

Міністерство охорони здоров'я України
Харківська медична академія післядипломної освіти
Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

КОРОВАЙ СЕРГІЙ ВІКТОРОВИЧ

УДК: 618.3-018.74-008.6-0.92:618.39

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

Спеціальність: 222 – Медицина
(спеціалізація 14.01.01 – акушерство та гінекологія)

Галузь знань: 22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук.

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

 С.В. Коровай

Науковий консультант: Грищенко Ольга Валентинівна,
доктор медичних наук, професор

Харків – 2021

АНОТАЦІЯ

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

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 — акушерство та гінекологія. Харківська медична академія післядипломної освіти, МОЗ України, Харків, 2021; Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, МОЗ України, Київ, 2021.

Метою даного дослідження було поліпшення перебігу та результату вагітності у жінок із загрозою передчасних пологів шляхом удосконалення прогнозування та застосування патогенетично обґрунтованого комплексу профілактично-лікувальних заходів. Для досягнення поставленої мети вирішувався ряд ключових питань: визначити провідні клініко-анамнестичні фактори ризику передчасних пологів у ранній (23-27 тиж.) та пізній (28-36 тиж. + 6 дн.) терміни гестації; оцінити стан моноамінергічних систем та глюкокортикоїдної функції кори надниркових залоз; дослідити вміст у плазмі крові нейроактивних амінокислот та поведінкові реакції; виявити особливості стану лімфоцитарної ланки імунітету; оцінити особливості метаболізму сполучної тканини, дослідити стан системи «протеїнази – інгібітори протеїназ»; вивчити динаміку показників антиокислювального захисту та процесів ліпопероксидації; оцінити ендотеліальну функцію та ангіогенні фактори у жінок із загрозою передчасних пологів, а також обґрунтувати математичну модель прогнозування переривання вагітності в ранні та пізні терміни гестації; розробити та впровадити диференційований комплекс заходів для попередження передчасних пологів залежно від результатів прогнозування.

Вирішення поставленої мети і завдань дослідження, реалізацію його програми проводили на трьох групах жінок. До І групи залучено 48 пацієнток з невиношуванням вагітності, що завершилась пологами у термін 23-27

тижнів. Залежно від гестаційного терміну всі вагітні із загрозою недоношування мали наступний розподіл: 23-25 тижнів – 23 вагітних (Іа підгрупа); 26-27 тижнів – 25 вагітних жінок (Іб підгрупа). До II групи залучено 142 пацієнтки з невиношуванням вагітності в термін від 28 до 36 тижнів, яких залежно від терміну пологів розподілили по підгрупах: ІІа – 38 осіб, 28-30 тижнів; ІІб – 48 осіб, 31-33 тижні; ІІв – 56 осіб, 34-36 тижнів. До III групи увійшли 291 жінка з фізіологічним перебігом вагітності, що завершилась пологами без ускладнень у термін 38-41 тиждень. Діагностика передчасних пологів проводилась за наявності абдомінального болювого синдрому та структурних змін шийки матки.

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

У жінок з перериванням вагітності в термін 23-25 тижнів по відношенню до жінок з фізіологічним перебігом вагітності, що завершилась пологами без ускладнень у термін 38-41 тиждень, відбувається виснаження функціональної активності стрес-лімітуючої серотонінергічної системи, що підтверджується вірогідним ($p < 0,001$) зниженням вмісту у плазмі крові

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

У жінок з перериванням вагітності в термін 23-27 тижнів, по відношенню до жінок з фізіологічним перебігом вагітності розвивається неповноцінність системи крові «гістамін-гістаміназа», що підтверджується суттєвим підвищенням ($p < 0,001$) вмісту у крові біогенного моноаміну (в 8,5 рази) на тлі суттєвого зниження активності ферменту його інактивування (в 19,0 рази). У жінок з перериванням вагітності, що завершилась пологами в термін 28-30 тижнів відбувається вірогідне ($p < 0,001$) підвищення концентрації у крові гістаміну (на 241 %) при зниженні активності гістамінази (на 93 %) по відношенню до контролю, та така ж динаміка змін у більшості пацієнток підгрупи по відношенню до діапазону референтних значень, що свідчить про деяке виснаження системи «гістамін-гістаміназа» з ознаками превалювання синтезу біогенного аміну над його інактивуванням. У підгрупах жінок з пізнім недоношуванням вагітності, що завершилась

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

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

У жінок з перериванням вагітності в ранні терміни – 23-27 тижнів по відношенню до жінок з фізіологічним перебігом вагітності, що завершилась пологами без ускладнень у термін 38-41 тиждень, розвивається дисбаланс між збуджувальними та гальмівними механізмами з ознаками недостатності захисного гальмування, що підтверджується підвищенням вмісту у плазмі крові глутамату (на 35 %), аспартату (на 40 %) на тлі зниження вмісту ГАМК (на 50 %) і гліцину (на 80 %). У жінок з перериванням вагітності в пізні терміни – 28-30 тижнів виникає дисбаланс з ознаками недостатності захисного гальмування, що підтверджується незначним невірогідним підвищенням вмісту у плазмі крові глутамату та аспартату на тлі зниження вмісту ГАМК (на 33 %) і гліцину (на 75 %). У жінок з перериванням вагітності в пізні терміни – 31-36 тижнів дисбаланс між збуджувальними та гальмівними механізмами характеризується ознаками включення компенсаторних механізмів захисного гальмування, що підтверджується підвищенням вмісту у плазмі крові ГАМК (на 50 %) при підвищенні рівня глутамату (на 43 %), зниженні рівня гліцину (на 22 %) та практично незмінному рівні аспартату.

Значне превалювання у жінок з перериванням вагітності в ранні та пізні терміни по відношенню до жінок з фізіологічним перебігом вагітності

механізмів збудження над механізмами гальмування, підтверджене збільшенням коефіцієнта співвідношення (глутамат+аспартат)/(ГАМК+гліцин), свідчить про порушення механізмів адаптації та можливість сприяння розвитку передчасних пологів і погіршенню внутрішньоутробного стану плода внаслідок зачіпання центральних механізмів спастичних реакцій матки. Зміни стану нейроендокринної регуляції у жінок з передчасними пологами тісно переплітаються зі зміною поведінкових реакцій, психічного стану та аналітико-синтетичної діяльності вищих відділів ЦНС.

У жінок з перериванням вагітності в ранні та пізні терміни по відношенню до жінок з фізіологічним перебігом вагітності, що завершилась пологами без ускладнень у термін 38-41 тиждень, відбуваються зміни функціональної активності лімфоцитів за активаційними маркерами з маніфестуючими ознаками підвищення цитотоксичних CD3+CD8+-лімфоцитів і зниження імунорегуляторного індексу CD4+/CD8+, здатними спричиняти пошкоджувальні реакції на плаценту та плід. У жінок з перериванням вагітності у термін 23-30 тижнів по відношенню до жінок з фізіологічним перебігом вагітності, що завершилась пологами без ускладнень в термін 38-41 тиждень відзначається наявність імунологічних порушень на користь активації цитотоксичних Т-лімфоцитів (на 29 %, $p < 0,001$) при пригніченні Т-хелперів (на 31 %, $p < 0,001$) та проліферативної активності В-лімфоцитів (на 36 %, $p < 0,001$). У жінок з перериванням вагітності в пізні терміни – 31-36 тижнів активація цитотоксичних Т-лімфоцитів (на 40 %, $p < 0,001$) відбувається на тлі активації Т-хелперів (на 23 %, $p \leq 0,005$) та В-лімфоцитів (на 50 %, $p < 0,001$). Виявлені порушення в імунній системі жінок з передчасними пологами в ранні та пізні терміни призводять до змін імунологічної відповіді та компенсаторно-пристосувальних механізмів, виявлення та усунення яких дозволять підвищити ймовірність виношування вагітності.

У жінок з раннім недоношуванням вагітності, що завершилась пологами у термін 23-27 тижнів, по відношенню до жінок з фізіологічним

перебігом вагітності, що завершилась пологами без ускладнень у термін 38-41 тиждень, у сполучній тканині відбувається переважання катаболічних процесів над анаболічними, що підтверджується підвищенням у сироватці крові рівня сумарних ГАГ (на 13 %, $p=0,0123$), одночасним підвищенням рівня зв'язаного (на 29 %, $p<0,001$) і вільного (на 81 %, $p<0,001$) оксипроліну на тлі зниження ($p<0,001$) коефіцієнта їх співвідношення на 30 %. У жінок з пізнім недоношуванням вагітності, що завершилась пологами у термін 28-36 тижнів, по відношенню до жінок з фізіологічним перебігом вагітності спостерігається переважання анаболічних процесів над катаболічними, що підтверджується зниженням у сироватці крові рівня сумарних ГАГ (на 10 %, $p<0,001$), одночасним підвищенням рівня зв'язаного (на 138 %, $p<0,001$) і вільного (на 38 %, $p<0,001$) оксипроліну на тлі підвищення ($p<0,001$) коефіцієнта їх співвідношення на 48 %. Виявлені зміни метаболізму сполучної тканини у вагітних жінок свідчать про порушення адаптаційно-компенсаторних механізмів та можливість сприяння розвитку передчасних пологів і погіршенню внутрішньоутробного стану плода.

У жінок з передчасними пологами в термін 23-27 тижнів відмічається порушення динамічної рівноваги між активністю ендогенних протеолітичних ензимів і вмістом їх інгібіторів, що підтверджується вірогідним ($p\leq 0,001$) підвищенням активності нейтрофільної еластази в середньому на 46 % на тлі підвищення концентрації у плазмі крові $\alpha 1$ -антитрипсину на 36 % та зниження концентрації $\alpha 2$ -макроглобуліну на 30 %. У жінок з перериванням вагітності в термін 28-36 тижнів по відношенню до жінок контрольної групи зміна показників менш виражена: підвищення нейтрофільної еластази становить в середньому 25 % ($p<0,001$) та плазмової концентрації $\alpha 1$ -антитрипсину 21 % ($p=0,006$) при зниженні концентрації $\alpha 2$ -макроглобуліну на 13 % ($p=0,142$). Найбільш виражена напруженість протеолітичних процесів у бік переважання протеїназної активності виявлена у жінок з передчасними пологами у термін 26-30 тижнів, що підтверджується вірогідним ($p\leq 0,014$) по відношенню до контролю підвищенням коефіцієнта

співвідношення активності нейтрофільної еластази до суми концентрацій інгібіторів $\alpha 1$ -АТ і $\alpha 2$ -МГ у середньому на 32 %. Дисбаланс у системі «протеїнази-інгібітори протеїназ» складає одну із ланок патогенезу невиношування вагітності й може сприяти у комплексі з іншими розвитку ускладнень.

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

У жінок з передчасними пологами в термін 23-36 тижнів виникає дисбаланс у роботі антиокислювачів першої та другої лінії антиокислювального захисту, що провокує генерування надлишкової кількості активних форм кисню, ініціюючих процеси ліпопероксидації з суттєвим утворенням малонового діальдегіду. У жінок з перериванням вагітності в ранні терміни 23-27 тижнів по відношенню до жінок з фізіологічним перебігом вагітності спостерігається напруження в антиокислювальному захисті з суттєвим посиленням процесів ліпопероксидації, що підтверджується зниженням в крові активності СОД (на 34 %), вмісту ВГ (на 20%) на тлі підвищення рівня ЦП (на 87%), дієнів (на 30%), МДА (на 178%), ОШ (на 28%) при неоднозначній зміні активності каталази (підвищення на 28% у термін 23-25 тижнів, зниження на 16% у термін 26-27 тижнів). У жінок з перериванням вагітності в пізні терміни 28-36 тижнів при порівнянні з жінками з фізіологічним перебігом вагітності спостерігається включення компенсаторних реакцій антиокислювального захисту на тлі підвищення процесів ліпопероксидації, що підтверджується підвищенням в крові активності СОД (на 17 %), ГПО (на 24%), вмісту ВГ (на 18%), ЦП (на 117%), дієнів (на 55%), МДА (на 106%), ОШ (на 18%) при зниженні активності каталази (на 45 %).

Також встановлено, що у жінок з загрозою ПП на ранніх і пізніх термінах формується дисфункція ендотелію внаслідок виявленого

дисбалансу між продукуванням вазоактивних та ангіогенних факторів на тлі переважання прооксидантного впливу над антиокислювальними ефектами. У ранньому терміні виникає зсув регуляторних впливів у бік вазоконстрикторів, що підтверджується суттєвим зростанням в сироватці крові концентрації ендотеліну-1 (на 96 %, $p<0,001$), зниженням активності eNOS (на 28 %, $p<0,001$) при підвищенні iNOS (на 32%, $p<0,001$), зменшенням утворення стабільних метаболітів NO – нітрит/ нітрат-аніонів (на 39 та 47 %, $p<0,001$) при підвищенні утворення активних метаболітів – S-НТ (на 50 %, $p<0,001$). У пізньому терміні метаболічні перетворення NO та синтез ендотеліну-1 мають компенсаторний характер, що в комплексі з іншими регуляторними молекулярно-клітинними механізмами дозволяє пролонгувати вагітність, хоча її перебіг характеризується загрозою переривання: зниження активності eNOS становить 13 % ($p=0,131$), підвищення активності iNOS – 34 % ($p<0,001$), концентрації S-НТ – 25 %, ($p<0,001$), нітритів/нітратів – 28 та 17 % ($p<0,001$), а ендотеліну-1 – 58 % ($p<0,001$). Крім цього, на ранніх і пізніх термінах порушується ангіогенний баланс у бік антиангіогенних факторів, що переконливо підтверджується зниженням концентрації в крові проангіогенного PlGF (в середньому на 67 %, $p<0,001$) на тлі суттєвого підвищення концентрації антиангіогенного фактора sFlt-1 (на 111 %, $p<0,001$). Підвищення експресії рецептора sFlt-1 у жінок з передчасними пологамі інгібує функціональну активність PlGF, що призводить до неповноцінного ремоделювання судин в плаценті.

Для прогнозування передчасних пологів найпростішою є оцінка клініко-анамнестичних показників, яка дозволяє здійснити попередній прогноз передчасних пологів. Для I групи жінок із загрозою переривання вагітності у 23-27 тиж. гестації найбільш значимими були вживання алкоголю (RR = 22,376; 95% ДІ 11,509-43,501); тютюнопаління (7,727; 95% ДІ 4,724-12,637); ускладнення вагітності – загроза викидня в I триместрі (8,849; 95% ДІ 5,025-15,585); ранній гестоз (7,223; 95% ДІ 4,718-11,059) та плацентарна дисфункція (1,846; 95% ДІ 1,396-2,441); передчасні пологи (5,317; 95% ДІ 3,317-8,523).

Досить великий ризик спостерігався при наявності екстрагенітальних захворювань – від 3,168 до 5,007. У II групі жінок ці фактори також мали значення, але відносний ризик був меншим, а у окремих показників (захворювання органів травлення та артифіціальний аборт) у цьому терміні гестації відносний ризик був статистично не значимим. Обчислення методом дискримінантних функцій значень діагностичних коефіцієнтів дозволив виявити 6 суттєвих факторів та їх канонічні коефіцієнти для визначення результату вагітності в ранні терміни (сечовина, креатинін, загальний білок, залізо, нітрат-аніони магнію та ЛДГ). При застосуванні отриманої дискримінантної функції точність прогнозу склала 95,6%, що свідчить про достатню ефективність запропонованої моделі. Також для прогнозування передчасних пологів застосовано ще два інформативних маркери: вкорочення шийки матки за даними ультразвукової цервікометрії менше 30 мм, а також співвідношення sFlt-1/ PlGF більше 50 у.о. Виявилось, що ВР передчасних пологів у пацієток з позитивними результатами біофізичного і біохімічного маркерів передчасних пологів був 8,134 (95% довірчий інтервал – 3,844-17,213). При цьому, відмічено однакову чутливість 97,7 % і специфічність 97,7 %. Це свідчило про високу точність зазначеної методики скринінгу.

Подальша тактика визначається отриманими в результаті прогнозування результатами – при високій ймовірності передчасних пологів потрібні лікувально-профілактичні дії. Набійльшу ефективність виявлено при комбінованому застосуванні серкляжу та інтравагінального прогестерона, яке дозволило пролонгувати вагітність до 37-41 тиж. у 50% випадків, скоротити частоту ранніх передчасних пологів до 21%, а пізніх передчасних пологів до 29%. Комбіноване застосування серкляжу та песарію виявилось менш ефективним – ранні та пізні передчасні пологі відбулися частіше – по 27,5%. Менш ефективними виявилось ізольоване застосування запропонованих методів, але ці відмінності виявились статистично не значущими ($p > 0,05$ за критерієм χ^2), тому можна говорити лише про тенденцію до збільшення ефективності профілактики комбінованими методами.

Таким чином, проведені дослідження дозволили виявити провідні ланки патогенезу передчасних пологів, клініко-анамнестичні фактори ризику та моделі прогнозування, засновані на лабораторних та інструментальних показниках. Їх застосування сприяє виявленню жінок з високим ризиком передчасних пологів та своєчасно застосувати патогенетично обґрунтовані методи їх профілактики та майже у половині випадків пролонгувати вагітність до 37-41 тиж. гестації.

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

Список публікацій здобувача

1. Коровай СВ. Некоторые показатели свободнорадикального окисления и липидного обмена у беременных с преждевременными родами и эндотелиальной дисфункцией. Український журнал клінічної та лабораторної медицини. 2012; 4: 32-36.
2. Коровай СВ. Роль ендотеліальної дисфункції в розвитку передчасних пологів. Патологія. 2012; 2(25): 10-13.
3. Коровай СВ. Патогенетическое обоснование коррекции эндотелиальной дисфункции у беременных с преждевременными родами. Український журнал клінічної та лабораторної медицини. 2013; 8(1): 147-150.
4. Коровай СВ. Особливості обміну катехоламінів у жінок з передчасними пологами у різні терміни вагітності. Вісник проблем біології і медицини. 2017; 4, 3(141): 144-149
5. Коровай СВ. Вміст нейроактивних амінокислот у плазмі крові жінок з перериванням вагітності в ранні та пізні терміни. Одеський медичний журнал. 2018; 4(168): 39-45.
6. Коровай СВ. Особливості функціонального стану симпатoadреналової системи у жінок із загрозою невиношування вагітності. Український журнал медицини, біології та порту. 2018; 3(2): 78-83.
7. Коровай СВ. Вміст оксипроліну та глікозаміногліканів у сироватці

крові у жінок з невиношуванням вагітності на ранніх і пізніх термінах. Вісник проблем біології і медицини. 2018; 3 (145): 133-137.

8. Коровай СВ. Оцінка психічного статусу і поведінкових реакцій у жінок з передчасними пологамі у різні терміни вагітності. Український журнал медицини, біології та порту. 2018; 3, 4(13): 83-87.

9. Коровай СВ. Стан системи "гістамін-гістаміназа" у жінок із загрозою невиношування вагітності. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2018; 18(1): 57-61.

10. Korovay S. Evaluation of serotonin and hystamine exchange in women with premature in different terms of gestation. Galician medical journal. 2018; 25 (2), E201829. (індексовано у наукометричній базі Scopus).

11. Korovay S, Stetsenko S., Bondareva A. Antioxidant protection status and lipoperoxidation processes in women with premature birth in different terms of gestation. Georgian medical news. 2019; 2(287): 20-25. (індексовано у наукометричній базі Scopus)

12. Грищенко ОВ, Бобрицкая ВВ, Коровай СВ. Комплексная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза. Ліки України. 2014; 3-4: 52-55.

13. Коровай СВ, Стеценко СО, Бондарева АВ. Оцінка метаболізму нітрогену оксиду та системи ендотеліну-1 у жінок з невиношуванням вагітності на різних термінах. Експериментальна і клінічна медицина. 2019; 2 (83): 76-85.

14. Лахно ИВ, Коровай СВ. Актуальные вопросы прогнозирования и профилактики преждевременных родов. Health of woman. 2020; 1(147): 8–13.

15. Грищенко ОВ, Коровай СВ, Лахно ИВ. Патогенетичне обґрунтування методів профілактики передчасних пологів. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2021; 7: 21-29

16. Коровай СВ, Лахно ИВ. Підвищення ефективності прогнозування передчасних пологів. The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University, Series "Medicine». 2021; 42: 51-57

17. Грищенко ОВ, Коровай СВ, Лахно ІВ. Ефективність превентивних методів та їх комбінацій у профілактиці передчасних пологів. Проблеми безперервної медичної освіти та науки. 2021; 2(42): 18-21.

18. Лахно І, Коровай С. Стан автономної нервової регуляції плода у жінок з синдромом «короткої шийки». Репродуктивне здоров'я жінки. 2021; 4: 36–39. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2021.238160>

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

20. Korovay SV, Stetsenko SO, Bondareva AV. The “Proteinases – inhibitors of proteinases” system’s activity in women with prevention of pregnancy in early and long term. Український журнал медицини, біології та порту. 2018; 3, 7(16): 112-116.

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

Тези

22. Коровай СВ, Стеценко СО, Бондарева АВ. Вміст 17-оксикортикостероїдів у сечі жінок з невиношуванням вагітності. В зб.: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Актуальні проблеми експериментальної та клінічної біохімії». Харків, 12-13 квітня 2018 р. С.31. Тези

Патенти

23. Жуков ВІ, Висоцька ОВ, Порван АП, Коровай СВ, Пойменова АО, Чижик ОІ. Спосіб визначення пізніх передчасних пологів у вагітних : пат. на корисну модель 104158 Україна; ХНУРЕ. – 2016

24. Жуков ВІ, Висоцька ОВ, Порван АП, Коровай СВ, Макайда СВ, Стеценко ПІ. Спосіб визначення кінця вагітності у пацієнтів з ранніми передчасними пологами : пат. на винахід 114128 Україна; ХНУРЕ. – 2017

Інші публікації

25. Высоцкая ЕВ, Порван АП, Пойменова АА, Коровай СВ, Стеценко ПИ. Определение неблагоприятного исхода беременности с использованием дискриминантного анализа. Технологический аудит и резервы производства. 2015; 6/2(26): 13-16.

26. Коровай СВ, Порван АП, Печерська АІ, Стеценко ПІ, Макайда СВ. Метод визначення загрози передчасних пологів на ранніх стадіях вагітності. Системи обробки інформації. 2016; 1: 157-160.

ANNOTATION

Korovay S.V. The role of integrative systems and endothelial dysfunction in the pathogenesis of preterm birth and ways to prevent them. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences in specialty 14.01.01 - obstetrics and gynecology. Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2021; Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ministry of Health of Ukraine, 2021.

The aim of this study was to improve the course and outcome of pregnancy in women at risk of preterm birth by improving the prognosis and application of pathogenetically sound set of preventive and curative measures. To achieve this goal, a number of key issues were addressed: To identify the leading clinical and anamnestic risk factors for premature birth in the early (23-27 weeks) and late (28-36 weeks + 6 days) gestation; to assess the state of monoaminergic systems and glucocorticoid function of the adrenal cortex, to investigate the content of neuroactive amino acids in the blood plasma and behavioral reactions, to identify features of the state of the lymphocytic immune system; to assess the peculiarities of connective tissue metabolism, to study the state of the system "proteinase - proteinase inhibitors", to study the dynamics of antioxidant protection and lipoperoxidation, to assess endothelial function and angiogenic factors in women at risk of preterm birth, and to justify modeling late gestation; develop and implement

a differentiated set of measures to prevent premature birth depending on the results of forecasting.

The solution of the set purpose and tasks of research, realization of its program was carried out on three groups of women. Group I included 48 patients with risk of preterm birth, which ended in childbirth at 23-27 weeks. Depending on the gestational age, all pregnant women with the risk of prematurity had the following distribution: 23-25 weeks - 23 pregnant women (Ia subgroup); 26-27 weeks - 25 pregnant women (Ib subgroup). Group II involved 142 patients with risk of preterm birth in the period from 28 to 36 weeks, which, depending on the term of delivery were divided into subgroups: IIa - 38 people, 28-30 weeks; IIb - 48 people, 31-33 weeks; IIc - 56 people, 34-36 weeks. Group III included 291 women with a physiological course of pregnancy, which ended in childbirth without complications at 38-41 weeks. Diagnosis of preterm birth was performed in the presence of abdominal pain and structural changes of the cervix.

It is established that in women with premature birth at 23-36 weeks in relation to women with uncomplicated pregnancy and childbirth there is a marked decrease in functional activity and reserve capacity of the sympathoadrenal system, which indicates a failure of adaptation mechanisms aimed at maintaining pregnancy. In women with premature birth at 23-27 weeks, dysfunction of the sympathoadrenal system in comparison with women with the physiological course of pregnancy is characterized by excess activity of the nervous component over hormonal in its activities, accelerating the intensity of synthesis at the stage of DOPA-dopamine, decreased intensity of synthesis and synthesis and adrenaline; in women with preterm birth at 28-36 weeks - excess activity of the hormonal component over the nervous, accelerating the intensity of synthesis and secretion of dopamine and norepinephrine, reducing the intensity of synthesis at the stage of norepinephrine-adrenaline.

In women with risk of preterm birth at 23-25 weeks in relation to women with physiological pregnancy, which ended in childbirth without complications at 38-41 weeks, there is a depletion of functional activity of the stress-limiting

serotonergic system, which is confirmed by probable ($p < 0,001$) a decrease in plasma serotonin (by 36%) on the background of a constant level of urinary excretion of 5-OIOC and indicates a failure of adaptation mechanisms aimed at maintaining pregnancy. In women with risk of preterm birth at 26-27 weeks - there is a tension of functional activity of the stress-limiting serotonergic system, which is confirmed by a probable ($p < 0,001$) increase in plasma serotonin (by 69%) on the background of a probable ($p < 0,001$) decrease level of urinary excretion of 5-OIOK (49%). In women with risk of preterm birth at 28-36 weeks, there is an increase in the functional state of the serotonergic system, which is confirmed by an increase ($p < 0,001$) in plasma serotonin content (average 95%) on the background of a significant increase in urinary excretion of 5-OIOC (by 145%) and is likely to inhibit excessive excitation of stress-implementing systems. The revealed changes in the state of the serotonergic system in pregnant women indicate a violation of adaptation mechanisms and the possibility of promoting the development of premature birth and deterioration of the fetal state due to the property of serotonin to excite smooth muscle fibers of the vascular wall and uterus.

Women with risk of preterm birth at 23-27 weeks, in relation to women with physiological pregnancy develops inferiority of the blood system "histamine-histaminase", which is confirmed by a significant increase ($p < 0,001$) in the blood content of biogenic monoamine (8.5 times) against the background of a significant decrease in the activity of the enzyme of its inactivation (19.0 times). In women with risk of preterm birth that ended in childbirth within 28-30 weeks there is a probable ($p < 0,001$) increase in blood histamine concentration (by 241%) with a decrease in histaminase activity (by 93%) relative to control and the same dynamics of changes in most patients of the subgroup in relation to the range of reference values, which indicates some depletion of the system "histamine-histaminase" with signs of predominance of the synthesis of biogenic amine over its inactivation. In subgroups of women with late prematurity, which ended in childbirth at 31-33 and 34-36 weeks, a probable ($p < 0.001$) increase in blood

histamine levels (by 232% and 99%, respectively) with a decrease in histaminase activity on average by 70%) relative to control, but against the background of exceeding the upper value of the reference ranges for these indicators in most patients of the subgroups, which indicates the activation of both histamine synthesis and the process of its destruction and is generally adaptive.

