

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



ОШОВСЬКИЙ ВІКТОР ІВАНОВИЧ

УДК: 618.33-089.888-089.168-06:618.396-084-085

**КОМПЛЕКСНА ОЦІНКА СТАНУ ПЛОДА З МЕТОЮ ОПТИМІЗАЦІЇ
ВНУТРІШНЬОУТРОБНИХ ВТРУЧАНЬ**

14.01.01 - акушерство та гінекологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Національному університеті охорони здоров'я України імені П.Л.Шупика

Науковий консультант:

доктор медичних наук, професор **Жук Світлана Іванівна**, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л.Шупика, завідувач кафедри акушерства, гінекології та медицини плода.

Офіційні опоненти:

чл.-кор. НАМН України, доктор медичних наук, професор **Медведь Володимир Ісаакович**, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», керівник відділу внутрішньої патології вагітних;

доктор медичних наук, професор **Бенюк Василь Олексійович**, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України, завідувач кафедри акушерства та гінекології № 3;

доктор медичних наук, доцент **Сафонова Інесса Миколаївна**, Харківська медична академія післядипломної освіти, професор кафедри променевої діагностики.

Захист відбудеться «23» квітня 2021 р. о 12⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.02 при Національному університеті охорони здоров'я України імені П.Л.Шупика (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

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

Автореферат розісланий «22» березня 2021 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор медичних наук професор



О. А. Галушко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Материнсько-плодова медицина є сучасним розділом акушерства, що швидко розвивається та захоплює нові позиції у багатьох невирішених питаннях перинатології. Україна не є винятком цього загальносвітового процесу. Застосування під час вагітності 2D і 3D-ехографії, МРТ та інвазивних досліджень дозволяє діагностувати внутрішньоутробну патологію на ранніх стадіях розвитку (Сафонова І.М., 2014; Гордієнко І.Ю., 2018; Bilardo K.2019).

Досвід останніх років продемонстрував, що вчасна діагностика, корекція та моніторинг первинного чи вторинного ураження плода, а також пов'язаних з цим процесів, здатні попередити або зменшити шкоду від патологічного процесу (De Catte L., 2012; Ville Y, 2015; Nikolaides K, 2017). При деяких станах втручання бажано відкласти до пологів, у інших випадках - лікування під час вагітності має переваги.

Міжнародними товариствами фетальної медицини розроблені критерії для застосування такого роду втручань: наявність точного діагнозу і шансів на покращення прогнозу; наявність експериментальних чи клінічних даних про ефективність втручання у внутрішньоутробному періоді та його безпеки (Adzik S., 2011, Paranna R., 2012). До внутрішньоутробних втручань відносять діагностичні процедури (амніоцентез, біопсія ворсин хоріону), медикаментозну терапію і профілактику (лікування інфекцій плода, профілактика дихальних розладів, магnezіальна нейропротекція), фетальну хірургію (лазерна коагуляція плацентарних анастомозів при фето-фетальному трансфузійному синдромі; балонна трахеальна оклюзія при вродженій діафрагмальній килі; везико-амніотичне шунтування при обструктивній уропатії); фетальні трансфузії (переливання відмитих еритроцитів при гемолітичній анемії важкого ступеню) (Deprest J., 2012; Lewi L, 2014; Hecher K., 2017, Tchirikov M. 2019).

Однак, рівень безпеки та ефективності внутрішньоутробних втручань залишається ще недостатньо високим. Основними причинами є обмежені можливості контролю стану плода з групи ризику гіпоксемії, високий ризик передчасного розриву плодових оболонок і недоношеності після втручань у амніотичну порожнину, неможливість радикальної корекції патології до розродження (Gratacos E. 2009, Tchirikov M, 2011, Сафонова І.М., 2017).

Окрім того, одним із найважливіших чинників, що впливають на плід та фето-плацентарний комплекс є стан матері. Наявність екстрагенітальної патології, обтяжений соматичний анамнез, надлишкова маса тіла, метаболічні розлади, шкідливі практики – здатні призвести до патології інвазії трофобласта і, як наслідок, бути передумовами клінічної реалізації плацентарної дисфункції (пreeклампсія, затримка росту плода, передчасні пологи), що в свою чергу зменшує користь від пренатальних втручань та ускладнює адекватний фетальний моніторинг (Медведь В.І. 2013; Бенюк В.О., 2016).

Таким чином, найважливішими невирішеними на даний момент питаннями безпеки пренатальних втручань залишаються: профілактика розриву амніотичних оболонок після інвазії у амніотичну порожнину та адекватний контроль внутрішньоутробного стану плодів із групи високого перинатального ризику. Все вище вказане обумовлює актуальність обраної теми дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідних програм кафедри акушерства, гінекології та медицини плода НМАПО імені П.Л.Шупика “Розробка індивідуального перинатального супроводу в жінок із факторами високого репродуктивного ризику” (№ державної реєстрації 0111U009695, термін виконання 2013-2017) та «Оптимізація комплексної оцінки стану плода» (№ державної реєстрації 011U222466, термін виконання 2017-2021).

Мета дослідження — зниження перинатальної захворюваності та смертності в групі високого перинатального ризику шляхом удосконалення прогнозування можливих ускладнень, а також неінвазивних та інвазивних методів оцінки і моніторингу стану плода.

Завдання дослідження:

1. в умовах експерименту на тваринній моделі (вівці породи Rhön) дослідити поглинання радіоактивної глюкози та зміни кровоплину в органах плода і плаценті, що зазнали гострої гіпоксемії, шляхом зменшення сатурації кисню у вдихуваному вівцематкою повітрі.
2. В умовах експерименту на тваринній моделі (вівці породи Rhön) дослідити поглинання радіоактивної глюкози та зміни кровоплину в органах плода і плаценті, що зазнали хронічної гіпоксемії, шляхом фетоскопічної коагуляції судин на поверхні котиледонів.
3. В умовах експерименту дослідити та порівняти площі полів візуалізації при використанні гнучкого оптоволоконного фетоскопа діаметром 1 мм і жорсткого лінзового фетоскопа діаметром 2 мм в амніотичній рідині (ex vivo) для можливості застосування в клінічній практиці.
4. В умовах експерименту дослідити та порівняти характеристики отворів в амніотичних оболонках при проколюванні голками різного діаметру під відмінними кутами (ex vivo) для можливості застосування в клінічній практиці.
5. Дослідити антенатальні фактори, що корелюють з перинатальними втратами, шляхом проведення ретроспективного когортного дослідження жінок із групи високого перинатального ризику, та на їхній основі побудувати мультифакторну прогностичну модель несприятливого результату.
6. Дослідити антенатальні фактори, що корелюють з розвитком ангіо-плацентарних ускладнень, шляхом проведення ретроспективного когортного

дослідження жінок із групи високого перинатального ризику, та на їхній основі побудувати мультифакторну прогностичну модель виникнення несприятливого результату.

7. Вивчити дані про добові тренди рухової активності плода в наглядовому дослідженні, на основі яких розробити та дослідити оптимізований спосіб актографії для залучення до комплексу розширеного моніторингу стану плода в складі запропонованих алгоритмів супроводу.
8. Порівняти ефективність наявних підходів до кардіотокографії плода в ретроспективному дослідженні та інтегрувати оптимальну модель кардіотокографії до розробленого комплексу розширеного моніторингу стану плода в складі запропонованих алгоритмів супроводу.
9. На підставі результатів експериментальних та клінічних досліджень розробити алгоритми супроводу плодів залежно від прогнозу, отриманого згідно з мультифакторною моделлю, і порівняти результати вагітності в групі високого перинатального ризику при застосуванні запропонованих алгоритмів супроводу та традиційним способом ведення у проспективному когортному дослідженні.
10. На основі даних експериментальних та клінічних досліджень сформувані та представити принципи оптимізації внутрішньоутробних інвазивних втручань для профілактики потенційних ускладнень.
11. На основі даних експериментальних та клінічних досліджень сформувані та представити концепцію розширеного моніторингу стану плода в групі високого перинатального ризику для профілактики перинатальних втрат.

Об'єкт дослідження: результат вагітності у групі високого перинатального ризику.

Предмет дослідження: внутрішньоутробний стан плода, регенераторні властивості амніотичних оболонок; діагностичні, профілактичні та лікувальні заходи, спрямовані на покращення перинатальних наслідків.

Методи дослідження: експериментальні дослідження на тваринах та біологічних тканинах, загальноклінічні, лабораторні (біохімічні, генетичні), клініко-інструментальні (ультразвуковий, кардіотокографічний, ендоскопічний), статистичні.

Наукова новизна дослідження. На підставі проведених експериментальних досліджень виявлено відмінності у метаболічних процесах в стані гострої та хронічної гіпоксемії плода. Проведено дослідження якості та технічних характеристик ультратонкого інструментарію, що застосовується для інвазії в амніотичну порожнину та удосконалено методологію його застосування, а саме оптоволоконного фетоскопу діаметром 1/1,2 мм та пункційних голок діаметром

26/29G. Розроблено та впроваджено оптимізований метод актографії з урахуванням циркадних ритмів плода і семантичний підхід до інтерпретації КТГ, ефективність яких доведено в клінічному дослідженні. Запропоновано нові критерії оцінки внутрішньоутробного стану, зокрема: індекс варіабельності (співвідношення епізодів низької та високої варіабельності ритму), кардіо-васкулярний індекс (короткострокова варіабельність ритму поділена на пульсаційний індекс у веноній протоці плода) та доведено їхню ефективність у прогнозуванні плодових втрат.

Уперше розроблено мультифакторну модель прогнозування перинатальних втрат та ангіогенних материнських ускладнень. З'ясовано супутні фактори, котрі сприяють виникненню акушерських катастроф та розраховано ступінь їхнього впливу. Вперше розроблено комплексну програму моніторингу вагітності, що включає біохімічні, кардіотокографічні та ехоскопічні методи й доведено її ефективність щодо зменшення перинатальних втрат. Запропоновано новий підхід до супроводу пацієнток з високим рівнем співвідношення sFlt-1/ PlGF.

Практичне значення. Полягає в можливості зменшити рівень перинатальної захворюваності і смертності шляхом впровадження в широку клінічну практику комплексної програми розширеного моніторингу стану плода, а також частоти ускладнень після проведення інвазивних внутрішньоутробних втручань.

Результати дослідження поглибили наявні знання про стан плодів, які можуть потребувати внутрішньоутробних втручань. Отриманий протягом виконання дисертації досвід став основою для подальших науково-практичних розробок і впровадження в практику лікувально-профілактичних закладів акушерсько-гінекологічного профілю України інноваційних методів дослідження.

Розроблено комплексну програму моніторингу стану плода та передбачення акушерських катастроф у групі високого перинатального ризику, яка складається з біохімічних, ультразвукових, кардіотокографічних критеріїв, а також лікарського алгоритму супроводу такої вагітності, рекомендацій для цільової групи щодо спостереження за станом плода та інших аспектів поведінки під час вагітності й пологів.

Впровадження результатів дослідження. Запропоновану програму профілактики перинатальних втрат впроваджено до практичної охорони здоров'я. Програма застосовується у роботі відділення патології вагітних і центру планування сім'ї та репродукції людини Вінницької обласної клінічної лікарні імені М.І. Пирогова, Вінницького обласного Центру матері та дитини, КНП «Київський міський пологовий будинок №2», КНП "Чернівецький обласний перинатальний центр", КНП "Ужгородський міський пологовий будинок", перинатального центру КНП «Черкаської обласної лікарні Черкаської обласної ради», КНП "Пологовий будинок № 1 Одеської міської ради». Теоретичні положення дисертаційної роботи увійшли до курсу лекцій профільних кафедр ВНМУ імені М.І. Пирогова, НУОЗУ імені П.Л. Шупика. За

матеріалами дисертації видано методичні рекомендації.

Особистий внесок здобувача. Особисто здобувачем визначені мета і завдання дослідження, обрано методологічні підходи клінічного вивчення проблеми, самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз наукової літератури за обраною темою. Автором особисто розроблено та організовано всі клінічні дослідження, проведена статистична обробка й аналіз отриманих результатів, їх упорядкування у вигляді таблиць та графічних зображень. Самостійно виконано написання розділів дисертації, формулювання висновків і практичних рекомендацій, а також їхнє відображення в періодичних виданнях та впровадження до клінічної практики.

