

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

ВОРОБЕЙ ЛЮДМИЛА ІГНАТІВНА



УДК 618.33-02:616.839-06:618.3/.5-071.1-06:616.988:[578.828.6:616.36-002]

**ДИСТРЕС ПЛОДА: МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ У ЖІНОК
З ОБТЯЖЕНИМ АКУШЕРСЬКИМ АНАМНЕЗОМ ПРИ ПОРУШЕННІ
НЕЙРОВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

доктора медичних наук

Київ – 2021

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України (м. Київ)

Науковий консультант

член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор **Камінський В'ячеслав Володимирович**, Національний університет охорони здоров'я України МОЗ України (м. Київ), завідувач кафедри акушерства, гінекології і репродуктології.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Лакатош Володимир Павлович**, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України (м. Київ), професор кафедри акушерства і гінекології № 1;

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

доктор медичних наук, професор **Квашенко Валентина Павлівна**, ТОВ "ФАМІЛІЯ МЕДІКУС (м. Київ), провідний експерт.

Захист дисертації відбудеться «22» квітня 2021 р. о 12.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.02 при Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

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

Автореферат розісланий «19» березня 2021 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Д 26.613.02,
доктор медичних наук професор



О. А. Галушко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Перинатальні втрати – найтяжчі ускладнення вагітності, що складають понад 2,6 мільйонів випадків на рік у світі (Cousens S. et al., 2011). Перинатальні втрати (ПВ) призводять до негативних емоційних реакцій у жінок, хронічного стресу і тривалого психоемоційного напруження внаслідок нереалізованого материнства (Коротова С. В. и др., 2014; Корнацька А. Г. та ін., 2017; Баранова В. В., 2017). Не дивлячись на значний прогрес в медицині, причина та, відповідно, й профілактика ПВ є невивченою проблемою в акушерстві. Відомо, що ПВ в анамнезі збільшують ризик повторення цих ускладнень при наступних вагітностях до 10 разів (Коротова С. В. и др., 2014), що спонукає до визначення етіопатогенезу та вирішення питань щодо методів прогнозування та профілактики.

Ускладнення акушерського анамнезу перинатальними втратами супроводжуються виснаженням адаптаційних резервів організму на тлі тривалого й інтенсивного впливу психоемоційного стресу, що призводить до розвитку психоемоційних захворювань і порушення нейровегетативної регуляції. Пережитий стрес на тлі ПВ може негативно впливати на перебіг наступної вагітності (Корнацька А. Г. та ін., 2017; Баранова В. В., 2017).

На даний час обговорюється вплив центральної нервової системи (ЦНС) і вегетативної нервової системи (ВНС) матері на стан фетоплацентарного кровотоку та відповідні зміни в руховій активності і ритмі серцебиття плода при зміні вегетативних процесів в материнському організмі (Чехонацкая М. Л. и др., 2012).

Незважаючи на досягнення в діагностиці та лікуванні багатьох гестаційних ускладнень, тільки у 20-30 % новонароджених своєчасно розпочате лікування постгіпоксичних змін ЦНС гарантує повне одужання, а терапія дистресу плода після встановлення діагнозу в силу глибоких патоморфологічних змін неефективна. В результаті захворюваність і смертність таких дітей неухильно зростає (Карашук Е. В., Стрельцова В. Л., 2015; Gascoin G., Cîpierre C., 2015). Тому прогнозування і можливість попередження, а не діагностика вже порушеного стану плода, є резервом для зниження перинатальної захворюваності і смертності (Лазарева Н. В., 2014; Савельева Г. М. и др., 2013).

Висока частота перинатальних втрат і захворюваності новонароджених при дистресі плода свідчить про необхідність розширення науково обґрунтованої методологічної бази, яка дасть можливість своєчасно прогнозувати і діагностувати порушення у функціональній системі мати-плацента-плід, дозволить виділяти групу ризику гіпоксичних порушень плода та своєчасно вжити превентивні заходи (Devisme L. et al., 2013).

В літературі зустрічається безліч робіт, присвячених прогнозуванню хронічної гіпоксії плода, заснованих на оцінці стану системи мати-плацента-плід, таким як ультразвукове дослідження, доплерометрія, кардіотокографія, дослідження фетоплацентарних гормонів і білків; впроваджені окремі імунологічні, біохімічні, гемо-

стазіологічні та функціональні маркери (Макаров І. О., Юдина Е. В., 2012; Стрижаків А. Н. и др., 2014; Блинов Д. В. и др., 2014). Однак, прогностична значимість більшості з цих методик недостатня за стандартами доказової медицини, вони не мають комплексного патогенетично обґрунтованого підходу.

Особливості взаємозв'язку плода з материнським організмом зумовлені формуванням єдиної системи мати-плацента-плід, саме тому перспективним методом дослідження таких взаємозв'язків може стати кардіоінтервалографія (КІГ), яка дозволяє провести синхронну реєстрацію та оцінку стану функціональних систем матері і плода. Про високу ймовірність таких взаємозв'язків свідчать дослідження, проведені в цьому напрямку (Лахно І. В., 2012; van Leeuwen P. et al., 2009).

Досліджуючи варіабельність серцевого ритму матері і плода в реальному масштабі часу, можна отримати інформацію про стан енергозабезпечення, гуморальної і нейровегетативної регуляції, їх зміни при стресових та інших станах, про адаптаційні можливості і резерви системи мати-плацента-плід (Ушакова Г. А., Петрич Л. Н, 2016; Bravi A. et al., 2011).

У зв'язку з вищевикладеним, пошук нових методів своєчасного прогнозування, доклінічного виявлення дистресу плода та своєчасного проведення лікувально-профілактичних заходів продовжує залишатися пріоритетним напрямком акушерства та перинатології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана на кафедрі акушерства, гінекології і репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика та є фрагментом комплексної НДР «Зниження частоти великих акушерських синдромів при вагітності високого ризику з позицій єдиного генезу шляхом впровадження патогенетично спрямованого комплексу профілактики та лікування» (№ державної реєстрації 0118U001138, термін виконання 2018-2021 рр.), що виконується відповідно до плану науково-дослідних робіт.

Мета дослідження – знизити частоту дистресу плода у жінок з обтяженим акушерським анамнезом при порушенні нейровегетативної регуляції шляхом розробки та впровадження оптимізованого патогенетично обґрунтованого лікувально-профілактичного комплексу, диференційованого відносно виявлених порушень.

Завдання дослідження.

1. Встановити частоту виникнення дистресу плода та особливості перебігу вагітності, пологів, стану плода і новонародженого у жінок з перинатальними втратами в анамнезі.

2. Визначити особливості вегетативної адаптації та психоемоційного стану вагітних з перинатальними втратами в анамнезі.

3. Дослідити стан регуляції вегетативної нервової системи вагітної при перинатальних втратах в анамнезі за даними варіабельності серцевого ритму.

4. Визначити можливості кардіоінтервалографії в оцінці стану плода поряд з іншими інструментальними методами дослідження (кардіотокографія, сонографія та доплерографія) при перинатальних втратах в анамнезі матері.

5. Встановити роль порушень гормонального стану вагітних з перинатальними втратами в анамнезі у виникненні дистресу плода.

6. Оцінити морфологічні та імуногістохімічні особливості структур плаценти жінок з перинатальними втратами в анамнезі.

7. Визначити фактори ризику та розробити алгоритм прогнозування дистресу плода у жінок з перинатальними втратами в анамнезі та нейровегетативними розладами.

8. Розробити патогенетично обґрунтовану систему ведення жінок з перинатальними втратами в анамнезі та нейровегетативними розладами, оцінити ефективність її застосування.

Об'єкт дослідження – дистрес плода у жінок з перинатальними втратами в анамнезі та нейровегетативними розладами.

Предмет дослідження – акушерський та соматичний анамнез, перебіг вагітності та стан плода, психоемоційний стан, стан нейровегетативної регуляції, варіабельність серцевого ритму вагітної та плода, гормональна регуляція, стан материнсько-плацентарно-плодової гемодинаміки, морфологічні та імуногістохімічні особливості плаценти.

Методи дослідження: анамнестичні, загальноклінічні, кардіоінтервалографія, ультразвукові дослідження з доплерометрією, кардіотокографія, біохімічні, генетичні, морфологічні, імуногістохімічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше в Україні встановлено високу частоту дистресу плода при перинатальних втратах в анамнезі вагітної жінки, яка складає 24,0 %.

Представлено нову концепцію механізму розвитку дистресу плода при перинатальних втратах в анамнезі, яка полягає у визначенні хронічного стресу як пускового механізму психоемоційних та нейровегетативних порушень, які, в свою чергу, обумовлюють перенапруження регуляційних систем аж до їх виснаження та зриву у найтяжчих випадках, що на тлі гормональних порушень призводить до формування плацентарної дисфункції та дистресу плода.

Вперше показано, що вагітним з перинатальними втратами в анамнезі та дистресом плода притаманний виражений синдром вегетативної дисфункції, суттєві порушення сну, тривожність та агресивність, прояви депресії різного ступеня, гіперсимпатикотонія за даними оцінки варіабельності серцевого ритму. Доведено, що порушення гормональної адаптації (підвищення кортизолу, напруження, а потім виснаження симпато-адреналової системи, на що вказує зростання, а потім зниження адреналіну, норадреналіну та дофаміну, недостатня гестагенна насиченість) в умовах гіпомелатоніемії та недостатності вітаміну D є тлом для розвитку плацентарної дисфункції, яка підтверджена морфологічними та імуногістохімічними (підвищення експресії віментину, CD31 та VEGF) змінами структур плаценти.

Вперше показано, що результати кардіоінтервалографії плода після 32 тижнів вагітності, поряд з даними доплерометрії та кардіотокографії, можуть бути ранніми доклінічними діагностичними маркерами його дистресу.

Виділено нові фактори ризику розвитку дистресу плода при перинатальних втратах в анамнезі, серед яких провідне місце займають показники нейровегетативних порушень та кардіоінтервалографії, що підтверджено математично (найвища інформативність у інтегрального показника активності регуляторних систем – ПАРС). На основі 20 найбільш інформативних показників розроблено новий алгоритм прогнозування дистресу плода при перинатальних втратах в анамнезі.

Проведені комплексні дослідження створили теоретичні передумови для розробки нового патогенетично обґрунтованого комплексу заходів з медикаментозною підтримкою, обов'язковим психологічним супроводом, психокорекцією, додатковими діагностичними та прогностичними дослідженнями з акцентом профілактики на преконцепційному етапі та у I триместрі вагітності.

Практичне значення одержаних результатів. Для впровадження в роботу жіночих консультацій та родопомічних закладів рекомендовано додатковий комплекс обстежень: кардіоінтервалографію вагітної з визначенням показника активації регуляторних систем ПАРС та кардіоінтервалографію плода з оцінкою його адаптаційних можливостей, оцінку психоемоційного стану та нейровегетативної регуляції вагітної (розрахунок коефіцієнту вегетативної реактивності, анкетування для виявлення синдрому вегетативної дисфункції за О. М. Вейном, розладів сну, рівня тривожності, тест «Фігури» для визначення типу ставлення до вагітності й майбутньої дитини), дослідження рівня мелатоніну та вітаміну D.

Для практичного акушерства запропоновано та впроваджено алгоритм прогнозування дистресу плода та поетапний (починаючи з преконцепції) комплекс лікувально-профілактичних заходів, спрямований на корекцію виявлених порушень та зниження частоти дистресу плода.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати дослідження впроваджені в роботу КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини», КНП «Київський міський пологовий будинок № 1», КНП «Київський міський пологовий будинок № 3», КНП «Київський міський пологовий будинок № 5», КНП «Академія здоров'я людини», результати дослідження використовуються в навчальному процесі кафедр акушерства і гінекології Українського державного інституту репродуктології НУОЗ України імені П. Л. Шупика, кафедр акушерства і гінекології № 1, акушерства і гінекології № 3, акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти НМУ імені О. О. Богомольця.