In women with early and late risk of preterm birth, glucocorticoid function of the adrenal cortex increases, which is confirmed by an increase in the level of urinary excretion of 17-ACS and reflects the intensity of the stress-implementing link of the adaptation system.

Women with early risk of preterm birth - 23-27 weeks in relation to women with physiological pregnancy, which ended in childbirth without complications at 38-41 weeks, develops an imbalance between excitatory and inhibitory mechanisms with signs of lack of protective inhibition, which is confirmed by an increase content in blood plasma of glutamate (by 35%), aspartate (by 40%) against the background of a decrease in the content of GABA (by 50%) and glycine (by 80%). In women with late risk of preterm birth - 28-30 weeks, there is an imbalance with signs of lack of protective inhibition, which is confirmed by a slight incredible increase in plasma glutamate and aspartate on the background of a decrease in GABA (by 33%) and glycine (by 75%) . In women with late risk of preterm birth - 31-36 weeks, the imbalance between excitatory and inhibitory mechanisms is characterized by signs of inclusion of compensatory mechanisms of protective inhibition, which is confirmed by an increase in plasma GABA (by 50%) with increasing glutamate levels (by 43%), reduction of glycine levels (by 22%) and virtually unchanged aspartate levels.

Significant prevalence in women with risk of preterm birth in early and late terms in relation to women with physiological course of pregnancy excitation mechanisms over inhibition mechanisms, confirmed by an increase in the ratio $(\text{glutamate} + \text{aspartate}) / (\text{GABA} + \text{glycine})$, indicates a violation of adaptation mechanisms and the possibility of assistance development of premature birth and deterioration of the fetal condition due to involvement of the central mechanisms

of spastic reactions of the uterus. Changes in the state of neuroendocrine regulation in women with premature birth are closely intertwined with changes in behavioral responses, mental state and analytical and synthetic activities of the higher parts of the CNS.

In women with early and late risk of preterm birth in relation to women with a physiological course of pregnancy that ended in childbirth without complications at 38-41 weeks, there are changes in the functional activity of lymphocytes on activation markers with manifesting signs of increased cytotoxic CD3 + CD8 + lymphoids decrease in the immunoregulatory index CD4 + / CD8 +, capable of causing damaging reactions to the placenta and fetus. In women with risk of preterm birth at 23-30 weeks in relation to women with physiological pregnancy that ended in complications without complications at 38-41 weeks, there are immunological disorders in favor of activation of cytotoxic T lymphocytes (29%, $p < 0,001$) in the suppression of T-helpers (31%, $p < 0,001$) and the proliferative activity of B-lymphocytes (36%, $p < 0,001$). In women with late termination of pregnancy - 31-36 weeks, the activation of cytotoxic T-lymphocytes (40%, $p < 0,001$) occurs against the background of activation of T-helpers (23%, $p \leq 0,005$) and B-lymphocytes (50%). %, $p < 0,001$). Detected disorders in the immune system of women with premature birth in the early and late stages lead to changes in the immune response and compensatory-adaptive mechanisms, the detection and elimination of which will increase the likelihood of pregnancy.

In women with premature pregnancy, which ended in childbirth at 23-27 weeks, in relation to women with physiological course of pregnancy, which ended in childbirth without complications at 38-41 weeks, in the connective tissue is the predominance of catabolic processes over anabolic, which is confirmed increase in serum levels of total GAG (by 13%, $p = 0,0123$), simultaneous increase in the level of bound (by 29%, $p < 0,001$) and free (by 81%, $p < 0,001$) oxyproline on the background of decrease ($p < 0,001$) the ratio of their ratio by 30%. In women with late prematurity, which ended in childbirth at 28-36 weeks, in relation to women with physiological course of pregnancy there is a predominance of anabolic

processes over catabolic, as evidenced by a decrease in serum total GAG (10%, $p < 0,001$), a simultaneous increase in the level of bound (by 138%, $p < 0,001$) and free (by 38%, $p < 0,001$) oxyproline against the background of increasing ($p < 0,001$) the ratio of their ratio by 48%. The revealed changes in connective tissue metabolism in pregnant women indicate a violation of adaptive-compensatory mechanisms and the possibility of promoting the development of premature birth and deterioration of the fetal condition.

In women with preterm birth at 23-27 weeks in relation to women with physiological pregnancy that ended in complications without complications at 38-41 weeks, there is a violation of the dynamic balance between the activity of endogenous proteolytic enzymes and the content of their inhibitors, which is confirmed by probable ($p \leq 0,001$) by increasing the activity of neutrophil elastase by an average of 46% against the background of increasing plasma concentrations of $\alpha 1$ -antitrypsin by 36% and decreasing the concentration of $\alpha 2$ -macroglobulin by 30%. In women with risk of preterm birth at 28-36 weeks in relation to women in the control group, the change is less pronounced: the increase in neutrophil elastase is an average of 25% ($p < 0,001$) and plasma $\alpha 1$ -antitrypsin concentration of 21% ($p = 0,006$) with a decrease concentration of $\alpha 2$ -macroglobulin by 13% ($p = 0.142$). The most pronounced intensity of proteolytic processes in the direction of the predominance of proteinase activity was found in women with premature birth within 26-30 weeks, which is confirmed by a probable ($p 140,014$) relative to control increase in the ratio of neutrophil elastase to the sum of concentrations of $\alpha 2$ inhibitors -MG on average by 32%. Imbalance in the system of "proteinase-proteinase inhibitors" is one of the links in the pathogenesis of miscarriage and may contribute in combination with other complications.

In women at risk of preterm birth there is an imbalance in metabolic status with the development of hypoproteinemia, hypopuremia, hypocreatinemia, a significant decrease in the activity of aminotransferases, alkaline phosphatase with increased LDH activity, changes in the lipid spectrum.

In women with premature birth at 23-36 weeks there is an imbalance in the work of antioxidants of the first and second line of antioxidant protection, which provokes the generation of excess active forms of oxygen initiating lipoperoxidation processes with significant formation of malonic dialdehyde. In women with risk of preterm birth in the early 23-27 weeks in relation to women with the physiological course of pregnancy there is a tension in antioxidant protection with a significant increase in lipoperoxidation, as evidenced by a decrease in blood activity of SOD (34%), VG content (20%)) against the background of increased levels of CP (by 87%), dienes (by 30%), MDA (by 178%), OS (by 28%) with ambiguous changes in catalase activity (increased by 28% over a period of 23-25 weeks, decreased by 16% within 26-27 weeks). In women with risk of preterm birth in the late 28-36 weeks compared with women with physiological course of pregnancy there is the inclusion of compensatory reactions of antioxidant protection against the background of increased lipoperoxidation, as evidenced by increased blood activity of SOD (17%), GPO (24%)), the content of VG (18%), CP (117%), dienes (55%), MDA (106%), OS (18%) with a decrease in catalase activity (45%).

It was also found that women with risk of preterm birth in the early and late stages of endothelial dysfunction due to the imbalance between the production of vasoactive and angiogenic factors on the background of the predominance of prooxidant effects over antioxidant effects. In the early period there is a shift in regulatory effects towards vasoconstrictors, which is confirmed by a significant increase in serum concentrations of endothelin-1 (96%, $p < 0,001$), a decrease in eNOS activity (28%, $p < 0,001$) with increasing iNOS (32 %, $p < 0,001$), reducing the formation of stable metabolites of NO - nitrite / nitrate anions (by 39 and 47%, $p < 0,001$) with increasing the formation of active metabolites - S-HT (by 50%, $p < 0,001$). In the late period, metabolic transformations of NO and endothelin-1 synthesis are compensatory in nature, which in combination with other regulatory molecular cellular mechanisms allows to prolong pregnancy, although its course is characterized by the threat of termination: decrease in eNOS activity is 13% ($p =$

0,131), increased activity iNOS - 34% ($p < 0.001$), concentrations of S-HT - 25% ($p < 0.001$), nitrites / nitrates - 28 and 17% ($p < 0.001$), and endothelin-1 - 58% ($p < 0.001$). In addition, in the early and late stages, the angiogenic balance is disturbed towards antiangiogenic factors, which is convincingly confirmed by a decrease in the concentration of proangiogenic PlGF (on average by 67%, $p < 0.001$) against a significant increase in the concentration of antiangiogenic factor sFlt-1 (by 111%, $p < 0.001$). Increased expression of the sFlt-1 receptor in women with preterm birth inhibits the functional activity of PlGF, which leads to defective vascular remodeling in the placenta.

For the prediction of preterm birth, the simplest is the assessment of clinical and anamnestic indicators, which allows for a preliminary prognosis of preterm birth. For group I women with risk of preterm birth at 23-27 weeks. gestations were the most significant alcohol consumption (RR = 22,376; 95% CI 11,509-43,501); smoking (7,727; 95% CI 4,724-12,637); pregnancy complications - threat of miscarriage in the first trimester (8,849; 95% CI 5,025-15,585); early toxicosis (7,223; 95% CI 4,718-11,059) and placental insufficiency (1,846; 95% CI 1,396-2,441); premature birth (5,317; 95% CI 3,317-8,523). Quite a high risk was observed in the presence of extragenital diseases - from 3,168 to 5,007. In group II women, these factors were also important, but the relative risk was lower, and in some indicators (digestive diseases and artificial abortion) at this time of gestation, the relative risk was not statistically significant. Calculation of the values of diagnostic coefficients by the method of discriminant functions allowed to identify 6 significant factors and their canonical coefficients for determining the outcome of early pregnancy (urea, creatinine, total protein, iron, magnesium nitrate anions and LDH). When using the obtained discriminant function, the accuracy of the forecast was 95.6%, which indicates the sufficient efficiency of the proposed model. Also, two more informative markers were used to predict preterm birth: cervical shortening according to ultrasound cervicometry less than 30 mm, and the ratio of sFlt-1 / PlGF more than 50 um. from It turned out that the BP of preterm birth in patients with positive results of biophysical and biochemical markers of

preterm birth was 8,134 (95% confidence interval - 3,844-17,213). At the same time, the same sensitivity of 97.7% and specificity of 97.7% were noted. This testified to the high accuracy of this screening technique.

Further tactics are determined by the results obtained as a result of forecasting - with a high probability of premature birth requires treatment and prevention. The greatest effectiveness was found in the combined use of cerclage and intravaginal progesterone, which allowed to prolong the pregnancy to 37-41 weeks. in 50% of cases, reduce the incidence of early preterm birth to 21% and late preterm birth to 29%. The combined use of cerclage and pessary was less effective - early and late preterm birth occurred more often - 30%. Isolated application of the proposed methods proved to be less effective, but these differences turned out to be statistically insignificant ($p > 0.05$ according to the criterion χ^2), so we can only talk about the tendency to increase the effectiveness of prevention by combined methods.

Thus, the conducted research allowed to identify the leading links in the pathogenesis of preterm birth, clinical and anamnestic risk factors and prediction models based on laboratory and instrumental indicators. Their use helps to identify women at high risk of preterm birth and timely use pathogenetically sound methods of their prevention and in almost half of cases to prolong pregnancy to 37-41 weeks. gestation.

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

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	25
ВСТУП	27
РОЗДІЛ 1	
СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ПАТОГЕНЕЗУ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ ТА ЇХ ПРОФІЛАКТИКИ	35
1.1. Фактори ризику передчасних пологів.....	35
1.2. Стан інтегративних систем підтримання гомеостазу та функцій ендотелію при вагітності та їх порушення при невиношуванні ..	48
1.3. Сучасні методи діагностики, прогнозування та профілактики передчасних пологів	70
РОЗДІЛ 2	
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	77
2.1. Матеріали дослідження	77
2.2. Методи дослідження	79
2.3. Статистична обробка отриманих результатів	89
РОЗДІЛ 3	
КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНІ ФАКТОРИ РИЗИКУ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ	92
РОЗДІЛ 4	
СТАН ПРОЦЕСІВ НЕЙРОЕНДОКРИННОЇ РЕГУЛЯЦІЇ У ЖІНОК З ПЕРЕРИВАННЯМ ВАГІТНОСТІ В РІЗНІ ТЕРМІНИ.	102
4.1. Стан моноамінергічних систем	102
4.2. Оцінка глюкокортикоїдної активності кори надниркових залоз.....	115
4.3. Вміст збуджувальних і гальмівних амінокислот у плазмі крові та психичний статус вагітних.....	117
РОЗДІЛ 5	
ІМУНОМЕТАБОЛІЧНІ ЗМІНИ У ЖІНОК З ПЕРЕДЧАСНИМИ ПОЛОГАМИ В РІЗНІ ТЕРМІНИ ГЕСТАЦІЇ.....	131

5.1. Імунологічні зміни в обстежених вагітних	131
5.2. Стан метаболізму компонентів сполучної тканини	135
5.3. Активність системи «протеїнази-інгібітори протеїназ»	139
5.4. Стан антиокислювального захисту та процесів ліпопероксидації.	143
5.5. Особливості метаболічного статусу жінок.....	151
РОЗДІЛ 6	
ОЦІНКА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ У ЖІНОК З ПЕРЕДЧАСНИМИ ПОЛОГАМИ У РІЗНІ ТЕРМІНИ ГЕСТАЦІЇ.....	163
6.1. Оцінка метаболізму нітрогену оксиду та продукції ендотеліну-1.....	163
6.2. Вміст ангіогенних факторів	169
РОЗДІЛ 7	
ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ	174
РОЗДІЛ 8	
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	184
ВИСНОВКИ.....	232
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	236
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	237
ДОДАТКИ.....	284

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АсАТ	– аспартатамінотрансфераза
АлАТ	– аланінамінотрансфераза
$\alpha 1$ -АТ	– $\alpha 1$ -антитрипсин
$\alpha 2$ -МГ	– $\alpha 2$ -макроглобулін
ВГ	– відновлений глутатіон
ГАГ	– глікозаміноглікани
ГАМК	– гама-аміномасляна кислота
ГПО	– глутатіонпероксидаза
ДОФА	– діоксифенілаланін
$\alpha 2$ -МГ	– $\alpha 2$ -макроглобулін
КФК	– креатинфосфокіназа
ЛДГ	– лактатдегідрогеназа
ЛФ	– лужна фосфатаза
МДА	– малоновий діальдегід
ТАГ	– триацілглицерол
ЦП	– церулоплазмін
CI	– довірливий інтервал
NO	– оксид азоту
NOS	– NO-синтаза
iNOS	– індуцибельна ізоформа NO-синтази
eNOS	– едотеліальна ізоформа NO-синтази
PlGF	– placental growth factor (плацентарний фактор росту)
RR	– відносний ризик
sFIt-1	– fms-подібна тирозинкіназа
S-NT	– S-нітрозотіоли
5-OIOK	– 5-оксиіндолоцтова кислота
17-ОКС	– 17-оксикортикостероїди

ОШ	– основи Шиффа
СОД	– супероксиддисмутаза
ПП	– передчасні пологи
ЦНС	– центральна нервова система
МЕ	– медіана
$Q_{25, 75}$	– 25-й, 75-й квартиль

ВСТУП

Актуальність теми дослідження.

Актуальною медико-соціальною та демографічною проблемою людства є передчасні пологи (ПП), які відбуваються більш ніж у 10% вагітних [302]. Частота цієї патології в Україні сягає 5% без тенденції до зниження [41; 73]. ПП відносять до «великих акушерських синдромів, які є основною причиною перинатальних втрат та інвалідизації дітей раннього віку [70; 202]. Незважаючи на досить тривале вивчення факторів ризику та причин розвитку ПП, патогенетичні механізми залишаються ще не повністю розкритими.

За сучасними поглядами, складність патогенезу передчасного переривання вагітності пов'язана з його мультифакторною природою [41; 358]. Серед значущих медичних факторів ризику передчасних пологів звичайно виокремлюють: хромосомні аномалії та генні мутації [69; 179], генетичну схильність [307; 320; 432], уrogenітальні інфекції [19], ендокринні та імунні зміни [53; 153], патологічні стани статевих органів [10], істмико-цервікальну недостатність [75; 203]. До суттєвих факторів ризику передчасних пологів відносять також психо-емоційний стрес, паління, вживання наркотичних засобів, низький соціально-економічний рівень, несприятливі умови праці тощо [14; 346].

З огляду на вище наведене симптомокомплекс переривання вагітності у більшості випадків спровокований не однією причиною, а поєднанням різних факторів, дія яких на кінцевому етапі реалізується на рівні ЦНС через чисельні метаболічні взаємозв'язки, де важлива роль відводиться біогенним моноамінам, нейроактивним амінокислотам, глюкокортикоїдам. Останні включаються, насамперед, у процеси компенсаторно-адаптаційного характеру, що необхідно для забезпечення нормального перебігу вагітності та підготовки організму жінки до пологів [63; 225]. Особливу увагу дослідників привертають імунологічні аспекти вагітності [88; 266; 293; 356].

Процеси нейрогуморальної регуляції так чи інакше є інтегрованими з імунними для забезпечення захисту плода від відторгнення материнським організмом. Вважається, що порушення цієї інтеграції, особливо з боку імунної системи, є найбільш ранньою ознакою несприятливих змін в організмі вагітної жінки [231; 304]. Але протиріччя у поглядах на характер порушень нейро-імунно-ендокринної регуляції при невиношуванні вагітності вимагають проводити подальші дослідження у цьому напрямку.

Не менш важливими при перериванні вагітності вважаються метаболічні зміни, в яких важлива роль відводиться активації ліпопероксидації, порушенню білково-ліпідного обміну, процесів клітинної проліферації [196; 324; 337] та метаболізму сполучної тканини [3; 76; 234]. Оскільки значна частина патологічних станів при вагітності опосередкована судинним компонентом, актуальним також є вивчення функціонального стану ендотелію. Дисфункція ендотелію може зумовити неповноцінність ангиогенезу на етапі плацентації та забезпечення адекватної відповіді на синтез ангиогенних факторів іншими джерелами, перш за все, трофобластом [50; 202; 238; 359].

Складність патогенезу ПП обумовлює відсутність загальноприйнятих схем їх попередження. На цей час запропоновано різноманітні методи їх прогнозування на підставі аналізу клініко-анамнестичних і інструментальних показників та біомаркерів [70; 76; 284; 309; 400], але досі немає жодного маркера, що володіє достатньою чутливістю та специфічністю для надійного прогнозу ПП [381]. Це пояснює чисельність запропонованих методів профілактики ПП та розбіжності в оцінці їх доказовості та ефективності [52; 76; 405; 423].

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

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках планової науково-дослідних робіт кафедри перинатології, акушерства та гінекології Харківської медичної академії післядипломної освіти 1. «Вивчення дії патогенетичних факторів ушкодження репродуктивної системи жінок на структуру перинатальних втрат і гінекологічну захворюваність і розробка нових терапевтичних заходів, спрямованих на збереження здоров'я нації» (номер держреєстрації 0111U002865), а автор є її співвиконавцем. 2. «Система прогнозування, діагностики і профілактики надбаних та наслідуваних факторів акушерсько-гінекологічних ускладнень з урахуванням особливостей сполучної тканини, нейроендокринно-обмінних порушень, інфектологічних уражень і гемостазу» (номер держреєстрації 0116U002865). Автор – співвиконавець теми.

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

Завдання дослідження:

1. Визначити провідні клініко-анамнестичні фактори ризику передчасних пологів у ранній (23-27 тиж.) та пізній (28-36 тиж. + 6 дн.) терміни гестації.
2. Оцінити стан моноамінергічних систем та глюкокортикоїдної функції кори надниркових залоз у жінок із загрозою передчасних пологів.
3. Дослідити вміст у плазмі крові нейроактивних амінокислот та поведінкові реакції у жінок із загрозою передчасних пологів.
4. Виявити особливості стану лімфоцитарної ланки імунітету у жінок із загрозою передчасних пологів.
5. Оцінити особливості метаболізму сполучної тканини та стан системи «протеїнази-інгібітори протеїназ» у жінок із загрозою передчасних пологів.
6. Оцінити стан процесів ліпопероксидації та антиокислювального захисту у жінок із загрозою передчасних пологів.

7. Виявити особливості метаболічного статусу у жінок з передчасними пологами.

8. Оцінити ендотеліальну функцію та ангіогенні фактори у жінок із загрозою передчасних пологів.

9. Обґрунтувати математичну модель прогнозування передчасних пологів в ранні та пізні терміни гестації.

10. Розробити та впровадити диференційований комплекс заходів для попередження передчасних пологів залежно від результатів прогнозування.

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

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

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

Наукова новизна одержаних результатів.

Автором розширено уявлення про різноманіття факторів ризику передчасних пологів з визначенням значимості окремих клініко-анамнестичних показників.

Проведені дослідження поглиблюють існуючі уявлення щодо патогенезу передчасних пологів, розкривають нові аспекти ролі інтегративних систем та пов'язаних з ними метаболічних процесів і ендотеліальної функції на різних термінах гестації.

Встановлено, що у вагітних із загрозою передчасних пологів виникає напруженість нейроендокринної регуляції гестаційного процесу із розвитком зриву компенсаторно-адаптаційних реакцій, що підтверджується динамікою

змін вмісту моноамінів симпатoadреналової системи – дофаміну, норадреналіну, адреналіну та їх попередника ДОФА, серотонінергічної системи – серотоніну та 5-оксиіндолоцтової кислоти, системи «гістамін-гістаміназа», показника глюкокортикоїдної функції кори надниркових залоз – 17-оксикортикостероїдів.

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

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

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

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

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

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

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

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

Практичне значення одержаних результатів.

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

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

Запропоновані методи прогнозування з визначенням жінок зі збільшеним ризиком передчасних пологів та застосування обґрунтованого комплексу заходів для попередження передчасних пологів дозволили пролонгувати вагітність у 41% жінок із загрозою передчасних пологів.

Теоретичні положення дослідження та практичні рекомендації впроваджено в роботу акушерських відділень Харківського міського перинатального центру, у педагогічний процес кафедри перинатології, акушерства та гінекології та кафедри акушерства та гінекології №2 Харківської медичної академії післядипломної освіти

Особистий внесок здобувача.

Дисертаційна робота є самостійною працею автора. Дисертантом особисто обрано тему, визначено мету, завдання, програму досліджень, сформовано групи жінок, проведено статистичне опрацювання, аналіз та узагальнення отриманих результатів, сформульовано висновки та практичні рекомендації. У дисертації використано власні наукові публікації, у тому числі написані у співавторстві. У дисертаційній роботі не використовувалися ідеї або розробки, які належать співавторам публікацій.

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

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

Структура і обсяг дисертації. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів досліджень, п'ятих розділів з результатами власних досліджень, розділу з аналізом та узагальненням результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Матеріали дисертації викладено на 298 сторінках комп'ютерного тексту, ілюстровано 39 таблицями і 18 рисунками. Список використаних джерел включає 442 найменувань, з яких 273 кирилицею та 169 латиницею, який викладено на 46 сторінках.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ПАТОГЕНЕЗУ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ ТА ЇХ ПРОФІЛАКТИКИ

1.1. Фактори ризику передчасних пологів

Аналіз епідеміологічних даних свідчить про досить високу актуальність передчасних пологів (ПП), які негативно впливають на здоров'я матері та дитини [41; 73; 245; 368, 414]. До передчасних відносять пологи, що наступили в терміні вагітності від 22 до 36 тижнів і 6 днів (154-259 днів), починаючи з першого дня останньої нормальної менструації при регулярному менструальному циклі, при цьому маса тіла плода становить від 500 до 2500 г. Передчасно народжені діти становлять групу високого ризику за частотою захворюваності. Незважаючи на значні зусилля наукового та практичного акушерства, частота ПП за останнє десятиліття не має тенденцію до зниження.

Останнім часом ПП розглядають як синдром, який може бути спровокованим цілою низкою різноманітних факторів [327]. У літературних джерелах зустрічається опис ПП як «великого акушерського синдрому» з вагомим генетичним, у першу чергу, материнським внеском [240]. Але значна роль у розвитку ПП у жінок відводиться й соціально-біологічним факторам, серед яких особливе місце займає хронічний стрес, низький рівень життя, шкідливі звички, вік, акушерський анамнез, соматичні захворювання, порушення харчування [164; 332; 346; 370].

До механізмів ПП звичайно відносять: спонтанні ПП внаслідок регулярної пологової діяльності при цілому плодовому міхурі (40-50 %) або її відсутності при відходження навколоплідних вод (25-40 %); індуковані ПП, пов'язані з достроковим розродженням в плановому порядку або за материнськими (зокрема, тяжкі екстрагенітальні захворювання, ускладнення вагітності – відшарування плаценти, розрив матки, тяжка

пreekлампсія/еклампсія тощо) та плодовими (прогресуюче погіршення стану, антенатальна загибель) показаннями [207].

Причини ПП надзвичайно різноманітні, часто має місце поєднання декількох етіологічних факторів і численних факторів ризику [163; 232]. Звідси сформувалась точка зору стосовно мультифакторного характеру ПП. Саме останнє, а також високий поліморфізм клінічних проявів ускладнює диференційовану діагностику та прийняття рішення щодо тактики ведення пологів, внаслідок чого кількість ускладнень та несприятливих результатів збільшується в кілька разів [7].

Як правило, спонтанні ПП ґрунтуються на взаємодії різних факторів, що закінчується змінами скорочувальної активності матки та народженням дитини в термін до 37 тижнів, їх предиктори у більшості випадків змінюються залежно від гестаційного терміну, соціально-економічних факторів [367].

У літературі зустрічається умовний розподіл факторів ризику ПП на керовані та некеровані [198]. Так до керованих відносять: паління, наркозалежність, недоступність антенатальної допомоги, генітальні інфекції, бактеріурію, анемію, стрес, тяжку інтенсивну працю, короткий інтергенетичний інтервал. До некерованих факторів ризику відносять ПП в анамнезі, цервікальний фактор, міому матки, багатопліддя та багатоводдя, кровотечі, відкриття маткового вічка більше 2 см, вік менше 18 та більше 40 років, дефіцит харчування, бідність. Незважаючи на багатофакторну залежність, у частини ПП обґрунтувати явну причину буває досить складно.

Існує інший підхід до розподілу факторів ризику розвитку ПП [331]:

1) фактори, що належать до минулих вагітностей та/або перенесених оперативних втручань (одні та більше ПП в анамнезі, один і більше пізніх викиднів, два та більше медичних абортів, більше чотирьох пологів, конізація або ампутація шийки матки);

2) фактори, що належать до даної вагітності (багатоплідна або індукована вагітність, вік менше 18 або більше 35 років, низький соціально-

економічний рівень життя, стресові ситуації, алкогольна, нікотинова або медикаментозна залежність);

3) фактори, що сприяють розвитку ПП при даній вагітності (цервіко-вагінальна інфекція, маткові кровотечі, інфекція сечовивідних шляхів, багатоводдя, тяжка форма цукрового діабету, тяжка екстрагенітальна патологія, гіпертермія, хірургічні втручання, травми тощо).