Апробація результатів дисертації. Апробація роботи проведена на міжкафедральному семінарі профільних кафедр: акушерства, гінекології та перинатології, акушерства, гінекології та репродуктології, акушерства, гінекології та медицини плода, акушерства і гінекології № 1 НУОЗУ імені П. Л. Шупика, проведеного відповідно до наказу НУОЗУ імені П. Л. Шупика від 10.02.2021 № 717. Основні положення роботи повідомлено та обговорено на таких заходах: міжнародний саміт HEALTH HUB «Вагітність та пологи високого ризику» (16-17 жовтня, 2020 року, Київ); Східно-Європейські Зустрічі професіоналів: Звичні втрати вагітності (Київ, 2-3 жовтня, 2020 року); Фахова школа «Професійний розвиток лікарів-акушерів-гінекологів: протоколи, інновації та практичний досвід», МедЕксперт (Київ, 5 березня, 2020); «Східно-Європейські Зустрічі професіоналів: Звичні втрати вагітності» (Київ, 21 вересня, 2019 року); «Східно-Європейські Зустрічі професіоналів з материнсько-плодової медицини» (Київ, 17 травня, 2019 року); «Східно-Європейські Зустрічі професіоналів з материнсько-плодової медицини» (Київ, 17 травня, 2017 року); Міжнародний конгрес «Репродуктивне здоров'я: мультидисциплінарний підхід у безперервному розвитку лікарів» (28 квітня, Київ, 2017 року); «Симпозіум Української Асоціації репродуктивної медицини» (Чернівці, 25.05.2017); «Східно-Європейські Зустрічі професіоналів з невиношування» (Київ, 15 вересня, 2017); XII Український форум вроджених вад серця: «Перший семінар з фетальної кардіології» (Київ, 26-27 жовтня 2017 р.); З'їзд асоціації акушерів-гінекологів Німеччини (Халле-Салле, червень 2012); Конференція Німецько-Російської академії акушерства та гінекології (Майнц, травень, 2011); З'їзд Української асоціації перинатології (м.Київ, 2012); Науково-практичний симпозіум з міжнародною участю «Актуальні питання здоров'я матері, плода та новонародженого» (16 травня, 2013, м. Вінниця); доповіді в рамках циклу семінарів МОЗ України «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології» за темою: «Сучасні можливості фетальної медицини», Місця проведення: Харків, 1 березня 2012; Одеса, 28 березня 2012; Сімферополь, 29 березня, 2012; Донецьк, 10 квітня, 2012; Вінниця, 3 жовтня 2012; Дніпропетровськ, 08 листопада, 2012.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 46 наукових робіт (з яких 7 – в іноземних фахових виданнях (Західна Європа, США, Азія), з них 6 англійською мовою, в тому числі 5 статей у наукових журналах, які індексуються в міжнародних наукометричних базах Scopus, статус Q2 та Q3, (Німеччина, Велика Британія, Італія), у тому числі 23 статті у спеціалізованих наукових виданнях, які входять до наукометричних баз даних (з них 9 статей – одноосібно), 8 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій, колективні методичні рекомендації, затверджені МОЗ України.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 293 сторінках друкованого тексту і складається з анотації, вступу, аналізу сучасного стану проблем материнсько-плодової медицини, розділу «Матеріали і методи дослідження», п'яти розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який налічує 301 посилання (79 — кирилицею, 222 — латиницею), 2 додатки. Роботу проілюстровано 53 таблицями, 54 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Для реалізації поставленої у дисертаційній роботі мети та завдань нами проведено експериментальну частину на тваринній моделі. Для експериментальних досліджень залучено 21 плід овець породи Rhön, між 105 і 135 днями вагітності (середній гестаційний вік 121 ± 6 днів) на базі віварію Центру мікроінвазивної і фетальної хірургії Університетської клініки Університету Іоганна Гутенберга (м.Майнц, Німеччина) з 2010 по 2011 рік. Завданням експерименту було моделювання гострої та хронічної гіпоксемії плодів з подальшим вивченням відносного поглинання F-18-фтордеоксіглюкози (ФДГ) у плаценті, мозку, серці та печінці нормоксемічних і гіпоксемічних плодів овець за допомогою ПЕТ-КТ. Під час відбирання крові плодів для аналізу газового складу та вимірювання концентрації ФДГ застосовувався ехоскопічно-контрольований кордоцентез. Також проводилося порівняння вітальних та доплерографічних параметрів плодів, а також коефіцієнтів поглинання ФДГ в умовах нормоксемії та гіпоксемії.

Для етапу експерименту по формуванню гострої гіпоксемії залучено 10 плодів овець породи Rhön між 108 і 130 днями гестації (середній термін вагітності склав 124 ± 3 днів). Вагітних тварин розподілено на 2 групи: 5 плодів, у яких ятрогенно викликано гостру гіпоксемію (експозиційна група), та 5 плодів, що знаходилися в стані нормоксемії (контрольна група). Для розвитку материнської гіпоксемії, рівень кисню у вентиляваній газовій суміші був знижений. Артеріальне насичення киснем крові матері утримувалося на постійному рівні 75%, що контролювалося пульсоксиметром. Ультразвукові вимірювання спочатку були проведені в умовах нормоксемії, а потім повторені в умовах гіпоксемії. Відносне поглинання ФДГ в

мозку, серці та печінці плода визначали на основі підсумованих зображень, отриманих протягом 40-60 хвилин, з використанням визначеного вручну досліджуваного об'єму), співставленого з середнім рівнем поглинання ФДГ у плаценті.

Для етапу експерименту по формуванню хронічної гіпоксемії залучено 11 плодів овець породи Rhön (2 з котрих із двійні), між 112 і 135 днями вагітності (гестаційний вік) 125 ± 4 дні (середнє $\pm \delta$). В якості контролю застосовано 5 плодів із нормоксемічної групи I частини експерименту. Для розвитку хронічної плодової гіпоксемії, за 14 діб до очікуваного ПЕТ-КТ аналізу, вагітним тваринам виконувалася фетоскопічна лазерна коагуляція поверхневих судин котиледонів плаценти. Всі операції з фетоскопічної лазерної хірургії проводилися в операційній кімнаті при стерильних умовах та під загальною анестезією.

Друга частина експерименту була присвячена дослідженню фетоскопів та пункційних голок для інвазивної пренатальної діагностики меншого діаметру, ніж використовується згідно зі стандартними практиками. Так, на першому етапі проведено порівняння візуальних характеристик класичного лінзового фетоскопу діаметром 2.0 мм 26008AA (0°), що викорисовується з троакаром 2661U (2.5 x 3.6 мм, площа перерізу: 6.63 мм², Karl Storz, Tuttlingen, Німеччина), а також лінзового фетоскопу діаметром 2.0 мм 26008BUA (30°) з троакаром 2661UF (3.1 x 4.3 мм, площа перерізу: 11.27 мм², Karl Storz, Tuttlingen, Німеччина) з гнучкою волоконною оптикою діаметром 1.0 мм з троакарами 11510A / 11510 KD (1.3 x 2.6 мм, площа перерізу: 2.65 мм², Karl Storz, Tuttlingen, Німеччина).

На другому етапі проведено *ex vivo* вивчення отворів у амніотичних оболонках після застосування пункційних голок різного діаметру. Для цього амніотичні оболонки (n=20) були зібрані у жінок, розроджених шляхом операції кесарів розтин в терміні 38-41 тижні вагітності. У всіх жінок вагітність була неускладненою і не було жодних ознак інфекції. Менш ніж через 5 хвилин після розродження амніотичні мембрани були очищені теплим NaCl 0,9% (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Німеччина). Кожен фрагмент був обгорнутий навколо просвіту циліндричної пластикової трубки і закріплений еластичним кільцем. Трубка мала такі характеристики: довжина 15 см, діаметр 3,5 см, отвори однакового перерізу на обох кінцях.

Дві трубки з плодовими оболонками фіксували в вертикальному положенні і паралельно заповнювали амніотичною рідиною, нагрітою до 37° C, або 0,9% розчином NaCl, також нагрітим до 37 ° C. Амніотична рідина була зібрана в стерильних умовах після амніодренажу під час внутрішньоутробного втручання при синдромі міжблизнюкового перетікання в терміні 18-19 тижні вагітності. Гідростатичний тиск амніотичної рідини і 0,9% NaCl становив 10 см вод.ст.

Амніотичні оболонки проколювали за допомогою голок різного діаметру (22, 24, 26, 29G виробництва Somatex, Teltow, Німеччина). Дві оболонки одночасно пунктувалися двома голками на глибину 2-3 см у центрі, де натягнення було максимальним. Кути проколу становили 45°, 45°-70°, 70°-90°, 90°. Кожен прокол виконувався менше ніж за 1 с. Зображення отворів в оболонках були отримані за допомогою кольорової відеокамери, яка була підключена до мікроскопа з галогенним джерелом світла.

При виконанні клінічної частини дисертаційної роботи проведено апробацію тонкого інструментарію для вирішення діагностичних (амніоцентез) та лікувальних завдань (лазерна коагуляція анастомозів при ФФТС); ретроспективне когортне дослідження перебігу вагітностей, пологів та післяпологового періоду у пацієток з групи високого перинатального ризику для з'ясування факторів несприятливих наслідків та побудови прогностичної моделі плодових втрат; проспективне когортне дослідження циркадних ритмів та трендів рухової активності плода; рандомізоване контрольоване дослідження ефективності нового способу актографії для покращення діагностики проявів плацентарної дисфункції; ретроспективне когортне дослідження для порівняння комп'ютеризованої КТГ та бальної оцінки НСТ; проспективне когортне дослідження ефективності запропонованого алгоритму супроводу вагітностей у пацієток з групи високого перинатального ризику щодо зменшення перинатальних втрат та покращення неонатального результату.

У ретроспективному когортному дослідженні відібрано та проаналізовано 2154 медичні картки вагітних з групи високого перинатального ризику. З них, після перевірки відповідності критеріям, у кінцевий протокол включено 782 вагітних.

Критеріями включення були: помірний (3-6 балів) або високий (≥ 7 балів) рівень ризику згідно з адаптованою шкалою антенатального ризику (Alberta perinatal health program), одноплодова вагітність, відсутність критичних вад розвитку та хромосомних аномалій, наявність відомостей про результат вагітності, наявність результатів усіх проміжних клініко-лабораторних обстежень. Критеріями виключення були: низький рівень ризику (0-2) згідно з адаптованою шкалою антенатального ризику (Alberta perinatal health program), багатоплодова вагітність, критичні вади розвитку та хромосомні аномалії плода, відсутність повних відомостей про результат вагітності, відсутність результатів усіх проміжних клініко-лабораторних обстежень.

В обсерваційне дослідження циркадних ритмів плода включено 300 соматично здорових пацієток в терміні 28 тижнів вагітності з необтяженим акушерським анамнезом, одноплодовою фізіологічною вагітністю, що наступили в природньому циклі, з нормальними показниками результатів I та II пренатальних скринінгів. Пацієток забезпечено паперовими таблицями підрахунку рухів плода або електронним додатком для завантаження на телефон. Проведено порівняння рухів

плода в часові проміжки 5-8, 8-11, 11-14, 14-17, 17-20, 20-23. Окремо відмічався старт активності після періоду сну. Пацієнтки заповнювали дані таблиці протягом таких проміжків: 28-32, 32-36, 36-40 тижнів вагітності

У рандомізованому контрольованому дослідженні оптимізованого способу актографії взяли участь 240 вагітних у III триместрі вагітності з факторами ризику плацентарної дисфункції, випадково віднесені до однієї з двох груп. Рандомізацію проведено за допомогою програмного забезпечення, в якому генерувався список випадкового розподілу з однаковою ймовірністю в кінцевому підсумку потрапити в одну з двох груп. На момент включення в дослідження групи були співставними за станами соматичного й репродуктивного здоров'я, спадкового анамнезу, антропометричних та лабораторних показників.

У I групі (група втручання), проведено інструктаж стосовно щоденної актографії. Пацієнткам було рекомендовано рахувати рухи плода після 28 тижня вагітності у вечірній пік емоційної активності (з 20 до 22 години) – щонайменше 10 рухів протягом 2 годин. За відсутності достатньої кількості рухів, було рекомендовано запис КТГ у ранковий пік емоційної активності (7-11). У II (контрольній) групі пацієнтки отримували стандартний допологовий догляд. Демографічна і акушерська інформація була ретельно задокументована.

До групи ретроспективного порівняння типів інтерпретації кардіотокографії увійшли 340 пацієнток, які були розроджені кесаревим розтином у зв'язку з «дистресом плода під час вагітності». Критеріями включення в когорту були: наявність відповідного діагнозу, відсутність пологової діяльності, оперативне розродження, термін вагітності понад 34 тижні. При обробці медичної документації в базу даних заносили інформацію про перебіг вагітності, акушерську та соматичну патологію, застосування медикаментозної терапії, критерії діагностики дистресу плода, дані про новонародженого, відомості про ранній післяпологовий період.

