пологи. Значна кількість спонтанних та артифіційних абортів у анамнезі жінок з ПРАО свідчить про можливість виникнення післяабортних інфекційних ускладнень. Це певною мірою підтверджується і високою частотою хронічного ендометриту та інших запальних захворювань статеві сфери. Особливе занепокоєння викликають випадки антенатальної загибелі плода, яких можна було б уникнути за наявності ефективних засобів профілактики перинатальних втрат.

Значну дискусію в літературі (Венцківська І. Б. та співавт., 2017; Bukowski R. et al., 2017) та інтерес викликає частота і причини ПРАО при ПП.

Як свідчать отримані нами данні, у пацієнок порівняно часто реєстрували прояви ПД, прееклампсію, загрозу переривання вагітності у різні терміни гестації. При співставленні виявлених епізодів ЗРП і проявів ПД визначено прямий сильний кореляційний зв'язок ($r_{bs}=0,98$ $p<0,001$), що є цілком природно, бо в основі ЗРП лежать гіпоксичні та дисметаболічні зміни, обумовлені порушеннями кровотоку як у домінантній, так і в контрлатеральній матковій артерії, а також в артеріях плаценти.

Клінічні уявлення щодо поширеності ПД були доповнені даними ультразвукової плацентографії (Бабкина Т. М., 2016; Chang K. H. et al., 2017). Структурні зміни в тканині плаценти спостерігалися у всіх обстежених пацієнток. Втім, загальна кількість пацієнток з верифікованою ПД була меншою, ніж кількість жінок з виявленими структурними порушеннями, серед яких переважали випадки гіперплазії плаценти, наявності гіпо- та гіперехогенних включень. Незважаючи на те, що деякі автори (Бабкина Т. М., 2016) вважають припустимим існування 0-подібних ехографічних феноменів при нормальній фізіологічній вагітності, ці зміни все ж є свідченням наявності метаболічних і дисциркуляторних порушень у плаценті, тобто безпосередньо ПД.

При кардіотокографії показники базальної частоти серцевих скорочень були дещо вищими від клінічної норми і складали, в середньому, $145,5 \pm 2,8$ уд./хв. Амплітуда осциляцій складала $8,0 \pm 0,7$ хв. при частоті осциляцій $4,8 \pm 0,2$ хв. і середній кількості осциляцій на рівні $3,8 \pm 0,2$ за 30 хвилин. Амплітуда акцелерацій не перевищувала $19,1 \pm 0,3$ хв. при тривалості акцелерацій $3,3 \pm 0,2$ хв. у середньому. У вагітних з ПРАО досить часто виявлялися епізоди децелерації кількістю $0,3 \pm 0,01$ за 30 хвилин при глибині децелерації $19,3 \pm 0,5$ хв. і тривалості $12,2 \pm 0,9$ с.

Вищезазначене свідчить про наявність у дітей, народжених при ПП з різною тривалістю безводного проміжку при ПРАО, ознак хронічної гіпоксії на антенатальному етапі розвитку, однак даних, придатних для поглибленого аналізу характеру гіпоксичних порушень, у медичній документації було обмаль.

Перинатальні наслідки ПП є предметом численних дискусій (Пирогова В. І. та співавт., 2015; Dussaux C. et al., 2018). За нашими даними, розподіл новонароджених за шкалою Апгар був наступним:

- 22,5–27,5 тижнів:

II група: 3–4 бали 27,3%; 4–5 балів 27,3%; 5–6 балів 45,4%;

IA підгрупа: 3–4 бали 27,8%; 5–6 балів 27,8%; 6–7 балів 44,4%;

IB підгрупа: 5–6 балів 16,7%; 6–7 балів 83,3%;

- 28,0–31,5 тижнів:

II група – 6–7 балів 46,4%; 7–8 балів 53,6%;

IA підгрупа – 6–7 балів 58,8%; 7–8 балів 41,2%;

IB підгрупа – 6–7 балів 46,9%; 7–8 балів 53,1%;

- 32,0–33,5 тижнів:

II група – 6–7 балів 42,8%; 7–8 балів 28,6%; 8–8 балів 35,7%;

IA підгрупа – 6–7 балів 24,3%; 7–8 балів 41,7%; 8–8 балів 44%;

IB підгрупа – балів 20%; 7–8 балів 38%; 8–8 балів 42%.

На 28,0–31,5 тижнях вагітності при тривалості БП понад 168 годин маса тіла 1000–1500 г зустрічалась у 43,8% новонароджених, а при БП менше 48 годин – лише у 28,1%. Маса тіла 1500–2500 г мала місце у 73,3% при тривалості БП понад 168 годин.

На 32,0–33,5 тижнях вагітності у половині випадків (50,4%) маса тіла 1500–2500 г спостерігалась при тривалості БП менше 48 годин, а у 42,7% – при 48–168 го-

дин відповідно. Маса тіла більше 2500 г відзначалась у всіх випадках при тривалості БП понад 168 годин.