Іноді при формуванні груп вагітних жінок відокремлюють материнські фактори ризику ПП та плодові [72; 91]. Звичайно до материнських факторів відносять гінекологічні захворювання, обтяжений акушерський анамнез, індуковану вагітність, екстрагенітальні захворювання, хірургічні втручання під час вагітності (особливо на органах черевної порожнини), спадковість, стрес, низький соціальний рівень життя та матеріально-побутових умов, шкідливі звички, важкі фізичні навантаження, занадто молодий та похилий вік. Плодовими факторами ризику ПП звичайно вважаються внутрішньоутробне інфікування плода, багатопліддя та багатовіддя, передлежання та відшарування плаценти, тазове передлежання плода. Сполучення материнських і плодових факторів ризику найбільш часто виникає після лікування безпліддя, що збільшує ризик спонтанних та індукованих ПП [342].

До найбільш розповсюджених причин невиношування вагітності відносять вірусні та бактеріальні інфекції [157; 211; 378]. На ранніх термінах вагітності первинне інфікування може призвести до пошкодження ембріону, несумісне з життям [197]. Є дані стосовно того, що у жінок зі звичним невиношуванням поза вагітністю у 50-70 % випадків гістологічно вирифікують хронічний ендометрит, а в 60-87 % випадків визначають персистенцію в ендометрії умовно патогенних мікроорганізмів [212]. При цьому достовірно частіше виявляється змішана персистентна вірусна інфекція у жінок зі звичним невиношуванням вагітності, ніж у жінок з необтяженим акушерським анамнезом. Взагалі безсимптомна персистенція

бактеріальних і вірусних інфекцій в організмі жінки спричиняє ураження ендометрію, що призводить, у свою чергу, до переривання вагітності [183].

Виявлено [115], що при передчасному розродженні в послідах у більшості випадків відзначаються ознаки висхідної амніотичної інфекції, що, на думку авторів, можна розглядати як одну з провідних причин невиношування. Суттєву роль може відігравати й гематогенна інфекція. З цього приводу, для верифікації інфекційних причин ПП важливим та інформативним є морфологічне дослідження плаценти.

До найбільш вивчених факторів ризику ПП належить бактеріальний вагіноз [102]. Дослідженнями S. Cauci (2011) встановлено, що у зразках вагінальної рідини відмічаються високі показники у першому триместрі активності специфічного ферменту сіалідази, який синтезується мікроорганізмами, відповідальними за розвиток бактеріального вагінозу, що, на думку автора, можна вважати скринінговим маркером ризику ПП [300].

Деякі автори [32; 395; 427] відмічають, що порушення розвитку плаценти на ранніх термінах вагітності, викликані запальною відповіддю на збудник інфекційної природи, може призводити до формування плацентарного оксидативного стресу, який може спровокувати невиношування вагітності та ПП.

У літературі наводяться дані щодо впливу інфекційних агентів в різні терміни вагітності [14; 204], узагальнення яких свідчить, що однією з основних причин ПП та пізніх викиднів є антенатальне інфікування.

Останнім часом неухильно зростає відсоток жінок з хронічними запальними захворюваннями органів малого тазу [216]. Недостатньо ефективні терапевтичні заходи не забезпечують повної елімінації збудників з організму, що спричинює періодичні рецидиви та хронізацію запального процесу в органах малого тазу, що також викликає цілий ряд акушерських та перинатальних ускладнень, у тому числі й загрозу невиношування вагітності, мимовільні аборти, плацентарну недостатність [258].

За висновком дослідників [210] вагінальні та уrogenітальні інфекції так чи інакше викликають зміни імунного статусу організму вагітної жінки у бік переважання прозапальної складової імунологічних реакцій, на тлі чого порушуються процеси плацентації, кровообігу з наступним припиненням росту плода або ПП.

На даний час існує точка зору щодо відхилень у перебігу вагітності та розвитку ПП з позиції млявоплинного мікробного запалення у порожнині матки на основі досліджень мікробіоценозів плаценти та амніотичних вод [98].

До факторів розвитку ПП інфекційного генезу, що реалізує запальний процес, відносять цитокіни [375; 383; 396; 407]. Слід відзначити, що система цитокінів відіграє важливу роль у регулюванні в ендометрії запальних реакцій та міжклітинних взаємодій, що обмежує інвазію трофобласта [83]. У разі хронічного запального процесу, включаючи й аутоімунні, кількість прозапальних цитокінів значно підвищується, одним із наслідків цього є активація протромбінази, що зумовлює тромбози, інфаркти трофобласта та його відшарування, формування первинної плацентарної недостатності [1].

За спостереженнями І.В. Каліновської та Л.В. Герман (2013) одним із основних факторів розвитку первинної плацентарної недостатності є зростання вмісту в крові прозапальних цитокінів (IL-2) і зменшення рівня протизапальних цитокінів (IL-4) [94]. Відповідно до інших даних, у вагітних жінок з уrogenітальною інфекцією вірусної та змішаної етіології може виникнути порушення балансу синтезу цитокінів у бік підвищення в сироватці крові рівня IL-1 β на тлі зниження рівня рецепторного антагоніста IL-1, що корелює із загрозою переривання вагітності та розвитком ПП [51].

Виявлено, що на характер перебігу імунної відповіді, зокрема через рівень продукції закодованих білків, можуть суттєво впливати відмінності в генах, які контролюють захисні реакції організму. У зв'язку з цим, останнім часом увагу фахівців привертає функціональний поліморфізм генів цитокінів, так як саме ці білки вносять найбільший внесок в регулювання імунітету

[328]. Чисельні дослідження зарубіжних авторів підтверджують суттєвий внесок поліморфізму генів цитокінів у розвиток ПП. Так за даними Q.Zhu та співавт. (2014), поліморфізми одиночних нуклеотидів (SNP) генів цитокінів різняться між різними географічними регіонами та різними расами, з цього приводу різні групи населення можуть мати різні фактори ризику ПП [442]. Визначено, що SNP визначають сприйнятливість до запалення, що, у свою чергу, впливає на ризики, пов'язані з репродукцією.

За висновками [383], різні показники ПП в різних етнічних групах можуть бути результатом генетично опосередкованої різної реакції цитокінів на інфекції. Доведено, що збільшення рівня материнської активності IL-1 β і IL-6 та низького рівня IL-10 пов'язано з розвитком ПП. Виявлено, що поліморфізм генів IL-4 (VNTR нітрон 3) та IL-6 (rs 1800795) у жінок чинить вплив на розвиток раннього мимовільного переривання вагітності [54].

Досить широко вивченим є взаємозв'язок між SNP ФНП- α та ПП. Наприклад, у разі заміни в промоторній ділянці гена ФНП- α в позиції 308 аденіну на гуанін відбувається підвищення продукування цього цитокіну, наслідком чого є аномальний перебіг запального процесу. За дослідженнями [339], наявність такої алелі незалежно від гомо- або гетерозиготності, збільшує ризик ПП майже в два рази, а при сполученні з бактеріальним вагінозом – майже в шість разів.

У літературі відзначаються дослідження, в яких доведеним є взаємозв'язок при ПП наявності поліморфізму генів ФНП- α -308, IL1 β +3953/3954, IL6-174 з гістологічно верифікованими ознаками запалення та підвищеною кількістю прозапальних цитокінів [165]. Але за аналізом [366] вірогідний зв'язок між одонуклеотидним поліморфізмом гена ФНП- α -308 та ПП є відсутнім.

У дослідженнях R. Menon та співавт. [365] з виявлення взаємозв'язку поліморфізму генів IL1RA, IL6, IL10 з концентраціями в амніотичній рідині та терміном пологів у двох популяціях жінок - афро-американській та європейській, визначено, що рівні цитокінів IL1RA та IL10 взаємопов'язані з

поліморфізмом генів в обох популяціях, але найбільш виражено у випадку концентрації IL1RA у афро-американській, тоді як серед європейської – у випадку IL10. При цьому рівень цитокінів в амніотичній рідині виявився пов'язаним як з генетичними особливостями, так й з ПП лише у афро-американській популяції, тоді як в європейській цього не спостерігалось.

За даними Федотовської О.І. [240], роль поліморфізму генів цитокінів у розвитку передчасної пологової діяльності залежить від терміну вагітності: у термін 22-27 тижнів найбільш значущими є алель С гена IL1R1, алель гена G і генотип G/G гена IL6, алель А і генотип А/А и А/С гена IL10, а у випадку 28-36 тижнів – алель С гена IL12B.

Взагалі у літературі зустрічаються неоднозначні, а іноді й суперечливі, дані досліджень взаємозв'язку між поліморфізмом генів цитокінів та ризиком ПП. На думку фахівців [165] це можна пояснити декількома факторами, зокрема, тісним зв'язком поліморфізмів з іншими прилеглими функціональними змінами гена, існуванням ген-взаємодій, які визначають клінічні прояви; етнічною різноманітністю та іншим.

Останнім часом все більше науковців схиляються до генетичного фактору ризику ПП [287; 314; 361; 382; 393; 406; 416; 425; 430]. З цього приводу фахівцями США розроблено окрему базу даних ПП з метою упорядкування роботи з набором генів та генетичних варіантів, які можуть бути втягненими в розвиток ПП [144].

Серед факторів ризику ПП фахівці називають також хромосомні аномалії плода [329]. У пацієнток зі звичним невиношуванням вагітності значні структурні аномалії каріотипу зустрічаються в 9-10 разів частіше, ніж в популяції [417].

Окремо слід зазначити, що учасниками тяжких запальних захворювань (зокрема, хоріоамніоніту), неспецифічних інфекційних захворювань піхви, в тому числі явищ дисбіотичних станів статевих шляхів, що характеризуються безсимптомним перебігом, є не тільки цитокіни, а також цитоплазматичні металопротеїнази, простагландини, які реалізують свою дію через певні

рецептори [144]. До останніх, зокрема, відносяться розпізнавальні рецептори PRR (pattern recognition receptors), які розрізняють чужорідні структури речовин, реагують на продукти оксидативного стресу, у зв'язку з чим наслідки гіпоксії та оксидантне пошкодження тканин розглядається як етіологічний фактор ПП.

Результати численних досліджень, проведених в різних країнах, свідчать про значну генетичну гетерогенність різних популяцій, що необхідно враховувати при аналізі генотипічно-фенотипичних асоціацій [320; 434]. З одного боку, частота зустрічальності певних генотипів відрізняється у жінок різних етнічних груп, а з іншого боку доведено, що один і той же алель може бути асоційований з протилежними біомолекулярними ефектами у жінок різних етнічних груп. [334].

За даними Gomez та співавт. [328] при певному алельному варіанті генів цитокінів на тлі навіть безсимптомного бактеріального вагінозу ПП відбуваються вірогідно частіше, ніж у жінок з аналогічним генотипом, але у відсутності вагінозу.

До основних факторів мимовільного абортів відносять також дисбаланс фетоплацентарного комплексу [14; 90]. Саме високий рівень перинатальної та дитячої захворюваності на тлі загрози ПП визначається високою частотою плацентарної недостатності.

За даними К.Т. Синаташвілі [218] ПП, що розвиваються на тлі плацентарної недостатності, характеризуються зниженням матково-плацентарного та плодового кровотоку, зменшенням органометричних параметрів плаценти, вираженими змінами структури плаценти та судинного русла, мікроциркуляції, ознаками перенесених запальних процесів та передчасного дозрівання плаценти. Автором доведено, що материнськими факторами ризику при цьому є вік понад 30 років, несприятливий економічний стан в родині, бактеріальні та вірусні інфекції – кольпіт, гострі вірусні інфекції, що передаються статевим шляхом, хронічний пієлонефрит, патологія матки та придатків, ускладнення вагітності плацентарною

недостатністю, гестозом, анемією, тоді як плодовими факторами є гіпоксія, гіпотрофія, внутрішньоутробна інфекція.

До причин невиношування вагітності відносять також й анатомічні аномалії з частотою коливання у діапазоні 1-3 %, зокрема, вроджені аномалії розвитку матки та набуті анатомічні дефекти у вигляді сідлоподібної та дворогої матки, міоми матки, поліпа ендометрію, внутрішньоматкових синехій, перегородок [412; 424]. У таких випадках механізм ПП найчастіше пов'язаний з невдалою імплантацією плодового яйця, порушенням васкуляризації та рецепції ендометрію [431].

До причин невиношування вагітності відносить також значення неповноцінності шийки матки, зокрема її внутрішнього вічка [221].

Досить значна кількість інформації присвячена таким факторам невиношування вагітності як гестоз, аномалії положення плода, багатопліддя, порушення прикріплення плаценти та передчасне відшарування у разі її нормального або низького розташування, передчасне виливання навколоплідних вод [73; 188; 341]. За даними деяких авторів [16; 109; 206] розповсюдженість передчасного виливання навколоплідних вод становить 5-20 %, ними супроводжується до 30-40 % ПП.

Багатопліддя є одним із важливих факторів, що може підвищувати ризик ПП майже в 10 разів порівняно з одноплідною вагітністю [207].

Завершення вагітності ПП звичайно очікується у жінок з високими психоемоційними навантаженнями. При цьому вагітність виступає як додатковий стресовий фактор, на який реагують відповідно до своїх індивідуальних особливостей [208].

Доведено, що ризик ПП суттєво підвищується після 35 років, збільшуючись з 9-10 % в 20-24 роки до 70-75 % після 45 років [362]. За даними [377], обтяження вагітності ПП та народження дітей з низькою масою тіла визнається вірогідно частіше у вікових жінок. Деякі автори ризик спонтанних абортів пов'язують з чоловічим віком внаслідок збільшення

частоти хромосомних аномалій в сперматозоїдах, що сприяє збільшенню хромосомних порушень у плода [420].

Чисельними спостереженнями доведений зв'язок активного та пасивного паління жінок під час вагітності з порушенням їх репродуктивної функції. Паління пов'язано з підвищенням у жінок рівня фолікулостимулюючого гормону та зниженням рівня естрогенів та прогестерону, крім того у вагітних паління порушує трансформацію спіральних артерій, викликає стовщення ворсинчастої оболонки при формуванні плаценти, що призводить до викиднів або ПП [248].

Встановлена пряма залежність передчасного переривання вагітності від професійної спрямованості пацієнток, характеру праці та наявності її шкідливих умов [14; 164]. Свій внесок у розвиток спонтанних ПП вносять такі особливості способу життя як надмірна фізична активність, тривале перебування у положенні стоячи, постійні стреси [373].

На ризик звичного невиношування вагітності мають вплив також аліментарні фактори [45; 59; 61; 108; 441]. Недотримання жінками принципів раціонального харчування може призвести до збільшення частоти ускладнень вагітності (зокрема, невиношування, прееклампсії, анемії), затримці внутрішньоутробного розвитку плода та патології новонароджених [14; 237]. За даними R. Abdel-Raoufabdel-Aziz Afifi та співавт. [274] ризик невиношування вагітності у жінок з анемією становить близько 66 %. Вживання жирної їжі, надмірна маса тіла є пов'язаними з розвитком запалення та, як наслідок, оксидативним стресом, що у кінцевому результаті призводить до ендотеліальної дисфункції та невиношування вагітності [398].

Доведено, що у жінок з одним викиднем в анамнезі перебіг наступної вагітності відбувався на тлі емоційної стійкості, психологічної стабільності та впевненості в успішному результаті вагітності, тоді як жінки зі звичним невиношуванням в анамнезі у більшості випадків не можуть охарактеризувати свій емоційний стан, у них досить часто виникають депресивні розлади [380]. Депресивні розлади, особливо у поєднанні з

палінням, артеріальною гіпертензією, вживанням психотропних речовин, також належать до вагомих факторів несприятливого перебігу вагітності, причому інтенсивність такого поєднання особливо залежить від ступеня депресивного стану, соціально-економічного статусу жінок [266].

За спостереженнями [207; 344], у випадку вагітності плодом чоловічої статі близько 55 % пологів є передчасними, що асоціюється з більш високим ризиком летальних випадків порівняно з вагітністю плодом жіночої статі.

Ризик акушерських ускладнень, а звідси й індукованих ПП, особливо збільшується на тлі таких соматичних захворювань матері як цукровий діабет, ожиріння, артеріальна гіпертензія [261]. За регресійним аналізом, проведеним М. Metwally et. al [369], підвищення індексу маси тіла є другим за значущістю після віку фактором ризику ПП. За даними [289] перевищення діапазону значень індексу маси тіла 28-30 кг/м² – суттєво підвищує ризик спонтанного переривання вагітності. Крім цього, ризик невиношування вагітності суттєво збільшується у жінок з анемією [274].

Суттєвим фактором ПП є розвиток у плацентарній тканині вільнорадикальних процесів, які викликають пошкодження структури та порушення проникності клітинних мембран [281].

До групи високого ризику ПП відносять пацієнток із захворюваннями серцево-судинної системи (вроджені та набуті вади серця, магістральних судин, вегето-судинна дистонія), хронічними захворюваннями нирок (пієлонефрит, гломерулонефрит), гіпоксичними станами, порушеннями метаболічних процесів, що викликає виникнення ряду ускладнень вагітності (фетоплацентарна недостатність, гестоз та ін.) [141]. Також з підвищенням ризику ПП пов'язують захворювання пародонту [330].

Доведено, що для пацієнток зі звичним невиношуванням вагітності в анамнезі причини ПП відрізняються залежно від кількості вагітностей. Так хронічна внутрішньоматкова інфекція, тяжка преєклампсія, недиференційована дисплазія сполучної тканини, синдром затримки внутрішньоутробного розвитку плода є причинами звичного невиношування

вагітності, а ПП в анамнезі, захворювання серцево-судинної системи, передлежання плаценти та тяжка преєклампсія – вторинного звичного невиношування [17].

За даними ретроспективного аналізу, проведеного М.Л. Аряєвим та співавт. [9], статистично значущими факторами ризику ПП виявились маткові кровотечі, істмікоцервікальна недостатність (ІЦН), плацентарна дисфункція, інфекції різної етіології та локалізації, наявність в анамнезі викиднів, ПП та гінекологічних операційних втручань, низький індекс маси тіла, а також вік матері старше 35 років. Крім того, авторами виокремлено, що у ієрархії ризиків ПП в термін до 33 тижнів провідне місце займають маткові кровотечі, інфекції та ІЦН, а в термін 33-37 тижнів – маткові кровотечі, дисфункція плаценти та ІЦН.

За даними іншого ретроспективного аналізу історій пологів та історій новонароджених в термін гестації 27-34 тижні [139] факторами ризику виявлені різні клінічні варіанти переривання вагітності в анамнезі, соматичні захворювання, патогенетично пов'язані з дефіцитом білка сполучної тканини – колагену. Також до факторів ризику ПП віднесені клінічні форми плацентарної недостатності, ІЦН та оперована матка. Але найбільш частою причиною ПП автори називають передчасний розрив плодових оболонок з безводним проміжком різної тривалості та спонтанного початку пологової діяльності на тлі проведеного лікування, а найбільш часті ускладнення вагітності – критичний стан плода, преєклампсія тяжкого ступеня, акушерські кровотечі під час вагітності.

Зі значним підвищенням ризику ПП пов'язана конізація шийки матки [286]. У метааналізі Arbyn M. та співавт. доведено несприятливий вплив ексцизії шийки матки на репродуктивну функцію [280], для зниження цього впливу, на думку науковців, принциповим є урахування відношення розміру зразка, що видаляється, до розміру шийки матки [241].

За дослідженнями багатьох фахівців [141; 435] основною причиною ПП в другому триместрі вагітності є ІЦН (до 40 %), яку визначають як

недостатність циркулярної мускулатури ділянки внутрішнього вічка й яка викликана структурними та функціональними змінами істмичного відділу матки. В інших дослідженнях [138] ІЦН автори називають як основну причину настання ПП в ранні терміни – до 52 %, тоді як на частину внутрішньоутробної інфекції, фетоплацентарної недостатності – 48 %.

До серйозних причин ПП відносять наявність в анамнезі абортів та постабортних ускладнень [5; 266]. Причому визначена пряма кореляційна залежність між частотою абортів та частотою передчасного розриву плодових оболонок, ступінь якої підвищується при наявності в анамнезі декількох абортів, особливо із запальними ускладненнями при незначному інтервалі між абортom та наступною вагітністю, а також на тлі відсутності терапевтичних заходів, постабортного спостереження [263].

Крім того, частота ПП залежить від підвищення частоти дострокових пологів за медичними показниками та широким впровадженням допоміжних репродуктивних технологій, сполучених з досить високим ризиком невиношування вагітності [233].

За аналізом літературних джерел, більш варіабельними є індуковані ПП. Певний внесок в частоту ПП можуть вносити помилки з визначенням гестаційного терміну [374].

За аналізом В.М. Сидельникова [214], на кожному етапі вагітності є свої больові точки – провідні причини її переривання:

- у термін 5-6 тижнів – особливості каріотипу батьків (транслокації та інверсії хромосом); негативний внесок певних антигенів, носіями яких є чоловіки у подружніх парах; імунологічні порушення – високий рівень прозапальних цитокінів, активованих NK-клітин, макрофагів в ендометрії, антитіл до фосфоліпідів; високий рівень агресивних LNK-клітин;

- у термін 7-10 тижнів – гормональні порушення (недостатність лютеїнової фази, гіперандрогенемія, гіпоестрогенія, неповноцінне формування жовтого тіла, неповноцінний розвиток яйцеклітини, неповноцінна секреторна трансформація ендометрію;

- у термін більше 10 тижнів – аутоімунні проблеми, тромбофілічні порушення;
- у термін після 15-16 тижнів – причини інфекційного генезу, ІЦН;
- у термін 22-27 тижнів – ІЦН, інфекції, пролабування плодового міхура, передчасне вилиття вод, багатопліддя з інфекційними ускладненнями та вади розвитку;
- у термін 28-37 тижнів – інфекції, передчасне вилиття навколоплідних вод, ІЦН, хронічний дистрес плода внаслідок плацентарної недостатності при гестозах, екстагенітальних захворюваннях, тромбофілічних порушень.

Отже, наведений вище аналіз факторів ризику ПП не претендує на повноту охоплення, що пов'язано, з одного боку, з їх чисельністю на даний час, а з іншого – з відсутністю у більшості випадків єдиних поглядів на це питання, але їх врахування є необхідною умовою для подальшого вивчення патогенезу та розроблення більш ефективних заходів прогнозування та профілактики ПП.

1.2. Стан інтегративних систем підтримання гомеостазу та функцій ендотелію при вагітності та їх порушення при невиношуванні

Незважаючи на чисельність факторів, що впливають на перебіг вагітності та її результат, дія їх на кінцевому етапі реалізується завдяки багатовекторним взаємодіям на рівні інтегративних систем підтримання гомеостазу. До числа останніх перш за все належать нервова, ендокринна та імунна системи, які знаходяться у тісній функціональній взаємодії. Багатогранність діяльності інтегративних систем в організмі жінки прямо чи опосередковано впливає на стан репродуктивної системи. Під час вагітності, як одного з видів біологічного стресу, у жінок формується напруженість цих систем, що призводить до активації пристосувальних механізмів [40].

Нормальний перебіг вагітності визначається насамперед станом нервової системи, що пов'язано з її властивістю здійснювати функцію

регуляції ендокринного, імунного та психологічного статусу вагітної жінки [40]. Нервова система завдяки таким властивостям, як пластичність та інтегративність, здатна координувати адаптивні процеси, що є вкрай важливим для фізіологічного перебігу вагітності [143]. Зокрема, материнська нервова система відіграє провідну роль у сприйнятті чисельних імпульсів від плода. Вплив на різноманітні маткові рецептори викликає зміни у діяльності материнської центральної та вегетативної нервової системи, спрямовані на забезпечення нормального розвитку плода [293].

Згідно з поняттям «гестаційної домінантності» в організмі вагітних жінок створюються нові комбінації ланок в ЦНС, що забезпечує реалізацію відповідних гормональних та імунних реакцій для нормального розвитку плода. Центральна ланка домінантного механізму зосереджена в гіпоталамічній області мозку, а його дія пов'язана з афферентною імпульсацією з маткових рецепторів, стимулювання яких відбувається з моменту імплантації зародка в слизову матки [49].

Враховуючи поняття «гестаційної домінантності», вагітність можна розглядати як стан, при якому включається розвиток процесів адаптивної перебудови численних функцій материнського організму з метою підтримання гомеостазу в системі «мати-плід» [25]. Визнано, що під час вагітності формується єдиний нейрогуморальний організм матері та плода, тому емоційний стрес матері корелює з передчасними пологами [15].

На думку інших авторів [79], принцип домінантності визначає спрямованість фізіологічних та психологічних змін у вагітних жінок на формування та нормальне функціонування фетоплацентарного комплексу, розвиток плода та ін. Це відбувається завдяки формуванню в ЦНС стійкого вогнища збудження з підвищеною чутливістю до подразників вагітності та здатністю гальмування інших нервових центрів. Порушення цього процесу також розглядають як одну з причин ускладнення перебігу вагітності [55].

За спостереженнями та проведеними дослідженнями деякими авторами [225] встановлено майже у 57 % випадків переважання психологічного

компонента гестаційної домінанти, який відхиляється від оптимального. За даними самооцінювання тривожності, в 46,7% випадках рівень ситуативної тривожності був низьким, але при визначенні особистісної тривожності її низький рівень відмічався лише у 6,7% вагітних.

Адаптивні реакції за своєю сутністю передбачають залучення в адаптаційний процес регуляторних систем, що забезпечують гестаційний гомеостаз: структур головного мозку, лімбічної системи, гіпоталамуса, автономної нервової системи, гуморальної системи, імунної системи [40]. Отже, порушення функцій нервової системи, поряд з ендокринним та імунологічним дисбалансом, призводять до зриву адаптаційних механізмів та появи ускладнень вагітності, в тому числі й ПП [230].

У випадку фізіологічного перебігу вагітності, як правило, відбувається корекція адаптивних програм жіночого організму, призначення яких полягає у відновленні правильного чергування кататоксичних і синтотоксичних адаптаційних програм [97].

Стан процесів адаптації, насамперед, відображають вегетативні зміни, що пов'язано залученням вегетативної нервової системи до основних регуляторних механізмів впливу на роботу внутрішніх органів, активність метаболічних процесів, імунітету, гемодинаміки, теплопродукції та ін. За дослідженнями [95] інформативним методом аналізування стану вегетативного забезпечення гестаційних процесів, регуляції та гомеостазу вагітних є кардіоінтервалографія, яка дозволила виявити їх порушення майже у 55 % вагітних, які характеризуються стійкою симпатoadреналовою активністю при зниженні активності парасимпатичної регуляції. Крім того дослідниками визначено, що у 90 % вагітних з гіперсимпатотонією спостерігається виражене функціональне напруження регуляторних процесів і зрив адаптаційних механізмів, що може бути передумовою розвитку гестаційних ускладнень.