Проспективне когортне дослідження включило 580 жінок. Критерії включення були ідентичні критеріям відбору ретроспективної когорти. Супровід вагітних на даному етапі відбувався згідно з розробленими алгоритмами, що були обґрунтовані експериментально та клінічно, а саме: Алгоритм №1 для жінок з групи не підвищеного ризику перинатальної втрати (згідно з результатами розрахунку в розробленій мультифакторній моделі), Алгоритм №2 - для жінок з групи підвищеного ризику перинатальної втрати (згідно з результатами розрахунку в розробленій мультифакторній моделі).

З метою полегшення роботи лікарів з семантикою кардіотокографії розроблено телефонний додаток, що побудований за принципом інтерактивного електронного помічника. З метою оптимізації актографії створено чат-бот для вагітних, куди вводяться результати підрахунку рухів у піки емоційної активності. Програма

підтримує та заохочує вагітних, надає поради та спонукає до дій у випадках підвищеного ризику акушерських ургенцій.

Результати дослідження та їх обговорення.

В результаті експериментального вивчення метаболічних процесів на 21 плоді експериментальних тварин (вівці породи Rhön), нами з'ясовано, що в стані гострої гіпоксемії: загальна плацентарна перфузія була значуще нижчою в гіпоксемічних плодів у порівнянні з нормоксемічними ($235,5 \pm 168,5$ мл/хв проти $414,5 \pm 112,3$ мл/хв відповідно); поглинання ФДГ в плаценті не було значуще змінене попри зниження кровоплину. Відносне поглинання ФДГ істотно не відрізнялося в мозку та печінці плода в гіпоксемічних і нормоксемічних умовах; поглинання ФДГ печінкою плода не змінювалося при гіпоксемії, незважаючи на суттєве зниження кровопостачання печінки (кровообіг у печінці плода був нижчим у гіпоксемічних плодів у порівнянні з нормоксемічними: $40,4 \pm 19,0\%$ та $78,2 \pm 1,7\%$ відповідно ($p = 0,0001$)).

Відмічено збільшення діаметру венозної протоки від $2,02 \pm 0,07$ мм до $2,74 \pm 0,09$ мм при гіпоксемії. Пульсаційний індекс (ПІ) у артеріях пуповини не був значуще збільшений при гіпоксемії ($1,16 \pm 0,14$ та $1,57 \pm 1,2$). ПІ у венозній протоці під час гострої гіпоксії не збільшувався ($p = 0,14$). Об'ємне співвідношення крові, що протікає крізь венозну протоку та вену пуповини, було вищим у гіпоксемічних плодів у порівнянні з нормоксемічними: $21,5 \pm 2,41$ та $55,9 \pm 19,0$ % відповідно ($p = 0,0014$). Можна гіпотезувати, що в такий спосіб відбувається нормалізація венозного кровотоку, незважаючи на підвищений опір кровоплину в печінці плода, що в свою чергу дає можливість забезпечити адекватне плацентарне кровопостачання і підтримувати кров'яний тиск у плацентах.

Результати експерименту можуть свідчити про те, що важка гостра гіпоксемія плода у овець при насиченні материнської крові киснем 75% призводить до зменшення плацентарного і печінкового венозних кровотоків, без істотного зниження рівня надходження глюкози до цих органів (ймовірно, гемодинамічні зміни не корелюють зі швидкими метаболічними зрушеннями). Як наслідок, було констатовано, що рутинне вивчення кровоплину в пріоритетних органах плодів ссавців при гострій гіпоксемії за стандартними методиками (визначення резистентності та швидкостей) не є надійним методом оцінки метаболічних процесів і потребує подальшого вивчення та оптимізації, а вивчення кардіальних реакції та плацентарної перфузії є пріоритетними напрямками в дослідженні стану плодів з гострою гіпоксемією (Рис 1.).

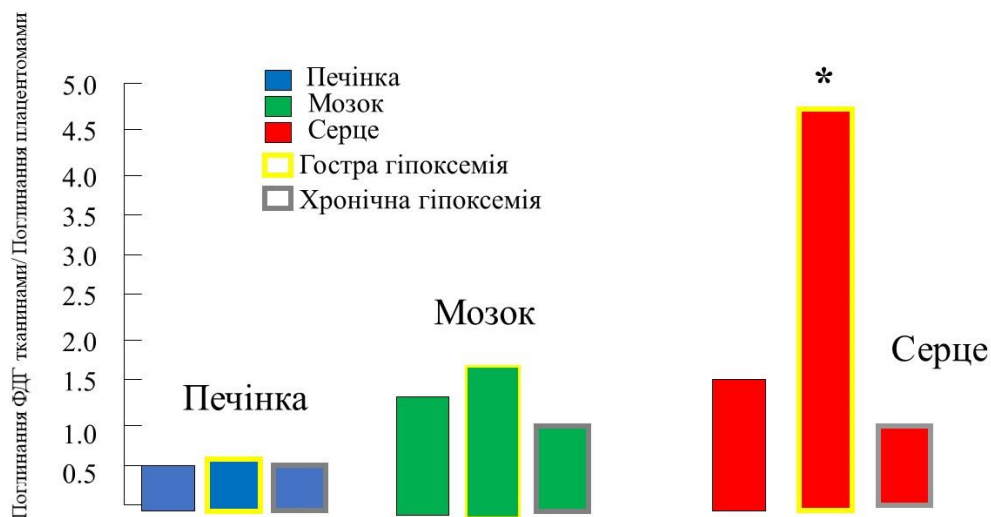


Рис.1 Поглинання ФДГ органами плода при різних типах гіпоксемії

При проведенні експериментальних досліджень на плодах овець породи Rhön у стані хронічної гіпоксемії виявлено: зниження плацентарної перфузії призвело до значущого дефіциту буферних основ та зменшення напруги кисню у плодів, достовірного зниження рН пуповинної крові плода не відбулося. Відмічено значуще підвищення резистентності в артеріях пуповини та тенденція до збільшення опору в венозній протоці. Пульсаційний індекс у артеріях пуповини був значуще збільшений при гіпоксемії ($1,06 \pm 0,18$ та $1,67 \pm 0,12$, $p=0,018$). ПІ у венозній протоці під час хронічної гіпоксемії ($0,62 \pm 0,25$) збільшувався, однак, достовірно не відрізнявся від нормоксемічних плодів ($0,41 \pm 0,2$).

У мозкових структурах плода відносно поглинання ФДГ було приблизно в 3,8 рази вище у гіпоксемічних плодів ($0,019 \pm 0,005$) у порівнянні з нормоксемічними ($0,005 \pm 0,002$), ($p = 0,02$). На противагу цьому, серце та печінка гіпоксемічних плодів не демонстрували значущих змін у поглинанні ФДГ у порівнянні з мозком нормоксичних плодів. На нашу думку, збільшення поглинання глюкози в мозку плода пов'язане з ранньою і тривалою централізацією кровообігу – ідентичну тій, яку ми спостерігаємо в плодів із ранньою реалізацією затримки росту плода у людини.

Результати експерименту можуть свідчити про те, що хронічна гіпоксемія плода у овець призводить до зменшення плацентарного, пуповинного і дуктального кровотоків, а також централізації кровообігу, без істотного зниження рівня надходження глюкози до печінки та серця. Зменшення насичення киснем крові плода та дефіцит буферних основ при хронічній гіпоксемії не призводить до значущої зміни її рН. Таким чином, вивчення кровоплину мозкових структур не є адекватним способом моніторингу при хронічній гіпоксемії, оскільки дані прояви будуть занадто ранніми і не демонструватимуть реальний стан хімічного складу крові. Окрім того,

можна гіпотезувати, що тканини плодів у стані хронічної нестачі кисню мають підвищену толерантність до гіпоксемії.

Підсумовуючи результати власних досліджень, сформульовано гіпотезу, що інноваційні критерії оцінки стану плода мають бути комбінованими, враховувати циркуляторні та метаболічні особливості гострої та хронічної гіпоксемії; містити параметр венозного кровоплину плода (для хронічної гіпоксемії); містити параметр плацентарного кровоплину плода (для гострої гіпоксемії); включати чутливий параметр серцевого ритму плода (для обох типів гіпоксемії); бути простим та доступним для застосування в клінічній практиці; бути мінімально операторозалежним для легшої уніфікації. Кардіо-васкулярні співвідношення з використанням короткострокової варіабельності (STV), а також пульсаційних індексів у венозній протоці та артеріях пуповини плода були визначені як патогенетично обґрунтовані критерії моніторингу в групі високого перинатального ризику. В ході експерименту (під час коагуляції судин на поверхні котиледонів плаценти для моделювання хронічної гіпоксемії) ми порівняли зображення, отримані різною оптикою в рідкому середовищі (амніотична рідина III триместру вагітності) та в повітрі, застосовуючи оптики різного діаметру. Порівняння зображень показало, що зони візуалізації є практично однаковими. Наприклад, зона візуалізації на відстані 2 см до об'єкту становить $706,5 \text{ мм}^2$ для обох типів оптики (без троакарів), незважаючи на те, що світлова пляма в лінзовій оптики була візуально більшою.

Даний експеримент показав, що застосування ультратонкої волоконної оптики є потенційно корисною інновацією, але вимагає завершеної кривої навчання та ретельного налаштування технічних параметрів. Доведено, що площа дефекту амніотичних оболонок є суттєво меншою при застосуванні фіброволокняної оптики діаметром 1 мм у порівнянні з лінзовою діаметром 2 мм за рахунок зменшення площі перерізу зовнішніх троакарів. До прикладу, нами розраховано, що отвір в амніотичній оболонці від троакара 11510 KD для фетоскопа діаметром 1 мм складає $2,65 \text{ мм}^2$, а від троакара 2661UF для оптики 2 мм - $11,27 \text{ мм}^2$ (Рис. 2).

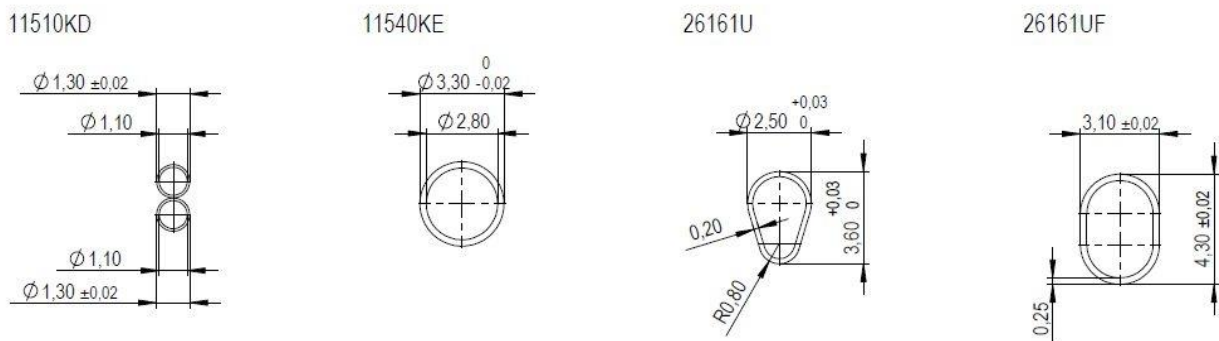


Рис.2. Порівняльні характеристики різних видів фетоскопів

Продемонстровано, що правильне співставлення поверхонь фетоскопу та троакарів, а також налаштування сили світлового пучка дозволяє попередити негативні оптичні ефекти.

Раціональність застосування тонкої оптики доведено для лазерної коагуляції плацентарних анастомозів при ФФТС. Загалом процедуру коагуляції плацентарних анастомозів (КПА) при ФФТС пройшли 77 жінок на базі Центру мікроінвазивної і фетальної хірургії Університетської клініки Університету Іоганна Гутенберга (м.Майнц, Німеччина). Оптика діаметром 1,0/ 1,2 мм та 2,0 мм використовувалась у 24 та 53 випадках, відповідно.

Нами продемонстрована можливість досягнення кращих показників виживання після фетоскопії при використанні ультратонкої оптики: принаймні один плід виживав у 100% випадків (у порівнянні з 94,4% в групі 2,0 мм), обидві дитини виживали у 83,3% випадків (порівняно з 75,5% у групі, де використовувалася оптика діаметром 2,0 мм).