Особистий внесок здобувача. Планування і проведення всіх досліджень виконане за період з 2015 по 2021 рр. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням. Внесок автора в отримання наукових даних є основним. Автором особисто обрано і обґрунтовано тему, визначено мету і завдання дослідження,

розроблено програму роботи, проведено інформаційно-патентний пошук та аналіз літературних джерел. Особисто здійснено відбір тематичних пацієнток, сформовано дослідні групи, проведено клініко-параклінічне обстеження, накопичення та вкопювання первинної документації, проведене комплексне обстеження 200 вагітних з обтяженим акушерським анамнезом та 100 вагітних з фізіологічним перебігом вагітності, які не мали в анамнезі перинатальних втрат.

Всі лабораторні та інструментальні дослідження виконані особисто автором або за його участю.

Автором теоретично обґрунтований і розроблений комплекс лікувально-профілактичних заходів для вагітних з обтяженим акушерським анамнезом при порушенні нейровегетативної регуляції, перевірена та оцінена його ефективність у 40 невагітних жінок на етапі прекоцепційної підготовки та у 120 вагітних з перинатальними втратами в анамнезі, особисто проведена статистична обробка первинного матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів, сформульовані усі положення, висновки та практичні рекомендації роботи, підготовлені до друку наукові праці.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи доповідалися та обговорені на XII Українському форумі вроджених вад серця «Перший семінар з фетальної кардіології» (Київ, 26-27 жовтня 2017), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики» (Івано-Франківськ-Яремче, 16-17 листопада 2017), Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я в Україні: тенденції, досягнення, виклики та пріоритети» (Київ, 20-21 вересня 2018), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети, присвяченій пам'яті вчителя – професора Михайленка Омеляна Трохимовича» (Чернівці, 21-22 лютого 2019).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 28 наукових робіт, серед них 18 – у наукових фахових виданнях України, 7 – в провідних наукових міжнародних виданнях, 3 – у виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз Scopus/Web of Science, 3 – у європейських медичних виданнях, 3 – в міжнародних фахових наукових виданнях, з них 18 – одноосібні, тези в матеріалах наукових форумів та отримано 2 патенти України на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 352 сторінках друкованого тексту і складається з вступу, аналізу сучасних поглядів на проблему дистресу плода при вагітності високого ризику, восьми розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який включає 339 посилань і займає 33 сторінки. Робота ілюстрована 59 таблицями, 76 рисунками, які займають 25 сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Для вирішення поставлених задач розроблений дизайн дослідження, що включав три етапи.

На I етапі дослідження проведено комплексне обстеження вагітних з ПВ в анамнезі (проспективне дослідження), що включало загальноклінічні методи обстеження, перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду, стан плода та новонародженого, дослідження особливостей вегетативної адаптації та психоемоційного стану жінки, стану регуляції вегетативної нервової системи вагітної за даними варіабельності серцевого ритму, стану плода (кардіоінтервалографія, кардіотокографія, сонографія та доплерографія), гормонального стану вагітних, морфологічних та імуногістохімічних особливостей плаценти залежно від наявності дистресу плода.

На II етапі дослідження проводилась оцінка інформативності потенційних факторів ризику дистресу плода у жінок з ПВ та виділення найбільш інформативних, побудова алгоритму прогнозування дистресу плода, перевірка його ефективності.

III етап присвячений розробці лікувально-профілактичного комплексу для зниження частоти дистресу плода у жінок з ПВ в анамнезі, впровадження та перевірка ефективності рекомендованого лікувально-профілактичного комплексу.

Для розв'язання поставлених задач комплексно обстежено 200 вагітних з ПВ в анамнезі (основна група) та 100 вагітних без ПВ в анамнезі з фізіологічним перебігом вагітності (контрольна група). Основну групу розділено на 2 підгрупи: 48 жінок з дистресом плода (підгрупа O1) та 152 пацієнтки без дистресу плода (підгрупа O2).

Наявність синдрому вегетативної дисфункції (СВД) встановлювали за допомогою опитувальника О. М. Вейна (1998) з оцінкою в балах. Обчислювали вегетативний індекс Кердо (ВІК).

Для детальної оцінки якості сну, особливостей засинання і пробудження проводили додаткове анкетування за спеціальними таблицями А. М. Вейна (1998). Оцінювали наявність інсомнії за трьома необхідними ознаками (порушення сну, їх відображення на періоді неспання, достатній час та умови для сну) відповідно до Міжнародної класифікації розладів сну 3-го перегляду (МКРС-3) (American Academy of Sleep Medicine, 2014 р.). Застосовували Епвортську шкалу сонливості (Epworth Sleepiness Scale ESS), за якою респоденти оцінюють денну сонливість у балах за можливістю заснути у різних ситуаціях. Первинну діагностику синдрому обструктивного порушення дихання під час сну (СОПДС) проводили з використанням анкети Т. С. Елигулашвили (1998) з підрахунком суми балів.

Для оцінки індивідуально-типологічних властивостей жінок проводили тестування за індивідуально-типологічним опитувальником (ІТО) Л. М. Собчик.

Для оцінки рівня тривожності в даний момент (реактивна або ситуаційна тривожність, як стан) та особистісної тривожності (як стійка характеристика людини) проводили тестування за допомогою методики Ч. Д. Спілбергера, Ю.Л. Ханіна (1976).

Діагностика рівня депресії (якісна і кількісна оцінка) проводилась за шкалою депресії Е. Бека, яка містить 21 групу тверджень, що відображають деякі особливості розумової, емоційної і тілесної сфери психіки людини.

За допомогою методики І. В. Добрякова «Тест відносин вагітної» визначали тип психологічного компонента гестаційної домінанти (ПКГД). Виділяється 5 типів ПКГД: оптимальний, гіпогестогнозичний, ейфорійний, тривожний, депресивний.

Застосували також проєктивну методику – тест «Фігури» (Брутман В.И., Филиппова Г.Г., Хамитова И.Ю., 2002), що заснований на використанні символічних значень вибраних геометричних фігур, їх форми, кольору, розміру та взаємного розташування, як ознак ставлення матері до дитини, дозволяє діагностувати три типи ставлення до вагітності і майбутньої дитини – сформована готовність до материнства, тривожно-амбівалентне ставлення та ігноруюче материнське ставлення.

Проведено дослідження варіабельності серцевого ритму (ВСР) шляхом кардіоінтервалографії (КІГ) вагітної у І триместрі та плода у 32-34 тижні вагітності за допомогою фетального монітору «Кардіолаб Бебі-Кард» НТЦ "ХАІ-Медика" (Харків, Україна). Прийнята в системі методика аналізу ВСР полягає у вимірюванні параметрів ВСР і їх інтерпретації. Аналіз ВСР базується на вимірюванні часових інтервалів між сусідніми R-зубцями на електрокардіограмі (R-R- або N-N-інтервали), на основі динамічного ряду яких будується кардіоритмограма.

Аналіз варіабельності серцевого ритму заснований на розрахунках статистичних показників, які рекомендовані і затверджені Європейським Товариством кардіології та Північноамериканським Товариством кардіостимуляції і електрофізіології (1996).

Кардіотокографічне (КТГ) дослідження проводили, починаючи з 30 тижня вагітності. Для цього використовувались фетальні монітори Philips Avalon FM20 та Sonicaid Team.

Використовували автоматизований метод аналізу КТГ за критеріями DAWES/REDMAN, який заснований на доведеній залежності між значенням показника короткої варіабельності (short-term variation – STV) серцевих скорочень та значенням кислотно-лужного стану крові.

Бальна оцінка біофізичного профілю плода (БПП) проведена за розширеною шкалою Vintzileos et al. (1983).

Для оцінки стану системи мати-плацента-плід проводили УЗД з доплерометрією на апараті «Philips HD11XE» (Австрія).

Застосовували пробу М. Ю. Гаускнехт для оцінки стійкості плода до гіпоксії та визначення прогнозу пологів (Радзинский В. Е. и др., 2014).

За допомогою доплерометричного дослідження визначали показники судинного опору і швидкісні показники кровообігу в маткових артеріях, артеріях пуповини і середній мозковій артерії. Для оцінки наявності перерозподілу системного кровообігу у плода визначалось церебро-плацентарне відношення (ЦПВ) як спів-

відношення пульсаційних індексів середньої мозкової артерії плода та артерії пуповини. Встановлювали три ступеня порушення материнсько-плодової гемодинаміки з використанням критеріїв М. В. Медведєва (1999).

Добову екскрецію катехоламінів (адреналін, норадреналін, дофамін) визначали біохімічним методом електрофорезу в I, II і III триместрах. Вміст кортизолу, естрадіолу, прогестерону, хоріонічного гонадотропіну в сироватці крові визначали імуногістохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією ECLIA, плацентарного лактогену – методом імуноферментного аналізу.

Дослідження 25-гідроксिवітаміну D, 25-(OH)D проводилось імуноферментним методом. Аналізатор і тест-система EUROIMMUN (Німеччина).

Визначення рівня мелатоніну в сироватці крові виконували методом імуноферментного аналізу за допомогою наборів Melatonin ELISA Kit (Німеччина) на флюороімуному аналізаторі 1420 VIKTOR фірми «WALLAC OY» (Фінляндія).

Макроскопічне та мікроскопічне дослідження плаценти виконувалось згідно стандартного протоколу опису (Патологія плаценти, 2016). Імуногістохімічне дослідження (ІГХД) плаценти проведено з використанням моноклональних антитіл (МАТ) до фактору VEGF (Clone RB-9031-PO), до маркера ендотеліальних клітин CD31+ (Clone JC/70A) та мезенхімальних клітин віментину – Vimentin (SP20). Використано систему детекції UltraVisionQuanto HRP, хромоген ДАБ Quanto (Thermo Fisher Scientific, США). Позитивну експресію оцінювали за оптичною щільністю від 0 до 3 балів. Окрім того, встановлювалась локалізація та розповсюдженість експресії.

Досліджували гіперметилування промоторної ділянки гена-рецептора естрогену- α (*ESR1*). Забір периферійної крові проводили в пологовому відділенні. Епігенетичне дослідження проводили в молекулярно-генетичній лабораторії в чотири етапи: 1) виділення ДНК; 2) бісульфідна конверсія ДНК; 3) локус-специфічна ампліфікація із специфічними праймерами; 4) електрофоретичний розподіл продуктів ампліфікації.

Побудова алгоритму прогнозування здійснювалась на основі патометричної процедури розпізнавання, розробленої Є. В. Гублером із співавторами (1990). Для оцінки прогностичної інформативності показників розраховували формулу дивергенцій С. Кульбака (1990).

Для оцінки ефективності застосування лікувально-профілактичного комплексу на I (преконцепційному) етапі відібрали 40 жінок з ПВ в анамнезі, які звернулись до жіночої консультації з метою планування вагітності. Жінки були поділені на дві групи методом рандомізації: I група (основна) – 20 жінок, які пройшли рекомендований комплекс заходів, II (порівняння) – 20 жінок, які отримали загальні рекомендації щодо здорового способу життя.

Для перевірки ефективності II етапу комплексу лікувально-профілактичних заходів обстежені 120 вагітних з перинатальними втратами в анамнезі. Залежно від вибору лікувальної тактики і медикаментозної терапії вагітні методом рандомізації розподілені на дві групи: вагітним основної групи (n=60) призначали запропоно-

ваний лікувальний комплекс. Групу порівняння склали 60 вагітних, що отримували симптоматичну медикаментозну терапію. Групи пацієнток були співставними.

Статистична обробка матеріалу проводилась методами варіаційного, кореляційного та графічного аналізу з використанням критеріїв Стьюдента і Фішера, стандартних та спеціалізованих комп'ютерних програм. Тестування відмінностей між вибірками здійснювали за допомогою критерію Стьюдента, рангового критерію Манна–Уїтні та точного критерію Фішера. При проведенні статистичного аналізу розраховували рівень значущості (p), критичним вважали рівень 0,05.