Ми проаналізували перинатальні наслідки у жінок ретроспективної групи. Отримані результати свідчать, що серед усіх 48 померлих новонароджених у II групі померло 13 із 48 (27,1%), в I групі – 35 із 48 (72,9%). При цьому в підгрупі IA – 13 із 35 (37,1%) і в IB – 22 із 35 (62,9%). При терміні 22,0–27,5 тижнів вагітності померло 28 із 48 (58,3%) новонароджених; при терміні 28,0–30,5 тижнів – 9 із 4 (18,8%), при терміні 31,0–33,5 тижнів – 11 із 48 (22,9%). Найбільш високий показник смертності зареєстровано серед новонароджених IB підгрупи – при терміні 22,0–27,5 тижнів вагітності – 16 із 24 (66,7%), в той час як у IA підгрупі цей показник складав 33,3% (6 із 18 новонароджених).

Аналіз загальної частоти патологічних станів і захворювань у неонатальному періоді дозволив встановити наявність таких станів, як гіпотрофія (12,7%), патологічна втрата маси тіла (22,0%), кон'югаційна жовтяниця (32,2%), що співпадає з даними літератури (Лакатош В. П. та співавт., 2014; Nuchon C. et al., 2016).

Отже, вищезазначене свідчить про необхідність застосування комплексної профілактики несприятливих перинатальних наслідків щодо вагітних групи ризику (стосовно виникнення ПРАО). Водночас наявні механізми скринінгу не дозволяють завчасно виявити загрозу ПП, а при ПРАО – визначити оптимальний термін очікувальної тактики щодо лікування породіль з цією патологією. До перспективних моделей скринінгу можна віднести оцінку динаміки секреції специфічних ендометріальних білків і гормонального профілю, а також широке застосування сучасних технологій медичної візуалізації (Назаренко Г. И., 2017; Мінцер О. П. та співавт., 2018).

Попередні вагітності мали 94 жінки (43,3%). У значній кількості з них під час попередніх вагітностей були ПП – у 24 із 94 (25,5%). Натомість, пологи у терміні 38–40 тиж. відзначалися у 28 із 94 жінок (29,8%), в одному випадку (0,5%) була зареєстрована антенатальна загибель плода, у трьох спостереженнях (1,4%) – завмерла вагітність. Спонтанні аборти на різних термінах вагітності відбулися у 26 із 94 жінок (27,7%). Артифіційні аборти у I триместрі було виконано 30 жінкам із 94 (31,9%), двом жінкам (0,9%) артифіційний аборт було виконано у II триместрі. ПРАО в анамнезі попередніх вагітностей зустрічався у 18 із 94 жінок (19,1%) або у 18 із 24 (75,0%) серед жінок з ПП в анамнезі.

Показана клінічна характеристика жінок проспективної групи свідчить про відповідність пацієнток меті та завданням нашого наукового дослідження.

Згідно даних сучасної літератури (Венцківська І. Б. та співавт., 2017; Bond D. M. et al., 2017) фетоплацентарна система є відповідальною за нормальний розвиток плода. При цьому різні ускладнення вагітності можуть призвести до дистресу плода.

Ми вважали за доцільне провести динамічну (22,0–27,5; 28,0–30,5 й 31,0–33,5 тижнів вагітності) оцінку вмісту гормонів і плацентарних білків.

Дослідження в групах проводились відповідно до тривалості БП. Так, у II групі у першу або другу добу БП (залежно від часу пологів); у підгрупі IA – на третю-

четверту або п'яту-шосту добу (залежно від часу пологів); у підгрупі ІБ – відповідно після семи діб БП.

Отримані нами результати вказують на достовірні розбіжності між здоровими жінками в аналогічному терміні вагітності та жінками підгрупи ІБ, що відзначено у вигляді зниження вмісту ЕЗ ($p < 0,05$) при одночасному збільшенні вмісту К ($p < 0,05$). В підгрупі ІА окрім цих змін мало місце достовірне зменшення рівня ПГ, Прл і ХГ ($p < 0,05$). Отримані результати свідчать про наявність ознак ПД у підгрупах ІА і ІБ.

У механізмах імунологічної резистентності організму матері до семіалогенного плода важливу роль відіграють синтезовані плацентою білки. Маючи могутню імуносупресивну активність, ці білки беруть участь у пригніченні трансплацентарної реакції матері, забезпечуючи розвиток імунологічної толерантності вагітної жінки до генетично чужорідного плода (Бенюк В. О. та співавт., 2019; Berger R. et al., 2019). У даний час виділено і зареєстровано майже 40 з'єднань білкової структури, синтез яких пов'язаний з вагітністю або здійснюється переважно під час вагітності. Наразі показана висока діагностична цінність деяких з них: SP1; PP12 (ПАМГ); PP14 (АМГФ); SSBG і α -ФП. Будучи маркерами як материнської (PP12 і PP14), так і плодової (SP1) частин плаценти, вони дозволяють оцінювати взаємозв'язки у фетоплацентарній системі, проводити ранню діагностику порушень стану плода при ПРАО (Назаренко Г. И., 2017).