Окрім того, в ході дослідження проведено оптимізацію техніки амніоцентезу голкою діаметру 29G. Враховуючи клінічний досвід були визначені основні практичні перешкоди для застосування ультратонких голок для інвазивної пренатальної діагностики: подовжена тривалість процедури у порівнянні з використанням голки діаметром 22G, а отже потенційний ризик збільшення розмірів отвору в амніотичній мембрані; ризик перекриття просвіту голки гетерогенним вмістом амніотичної рідини (формування емболу з нерозчинених часток); складність проведення процедури за наявності щільного підшкірного шару жирової тканини (ризик згинання голки, недостатня довжина троакару).

З метою вирішення зазначених проблем нами запропоновано ряд модифікацій техніки амніоцентезу, які продемонстрували ефективність у проспективному обсерваційному дослідженні 80 випадків одноплодових та 3 багатоплодових вагітностей, щодо зменшення окреслених перешкод, а саме: інтенсивне пероральне наводнення пацієнтки напередодні процедури з облігатним спорожненням сечового міхура перед інвазією; застосування вакуумного шприца більшого об'єму (60 мл) та провідника більшого діаметру, з метою прискорення потрапляння рідини до вакуумної системи; у випадку наявності несприятливих умов для пункції голкою діаметром 29G (виражена підшкірна клітковина, щільна шкіра) використання голок діаметром 24G або 26G з дотриманням кута вколювання в межах 45°- 70° (при проколіванні оболонки під кутом в даному проміжку через короткий час після вилучення голок 24G, 26G, 29G спостерігалось практично повне нашарування амніотичної і хоріонічної пластинок (Рис 3).

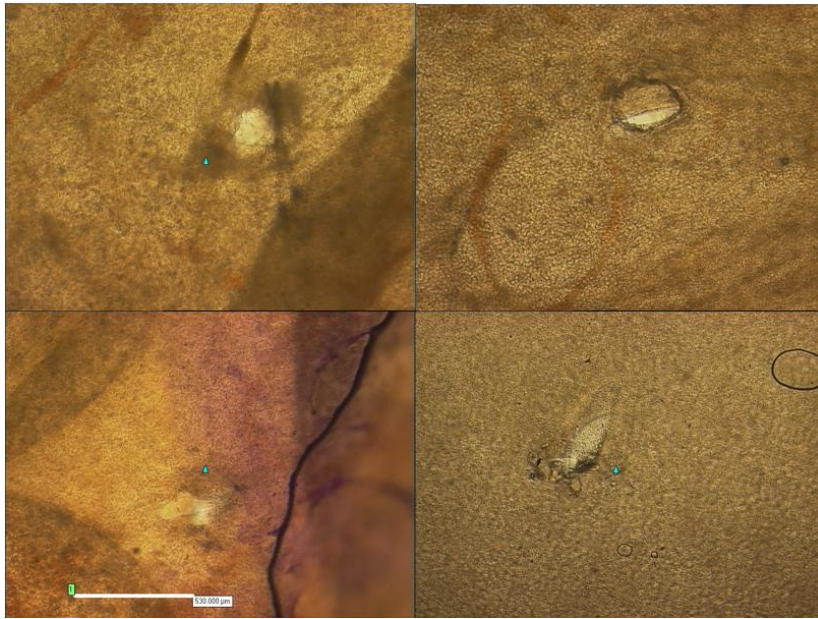


Рисунок 3. Отвори в амніотичних мембранах після застосування голок різного діаметру в проміжку 45° - 70° .

У ході дослідження встановлено, що застосування ультратонкої голки 29G є адекватною та безпечною альтернативою амніоцентезу голками більшого діаметру, та дозволяє не тільки зменшити травматизацію амніотичних оболонок, але й знизити хвилювання жінки перед процедурою і полегшити прийняття рішення щодо проведення пренатальної інвазивної діагностики ($p=0,022$).

Наступним етапом дослідження була побудова мультифакторної прогностичної моделі прогнозування перинатальних втрат на основі даних ретроспективного дослідження. Відібрано та проаналізовано 2154 медичні картки вагітних з групи високого перинатального ризику. З них, після перевірки відповідності критеріям, у кінцевий протокол включено 782 вагітних.

При проведенні аналізу зв'язку ризику перинатальних втрат (антенатальна загибель, інтранатальна загибель, рання неонатальна смерть) з потенційними параметрами використано метод побудови та аналізу багатофакторних моделей логістичної регресії. Визначено ознаки, пов'язані з ризиком перинатальної втрати: наявність у жінки хронічної гіпертензії, преєклампсія при попередній вагітності, тип запліднення (природне чи штучне), концентрація PAPP-A (MoM), концентрація вільної β -ХГЛ (MoM) в II триместрі вагітності, середній ПІ в маткових артеріях в 28-30 тижнів вагітності, ПІ в середніх мозкових артеріях в 28-30 тижнів вагітності, епізоди низької варіабельності серцевого ритму плода в III триместрі вагітності, епізоди високої варіабельності серцевого ритму плода в III триместрі вагітності. Модель, побудована на виділених ознаках дозволяє з чутливістю 73,1% (95% ДІ 52,2% – 88,4%) та специфічністю 72,7% (95% ДІ 69,3% – 75,9%) прогнозувати ризик перинатальної втрати (Рис. 4).

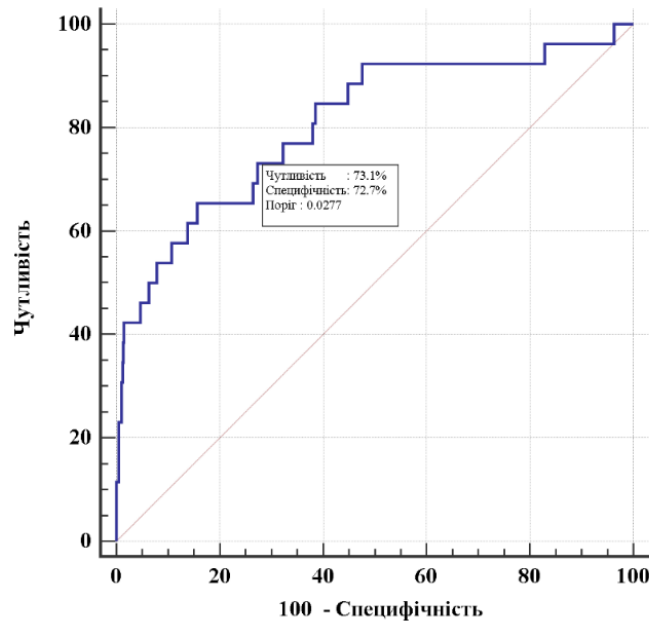


Рис. 4. ROC-крива моделі прогнозування ризику перинатальної втрати.

Окрім того, визначено ознаки, пов'язані з ризиком ангіо-плацентарних ускладнень (пreeклампсія середнього/важкого ступенів, затримка росту плода, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти), що в свою чергу можуть призводити до акушерських ургенцій з боку матері та плода: пreeклампсія при попередній вагітності, концентрація PAPP-A (MoM), концентрація вільної β -ХГЛ (MoM) в II триместрі, концентрація АФП (MoM) в II триместрі, середній ПІ в маткових артеріях в 28 тижнів вагітності, епізоди високої варіабельності серцевого ритму в 28 тижнів вагітності, співвідношення STV/ПІ в вензній протоці в III триместрі вагітності, співвідношення епізодів високої варіабельності/епізодів низької варіабельності серцевого ритму плода в III триместрі вагітності.

Модель, побудована на виділених ознаках дозволяє з чутливістю 65,2% (95% ДІ 52,4%–76,5%), специфічністю 74,0% (95% ДІ 70,6%– 77,3%) прогнозувати ризик ангіо-плацентарних ускладнень (АПУ). Для проведення розрахунку ризику АПУ в рамках розробленої моделі було створено додаток, що реалізований у середовищі табличного процесора Excel. На рисунку 5. наведено інтерфейс системи прогнозування.

Виходячи з результатів ретроспективного когортного дослідження, факторами, що мають бути обов'язково включені до діагностичної частини алгоритму супроводу вагітних з групи високого перинатального ризику були: *анамнестичні дані* (наявність хронічної гіпертензії, пreeклампсія при попередній вагітності, тип запліднення); *лабораторні дані* (концентрація PAPP-A, концентрація вільної β -ХГЛ в II триместрі, концентрація АФП в II триместрі); *ехоскопічні* (середній ПІ в маткових артеріях в 28-30 тижнів вагітності, ПІ в середніх мозкових артеріях в 28-30 тижнів вагітності);

кардіотокографічні (епізоди низької варіабельності серцевого ритму плода в III триместрі вагітності, епізоди високої варіабельності серцевого ритму плода в III триместрі вагітності, співвідношення STV/PI у вензній протоці в III триместрі вагітності, співвідношення епізодів високої варіабельності/епізодів низької варіабельності в III триместрі вагітності).

	A	B	C	G	H	I	J
1							
2							
3		PE при попередній вагітності (Hi-0; E -1)	0				
4		RAPP-A (MoM)	0,4				
5		Вільна В-субодиниця ХГЛ (MoM)	1				
6		АФП (MoM)	1,8		Y= 0,1073		
7		Середній PI у маткових артеріях	1,5		Високий ризик		
8		Кількість епізодів низької варіабельності	1				
9		STV/PI у вензній протоці плода	9				
10		Співвідношення ЕВВ/ЕНВ	2				

Рисунок 5. Інтерфейс системи прогнозування ризику АПУ.

Окрім того, беручи до уваги частоту інвазивних втручань у даній групі, аргументовано необхідність застосування: тесту на фетальний фібронектин, співвідношення sFlt- 1/PIGF, тесту Клейхауера-Бетке для оцінки фетально-материнської трансфузії, тест Епта на визначення плодової кровотечі.

При вивченні циркадних ритмів плода у 300 вагітних з фізіологічним гестаційним процесом з'ясовано, що найвищий рівень рухової активності плодів відмічено в проміжку 26-30 тижнів гестації; найбільша кількість поштовхів у досліджувані терміни фіксувалася в період 20:00-23:00; старт інтенсивних рухів плода починався найчастіше після 20:00; найнижчий рівень частоти рухів спостерігався у проміжку 14:00-17:00; найсильніші поштовхи реєструвалися в 32-36 тижнів.

У ході дослідження ефективності запропонованої методики актографії виявлено, що підвищення материнської обізнаності про рухову активність плода забезпечує оптимізацію антенатального моніторингу за рахунок вчасного проведення додаткових методів обстеження у жінок з групи низького ризику перинатальних ускладнень, що дозволило зменшити кількість випадків недіагностованої плодової гіпоксемії. Так, діагноз затримки росту плода частіше виставлявся антенатально і своєчасно в групі щоденної актографії, ніж у контрольній групі (СШ 5,06 [1,11 - 23,03]).

Порівняння бальної і комп'ютеризованої оцінки НСТ показали, що попри відсутність значущих відмінностей у стані плода при народженні, зміни в комп'ютеризованій оцінці частіше супроводжувалися несприятливим перинатальним результатом для новонародженого, в порівнянні з методом візуальної оцінки кардіотокограми, а саме: з тривалим перебуванням у ВРІТ, інтубацією та ШВЛ, внутрішньошлуночковими крововиливами ($p < 0,5$). Такі результати можуть свідчити на користь факту, що комп'ютеризований аналіз є більш чутливим до виявлення крайньої напруги компенсаторних реакцій плода.

Для оптимізації інтерпретації КТГ розроблено та впроваджено семантичний підхід до НСТ (індивідуалізовані маршрути створено для всіх тривожних чи зловісних патернів кардіотокографії, що лягли в основу спеціального телефонного додатку (Рис 6.), який допомагає приймати рішення у випадку виявлення несприятливих знахідок під час проведення НСТ).