Результати досліджень та їх обговорення. У вагітних з перинатальними втратами в анамнезі відмічено трьохкратне зростання частоти дистресу плода (24,0 проти 8,0 % у пацієнток без ПВ в анамнезі, $p < 0,05$).

Проведений аналіз показав що для вагітних з перинатальними втратами в анамнезі характерний більш старший вік, підвищена частота ожиріння, погіршення соціально-побутових умов, загального стану здоров'я, обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез, ускладнення теперішньої вагітності та пологів, погіршення стану плода і новонародженого. Такі особливості частіше відмічались у жінок, дана вагітність яких ускладнилась дистресом плода. Так, 16,7 % пацієнток з дистресом плода були у віці більше 40 років (проти 2,6 % у підгрупі O2 та 2,0 % у контрольній групі, $p < 0,05$). Половина (47,9 %) жінок мали надлишкову масу тіла або ожиріння (проти 27,7 та 25,0 % відповідно, $p < 0,05$), що може вказувати на порушення ліпідного обміну, ендокринні розлади, які негативно впливають на репродуктивну функцію жінки.

Майже кожна четверта (18,8 %) жінка перебувала у незареєстрованому шлюбі, що є психотравмуючим фактором (проти 5,3 та 6,0 % у підгрупі O2 та контрольній групі, $p < 0,05$). Досить висока і частота негативних звичок: куріння (8,3 %) та вживання алкоголю (14,6 %), що втричі вище за показники контрольної групи. Більш, ніж чверть жінок (22,5 %) оцінювали психологічний клімат у своїй сім'ї як несприятливий (проти 9,9 та 10,0 % у підгрупі O2 та в контролі, $p < 0,05$).

Більше половини жінок відмічають перенесені дитячі інфекційні захворювання (66,7 %) та часті ГРВІ (60,4 %) проти 36,8 і 23,0 % у жінок з ПВ без дистресу ($p < 0,05$). Третина (27,1 %) пацієнток підгрупи O1 (проти 17,1 % підгрупи O2 та 10,0 % контрольної групи, $p < 0,05$) відмітила в анамнезі запальні захворювання дихальних шляхів (синусит, ангіна, пневмонії).

Жінки основної групи з дистресом плода відрізнялись найгіршими показниками загального здоров'я відносно пацієнток інших груп. Загальна частота розладів шлунково-кишкового тракту, таких як функціональна диспепсія (печія, відрижка повітрям, їжею, гірким, кислим) та синдром подразненого кишечника (закрепи, проноси, здуття), склала 29,2 %. Частота дискінезії жовчовивідних шляхів склала 14,6 % (проти 7,9 та 6,0 % у жінок з ПВ без дистресу та в контрольній групі, $p < 0,05$), хронічного гастриту – 12,5 % (проти 6,4 та 4,0 % відповідно, $p < 0,05$). Такі порушення останнім часом відносять до стрес-обумовлених психосоматичних захворювань.

Частота серцево-судинних розладів склала 16,7 % проти 7,2 та 4,0 % у підгрупі O2 та контрольній групі ($p < 0,05$). У половини (54,2 %) жінок в анамнезі відмічена вегето-судинна дистонія (проти 30,0 та 15,0 % відповідно, $p < 0,05$).

Ті чи інші розлади менструальної функції відмічали 35,4 % жінок основної групи, найчастішими з яких були дисменореї (20,8 проти 10,0 % в контрольній групі, $p < 0,05$) та порушення менструального циклу (18,8 % проти 7,0 % у жінок контрольної групи, $p < 0,05$), які можуть певною мірою бути обумовленими стресогенними впливами.

Спостерігалася також тенденція до підвищеної частоти гінекологічних захворювань, серед яких виділяються запальні процеси (18,8 проти 8,0 % в контролі, $p < 0,05$), гіперплазія ендометрію (10,4 проти 2,0 %, $p < 0,05$), ендометріоз (8,3 проти 2,0 %, $p < 0,05$) та кисти яєчників (14,6 проти 4,0 %, $p < 0,05$).

Акушерський анамнез у жінок основної групи з дистресом плода, окрім ПВ, був обтяжений вищою частотою абортів: артифіціальних – 25,0 проти 9,9 % в підгрупі O2 та 10,0 % в контрольній групі ($p < 0,05$), мимовільних – 20,8 % проти 10,5 та 6,0 % відповідно ($p < 0,05$).

Перебіг попередньої вагітності, яка закінчилась перинатальними втратами, відрізнявся високою частотою порушень, обумовлених плацентарною дисфункцією, яка відмічалась у 2/3 жінок підгрупи O1 (75,0 проти 50,0 % в підгрупі O2 та 21 % в контрольній групі, $p < 0,05$). Більш ніж у третини цих жінок попередня вагітність ускладнилась загрозою переривання (37,5 % проти 11,8 та 7,0 %, $p < 0,05$), дистресом плода (39,6 % проти 9,9 та 8,8 %, $p < 0,05$), анемією (35,4 % проти 17,8 та 10,0 %, $p < 0,05$). Висока частота також раннього гестозу (29,2 проти 19,7 % у підгрупі O2 та 7 % в контролі, $p < 0,05$), преєклампсії (22,9 % проти 9,9 та 4,0 %, $p < 0,05$), ЗРП (25,0 % проти 13,2 та 6,0 % відповідно, $p < 0,05$).

У переважній більшості жінок з перинатальними втратами при попередній вагітності та дистресом плода при даній вагітності попередні пологи були ускладненими (75,0 проти 55,3 % в підгрупі O2 та 14,0 % в контрольній групі, $p < 0,05$). Кожна п'ята жінка була розроджена шляхом операції кесаревого розтину (20,8 % проти 13,8 та 7,0 % відповідно, $p < 0,05$).

Аналіз структури перинатальної смертності встановив у підгрупі O1 вищу частку антенатальної смертності у структурі перинатальних втрат (62,5 проти 42,8 % у підгрупі O2, $p < 0,05$), інтранатальна – 18,8 проти 12,5 %, рання неонатальна – 18,8 проти 44,7 %.

Усі вищеперераховані показники ще до початку даної вагітності можуть бути віднесені до факторів ризику розвитку дистресу плода.

При теперішній вагітності плацентарна дисфункція діагностувалась практично у всіх вагітних з дистресом плода (97,9 проти 26,3 % в підгрупі O2 та 14,0 % в контрольній групі, $p < 0,05$), що свідчить про її провідну роль у розвитку як дистресу плода, так і інших гестаційних ускладнень. Звертає на себе увагу висока

частота загрози переривання вагітності (41,7 % проти 15,8 та 4,0 %, $p < 0,05$) та передчасних пологів (20,8 % проти 7,9 та 2,0 %, $p < 0,05$), прееклампсії (31,3 % проти 11,8 та 2,0 %, $p < 0,05$), зокрема, тяжкої (10,4 проти 2,0 % в підгрупі O2), затримки росту плода (35,4 % проти 7,9 та 4,0 %, $p < 0,05$), зокрема II-III ст. (16,7 проти 1,3 % у підгрупі O2, $p < 0,05$), анемії (37,5 % проти 15,1 та 7,0 %, $p < 0,05$).

Ускладнений перебіг вагітності обумовив порушення перебігу пологів у 77,1 % пацієток з дистресом плода (проти 44,1 % в підгрупі O2 та 8,0 % в контрольній групі, $p < 0,05$). Звертає на себе увагу висока частота розродження шляхом кесаревого розтину (52,1 % проти 17,8 та 6,0 %, $p < 0,05$), показанням до проведення якого у більшості випадків було погіршення стану плода. Дистрес плода в пологах відмічено у 43,8 % жінок проти 2,6 та 4,0 % ($p < 0,05$). У кожній третій жінки пологи були передчасними (31,3 % проти 7,9 та 5,0 %, $p < 0,05$), передчасний розрив навколоплідних оболонок спостерігався у 18,8 % (проти 7,2 та 4,0 %, $p < 0,05$), слабкість пологової діяльності – у 16,7 % (проти 7,9 та 7,0 %, $p < 0,05$), кровотечі – у 12,5 % (проти 3,9 та 1,0 %, $p < 0,05$), обвиття пуповиною – у 16,7 % (проти 5,3 та 3,0 %, $p < 0,05$).

У жінок з ПВ в анамнезі народилось 198 живих дітей (відмічено один випадок антенатальної загибелі плода та один випадок інтранатальної смертності при дистресі плода). Недоношеними були 11 (22,9 %) новонароджених без внутрішньоутробного дистресу та 12 (7,9 %) – після дистресу проти 5 (5,0 %) в контрольній групі ($p < 0,05$).

У 30,4 % дітей від матерів з дистресом плода маса тіла при народженні була менше 2500 г проти 5,3 % у підгрупі без дистресу плода ($p < 0,05$), що можна пояснити високою частотою плацентарної дисфункції, затримки росту плода та недоношеності.

Переважає більшість дітей від матерів з ПВ в анамнезі після перенесеного дистресу народжуються у стані асфіксії (76,1 проти 37,5 % в підгрупі O2 та 9,0 % в контрольній групі, $p < 0,05$), що обумовлює високу частоту синдромів дезадаптації, найчастішими з яких є порушення ЦНС (73,9 % проти 19,1 та 5,0 %, $p < 0,05$) та дезадаптоз серцево-судинної системи (41,3 % проти 15,1 та 2,0 %, $p < 0,05$).

Результати самооцінки жінками вегетативного статусу за опитувальником Вейна, підтвердили наявність СВД у вагітних всіх груп, що відповідає даним літератури. При цьому жінки підгрупи з дистресом плода найгірше оцінюють свій стан ($52,3 \pm 4,1$ проти $34,7 \pm 5,2$ бали у жінок без дистресу плода, $p < 0,05$). Переважає більшість цих пацієток скаржилась на порушення функції шлунково-кишкового тракту (89,6 проти 48,0 %, $p < 0,05$), головні болі (85,4 проти 52,0 %, $p < 0,05$), серцебиття (70,8 проти 46,7 %, $p < 0,05$), відчуття утруднення дихання при хвилюванні (66,7 проти 34,2 % відповідно, $p < 0,05$). Проведення більш детальної оцінки якості сну, особливостей засинання і пробудження (Вейн А. М., 1998) показало, що частка значних порушень сну у підгрупі з дистресом склала 43,8 проти 9,9 % у підгрупі без дистресу ($p < 0,05$).

Розрахунок вегетативного індексу Кердо показав, що у вагітних всіх груп найчастіше відмічається підвищення тону симпатичної нервової системи. При

цьому у підгрупі з дистресом плода частка жінок з гіперсимпатикотонією сягала 68,8 % проти 44,1 % у підгрупі без дистресу ($p < 0,05$). Частота ваготонії у даній групі також була найбільшою, а у 6,3 % пацієток відмічена навіть виражена ваготонія, що свідчить про зрив адаптації (у контрольній групі та підгрупі без дистресу таких жінок не було).

У підгрупі з дистресом плода інсомнія (за МКРС-3) діагностована більш ніж у половини пацієток (54,2 %), що вдвічі перевило показник у жінок підгрупи без дистресу (23,0 %, $p < 0,05$), причому 25,0 % пацієток відмітили проблеми зі сном, що існували ще до вагітності (хронічна інсомнія).

Проведене анкетування за Епвортським опитувальником (ESS) для виявлення денної сонливості показало, що більше 9 балів отримало 62,5 % жінок даної підгрупи проти 36,8 % пацієток підгрупи O2 ($p < 0,05$), таку оцінку асоціюють з СОПДС, який діагностовано у половини жінок (47,9 % проти 32,2 % відповідно, $p < 0,05$), що підвищує ризик прееклампсії та дистресу плода.

Індивідуально-типологічні характеристики жінок з дистресом плода мали більш виражені ознаки дезадаптозу, в основному, за рахунок акцентуованості на таких рисах, як тривожність та агресивність, бальна оцінка яких в окремих випадках досягала граничних значень у 8-9 балів (рис. 1), тоді як показники пацієток підгрупи O2 вказували на кращу збалансованість полярних ознак і вищу здатність до адаптації.