Виходячи з отриманих результатів, при терміні 22,0–27,5 тижнів вагітності зміни вмісту основних плацентарних білків були недостовірними в підгрупі ІА порівняно з групою здорових жінок у аналогічному терміні вагітності ($p > 0,05$). Порівняно з цим у підгрупі ІБ відзначено достовірне зниження вмісту плацентарних білків, які відображають функцію плаценти та плода: α -ФП, ПАМГ, АМГФ та SP1 ($p < 0,05$).

Отже, як свідчать отримані результати функціонального стану фетоплацентарного комплексу, на 22,0–27,5 тижнях вагітності у пацієток із ПРАО у підгрупі ІА спостерігалися початкові прояви ПД. Найбільш складна картина ПД відзначена у пацієток підгрупи ІБ, що клінічно підтверджується значною частотою перинатальних ускладнень.

Результати проведених ендокринологічних досліджень мають аналогічні значення, що й при терміні 22,0–27,5 тижнів вагітності.

Виходячи з отриманих результатів, у пацієток підгрупи ІА відзначено достовірне збільшення щодо контрольної групи вмісту таких показників, як α -ФП ($p < 0,05$), ПАМГ ($p < 0,05$), АМГФ ($p < 0,05$) та SP1 ($p < 0,05$). У підгрупі ІБ зміни вмісту плацентарних білків носили більше виражений характер, про що свідчить зниження коефіцієнта вірогідності з 0,05 до 0,01, а також зменшення вмісту такого параметра, як SSBG ($p < 0,05$).

Отже, на 28,0–30,5 тижнях вагітності порушення стану плода мають виражений характер, що треба враховувати при розробці алгоритму ведення пацієток із ПРАО.

У пацієнток підгрупи ІА на 31,0–33,5 тижнях відзначено достовірне зниження ЕЗ і ПЛ ($p < 0,05$), при одночасному збільшенні рівня К ($p < 0,05$). У пацієнток підгрупи ІБ ендокринологічні порушення носили більш виражений характер і полягали в достовірному зниженні вмісту ЕЗ ($p < 0,01$); ПГ ($p < 0,05$); Прл ($p < 0,05$); ПЛ ($p < 0,05$) і ХГ ($p < 0,05$) на фоні значного підвищення рівня К ($p < 0,01$).

Особливий інтерес представляють дані щодо зміни вмісту основних плацентарних білків на 31,0–33,5 тижнях вагітності.

Порівняно з попередніми даними зміни вмісту плацентарних білків, у пацієнток ІІ групи і у двох інших групах ми констатували вищеописані зміни, але більш достовірний характер вони мали у підгрупі ІБ ($p < 0,05$ і $p < 0,01$ відповідно).

Ми вважали за доцільне оцінити рівень найбільш інформативних показників гормонального статусу та плацентарних білків залежно від тривалості БП.

Так, при оцінюванні вмісту ЕЗ встановлено, що при тривалості до 48 годин вміст складав $989,3 \pm 42,7$ нг/мл. При БП 168 годин у жінок, які отримували удосконалений нами алгоритм, мав місце більш високий рівень цього показника (на $121,4 \pm 10,4$ нг/л) порівняно з тривалістю 96 годин у ІА підгрупі.

Отримані результати свідчать, що у жінок ІІ групи вміст ПЛ складав $2412,3 \pm 110,4$ пг/л. У порівняльному аспекті, у жінок ІБ підгрупи (тривалість 168 годин) цей показник був на $219,1 \pm 16,4$ пг/л вище, ніж у жінок ІА підгрупи (96 годин).

Серед широкого спектру плацентарних білків ми дослідили зміни АМГФ залежно від тривалості БП. Так, у жінок ІІ групи вміст АМГФ складав $81,8 \pm 6,2$ нг/мл. При використанні удосконаленого нами алгоритму (168 годин) показник був нижче на $47,4 \pm 4,1$ нг/мл проти підгрупи ІА (тривалість БП – 96 годин).

В ході дослідження показника SP1 нами встановлено, що при тривалості БП до 48 годин (ІІ групи) він складав $215,8 \pm 12,4$ мкг/л. У підгрупі ІА (БП – 96 годин) цей показник був на $49,2 \pm 4,3$ мкг/л нижче порівняно з ІБ (удосконалений нами алгоритм).

Отже, як свідчать результати даної частини нашої наукової праці, ПРАО має місце на фоні порушень функціонального стану фетоплацентарного комплексу, частота і ступінь виразності яких залежать від терміну вагітності та тривалості безводного періоду. Отримані результати диктують необхідність проведення клінічних досліджень в аспекті перинатальних наслідків ПРАО.