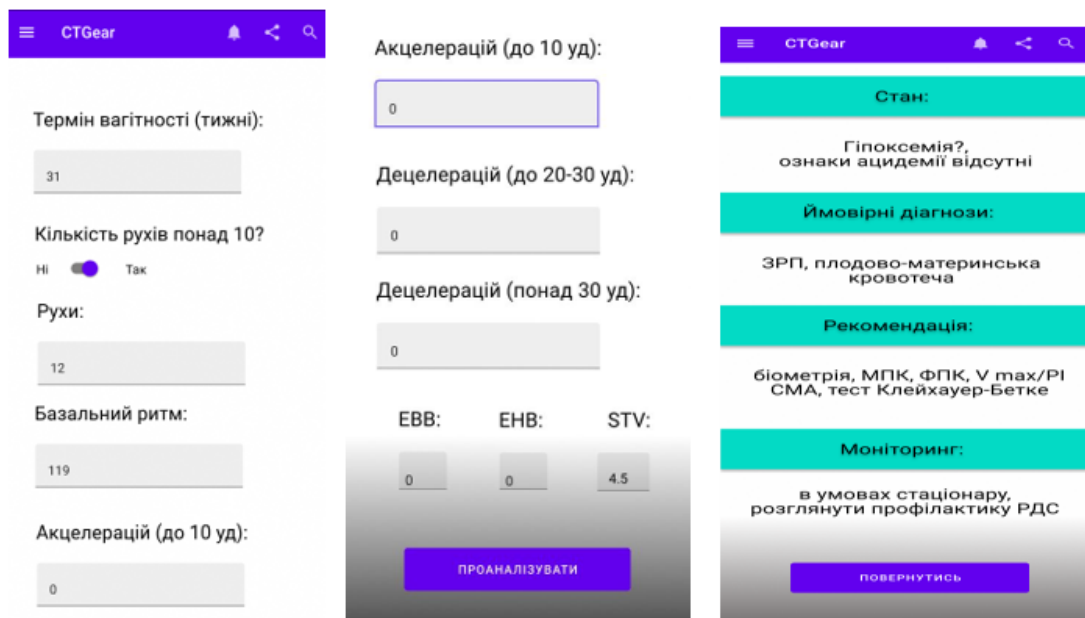


Рис.6. Додаток-асистент для інтерпретації комп'ютеризованої КТГ

З метою оптимізації актографії створено чат-бот для вагітних, куди вводяться результати підрахунку рухів у піки емоційної активності. Програма підтримує та заохочує вагітних, надає поради та спонукає до дій у випадках підвищеного ризику акушерських ургенцій.

Беручи до уваги огляд літератури, результати експериментального дослідження, результати ретроспективного когортного дослідження та трьох пілотних допоміжних досліджень, нами були сформульовані алгоритми супроводу, що базувалися на мультифакторному прогнозуванні, комбінативному підході до моніторингу (анамнестичний, лабораторний, актографічний, ехоскопічний, кардіотокографічний методи) та адекватному щадному супроводі (інвазивна

діагностика та лікування, підготовка до передчасних пологів, своєчасне розродження). Той чи інший алгоритм використовувався згідно з результатами розрахунку ризику за мультифакторною прогностичною моделлю та в залежності від наявності антиеритроцитарної сенсibiliзації чи екстрагенітальної патології матері.

Супровід вагітності відбувався згідно з запропонованими базовими алгоритмами, що могли змінюватися у випадку необхідності індивідуальної маршрутизації для окремих патологій (рідкісні стани, нетиповий перебіг). За появи нових факторів ризику, клінічної реалізації несприятливого сценарію чи наявності інших критеріїв сумнівного або загрозливого стану плода відбувався перехід до наступного алгоритму супроводу та розширеного моніторингу (Рис 6).

У цілому, модель добре зарекомендувала себе в ході проспективного когортного дослідження, в якому взяли участь 580 жінок, відібраних за аналогічними критеріями що й ретроспективна когорта (Табл.1.).

Таблиця 1

Чутливість та специфічність моделі ангіо-плацентарних ускладнень

Результат	Високий ризик АПУ	Непідвищений ризик АПУ	Чутливість	Специфічність
Реалізація АПУ	65	22	74,7%	68,9%
Відсутність реалізації	153	340		
Разом	218	362		

Тестування прогностичної моделі на проспективній когорті продемонструвало задовільні показники чутливості та специфічності прогнозування, що відповідали первинним очікуванням на етапі теоретичного обґрунтування.

Перебіг вагітності без загрозових для життя матері та плода ускладнень спостерігався в 435 (75%) пацієток проспективної когорти. 87,7% вагітних були розродженні в терміні 37 і більше тижнів гестації.

Гестаційний діабет розвинувся у 5,5% (32/580) вагітних. Малий для гестаційного віку плід (без ознак затримки росту плода) відмічено у 5,7% (33/580) вагітних. Рання ЗРП розвинулась у 1,89% (11/580) вагітних. Пізня ЗРП – у 3,79% (22/580) жінок. Недіагностовані випадки пізньої ЗРП склали 0,68% (4/580). Спостерігалися по 1 випадку HELLP синдрому 0,1% (1/580) та внутрішньопечінкового холестазу – 0,2% (2/580). Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти виникло у 0,51% (3/580). Преєклампсія - у 4,82% (28/580). Випадків еклампсії не було.

Алгоритм моніторингу плода для прогнозування перинатальних втрат №1

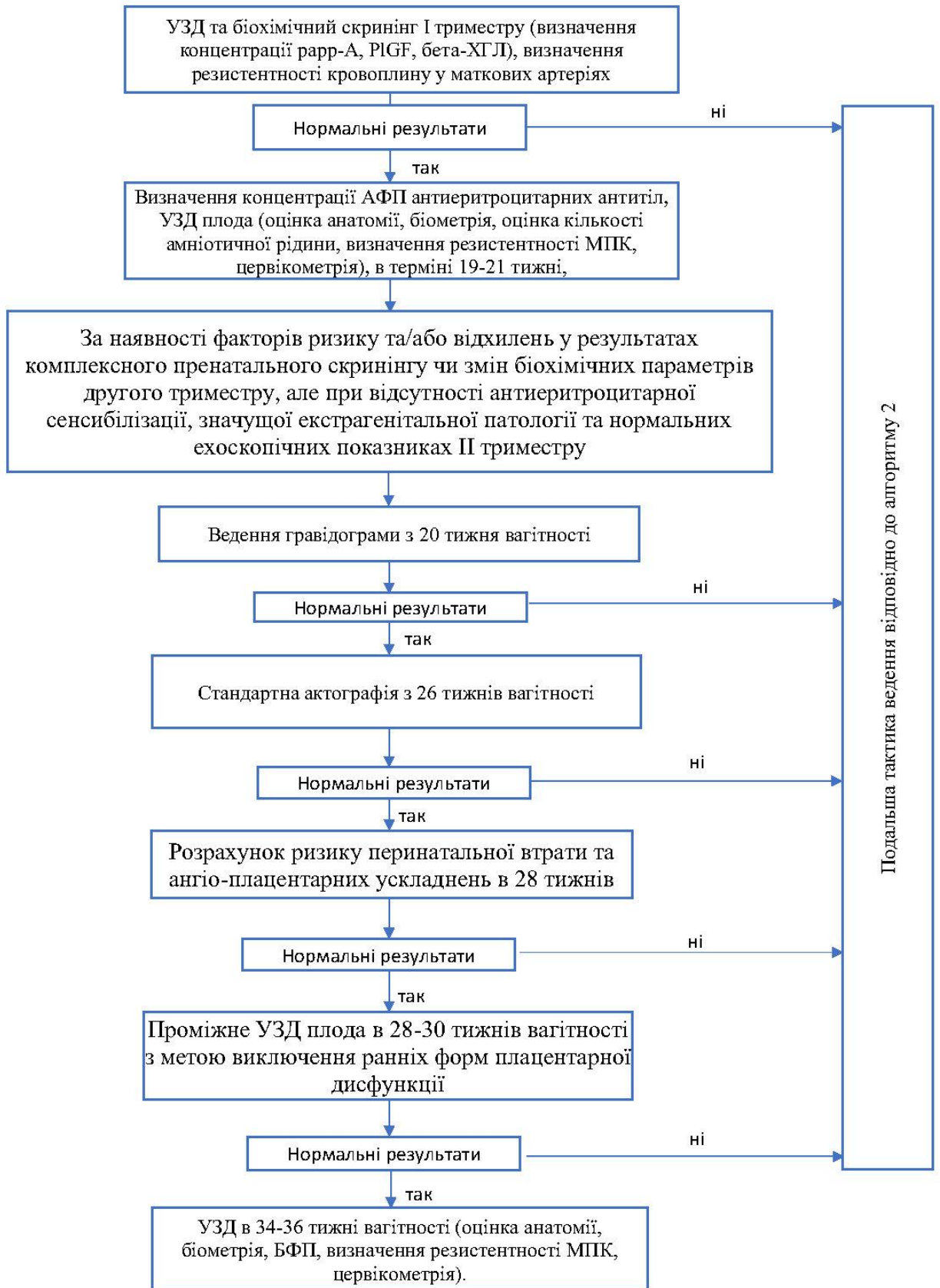


Рис.6. Приклад алгоритму супроводу без клінічної реалізації ускладнень

Під час даної вагітності у пацієток проспективної когорти виконано 19 діагностичних та 27 лікувальних інвазивних втручань (додаткові 6 випадків інвазивної діагностики були виключені з аналізу, беручи до увагу діагностування хромосомних аномалій плода). Структуру та показання представлено в Таблиці 2.

Таблиця 2.

Структура інвазивних втручань у пацієток проспективної когорти

Втручання	Кількість	Ускладнення	Коментар
Діагностичний амніоцентез	19	-	Пацієнтки з нормальними каріотипами, що залишилися в дослідженні (виявлення хромосомної аномалії було критерієм виключення)
Внутрішньоутробне переливання крові	17	Аntenатальна загибель (1)	5 плодам з важкою анемією проведено по 2 лікувальні процедури, 2 плодам по 3, 1 плоду – 1 процедура.
Амніоредукція (значне багатоводдя)	4	-	1 випадок синдрому ФФТС у I стадії за Quintero, 1 випадок неімунної водянки
Амніоінфузія при ангідрамніоні	2	-	Ідіопатичне маловоддя II триместру
ЕХІТ-процедури	2	-	1 випадок гідротораксу, 1 випадок пухлини стравоходу з ризиком обструкції дихальних шляхів
Торакоамніотичне шунтування	1	Рання неонатальна загибель	Двобічний хілоторакс (рання неонатальна загибель)
Везікоамніотичне шунтування	1	-	Синдром задніх уретральних клапанів

Всі діти, народжені від вагітності після проведеного внутрішньоутробного втручання, знаходяться під ретельним спостереженням дільничних педіатрів та спеціалістів кафедри акушерства, гінекології і медицини плода НУОЗУ імені П.Л.Шупика. У віці 2 років психоневрологічного дефіциту та патологічних відхилень не виявлено в жодному випадку.

Розродження шляхом кесаревого розтину відбулося в 102 випадках (17,5%). У 71 випадках (12,2%) операція кесаревого розтину проходила в плановому порядку, у 31 (5,3%) – в ургентному. У 36 (6,1%) випадках показанням до оперативного розродження був дистрес плода. Антенатальна загибель плода настала в 2 (1,37%) випадках: по одному випадку в термінах <34 тижнів та <37 тижнів гестації. Випадків інтранатальної загибелі не було. В ранньому неонатальному періоді загинуло 8 (1,37%) новонароджених.

Впровадження комплексного диференційованого підходу дозволило покращити діагностику пізніх форм затримки росту (СШ 4.14 [1.42– 12.09], $p=0.009$), знизити частоту ургентних кесарських розтинів (СШ 1.61 [1.03– 2.49], $p=0.046$) та зменшити перинатальну смертність (СШ 4.89 [1.09– 21.3], $p=0.041$) за рахунок зниження антенатальних втрат (СШ 2.2 [1.06– 4.378], $p=0.045$) у порівнянні з групою пацієнток, відібраних за ідентичними критеріями в ретроспективному дослідженні.

Відмічено значуще збільшення частоти планових кесаревих розтинів ($p<0,0001$, без впливу на загальну кількість оперативних розроджень) та статистично незначущі, однак тенденційно чіткі зсуви до збільшення частоти передчасних пологів в проміжку 34-37 тижнів вагітності і потрапляння до ВАІТ.

Таким чином, у ході нашої роботи встановлено, що концепція універсального супроводу групи високого перинатального ризику повинна базуватися на адекватній оцінці ризиків на момент входження до вагітності, формулюванні адекватного прогнозу можливих ускладнень, раціональному моніторингу потенційних змін, своєчасній діагностиці та максимально ефективному, але водночас щадному втручанню. Адекватний розширений моніторинг повинен об'єднувати ехоскопічні, кардіотокографічні, актографічні та лабораторні методи, кожен з яких матиме чітку визначену мету в комбінованому підході оцінки стану плода.

ВИСНОВКИ

На підставі проведеного дослідження запропоновано вирішення науково-практичної проблеми, важлива для акушерства та перинатології - розробка комплексного антенатального моніторингу, що об'єднує біохімічні, актографічні, кардіотокографічні та ехоскопічні критерії для оптимізації антенатального супроводу та пренатального консультування, а також обґрунтуванням перинатального прогнозу при вагітності високого перинатального ризику.