Рисунок 1 – Графічний профіль індивідуально-типологічних властивостей жінок обстежених груп.

Проведення тестування за шкалою Спілбергера–Ханіна підтвердило підвищений рівень як особистісної, так і ситуаційної тривожності у вагітних з ПВ

в анамнезі. Частка жінок з високим рівнем тривожності при дистресі плода (54,2 %) вдвічі більша за таку в контролі (26,2 %) і в 1,5 рази – в підгрупі без дистресу плода (36,8 %), при цьому доля вагітних з низьким рівнем тривожності також найвища при дистресі плода (18,8 % проти 9,9 та 12,0 % відповідно, $p < 0,05$), що підтверджує дезадаптованість у жінок цієї підгрупи.

Як високий, так і низький рівень тривожності може асоціюватись з депресивними станами, що підтверджено при діагностиці рівня депресії за шкалою Е. Бека. Частота депресії у пацієток з дистресом плода вдвічі вища відносно вагітних без дистресу (37,5 проти 19,7 %, $p < 0,05$), у третини з них рівень депресії був середнім або високим (14,6 проти 3,9 % відповідно, $p < 0,05$).

У підгрупі з дистресом плода вираженість оптимального типу ПКГД (методика І. В. Добрякова) посіла 4 місце (1,57 бали проти 4,05 у підгрупі О2 та 5,35 бали в контролі, $p < 0,05$), тобто, у більшості жінок цієї підгрупи переважали патологічні типи ПКГД, найбільш вираженим виявився тривожний тип ПКГД. Звертає на себе увагу суттєво вищий рівень оцінки депресивного типу ПКГД (1,65 проти 0,83 та 0,6 бали відповідно, $p < 0,05$), який вважається найбільш несприятливим.

Згідно проєктивної методики (тест «Фігури») переважна більшість жінок з дистресом демонструвала тривожно-амбівалентне материнське ставлення (77,1 проти 48,7 % у підгрупі без дистресу плода та 21,0 % у контрольній групі, $p < 0,05$).

Отримані результати свідчать про певний внесок порушень показників вегетативного та психоемоційного стану вагітних з перинатальними втратами в патогенез розвитку дистресу плода, ці показники можуть бути прогностичними факторами дистресу плода, а виявлені зміни потребують відповідної корекції.

ВСР є кінцевою ланкою не тільки нервової, а й гуморальної регуляції, тому, вивчаючи зміни ВСР методом КІГ, можна оцінити стан систем регуляції організму в цілому.

Достовірно зниження статистичних показників: середньоквадратичного відхилення послідовних *RR*-інтервалів (SDNN) до 29 (10-48) проти 74,5 (64-85) мс у контрольній групі ($p < 0,05$) та коефіцієнту варіації (CV) до 6 (3-9) проти 20 (14-26) % відповідно ($p < 0,05$) свідчить про підвищену активність центрального контуру регуляції. Серед вагітних з ПВ більше як жінок зі зниженим варіаційним розмахом (VAR) – переважання автономного контуру регуляції, так і з підвищенням VAR – переважання центрального контуру, що вказує на певну розбалансованість системи.

Аналіз показників активності різних відділів ВНС у вагітних основної групи виявив зростання показників активності симпатичної нервової системи (СНС) – достовірно збільшення амплітуди моди (АМо) та зменшення – парасимпатичної нервової системи (ПНС), на що вказує суттєво знижена медіана абсолютної потужності високочасотного спектру (HF) до 445,5 (314-577) проти 977,5 (800-1155) мс² в контролі ($p < 0,05$) та зниження ширини еліпса скатерограми (W) до 70,5 (55-86) проти 113,5 (103-124) мс, відповідно ($p < 0,05$).

Індекс централізації (ІС) у жінок основної групи вдвічі вищий, ніж у вагітних контрольної групи: 13,76 (11,09-16,43) проти 6,03 (3,58-8,48) ($p < 0,05$), що відповідає зсуву балансу ВНС в бік симпатичної регуляції.

Значно підвищеним (більш ніж втричі) виявився індекс напруження (ІН) або стресовий індекс: 329 (243-415) проти 92 (56-128) у вагітних контрольної групи, $p < 0,05$. Відмічена обумовлена гіперсимпатикотонією тенденція до тахікардії.

Аналіз сумарної активності СНС також підтвердив, що у більшості жінок з ПВ в анамнезі відмічено гіперсимпатикотонію, частота якої майже у 8 разів вища за показник контрольної групи (62,0 проти 8,0 % відповідно, $p < 0,05$), що свідчить про напруження адаптаційних систем. Важливо відмітити, що у 6,0 % жінок основної групи відмічено різке зниження сумарної активності СНС, що є несприятливим показником, який вказує на зрив адаптаційних можливостей.

Для загальної оцінки стану адаптаційних реакцій використовували інтегральний показник активності регуляторних систем (ПАРС). Нормоадаптивний стан (оптимальне напруження, ПАРС = 1-3 бали) відмічено лише у 10,0 % вагітних з перинатальними втратами (рис. 2) і у переважній більшості (61,0 %) пацієнок контрольної групи ($p < 0,05$). При цьому виражене напруження регуляторних систем (гіперадаптивний стан) відмічено у половини (50,0 %) вагітних основної групи проти 15,0 % жінок контрольної групи ($p < 0,05$). У 22,0 % вагітних з перинатальними втратами в анамнезі оцінка ПАРС склала 8-10 балів (проти 3,0 % в контролі, $p < 0,05$), що характеризується як зрив адаптації (гіпоадаптивний стан).



Рисунок 2 – Розподіл пацієнок за показником активності регуляторних систем.

По відношенню ІН після і до навантаження (ортостатична проба) обчислювали коефіцієнт вегетативної реактивності (КВР), медіанне значення якого склало в основній групі 1,89 (0,82-2,24) проти 1,24 (1,06-1,56) в контролі ($p < 0,05$), що свідчить про гіперактивність СНС.

Необхідно окремо виділити підгрупу 14 жінок з ПВ в анамнезі, у яких, навпаки, відмічено різке зниження активності СНС, зрив адаптації та енергодефіцит

(зниження ІН менше 30, ПАРС = 9, КВР менше 1). Такий стан є прогностично дуже несприятливим, що підтверджено розвитком дистресу плода у 11 з цих жінок та одним випадком антенатальної загибелі плода.

Із 48 жінок основної групи, у яких пізніше розвинувся дистрес плода, у 26 пацієнток спостерігалась гіперактивація СНС, виражене напруження регуляційних систем (ІН більше 200, ПАРС 6-7), у 20 – зрив адаптації (ПАРС = 8-10), тобто оцінка рівня регуляції ВНС за показниками ВСР може бути використана для прогнозування дистресу плода.

Характеризуючи в цілому стан плода за даними КІГ можна відмітити три послідовних стадії його порушення у жінок з перинатальними втратами в анамнезі: помірне напруження регуляторних систем – у 44,0 % випадків; виражене напруження – у 22,0 %; зниження активності регуляторних систем (зрив адаптації) – у 10,0 %.

Ознаками дистресу плода при кардіотокографії було зниження базального рівня частоти серцевих скорочень до $132,7 \pm 6,9$ проти $141,7 \pm 4,3$ уд./хв. в контрольній групі ($p < 0,05$). Тривалість ділянок монотонного ритму у них була 75,0 %, у деяких випадках такі ділянки займали 100 % кривої, зменшувалась амплітуда миттєвих осциляцій та кількість, амплітуда і довжина акцелерацій при збільшенні числа, амплітуди і довжини децелерацій.

Проведення автоматичного розрахунку та аналізу кардіотокограми за критеріями Dawes/Redman, виявило при дистресі плода ознаки ацидемії плода за показником $STV < 4$ у 95,8 % пацієнток (проти 41,4 % у підгрупі О2 та 9,0 % в контролі, $p < 0,05$), лише у підгрупі О1 (18,8 %) виявлені випадки $STV < 3$ (важкий ступінь гіпоксії). При дистресі плода всі показники БПП були значно знижені, а загальна оцінка склала $4,43 \pm 0,31$ бали (проти $7,58 \pm 0,27$ у підгрупі О2 та $9,92 \pm 0,05$ в контролі, $p < 0,05$). У всіх вагітних з дистресом плода проби Гаускнехт були менші 15 с, а у найтяжчих випадках навіть опускались до 5-7 с (в середньому, $8,1 \pm 1,3$ с), що свідчить про можливість асфіксії новонародженого і гіпоксичного пошкодження кори головного мозку в пологах. Прогностично несприятливою ознакою є також зниження ЦПВ у жінок з дистресом плода ($1,11 \pm 0,21$ проти $2,13 \pm 0,26$ в контролі, $p < 0,05$). У всіх пацієнток з ПВ в анамнезі та дистресом плода виявлені гемодинамічні порушення різного ступеня. Критичні порушення кровотоку були виявлені тільки у жінок цієї групи (2 пацієнтки – 4,1 %), що стало показанням до дострокового розродження.

Порівнюючи ці результати з даними КІГ (рис. 3), можна відмітити, що при зриві адаптації регуляторних систем плода його дистрес діагностовано у 18 (90,0 %) жінок, при вираженому напруженні регуляторних систем плода – у 12 (27,3 %), при помірному напруженні – у 6 (6,8 %), при нормальному стані регуляторних систем – у 2 (4,2 %) вагітних з ПВ в анамнезі. Таким чином, результати КІГ плода після 32 тижнів вагітності можуть бути ранніми доклінічними маркерами його дистресу.

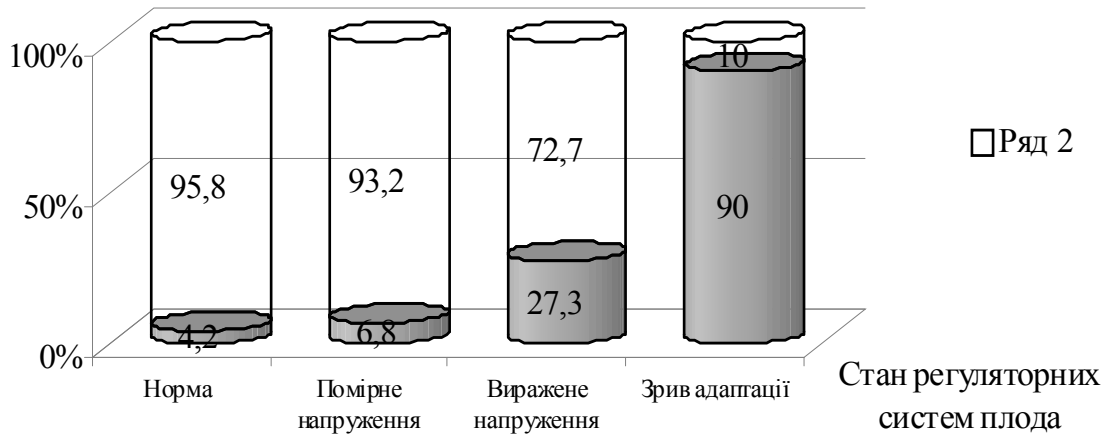


Рисунок 3 – Частота дистресу плода у жінок з перинатальними втратами в анамнезі залежно від стану регуляторних систем плода, %.

Підвищення протягом всього періоду гестації концентрації показника гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи (ГГГС) – гормону кортизолу в крові вагітних з ПВ в анамнезі ($42,2 \pm 2,5$ проти $36,1 \pm 2,1$ мкг/дл в контролі у II триместрі вагітності, $p < 0,05$), найбільш виражене у жінок з дистресом плода ($46,2 \pm 2,7$ мкг/дл), є відображенням хронічного стресу та вказує на перенапруження систем адаптації, що у найтяжчих випадках призводить до формування дистресу плода.