Вивчаючи варіабельність серцевого ритму у жінок з ускладненнями у формі спонтанних ПП в термін 16-24 тижнів, фахівцями спостерігалась

висока частка пацієнток з вегетативним дисбалансом за типом симпатичної активації, що дозволяє дотримуватися точки зору щодо можливості розгляду як предиктора ПП нейровегетативного статусу [104]. При застосуванні проби навантаження у вигляді помірної гіпервентиляції за даними спектрального аналізу варіабельності ритму серця у жінок реєструвався вегетативний дисбаланс. За висновком авторів, розвиток патологічних процесів, що призводять до ПП, може успішно прогнозуватися на доклінічній стадії за допомогою методів оцінки варіабельності ритму серця матері.

За результатами оцінки психологічного статусу вагітних із загрозою ПП, проведеного А.В. Жарких та співавт. [77], виявлено вірогідне збільшення рівня реактивної тривожності, обумовленої емоційною реакцією на стресову ситуацію, що свідчить про психоемоційну дезадаптацію. Крім того, за результатами кардіоінтервалографії авторами встановлено наявність симпатикотонії на тлі парасимпатичної недостатності, що підтверджувалось збільшенням індексу напруження, низькими показниками високочастотних коливань. Це, на думку авторів, свідчить про порушення компенсаторно-приспосувальних реакцій та напруження адаптаційних механізмів в умовах стресової ситуації, якою є загрозовий аборт. Паралельно з цим науковцями спостерігалась гормональна дезадаптація в материнському організмі та у системі «мати-плід-плацента», про що свідчило вірогідне підвищення рівня кортизолу, кортизолінсулінового індексу та вірогідне зниження рівня естріолу.

За біологічними ритмами вагітні жінки із загрозою ПП належать до гетерогенної групи з переважанням ваготонії у вечірній та ранковий час, що свідчить про виникнення загрози ПП в даний час. У випадку фізіологічного перебігу вагітності характерним є переважання збалансованого типу вегетативного забезпечення, тобто нормотонія [155].

Функціонування нервової системи ґрунтується на взаємодії між двома основними процесами нервової діяльності – збудженням та гальмуванням. У реалізації цих процесів певна роль відводиться нейромедіаторним

амінокислотам – глутамату, аспартату, гліцину, γ -аміномасляній кислоті (ГАМК) [355]. Порушення їх балансу може стати причиною виникнення патологічних процесів, що виявляються, перш за все, в дисфункціях нервової системи [267]. Доведено, що зміни вмісту цих амінокислот можуть призвести до зниження або підвищення адаптаційних можливостей організму [93]. Слід відзначити, що у вагітних жінок амінокислоти необхідні для синтезу плацентарних білків, вони широко використовуються плодом як пластичний матеріал, як субстрати енергетичного обміну, виконуючи при цьому й самостійні функції, наприклад, індукторів проліферативних процесів та ін. [186; 251; 317]. У зв'язку з цим зміни амінокислотного балансу у вагітних додатково викликають порушення функціональних зв'язків між організмом матері та плода.

У разі загрози переривання вагітності досить часто виявляється компенсована та субкомпенсована форми плацентарної недостатності з порушенням кровотоку в артерії пуповини та її термінальних гілках. Підвищення тонуусу міометрію, особливо тривалий час, призводить до зниження артеріального притоку крові до плаценти, викликаючи венозний застій. Внаслідок гемодинамічних порушень знижується газообмін між материнським організмом і плодом, що сповільнює надходження до плода кисню та поживних речовин, виведення продуктів обміну [119].

Взагалі плацентарна дисфункція за станом адаптаційно-компенсаторних реакцій розглядається у вигляді:

- компенсованої форми, коли початкові прояви патологічного процесу відбуваються при збереженні компенсаторних реакцій у фетоплацентарному комплексі, адаптаційно-компенсаторні механізми тканинного, клітинного та субклітинного рівнів синцитіотрофобласта активуються та витримують певне напруження за умов подальшого розвитку плода;

- субкомпенсованої форми, коли поглиблюється ступінь тяжкості ускладнень, адаптаційно-компенсаторні механізми знаходяться в напруженні,

яке не дозволяє забезпечити їх реалізацію в достатній мірі для адекватного перебігу та розвитку плода;

- декомпенсованої форми, коли відбувається перенапруження та зрив адаптаційно-компенсаторних механізмів, внаслідок чого не забезпечуються необхідні умови для подальшого прегресування вагітності, а у фетоплацентарному комплексі відбуваються необоротні морфофункціональні порушення.

Як правило, змінений фетоплацентарний комплекс є стимулом формування патологічно посиленого збудження, що формує патологічну детермінанту як ключовий ланцюг патологічної системи. Утворення останньої визначає подальший розвиток несприятливого процесу на системному рівні, а адаптаційні механізми становляться шкідливими. Вмникнення дизрегуляції, на думку науковців [142], є результатом недостатності, перш за все, інтегративного контролю з боку нервової системи. З цього приводу діяльність патологічної системи дуже погано корегується власними внутрішньосистемними механізмами, вона становиться резистентною. Внаслідок цього збереження оптимальних умов для підтримання стійкого стану є недосяжним, а адаптаційний процес – неефективним, що викликає зрив компенсаторно-пристосувальних реакцій.

Інтегративні властивості будь-якої функціональної системи визначаються провідними постулатами теорії функціональних систем, серед них, саморегуляція, вибіркова мобілізація, пластичність, ізоморфізм, результат дії, взаємодія елементів [254]. Наприклад, комплексну дію ендокринних і механічних факторів при розвитку вагітності відчуває, перш за все, симпатoadреналова система, що підтверджується підвищенням її функціональних резервів, необхідних для досягнення корисного адаптаційного результату [142]. Симпатoadреналова система відіграє суттєву роль в забезпеченні організму вагітної жінки енергетичними ресурсами, відповідає за цілий ряд обмінних і гемодинамічних змін, виникаючих під час вагітності [39]. Доведений зв'язок активності симпатoadреналової системи з

розвитком акушерських ускладнень, у тому числі й ПП [38; 111; 112], але у багатьох випадках дані є поодинокими або суперечливими.

На перебіг вагітності суттєвий вплив мають біогенні аміни – похідні ароматичних амінокислот. Так, зокрема, дія біогенного моноаміну серотоніну пов'язана з ендокринною (через вплив на вісь гіпоталамус-гіпофіз-яєчники, сприяючи зниженню лютропіну та фолітропіну та, як наслідок, пригніченню овуляції) та імунною (через вплив на міграцію клітин імунної системи, їх взаємодію, фагоцитоз, синтез цитокінів) системами [379]. Виявлено, що серотонін- та дофамінергічні системи беруть участь в контролюванні рівня гормонів, формуванні репродуктивної функції та материнської поведінки [180]. Відомо, що первинна слабкість пологової діяльності супроводжується пригніченням серотонін- та катехоламінергічних систем; при стрімких пологах спостерігається їх різка активація, що на думку науковців, пов'язано з підвищенням збудливості нервової системи. При цьому наближення коефіцієнта катехоламіни/серотонін до одиниці та перебільшення її характеризує відхилення фізіологічного перебігу вагітності у бік патології [269].

У багатьох літературних джерелах висвітлюється участь серотонінергічної системи у перебігу вагітності, розвитку та підтриманні пологової діяльності, стимулюванні скорочувальної активності матки [255; 306]. Серотонін синтезується у багатьох клітинах, у тому числі плаценти, ендометрію, фолікула [18; 313; 433]. Існує точка зору щодо експресії серотонінових рецепторів у жінок перед пологами, пов'язаної з високою у цей термін чутливістю біометрію до серотоніну [255; 306]. У літературі висловлюється точка зору щодо здатності серотоніну підвищувати функціональну активність тромбоцитів з утворенням тромбів, виникнення тромбоцитарної дисфункції, вазоконстрикції, порушення реологічних і коагуляційних властивостей крові з розвитком гіпоксії, що є тригером невиношування вагітності [354].

Важливе місце у процесах компенсаторно-адаптаційного характеру, необхідних для забезпечення нормального перебігу вагітності та підготовки організму жінки до пологів, займає біогенний амін – гістамін [63]. Доведено, що вивільнення гістаміну з тучних клітин відбувається в результаті їх дегрануляції аслідок дії чисельних ендогенних факторів, у тому числі, катехоламінів при взаємодії з α -адренорецепторами [43]. У той же час є інформація щодо існування ендогенних стабілізаторів тучних клітин, а саме катехоламінів при дії через β 2-адренорецептори та глюкокортикоїдів [43]. При зниженні β -адренореактивності біометрію та зменшенні ефективності впливу катехоламінів на β -адренорецептори виявляється стимулювальний вплив гістаміну на міометрій [256].

Виявлено, що у жінок при фізіологічному перебігу вагітності посилюється ефективність β -адренергічного впливу за рахунок наявності ендогенного сенсibilізатора β -адренорецепторів (ЕСБАР). При акушерських ускладненнях можуть відбуватися зміни ЕСБАР активності сироватки крові, наприклад, при ПП – підвищуватися. При цьому розвитку ПП сприяє збільшення синтезу окситоцину та зниження рівня монооксиду азоту – інгібітора скорочувальної діяльності матки, а попереджає їх розвиток ріст триптофану як сенсibilізатора β 2-адренорецепторів [253].

У деяких випадках причинами ПП є нейроендокринні порушення, які пов'язані зі змінами у системі гіпоталамус-гіпофіз-яєчники, з порушенням функціонування щитоподібної та підшлункової залоз, кори надниркових залоз [321; 410; 415]. Особливо серед ендокринних факторів, що призводять до втрати вагітності, відносяться гіпофункція яєчників з недостатністю лютеїнової фази, гіперпролактинемія, гіперандрогенія різного генезу [392].

Розвиток недостатності лютеїнової фази, на думку деяких авторів [343] провокує залучення у патологічний процес зниження рівня гормонів гонадоліберину та фолітропіну, неадекватний вміст лютропіну, стероїдогенезу, порушення рецепторного апарату ендометрію. Але за аналізом результатів досліджень інших авторів [364], механізм переривання

вагітності може бути пов'язаним з порушеннями в рецепторному апараті ендометрію внаслідок частих абортів, хронічного ендометриту, інфантилізму, внутрішньоматкових сінехій та ін.

Незалежно від генезу ендокринні порушення реалізуються у кінцевому випадку структурно-функціональною недостатністю жовтого тіла яєчників з виникненням відносної гіпопрогестеронемії, яка викликає певні порушення в ендометрії [70]. Виявлено також зниження у жінок із загрозою невиношування показників гормонів фетоплацентарного комплексу, яке підвищується зі зростанням терміну гестації [74]. У деяких джерелах до предикторів ПП в термін вагітності 22-37 тижнів відносять концентрації естріолу та 17β -естрадіолу. Недостатність секреції хоріонічного гонадотропіну також може стати однією з причин репродуктивних втрат в першому триместрі вагітності [215].

Останнім часом збільшується число робіт, присвячених гіперандрогенії як причини невиношування вагітності [176; 399]. Доводиться останнім часом в якості фактора ризику ПП й гіпергомоцистеїнемія. Останнє пов'язують зі здатністю гоомцистеїну проникати через фетоплацентарний бар'єр, викликаючи тим самим розвиток вторинних аутоімунних реакцій та провокуючи різні ускладнення вагітності, зокрема, передчасне відшарування плаценти, звичні викидні, плацентарну недостатність та інше [23]. Існує точка зору, що підвищенню рівня гоомцистеїну в крові може сприяти спадкова схильність [22].

Доведено, що нейроендокринна регуляція репродуктивної системи здійснюється гіпоталамо-гіпофізарною системою, а нейроендокринні зв'язки – медіаторами: моноамінами (зокрема, катехоламінами, ацетилхоліном, серотоніном), амінокислотами (глутаматом, гліцином, аспартатом, гамма-амінобутиратом), нейропептидами (гонадотропними рилізінговими гормонами, тиреотропін-рилізінг-гормоном, кортикотропін-рилізінг-гормоном) [213; 259]. Так гонадотропні рилізінгові гормони продукуються передімплантаційним ембріоном та епітелієм маткових труб, мають

властивість регулювати завдяки аутокринному та паракринному шляхам процеси запліднення, раннього розвитку та імплантації ембріону у період розвитку «імплантаційного вікна» в ендометрії, де знаходяться їх рецептори [211]. Проникнення трофобласту між клітинами в строму відбувається за допомогою ферменту металопротеїнази, важливішим фактором його росту є інсуліноподібний фактор росту. Для успішної імплантації важливим також є баланс між Th1 та Th2 відповідями. Порушенню інвазії трофобласта та затримці розвитку плаценти сприяє, як правило, надлишкова продукція прозапальних цитокінів.

До маркерів ПП останнім часом все частіше відносять сімейство пептидів кортикотропін-вивільнювальних факторів (CRH), зокрема, урокортин, які мають плейотропну функцію та експресуються плацентой, ембріональними мембранами [390]. Доведено, що скорочування матки, тонус кровоносних судин та імунна функція знаходяться під контролем цих пептидів. Підвищення рівня цих пептидів в плазмі крові, за висновками авторів, пов'язано з їх патогенною роллю. Плацентарну гіперсекрецію CRH або урокортину науковці пропонують розглядати як передбачувальний маркер ПП.

За сутністю фізіологічний перебіг вагітності є результатом нейроендокринного балансу, незважаючи на наявність у плода чужорідних для материнського організму батьківських антигенів. Імунна система внаслідок складних процесів перебудови в організмі матері не розпізнає ці антигени, внаслідок чого не відбувається відторгнення плода, причому вагома роль в цьому відводиться прогестерон-індукованому блокувальному фактору (PIBF) [272]. Відомо, що в компенсаторно-приспосувальних реакціях суттєву роль відіграє гуморальний імунітет, що сприяє пролонгуванню вагітності [279].

На результат вагітності значний вплив мають імунологічні взаємовідносини між материнським організмом та плодом. Під час вагітності спостерігається пригнічення Т- і В-лімфоцитів в організмі матері, але в той

же час зниження активності клітинної та гуморальної ланок імунітету материнського організму до вагітності, як й посилення імунної агресії під час вагітності, призводить до її дострокового переривання [291]. Факторами ПП можуть стати аутоімунні та аллоімунні порушення. Агресія імунної системи у випадку аутоімунних процесів спрямована на власні тканини материнського організму, внаслідок чого страждає плод. Імунна відповідь у випадку аллоімунних порушень спрямована проти плодових антигенів, одержаних від батька, які є чужорідними для материнського організму [6].

Перебудова імунної системи у жінок під час вагітності відбувається як на системному рівні, так і на локальному, що підтверджується збільшенням кількості гранулоцитів, моноцитів, а також поглинальною здатністю макрофагів за дії плацентарних гормонів [426].

Є дані щодо впливу на розвиток вагітності прогестерону як міцного імуносупресору шляхом непрямого впливу через систему цитокінів [385]. У випадку низької концентрації прогестерону або ураженні рецепторного апарату імунна відповідь материнського організму на трофобласт супроводжується утворенням лімфокінактивних кілерів з синтезом прозапальних цитокінів, які обмежують інвазію трофобласту, викликають активацію протромбінази, запускаючи тим самим ряд порушень, кінцевим результатом яких є викидні [409].

На думку І.І. Воробйової та співавт. [41], механізм переривання вагітності пов'язаний зі змінами, що відбуваються в ендометрії у результаті порушення процесів секреторної трансформації, зумовленої недостатністю продукції або неадекватністю реакції органа-мішені на прогестерон. В ендометрії спостерігається недорозвинення залоз, стромы, судин, недостатнє накопичення глікогену, білків, факторів росту, надмірна кількість прозапальних цитокінів, що призводить до неадекватної реакції плодового яйця, і в результаті відбувається викидень.

До імунологічних порушень, що призводять до невиношування вагітності, відносять гомозиготність батьків за антигенами тканинної

несумісності, послаблену проліферативну відповідь материнських лімфоцитів на стимулювання лімфоцитів чоловіка в змішаній культурі цих клітин; зниження блокувальної активності сироватки крові матері в реакціях лімфоцитів на мітогени, розеткоутворення, лімфоцитотоксичності, зміни в крові антилейкоцитарних антитіл, зміни функціональної активності субпопуляцій Т-лімфоцитів [271]. При невиношуванні відмічається порушення нормального стану толерантності імунної системи матері на антигени плода, різке збільшення титру антитіл до антигенів ембріону, плаценти та зниження рівня комплементу [279].

Результати досліджень свідчать, що під час вагітності мають місце механізми порушень імунного гомеостазу аутоімунної спрямованості. Наприклад, при загрозі переривання вагітності значна роль відводиться антиспермальним антитілам та клітинній сенсibiliзації [154].

У процесі імунологічної адаптації плода до організму матері на ранніх термінах підтримання імунологічного гомеостазу встановлена важлива роль лейкоцитарних антигенів головного комплексу гістосумісності [312].

Однією із умов успішного пролонгування вагітності є підтримання балансу між активним імунітетом та імунотолерантністю в децидуальній стромі [352]. За даними D.W. Park et al. [384], при неускладненій вагітності популяція лейкоцитів децидуальної оболонки має співвідношення: 80 % CD56+ NK-клітини, 10% CD3+ Т-лімфоцити, 10% CD14+ макрофаги. У регуляції інвазії трофобласта та росту плаценти значна роль відводиться NK-клітинам децидуальної оболонки. Крім того, ці клітини мають свій внесок в розвиток імунної відповіді між материнським організмом та плодом [323; 356].

Доведено, що у жінок з ранніми передчасними пологами має місце виражений дисбаланс в системі цитокінів відносно вагітних аналогічного терміну гестації, вагітність яких завершилась в подальшому терміновими пологами. При дуже ранніх передчасних пологах рівень ІЛ-8 вище в 15 разів, ІЛ-2 – в 20 разів, ІЛ-1РА – в 2 рази, ІНФ- γ – в 3 рази, а рівень ФНП- α –

статистично вірогідно нижче порівняно з фізіологічною вагітністю [171]. За даними [311] підвищення концентрації ІЛ-1 може ініціювати каскад: фактор некрозу пухлини альфа, інфетферон- γ , ІЛ-2, ІЛ-12 з ускладненням вагітності, призводячи до ініціювання пологів. На думку авторів, підтримання рівня ІЛ-1 на низькому рівні є одним із факторів, що пролонгують вагітність. Недостатність проангіогенного цитокіну ІЛ-1 β може викликати порушення ангіогенезу плаценти в ранні терміни гестаційного розвитку, викликаючи переривання вагітності.

За літературними даними, при фізіологічному перебігу вагітності домінує Th 2 тип імунної відповіді, тоді як у випадку передчасного переривання вагітності – Th 1, тобто відбувається перехід від гуморальної відповіді до клітинної. До найбільш ймовірних екзогенних факторів домінування Th 1 типу імунної відповіді належать інфекційні агенти. Це пов'язують з тим, що гестаційна імуносупресія є функціональним станом імунної системи, коли знижується відповідь на слабкі подразники, але зберігається високий рівень реактивності на значні подразники [304; 360].

З дисфункцією інтегративних систем організму тісно пов'язані патогенетичні метаболічні зміни при вагітності. При цьому розгляд механізмів регуляції метаболічного гомеостазу ґрутується на урахуванні того факту, що організація фізіологічних процесів у межах цілісної системи «мати-плацента-плід» має просторово-часовий характер [26]. Неадекватне співвідношення вихідної та гестаційної асиметрії при формуванні фізіологічних процесів у системі «мати-плацента-плід» з наступним виникненням центропериферійної дезінтеграції, визначає низький рівень резистентності та підвищує ймовірність виникнення ускладнень вагітності, в тому числі й ПП.

За даними [63], метаболічні зміни у пацієток із загрозою ПП характеризуються зниженням в плазмі крові рівня серотоніну в 2,0 раза, триптофану в 1,2 раза, тирозину в 1,1 раза, диоксифенілаланіну в 3,4 раза, диоксифенілоцтової кислоти в 1,5 раза порівняно з жінками з неускладненим

перебігом вагітності в I триместрі [63]. Встановлено, що при значеннях концентрації триптофану в плазмі крові нижче 0,050 нМ/л, а серотоніну – нижче 1,381 нМ/л прогнозується підвищення ризику ПП в I триместрі [148]. Крім того, визначено, що порушення біогенного гомеостазу корелюють з дестабілізацією процесів ліпопероксидації, що підтверджується зниження в плазмі крові вмісту дієнів та малондіальдегіду в 1,4 раза, в еритроцитах активності каталази в 1,5 раза [148]. За даними Кухарчик Ю.В. [147; 149], метаболічні зміни при загрозі ПП в 75 % випадків поглиблюються прогестероновою недостатністю. За висновками автора, біогенний статус плазми крові в I триместрі вігтності відображує стан фетоплацентарного комплексу, а зміни концентрацій триптофану та серотоніну на тлі зниження концентрації прогестерону визначають 80 % міцності ознак, що вносять найбільший внесок в розвиток ранніх репродуктивних втрат.

За даними [235], у жінок з невиношуванням вагітності можливим є порушення орієнтації жирнокислотних залишків фосфоліпідів, підвищення пасивної іонної проникності, що призводить до нестабільності клітинного гомеостазу. Такі зміни, як правило, супроводжуються порушенням активності мембранозв'язаних ферментів, алостеричними ефекторами яких є фосфоліпіди. Це в сукупності призводить до пошкодження ембріону та припиненню його подальшого розвитку.

У патогенезі ПП важлива роль відводиться процесам вільнорадикального окислення та редокс-дисбалансу, наслідками яких є пошкодження структури та проникності клітинних мембран [114; 148; 182; 236; 376; 387]. Як правило, такі деструктивні процеси виникають внаслідок формування дисбалансу між прооксидантами та антиоксидантами, а також можуть бути зумовленими комплексом умов, що включає недостатню активність інтегративних систем підтримання гомеостазу – ендокринної, імунної, нервової [193].

Слід відмітити, що для фізіологічного перебігу вагітності також характерним є розвиток оксидативного стресу, що підтверджується

підвищеною активністю мітохондрій плаценти та синтезом активних форм кисню [114]. Це пов'язано з тим, що активні кисневі метаболіти беруть участь в регуляції важливих клітинних функцій та процесів, необхідних для пролонгування вагітності [140; 223; 236]. Наприклад, оксидативний стрес у периферичній частині плаценти в терміні 8-9 тижнів підтверджується локально підвищеним рівнем кисню при низькому рівні активності антиперекисних ферментів [401]. Локальне пошкодження активними формами кисню трофобласта та дегенерація ворсин хоріону сприяє процесу утворення плодових оболонок, стимулювання синтезу деяких трофобластних білків, зокрема, хоріончного гонадотропіну [338]. Але значне підвищення показників оксидативного стресу може спровокувати некроз та апоптоз трофобластного епітелію плацентарного ворсинкового дерева з наступним раннім викиднем [275].

Виявлено, що у випадку ПП в термін 28-36 тижнів, посилення процесів вільнорадикального окислення та ліпопероксидації особливо відмічається в периферичній частині плаценти, при цьому активність мієлопероксидази як основного ланцюга кисеньзалежної антимікробної системи, пов'язаної з утворенням гіпохлоритного аніон-радикалу, знижується незалежно від локалізації [194].

Плацентарний оксидативний стрес при недостатності антиокислювальних ресурсів такий стан викликає, як правило, послаблення метаболічної та знешкоджувальної функцій плаценти, розвиток ендотеліальної дисфункції з подальшим порушенням розвитку плода [303; 337].

Відомо, що починаючи з другого триместру вагітності, у жінок відмічається посилення активності ерготропних механізмів з їх стійкою спрямованістю (зокрема, підвищується активність метаболічних процесів, які забезпечують потреби материнського організму, трофічних тканинних реакцій, функціонального резерву з метою забезпечення оптимальних умов для розвитку плода), що розглядається як вираження адекватності

регуляторних процесів [254]. Але досягнення цього відбувається завдяки збільшенню напруженості всіх інтегративних систем підтримання гомеостазу, зрив якого може стати причиною невиношування на різних термінах.

За іншими результатами [217], ПП супроводжуються наступною зміною біохімічних показників крові: зниженням вмісту АТФ та загальної антиоксидантної активності, збільшенням концентрації лактату, малондіальдегіду, що свідчить про тканинну гіпоксію, енергетичну недостатність, інтенсифікацію процесів ліпопероксидації на тлі зниження антиоксидантного потенціалу.

Адаптивні процеси, стабільність органів і систем організму вагітної жінки досить вагомо залежать від метаболічних процесів, що відбуваються у сполучній тканині [3; 103; 117; 234]. Високий ступінь організації міжклітинного матриксу останньої визначається насамперед специфічними кількісними співвідношеннями біополімерів, будь-які відхилення яких тягне за собою порушення структури та функцій (інтегративної, трофічної, біомеханічної, бар'єрної та інших) [250; 262]. Особливо слід відзначити пластичну функцію, яка тісно пов'язана з морфогенетичною, а саме формуванням в ембріогенезі та постнатальному періоді структури органів і тканин. Сполучна тканина є посередником запального та імунного механізмів в організмі вагітної жінки [12].

До причин акушерських ускладнень, в тому числі й ПП, відносять зрив адаптаційних механізмів гемостазу, особливо на тлі генетичної схильності до тромбозів [244]. На сьогодні накопичено достатньо клінічних даних щодо виокремлення спадкових і набутих тромбофілій в самостійну групу факторів ризику ПП [394]. За результатами досліджень О.Л. Фролова та співавт. [244], до найбільш значущих серед тромбофілічних генетичних факторів при невиношуванні вагітності належить поліморфізм гена метилентетрагідрофолатредуктази. Основними причинами тромбофілії є також недостатність антитромбіну, протеїнів С та S, фактора згортання крові XII, гепарин-кофактора II, тканинного активатора плазміногена,

лейденовська мутація гена V фактора згортання крові, дис- і гіпоплазміногенемія, дисфібриногенемія [340]. До найбільш розповсюджених набутих форм тромбофілій належить антифосфоліпідний синдром, що ґрунтується на виробленні материнським організмом антитіл до фосфоліпідів клітинних мембран з виникненням в результаті цього дисбалансу в антизгортальній системі крові з розвитком тромбозів, порушенням процесів імплантації [160; 372].

За іншими даними, у патогенезі антифосфоліпідного синдрому суттєва роль відводиться TLR рецепторам [153]. На думку Y. Shoenfield та співавт. [418], виникнення антифосфоліпідного синдрому можна пояснити гіпотезою «двох поштовхів»: перший – це підвищення тромбофілічного ризику завдяки антифосфоліпідним антитілам, другий – це виникнення згортання крові внаслідок присутності інших тромбофілічних факторів. Передбачається, що «другим поштовхом» можуть бути інфекційні процеси, оскільки вони найчастіше передують маніфестації антифосфоліпідного синдрому [419].

Розвиток антифосфоліпідного синдрому внаслідок відсутності адекватних змін імунної системи може індукувати ендотеліальну дисфункцію та системну запальну відповідь організму на продукти гіпоксичного розпаду синцитіотрофобласта. Системна запальна відповідь, у свою чергу, призводить до розвитку атерозу матково-плацентарних судин, що проявляється невиношуванням вагітності.