1. Важка гостра гіпоксемія плода при насиченні крові киснем вівцематки менше 75% призводить до зменшення плацентарного кровотоку ($235,5 \pm 168,5$ мл/хв відносно $414,5 \pm 112,3$ мл/хв при нормоксемії, $p=0,034$), не змінюючи кровоток у пуповині (пульсаційний індекс: $1,16 \pm 0,14$ відносно $1,57 \pm 1,2$ нормоксемії, $p \geq 0,05$), підвищує споживання глюкози міокардом (в 2,6 разів у

порівнянні з нормоксемічними ($p = 0,019$), без істотного впливу на поглинання глюкози плацентами, мозком та печінкою ($p \geq 0,05$).

2. Хронічна гіпоксемія плода вівці після фетоскопічної коагуляції судин плаценти призводить до зменшення пуповинного кровотоку (пульсаційний індекс: $1,67 \pm 0,12$ відносно $1,06 \pm 0,18$ при нормоксемії; $p=0,018$), не змінюючи кровоток у веноній протоці (пульсаційний індекс: $1,16 \pm 0,14$ відносно $1,06 \pm 0,18$ нормоксемії; $p \geq 0,05$), підвищує споживання глюкози мозковими структурами (в 3,8 разів у порівнянні з нормоксемічними ($p = 0,02$), без істотного впливу на поглинання глюкози серцем та печінкою ($p \geq 0,05$).

3. Використання оптоволоконного фетоскопу діаметром 1/1,2 мм у порівнянні з лінзовим фетоскопом діаметром 2 мм здатне зменшити площу дефекту в амніотичних мембранах (перерізи троакару $2,65 \text{ мм}^2$ та $11,27 \text{ мм}^2$ відповідно, $p < 0,05$), не впливає на площу полів візуалізації (ідентичні і складають $706,5 \text{ мм}^2$), здатне знизити частоту постопераційних ускладнень і покращити перинатальні результати у плодів із синдромом міжблизнюкового перетікання (83,3% виживаності обох плодів порівняно з 75,5% у групі фетоскопу діаметром 2,0 мм), не значуще впливаючи на тривалість процедури (39.80 ± 14.67 хв. у порівнянні з 28.09 ± 12.46 ; $p \geq 0,05$).

4. Використання пункційних голок діаметром 26G та 29G після перорального наводнення пацієнтки, при дотриманні куту вколювання в проміжку 45° - 70° , використання вакуумного шприця об'ємом від 50 мл та Luer-Lock магістралі діаметром від 3 мм здатне забезпечити достатньо швидкий та надійний забір амніотичної рідини, знизити частоту післяопераційних ускладнень ($p < 0,05$).

5. Фактори, пов'язані з ризиком перинатальної втрати включають: наявність хронічної гіпертензії, преєклампсію при попередній вагітності, тип запліднення (природне чи штучне), концентрацію PAPP-A (MoM), концентрацію вільної β -ХГЛ (MoM) в II триместрі вагітності, середній III в маткових артеріях в 28-30 тижнів вагітності, III в середніх мозкових артеріях в 28-30 тижнів вагітності, епізоди низької варіабельності серцевого ритму плода в III триместрі вагітності, епізоди високої варіабельності серцевого ритму плода в III триместрі вагітності. Модель, побудована на виділених ознаках дозволяє з чутливістю 73,1% (95% ДІ 52,2% – 88,4%) та специфічністю 72,7% (95% ДІ 69,3% – 75,9%) прогнозувати ризик перинатальної втрати.

6. Фактори, пов'язані з ризиком ангіо-плацентарного ускладнення включають: преєклампсію при попередній вагітності, концентрацію PAPP-A (MoM), концентрація вільної β -ХГЛ (MoM) в II триместрі, концентрацію АФП (MoM) в II триместрі, середній III в маткових артеріях в 28 тижнів вагітності, епізоди високої варіабельності в 28 тижнів вагітності, співвідношення STV/III в веноній протоці в III триместрі вагітності, співвідношення епізодів високої

варіабельності/епізодів низької варіабельності в III триместрі вагітності. Модель, побудована на виділених ознаках дозволяє з чутливістю 65,2% (95% ДІ 52,4% – 76,5%), специфічністю 74,0% (95% ДІ 70,6% – 77,3%) прогнозувати ризик АПУ.

7. Циркадні ритми мають схожі тенденції у більшості плодів і характеризуються трьома піками бадьорості, що супроводжуються інтенсифікацією рухової та емоційної активності. Підрахунок рухів плода у вечірній пік бадьорості (між 19:00 та 23:00) покращує можливості раннього виявлення клінічних проявів плацентарної дисфункції (СШ 5,06 [1,11 - 23,03]) і здається оптимальним з точки зору моніторингової логістики щодо застосування додаткових методів оцінки внутрішньоутробного стану.

8. Зміни у результатах кардіотокографії плода з комп'ютеризованим аналізом у порівнянні з бальною оцінкою за Фішером частіше поєднувалися з несприятливим неонатальним перебігом за відсутності значущих відмінностей в стані плода при народженні, а саме: частішим і тривалішим перебуванням у відділенні інтенсивної терапії (СШ 3,6[1,38- 9,08]), інтубацією/ШВЛ (СШ 3,2[1,3 – 7,8]) та внутрішньошлуночковими крововиливами (СШ 3,25 [1,4 – 7,1]), $p < 0,01$.

9. Застосування розроблених алгоритмів, що включили запропоновані у ході дослідження інновації, а саме: мультифакторну прогностичну модель, тонкий інструментарій для інвазивних втручань, модифікований спосіб актографії, семантичний підхід у кардіотокографії, впровадження нових комбінованих критеріїв оцінки стану плода (індекс варіабельності, кардіо-васкулярний індекс), дозволило покращити діагностику пізніх форм затримки росту (СШ 4.14 [1.42 – 12.09], $p=0.009$), знизити частоту ургентних кесаревих розтинів (СШ 1.61 [1.03 – 2.49], $p=0.046$) та зменшити перинатальну смертність (СШ 4.89 [1.09–21.3], $p=0.041$) за рахунок зниження антенатальних втрат (СШ 2.2 [1.06–4.378], $p=0.045$).

10. Співвідношення sFlt-1/PlGF є надійним клінічно важливим предиктором ангіогенних катастроф, що у випадку числових значень, менших за 10 свідчить про непідвищений ризик реалізації плацентарної дисфункції протягом найближчого місяця. Співвідношення $sFlt-1/PlGF \geq 655$ ймовірно не є надійним граничним значенням для прогнозування несприятливих перинатальних результатів у жінок з клінічними ознаками преєклампсії і, отже, має обмежене значення для стратифікації груп ризику. В ході дослідження виявлено тенденцію до різкого погіршення перинатальних результатів у жінок зі співвідношенням sFlt-1/PlGF понад 850.

11. Формування релевантного прогнозу для кожної вагітності на основі мультифакторних моделей, адекватний підбір пацієток для внутрішньоутробних втручань, застосування тонкого інструментарію для інвазивних процедур, створення індивідуалізованих маршрутів супроводу вагітності та моніторингу стану плода, що включатимуть біохімічні, інструментальні та клінічні методи

обстеження, проведення перинатальних консилиумів – є основою раціонального супроводу у групі ризику перинатальних втрат. Впровадження сучасних технологій, таких як аналітичні системи пошуку клінічних рішень, засновані на принципах машинного навчання, а також системи інтерактивної пацієнт-орієнтованої взаємодії з елементами штучного інтелекту, є реальним, доцільним і перспективним напрямком в сфері фетального моніторингу групи високого перинатального ризику.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Використання інструментів якнайменшого діаметру при інвазивних внутрішньоутробних втручаннях має низку позитивних ефектів, а наявні технічні особливості можуть бути оптимізовані без значущого підвищення складності процедури за рахунок правильного вибору точок і кутів входу в амніотичну порожнину під ехоскопічним контролем, а також використання вакуумних систем і провідників відповідного діаметру. Проведення тестів для оцінки ризику передчасних пологів (визначення фетального фібронектину), об'єму фето-материнської трансфузії (тест Клейхауера-Бетке), джерела вагінальної кровотечі (тест Леонарда Епта) є виправданою, доступною і доцільною стратегією для стратифікації плодових ризиків при інвазивних внутрішньоутробних втручаннях.
2. Актографія та кардіотографія мають переваги, якщо проводяться з урахуванням циркадних ритмів плода, оскільки тестування в періоди сну здатне зменшити специфічність та чутливість цих методів. Виходячи з проведених досліджень і клінічного досвіду, рекомендуємо проводити підрахунок рухів плода всім вагітним із групи високого перинатального ризику після 26 тижнів протягом 2 послідовних годин у вечірній час (19:00 – 23:00). За відсутності щонайменше 10 епізодів активності (для плодів з ЗРП – 6 епізодів), пацієнтці рекомендовано проведення НСТ протягом щонайбільше 12 годин (оптимально в ранковий пік активності з 7:00 до 10:00). Відсутність рухів у вечірній час або різка зміна їхнього характеру є приводом для негайного звернення до акушерського стаціонару. При патологічному НСТ якнайшвидше слід оцінити базальний ритм плода та стан плаценти, провести визначення БФП і доплерографію артерій пуповини, при необхідності – провести госпіталізацію до стаціонару відповідного профілю або виконати тест на материнсько-плодову кровотечу.
3. За відсутності анамнестичних факторів ризику, значущої екстрагенітальної патології, антиеритроцитарних антитіл, підвищення резистентності кровоплину у маткових артеріях у I триместрі та відхилень у концентраціях бета-ХГЛ, рарр-А, PlGF, раціональним є стандартний моніторинг, що включатиме визначення концентрації АФП, антиеритроцитарних антитіл, УЗД плода (оцінка анатомії, біометрія, оцінка кількості амніотичної рідини, визначення резистентності МПК,

цервікометрія) в терміні 19-21 тижні, ведення гравідограми з 20 тижня вагітності, стандартну актографію з 26 тижнів, УЗД в 32-34 тижні вагітності (оцінка анатомії, біометрія, БФП, визначення резистентності МПК, цервікометрія).

4. За наявності факторів ризику та/або відхиленнях у результатах комплексного пренатального скринінгу чи змін біохімічних параметрів другого триместру, при відсутності антиеритроцитарної сенсibiliзації, значущої екстрагенітальної патології та нормальних ехоскопічних показників II триместру, рекомендовано додати до стандартного моніторингу проміжне УЗД плода в 28-30 тижнів вагітності з метою виключення ранніх форм плацентарної дисфункції. За відсутності патологічних знахідок проміжного УЗД наступна ехоскопія повинна бути проведена в терміні 34-36 тижнів.

5. У випадку виявлення анамнестичних факторів ризику, значущої екстрагенітальної патології, патологічного комплексного пренатального скринінгу I триместру, змін у біохімічних параметрах II триместру та патологічних ехоскопічних показників II триместру (без наявності загрозливих ознак з боку матері чи плода), рекомендовано проведення динамічних ехоскопій 1 раз на 2 – 4 тижні в залежності від клінічної ситуації, щоденний підрахунок рухів плода в піки емоційної активності, КТГ після 28 тижня вагітності 1 раз на 2 тижні (почергово з ехоскопіями), а також ретельний моніторинг материнських параметрів (артеріальний тиск, пульс, глікемія, титр антитіл; вид і кратність - залежно від клінічної ситуації).

6. При появі загрозливих ознак з боку плода (нульовий кровоплин на артеріях пуповини, виражене зменшення рухової активності, загрозливі КТГ-патерни, полісерозит, ехоскопічні ознаки анемії важкого ступеню) чи матері (неконтрольована/прогресивна гіпертензія, значуще зростання співвідношення PIGF/sflt-1, концентрації антиеритроцитарних антитіл) рекомендовано проведення КТГ плода за критеріями Доуз-Редмена із застосуванням семантичного підходу та динамічних ехоскопій (БФП, МПК, ФПК, кровоплин у СМА та ВП в залежності від клінічної ситуації) щонайменше 1 раз на тиждень (3-7 діб, УЗД почергово КТГ), щоденний підрахунок рухів плода в піки емоційної активності), а також ретельний моніторинг материнських параметрів.