З іншого боку, виявлена уже з першого триместру гіперактивація симпатoadреналової системи (САС) у вагітних з ПВ може призводити до спазму судин матково-плацентарного комплексу з наступним формуванням плацентарної дисфункції. З розвитком вагітності у II її триместрі відбувається подальше напруження в активності САС, яке в III триместрі призводить до її виснаження (зниження екскреції дофаміну до $386,2 \pm 16,6$ проти $511,3 \pm 11,4$ мкг/д у II триместрі, $p < 0,05$), яке у жінок з дистресом плода відображається на зниженні норадреналіну та адреналіну, а суттєве зменшення співвідношення норадреналін/дофамін ($0,193 \pm 0,013$ проти $0,248 \pm 0,007$ при відсутності дистресу плода, $p < 0,05$) може вказувати на зрив адапційних можливостей.

Формування та розвиток фетоплацентарного комплексу у жінок з ПВ в анамнезі відбувається в умовах недостатнього гормонального забезпечення (зниження рівня в крові хоріонічного гонадотропіну, плацентарного лактогену, прогестерону та естрадіолу), особливо вираженого у вагітних, у яких пізніше розвинувся дистрес плода, що відображає порушення процесів плацентарної (децидуалізації ендометрію та формування синцитіотрофобласту) та є підґрунтям для формування акушерської та перинатальної патології. Проявами первинної плацентарної недостатності у пацієнток підгрупи О1 були клінічні та ультразвукові ознаки загрози переривання вагітності (41,7 % пацієнток), відшарування хоріона (за даними УЗД у 22,9 %), зміни структури та товщини хоріону (37,5 %), гіпертонус міометрію (60,4 %).

У II та III триместрі вагітності у жінок всіх груп відмічено суттєве зростання рівня досліджуваних гормонів, проте у пацієнток з ПВ в анамнезі їх синтез був

зниженим. При цьому найнижча гормональна забезпеченість зберігалась у вагітних з дистресом плода, що поряд з виявленими нейровегетативними порушеннями обумовлювало розвиток акушерських і перинатальних ускладнень, які виявлялись гемодинамічними порушеннями в системі матково-плацентарно-плодового кровотоку різного ступеня (70,8 %), прееклампсією (18,8 %), затримкою росту плода (22,9 %) та його дистресом (64,6 %).

У III триместрі вагітності подібно до жінок контрольної групи відбувається подальше зростання концентрації гестаційних гормонів в крові вагітної, проте, темпи росту значно повільніші і відставання від показників контрольної групи ще більше поглиблюється. Найяскравіше ця картина виснаження гормональної функції фетоплацентарного комплексу визначається у підгрупі жінок з дистресом плода, що проявлялось клінічно також прееклампсією, загрозою передчасних пологів, ЗРП.

Встановлено, що у жінок з ПВ в анамнезі та дистресом плода вагітність настає і розвивається в умовах відносної гіпомелатоніемії ($17,2 \pm 1,7$ пг/мл у підгрупі O1 проти $27,2 \pm 2,3$ пг/мл у підгрупі O2 і $31,6 \pm 1,3$ пг/мл в контролі, $p < 0,05$) та зниження або дефіциту вітаміну D ($19,1 \pm 0,12$ нг/мл проти $30,8 \pm 2,7$ і $31,4 \pm 3,2$ нг/мл відповідно, $p < 0,05$).

Такі зміни гормональної регуляції загального адаптаційного синдрому проявляються нейровегетативними розладами, обумовлюють при зриві адаптаційних можливостей формування плацентарної дисфункції і дистресу плода.

Гіперметилування промоторної ділянки гена рецептора естрогена α (*ESR1*) в гетерозиготному стані було виявлено у 50,0 % пацієток в основній групі та у жодної із пацієток контрольної групи. При розрахунку критерію Пірсона χ^2 ($\chi^2 = 11,43$, $p = 0,001$) виявили зв'язок гіперметилування промотору *ESR1* з дистресом плода. 75,0 % пацієток з гіперметилуванням промоторної ділянки гена *ESR1* мали плацентарну дисфункцію та дистрес плода, наслідком чого стала антенатальна загибель плода у однієї жінки.

Органометрично, в 70 % плацент при ПВ в анамнезі та дистресі плода відмічено зменшення товщини, маси плаценти та її розмірів. У 70 % спостережень виявлені 2-3 ішемічні інфаркти, переважно на материнській поверхні плаценти, які розташовані в парацентральної та крайовій зонах, консистенція їх еластична. У пуповині відмічався набряк, крововиливи, дистрофічні зміни Вартонового студня, спазм судин. У тканині зрілої плаценти у міжворсинчастому просторі відмічався нерівномірно виражений набряк, значне збільшення фібриноїду, який визначався у вигляді великих вогнищ та склаве більше ніж 25,0 % від загальної площі. В частині плацент (30,0 %) в децидуальному шарі спостерігалось вогнищеве повнокрів'я судин, в частині спостережень – невеликі вогнища крововиливів, переважно, навколо судин. У 20,0 % виявлено процеси тромбозу в артеріальних судинах децидуальної оболонки з інфарктами. У термінальних ворсинах плацент значно переважали незрілі (проміжні диференційовані) форми, у яких спостерігаються виражені зміни співвідношення об'єму капілярного русла та строми у бік збільшення стромального компоненту, переважають склероз строми та деструктивні зміни. Також характерні розлади

кровообігу: крововиливи, стаз, тромбоутворення, компенсаторний неоангіогенез. Поряд з цим на окремих ділянках виявлена редукція капілярного руслу.

При проведенні ІГХД з МАТ до віментину відмічалась поява великої кількості клітин мезенхімального маркеру (фібробластів) в ворсинах, вогнищево – в стромі, встінках багатьох судин з вираженою позитивною експресією віментину від 2 до 3 балів. Частина судин повністю склерозовані. Така виражена активність сполучно-тканинного компоненту призводить до плацентарної дисфункції. При ІГХД на маркер ендотелію судин CD31 спостерігалась виражена експресія в клітинах ендотелію судин, на поверхні ворсинок та в осередках тканини плаценти з явищами дегенеративних змін. Дрібні ворсинки вогнищево набувають дифузного забарвлення. Рівень експресії CD31 в переважній більшості випадків складає 3 бали. Підвищена експресія молекул клітинної адгезії вказує на посилення плацентарного ангіогенезу свідчить про плацентарну дисфункцію. При ІГХД з МАТ до судинно-ендотеліального фактору росту VEGF у плацентах відмічена позитивна експресія в ендотеліальних клітинах стовбурових та проміжних ворсин, зниження вираженості експресії в синцитіотрофобласті, ендотеліальних клітинах переважно термінальних ворсин, вогнищево – у зонах фібриноїдного некрозу, в стромі ворсин та в між-ворсинчастому просторі. Рівень експресії VEGF на різних ділянках плаценти від 2 до 3 балів. Збільшення експресії VEGF порушує баланс факторів ангіогенезу, посилює плацентарну ішемію, індукує ендотеліальну дисфункцію.

Проведені комплексні дослідження у дозволили виділити 52 можливі фактори ризику дистресу плода. Для роботи алгоритму прогнозування відібрані найбільш інформативні незалежні показники і побудована диференційно-прогностична таблиця з 20 показників. Аналіз загальної інформативності показників ще раз математично підтвердив суттєву роль у виникненні дистресу плода нейровегетативних порушень та можливості кардіоінтервалографії для прогнозування і діагностики цього ускладнення у жінок з ПВ в анамнезі (найбільша інформативність у інтегрального показника активності регуляторних систем – ПАРС). Перевірка роботи алгоритму прогнозування показала: чутливість методики склала 83,3 %, специфічність тесту – 93,8 %, точність прогнозування – 90,0 %. Процедура може бути легко проведена вручну (підрахунок суми прогностичних коефіцієнтів та порівняння її з пороговими значеннями) або на простому он-лайн-калькуляторі за допомогою спеціально розробленої програми для смартфона або комп'ютера. Перевагою тесту є легкість застосування, зрозуміла сутність і послідовність роботи, а також те, що невідомі з якихось причин фактори можуть пропускатись.

Проведені комплексні дослідження показали, що пусковим фактором, який обумовив виникнення дистресу плода у цієї категорії жінок, є стрес та обумовлені ним нейровегетативні порушення, що на тлі гормональних порушень призводять до зриву адаптації, плацентарної дисфункції та дистресу плода. З урахуванням такого механізму розвитку дистресу плода розроблено і впроваджено патогенетично обґрунтований комплекс заходів з акцентом профілактики на прекоцепційному етапі та у I триместрі вагітності, спрямований на виявлені патогенетичні ланки.

Застосування лікувально-профілактичного комплексу на преконцепційному етапі включало проведення необхідних діагностичних заходів (оцінка анамнезу та медико-соціального статусу, психоемоційного стану жінки, стану нейровегетативної регуляції та гормональної адаптації), залежно від виявлених порушень застосовувалась диференційована профілактика дистресу плода при майбутній вагітності (психотерапія після консультування психолога, корекція способу життя, седативна фітотерапія, за необхідності анксиолітики, призначення препаратів мелатоніну та вітаміну D в необхідних дозах).

Результатом застосування даної схеми є створення оптимальних умов для настання вагітності, що відобразилось на зниженні дистресу плода до 10 проти 35 % та зменшенні частоти інших акушерських і перинатальних ускладнень.

Лікувально-профілактичний комплекс при вагітності (рис. 4) включає додаткові діагностичні обстеження, алгоритм прогнозування та диференційований відносно виявлених порушень терапевтичний комплекс з включенням психотерапії, рекомендацій по корекції способу життя та препаратів (аспірин, дигідридамол, прогестагени, вітамін D, комбінація солей магнію та піридоксину гідрохлориду).

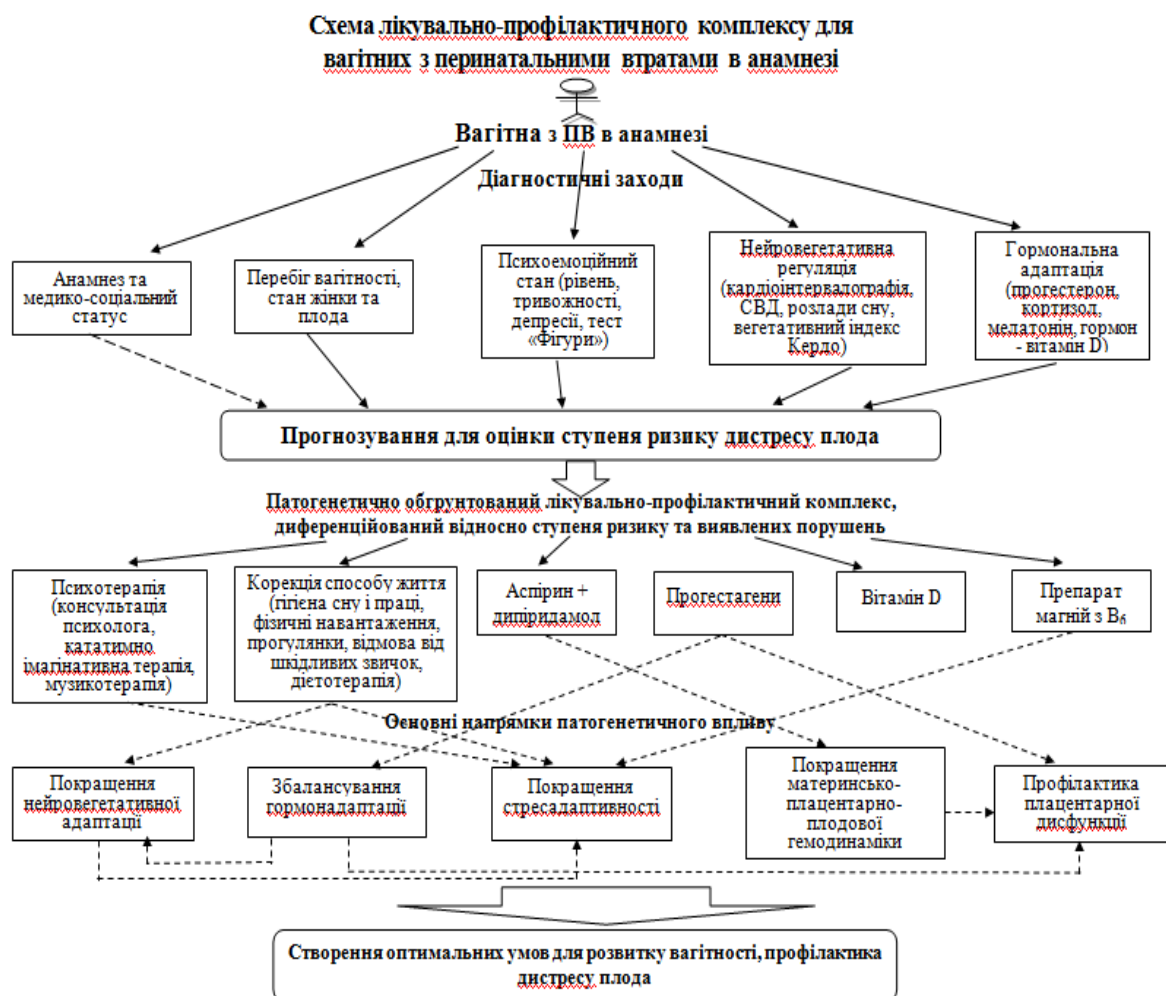


Рисунок 4 – Схема лікувально-профілактичного комплексу для вагітних з перинатальними втратами в анамнезі.