При дослідженні особливостей перинатальних наслідків на проспективному етапі ми спиралися на припущення, що виявлені під час ретроспективного аналізу медичної документації закономірності мають бути універсальними для всіх подібних випадків. Певною мірою це припущення ствердилося. Так, у пацієнток ІІ групи, яким проводили пролонгацію вагітності в умовах тривалого БП, тривалість якого складала більше 48 годин, загальна кількість перинатальних втрат склала 43 випадки, з них найбільша кількість припадала на термін гестації 22,0–27,5 тижнів при тривалості БП 168 годин та більше. Основними причинами перинатальної смертності були пневмонії новонароджених, специфічні серозно-гнійні запальні захворювання респіраторної системи, лептоменінгіт, у тому числі на тлі хоріоамніоніту (Задорожная Т. Д., 2016; Nuchon C. et al., 2016).

Слід зазначити, що при дослідженні послідів патологічні зміни, які можуть бути інтерпретовані як прояви ПД, були виявлені в усіх випадках спостереження. При цьому найчастіше зустрічалися інволютивно-дистрофічні зміни, в тому числі аномалії розвитку посліду, різні варіанти патологічної незрілості та диспластичного розвитку ворсин плаценти, що співпадає з даними досліджень Т. Д. Задорожної (2016).

Частим явищем було інфікування посліду. У більшості випадків (40,0% у II групі) реєструвалися явища децидуїту, дещо рідше зустрічалися прояви хоріодецидуїту та безпосередньо хоріоамніоніту (підгрупа ІБ – 26,7% й ІА – 36,7%). Рідше зустрічався базальний і центральний інтервіллізит (16,7% – у підгрупах ІА та ІБ). У 6,7% (підгрупи ІА та ІБ) послідів запалення поширювалося й на ворсини, при цьому у стромі ворсин спостерігалася лейкоцитарна інфільтрація.

Отримані дані свідчать, що найбільш низький показник летальності мав місце у підгрупі ІБ (удосконалений нами алгоритм), причому у різні терміни вагітності:

- 22,0–27,5 тижні вагітності – 23,5% порівняно з 38,5% у підгрупі ІА та 54,5% у II групі;
- 28,0–30,5 тижні вагітності – 7,1% проти 21,1% у підгрупі ІА та 10,7% у II групі;
- 31,0–33,5 тижні вагітності – у групі ІБ втрати були відсутні порівняно з 7,3% у підгрупі ІА та 8,7% у II групі.

Одержані результати вказують на клінічну ефективність удосконаленого нами алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Нами встановлено, що ПП у терміні гестації 22,0–27,5 тижнів при ПРАО супроводжуються морфо-структурними змінами у плацентарній тканині, які проявляються у порушенні процесів дозрівання ворсин і наявності інволютивно-дистрофічних та запальних змін, наслідком яких є розвиток ПД, що призводить до значного зниження й вичерпання функціональних резервів захисних механізмів плаценти. Основним альтеруючим і тригерним фактором у патоморфозі при цьому може бути внутрішньо-утробне інфікування (Пасієшвілі Н. М., 2016; Jung E. J. et al., 2018). Втім, для перевірки цього припущення необхідним є проведення додаткових досліджень.

Частим явищем у новонароджених в цьому терміні гестації були прояви порушення функцій ЦНС у вигляді пригнічення рефлексів (7 випадків або 23,3% у підгрупах ІА та ІБ), субарахноїдальних крововиливів (3 випадки – 10,0% у підгрупах ІА та ІБ).

З огляду на важкий стан дитини вдатися до штучної вентиляції легень були змушені щодо 19 дітей (8 випадків при тривалості ПРАО до 7 діб, а 11 – при більшій тривалості ПРАО).

У терміні 28,0–30,5 тижнів при тривалості ПРАО у II групі (БП до 48 годин) народилось 28 дітей, три з яких померли (10,0%); при БП до 168 годин народилося 38 дітей, із яких протягом раннього неонатального періоду померло троє (7,9%). Ще одна дитина померла після сьомої доби життя. В 37 (71,2%) випадках у дітей, що народилися в терміні 28,0–30,5 тижнів, були виявлені ультрасонографічні та морфологічні ознаки хоріоамніоніту (ХА) і запальних змін посліду.

На тому ж терміні гестації пролонгація часу ПРАО до семи діб практично не вплинула на частоту й структуру перинатальних втрат. Із 14 дітей, що народилися за умов такої тривалості БП, померло троє (21,4%). Основними причинами смерті були пневмонії. У 38,5% випадків було верифіковано ХА, що співпадає з даними сучасної літератури (Задорожная Т. Д., 2016).

Явища синдрому пригнічення ЦНС було визначено у 15 (39,5%) дітей, що народилися в терміні 28,0–30,5 тижнів при тривалості ПРАО до 168 годин.