Останнім часом серед провідних причин ПП виокремлюють ендотеліальну дисфункцію. Як відомо, ендотелій це моношар клітин, що вистилає внутрішню поверхню судин, за сучасними поглядами його розглядають як паракринний орган, розташований по всьому організму [260]. За допомогою факторів, що синтезуються ендотеліальними клітинами, виконуються важливі регуляторні функції: транспортну (дифузія речовин між кров'ю та тканинами); вазомоторну – участь в регулюванні судинного тону за рахунок виділення вазоконстрикторів (ендотеліну-1, ангіотензину II, тромбоксану II та ін.) та вазодилататорів (оксид азоту, брадикінін,

простациклін, С-тип натрійуретичного пептиду, простагландини та ін.); проліферативну – стимулювання ангіогенезу (ендотелін-1, тромбоцитарний фактор росту, ендотеліальний фактор росту судин, ангіотензин II та ін.) та пригнічення неоангіогенезу (оксид азоту, брадикінін, простациклін та ін.); гемостатичну – участь у процесах гемостазу за рахунок секреції антикоагулянтів (простациклін, оксид азоту, антитромбін III, тканинний активатор плазміногену, протеїни C та S) і протромбогенних речовин (ендотелін-1, фактор Віллебрандта, інгібітор плазміногену та ін.) та здатності до елімінації активованих факторів згортання крові та їх метаболітів [316; 357].

Ендотеліальні фактори умовно розподіляють за швидкістю та часом виділення на наступні групи:

- фактори, що постійно секретуються в кров (простациклін, оксид азоту); фактори, що секретуються в кров при стимулюванні та активуванні ендотеліальних клітин (тканинний активатор плазміногену, фактор Віллебарндта, Р-селектин та ін.);
- фактори, утворення яких значно підвищується при пошкодженні ендотелію (ендотелін-1, Е-селектин, молекули адгезії та ін.);
- фактори, що утворюються та депонуються в ендотеліальних клітинах (зокрема, тканинний фактор), а також рецептори ендотелію – мембранні білки (рецептор протеїну C, тромбомодулін) [64; 184].

При пошкодженні або активуванні ендотелій може змінити свій антитромботичний потенціал на протромботичний та здатність адекватно брати участь в коагуляції та фібринолізі. Порушення цілісності судинного ендотелію супроводжуються швидкою адгезією та агрегацією тромбоцитів у місці пошкодження, що викликає активацію каскаду коагуляції та сприяє утворенню тромбів.

Сучасні погляди про ендотеліальну дисфункцію ґрунтуються на трьох взаємодоповнюючих процесах: 1) зсув рівноваги регуляторів-антагонистів; 2) порушення реципрокних взаємодій у системах з оборотним зв'язком; 3)

утворення метаболічних і регуляторних «хибних кіл», внаслідок чого змінюється функціональний стан ендотелію, що, у свою чергу, призводить до порушення функцій органів і тканин [260].

Ендотелій виконує особливу роль у забезпеченні кровообігу в системі матка-плацента-плід. Крім того, його функції (зокрема, транспортна, метаболічна, регуляторна) так чи інакше пов'язані з діяльністю інтегративних систем підтримання гомеостазу [8]. Особливо слід відзначити забезпечення ендотелієм гемодинамічної стабільності тканинного обміну [421].

Порушення продукції ендотеліальних субстанцій, зниження їх властивостей забезпечувати баланс у гемодинамічній системі розглядають як дисфункцію ендотелію. Остання, як правило, характеризується дисбалансом вазоактивних речовин і факторів росту, зниженням тромборезистентних властивостей судин, активацією чинників запалення, підвищенням судинної проникності та ін. [28]. До несприятливих умов ініціювання ендотелієм багатьох патологічних процесів в організмі відносять гіпоксію, порушення обміну речовин, порушення функціонування інтегративних систем підтримання гомеостазу [32; 297; 427]. Інші джерела висвітлюють процес імплантації, інвазії трофобласта та подальше нормальне функціонування плаценти як складний процес ендотеліально-гемостазіологічних взаємодій зі складною регуляцією [120]. До основних ознак розвитку дисфункції ендотелію, як правило, відносять [116]:

- зниження рівня вазоактивних речовин простагліцину, оксиду азота, брадікініну;
- підвищення чутливості судин до вазоактивних речовин;
- порушення синтезу тромбомодуліну, тканинного активатора плазміногену внаслідок чого знижується тромборезистентні властивості судин;
- активацію факторів запалення (прозапальні цитокіни, активні форми кисню);

- дизрегуляція факторів росту;
- підвищення судинної проникності.

При ендотеліальній дисфункції в першу чергу виникають численні пошкодження ендотеліального покриву ворсин плаценти, внаслідок чого змінюється цілісність щіткової облямівки, пошкоджується синцитіотрофобласт та порушується функціональна активність плаценти. У подальшому за дії несприятливих факторів може виникати оголення базального шару, секреція додаткових плацентарних коагуляційних чинників, зокрема, тромбоксану A2, тканинного фактора, колагену. Клінічно такі події можуть проявлятися ПП та іншими ускладненнями вагітності та пологів [120].

Існує точка зору щодо стадійності характеру ендотеліальної дисфункції у фетоплацентарному комплексі, а саме стадії гіперактивації, напруження та виснаження [105]. Так стадія гіперактивації характеризується підвищенням в сироватці крові ендотеліальних факторів, які постійно в ній присутні (оксид азоту, простациклін, тромбоксан) та тих, що накопичуються в ендотелії та вивільнюються при його стимулюванні (фактор Віллібрандта). Стадія напруження характеризується підвищенням у сироватці крові факторів, синтез яких за нормальних умов не відбувається, але їх рівень значно підвищується при активуванні ендотелію (Е-селектин, молекули міжклітинної адгезії ICAM-1, VCAM-1, ендотелін-1), тоді як для стадії виснаження характерним є швидке збільшення концентрації мембранних білків ендотелію (тромбомодуліну, аннексину V) на тлі зниження концентрації інших факторів.

Виявлено, що зміна продукції ендотеліальних факторів при фізіологічному перебігу вагітності реєструється на ранніх термінах. Так у першому триместрі відзначається стимулювання функції ендотелію фетоплацентарного комплексу, що підтверджується збільшенням постійно синтезованих оксиду азоту та простацикліну, тоді як у другому триместрі вагітності активування функцій ендотелію в системі мати-плацента-плід

визначається збільшенням синтезу тромбоксану, фактору Вільбранда, ендотеліну-1. Висловлюється припущення, щодо формування ендотеліальної дисфункції у фетоплацентарному комплексі при фізіологічному перебігу вагітності внаслідок підвищення в сироватці крові матері вмісту тромбомодуліну та фібронектину у період другої хвилі інвазії цитотрофобласта [116].

До причин розвитку ендотеліальної дисфункції, а також й дисметаболічних порушень в материнському організмі та фетоплацентарному комплексі, провідне місце, за даними [82], посідає спадкова схильність. Остання може ґрунтуватись на результатах експресії функціонально послаблених алелій певних генів при несприятливій дії епігенетичних чинників [21].

У регуляції ангіогенезу гестаційного періоду важлива роль відводиться судинним ендотеліальним та плацентарним факторам росту [30]. Зокрема, збільшення продукування оксиду азоту та простагліцину викликає судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF), сприяючи тим самим дилатації, зниженню адгезії лейкоцитів, розвитку нових кровоносних судин, проявляючи антитромботичний та антизапальний ефекти. Слід відзначити вплив плацентарного фактору росту (PlGF) через рецептори VEGF-R1 на ангіогенез. Доведено, що PlGF і VEGF-R1 впливають на мобілізацію механізмальних попередників ендотеліальних клітин, що беруть участь у васкулогенезі [290; 318].

До ендотеліальних маркерів, що постійно утворюються в ендотелії належить оксид азоту. Останні розглядають як фізіологічний значущий вазодилататор, інгібітор адгезії та агрегації тромбоцитів, інгібітор синтезу макрофагальних цитокінів та окислення ліпопротеїнів низької щільності. Оксид азоту у стаціонарній кількості виробляється переважно у мікроциркуляторному руслі, забезпечуючи тим самим гомеостаз. За фізіологічних умов зсув балансу відбувається у бік підтримання

вазодилатації. Доведено, що з наростанням ендотеліальної дисфункції, концентрація оксиду азоту в крові, як правило, знижується [190].

За літературними даними при фізіологічному перебігу вагітності концентрація оксиду азоту збільшується, що пов'язують з його участю в плацентарному кровообігу, модулюванні серцево-судинних змін, пригніченні контрактильності міометрію, а також у реалізації ранніх адаптаційних механізмів. Виявлено, що у жінок із загрозою невиношування вагітності знижується синтез оксиду азоту, що призводить до порушення транспорту кисню та його споживання, зміни кислотно-лужного стану [84]. Автори факт недостатності оксиду азоту пропонують розглядати як патогенний фактор загрози ПП.

Останнім часом з'являються публікації, в яких фактором пошкодження ендотелію при невиношуванні вагітності розглядається гіпергомоцистеїнемія [162]. Вагомою причиною останньої може бути вітамінно-мінеральний дефіцит, особливо фолієвої кислоти, а також соматичні захворювання, генетичні аномалії, зокрема, мутації гена, що кодує метилтетрагідрофолатредуктазу – фермент фолатного циклу, який утилізує надлишкову кількість гомоцистеїну, перетворюючи його на метіонін. Зниження активності метилтетрагідрофолатредуктази супроводжується підвищенням рівня гомоцистеїну в крові, що викликає пошкодження ендотелію, збільшуючи ризик тромбоутворення та інших патологічних процесів.

У літературних джерелах доводиться точка зору стосовно плацентарних порушень як пускових механізмів для виникнення пошкодження ендотеліальних клітин. Зокрема, плацентарна ішемія супроводжується продукуванням різних факторів, здатних викликати пошкодження ендотеліальних клітин і, як наслідок, дисбаланс судинних факторів росту, що сприяє прогресуванню плацентарної недостатності. За спостереженнями деяких авторів [184] у вагітних жінок з терміном гестації 28-41 тиждень з передчасним відшаруванням нормально розташованої

плаценти встановлено підвищення ендотеліну-1, VEGF на тлі зниження PlGF при порівнянні зі здоровими вагітними. Авторами зроблений висновок, що при розвитку ендотеліальної дисфункції відбуваються процеси декомпенсації й фетоплацентарна система не може продовжувати самозабезпечення, що призводить до виникнення різного роду ускладнень: порушенню матково-плацентарно-плодового кровотоку, затримка розвитку плода, ПП.

1.3. Сучасні методи діагностики, прогнозування та профілактики передчасних пологів

Для діагностики прогнозування загрози ПП використовують ультразвукову цервікометрію, токодинамометрію та електрогістерографію [3; 309]. Неінвазивне вивчення маткової активності дає змогу об'єктивізувати діагностику загрози передчасних пологів. Серед переваг методу є можливість тривалого дистанційного спостереження [301; 333]. Тому дуже важливим є проведення ранньої діагностики, що підвищило ефективність традиційних підходів до профілактики передчасних пологів, жодний з яких не має доведених переваг [336; 400].

Привертає на себе увагу можливість виділення маткової активності із загального абдомінального сигналу поряд із серцевою діяльністю матері та плода. Для цього використовують метод неінвазивної електрокардіографії (ЕКГ) плода, яку реєструють з передньої черевної стінки матері. Відомі певні результати використання даного методу, що дозволяють поліпшити діагностику дистреса або аритмії плода. Серед показників функціонального стану плода за даними неінвазивної ЕКГ дуже перспективним є застосування коефіцієнтів акцелерацій AC і децелерацій DC. Використання AC/DC дозволяє не лише поліпшити діагностику загрозливих станів плода, але й проводити дослідження його неврологічного дозрівання [333; 403].

Існуючі стратегії використання превентивних методів розраховані на наявність збільшеного ризику ПП. Прогнозування передбачає визначення жінок, які мають підвищений ризик ПП протягом 7–14 днів. На сьогодні серед маркерів ПП найбільшу популярність мають дані ультразвукової цервікометрії. Відомо, що вкорочення шийки матки за даними ультразвукової цервікометрії є одним з найточніших біофізичних маркерів загрози ПП [285; 296; 309]. Проте, питання неінвазивного моніторингу скоротливої діяльності матки залишається не до кінця вирішеним. Слід відзначити, що «синдром короткої шийки» не є еквівалентом істміко-цервікальної недостатності (ІЦН) [284; 298]. Про ІЦН можна думати за наявності трьох або більше викиднів або ПП у II триместрі вагітності. Вкорочення шийки матки внаслідок структурних змін можуть призводити як скорочення міометрія на тлі загрози викидня або ПП, так і морфологічно зумовлену неспроможність виконання обтураторної функції [336; 404].

Цервікометрію використовують як скринінговий тест у жінок з одноплідною вагітністю у термінах 18–23 тиж. За наявності вкорочення шийки матки менше ніж 25 мм чутливість прогнозування ПП становить 30–60% [305]. За іншими рекомендаціями, ультразвуковий скринінг довжини шийки матки рекомендований між 16-м і 22-м тижнями вагітності жінкам з єдиними ПП до 34 тиж. в анамнезі. Трансвагінальний ультразвуковий скринінг довжини шийки матки у 18–24 тиж. гестації у жінок з одноплідною вагітністю та відсутністю ПП в анамнезі не може бути обов'язковим для усіх вагітних (проводять на розсуд лікаря) [413]. Серед інших біофізичних маркерів ПП викликає певний інтерес збільшення у розмірах надниркових залоз плода за даними ультрасонографії. При вивченні прогностичної цінності трансабдомінальної ультразвукової цервікометрії, швидкості хвилі зсуву за даними динамічної еластографії та розміру надниркових залоз плода, встановлено наявність сильної кореляції між показниками динамічної еластографії шийки матки та біометрії надниркових залоз плода як предикторів ПП [276].

Застосовують комбінацію довжини шийки матки за даними ультразвукової цервікометрії, тестування на плодовий фібрoneктин, плацентарний альфа-мікроглобулін-1 (ПAMГ-1), фосфорильований транспортний білок інсуліноподібного фактору росту. Висока прогностична цінність зазначених тестів щодо ПП була встановлена як у жінок з наявними симптомами загрози переривання вагітності, так і при латентній зазрозі без клінічних ознак [285; 296]. Вивчення вмісту плодового фібрoneктину і ПAMГ-1 у виділеннях з шийки матки дає змогу прогнозувати ПП протягом 7 днів з чутливістю 80% і 50%, специфічністю 95% і 72% відповідно [309]. За окремими даними, вивчення рівня ПAMГ-1 дає змогу передбачити ПП протягом 14 днів зі 100% чутливістю і 98% специфічністю [315]. У деяких роботах була виявлена прогностична цінність вивчення показників судинного ендотеліального фактору росту, фактору росту плаценти та розчинних рецепторів судинного ендотеліального фактору росту у II триместрі вагітності у крові та амніотичній рідині [55; 359]. Отже, дослідження ангіогенних і антиангіогенних речовин дає змогу прогнозувати ПП.

Вивчення маркерів ПП має суто практичне значення. Наявність маркерів, які є свідченням потенційної загрози ПП, є підставою для застосування профілактичних методів. Найбільш часто застосовують серкляж. Згідно з рекомендаціями Французького коледжу акушерів-гінекологів, серкляж за анамнестичними показаннями слід проводити жінкам з наявністю трьох або більше пізніх викиднів або дуже ранніх передчасних пологів (рівень доказовості A). Проведення серкляжу рекомендовано при довжині шийки матки менше 25 мм до 24 тиж. (рівень доказовості C). Але серкляж не показаний жінкам, що перенесли конізацію шийки матки (рівень доказовості C), з єдиними ПП у минулому (рівень B), а також з аномаліями розвитку матки (професійний консенсус), вагітним двійнею для первинної (рівень B) або вторинної профілактики ПП (рівень C) [413]. Також показаннями до проведення серкляжу вважають втрати вагітності у II

триместрі з безболісним розкриттям шийки матки або наявність серкляжу в анамнезі; безсимптомне розкриття шийки матки у II триместрі вагітності (невідкладний або «героїчний» серкляж); наявність ПП в анамнезі (до 34 тиж. вагітності) та вкорочення шийки матки (менше 25 мм) до 24 тиж. вагітності [283].

Після серкляжу слід проводити моніторинг довжини шийки матки. Найкращу прогностичну значущість мають показники довжини шийки матки з 3-го до 6-го дня після операції. Вкорочення шийки у зазначені терміни менше 20 мм надають найбільш точну інформацію про ризик ПП [347; 437; 440]. Також відомо, що пацієнтки з довжиною шийки матки менше 25 мм після проведення елективного серкляжу мають підвищений ризик ПП до 32 тиж. вагітності [423]. Але після серкляжу можливі передчасний розрив плодових оболонок, ПП, інфекція, неспроможність шва і кровотеча. Крім цього, проведення серкляжу підвищує ризик розривів шийки матки у 3,7 разу у першороділей і у 12,7 разу – у повторнороділей [440].

У жінок з одноплідною вагітністю, відсутністю ПП в анамнезі і довжиною шийки матки менше 25 мм серкляж не запобігає ПП і не поліпшує неонатальних наслідків. Проте серкляж демонстрував можливу ефективність при довжині шийки матки менше 10 мм при додатковому використанні токолітиків і антибіотиків. З огляду на низьку якість доказів, для підтвердження результатів даного мета-аналізу необхідно проведення подальших досліджень. Додаткове використання песарію після проведення серкляжу покращує перинатальні наслідки [391].

За даними одного мета-аналізу, серкляж порівняно з його відсутністю, можливо, знижує ризик перинатальних втрат. Також в вагітних із серкляжем рівень ПП до 37 і до 34 тиж. був нижче, ніж у контролі. Проте ще недостатньо даних для аналізу у підгрупах: елективний серкляж, «коротка шийка» у жінок з втратами в анамнезі, прогресуюче вкорочення шийки матки за даними УЗД, структурні зміни шийки матки за даними огляду та коротка

шийка матки у пацієнток з низьким ризиком невиношування [423]. Тому залишаються питання, які вимагають уточнення.

В одному дослідженні були зіставлені результати елективного і невідкладного серкляжу [428]. У цю роботу було включено 154 пацієнтки з елективним і 47 жінок з невідкладним серкляжем. Не було виявлено вірогідних відмінностей у терміні пологів, частоті кесарева розтину, масі тіла новонародженого, у частоті хоріоамніоніту та передчасного розриву плодових оболонок. Мають значення також технічні особливості серкляжу. Зокрема, накладення подвійного шва під час проведення серкляжу підвищує ефективність профілактики ПП [388], отримано докази, що техніка Широдкара перевершує техніку МакДональда за ефективністю профілактики ПП і респіраторного дистрес-синдрому [439].

Оцінка ефективності застосування песарію неоднозначна [408]. Так, введення песарію не супроводжувалося профілактикою ПП і поліпшенням перинатальних показників, але у вагітних двійнятами з «короткою шийкою» використання песарію у комбінації з вагінальним прогестероном сприяє пролонгації вагітності і покращенню перинатальних наслідків [319]. Але доцільність застосування песарію у жінок з «короткою шийкою» була продемонстрована в іспанському дослідженні *Pesario Cervical para Evitar Prematuridad (ПЕСЕР)*. Проте лише 11% включених до роботи пацієнток мали ПП в анамнезі. Зниження частоти ПП до 34 тиж. гестації у вагітних, які використовували песарій становило 6% проти 27% у контролі [325].

Багато досліджень присвячено застосуванню прогестерону для профілактики ПП. У метаналізі 36 досліджень жінок з одноплідною вагітністю та підвищеним ризиком ПП встановлено, що прогестерон знижував частоту ПП до 34 тиж. вагітності, до 37 тиж. і неонатальної смертності порівняно з контролем (жінки з ризиком ПП, але без лікування). У жінок з ПП в анамнезі на тлі інтравагінального використання прогестерону відзначено зниження частоти ПП до 34 тиж. у пацієнток з «короткою шийкою». Використання песарію продемонструвало непослідовне

поліпшення показників, а серкляж не знижує частоти ПП до 37 і 34 тиж. вагітності. Отже, у цьому мета-аналізі інтравагінальне використання прогестерону було найкращою інтервенцією щодо профілактики ПП і неонатальної смертності [284]. У нещодавньому дослідженні встановлено, що інтравагінальне застосування прогестерону знижує ризик ПП та покращує перинатальні наслідки при одноплідній вагітності у жінок із «короткою шийкою» матки [405]. Але, згідно рекомендацій, єдиним контингентом, якому показано інтравагінальне введення прогестерону, є жінки без жодної клінічної симптоматики та невиношування в анамнезі за наявності «короткої шийки» у термінах 16–24 тиж. (рівень В) [413].

У цілому, питання про ефективність серкляжу, песарію або інтравагінального застосування прогестерону остається дискусійним. У мета-аналізі ефективності усіх цих превентивних методів у жінок із «короткою шийкою» і ПП в анамнезі. Було доведено, що використання песарію знижує ризик ПП на 88%, застосування прогестерону інтравагінально – на 68%, а серкляжу – на 72% [397], а у дослідженні ефективності серкляжу і внутрішньом'язового уведення прогестерону не виявлено групових відмінностей [437].

Цікаві дані отримані у соціологічному дослідженні, у якому були оцінені уподобання жінок щодо методів профілактики ПП. Більшість респондентів вважали за краще не використовувати ніякої профілактики (65,8%). При цьому майже всі вони (93,4%) вказували на прийнятність моніторингу. Значно менше жінок підтвердили, що будуть застосовувати прогестерон інтравагінально (10,9%), песарій (28,7%) або серкляж (50,2%) відповідно до рекомендацій лікаря. Жінки, які не були у шлюбі та не мали стійких відносин, найбільш часто повідомляли про відмову від інтравагінального використання прогестерону [391].

Таким чином, питання диференційованого підходу до окремого або сукупного використання препаратів прогестерону, акушерського песарію або серкляжу не вирішено. Для покращання перинатальних наслідків

використовують токолітики, кортикостероїди та сірчанокислу магнезію [309]. При наявності загрози передчасних пологів додатково призначали токолітики (гініпрал, атосібан або ніфедипін) та профілактику респіраторного дистреса новонародженого – 24 мг бетаметазону [310]. Якщо існує лише латентний ризик ПП, то проведення курсу кортикостероїдів має бути відтерміновано задля запобігання ранньому елективному кесареву розтину. Вважають, що введення бетаметазону слід проводити лише, коли ризик ПП підтверджено даними цервікометрії та тестом на ПАМГ-1 (існує високий ризик ПП протягом 7 днів). Також вважають доцільним своєчасну діагностику передчасного розриву плодових оболонок за допомогою тесту на ПАМГ-1 [309].

Таким чином, на цей час відсутні загальноприйняті методи прогнозування та профілактики ПП з достатнім рівнем доказовості і ця проблема потребує подальшого вивчення.

Висновки

Уявлення, які існують щодо питань стану інтегративних систем та ендотеліальної дисфункції під час вагітності свідчить про їх багатофакторність та неповне вирішення, особливо у разі розвитку ускладнень. З цього приводу на сьогодні не можна вважати доведеною патогенетичну роль інтегративних систем та ендотеліальної дисфункції в патогенезі ПП. Не можна вважати вирішеною і проблему прогнозування та профілактики ПП.

Отже, наведений огляд доступної наукової літератури свідчить про доцільність вивчення комплексної взаємодії інтегративних систем з функціонуванням ендотелію у вагітних жінок із загрозою передчасного переривання вагітності та окреслення патогенетичної значущості в акушерській клініці.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Матеріали дослідження

Дослідження виконано на клінічній базі кафедри перинатології, акушерства і гінекології Харківської медичної академії післядипломної освіти – в акушерських відділеннях КНП «Міський перинатальний центр» Харківської міської ради.

Згідно мети та завдань дослідження обстежено 190 вагітних, які надійшли до акушерських відділень із загрозою передчасних пологів (ЗПП). Залежно від терміну гестації вони розподілені на групи та підгрупи:

I група – 48 жінок із ЗПП з терміном гестації від 23 до 27 тижнів, у тому числі, Ia підгрупа - 23 вагітних з терміном гестації 23-25 тижнів; Ib підгрупа – 25 вагітних з терміном гестації 26-27 тижнів.

II група – 142 жінки із ЗПП з терміном гестації від 28 до 36 тижнів, у тому числі: IIa підгрупа – 38 вагітних з терміном гестації 28-30 тижнів; IIб підгрупа – 48 вагітних з терміном гестації 31-33 тижні; IIв підгрупа – 56 вагітних з терміном гестації 34-36 тижнів.

Критеріями включення у дослідження були:

- одноплідна вагітність;
- термін гестації від 23 тижнів до 36 тижнів + 6 днів;
- наявність ознак загрози передчасних пологів (переймоподібний біль внизу живота; наявність перейм, структурні зміни шийки матки);
- інформована згода на участь у дослідженні та обробку персональних даних.

Не включались у дослідження:

- наявність показань з боку матері або плода для штучного переривання вагітності;
- багатоплідна вагітність;

– вагітність, яка відбулася внаслідок допоміжних репродуктивних технологій.

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

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

Для досягнення мети дослідження була розроблена поетапна програма (рис. 2.1).



Рис. 2.1. Поетапна програма дослідження

2.2. Методи дослідження

За даними амбулаторних карт та історії вагітності вивчали дані клініко-анамнестичні та лабораторні дані попередніх візитів згідно Наказу МОЗ України №417 (від 15.07.2011) з ретельним вивченням анамнезу життя, гінекологічного та акушерського анамнезу. Загально-клінічне та гінекологічне дослідження здійснювали відповідно до Наказу МОЗ №624 (від 03.11.2008).

Крім цього, виконували ультразвукове та доплерометричне дослідження фетоплацентарного комплексу, а також здійснювали трансвагінальну цервікометрію за допомогою ультразвукового апарату Voluson 730 (GE Healthcare, USA). Вивчення маткової активності та серцевої активності плода проводили шляхом неінвазивної ЕКГ плода за допомогою обладнання Cardiolab Babycard (Україна) з розрахунком коефіцієнтів акцелерацій (AC) і децелерацій (DC) – AC/DC [282; 436].

Крім обов'язкових рутинних лабораторних досліджень у жінок здійснено додаткові біохімічні дослідження.

Визначення рівня добової екскреції діоксифеніладаніну (ДОФА) та його метаболітів – дофаміну, норадреналіну, адреналіну проводили в два етапи [96]. На першому етапі методом колонкової хроматографії на оксиді алюмінію виконували абсорбування та елюювання 0,25 н оцтовою кислотою (ДОФА, що залишився на адсорбенті елюювали 1 н соляною кислотою). На другому етапі ДОФА та його метаболіти піддавали окисленню ферріціанідом калію при різних значеннях рН з наступним вимірюванням їх концентрації флюориметричним методом на спектрофлюориметрі MPF-4A фірми «Хітачі» (Японія). Спочатку використовується набір світлофільтрів з максимумом поглинання 436 нм і 550 нм; вимірюється інтенсивність флюоресценції дослідних проб з рН 4,2 і рН 6,2 (адреналін, норадреналін, оцтовокислий ДОФА) та контрольної. При рН 4,2 флюоресцує лише адреналін, а при рН 6,2 – адреналін та норадреналін. Після цього використовується інший набір світлофільтрів з максимумом поглинання 360

нм і 550 нм; вимірюється інтенсивність флюоресценції проб з рН 6,2 (адреналін, норадреналін, ДОФА) та проб солянокислого елюату, окиснених при рН 6,2. По завершенню вимірювань знаходиться різниця між інтенсивністю флюоресценції досліджуваних і контрольних проб.