Застосування рекомендованого лікувально профілактичного комплексу дозволило покращити психоемоційний стан та нейровегетативну регуляцію пацієнток, про що свідчить зменшення майже в 2 рази частки жінок з оцінкою СВД за опитувальником О.М.Вейна вище 40 балів (з 63,3 до 35,0 %, $p<0,05$), частота гіперсимпатикотонії знизилась з 51,7 до 28,3 % ($p<0,05$), підвищеного рівня тривожності – з 40,0 до 21,7 % ($p<0,05$). Частка пацієнток з тривожно-амбівалентним ставленням до вагітності зменшилась більш, ніж вдвічі – з 58,3 до 23,3 % ($p<0,05$).

Відповідно, покращився у жінок основної групи і загальний рівень регуляції ВНС за даними КІГ, про що свідчило як покращення окремих показників, так й інтегральних оцінок (табл. 1).

Таблиця 1 – Інтегральні показники нейровегетативної регуляції вагітних з ПВ в анамнезі в динаміці застосування лікувально-профілактичного комплексу

Показник	Основна група, n=60				Група порівняння, n=60			
	До лікування		В динаміці лікування		До лікування		В динаміці лікування	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Гіперсимпатикотонія	36	60,0	14	23,3* [^]	35	58,3	38	63,3
Тахікардія	43	71,7	29	48,3*	41	68,3	37	61,7
Різко знижена активність вазомоторного центру	34	56,7	20	33,3* [^]	36	60,0	32	53,3
Різко знижена активність підкіркового серцево-судинного центру	38	63,3	17	28,3* [^]	35	58,3	36	60,0
ПАРС 8-10	13	21,7	4	6,7* [^]	12	20,0	10	16,7
Різке зниження активності СНС, зрив адаптації та енергодефіцит	3	5,0	1	1,7 [^]	2	3,3	5	8,3

Примітки:

- * – різниця достовірна відносно показника до лікування ($p<0,05$);
- [^] – різниця достовірна відносно показника жінок групи порівняння ($p<0,05$).

Більш, ніж у 2 рази знизився ІН з 283,4 [210-392] до 125 [68-183] мс ($p<0,05$), що відповідає зниженню рівня стресу внаслідок психотерапії та інших терапевтичних заходів. Зменшилась частка жінок основної групи з гіперсимпатикотонією за показником ІН (з 60,0 % до 23,3 %, $p<0,05$) та тахікардією. Оцінка ПАРС 8-10 балів вказувала на небезпечний стан зриву адаптації (червона зона) у 21,7 % пацієнток до лікування, в динаміці терапії цей відсоток знизився у 3 рази (до 6,7 %, $p<0,05$).

Проведена терапія дозволила покращити стан ендокринної регуляції, про що свідчить зниження рівню кортизолу та збалансування САС, покращення гормональної

функції фетоплацентарного комплексу та нормалізація мелатоніну (з $15,8 \pm 2,0$ до $36,4 \pm 2,4$ пг/мл, $p < 0,05$) і вітаміну D (з $18,3 \pm 3,6$ до $33,7 \pm 3,1$ нг/мл, $p < 0,05$).

Збалансування загального рівня регуляції ВНС плода у 71,7 % жінок в динаміці лікування вказує на покращення його стану і знижує ризик дистресу плода, що підтверджено результатами інших методів оцінки стану плода.

Застосування лікувально-профілактичного комплексу у жінок з ПВ в анамнезі дозволило знизити більш, ніж у 2 рази частоту дистресу плода до 11,7 проти 26,7 % ($p < 0,05$). Окрім цього, знизилась також частота інших акушерських і перинатальних ускладнень: плацентарної дисфункції (26,7 проти 51,7 %, $p < 0,05$), прееклампсії (8,3 проти 21,7 %, $p < 0,05$), ЗРП (8,3 проти 18,3 %), передчасних пологів (8,3 проти 16,7 %), кесаревого розтину (18,3 проти 31,7 %, $p < 0,05$), дистресу плода в пологах (8,3 проти 21,7 %, $p < 0,05$), асфіксії при народженні (21,6 проти 43,3 %, $p < 0,05$) та дезадаптаційних синдромів у два і більше разів. Доведена висока ефективність розробленого комплексу дозволяє рекомендувати його до широкого застосування у медичних закладах України акушерсько-гінекологічного профілю.

ВИСНОВКИ

1. Перинатальні втрати – найтяжчі ускладнення вагітності, що складають більше 2,6 мільйонів випадків на рік у світі. Перинатальні втрати призводять до негативних емоційних реакцій у жінок, хронічного стресу, розвитку психоемоційних захворювань і порушення нейровегетативної регуляції, що, в свою чергу, негативно впливає на перебіг наступної вагітності, стан фетоплацентарного кровотоку, стан плода. Незважаючи на досягнення в діагностиці та лікуванні гестаційних ускладнень, тільки у 20-30 % новонароджених своєчасно розпочате лікування постгіпоксичних змін ЦНС гарантує повне одужання, а терапія дистресу плода після встановлення діагнозу неефективна. Тому прогнозування і можливість попередження, а не діагностика вже порушеного стану плода, є резервом для зниження перинатальної захворюваності і смертності. У зв'язку з цим пошук нових методів своєчасного прогнозування, доклінічного виявлення дистресу плода та своєчасного проведення лікувально-профілактичних заходів продовжує залишатися пріоритетним напрямком акушерства та перинатології.

2. Вагітність при перинатальних втратах в анамнезі втричі частіше ускладнювалася дистресом плода (24,0 проти 8,0 % у пацієток без перинатальних втрат в анамнезі, $p < 0,05$). Для таких пацієток характерний старший вік, ожиріння, погіршення соціально-побутових умов, загального стану здоров'я, обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез, ускладнення теперішньої вагітності та пологів, гірший стан плода і новонародженого. При теперішній вагітності плацентарну дисфункцію діагностували практично у всіх жінок (97,9 %), висока частота загрози переривання вагітності (37,5 %) та передчасних пологів (20,8 %), прееклампсії (22,9 %), зокрема тяжкої (10,4 %), ЗРП (35,4 %), зокрема II-III ст. (16,7 %), анемії (37,5 %), розрод-

ження шляхом кесаревого розтину (52,1 %), дистресу плода в пологах (43,8 %). Переважна більшість дітей (76,1 %) народжувалися у стані асфіксії, що обумовлює високу частоту синдромів дезадаптації, найчастіші з яких – порушення ЦНС (73,9 %) та дезадаптоз серцево-судинної системи (41,3 %).

3. Вагітним з перинатальними втратами в анамнезі та дистресом плода притаманні суттєві порушення вегетативного статусу (оцінка симптомів синдрому вегетативної дисфункції $52,3 \pm 4,1$ бали, при цьому частота гіперсимпатикотонії сягала 68,8 %, а виявлена у 6,3 % виражена ваготонія вказує на зрив адаптації. 43,8 % пацієнток відмічають значні порушення сну, у 54,2 % діагностована інсомнія (25,0 % пацієнток відмітили проблеми зі сном, що існували ще до вагітності), у 62,5 % відмічалася денна сонливість, у 47,9 % – синдром обструктивного апное сну. Індивідуально-типологічні характеристики жінок з дистресом плода мали виражені ознаки дезадаптозу, в основному, за рахунок акцентуованості на таких рисах, як тривожність та агресивність. У більшості вагітних підвищений рівень як особистісної, так і ситуаційної тривожності (54,2 %), при цьому доля вагітних з низьким рівнем тривожності також відносно підвищена (18,8 %), що підтверджує дезадаптоз. У 37,5 % відмічалися прояви депресії різного рівня. Відповідно таким змінам, у більшості жінок переважали патологічні типи психологічної компоненти гестаційної домінанти, серед яких перше місце зайняв депресивний тип.

4. Для вагітних з перинатальними втратами в анамнезі характерні порушення нейровегетативної регуляції із переважанням тону симпатичного відділу. За результатами кардіоінтервалографії стан більшості жінок оцінюється як гіперсимпатикотонія (зниження SDNN, HF та W) з підвищеним рівнем стресу (зростання ІН). Зростання інтегрального показника адаптації регуляторних систем (ПАРС) у 2,2 рази дозволяє оцінити цей стан як гіперадаптивний. У 7,0 % жінок навпаки відмічався різке зниження активності симпатичної нервової системи, зрив адаптації та енергодефіцит (зниження ІН менше 30, ПАРС = 9, КВР менше 1), такий стан є прогностично дуже несприятливим, що підтверджено розвитком дистресу плода у 78,6 % цих жінок та одним випадком антенатальної загибелі плода. При дистресі плода у 54,2 % жінок спостерігалася гіперактивація СНС, виражене напруження регуляторних систем (ІН більше 200, ПАРС = 6-7), у 41,7 % – зрив адаптації (ПАРС = 8-10), тобто значення ПАРС у 16-18 тижнів вагітності є надійним прогностичним маркером дистресу плода.

5. За даними кардіоінтервалографії порушення активності регуляторних систем плода спостерігалось у 74,6 % жінок з перинатальними втратами в анамнезі: помірне напруження – у 44,0 % випадків; виражене напруження – у 22,0 %; зниження активності (зрив адаптації) – у 10,0 %. Порівняння результатів кардіоінтервалографії плода з результатами ультрасонографії з доплерометрією та кардіотокографією з визначенням інтегральних показників (біофізичний профіль плода, показник короткої варіабельності за критеріями Dawes/Redman, проба М. Ю. Гаускнехт, церебро-

плацентарне відношення) свідчить, що при зриві адаптації регуляторних систем плода його дистрес діагностовано у 90,0 % жінок, при вираженому напруженні регуляторних систем – у 27,3 %, при помірному напруженні – у 6,8 %, при нормальному стані регуляторних систем – у 4,2 % вагітних. Отже, результати кардіоінтервалографії плода після 32 тижнів вагітності можуть бути ранніми доклінічними діагностичними маркерами його дистресу.