Привертає увагу порівняно висока частота РДС у новонароджених залежно від тривалості БП. При тривалості ПРАО до 168 годин клінічні маніфестації РДС зустрічалися у 92,1%, а при більшій тривалості ПРАО (ІБ підгрупа) – у 85,7% випадків. У зв'язку із виникненням вираженого РДС 15 новонародженим було призначено препарат «Курсорф» (Бенюк В. О. та співавт., 2019). На штучній вентиляції легень після пологів знаходилося 19 дітей, у тому числі 9 із тих, що народилися при тривалості ПРАО до 168 годин. Таким чином, пролонгація вагітності в умовах тривалого БП в цілому позитивно впливала на перинатальні наслідки при пологах у терміні 28,0–30,5 тижнів.

На більш пізніх термінах гестації (31,0–33,5 тижнів) кількість несприятливих клінічних наслідків значно скорочується, причому випадків перинатальної смертності при тривалості ПРАО більше 168 годин взагалі не було. Втім частим явищем залишався ХА – його ознаки визначалися у 13 (27,1%) випадках у підгрупах ІА та ІБ.

При дослідженні характеру мікробіоценозів піхви у вагітних з ПРАО встановлено, що за умов застосування адекватних режимів антибіотикотерапії кількість умовно-патогенних мікроорганізмів, що висіваються з вагінальних змивів, значно зменшується. При цьому максимальне зниження кількості позитивних щодо мікробного росту проб спостерігається стосовно неспецифічної флори.

Із отриманих даних видно, що частота виявлення різних інфектагентів у клінічних підгрупах була порівняною. Однак у пацієток ІБ підгрупи з тривалістю БП понад 168 годин, які отримували удосконалений нами алгоритм, дещо рідше спостерігалася поєднана інфекція та інфікування хламідіями й неспецифічною бактеріальною флорою. Ці відмінності ми пояснюємо активною тактикою щодо пролонгації вагітності.

Загалом при аналізі частоти розвитку інфекційних ускладнень у вагітних нами виявлено, що при розриві оболонок до 31 тижня вагітності поява запальних захворювань у матері й новонародженого практично не залежить від тривалості БП, якщо він не перевищує дві доби. Водночас після 31 тижня ризик інфекційних ускладнень значно збільшується зі збільшенням латентного періоду.

Слід також зазначити, що відповідно до сучасних уявлень пологи на будь-якому терміні гестації являють собою системну запальну реакцію організму, яка починається зі збільшення продукції цитокінів і простагландинів, а також фактора активації тромбоцитів у матці. При цьому запальні клітки мігрують до плодового міхура, міометрію та шийки матки, стимулюючи початок пологової діяльності (Голяновський О. В. та співавт., 2016; Bukowski R. et al., 2017).

Наші спостереження свідчать, що незважаючи на наявність у вагітних з ПРАО численних чинників ризику, пов'язаних із загрозою внутрішньоутробного інфікування та генералізації інфекційно-запального процесу, ризик системних порушень функціонування основних регуляторних механізмів організму є мінімальним, що дозволяє розширити діапазон терапевтичних впливів.

Це тим більш актуально, що за наявності інфекційного агента існує високий ризик внутрішньоутробного інфікування та гнійно-септичних ускладнень у матері, тому загальноприйнята консервативно-вичікувальна тактика є досить ризикованою.

Для оцінки впливу різних факторів на клінічні наслідки пологів з ПРАО нами було проведено *data mining* аналіз. Найбільшу роль у визначенні прогнозу для матері й плода відіграє термін гестації та тривалість БП, а також наявність проявів ХА. Натомість якісний склад мікробних асоціацій не є значущим фактором у детермінації перинатальних результатів.

Отже, проведене дослідження свідчить, що частота виникнення ХА при пролонгуванні вагітності з 22,0–27,5 тижнів не залежить від тривалості БП, а в терміні 28,0–30,5 тижнів вірогідно підвищується при збільшенні тривалості БП більше 168 годин. Натомість, при розвитку ПРАО у терміні 22,0–27,5 тижнів максимальне пролонгування вагітності на термін не менше 168 годин є єдиним можливим способом вірогідно знизити перинатальну й постнатальну смертність. При розвитку ПРАО у терміні 28,0–30,5 тижнів пролонгування вагітності більше 48 годин, із проведенням профілактики РДС, сприяє достовірному зниженню перинатальної та постнатальної летальності, а подовження латентного періоду понад 168 годин вірогідно зменшує дитячу захворюваність. При розвитку ПРАО в більш пізні терміни пролонгування вагітності понад 48 годин, із симультанним проведенням профілактики РДС, також сприяє достовірному зменшенню перинатальної та постнатальної смертності, а так само зменшенню дитячої захворюваності. У цілому використання удосконаленого нами алгоритму лікувально-профілактичних заходів дозволило знизити частоту респіраторного дистрес-синдрому на 16,7%, пневмоній – на 15,3%, патології центральної нервової системи – на 17,8%, а частоту перинатальних втрат – на 10,4% відповідно.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування та практичне вирішення наукового завдання щодо підвищення ефективності профілактики перинатальних ускладнень при передчасному розриві амніотичних оболонок, на підставі проведення клінічних, інструментальних, лабораторних і морфологічних досліджень, а також щодо розробки удосконаленого алгоритму тактики ведення вагітності та розродження.