Вміст адреналіну у добовій сечі (нМ/добу) обчислювали за формулою (2.1):

$$6 \times 7 \times 10 \times a \times 5,458 / St \times 17,5 \times 1000 \quad (2.1)$$

де 6 – інтенсивність флюоресценції адреналіну в 1 мл проби; 7 – об'єм елюату (мл); 10 – розведення елюату при окисненні; a – добова кількість сечі (мл); 5,458 – коефіцієнт перерахунку у нмоль/добу; St – інтенсивність флюоресценції стандарту 1 мг адреналіну/мл проби (обчислюється за калібрувальною кривою); 17,5 – кількість сечі у дослідній пробі; 1000 – коефіцієнт перерахунку мг у мкг.

Вміст норадреналіну у добовій сечі (нМ/добу) обчислювали за формулою (2.2):

$$8 \times 7 \times 10 \times a \times 5,91 / St_1 \times 17,5 \times 1000 \quad (2.2)$$

де 8 – інтенсивність флюоресценції норадреналіну в 1 мл проби (при рН 4,2 та 6,2 інтенсивність флюоресценції адреналіну та норадреналіну однакові); 7 – об'єм елюату (мл); 10 – розведення елюату при окисненні; a – добова кількість сечі (мл); 5,911 – коефіцієнт перерахунку у нмоль/добу; St_1 – інтенсивність флюоресценції стандарту 1 мг норадреналіну/мл проби (обчислюється за калібрувальною кривою); 17,5 – кількість сечі у дослідній пробі; 1000 – коефіцієнт перерахунку мг у мкг.

Вміст ДОФА у добовій сечі (нМ/добу) обчислювали за формулою (2.3):

$$(12 + I) \times 7 \times 10 \times a \times 5,071 / St_2 \times 17,5 \times 1000 \quad (2.3)$$

де 12 – інтенсивність флюоресценції солянокислого елюату; I – інтенсивність флюоресценції оцтовокислого елюату; 7 – об'єм елюату (мл);

10 – розведення елюату при окисленні; a – добова кількість сечі (мл); $5,071$ – коефіцієнт перерахунку у нмоль/добу; St_2 – інтенсивність флюоресценції стандарту 1 мг норадреналіну/мл проби (рН $6,2$) при $360/550$ нм (обчислюється за калібрувальною кривою); $17,5$ – кількість сечі у дослідній пробі; 1000 – коефіцієнт перерахунку мг у мкг.

Інтенсивність флюоресценції дофаміну вимірювали при 365 нм і 436 нм. За різницею інтенсивності флюоресценції дослідної та контрольної проб оцінювали вміст оцтовокислого ДОФА та дофаміну (інтенсивність флюоресценції позначили E). Спочатку вміст ДОФА в умовах визначення вмісту дофаміну, а саме окислення йодом та вимірювання інтенсивності флюоресценції при 360 нм та 436 нм, обчислювали за формулою (2.4):

$$I \times X_3 / X_4 \times 1000 \quad (2.4)$$

де I – інтенсивність флюоресценції оцтовокислого ДОФА при окисленні ферріціанідом калію (360 нм і 550 нм); X_3 – інтенсивність флюоресценції 1 мкг/мл ДОФА при окисленні ферріціанідом калію (360 нм та 550 нм); X_4 – інтенсивність флюоресценції 1 мкг/мл ДОФА при окисленні йодом (360 нм і 550 нм); 1000 – коефіцієнт перерахунку мг у мкг.

Звідси доля дофаміну дорівнює:

$$E - I \times X_3 / X_4 \times 1000 \quad (2.6)$$

Вміст дофаміну у добовій сечі (нМ/добу) обчислювали за формулою:

$$(E - I \times X_3 / X_4 \times 1000) \times 7 \times 5 \times a \times 6,538 / St_5 \times 17,5 \quad (2.5)$$

де 7 – об'єм елюату (мл); 5 – розведення елюату при окисленні; a – добова кількість сечі (мл); $6,538$ – коефіцієнт перерахунку у нмоль/добу; St_5 – інтенсивність флюоресценції стандарту 1 мг окисленого йодом дофаміну/мл проби при 365 нм і 436 нм (обчислюється за калібрувальною кривою); $17,5$ – кількість сечі у дослідній пробі.

Збір та зберігання сечі проводилось в умовах мінімального руйнування

– у присутності консервантів 6 н HCl та 10 н H₂SO₄.

Рівень серотоніну у плазмі крові оцінювали флюориметричним методом що ґрунтується на здатності ортофталевого діальдегіду утворювати комплекси з 3,5-заміщеними індолами (активування формування флюорофору відбувалось додаванням цистеїну) [96]. До плазми крові додавали трихлороцтову кислоту та центрифугували з наступним перенесенням надосадкової рідини у пробірки з *n*-бутанолом і центрифугуванням протягом 5 хвилин при 3000 об/хв. Верхній бутаноловий бішар переносили до пробірок з робочим розчином цистеїну та *n*-гептану, центрифугували 5 хв при 3000 об/хв. Утворений нижній водний бішар переносили у пробірки з розчином ортофталевого діальдегіду, нагрівали протягом 15 хв., охолоджували та вимірювали флюоресценцію проб при 360 і 480 нм. Контрольну пробу готували шляхом додавання до розчину цистеїну ортофталевого діальдегіду з наступним нагріванням та охолодженням. У випадку стандартної проби до розчину цистеїну додавали робочий розчин серотоніну та ортофталевий діальдегід. Концентрацію серотоніну обчислювали за формулою (2.7):

$$E_{\text{досл.}} \times 0,026 \times 100 / St \quad (2.7)$$

де $E_{\text{досл}}$ – інтенсивність флюоресценції дослідної проби; St – інтенсивність флюоресценції стандартної проби; 100 – коефіцієнт перерахунку мкг на 100 мл біологічної рідини.

Вміст 5-оксиіндолоцтової кислоти (5-OIOK) у сечі визначали за реакцією з α -нітрозоз- β -нафтолом з утворенням забарвленої сполуки з максимумом поглинання при 525 нм [96]. 5-OIOK екстрагували з підкисленої (рН 1,0) сечі оцтовоетиловим ефіром, екстракти випаровували, розчиняли в етанолі та проводили кольорову реакцію з нітрозонафтольним реактивом. Фотометрію проводили при 525 нм. Контрольну пробу готували аналогічно, замінюючи сечу на воду. Розрахунок проводили за калібрувальним графіком. Добову екскрецію 5-OIOK у мкМ/добу обчислювали за формулою (2.8):

$$C \times a \times 0,0057 \quad (2.8)$$

де C – вміст 5-ОІОК в пробі, знайдений за калібрувальним графіком (мкг); a – добова кількість сечі (мл); $0,0057$ – коефіцієнт перерахунку у мкМ.

Рівень гістаміну в цільній крові визначали за флюоресценцією продуктів, що утворюються у реакції з ортофталевим діальдегідом [166]. Спочатку гістамін екстрагували з крові хлорною кислотою, очищували від домішок шляхом екстракції сумішшю бутанол-хлороформ, з наступним переведенням у водну фазу, з якою проводили реакцію з ортофталальдегідним реактивом. Конденсат стабілізували фосфорною кислотою. Вимірювання інтенсивності флюоресценції проводили при довжині хвилі збудження 360 нм та довжині хвилі емісії 470 нм. Для приготування контрольної проби замість крові використовували 1 н розчин хлорної кислоти. Паралельно готували робочий стандартний розчин гістаміну дигідрохлориду. Стандартні розчини обробляли так само як дослідні проби. За результатами вимірювання оптичної щільності стандартних проб будувалась калібрувальна крива. Обчислення вмісту гістаміну в цільній крові (мкМ/л) проводили за калібрувальним графіком з урахуванням розведень проб крові за формулою (2.9):

$$E1 \times 3 \times 0,0045 \times 1000 / E2 \quad (2.9)$$

де $E1$ – інтенсивність флюоресценції проби; $E2$ – інтенсивність флюоресценції стандартного розчину, що містить 1 мкг гістаміну; 3 – розведення; $0,0045$ – коефіцієнт перерахунку у мкМ.

Для визначення активності гістамінази у колби для інкубації вносили фосфатний буфер та сироватку крові, додаючи робочий розчин гістаміну; після інкубації додавали розчин трихлороцтової кислоти з наступним центрифугуванням 30 хв при 3000 об/хв [96]. Надосадкову рідину вносили у пробірки з 5 н NaOH, хлористим натром та сумішшю «бутанол-хлороформ», перемішували та центрифугували 15 хв при 3000 об/хв. Нижню водну фазу

відкидали, й до пробірок з метою видалення гістидину додавали 0,1 н NaOH з хлористим натром, центрифугували 15 хв при 3000 об/хв. Після розділення фаз верхній бішар переносили в інші пробірки з 0,1 н HCl, центрифугували 15 хв при 3000 об/хв. Відбирали верхній водний бішар в пробірки з 1 н NaOH і розчином ортофталевого діальдегіду з наступним внесенням фосфатної кислоти. Проби флюориметрували, світіння конденсату збуджували при 356 нм і вимірювали при світлофільтрі з максимумом проходження 460 нм.

Активність гістамінази у сироватці крові (мкМ/(год·л) обчислювали за формулою (2.10):

$$(E_1 - E_2) \times 10 \times 2 \times 8,977 / E_1 \times 24 \quad (2.9)$$

де E_1 – інтенсивність світіння контрольної проби; E_2 – інтенсивність світіння дослідної проби; 10 – кількість гістаміну у розчині (мкг), внесеного у контрольну та дослідні проби; 2 – коефіцієнт перерахунку активності гістамінази на 1 мл сироватки крові; 24 – коефіцієнт перерахунку на 1 годину інкубації; 8,977 – коефіцієнт перерахунку у мкМ.

Вміст 17-оксикортикостероїдів (17-ОКС) у добовій сечі оцінювали колориметрично при 410 нм за реакцією між фенілгіdraзином та 17, 21-діоксиацетоною групою стероїду після ферментативного гідролізу у кислому середовищі [96]. Кількість 17-ОКС у пробі при відсутності гідролізу обчислювали за формулою (2.11):

$$C = (E_1 - E_2) \cdot Z \quad (2.11)$$

де E_1 – оптична щільність дослідної проби з гідролізом; E_2 – оптична щільність контрольної проби після гідролізу; Z – співвідношення кількості стандарту до оптичної щільності стандартного розчину (без абсорбції контрольної проби до стандартної). Вміст сумарних 17-ОКС (мкМ/добу) у добовій сечі обчислювали за формулою (2.12):

$$C \cdot d \cdot 3 \cdot 2,758 / 5 \cdot 2 \cdot 1000 \quad (2.12)$$

де $C \cdot 3 / 5 \cdot 2$ – вміст сумарних 17-ОКС в 1 мл сечі; 1000 – коефіцієнт перерахунку у мг; 2,758 – коефіцієнт перерахунку у мкМ/добу.

Вміст у плазмі крові глютамінової та аспарагінової кислоти, гліцину оцінювали методом високоефективної рідинної хроматографії з флуоресцентною детекцією на аналізаторі Т-339 (Чехія) [411]. Плазму крові депротейнізували сульфосаліциловою кислотою центрифугуванням при 2000 об/хв. Супернатант вводили у пробовідбірник автоматичного аналізатора амінокислот. Для кількісної оцінки хроматограм використовували промислові стандартні розчини амінокислот виробництва фірми «Lachema».

Для визначення вмісту γ -аміномасляної кислоти (ГАМК) у плазмі крові використовували метод іонообмінної хроматографії [299] на колонках розміром 75×4 мм з катіонообмінною смолою Dowex 50Wx4, (200-400 mesh, натрієва форма) з елююванням 0,025 М натрій-цитратним буфером (рН 4,5). Кількісно ГАМК визначали спектрофлуориметрично за реакцією з нінгідрином при довжині хвилі збудження 380 нм і флуоресценції 450 нм.

Для вивчення субпопуляційного складу лімфоцитів периферійної крові використовували стандартні набори на основі моноклональних антитіл проти антигенів (ТОВ НВЛ «Гранум», Україна) та методику виробника, що базується на реакції розеткоутворення з еритроцитами, на яких абсорбовані моноклональні антитіла проти рецепторів CD3+ (загальна популяція Т-лімфоцитів), CD4 (Т-хелпери/індуктори), CD8+ (Т-цитотоксичні лімфоцити/супресори), CD19+ (В-лімфоцити).

Вміст вільного та зв'язаного оксипроліну в сироватці крові визначали за методом, що ґрунтується на визначенні оптичної щільності червоного хромогену при його окисленні хлораміном В та конденсації продуктів окислення з парадиметиламінобензальдегідом [264].

Рівень сумарних глікозаміногліканів (ГАГ) у сироватці крові оцінювали орциновим методом, що ґрунтується на екстракції цитилпіридинія хлоридом гексоз з наступною їх взаємодією з орциновим реактивом та виникненням у ході реакції характерного фіолетового забарвлення,

інтенсивність якого пропорційна концентрації гексоз, яку визначали фотометрично [106].

Визначення концентрації альфа-1-антитрипсину (α 1-АТ) та альфа-2-макроглобуліну (α 2-МГ) в плазмі крові проводили комплексним методом з використанням субстрату N-бензоїл-L-аргінін-паранітроаніліду [99]. Активність еластази (КФ 3.4.21.37) крові визначали імуноферментним методом за допомогою діагностичних тест-систем «Human Elastase ELISA» (Німеччина) і аналізатора імуноферментного Stat Fax 303 Plus.

Активність супероксиддисмутази (СОД) (КФ 1.15.1.1) еритроцитів оцінювали спектрофотометрично за ступенем гальмування відновлення нітросинього тетразолію супероксидними аніон-радикалами, при якому утворюються забарвлені сполуки [60]. Оптичну щільність зразків вимірювали на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 540 нм. Активність СОД виражали в мккат/мг Нв. Вміст гемоглобіну визначали гемоглобінціанідним методом, що ґрунтується на взаємодії гемоглобіну із заліzosиньородистим калієм з окисненням в метгемоглобін, який утворює з ацетонціангідрином гемоглобінціанід, інтенсивність забарвлення якого пропорційна вмісту гемоглобіну.

Активність каталази (КФ 1.11.1.6) у сироватці крові оцінювали за допомогою спектрофотометричного методу, що ґрунтується на реакції перекису водню з солями молібдену з утворенням стійкого забарвленого комплексу; інтенсивність забарвлення проб вимірювали при довжині хвилі 410 нм [135].

Активність глутатіонпероксидази (ГПО) (КФ 1.11.1.9) у сироватці крові визначали спектрофотометрично при 340 нм за швидкістю окиснення відновленого глутатіону в присутності гідроперекису третинного бутилу [172]. Рівень відновленого глутатіону оцінювали колориметрично при 412 нм за реакцією взаємодії тіолових груп з 5,5-дитіобіс-(2-нітро)-бензойною кислотою (ДТНБК) з утворенням забарвленого тіонітрофенільного аніону,

кількість якого пропорційна кількості тіолових груп, що прореагували з ДТНБК [277].

Вміст церулоплазміну в сироватці крові визначали колориметричним методом при 530 нм, що ґрунтується на реєстрації оптичної щільності забарвлених продуктів, що утворюються в реакції окислення солянокислого парафенілендіаміну [173].

Вміст дієнів у сироватці крові визначали спектрофотометричним методом [137] при 233 нм з попередньою екстракцією ліпідів гептан-ізопропаноловою сумішшю. Вміст дієнів обчислювали, використовуючи коефіцієнт молярної екстинкції $\varepsilon = 2,2 \cdot 10^5 \text{ моль}^{-1} \text{ см}^{-1}$.

Вміст малонового діальдегіду (МДА) в сироватці крові оцінювали методом, що ґрунтується на реакції з тіобарбітуровою кислотою за умов високої температури та кислого середовища з утворенням забарвленого триметинового комплексу з максимумом поглинання при 532 нм [239]. Вміст МДА обчислювали, використовуючи коефіцієнт молярної екстинкції $\varepsilon = 1,56 \cdot 10^5 \text{ моль}^{-1} \text{ см}^{-1}$.

Основи Шиффа (ОШ) екстрагували хлороформ-метанольною сумішшю з подальшим спектрофлюориметричним визначенням при довжині хвилі збудження 360 нм та довжині хвилі емісії 430 нм [402].

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

Активність NO-синтази (NOS) визначали за кількістю нітрит-аніону, що утворюється після інкубування при 37°C в реакційній суміші, що містила 1 мМ НАДФН, 1 мМ магній хлорид, 50 мМ калій фосфорнокислий однозаміщений, 2 мМ кальцій хлорид для вимірювання активності

ендотеліальної ізоформи NOS (eNOS) або 4 мМ ЕДТА для вимірювання активності індукцйбельної ізоформи NOS (iNOS). Активність eNOS обчислювали як різницю між загальною та індукованою активністю [326]. Рівень нітрит-аніонів у депротейнізованій сироватці крові визначали за реакцією діазотування з реактивом Грісса (суміш рівних об'ємів 0,05 % N-нафтилетилендіаміну та 1 % сульфаніламід у оцтовій кислоті), в якій утворюється забарвлений діазопродукт з максимумом поглинання при 538 нм. Оскільки реакція діазотування є специфічною для нітрит-аніонів, то для оцінки вмісту нітрат-аніонів попередньо проводили їх відновлення з наступним спектрофотометруванням при 538 нм [371]. Концентрацію S-нітрозотіолів (S-HT) у сироватці крові оцінювали спектрофотометричним методом [363], що ґрунтується на здатності NO окислювати сполуки з тіоловими угрупованнями з наступним визначенням рівня продукту реакції – 5,5-дітіобіс-2-нітробензойної кислоти. Обчислення концентрації проводили за калібрувальною кривою, побудованою з використанням різних концентрацій відновленого глутатіону.

Вміст ендотеліну-1 визначали імуноферментним методом за допомогою тест-системи Amersham Pharmacia Biotech (Великобританія) та аналізатора Stat Fax-303 Plus (США).

Вміст іонів металів в сироватці крові, сечі та еритроцитах (K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , P^{5+} , Fe^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+}) визначали атомно-абсорбційним методом [86]. Для проведення аналізу зразки проб (сироватка крові, еритроцити, сеча) піддавали попередньому озолінню та екстрагуванню [156], потім екстракт розпиляли у струмі газового пальника. Вміст біогенних елементів реєстрували за ступенем поглинання світла визначеної довжини хвилі шляхом порівняння з еталонними зразками та калібрувальними даними.

Рівень у сироватці крові плацентарного фактора росту (PlGF) та fms-подібної тирозинкінази (sFlt-1) визначали за допомогою імуноаналізатора електрохемілюмінесцентного Cobas e411.

Біохімічні дослідження проведені при консультативній допомозі професора кафедри біологічної хімії, д.мед.н. В.І. Жукова.

Одним із завдань дослідження було проаналізувати стан психоадаптаційних процесів у жінок з перериванням вагітності в різні терміни. Для реалізації останнього представляло інтерес використати методику незакінчених речень (МНР), яка дозволить охарактеризувати поведінку та психічний стан пацієнток, дати якісну оцінку рівнів конфліктності по відношенню до сім'ї, матері, батька, чоловіка, дітей, особам протилежної статі, статевого життя, товаришів, знайомих, підлеглих, колег по роботі, вищестоящих осіб, а також до страхів, небезпек, відчуття провини по відношенню до себе, майбутнього, минулого та ін. [29].

При проведенні досліджень використовувалось анонімне анкетування 64 жінок із загрозою передчасних пологів (30 жінок I групи та 34 жінок II групи) та 55 жінок III групи (з фізіологічним перебігом вагітності). Було проаналізовано рівні інтенсивності соціально-середовищних факторів, що формують конфліктність. Клінічна оцінка виражалась за трибальною шкалою:

0 балів – відношення байдуже, тобто адаптація не порушена, конфлікт не виявлено (S_1);

1 бал – відношення помірно негативне, пацієнтка сама бачить шляхи подолання конфлікту (S_2);

2 бали – відношення виразно негативне, внаслідок наявності неподоланих конфліктів, що свідчить про порушення адаптації і проведення необхідної психотерапевтичної корекції (S_3).

2.3. Статистична обробка отриманих результатів

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

Кількісні показники перевіряли на нормальність за допомогою критерію Колмагорова – Смирнова. При нормальному для порівняння результатів застосовували параметричні критерії оцінювання: порівнювали середні арифметичні зі стандартним відхиленням (за допомогою критерію Стюдента). При ненормальному розподілу порівнювали медіану (М) з 25 (Q_{25}) та 75 (Q_{75}) квантилем із застосуванням критерію Мана – Уїтні. Для аналізу якісних показників застосовували критерій χ^2 або точний критерій Фішера. Результати вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Для виявлення факторів ризику передчасних пологів розраховували відносний ризик. Для оцінювання ймовірності передчасних пологів застосовували метод дискримінантних функцій, які враховують варіабельність параметрів, розглядає сукупність всіх клінічних і параклінічних ознак, узятих зі своїми коефіцієнтами, що відображають вагу впливу кожної ознаки на формування тяжкості захворювання. Вирішення цього завдання проводилось поетапно. На першому етапі визначались найбільш прогностично значущі ознаки, що характеризують невиношування вагітності. На другому етапі синтезувалась математична модель визначення результату вагітності з використанням методу дискримінантних функцій.

Оціночні показники поведінкових реакцій та психічного стану жінок аналізували за закінченими дописаними реченнями, піддаючи узагальненню відповідей по 15 групам (в кожній з яких було по чотири дописаних відповіді), які представляли собою віддзеркалення аналітико-синтетичної діяльності кори головного мозку, стану поведінкових і психічних порушень.

За бальною шкалою оцінювався також сумарний індекс психічного стану (Т): для 0 балів (T_1), 1 балу (T_2) і для 2 балів (T_3), що представляло собою відношення суми відповідей по 15 групам до загальної кількості осіб в групі:

$$T = T_1 + T_2 + T_3, \quad (2.13)$$

$$\text{або} \quad T = \frac{\sum S_1}{n} + \frac{\sum S_2}{n} + \frac{\sum S_3}{n}, \quad (2.14)$$

де n – кількість осіб у групі спостереження; S_1 , S_2 , S_3 – загальна кількість байдужих відповідей, помірно негативних і різко негативних, що відповідали – 0, 1, 2 балам.

Для виокремлення найбільш суттєвих поведінкових та психогенних факторів, що мають вплив на механізми формування передчасних пологів, використовували метод багатомірного статистичного аналізу [11], положення регресійного та факторного аналізу [220; 249], реалізованих за допомогою прикладних програм. Попередньо для з'ясування у жінок умов формування передчасних пологів було обрано оціночні показники фізичного розвитку, поведінкові реакції та психологічний стан. Для цього використовували покрокову регресію, регресію на головні компоненти [4; 68], метод екстремального угруповання параметрів [27] з регресією на фактори. Головні компоненти визначались як власні фактори кореляційної матриці з наступною побудовою регресії соціально-середовищних конфліктних показників ризику передчасних пологів на головні компоненти.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНІ ФАКТОРИ РИЗИКУ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ

Вивченню факторів ризику передчасних пологів присвячено багато досліджень (див. розд. 1). В цілому їх результати співпадають, але існують й суттєві розбіжності у кількісній оцінці тих чи інших клініко-анамнестичних показників, що залежить від популяційних особливостей регіону та регіональних особливостей надання акушерської допомоги. Тому дослідження в цьому напрямку зберігають свою актуальність.

Перш за все здійснено порівняльний аналіз пацієнток окремих груп за демографічними, соціальними та клінічними показниками.

Середній вік жінок всіх груп дорівнював $24,8 \pm 4,0$ роки. Статистично значущих вікових розбіжностей між групами не виявлено: I група – $23,6 \pm 5,1$ років, II група – $24,7 \pm 4,2$ років, III група – $26,1 \pm 2,7$ років ($p > 0,05$ за критерієм Стюдента). Кожна четверта жінка була молодша 20 років і старша 25 років; 50 % вагітних припадало на вік від 20 до 25 років

Деякі розбіжності виявлено при співставленні соціального статусу жінок (табл. 3.1). Встановлено, що найчастіше жінки, що увійшли у дослідження були студентами вищих або середніх учбових закладів: в I групі 43,8%, в II групі – 41,5%, у III – 48,6%. Професійною трудовою діяльністю (службовці, робітники сфери обслуговування, викладачі та ін.) займалися 22,9% жінок I групи, 29,6% жінок II групи та 32,4% жінок III групи.

Звертає на увагу збільшення у I та II групах у порівнянні з III групою жінок, які не працюють, однак це розбіжності статистично не достовірні ($p > 0,05$ за критерієм χ^2).

Таблиця 3.1

Соціальний статус жінок груп спостереження

Соціальний статус	Групи		
	I група, n=48	II група, n=142	III група, n=291
Студенти	21 (43,8%)	59 (41,5%)	142 (48,8%)
Професійна трудова діяльність	11 (22,9%)	42 (29,6%)	95 (32,4%)
Не працюють:			
– домогосподарки	8 (16,7%)	24 (16,9%)	40 (13,7%)
– безробітні	8 (16,7%)	17 (12,0%)	15 (5,2%)

Результати обстеження показали, що ІМТ у I та II групах був знижений, тоді як у III групі – на рівні верхньої межі норми (табл. 3.2). Так, при невиношуванні в ранні терміни (I група) ІМТ до настання вагітності становив $18,2 \pm 1,7$ кг/м², що вказує на недостатню масу тіла пацієнток. При невиношуванні в пізні терміни (II група) ІМТ до настання вагітності становив $21,8 \pm 2,3$ кг/м², що було на межі нормальних значень даного показника. У III групі спостереження ІМТ до настання вагітності становив $25,2 \pm 2,5$ кг/м², що свідчить про незначну надлишкову масу тіла, що знаходиться на верхній межі фізіологічної норми або на нижній межі надлишкової маси тіла.

Таблиця 3.2

Величина ІМТ у жінок груп спостереження

Групи вагітних	ІМТ, кг/м ²	p
I група (23-27 тижнів), n=48	$18,2 \pm 1,7$	¹ - >0,05 ² - <0,05
II група (28-36 тижнів), n=142	$21,8 \pm 2,3$	² - >0,05
III група (38-41 тиждень), n=291	$25,2 \pm 2,5$	

Примітка. 1 – достовірність різниці за критерієм Стьюдента у порівнянні з II групою; 2 – достовірність різниці за критерієм Стьюдента у

порівнянні з III групою

З обстежених жінок до настання вагітності дефіцит маси тіла спостерігався у 13,2 % пацієнток, а несуттєвий надлишок – у 12,8 %. Більша частина вагітних жінок мали нормальні, проте нижні, рівні маси тіла до настання вагітності.