7. При появі зловісних патернів з боку плода і консиліарному рішенні подальшого пролонгування вагітності (реверс діастолічного компоненту на артеріях пуповини, нульовий кровоплин на венозній протоці, зменшення STV нижче 3,5-4,0), рекомендовано проведення доплерографії відповідних судин, БФП/НСТ – УЗД 1 раз на 8 – 24 години з паралельним призначенням засобів профілактики РДС та нейропротекції (залежно від терміну вагітності).

8. За наявності у вагітної антиеритроцитарних антитіл до розширеного ехоскопічного моніторингу додаються контроль пікової систолічної швидкості в

середніх мозкових артеріях, оцінка ІАР, товщини плаценти, порожнин плода на предмет вільної рідини, розмірів гепато-спленального комплексу з кратністю, що відповідає вищезазначеним принципам. При підвищенні швидкості кровотоку понад 1,5 МоМ або появи вільної рідини до 32-34 тижнів вагітності, рекомендовано проведення кордоцентезу з метою визначення потреби у внутрішньоутробному переливанні (після 34 тижня рекомендовано ургентне розродження з подальшим замінним переливанням відмитих еритроцитів).

9. Співвідношення sFlt-1/PlGF ≥ 850 суттєво підвищує ризик необхідності розродження протягом найближчих 3-7 діб і вимагає індивідуалізованого моніторингу стану вагітної та плода в умовах стаціонару, а також консиліарного розгляду необхідності профілактики РДС та доцільності нейропротекції плода. Співвідношення sFlt-1/PlGF ≤ 30 свідчить на користь низького ризику ангіогенної катастрофи протягом 2 тижнів. У випадку підозри на реалізацію плацентарної дисфункції (МГВП, гіпертензія вагітних) і співвідношенні sFlt-1/PlGF ≤ 10 (вкрай низький ризик патологічного ангіогенезу), доцільно розглянути інші потенційні причини, що мають схожі клінічні прояви.

10. Проведення програмованого розродження в групі високого перинатального ризику після досягнення повних 37 тижнів має переваги у більшості клінічних сценаріїв, тому має рутинно визначатися перинатальним консиліумом у складі акушер-гінекологів, пренатологів, неонатологів, анестезіологів, а за необхідністю – дитячих хірургів.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Жук СІ, Ошовський ВІ. Акушерські аспекти реус-конфліктної вагітності: діагностика, лікування, шляхи профілактики. Здоров'є жінки. 2010;7:88–91. *(Здобувачем самостійно проведено аналіз та систематизацію літературних даних, підготовлено статтю до друку).*
2. Tchirikov M, Oshovsky V, Steetskamp J, Falkert A, Huber G, Entezami M. Neonatal outcome using ultrathin fetoscope for laser coagulation in twin-to-twin-transfusion syndrome. J Perinat Med. 2011;39(6):725–30. *(Здобувач самостійно провів аналіз літературних даних, особисто проаналізував ефективність застосованої лікувальної методики, систематизував отримані результати, написав основні розділи статті, підготував статтю до друку).*
3. Жук СІ, Ошовський ВІ, Парпалей ЄІ, Ошовська ІО. Вроджена діафрагмальна грижа, патофізіологія та допомога в епоху мікроінвазивної хірургії плода. Здоров'є жінки. 2011;5:107–10. *(Здобувачем самостійно проведено аналіз та систематизацію літературних даних, підготовлено статтю до друку).*

4. Tchirikov M, Arnold C, Oshovsky V, Heinrich UR, Thäle V. Three years' experience of using a 29-gauge atraumatic needle for amniocentesis. *J Perinat Med.* 2012;40(4):413–7. *(Здобувач самостійно провів аналіз літературних даних, особисто проаналізував ефективність застосованої діагностичної методики, систематизував отримані результати, написав основні розділи статті, підготував статтю до друку).*
5. Tchirikov M, Oshovsky V, Steetskamp J, Thäle V. Neonatal outcome following long-distance air travel for fetoscopic laser coagulation treatment of twin-to-twin transfusion syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012;117(3):260–3. *(Здобувач самостійно провів аналіз літературних даних, особисто проаналізував ефективність застосованої лікувальної методики, систематизував отримані результати, написав основні розділи статті, підготував статтю до друку).*
6. Жук СІ, Ошовський ВІ, Ошовська ІО, Мельник ОВ. Фето-фетальний трансфузійний синдром: етіопатогенез, діагностика, лікування та розродження. *Здоров'я жінки.* 2011;3(59):193–6. *(Здобувачем самостійно проведено аналіз та систематизацію літературних даних, підготовлено статтю до друку).*
7. Веропотвелян НП, Ошовський ВІ, Бондаренко АА, Гладкая ОН, Усенко ТВ, Пивнев МС. Редкий випадок материнського зеркального синдрому при неімунній водянці плода, викликаній аномалією судин пуповини. *Здоров'я жінки.* 2013;2:142–8. *(Здобувачем самостійно проведено частковий аналіз та систематизацію літературних даних, участь у підготованні статті до друку).*
8. Жук СІ, Ошовський ВІ, Соловей ОГ. Особливості рухової активності у плодів у III триместрі вагітності: результати проспективного когортного дослідження. *Здоров'я жінки.* 2017;5:66–8. *(Здобувач особисто проаналізував ефективність застосованої діагностичної методики, систематизував отримані результати, сформулював висновки, написав основні розділи статті).*
9. Ошовський ВІ. Результати порівняння комп'ютеризованої та візуальної оцінок кардіотокограми в діагностиці дистреса плода в час вагітності. *Репродуктивна медицина (Казахстан).* 2017;1:34–7.
10. Ошовський ВІ. Особливості поглинання глюкози в тканинах плода при гострій гіпоксії. *Вісник ВНМУ імені М.І. Пирогова.* 2017; 21(1):247–52.
11. Ошовський ВІ, Соловей ОГ. Результати дослідження ефективності актографії у групі ризику плацентарної дисфункції в III триместрі вагітності. *Здоров'я жінки.* 2017;6:107–10. *(Здобувач особисто проаналізував ефективність застосованої діагностичної методики, систематизував отримані результати, сформулював висновки, написав основні розділи статті).*
12. Жук СІ, Ошовський ВІ. Проспективне спостережливий дослідження застосування ультратонкої голки для амніоцентезу: первинні результати. *Здоров'я жінки.*

- 2017;1:127–30. *(Здобувач особисто проаналізував ефективність застосованої діагностичної методики, систематизував отримані результати, сформулював висновки, написав основні розділи статті).*
13. Ошовський ВІ. Шляхи оптимізації моніторингу хронічної та гострої гіпоксемії плода: чи можливий поступ? Здоров'є жінки. 2018;10(136):48–50.
14. Ошовський ВІ. Особливості поглинання глюкози в тканинах плода при хронічного гіпоксії. Вісник ВНМУ імені М.І. Пирогова. 2018;22(1):29–32.
15. Ошовський ВІ. Результати порівняльного дослідження оптичного поля лінзового та фіброволокняних фетоскопів. Здоров'є жінки. 2018;3:51–4.
16. Ошовський ВІ. Резус-конфлікт під час вагітності: що потрібно знати. Репродуктивна ендокринологія. 2019;1:2–4.
17. Ошовський ВІ. Вивчення зв'язку параметрів розширеного комплексного пренатального скринінгу першого триместру вагітності з підвищеним ризиком найпоширеніших анеуплоїдій. Репродуктивне здоров'я жінки. 2020;10:33–6.
18. Ошовський ВІ. Результати ретроспективного когортного дослідження перебігу вагітностей, пологів та післяпологового періоду у пацієнток з групи високого перинатального ризику для виявлення факторів несприятливих наслідків та побудови прогностичної моделі плодових втрат. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;2:34–40.
19. Ошовський ВІ. Результати проспективного когортного дослідження ефективності алгоритму супроводу вагітностей у пацієнток з групи високого перинатального ризику щодо зменшення перинатальних втрат та покращення неонатального результату. Сімейна медицина. 2021;2:46–50.
20. Oshovsky V, Mylytsia K. Case Report: Extremely early intrauterine growth restriction with dramatic sFlt-1/PIGF ratio. Gazz Med Ital – Arch Sci Med. 2021; 180(2) 96-98. *(Здобувачем проведено аналіз отриманих даних та співставлення їх з даними літератури, оформлення та подання статті до друку).*
21. Oshovsky V, Arbuzova S, Nikolenko M, Poliakova Y. Pregnancy outcomes in women with extremely high sFlt-1/PIGF ratio: case series. J Womens Health Care Manage. 2021;2(2):117–9. DOI: 10.47275/2692-0948-117. *(Здобувачем проведено аналіз отриманих даних та співставлення їх з даними літератури, оформлення та подання статті до друку).*
22. Ошовський ВІ, Ніколенко МІ, Полякова ЄМ. Результати вагітностей у пацієнток з надзвичайно високим співвідношенням sFlt-1/PIGF: серія клінічних випадків. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;1:17–20. *(Здобувачем проведено аналіз отриманих даних та співставлення їх з даними літератури, оформлення та подання статті до друку).*

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

23. Oshovsky V. Fetal membranes regeneration: mission possible? Abstracts of the 61st Meeting of Nobel Laureates dedicated to Physiology and Medicine, June 26–July 1, 2011, Lindau/Germany. p. 18 (тези).
24. Ошовський ВІ. Українські нотатки на Європейських манжетах: XII-й Світовий Конгрес з Медицини Плода (Marbella). З турботою про жінку. 2013;8:10–1.
25. Ошовський ВІ. Пейзаж, намальований морем: XIII-й Світовий Конгрес Fetal Medicine Foundation (Ніцца). З турботою про жінку. 2014:6:24–6.
26. Ошовський ВІ. Небо над Берліном: NESA DAYS - щорічна конференція Нової Європейською Асоціації Хірургії. З турботою про жінку. 2015;8:54–6.
27. Ошовський В.І. Вроджені вади серця: Актуальні акушерські питання. XII Український форум вроджених вад серця: «Перший семінар з фетальної кардіології», (матеріали конференції, 26-27 жовтня 2017 р., м.Київ): с.12 (тези).
28. Ошовський ВІ, Шляхи профілактики передчасних пологів після інвазивних внутрішньоутробних втручань. Міжнародний симпозіум Української асоціації репродуктивної медицини "Теорія та практика репродукції людини", (матеріали конференції 25-27 травня 2017 р. м. Чернівці): р. 11 (тези).
29. Ошовський ВІ. From Ljubljana з любов'ю: XVI-й Світовий Конгрес Fetal Medicine Foundation (Любляна). З турботою про жінку. 2017;8:17–8.
30. Ошовський В.І. Раціональна кардіотокографія: від симптому до синдрому. Східно-Європейські Зустрічі професіоналів з материнсько-плодової медицини, (матеріали конференції 17-18 квітня 2017 р., м. Київ): р. 35-6 (тези).

Видання, які додатково відображують наукові результати дисертації

31. Жук СІ, Ошовський ВІ. Акушерські аспекти резус-конфліктної вагітності: діагностика, лікування, профілактика. Методичні рекомендації. Київ; 2012. 18 с.
32. Жук СІ, Ошовський ВІ, Ошовська ІО, Мельник ОВ. Сучасні підходи до етіопатогенезу, діагностики, лікування та розродження жінок при фето-фетальному трансфузійному синдромі. Жіночий лікар. 211;35(3):5–8.
33. Жук СІ, Ошовський ВІ, Хорошаєва НЄ, Марущак ОВ, Парпалей ЄІ, Мельник ЮМ. Досвід успішної фетальної гемотрансфузії при ранніх проявах гемолітичної хвороби плода. З турботою про жінку. 2012;7:58–9.
34. Жук СІ, Ошовський ВІ, Марущак ОВ, Парпалей ЄІ. Успішна внутрішньоутробна гемотрансфузія. Клінічний випадок. Жіночий лікар. 2012;5:24–5.
35. Жук СІ, Ошовський ВІ, Парпалей ЄІ. Інфравезикальна обструкція: діагностика та корекція. Перший український досвід. З турботою про жінку. 2013;8:30–3.