1. Результати аналізу сучасної літератури свідчать, що рівень перинатальної патології у жінок із передчасним розривом плодових оболонок на фоні недоношеної вагітності залишається високим, а ефективність існуючих лікувально-профілактичних заходів – недостатньою.

2. Основними факторами ризику передчасного розриву амніотичних оболонок є: супутні захворювання ендокринної системи (тиреοїдна дисфункція, метаболічний синдром, цукровий діабет), хронічний пієлонефрит, залізодефіцитна анемія, внутрішньоматкові втручання, хронічні запальні процеси репродуктивної системи (сальпінго-офорит, ендометрит) та обтяжений репродуктивний анамнез (невиношування, антенатальна загибель плода, передчасний розрив амніотичних оболонок в анамнезі).

3. При порівняльному аналізі структури перинатальної летальності нами встановлено, що при БП до 48 годин вона складала 28,3%; до 168 годин – 27,1%, більше 168 годин – 52,1%. При терміні 22,0–27,5 тижнів вагітності померло 52,4% новонароджених; при терміні 28,0–30,5 тижнів – 12,2%, при терміні 31,0–33,5 тижнів – 9,5%. Найбільш високий показник смертності спостерігався при БП більше 168 годин при терміні 22,0–27,5 тижнів вагітності – 66,7%, в той час як при БП до 168 годин цей показник складав 33,3%.

4. При тривалості БП понад 168 годин у термін 22,0–27,5 тижнів вагітності відбуваються достовірні зміни вмісту плацентарних білків: зниження α -ФП, ПАМГ, АМГФ та SP1. Надалі, у 28,0–30,5 та 31,0–33,5 тижнів гестації, ступень виразності цих змін змінюється (з $p < 0,05$ до $p < 0,01$).

5. Провідними морфологічними змінами посліду у жінок із різною тривалістю безводного проміжку є інфікування. При тривалості БП до 48 годин частота децидуїту становила 40,0%; при тривалості до 168 годин рівень хоріоамніоніту – 36,7%, а понад 168 годин – 26,7%. Рівень базального та центрального інтервізілітів складав 16,7%; лейкоцитарна інфільтрація строми ворсин – 6,7%, незалежно від тривалості безводного проміжку.

6. Використання удосконаленого нами алгоритму лікувально-профілактичних заходів дозволило зменшити в термін 22,0–27,5 тижнів вагітності частоту патології ЦНС на 7,3% та внутрішньоутробного інфікування – на 16,8%; у 28,0–30,5 тижнів вагітності – респіраторного дистрес-синдрому на 6,4%; пневмонії – на 20,3%, внутрішньоутробного інфікування – на 4,3%; у 31,0–33,5 тижнів вагітності – пневмонії на 10,1%, патології ЦНС – на 2,7% відповідно.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Обґрунтоване скорочення тривалості безводного періоду при активному клінічному веденні жінок з передчасним розривом амніотичних оболонок з більшою ймовірністю дає можливість провести пологи на фоні збережених функціональних і компенсаторних можливостей фетоплацентарного комплексу та покращити перинатальні наслідки розродження.

2. Тактика ведення жінок із передчасним розривом амніотичних оболонок залежить від терміну вагітності та результатів додаткових методів дослідження – вмісту плацентарних білків, а також від інформативної оцінки стану плода, його резервних можливостей і готовності до розродження.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Унтілова Н. В. Ведення передчасних пологів при передчасному вилитті навколоплідних вод. *Актуальні питання медичної науки та практики* : збірник наукових праць ЗМАПО. Випуск 74. Запоріжжя, 2008. С. 167–171.

2. Зелінський О. О., Унтілова Н. В. Особливості мікробіоценозу піхви у вагітних з передчасним розривом плодових оболонок. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2011. С. 392–396. (Дисертант провів аналіз літературних джерел, написав вступ і сформулював висновки статті)

3. Zelynskyu O. O., Domakova N. V. State of the protein-synthesizing function of the placenta with premature rupture of membranes. *Journal of Health Sciences*. 2014. № 4 (14). P. 57–62. (Дисертант провів аналіз матеріалу і підготував статтю до друку).