Оцінка основних показників, що характеризують менструальну функцію виявила, що вік настання першої менструації коливається від 12 до 14 років, тобто відповідає популяційним даним (табл. 3.3). Тривалість менструального циклу до настання вагітності становила 26-30 днів; вірогідних розбіжностей між групами нами не виявлено. Не було також встановлено статистичної різниці у тривалості менструації в обстежених жінок – середня тривалість становила $4,5 \pm 1,1$ дня.

Таблиця 3.3

Основні показники менструальної функції у жінок груп спостереження

Групи вагітних	Вік настання першої менструації (роки)	Тривалість менструації (дні)	Подовженість менструального циклу (дні)
I група (23-27 тижнів), n=48	$13,1 \pm 0,8$	$4,6 \pm 1,2$	$29,6 \pm 1,5$
II група (28-36 тижнів), n=142	$12,9 \pm 0,7$	$4,3 \pm 0,9$	$30,5 \pm 0,8$
III група (38-41 тиждень), n=291	$13,0 \pm 0,9$	$4,5 \pm 1,2$	$28,9 \pm 2,3$

Примітка. Статистично достовірної різниці між групами за всіма показниками відсутня ($p > 0,05$ за критерієм Стюдента)

Опитування пацієнток стосовно особливостей статевого життя показало, що майже кожна друга жінка вказувала на перший досвід сексуального спілкування до 17 років. На перший досвід сексуального спілкування у віці 18 років вказувало понад 70 % жінок. Дослідження виявили, що близько 55 % жінок починали сексуальне спілкування до 17

років, від 18 до 24 років – близько 40 % і старше 25 років понад 2,5-5,2 % (табл. 3.4). Як показують результати дослідження, вікові показники статевого досвіду були однотипними для всіх груп жінок.

Таблиця 3.4

Вікові показники початку статевого життя у жінок груп спостереження

Групи вагітних	Початок сексуального спілкування (роки)		
	до 17	18-24	понад 25
I група (23-27 тижнів), n=48	26 (68,4 %)	19 (39,6 %)	3 (6,3 %)
II група (28-36 тижнів, n=142)	81 (57,0 %)	57 (40,1 %)	4 (2,8 %)
III група (38-41 тиждень), n=291	157 (54,0%)	126 (43,4%)	8 (2,7%)

Примітка. Статистично значима різниця між групами відсутня ($p > 0,05$ за критерієм χ^2).

В структурі гінекологічних захворювань в анамнезі найчастіше зустрічались хронічні запальні захворювання матки та її придатків (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Гінекологічні захворювання у жінок груп спостереження

Гінекологічні захворювання	Групи		
	I група, n=48	II група, n=142	III група, n=291
Хронічні запальні захворювання матки і придатків	11 (22,9 %)*	21 (14,8 %)	16 (5,5 %)
Доброякісні захворювання шийки матки	4 (8,3 %)	10 (7,0 %)	24 (8,2 %)
Доброякісні новоутворення матки	3 (6,3 %)	8 (5,6 %)	24 (8,2 %)

Примітка. * – різниця між I та III групами статистично достовірна ($\chi^2=4,946$; $p < 0,05$).

Найчастіше запальні захворювання в анамнезі зустрічались у жінок I групи – 22,9%, що статистично достовірно у порівняння з жінками III групи ($p < 0,05$ за критерієм χ^2). Доброякісні захворювання шийки матки та доброякісні утворення матки (включаючи міому, ендометріоз тіла матки, гіперпластичні процеси ендометрію) зустрічались значно рідше без суттєвої різниці між групами.

Під час аналізу попередніх вагітностей встановлено, що вперше вагітними були 25,0% жінок I групи, 29,6% жінок II групи та 32,4% жінок III групи ($p > 0,05$ за критерієм χ^2 між всіма групами). Але своєчасні пологи були тільки 16,7% жінок I групи, що було достовірно менше, ніж у жінок II групи – 41,5% ($\chi^2 = 9,730$; $p < 0,001$) та у жінок III групи – 56,8% ($\chi^2 = 14,940$; $p < 0,001$) (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Аналіз попередніх вагітностей у жінок груп спостереження

Попередні вагітності	Групи		
	I група, n=48	II група, n=142	III група, n=291
Не було	12 (25,0%)	42 (29,6%)	94 (32,3%)
Своєчасні пологи	8 (16,7%)*	59 (41,5%)	165 (56,7%)
Передчасні пологи	13 (27,1%)*	24 (16,9%)	8 (2,7%)
Артифіціальний аборт	12 (25,0%)*	12 (8,5%)	16 (5,5%)
Самовільний викидень, нерозвинута вагітність	3 (6,3%)	5 (3,5%)	8 (2,7%)

Примітка. * – різниця з III групою статистично достовірна за критерієм χ^2 .

Достовірно частіше в I групі жінок у порівнянні з III групою в анамнезі були передчасні пологи – 27,1% проти 2,7% ($\chi^2 = 9,027$; $p = 0,003$). Передчасні пологи частіше зустрічались і в II групі – 16,9% ($\chi^2 = 4,925$; $p = 0,027$). Крім цього, в I групі жінок достовірно частіше були артифіціальні аборти – 25,0% проти 5,4% ($\chi^2 = 5,831$; $p = 0,016$), в II групі вони також були частіше, але

статистично не достовірно – 8,5% ($p>0,05$ за критерієм χ^2). Самовільні викидні зустрічались в поодиноких випадках 6,3%, 3,5% та 2,7% відповідно в I, II та III групах без суттєвої різниці між групами ($p>0,05$ за критерієм χ^2).

Оцінка такого параметра, як інтергенетичний інтервал, показала, що майже у кожної другої (49,1 %) повторно вагітної жінки дана вагітність наступала протягом першого року від попередньої. У інших жінок дана вагітність наступала через понад рік після попередньої – в середньому інтергенетичний інтервал становив $1,6\pm0,3$ роки.

Оцінка особливостей перебігу даної вагітності показала, що провідним ускладненням була загроза переривання вагітності в ранні та пізні терміни гестації, що становила в I групі – 70,8 %, а в II групі – 47,9 % ($p<0,001$ у порівнянні з III групою за критерієм χ^2) (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Частота та структура ускладнень вагітності у жінок груп
спостереження

Попередні вагітності	Групи		
	I група, n=48	II група, n=142	III група, n=291
Ранній гестоз	18 (37,5 %)*	29 (20,4 %)*	8 (2,7%)
Загроза викидня в I триместрі	34 (70,8 %)*	68 (47,9%)*	39 (13,4%)
Плацентарна дисфункція	12 (25,0 %)*	34 (23,9 %)*	8 (2,7%)

Примітка. * – різниця з III групою статистично достовірна за критерієм χ^2 .

Ранній гестоз вагітності діагностовано в I групі у 18 випадках (37,5 %) ($\chi^2=14,577$; $p<0,001$ у порівнянні з III групою); у II групі – у 29 випадках (20,4 %) ($\chi^2=6,606$; $p=0,011$ у порівнянні з III групою), а в III групі – у 8 (2,7 %) випадків.

Плацентарна дисфункція з однаковою частотою зустрічалась в I та II групах – 25,0% та 23,9% відповідно, що було достовірно більше, ніж у жінок III групи ($p < 0,01$ за критерієм χ^2).

Жінки з перериванням вагітності в ранні та пізні терміни були соматично обтяжені деякими хронічними хворобами. У середньому на одну обстежену пацієнтку приходилось 1,6 захворювання. У структурі екстрагенітальних захворювань провідні позиції посідали анемія, артеріальна гіпертензія, хвороби органів дихання, системи травлення, сечовивідної системи, щитоподібної залози та варикозне розширення вен нижніх кінцівок (табл. 3.8). Інші захворювання зустрічались в поодиноких випадках без суттєвої різниці між групами

Таблиця 3.8

Структура екстрагенітальних захворювань у жінок груп спостереження

Екстрагенітальні захворювання	Групи		
	I група, n=48	II група, n=142	III група, n=291
Анемія	11 (22,9 %)*	14 (9,8%)	8 (2,7%)
Артеріальна гіпертензія або вегето-судинна дистонія	13 (27,1%)*	24 (16,9%)	16 (5,5%)
Захворювання органів дихання	9 (18,7%)	16 (8,5%)	16 (5,5%)
Захворювання органів травлення	10 (20,8%)*	12 (8,3%)	16 (5,5%)
Захворювання сечовивідної системи	8 (16,7%)*	18 (12,7%)	8 (2,7%)
Захворювання щитоподібної залози	6 (12,5%)	8 (5,6%)	8 (2,7%)
Варикозне розширення вен нижніх кінцівок	7 (14,6%)	14 (9,9%)	8 (2,7%)

Примітка. * – $p < 0,05$ за точним критерієм Фішера у порівнянні з III групою.

Серед захворювань системи крові найбільш розповсюдженою супутньою патологією були залізодефіцитна анемія: 22,9% у I групі ($p < 0,05$ за точним критерієм Фішера у порівнянні з III групою), 9,8% – у II групі ($p > 0,05$ за точним критерієм Фішера у порівнянні з III групою) та один випадок – у III групі пацієнток.

Досить часто у жінок з загрозою передчасних пологів виявлялась артеріальна гіпертензія або вегето-судинна дистонія – в I групі в 27,1% випадках ($p < 0,05$ за точним критерієм Фішера у порівнянні з III групою), в II групі – 16,9% ($p > 0,05$ за точним критерієм Фішера у порівнянні з III групою).

Основними хворобами органів травлення були хронічний гастрит, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, хронічний гепатит, панкреатит, коліт, хвороба жовчного міхура і жовчовивідних шляхів (дискінезії, холецистит, жовчно-кам'яна хвороба). Основною супутньою патологією органів дихання були гострі респіраторні захворювання (ГРЗ), гостра пневмонія, хронічний бронхіт. Досить часто виявлялись запальні захворювання органів сечовивідної системи (цистит, уретрит та/або хронічний пієлонефрит). В I групі ця патологія виявлялась у 16,7% жінок ($p < 0,05$ за точним критерієм Фішера у порівнянні з III групою), в II групі – у 12,7% жінок ($p > 0,05$ за точним критерієм Фішера у порівнянні з III групою).

Крім цього, у жінок I групи в 12,5%, II групи – в 5,6% та III групи – 2,7% випадків виявлено захворювання щитоподібної залози (найчастіше аутоімунний тиреоїдит з гіпофункцією щитоподібної залози) (різниця між групами статистично не достовірна – $p > 0,05$ за точним критерієм Фішера). Варикозне розширення вен виявлено у 14,6% жінок I групи, 9,9% жінок II групи та 2,7% жінок III групи (різниця між групами статистично не достовірна – $p > 0,05$ за точним критерієм Фішера)

Інші захворювання (хвороби шкіри, цукровий діабет, посттравматична енцефалопатія, псоріатична хвороба) зустрічались в поодиноких випадках

Оцінка такого показника, як зловживання психотропними речовинами, у тому числі тютюнопаління, показала, що до вагітності палило 41,9 % жінок

(табл. 2.8), з них 31,6 % залишили шкідливу звичку тютюнопаління після настання вагітності. Під час вагітності продовжувало паління 28,6 %. Жінки III групи після настання вагітності припинили палити.

Таблиця 3.9

Частота зловживання психотропними речовинами до настання
вагітності

Групи вагітних	Шкідливі звички (n/%)		
	Тютюно- паління	Алкоголь	Наркотики
I група (23-27 тиж.), n=48	28 (58,3 %)*	39 (81,2 %)*	3 (6,3 %)
II група (28-36 тиж.), n=142	64 (45,0 %)*	127 (89,4 %)*	11 (7,7 %)
III група (38-41 тиж.), n=291	24 (8,2 %)	16 (5,5 %)	8 (2,7 %)
Всього	95 (41,9 %)	168 (74,0 %)	15 (6,6 %)

Примітка. * – різниця у порівнянні з III групою достовірна ($p < 0,01$ за точним критерієм Фішера).

До настання вагітності більшість жінок періодично споживала (на свята, дні народження та ін.) алкоголь і алкогольні напої. У I та II групах таких жінок нараховувалось відповідно 81,2 % і 89,4 %. Найменша кількість жінок, які споживали алкоголь та алкогольні напої, виявлена в III третій групі.

Необхідно зазначити, що деякі жінки до настання вагітності спробували наркотики та наркотичні засоби. Всі пацієнтки III групи після настання вагітності покинули шкідливі звички: тютюнопаління, споживання алкоголю та алкогольних напоїв, наркотиків і наркотичних засобів. Звертає увагу високий відсоток тютюнопаління серед жінок I та II груп після настання вагітності – 28,8 %. У цих групах виявлено також й суттєвий відсоток жінок, які споживали інколи алкоголь, алкогольні напої (пиво, вино, алкогольвмісні коктейлі) після настання вагітності – у I групі 10 осіб

(20,8 %), у II групі – 24 особи (16,9 %). Споживання наркотичних речовин мало місце у 2 випадках після настання вагітності у пацієнток II групи, що становило 1,4 %. Дослідження показали, що після настання вагітності з 227 пацієнток 132 – не палили, 192 – не споживали алкоголь та алкогольні напої, 225 – не споживали наркотичних речовин. Наркозалежних виявлено не було серед усієї когорти обстежених вагітних жінок.

Висновок. Таким чином, проведене дослідження дозволило виділити кілька показників, які достовірно частіше зустрічались у жінок із загрозою передчасних пологів: зменшена вага, наявність хронічних запальних захворювань матки, передчасні пологи та артифіціальні аборти в анамнезі, наявність ускладнень даної вагітності (ранній гестоз, загроза викидня в I триместрі та плацентарна дисфункція), наявність анемії, артеріальної гіпертензії, куріння та вживання алкоголю. Саме ці показники можна вважати факторами ризику передчасних пологів (див. розд. 7).

Основні положення розділу викладено у наступних роботах здобувача:

1. Лахно ИВ, Коровай СВ. Актуальные вопросы прогнозирования и профилактики преждевременных родов. *Health of woman*. 2020; 1(147): 8–13. doi 10.15574/HW.2020.147.8
2. Korovay S, Stetsenko S., Bondareva A. Antioxidant protection status and lipoperoxidation processes in women with premature birth in different terms of gestation. *Georgian medical news*. 2019; 2(287): 20-25

РОЗДІЛ 4

СТАН ПРОЦЕСІВ НЕЙРОЕНДОКРИННОЇ РЕГУЛЯЦІЇ У ЖІНОК З ПЕРЕРИВАННЯМ ВАГІТНОСТІ В РІЗНІ ТЕРМІНИ

4.1. Стан моноамінергічних систем

На перебіг вагітності та її результат впливає значна кількість чинників, дія яких на кінцевому етапі реалізується через чисельні метаболічні взаємозв'язки на рівні ЦНС, де важлива роль відводиться моноамінергічним системам. Центральну роль при цьому відіграють катехоламіни – компоненти симпатoadреналової системи, що забезпечують організм вагітної жінки енергетичними ресурсами, відповідають за цілий ряд обмінних і гемодинамічних змін, що виникають під час вагітності [39]. Доведено, що рівень катехоламінів у добовій сечі є дзеркальним відображенням їх вмісту в крові [168]. Звідси висновок щодо функціонального стану симпатoadреналової системи, зсувів адреналін-, норадреналін- та дофамінергічних реакцій за екскрецією катехоламінів з сечею вважається достатньо вірогідним. Саме з цих позицій у жінок груп спостереження вміст катехоламінів та їх попередника – ДОФА визначали у добовій сечі.

Отримані результати свідчать, що у пацієток III групи рівні екскреції з сечею ДОФА, норадреналіну та адреналіну були вище референтних значень, які для ДОФА знаходяться у межах 198,3-378,6 нМ/добу, норадреналіну – 95,8-179,6 нМ/добу та адреналіну – 15,4-33,7 нМ/добу (табл. 4.1). При цьому вміст у добовій сечі дофаміну знаходився у діапазоні референтних значень (1219,1-2311,9 нМ/добу). Оскільки участь катехоламінів у реалізації компенсаторно-адаптаційних процесів є одним із суттєвих механізмів розвитку стану напруження або стресу, то збільшення їх вмісту при фізіологічній вагітності можна розглядати як результат розгортання відповідних реакцій [225].

Таблиця 4.1

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

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

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

У жінок ІІ групи з перериванням вагітності в пізні терміни – 28-36 тижнів відмічалось вірогідне ($p<0,001$) зниження (в середньому на 49 %) рівня екскреції ДОФА при порівнянні з жінками ІІІ групи (табл. 4.1). У 117 осіб (82 %) цієї групи вміст ДОФА знаходився вище діапазону референтних

значень. По підгрупах рівень цього показника по відношенню до III групи найістотніше знижувався ($p < 0,001$) у жінок IIa підгрупи – на 61 %, тоді як у жінок IIб і IIв підгруп відповідно на 53 % і 41 %.

Для пацієнток з перериванням вагітності в ранні терміни – 23-27 тижнів (I група) спостерігалась аналогічна динаміка змін вмісту ДОФА у добовій сечі, але більш виражена – зниження ($p < 0,001$) становило в середньому 79 % при порівнянні з пацієнтками III групи (у IIa підгрупі – 81 %, а у IIб підгрупі – 77 %) (табл. 4.1). Для всіх обстежених осіб (100 %) I групи рівень екскреції ДОФА знаходився за межами діапазону референтних значень. По відношенню до II групи рівень попередника катехоламінів був вірогідно ($p = 0,0078$) зниженим у середньому на 58 %.

У добовій сечі жінок I групи визначено також зниження ($p < 0,001$) концентрації дофаміну порівняно з жінками III групи в середньому на 44 % (у IIa підгрупі – на 43 %, IIб підгрупі – на 45 %) (табл. 4.1). Слід зазначити вірогідне ($p = 0,0045$) зниження дофаміну й при порівнянні з II групою на 16 %. У всіх пацієнток (100 %) I групи вміст дофаміну виходив за межі діапазону референтних значень. У жінок з передчасними пологами у термін гестації 28-36 тижнів (II група) рівень цього показника також вірогідно ($p < 0,001$) зменшувався по відношенню до III групи (в середньому на 34 %), але знаходився у межах фізіологічної норми. Зниження рівня дофаміну по відношенню до III групи становило у IIa і IIв підгрупах – 35 %, а у IIб підгрупі – 32 %.

При порівнянні вмісту норадреналіну та адреналіну у добовій сечі пацієнток I групи виявилось вірогідне ($p < 0,001$) по відношенню до пацієнток III групи зниження в середньому на 60 % та 71 % відповідно (табл. 4.1). Аналогічна тенденція змін виявлена й при порівнянні з II групою – зниження ($p < 0,001$) на 50 % норадреналіну та 75 % адреналіну. Для норадреналіну у 22 пацієнток (46 %) цієї групи рівень був поза межами референтних значень, для адреналіну це спостерігалось у 32 випадках (67 %). Слід відзначити суттєве зниження ($p < 0,001$) по відношенню до III групи екскреції норадреналіну та

адреналіну у жінок з передчасними пологами в термін 23-25 тижнів (Ia підгрупа) в середньому на 67 % та 75 %, тоді як в термін 26-27 тижнів відповідно на 54 % та 67 %.

У сечі жінок II групи концентрація норадреналіну вірогідно ($p < 0,001$) по відношенню до жінок з неускладненою вагітністю знижувалась на 20 %, а адреналіну, навпаки, підвищувалась в середньому на 15 % (табл. 4.1). У 101 особи (71 %) II групи концентрація норадреналіну була вище референтного діапазону, тоді як у випадку адреналіну це було характерно для 25 осіб (18 %). У підгрупах жінок відзначалось вірогідне ($p \leq 0,001$) зниження рівня норадреналіну, вагітність яких закінчилась пологами у термін 28-30 тижнів у середньому на 37 %, 31-33 тижні – на 25 %, тоді як у термін 34-36 тижнів – лише на 9 %. Для адреналіну характерна інша картина змін: вірогідне ($p < 0,001$) по відношенню до III групи зниження на 13 % у жінок IIa підгрупи, вірогідне ($p = 0,0034$) підвищення на 35 % у жінок IIb підгрупи при практично незмінному рівні ($p = 0,068$) у жінок IIб підгрупи.

Односпрямовані кількісні зміни вмісту катехоламінів та їх попередника у жінок I та II груп (рис. 4.1) не дають можливості визначити найбільш активну складову симпатoadреналової системи. У зв'язку з цим проведено аналіз коефіцієнтів співвідношень її показників (табл. 4.2).

Для з'ясування сумарної активності утворення дофаміну (ДА) обчислювали коефіцієнт співвідношення ДА/ДОФА. Виявлено його суттєве підвищення у жінок I групи по відношенню до жінок III групи в середньому на 162 % та по відношенню до жінок II групи – на 98 %, що відображує прискорений синтез дофаміну з ДОФА (рис. 4.2). У Ia та Ib підгрупах це становило відповідно 193 % та 135 %. На цьому тлі у жінок I групи відмічалось вірогідне ($p < 0,001$) при порівнянні з жінками III групи зниження коефіцієнта співвідношення норадреналін (НА)/ДА на 27 % (Ia підгрупа – на 36 %, а Ib підгрупа – лише на 13 %), що вказує на деяке гальмування реакції гідроксилювання дофаміну, в результаті якої утворюється норадреналін (рис. 4.2). Слід зазначити, що у жінок II групи спостерігалось порівняно з

контролем підвищення коефіцієнта співвідношення ДА/ДОФА ($p=0,0034$) менш виражено, ніж у жінок I групи, в середньому на 32 % (Па підгрупа – на 64 %, Пб підгрупа – на 42 %, Пв підгрупа – на 10 %). На відміну від жінок I групи коефіцієнт НА/ДА у пацієток II групи збільшувався в середньому на 27 %. Вірогідним ($p<0,001$) по відношенню до III групи це виявилось у Пб та Пв підгрупах відповідно на 18 % та 45 %, тоді як у Па підгрупі практично дорівнював усередненому значенню III групи ($p=0,061$). Такі результати вказують на прискорення синтезу дофаміну та норадреналіну у вагітних жінок, пологи яких відбулись в термін 28-36 тижнів.

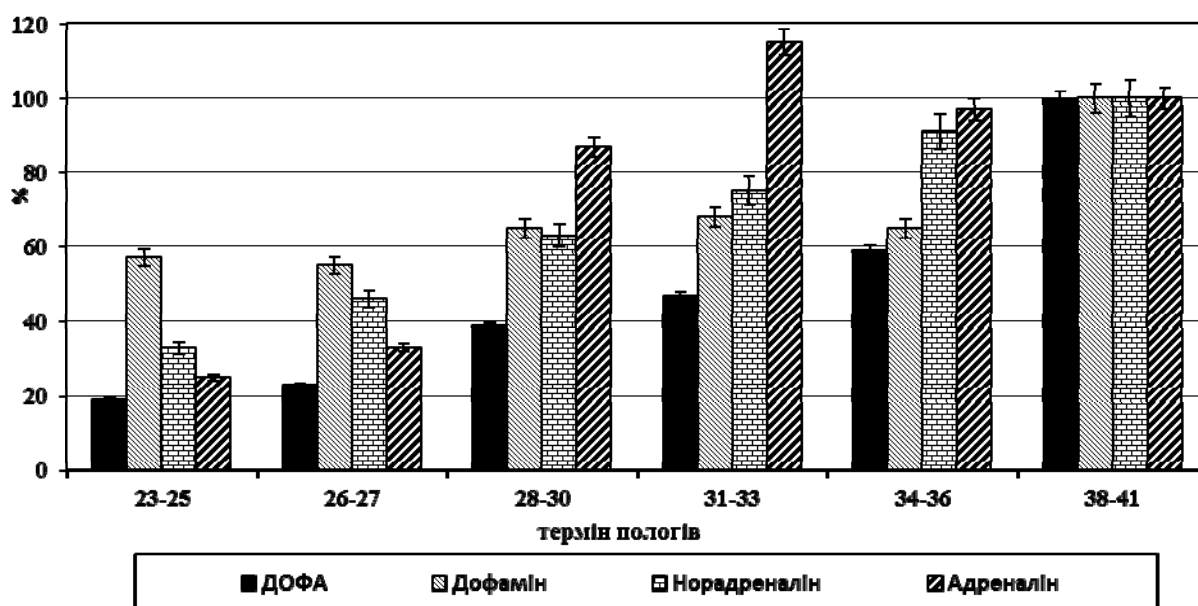


Рис. 4.1. Динаміка змін вмісту катехоламінів та їх попередника ДОФА у добовій сечі обстежених жінок з передчасними пологами на різних термінах у відсотковому відношенні до жінок з неускладненою вагітністю (вміст у III групі жінок прийнятий за 100 %)

Для оцінки балансу між центральною та периферійною складовою симпатoadреналової системи розраховували коефіцієнт співвідношення вмісту адреналіну до вмісту норадреналіну (А/НА).

Для пацієток з невиношуванням вагітності в ранні терміни (I група) виявилось вірогідне ($p<0,001$) при порівнянні з контролем зниження коефіцієнта А/НА в середньому на 20 %, тоді як для пацієток з

невиношуванням вагітності на пізніх термінах (II група), навпаки, підвищення в середньому на 50 % (рис. 4.2). Такі результати свідчать про перевищення активності нервової складової симпатoadреналової системи над гормональною у випадку I групи та перевищення гормональної складової над нервовою у випадку II групи.