36. Ошовський ВІ. Зайвий привід для дистресу. З турботою про жінку. 2013;9:44–5.
37. Жук СІ, Ошовський ВІ. Успішна EXIT-процедура при білатеральному гідротораксі. З турботою про жінку. 2013;2:26–7.
38. Жук СІ, Ошовський ВІ. Фетальна медицина, українські реалії. Здоров'я України. 2014;1:28–9.
39. Ошовський В, Калінчук А. Кистозно-аденоматозна вада легень: дерево, що квітне по-різному. З турботою про жінку. 2015;5:17–9.
40. Ошовський В. Два в одному: запитання і відповіді ведення багатоплодової вагітності. З турботою про жінку. 2015;1:7–8.
41. Ошовський ВІ, Калинчук АМ. Задні уретральні клапани: патогенез, діагностика та сучасний менеджмент. *Ob&Gyn Ultrasound Fetal Med.* 2018;1. [Інтернет]. Доступно: <https://extempore.info/component/content/article/9-journal/1235-zadni-uretralni-klapani-patohenez-diahnostyka-ta-suchasnyi-menedzhment.html?Itemid=357>.
42. Ошовський ВІ, Вовчек А. Імунологічні конфлікти: що потрібно знати. Здоров'я України. 2018;12:2–3.
43. Ошовський ВІ, Антоненко НМ. Аберрантная правая подключичная артерия: расставляем акценты. *Ob&Gyn Ultrasound Fetal Med.* 2019;2. [Інтернет]. Доступно: <https://extempore.info/component/content/article/9-journal/1929-aberrantnaya-pravaya-podklyuchichnaya-arteriya-rasstavlyаем-aktsenty.html?Itemid=357>.
44. Oshovsky V, Poliakova Y. A rare case of spontaneous pneumothorax, pneumomediastinum and subcutaneous emphysema in the II stage of labour. *Int J Surg Case Rep.* 2020; 70:130–2.
45. Oshovsky V, Antonenko N. Prenatal perineal findings and possible clinical scenario. *Репродуктивне здоров'я жінки.* 2021;1:29–32.
46. Ошовський ВІ, Антоненко НМ. Истинные узлы пуповины: где границы наших возможностей. *Ob&Gyn Ultrasound Fetal Med.* 2018;2. [Інтернет]. Доступно: <https://extempore.info/component/content/article/9-journal/1566-istinnye-uzly-pupoviny-gde-granitsy-nashikh-vozmozhnostej.html?Itemid=357>.

АНОТАЦІЯ

Ошовський В.І. Комплексна оцінка стану плода з метою оптимізації внутрішньоутробних втручань. - 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, м. Київ, 2021.

Дисертація присвячена зниженню перинатальної захворюваності та смертності в групі ризику внутрішньоутробних втручань шляхом удосконалення прогнозування можливих ускладнень, а також неінвазивних та інвазивних методів оцінки і моніторингу стану плода: ехоскопії, доплерографії, кардіотокографії, фетоскопії, амніоцентезу.

На підставі проведених експериментальних досліджень проаналізовано метаболічні процеси в стані гострої та хронічної гіпоксемії плода на тваринній моделі (вівці породи Rhön). Проведено дослідження якості та технічних характеристик ультратонкого інструментарію, що застосовується для інвазії в амніотичну порожнину та удосконалено методологію його застосування, а саме оптоволоконного фетоскопу діаметром 1/1,2 мм та пункційних голок діаметром 26/29G. Розроблено та впроваджено оптимізований метод актографії з урахуванням циркадних ритмів плода і семантичний підхід до інтерпретації КТГ, ефективність яких доведено в клінічному дослідженні. Запропоновано нові критерії оцінки внутрішньоутробного стану, зокрема: індекс варіабельності (співвідношення епізодів низької та високої варіабельності ритму), кардіо-васкулярний індекс (співвідношення короткострокової варіабельності серцевого ритму та пульсаційного індексу у венозній протоці плода) та доведено їхню ефективність у прогнозуванні плодових втрат.

Уперше на достатньому клінічному матеріалі розроблено мультифакторну модель прогнозування перинатальних втрат та ангіо-плацентарних материнських ускладнень. З'ясовано супутні фактори, котрі сприяють виникненню акушерських катастроф та розраховано ступінь їхнього впливу. Уперше розроблено комплексну програму моніторингу вагітності, що включає біохімічні, кардіотокографічні та ехоскопічні методи й доведено її ефективність щодо зменшення перинатальних втрат. Запропоновано новий підхід до супроводу пацієнток з високим рівнем співвідношення sFlt-1/PlGF.

Ключові слова: антиеритроцитарні антитіла, ацидемія плода, гіпоксемія плода, інвазивна діагностика, прогностичні моделі, перинатальні втрати, плацентарна дисфункція, фетоскопія.

SUMMARY

Oshovskyy VI. Comprehensive assessment of the fetal state in order to optimize intrauterine interventions. - On the rights of the manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Medical Sciences in specialty 14.01.01 "Obstetrics and gynecology". - PL Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv, 2021.

The thesis is devoted to the ways of reduction of perinatal morbidity and mortality in the high perinatal risk group by improving the prediction of complications, as well as optimization of non-invasive and invasive methods of fetal surveillance: echoscopy, dopplerography, cardiotocography, fetoscopy.

Based on experimental studies, metabolic processes in acute and chronic fetal hypoxemia in an animal model (Rhön sheep) were analyzed. A study of the quality and technical characteristics of ultrathin instruments used for invasion into the amniotic cavity (namely fiber-optic fetoscope with a diameter of 1 / 1.2 mm and puncture needles with a diameter of 26 / 29G) were hold.

An optimized method of actography (taking into account the circadian rhythms of the fetus) and a semantic approach to the interpretation of CTG have been developed and implemented. The effectiveness of the methods has been proven in a clinical study. New criteria for assessing the fetal state were proposed, in particular: index of variability (ratio of episodes of low and high rhythm variability), cardiovascular index (ratio of short-term variability of heart rate and pulsation index in the venous duct of the fetus). Their effectiveness was proved in a clinical trial.

For the first time, a multifactor model for predicting perinatal losses and angioplacental maternal complications has been developed on sufficient clinical material. Factors associated with the risk of perinatal loss include: the presence of chronic hypertension, preeclampsia in previous pregnancies, type of fertilization (natural or artificial), concentration of PAPP-A (MoM), concentration of free β -HCG (MoM) in the second trimester of pregnancy, mean pulsation index in the uterine arteries at 28-30 weeks of pregnancy, pulsation index in the middle cerebral arteries at 28-30 weeks of pregnancy, episodes of low variability of fetal heart rate in the III trimester of pregnancy, episodes of high variability of fetal heart rate in the III trimester of pregnancy. The model, built on the selected features, allows with a sensitivity of 73.1% (95% CI 52.2% - 88.4%) and a specificity of 72.7% (95% CI 69.3% - 75.9%) to predict the risk perinatal loss.

The accompanying factors that contribute to the occurrence of obstetric accidents have been identified and the degree of their impact has been calculated.

For the first time, a comprehensive pregnancy monitoring program has been developed, which includes biochemical, cardiotocographic and echoscopic methods, and its effectiveness in reducing perinatal losses has been proven.

Application of the developed algorithms, including the innovations proposed during the study, namely: multifactor prognostic model, subtle tools for invasive interventions, modified method of actography, semantic approach in cardiotocography, introduction of new combined criteria for fetal condition assessment (variability index, cardio-vascular index) to improve the diagnosis of late forms of growth restriction (OR 4.14 [1.42-12.09], $p = 0.009$), to reduce the frequency of urgent cesarean sections (OR 1.61 [1.03-2.49], $p = 0.046$) and to reduce perinatal mortality (OR 4.89 [1.09-21.3], $p = 0.041$) due to the reduction of antenatal losses (OR 2.2 [1.06-4.337], $p = 0.045$).

A new approach to the follow-up of patients with a high level of sFlt-1 / PlGF ratio has been proposed.

Key words: antierythrocyte antibodies, fetal acidemia, fetal hypoxemia, invasive diagnostics, prognostic models, perinatal losses, placental dysfunction, fetoscopy.

АННОТАЦИЯ

Ошовский В.И. Комплексная оценка состояния плода с целью оптимизации внутриутробных вмешательств. - 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, г. Киев, 2021.

Диссертация посвящена снижению перинатальной заболеваемости и смертности в группе высокого перинатального риска, а также оптимизации неинвазивных и инвазивных методов оценки и мониторинга состояния плода: эхоскопии, доплерографии, кардиотокографии, фетоскопии, амниоцентеза.

На основании проведенных экспериментальных исследований проанализированы метаболические процессы в состоянии острой и хронической гипоксемии плода на животной модели (овцы породы Rhön). Проведено исследование качества и технических характеристик ультратонкого инструментария, применяемого для инвазии в амниотическую полость и усовершенствована методология его применения, а именно оптоволоконного фетоскопа диаметром 1 / 1,2 мм и пункционных игл диаметром 26 / 29G. Разработан и внедрен оптимизированный метод актографии с учетом циркадных ритмов плода и семантический подход к интерпретации КТГ, эффективность которых доказана в клиническом исследовании.

Предложены новые критерии оценки внутриутробного состояния, в частности: индекс variability (соотношение эпизодов низкой и высокой variability ритма), кардио-васкулярный индекс (соотношение краткосрочной variability сердечного ритма и пульсационного индекса в венозном протоке плода), доказана их эффективность в прогнозировании

плодовых потерь.

Впервые на достаточном клиническом материале разработана мультифакторная модель прогнозирования перинатальных потерь и ангио-плацентарных материнских осложнений. Выявлено сопутствующие факторы, способствующие возникновению акушерских катастроф и рассчитана степень их влияния. Факторы, связанные с риском перинатальной потери включают: наличие хронической гипертензии, преэклампсия при предыдущей беременности, тип оплодотворения (естественное или искусственное), концентрация PAPP-A (MoM), концентрация свободной β -ХГЧ (MoM) во II триместре беременности, средний пульсационный индекс в маточных артериях в 28-30 недель беременности, пульсационный индекс в средних мозговых артериях в 28-30 недель беременности, эпизоды низкой вариабельности сердечного ритма плода в III триместре беременности, эпизоды высокой вариабельности сердечного ритма плода в III триместре беременности. Модель, построенная на выделенных признаках, позволяет с чувствительностью 73,1% (95% ДИ 52,2% - 88,4%) и специфичностью 72,7% (95% ДИ 69,3% - 75,9%) прогнозировать риск перинатальной потери.

Впервые разработана комплексная программа мониторинга беременности высокого перинатального риска, включая биохимические, кардиотокографические и эхоскопические методы, а также доказана ее эффективность по уменьшению перинатальных потерь. Применение разработанных алгоритмов, включавших предложенные в ходе исследования инновации, а именно: мультифакторную прогностическую модель, тонкий инструментарий для инвазивных вмешательств, модифицированный способ актографии, семантический подход в кардиотокографии, внедрение новых комбинированных критериев оценки состояния плода (индекс вариабельности, кардио-васкулярный индекс) позволило улучшить диагностику поздних форм задержки роста (СШ 4.14 [1.42- 12.09], $p = 0.009$), снизить частоту ургентных кесаревых сечений (СШ 1.61 [1.03- 2.49], $p = 0.046$) и уменьшить перинатальную смертность (СШ 4.89 [1.09- 21.3], $p = 0.041$) за счет снижения антенатальных потерь (СШ 2.2 [1.06- 4.378], $p = 0.045$).

Предложен новый подход к сопровождению пациенток с высоким уровнем соотношения sFlt-1 / PlGF.

Ключевые слова: антиэритроцитарные антитела, ацидемия плода, гипоксемия плода, инвазивная диагностика, прогностические модели, перинатальные потери, плацентарная дисфункция, фетоскопия.

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

EXIT	– ex utero intrapartum treatment
PIGF	– placental growth factor (фактор росту плаценти)
sFlt-1	– розчинна тирозинкіназа (soluble fms-like tyrosine kinase)
STV	– Short-term Variability, «короткострокова варіабельність»
ДІ	– 95% довірчий інтервал
ЗРП	– затримка росту плода
КТГ	– кардіотокографія
НСТ	– нестресовий тест
ПІ	– пульсовий індекс
РДС	– респіраторний дистрес-синдром
ФФТС	– фето-фетальний трансфузійний синдром
яПРПО	– ятрогенний передчасний розрив плодових оболонок
β-ХГЛ	– бета-хоріонічний гонадотропін
МПК	– матково-плацентарний кровоплин
ФПК	– фетоплацентарний кровоплин
СМА	– середня мозкова артерія
ВП	– венозна протока
ЕВВ	– епізоди високої варіабельності
ЕНВ	– епізоди низької варіабельності
СШ	- співвідношення шансів (OR)

Підписано до друку 18.03.2021 р. Формат 60x90/16.
Ум. друк. арк. 1,9. Обл.-вид. арк. 1,9.
Тираж 100. Зам. 1803/19.

Надруковано ФОП Гузік О.М.
Реєстраційний номер №2705814113
м. Київ, вул. Б. Гаврилишина, 16
Тел.: 338-16-61.