4. Зелінський О. О., Домакова Н. В. Оцінка висоти стовпа амніотичної рідини у прогнозуванні перинатальних наслідків при недоношеній вагітності, ускладненій передчасним розривом плодових оболонок. *Вісник проблем біології медицини*. 2015. Вип. 2. Том 3 (120). С. 123–126. (Дисертант самостійно провів набір клінічного матеріалу, виконав статистичну обробку результатів лабораторних досліджень, підготував статтю до друку)

5. Зелінський О. О., Домакова Н. В. Стан білоксинтезувальної функції плаценти при передчасному розриві плодових оболонок. *Здоров'я жінчини*. 2015. № 4. С. 93–95. (Дисертант самостійно провів набір клінічного матеріалу, сформулював практичні рекомендації, підготував статтю до друку)

6. Артьоменко В. В., Домакова Н. В. Порівняльні аспекти активної та очікувальної тактики ведення передчасних пологів при вилитті навколоплідних вод. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Київ, 2019. С. 19–24. (Дисертант провів аналіз матеріалу і підготував статтю до друку)

7. Зелінський О. О., Унтілова Н. В. Можливості прогнозування хоріонамніоніту при передчасних пологах, ускладнених передчасним розривом плодових оболонок у жінок Приморського регіону України. *Вісник морської медицини*. 2009. № 3 (45). С. 34–37. (Дисертант самостійно провів набір й оцінку клінічного матеріалу і підготував статтю до друку)

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

8. Унтілова Н. В. Інфекційні ускладнення у вагітних, роділей і породілей з передчасним розривом плодових оболонок. *Молодь – медицині майбутнього* : тези доповідей Міжнар. наук. конфер. студентів (м. Одеса, 22–23 квітня 2010 р.). Одеса, 2010. С. 196.

9. Домакова Н. В. Сучасна тактика ведення передчасних пологів при вилитті навколоплідних вод. *Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги* : тези наук.-практ. семінару у форматі телемосту (Київ–Одеса–Миколаїв–Херсон, 12 вересня 2019 р.) : збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика, Київ, 2019. С. 112.

10. Домакова Н. В. Функціональний стан плаценти при передчасному розриві амніотичних оболонок. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини* : тези доповідей наук.-практ. конфер. з міжнар. участю, присвяченої 150-річчю з дня народження В. В. Вороніна (м. Одеса, 9–10 квітня 2020 р.). Одеса, 2020. С. 120.

АНОТАЦІЯ

Домакова Н. В. Профілактика та лікування ускладнень при передчасному розриві амніотичних оболонок. – На правах рукопису.

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

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності профілактики перинатальних ускладнень при передчасному розриві амніотичних оболонок на підставі проведення клінічних, інструментальних, лабораторних і морфологічних досліджень, а також розробленню удосконаленого алгоритму тактики ведення вагітності та розродження.

Тактика ведення жінок з передчасним розривом амніотичних оболонок залежить від терміну вагітності та результатів додаткових методів дослідження – вмісту плацентарних білків, а також від інформативної оцінки стану плода, його резервних можливостей і готовності до розродження. Використання удосконаленого нами алгоритму лікувально-профілактичних заходів дозволяє зменшити в терміні 22,0–27,5 тижнів вагітності частоту патології центральної нервової системи на 7,3%, внутрішньоутробного інфікування – на 16,8%; у 28,0–30,5 тижнів вагітності – респіраторного дистрес-синдрому на 6,4%; пневмонії – на 20,3%, внутрішньоутробного інфікування – на 4,3%; у 31,0–33,5 тижнів вагітності – пневмонії на 10,1%, патології центральної нервової системи – на 2,7%.

Ключові слова: передчасний розрив амніотичних оболонок, ускладнення, профілактика, лікування.

ANNOTATION

Domakova N. V. Prophylaxis and treatment of complications at the preterm premature rupture of the amniotic membranes. – On the rights of manuscripts.

The dissertation is for obtaining the scientific degree of the candidate of medical sciences in the specialty 14.01.01 – obstetrics and gynecology. Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Kyiv, 2021.

The dissertation is devoted to increase the effectiveness of prophylaxis of perinatal complications at the preterm premature rupture of the amniotic membranes on the basis of clinical, instrumental, laboratory and morphological researches, and also development of the improved algorithm for the management of conducting pregnancy and delivery. Tactics of women management with preterm premature rupture of amniotic membranes depends on

the duration of pregnancy and the results of additional research methods – the content of placental proteins, as well as an informative assessment of the fetus, its reserve capacity and readiness for delivery. The use of our improved algorithm of treatment and prevention measures can reduce at 22.0–27.5 weeks of pregnancy the incidence of pathology of the central nervous system by 7.3% and intrauterine infection – by 16.8%; at 28.0–30.5 weeks of pregnancy – respiratory distress syndrome by 6.4%; pneumonia – 20.3% and intrauterine infection – by 4.3%; at 31.0–33.5 weeks of pregnancy – pneumonia by 10.1% and pathology of the central nervous system – by 2.7%, respectively.

Key words: preterm premature rupture of amniotic membranes, complications, prevention, treatment.

АННОТАЦИЯ

Домакова Н.В. Профилактика и лечение осложнений при преждевременном разрыве амниотических оболочек. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук за специальностью 14.01.01 – акушерство и гинекология. – Национальный университет здравоохранения Украины имени П. Л. Шупика, Киев, 2021.