6. Перенапруження та гіперактивація стрес-реалізуючих систем ГГГС та САС вагітних з перинатальними втратами в анамнезі, на що вказує суттєве підвищення протягом всього періоду гестації кортизолу та зростання катехоламінів (адреналіну, норадреналіну, дофаміну) та їх співвідношень у I-II триместрі з різким зниженням їх рівня у III триместрі при дистресі плода (виснаження САС) є відображенням хронічного стресу. Формування фетоплацентарного комплексу з ранніх термінів вагітності відбувається в умовах недостатньої гестагенної насиченості (зниження рівнів хоріонічного гонадотропіну, плацентарного лактогену, прогестерону та естрадіолу), що відображає порушення процесів плаценталізації. При цьому вагітність настає і розвивається в умовах відносної гіпомелатоніємії та зниження або дефіциту вітаміну D (при дистресі плода рівень мелатоніну $17,2 \pm 1,7$ пг/мл, вітаміну D – $19,1 \pm 0,12$ нг/мл). Існує зв'язок гіперметилування промотору гена рецептора естрогена альфа (*ESR1*) з дистресом плода ($\chi^2=11,43$, $p=0,001$). Такі зміни гормональної регуляції загального адаптаційного синдрому обумовлюють формування плацентарної дисфункції і дистресу плода.

7. Для жінок з перинатальними втратами в анамнезі характерні морфологічні та імуногістохімічні зміни структур плаценти, що відображають плацентарну дисфункцію, яка призводить до гіпоксії (дистресу) плода. У 70 % плацент відмічалось зменшення її товщини, маси та розмірів, ішемічні інфаркти, у міжворсинчастому просторі нерівномірно виражений набряк, значне збільшення фібриноїду у вигляді великих вогнищ, в 30,0 % плацент в децидуальному шарі спостерігалось вогнищеве повнокрів'я судин, невеликі вогнища крововиливів, переважно навколо судин, у 20,0 % виявлено процеси тромбозу в артеріальних судинах децидуальної оболонки з інфарктами. Підвищена експресія мезенхімального маркера віментину від 2 до 3 балів поряд з характерними дегенеративними змінами структур плаценти є відображенням порушення білкового обміну. Рівень експресії фактору клітинної адгезії CD31 в переважній більшості випадків складає 3 бали, що вказує на посилення плацентарного ангиогенезу. Збільшення експресії VEGF порушує баланс факторів ангиогенезу, посилює плацентарну ішемію, індукує ендотеліальну дисфункцію.

8. Аналіз інформативності потенційних факторів ризику дистресу плода математично підтверджує суттєву роль у його виникненні нейровегетативних порушень та можливості кардіоінтервалографії для прогнозування і діагностики цього ускладнення у жінок з перинатальними втратами в анамнезі (найвища інформативність у інтегрального показника активності регуляторних систем – ПАРС).

Застосування алгоритму прогнозування на основі аналізу 20 найбільш інформативних показників дозволяє з 90-відсотковою точністю (чутливість методики – 83,3 %, специфічність тесту – 93,8 %) оцінити ризик дистресу плода у жінок з перинатальними втратами в анамнезі.

9. Застосування у жінок з перинатальними втратами в анамнезі патогенетично обґрунтованого комплексу заходів з медикаментозною підтримкою, обов'язковим психологічним супроводом, психокорекцією, додатковими діагностичними та прогностичними дослідженнями з акцентом профілактики на преконцепційному етапі та у I триместрі вагітності покращило психоемоційний стан, нейровегетативну та гормональну регуляцію пацієнток, що дозволило знизити більш ніж вдвічі частоту дистресу плода (до 11,7 проти 26,7 %, $p < 0,05$) та інших акушерських і перинатальних ускладнень (плацентарної дисфункції, преєклампсії, ЗРП, передчасних пологів, кесаревого розтину, дистресу плода в пологах, асфіксії при народженні та дезадаптаційних синдромів).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Вагітних з перинатальними втратами в анамнезі та нейровегетативними порушеннями слід відносити до групи високого ризику розвитку плацентарної дисфункції та дистресу плода.

2. Рекомендується для прогнозування розвитку дистресу плода використовувати кардіоінтервалографію вагітної з визначенням показника активності регуляторних систем (ПАРС = 6-7 балів – стан вираженої напруги регуляторних систем, ПАРС = 8-10 балів – зрив адаптації), а для ранньої доклінічної діагностики дистресу плода – додатково кардіоінтервалографію плода з оцінкою його адаптаційних можливостей.

3. Для прогнозування дистресу плода рекомендовано додатково проводити оцінку психоемоційного стану та нейровегетативної регуляції вагітної (розрахунок коефіцієнту вегетативної реактивності, анкетування для виявлення синдрому вегетативної дисфункції за О. М. Вейном, розладів сну, рівня тривожності, тест «Фігури» для визначення типу ставлення до вагітності і майбутньої дитини), дослідження рівня мелатоніну та вітаміну D.

4. Для більш точної оцінки стану плода раціонально застосувати показник короткої варіабельності за критеріями Dawes/Redman, пробу М. Ю. Гаускнехт, церебро-плацентарне відношення.

5. Для жінок з перинатальними втратами в анамнезі та нейровегетативними порушеннями рекомендовано застосування двохетапного комплексу лікувально-профілактичних заходів для попередження розвитку дистресу плода.

I етап – преконцепційна підготовка, що включає:

- проведення необхідних діагностичних заходів (анамнез, оцінка медико-соціального статусу, психоемоційного стану та нейровегетативної регуляції, гормональної адаптації з визначенням рівня кортизолу, мелатоніну, вітаміну D);

- диференційовану профілактику –
 - психотерапію (музикотерапія, кататимно-імагінативна терапія);
 - корекцію способу життя (гігієна сну і праці, фізичні навантаження, прогулянки, відмова від шкідливих звичок, дієтотерапія);
 - седативну фітотерапію, при депресії анксіолітики за призначенням психіатра;
 - медикаментозну терапію (при необхідності, препарати мелатоніну та вітаміну D).

II етап – ведення вагітності, що включає:

- проведення діагностичних обстежень (анамнез, медико-соціальний статус, психоемоційний стан, нейровегетативна регуляція, гормональна адаптація з визначенням рівня кортизолу, мелатоніну, вітаміну D);
- застосування алгоритму прогнозування ризику дистресу плода –
 - диференційований відносно виявлених порушень терапевтичний комплекс з включенням психотерапії, рекомендацій по корекції способу життя та препаратів:
 - аспірин як доведений засіб профілактики плацентарної дисфункції та дистресу плода, як її клінічного прояву. Початок лікування у 12-14 тижнів вагітності (при відсутності ознак кровотечі при загрозі переривання) до 32 тижнів 75 мг один раз на добу;
 - дипіридамо́л 75 мг на добу 4 тижні (при діагностуванні плацентарної дисфункції рекомендується повторний курс на початку III триместру вагітності);
 - при виявленні порушення гормональної функції плаценти – прогестагени (дідрогестерон по 10 мг 2 рази на добу до 20 тижнів вагітності з подальшим поступовим зниженням дози);
 - вітамін D 400 МО протягом 1/2 року місяця (при вираженому дефіциті дозу та тривалість прийому переглядають у бік підвищення);
 - при підвищеному ризику (порушення психоемоційного фону та нейровегетативної регуляції) комбінація солей магнію (100 мг магнію) та піридоксину гідрохлориду (вітаміну B₆) 10 мг – 2 рази на добу по 2 таблетки під час їжі протягом одного місяця.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Воробей ЛІ. Гестаційний гомеостаз: методи діагностики, вплив на перебіг вагітності. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2015;2(36):33-7.
2. Воробей ЛІ. Порушення нейровегетативної регуляції і вагітність: вплив на розвиток гестаційних ускладнень. Здоров'я жінки. 2015;6:97-9.

3. Воробей ЛІ, Ткачук РР. Роль порушень функції симпатоадреналової системи в патогенезі плацентарної дисфункції. *Здоровье женщины*. 2015;8:135-9 (особистий внесок автора полягає у визначенні основної ідеї, виборі методів дослідження, аналізі та узагальненні результатів дослідження, формулюванні висновків).

4. Воробей ЛІ. Особливості нейровегетативного статусу у вагітних з перинатальними втратами в анамнезі. *Здоровье женщины*. 2015;5:88-92.

5. Воробей ЛІ, Ткачук РР. Стан регуляторно-адаптаційних процесів у системі мати-плацента-плід у вагітних з порушенням нейровегетативної регуляції. *Здоровье женщины*. 2016;4:84-90 (особистий внесок автора полягає у розробці дизайну дослідження, виборі методів дослідження, зборі даних, аналізі та узагальненні отриманих результатів дослідження, підготовці висновків).

6. Воробей ЛІ. Сучасні аспекти діагностики і профілактики ускладнень вагітності у жінок з перинатальними втратами в анамнезі. *Сімейна медицина*. 2016;3(65):148-52.

7. Воробей ЛІ. Оптимізація тактики ведення вагітних з перинатальними втратами в анамнезі. *Здоровье женщины*. 2017;3:41-5.

8. Воробей ЛІ. Особливості моніторингу стану плода у вагітних з обтяженим акушерським анамнезом. *Здоровье женщины*. 2017;6(122):111-4.

9. Воробей ЛІ, Ткачук РР. Антенатальная охрана плода у беременных с отягощенным акушерским анамнезом на фоне нейроэндокринных нарушений. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2017;3:351-66 (особистий внесок автора полягає у формулюванні основної ідеї дослідження, зборі матеріалів, аналізі та узагальненні результатів дослідження, підготовці висновків).

10. Воробей ЛІ, Ткачук РР. Состояние регуляторных процессов у беременных с перинатальными потерями. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2017;6:1190-1203 (особистий внесок автора полягає у підборі наукових джерел, розробці дизайну дослідження, аналізі та узагальненні результатів дослідження, підготовці висновків).

11. Воробей ЛІ. Сучасні аспекти попередження акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з перинатальними втратами в анамнезі. *Сімейна медицина*. 2017;6(74):52-7.

12. Воробей ЛІ. Сучасні аспекти діагностики патології вагітності і організації медичної допомоги вагітним з обтяженим акушерським анамнезом. *Сімейна медицина*. 2017;5(73):42-8.

13. Воробей ЛІ. Особливості перебігу вагітності у жінок з перинатальними втратами в анамнезі. *Web Schol*. 2018;2(3):15-8.

14. Vorobey LI. Histological and immunohistochemical peculiarities of placentas in women with perinatal losses in history. *Web Schol*. 2018;6(24):18-21.

15. Воробей ЛІ. Диагностика нейровегетативных нарушений у беременных с перинатальными потерями в анамнезе. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2018;8(3):326-35.

16. Воробей ЛІ. Особливості діагностики дистресу плода у вагітних з порушенням нейровегетативної регуляції. Сімейна медицина. 2018;4:105-9.

17. Воробей ЛІ. Діагностика та профілактика дистресу плода у вагітних з перинатальними втратами в анамнезі. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2019;2(44):24-30.

18. Воробей ЛІ. Комплексний підхід до діагностики та лікування патології вагітності у жінок з перинатальними втратами в анамнезі. Health of Woman. 2019;7(143):63-66.

19. Воробей ЛІ. Сучасні аспекти діагностики дистресу плода у вагітних з обтяженим акушерським анамнезом. Вісник проблем біології та медицини. 2019;4(2):73-7.

20. Камінський ВВ, Жданович ОІ, Воробей ЛІ, Коломійченко ТВ, Рогава ІВ. Перинатальні втрати в анамнезі як фактор порушення адаптації плода. Репродуктивна ендокринологія. 2019;3(47):48-52 (*особистий внесок автора полягає у підборі та аналізі літературних джерел, виборі методів дослідження, підготовці матеріалів, аналізі та узагальненні результатів, підготовці висновків*).

21. Zhdanovych OI, Vorobey LI, Anoshina TN, Kolomiichenko TV. Perinatal consequences of adaptation disorder with burdened obstetric history. World Med Biol. 2020;1(71):44-9 (*особистий внесок автора полягає у огляді теоретичного відомостей, розробці матеріалів та методів дослідження, аналізі та узагальненні результатів дослідження, підготовці висновків*).

22. Каминский ВВ, Венцковская ИБ, Жданович АИ, Воробей ЛИ, Коломийченко ТВ. Особенности психоземotionalного состояния беременных с перинатальными потерями в анамнезе. Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. 2020;11(1):66-74 (*особистий внесок автора полягає у огляді теоретичного відомостей, розробці матеріалів та методів дослідження, аналізі та узагальненні результатів дослідження, підготовці висновків*).