Диссертационная работа посвящена повышению эффективности профилактики перинатальных осложнений при преждевременном разрыве амниотических оболочек на основании проведения клинических, инструментальных, лабораторных и морфологических исследований, а также разработки усовершенствованного алгоритма тактики ведения беременности и родоразрешения.

Тактика ведения женщин с преждевременным разрывом амниотических оболочек зависит от срока беременности и результатов дополнительных методов исследования – содержания плацентарных белков, а также от информативной оценки состояния плода, его резервных возможностей и готовности к родоразрешению.

Результаты анализа современной литературы свидетельствуют, что уровень перинатальной патологии у женщин с преждевременным разрывом плодовых оболочек на фоне недоношенной беременности остается высоким, а эффективность существующих лечебно-профилактических мероприятий – недостаточной. Основными факторами риска преждевременного разрыва амниотических оболочек являются: сопутствующие заболевания эндокринной системы (тиреоидная дисфункция, метаболический синдром, сахарный диабет), хронический пиелонефрит, железодефицитная анемия, внутриматочные вмешательства, хронические воспалительные процессы репродуктивной системы (сальпингооофрит, эндометрит) и отягощенный репродуктивный анамнез (невынашивание, антенатальная гибель плода, преждевременный разрыв амниотических оболочек в анамнезе). При сравнительном анализе структуры перинатальной летальности нами установлено, что при безводном периоде до 48 часов составляла 28,3%; до 168 часов – 27,1%, больше 168 часов – 52,1%. При сроке 22,0–27,5 недель беременности умерли 52,4% новорожденных; при сроке 28,0–

30,5 недель – 12,2%, при сроке 31,0–33,5 недель – 9,5%. Наиболее высокий показатель смертности наблюдался при безводном периоде больше 168 часов при сроке 22,0–27,5 недель беременности – 66,7%, в то время как при безводном периоде до 168 часов этот показатель составлял 33,3%. При длительности безводного периода свыше 168 часов в срок 22,0–27,5 недель беременности происходят достоверные изменения содержания плацентарных белков: снижение альфа-фетопротеина, плацентарного альфа-1 микроглобулина, альфа-2 микроглобулина фертильности и трофического бета-гликопротеида. В дальнейшем, в 28,0–30,5 и 31,0–33,5 недель гестації, степень выраженности этих изменений изменяется (с $p < 0,05$ до $p < 0,01$). Ведущими морфологическими изменениями последа у женщин с разной длительностью безводного периода является инфицирование. При длительности безводного периода до 48 часов частота децидуита составляет 40,0%; при длительности до 168 часов уровень хориоамнионита составляет 36,7%, а свыше 168 часов – 26,7%. Уровень базального и центрального интервизиллитов составлял 16,7%; лейкоцитарная инфильтрация стромы ворсин – 6,7%, независимо от длительности безводного периода. Использование усовершенствованного нами алгоритма лечебно-профилактических мероприятий позволяет уменьшить в срок 22,0–27,5 недель беременности частоту патологии ЦНС на 7,3% и внутриутробного инфицирования – на 16,8%; в 28,0–30,5 недель беременности – РДС на 6,4%, пневмонии – на 20,3%, внутриутробного инфицирования – на 4,3%; в 31,0–33,5 недель беременности – пневмонии на 10,1%, патологии ЦНС – на 2,7% соответственно.

Ключевые слова: преждевременный разрыв амниотических оболочек, осложнения, профилактика, лечение.

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

α-ФП – α-фетопротеїн
 АМГФ або PP14-α2 – мікроглобулін фертильності
 АР – амніотична рідина
 БПР – біпаріетальний розмір голівки плода
 БП – безводний проміжок
 ВР – відносний ризик
 ВУІ – внутрішньоутробне інфікування
 ДІ – довірчий інтервал
 ДЖ – діаметр живота
 ДС – довжина стегнової кістки плода
 ЕЗ – естріол
 ІАР – індекс амніотичної рідини
 ІР – індекс резистентності
 ЗРП – затримка розвитку плода
 КТГ – кардіотахограма

К – кортизол
НСТ – нестресовий тест
17-ОП – 17-оксипрогестерону
ПАМГ-1 або PP12 – плацентарний α 1-мікроглобулін
ПГ – прогестерон
ПД – плацентарна дисфункція
ПІ – пульсаційний індекс
ПЛ – плацентарний лактоген
Прл – пролактин
ПП – передчасні пологи
ПРАО – передчасний розрив амніотичних оболонок
РДС – респіраторний дистрес-синдром
СДВ – систоло-діастолічне відношення
Т – тестостерон
ТБГ або SP1 – трофічний β -глікопротеїд
ТЕГ – тромбоеластограма
ТЕЗГ або SSBG тестостеронестрадіолзв'язуючий глобулін
ХА – хоріоамніоніт