23. Воробей ЛІ. Патогенетичне обґрунтування етіотропної профілактики дистресу плода у вагітних з перинатальними втратами в анамнезі. Вісник проблем біології і медицини. 2020;3(157):97-102.

24. Воробей ЛІ. Можливості корекції психовегетативних розладів у профілактиці дистресу плода при обтяженому акушерському анамнезі. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2020;1(45):6-13.

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

25. Воробей ЛІ. Особливості патогенезу та діагностики патології вагітності у жінок з обтяженим акушерським анамнезом. Proceedings of the International Scientific Conference "Modern Methodology of Science and Education". 2017;5:26-38.

26. Воробей ЛІ. Нові підходи до підвищення ефективності діагностики дистресу плода. Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики: тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (29–30 листопада 2018 р., м. Яремче). Яремче, 2018:12-13.

Видання, які додатково відображують наукові результати дисертації

27. Патент на корисну модель UA 131227, МПК (2018.01) А61К36/00. Спосіб лікування вагітних із вегетативною дисфункцією. В.В.Камінський, Л.І.Воробей, Р.Р.Ткачук, Яцишин Р.І., Герич П.Р.; заявник та патентовласник Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика. № u201803190; заявл. 27.03.18; опубл. 10. 10.18, Бюл. № 19 (*особистий внесок автора полягає у огляді теоретичного матеріалу, розробці матеріалів та методів дослідження, аналізі та узагальненні результатів дослідження*).

28. Камінський ВВ, Воробей ЛІ, Коломійченко ТВ, Ткачук РР, винахідники; Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, патенто-власник. Спосіб прогнозування дистресу плода у вагітних з перинатальними втратами в анамнезі. Патент на корисну модель UA 131227, МПК (2006) А61В 10/00.; № u201807109; заявл. 25.06.18; опубл. 10.01.19, Бюл. № 1(*особистий внесок автора полягає у огляді теоретичного матеріалу, розробці матеріалів та методів дослідження, аналізі та узагальненні результатів дослідження*).

АНОТАЦІЯ

Воробей Л. І. Дистрес плода: механізми розвитку у жінок з обтяженим акушерським анамнезом при порушенні нейровегетативної регуляції. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

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

У дисертації наведено нове вирішення наукової проблеми сучасного акушерства та перинатології – зниження частоти дистресу плода у вагітних з перинатальними втратами та порушенням нейровегетативної регуляції, що полягає у теоретичному узагальненні результатів вивчення механізмів і факторів, які сприяють розвитку дистресу плода у вказаній категорії пацієток, і на цій основі патогенетичному обґрунтуванні, розробці та впровадженні лікувально-профілактичного комплексу, диференційованого відносно виявлених порушень.

Показано, що вагітним з перинатальними втратами в анамнезі та дистресом плода притаманний виражений синдром вегетативної дисфункції, суттєві порушення сну, тривожність та агресивність, прояви депресії різного ступеня, гіперсимпатикотонія за даними оцінки варіабельності серцевого ритму. Встановлено, що порушення гормональної адаптації (підвищення кортизолу, напруження, з наступним виснаженням симпато-адреналової системи, на що вказує зростання, а потім зниження адреналіну, норадреналіну та дофаміну, недостатня гестагенна насиченість) в умовах гіпомелатоніемії та недостатності вітаміну D, є фоном для розвитку плацентарної дисфункції, підтвердженої морфологічними та імуногістохімічними (підвищення

експресії віментину, CD31 та VEGF) змінами структур плаценти. Доведено, що результати кардіоінтервалографії плода після 32 тижнів вагітності, разом з даними доплерометрії та кардіотокографії, можуть бути ранніми доклінічними діагностичними маркерами його дистресу.

Розроблено новий патогенетично обґрунтований комплекс заходів з медикаментозною підтримкою, обов'язковим психологічним супроводом, психокорекцією, додатковими діагностичними та прогностичними дослідженнями з акцентом профілактики на преконцепційному етапі та у I триместрі вагітності, який дозволив знизити більш ніж вдвічі частоту дистресу плода (до 11,7 проти 26,7 %, $p < 0,05$) та інших акушерських і перинатальних ускладнень.

Ключові слова: вагітність, акушерський анамнез, перинатальні втрати, дистрес плода, психоемоційні та нейровегетативні порушення, кардіоінтервалографія.

АННОТАЦІЯ

Воробей Л. И. Дистресс плода: механизмы развития у женщин с отягощенным акушерским анамнезом при нарушении нейровегетативной регуляции. – Квалификационный научный труд на правах рукописи.

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

В диссертации приведено новое решение научной проблемы современного акушерства и перинатологии – снижение частоты дистресса плода у беременных с перинатальными потерями в анамнезе и нарушением нейровегетативной регуляции, которое заключается в теоретическом обобщении результатов изучения механизмов и факторов, способствующих развитию дистресса плода у данной категории пациенток и на этой основе патогенетическом обосновании, разработке и внедрении лечебно-профилактического комплекса, дифференцированного относительно выявленных нарушений.

Для решения поставленных задач комплексно обследовано 200 беременных с перинатальными потерями в анамнезе (основная группа) и 100 беременных без перинатальных потерь с физиологическим течением беременности (контрольная группа). Основную группу разделили на две подгруппы: 48 женщин с дистрессом плода (подгруппа O1) и 152 пациентки без дистресса плода (подгруппа O2).

Установлено, что беременность при перинатальных потерях в анамнезе втрое чаще осложняется дистрессом плода (24,0 против 8,0 % у пациенток без перинатальных потерь, $p < 0,05$). Для таких пациенток характерным является старший возраст, ожирение, плохие социально-бытовые условия, ухудшение общего состояния здоровья, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, осложнения данной беременности и родов, ухудшение состояния плода и новорожденного.

Показано, что беременным с перинатальными потерями в анамнезе и дистрессом плода присущ выраженный синдром вегетативной дисфункции, существенные нарушения сна, тревожность и агрессивность, проявления депрессии различной степени.

По результатам кардиоинтервалографии состояние большинства женщин с перинатальными потерями оценивается как гиперсимпатикотония с повышенным уровнем стресса. Повышение интегрального показателя адаптации регуляторных систем (ПАРС) в 2,2 раза позволяет оценить это состояние как гиперадаптивное. У 7,0 % женщин, наоборот, отмечается резкое снижение активности симпатической нервной системы, срыв адаптации и энергодефицит, такое состояние является прогностически крайне неблагоприятным, что подтверждено развитием дистресса плода у 78,6 % этих женщин и одним случаем антенатальной гибели плода, то есть оценка ПАРС в 16-18 недель беременности является надежным прогностическим маркером дистресса плода.

Сравнение результатов кардиоинтервалографии плода с результатами УЗИ с доплерометрией и кардиотокографии показало, что при срыве адаптации регуляторных систем плода его дистресс диагностирован у 90,0 % женщин, при выраженном напряжении регуляторных систем – у 27,3 %, при умеренном напряжении – у 6,8 %, при нормальном состоянии регуляторных систем – у 4,2 % беременных. Таким образом, результаты кардиоинтервалографии плода после 32 недель беременности, наряду с данными доплерометрии и кардиотокографии, могут служить ранними доклиническими диагностическими маркерами его дистресса.

Установлено, что нарушения гормональной адаптации (повышение уровня кортизола, напряжение с последующим истощением симпатoadреналовой системы, на что указывает рост, а затем снижение адреналина, норадреналина и дофамина, недостаточная гестагенная насыщенность) в условиях гипомелатонинемии и недостаточности витамина D является фоном для развития плацентарной дисфункции, подтвержденной морфологическими и иммуногистохимическими (повышение экспрессии виментина, CD31 и VEGF) изменениями структур плаценты.

Разработан новый патогенетически обоснованный комплекс мероприятий с медикаментозной поддержкой, обязательным психологическим сопровождением, психокоррекцией, дополнительными диагностическими и прогностическими исследованиями с акцентом профилактики на преконцепционном этапе и в I триместре беременности, который позволил улучшить состояние нейровегетативной регуляции женщины, снизить более чем вдвое частоту дистресса плода (до 11,7 против 26,7 %, $p < 0,05$) и других акушерских и перинатальных осложнений.

Ключевые слова: беременность, акушерский анамнез, перинатальные потери, дистресс плода, психоэмоциональные и нейровегетативные нарушения, кардиоинтервалография.

SUMMARY

Vorobey L. I. Fetal distress: mechanisms of development in women with complicated obstetric history and disorders of autonomic regulation. – Qualifying scientific work on the rights of manuscripts.

The thesis for the degree of Doctor of Medical Sciences, specialty 14.01.01 – obstetrics and gynecology. – Shupyk National University of Healthcare, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2021.

The dissertation presents a new solution for the modern obstetrical scientific problem – reducing the incidence of fetal distress in pregnant women with perinatal losses and autonomic regulation, which consist in a theoretical generalization of the study results of mechanisms and factors contributing to fetal distress in this category, in pathogenetic substantiation, development and implementation of treatment and prevention complex, differentiated in relation to the identified disorders.

It is shown that pregnant women with a history of perinatal losses and fetal distress are characterized by severe autonomic dysfunction syndrome, significant sleep disturbances, anxiety and aggression, depression of varying degrees, hypersympathotonia according to the heart rate variability valuation. It was found that the violation of hormonal adaptation (increased cortisol, stress, and then depletion of the sympatho-adrenal system, which indicates an increase and then a decrease in adrenaline, norepinephrine and dopamine, progestogens insufficiency) in terms of hypomelatoninemia and vitamin D deficiency is the background for placental dysfunction development, which is confirmed by morphological and immunohistochemical changes in placenta (increased expression of vimentin, CD31 and VEGF). It is proved that the results of fetal cardiointervalography after 32 weeks, along with Doppler and cardiotocographic data may be early preclinical diagnostic markers of fetal distress.

A new pathogenetically substantiated set of measures with medical support, mandatory psychological support, psychocorrection, additional diagnostic and prognostic tests with focus on prevention at the preconception stage and in the first trimester has been developed, which has reduced the incidence of fetal distress by more than 2 times (7 % vs. 26.7 %, $p < 0.05$) and other obstetric and perinatal complications.

Key words: pregnancy, obstetric history, perinatal losses, fetal distress, psychoemotional and autonomic disorders, cardiointervalography.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АМо	–	амплітуда моди
БПП	–	біофізичний профіль плода
ВАР	–	варіаційний розмах
ВІК	–	вегетативний індекс Кердо
ВНС	–	вегетативна нервова система
ВСП	–	варіабельність серцевого ритму

ГГГС	– гіпоталамо-гіпофізарно-гонадна система
ЗРП	– затримка росту плода
ІВР	– індекс вегетативної рівноваги
ІГХД	– імуногістохімічне дослідження
ІН	– індекс напруження
ІТО	– індивідуально-типологічний опитувальник
КВР	– коефіцієнт вегетативної реактивності
КІГ	– кардіоінтервалографія
МАТ	– моноклональні антитіла
ПАРС	– показник активності регуляторних систем
ПВ	– перинатальні втрати
ПКГД	– психологічний компонент гестаційної домінанти
ПНС	– парасимпатична нервова система
САС	– симпато-адреналова система
СВД	– синдром вегетативної дисфункції
СНС	– симпатична нервова система
СОПДС	– синдром обструктивного порушення дихання під час сну
ЦНС	– центральна нервова система
ЦПВ	– церебро-плацентарне відношення
CD31	– молекула адгезії тромбоцит-ендотеліальних клітин PECAM-1
CV	– коефіцієнт варіації
ESR1	– ген рецептора естрогена α
ESS	– Епвортська шкала сонливості
IC	– індекс централізації
SDNN	– середньоквадратичне відхилення послідовних RR-інтервалів
STV	– показник короткої варіабельності серцевого ритму плода
VEGF	– судинно-ендотеліальний фактор росту