Таблиця 4.2

Особливості змін співвідношень між вмістом діоксифеніланіну та його метаболітів у сечі жінок груп спостереження (Me (Q25; Q75))

Показник	I група, n=48		II група, n=142			III група, n=37
	Ia, n=23	Iб, n=25	IIa, n=38	IIб, n=48	IIв, n=56	
НА/ДА	0,08 (0,07; 0,09) ¹		0,14 (0,12; 0,15) ^{1,2}			0,11 (0,10; 0,12)
	0,06 (0,05; 0,07) ¹	0,09 (0,09; 0,10) ¹	0,11 (0,10; 0,11)	0,12 (0,11; 0,14) ¹	0,16 (0,15; 0,17) ¹	
А/НА	0,15 (0,12; 0,17) ¹		0,29 (0,25; 0,35) ^{1,2}			0,20 (0,18; 0,22)
	0,15 (0,15; 0,16) ¹	0,14 (0,14; 0,15) ¹	0,28 (0,28; 0,29) ¹	0,28 (0,27; 0,28) ¹	0,30 (0,29; 0,31) ¹	
ДОФА/ (ДА+НА+А)	0,13 (0,12; 0,15) ¹		0,25 (0,21; 0,28) ^{1,2}			0,34 (0,31; 0,36)
	0,12 (0,11; 0,13) ¹	0,15 (0,14; 0,15) ¹	0,20 (0,19; 0,21) ¹	0,23 (0,21; 0,25) ¹	0,29 (0,26; 0,30) ¹	

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

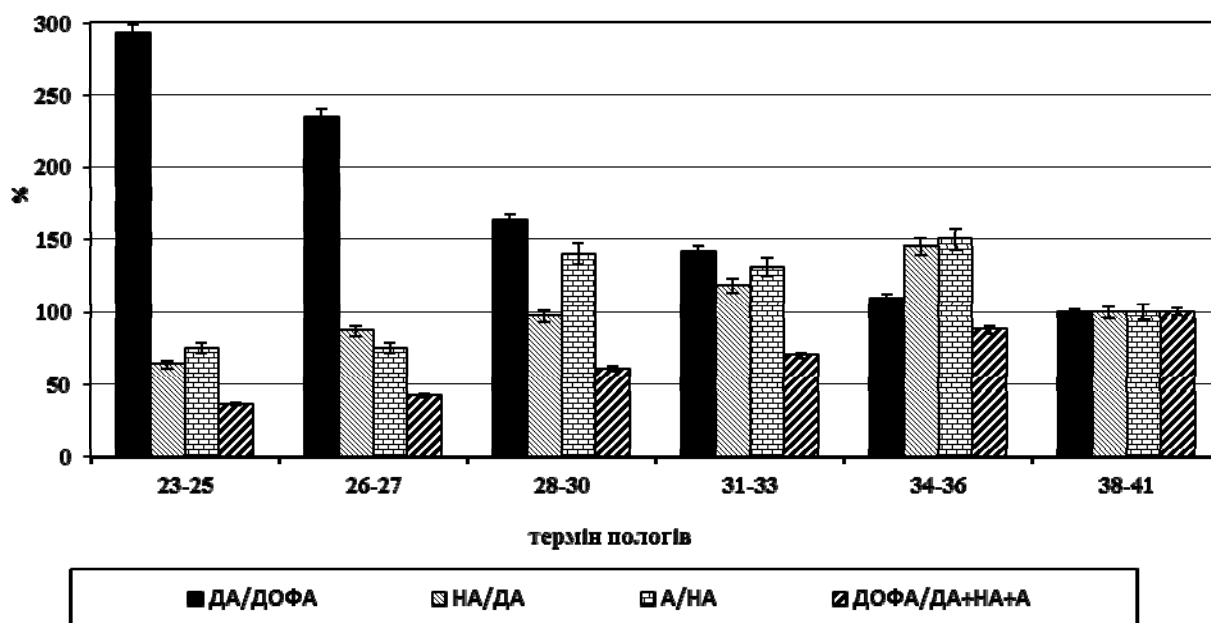


Рис. 4.2. Динаміка змін співвідношень вмісту ДОФА та його метаболітів у добовій сечі жінок з передчасними пологами на різних термінах у відсотковому відношенні до жінок з неускладненою вагітністю (вміст у III групі жінок прийнятий за 100 %)

Для з'ясування секреторної активності симпатoadреналової системи розраховували коефіцієнт співвідношення $\text{ДОФА}/(\text{А}+\text{НА}+\text{ДА})$. Результати показали його вірогідне по відношенню до III групи зниження в середньому на 61 % ($p < 0,001$) у жінок I групи та на 24 % ($p = 0,0045$) у жінок II групи. По підгрупах чітко простежувалось вірогідне порівняно з III групою зниження коефіцієнта $\text{ДОФА}/(\text{А}+\text{НА}+\text{ДА})$, особливо виражене у Ia та Ib підгрупах (на 64 % та 58 % відповідно), менш – у IIa, IIб та IIв підгрупах (на 39 %, 30 % та 12 % відповідно) (рис. 4.2). Такі результати підтверджують зниження секреторної активності симпатoadреналової системи, перш за все, у жінок із загрозою переривання вагітності в ранні терміни (23-27 тижнів) та свідчить про недостатність резервних можливостей організму вагітних на момент дослідження.

У реалізації адаптивних реакцій організму, що розвиваються у відповідь на різноманітні впливи стресорного характеру, провідна роль

належить серотонінергічній системі [270]. Стан останньої у жінок із загрозою переривання вагітності оцінювали за вмістом серотоніну у плазмі крові та рівнем екскреції з сечею його основного кінцевого метаболіту – 5-оксиіндолоцтової кислоти (5-ОІОК) (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Вміст серотоніну у плазмі крові та 5-оксиіндолоцтової кислоти у сечі жінок груп спостереження (Me (Q25; Q75))

Показник	I група, n=48		II група, n=142			III група, n=37
	Ia, n=23	Iб, n=25	IIa, n=38	IIб, n=48	IIв, n=56	
5-ОІОК,	17,4 (10,9; 22,1)		59,5 (49,8; 74,0) ^{1,2}			25,4
мкМ/добу	22,3 (18,3; 27,7) ¹	11,6 (9,5; 15,4) ¹	47,5 (39,0; 55,5)	59,6 (49,0; 65,3) ¹	78,2 (64,8; 85,8) ¹	(18,1; 31,0)

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

Наведені результати свідчать, що у жінок I групи відзначається у порівнянні з жінками III групи вірогідне ($p=0,045$) збільшення у плазмі крові усередненого вмісту серотоніну на 38 %. Звертає увагу вірогідне ($p=0,0011$) зниження рівня серотоніну у I групі по відношенню до II групи в середньому на 39 %. При цьому оцінка змін вмісту цього показника по підгрупах виявила протилежні результати: у пацієнток Ia підгрупи рівень серотоніну виявився статистично значимо зниженим ($p<0,001$) на 36 %, тоді як у пацієнток Ib підгрупи – суттєво збільшеним ($p<0,001$) на 69 % (рис. 4.3). У 16 осіб (70 %) Ia підгрупи вміст серотоніну знаходився значно нижче референтного діапазону (44 ± 9 мкг/л), тоді як у Ib підгрупі вміст цього показника виходив за його межі у всіх 25 осіб (100 %).

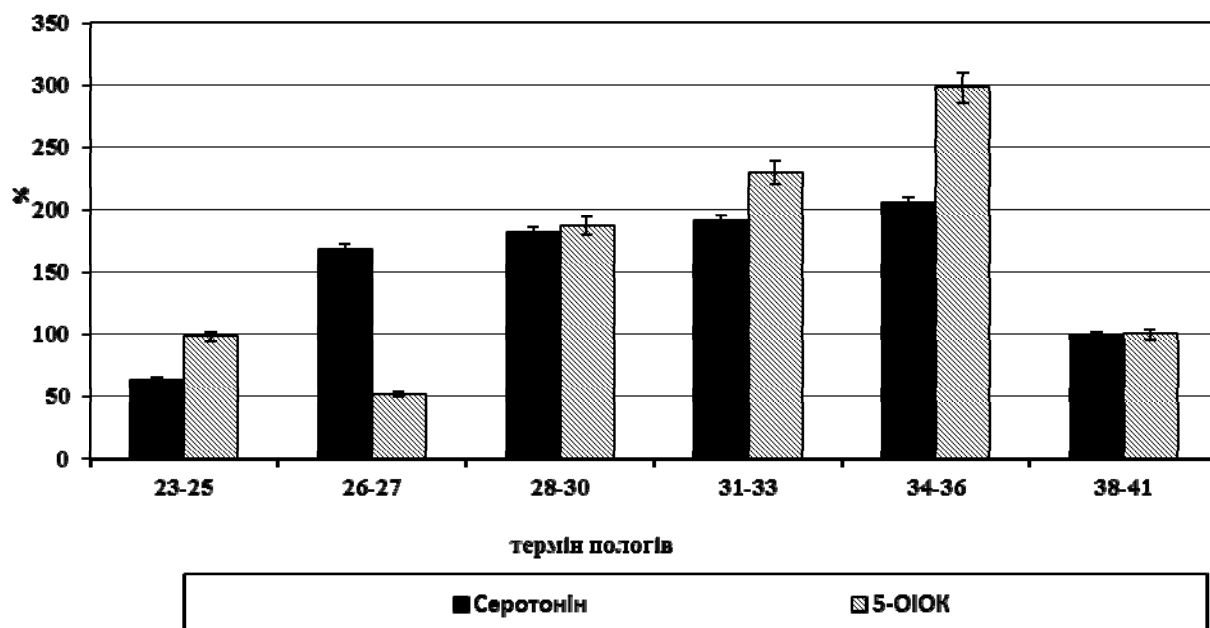


Рис. 4.3. Динаміка змін вмісту у плазмі крові серотоніну та рівня добової екскреції з сечею 5-ОІОК у жінок з передчасними пологами на різних термінах у відсотковому відношенні до жінок з неускладненою вагітністю (вміст у III групі жінок прийнятий за 100 %)

Що стосується рівня екскреції з сечею 5-ОІОК, то у пацієнток I групи спостерігалось його зниження по відношенню до пацієнток III групи в середньому на 31 % ($p=0,008$) та більш виразно по відношенню до пацієнток II групи – на 72 % ($p<0,001$). При цьому при порівнянні вмісту 5-ОІОК у жінок Ia підгрупи, вагітність яких закінчилась пологами в термін 23-25 тижнів, із вмістом у жінок III групи не виявлено вірогідних змін ($p=0,260$), тоді як у жінок Ib підгрупи, пологи у яких відбулись в термін 26-27 тижнів, реєструвалось вірогідне зниження на 49 % ($p<0,001$) (рис. 4.3). У Ia підгрупі рівень 5-ОІОК у 11 випадках (48 %) виходив за межі діапазону референтних значень (10,7-20,5 мкМ/добу), у Ib підгрупі це було характерно у 15 випадках (60 %).

У плазмі крові жінок II групи рівень серотоніну вірогідно ($p<0,001$) по відношенню до жінок з фізіологічним перебігом гестації, вагітність яких завершилась пологами без ускладнень, підвищувалась в середньому на 95 %. У 142 осіб (100 %) II групи концентрація серотоніну значно перевищувала

референтні значення. У підгрупах жінок також відзначалось вірогідне ($p < 0,001$) підвищення рівня серотоніну, вагітність яких закінчилась пологамі в термін 28-30 тижнів у середньому на 82 %, 31-33 тижні – на 91 % та найбільш виражено в термін 34-36 тижнів – майже на 106 %. Дослідження виявили також у пацієток II групи суттєве збільшення ($p < 0,001$) рівня екскреції з сечею 5-ОІОК в середньому на 145 % (IIa підгрупа – на 87 %, IIб підгрупа – на 130 %, IIв підгрупа – на 198 %) (рис. 4.3). У всіх випадках (100 %) вміст 5-ОІОК виходив за межі референтного діапазону.

У жінок із фізіологічним перебігом вагітності, що закінчилась пологамі без будь-яких ускладнень (III група), вміст серотоніну у плазмі крові та рівень екскреції з сечею 5-ОІОК були у більшості випадків вище референтних значень, що ймовірно пов'язано з підготовкою організму до пологової діяльності. У загальному плані збільшення екскреції 5-ОІОК свідчить про інтенсифікацію обміну серотоніну, а значить й про включення пускового механізму адаптації.

До біогенних моноамінів, що беруть участь у розвитку та підтриманні пологової діяльності, належить гістамін, одним із шляхів катаболізму якого є позаклітинне окисне дезамінування за участі гістамінази (діамінооксидази) (КФ 1.4.3.6) з утворенням імідазолацетальдегіду. Аналіз результатів свідчив, що у 35 пацієток (95 %) III групи рівень у цільній крові гістаміну був вище референтних значень, що знаходяться за даними [96] у межах 0,17-0,73 мкМ/л. При цьому активність в сироватці крові гістамінази у всіх 37 пацієток (100 %) цієї групи значно перевищувала середній показник норми 2,4 мкМ/(год×л). Такі результати свідчать про підвищення активності системи «гістамін-гістаміназа» у жінок з нормальним перебігом вагітності з ознаками збалансованості між синтезом біогенного аміну та його інактивуванням.

У крові пацієток з невиношуванням вагітності в ранні терміни 23-27 тижнів (I група) спостерігалось суттєве підвищення ($p < 0,001$) рівня гістаміну в середньому в 8,5 разів по відношенню до пацієток з нормальним

перебігом вагітності, що завершилась пологамі в термін 38-41 тиждень (ІІІ група) (табл. 4.4). У Іа і Іб підгрупах відмічалось збільшення в 10,4 і 6,6 разів рівня цього показника. По відношенню до значень у жінок з невиношуванням вагітності в пізні терміни 28-36 тижнів (ІІ група) вміст гістаміну також виявився статистично значимо підвищеним ($p < 0,001$) в середньому на 191 %. При цьому у жінок І групи по відношенню до жінок ІІІ групи відзначалось суттєве зниження в сироватці крові усередненої активності гістамінази – в 19 разів (Іа підгрупа – в 18 разів; Іб підгрупа – в 20 разів), тоді як по відношенню до жінок ІІ групи – на 79 %.

Слід зазначити, що у 23 осіб (100 %) Іа підгрупи концентрація гістаміну перевищувала референтний діапазон, тоді як у випадку активності гістамінази у 18 осіб (78 %), навпаки, відмічалось зниження по відношенню до середнього значення норми. Аналогічно у 25 пацієток (100 %) Іб підгрупи рівень гістаміну у цільній крові виходив за верхній показник норми при значеннях активності гістамінази нижче середнього показника норми у 24 пацієток (96%).

У крові пацієток ІІ групи концентрація гістаміну вірогідно ($p = 0,0002$) по відношенню до жінок з фізіологічним перебігом гестації, вагітність яких завершилась пологамі без ускладнень, також підвищувалась, але менш значимо – в середньому на 193 %, а активність гістамінази навпаки знижувалась на 76 % (табл. 4.4). У підгрупах жінок відзначалось вірогідне ($p \leq 0,001$) збільшення рівня гістаміну, вагітність яких закінчилась пологамі в термін 28-30 тижнів у середньому на 241 %, 31-33 тижні – на 232 %, тоді як в термін 34-36 тижнів – на 99 %. При цьому активність гістамінази в сироватці крові знижувалась ($p < 0,001$) на 93 % у жінок ІІа підгрупи, на 70 % – у жінок ІІб та ІІв підгруп. Аналіз результатів виявив також, що у 38 осіб (100 %) ІІа підгрупи концентрація гістаміну була вище референтного діапазону, тоді як для активності гістамінази відзначалось відхилення від норми у бік зниження у 26 жінок (68 %) та у бік збільшення – у 9 жінок (24 %).

Таблиця 4.4

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

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

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

Одержані результати чітко підтверджують вагому участь системи «гістамін-гістаміназа» у патогенезі передчасних пологів у жінок, особливо у разі ранніх ознак невиношування вагітності з виразним зсувом у бік переважання синтезу біогенного аміну на тлі суттєвого зменшення активності ферменту його руйнування при порівнянні з жінками з нормальним перебігом вагітності (рис. 4.4).

Результати проведених досліджень свідчать про вагому участь у патогенезі передчасних пологів медіаторів трофотропного ряду – серотоніну та гістаміну.

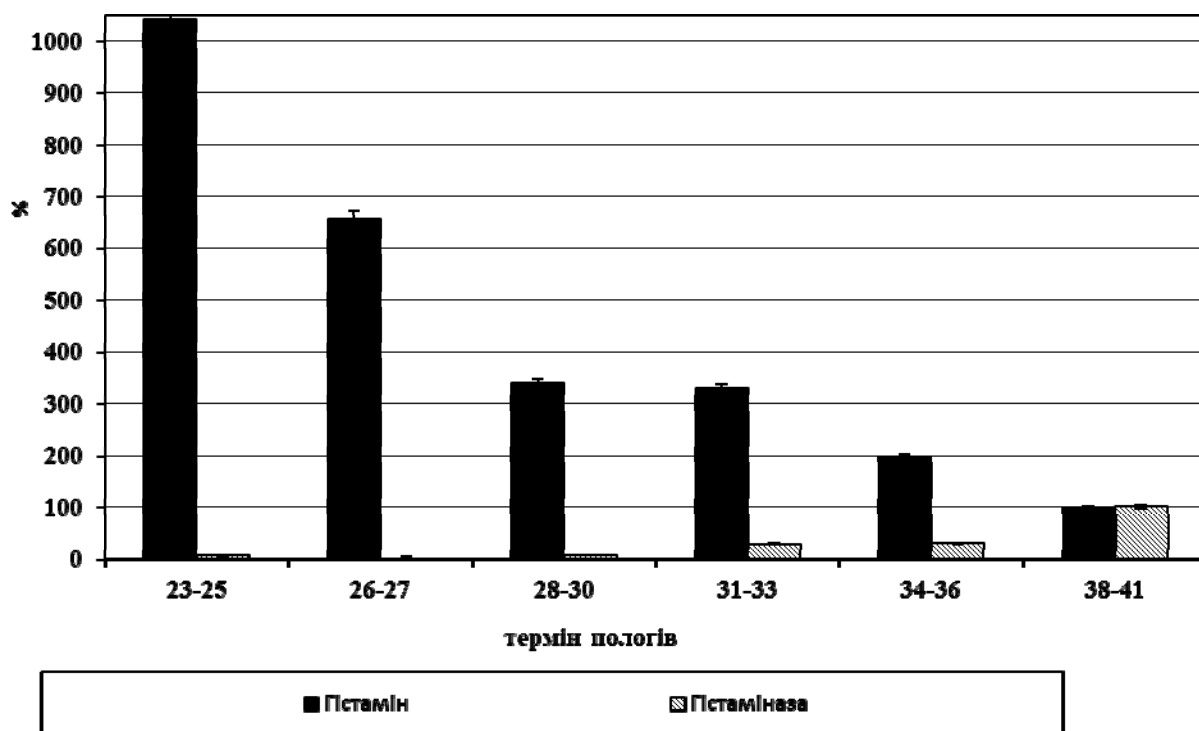


Рис. 4.4. Динаміка змін вмісту гістаміну та активності гістамінази у крові жінок з передчасними пологами на різних термінах у відсотковому відношенні до жінок з неускладненою вагітністю (вміст у III групі жінок прийнятий за 100 %)

Для з'ясування більш виразної дії з них провели обчислення коефіцієнта співвідношення гістамін/серотонін (табл. 4.5). Виявлено суттєве його збільшення (в середньому в 8,1 рази) у випадку жінок I групи ($p < 0,001$) по відношенню до жінок III групи (по Ia та Ib підгрупах це становило відповідно в 17,5 та 3,9 рази). У випадку II групи також спостерігалось вірогідне ($p = 0,008$) підвищення значення коефіцієнта гістамін/серотонін, але воно виявилось менш виразним, ніж у випадку пацієнток I групи, в середньому на 50 %. У даному випадку слід зазначити підвищення коефіцієнта лише у підгрупах IIa та IIб на 83 % і 72 % відповідно, тоді як у IIв підгрупі усереднене значення коефіцієнта практично не відрізнялось від контролю ($p = 0,771$).

Таблиця 4.5

Співвідношення між вмістом гістаміну та серотоніну в крові жінок
груп спостереження (Me (Q25; Q75))

Показник	I група, n=48		II група, n=142			III група, n=37
	Ia, n=23	Iб, n=25	IIa, n=38	IIб, n=48	IIв, n=56	
Гістамін/серотонін	0,24 (0,15; 0,41) ¹		0,047 (0,025; 0,078) ^{1,2}			0,030
	0,54 (0,31; 0,99) ¹	0,11 (0,08; 0,18) ¹	0,067 (0,036; 0,091) ¹	0,054 (0,029; 0,088) ¹	0,031 (0,018; 0,062)	(0,019; 0,049)

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

Одержані результати свідчать про домінування гістамінреактивної системи над серотонінергічною у патогенезі передчасних пологів, особливо в термін 23-27 тижнів.

4.2. Оцінка глюкокортикоїдної активності кори надниркових залоз

Глибоке розкриття патогенетичних механізмів передчасних пологів передбачає вивчення ступеню порушень декількох функціональних систем, відповідальних, зокрема, за формування пристосувально-адаптаційних реакцій в організмі вагітної жінки. Безпосередня участь при цьому відводиться корі надниркових залоз з її гуморальними речовинами ерготропного ряду – глюкокортикоїдами. Про глюкокортикоїдну активність кори надниркових залоз дозволяє судити визначення рівня екскреції з сечею сумарних 17-ОКС, що й було здійснено у даному дослідженні (табл. 4.6).

У добовій сечі всіх жінок (100 %) III групи, пологи яких відбулись у термін 38-41 тиждень, рівень 17-ОКС виявився вище за референтні значення

(5,2-13,2 мкМ/л), що можна пов'язати, з одного боку, з посиленням синтезу глюкокортикоїдів у корі надниркових залоз з метою забезпечення потреб організму вагітної жінки та зростаючого плода, а з іншого – з продукцією гормонів плодом.

Таблиця 4.6

Вміст сумарних 17-оксикортикостероїдів у добовій сечі жінок груп спостереження (Me (Q25; Q75))

Показник	I група, n=48		II група, n=142			III група, n=37
	Ia, n=23	Iб, n=25	IIa, n=38	IIб, n=48	IIв, n=56	
17-Оксикортикостероїди, мкМ/добу	43,1 (35,6; 51,5) ¹		29,5 (23,4; 37,9) ^{1,2}			20,9
	44,9 (38,7; 54,8) ¹	40,6 (35,3; 45,9) ¹	34,4 (25,2; 45,7) ¹	29,5 (24,6; 36,8) ¹	28,6 (22,8; 36,9) ¹	(19,0; 29,3)

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

У добовій сечі жінок I групи визначено вірогідне ($p < 0,001$) підвищення концентрації 17-ОКС порівняно з жінками III групи в середньому на 83 % (у Ia підгрупі на 94 %, Ib підгрупі на 73 %) (табл. 4.6, рис. 4.5). Слід зазначити вірогідне ($p = 0,0075$) підвищення рівня 17-ОКС й при порівнянні з II групою на 36 %. У 39 пацієток (81 %) I групи рівень 17-ОКС виходив за межі верхнього значення референтного діапазону, але у 9 жінок (19 %) відмічалось знаходження рівня показника у діапазоні III групи жінок.

У жінок з передчасними пологамі у термін гестації 28-36 тижнів (II група) усереднений вміст 17-ОКС збільшувався ($p < 0,001$) на 35 % (рис. 4.5). У IIa, IIб та IIв підгрупах підвищення ($p \leq 0,001$) рівня 17-ОКС по відношенню до III групи становило відповідно 46 %, 35 % та 26 %.

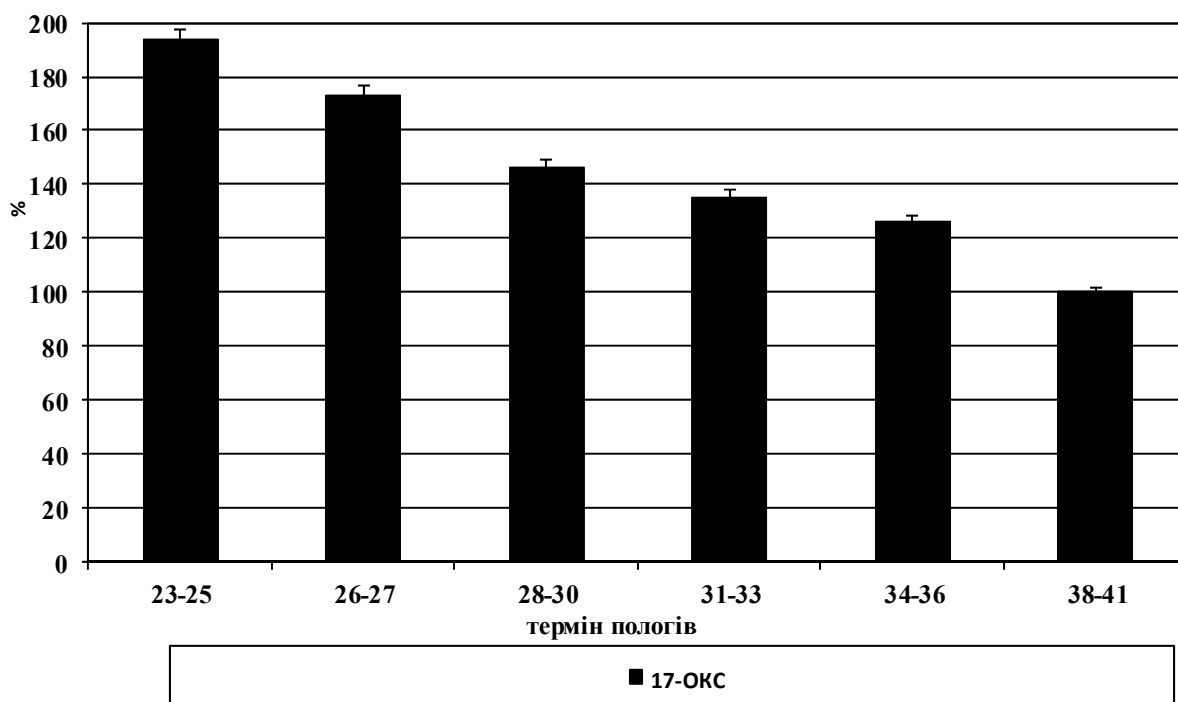


Рис. 4.5. Динаміка змін рівня екскреції з сечею 17-оксикортикостероїдів у жінок з передчасними пологами на різних термінах у відсотковому відношенні до жінок з неускладненою вагітністю (вміст у III групі жінок прийнятий за 100 %)

Виявлене суттєве підвищення 17-ОКС у сечі вагітних жінок із загрозою спонтанного переривання вагітності по відношенню до жінок з неускладненою вагітністю свідчить про надмірну глюкокортикоїдну активність.

4.3. Вмісту збуджувальних і гальмівних амінокислот у плазмі крові та психичний статус вагітних

Доведено, що зміни вмісту нейромедіаторних амінокислот – глутамату, аспартату, гліцину, ГАМК можуть призвести до зниження або підвищення адаптаційних можливостей організму [93].

У жінок з перериванням вагітності в ранні терміни – 23-27 тижнів (I група) по відношенню до III групи спостерігалось вірогідне ($p < 0,001$) підвищення в плазмі крові рівня медіатора збудження ЦНС – глутамінової

кислоти в середньому на 35 % (табл. 4.7). Що стосується підгруп, то найбільш вираженим збільшення вмісту глутамату відзначалось у пацієнток Іа підгрупи – на 43 % ($p<0,001$), тоді як у пацієнток Іб підгрупи – лише на 28 % ($p=0,028$) (рис. 4.6). Звертає увагу відсутність вірогідних змін ($p=0,823$) цього показника при порівнянні І та ІІ груп жінок між собою. Слід зазначити, що у 6 осіб (12,5 %) І групи вміст глутамату у плазмі крові знаходився в діапазоні референтних значень (54-175 мкМ/л), тоді як в інших – виходив за його межі у бік збільшення.

Таблиця 4.7

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

Показник	І група, n=48		ІІ група, n=142			ІІІ група, n=37
	Іа, n=23	Іб, n=25	ІІа, n=38	ІІб, n=48	ІІв, n=56	
Глутамінова кислота, мкМ/л	253,4 (193,6; 304,2) ¹		246,5 (190,0; 316,5) ¹			198,0
	278,2 (221,4; 300,0) ¹	239,2 (179,1; 309,3) ¹	189,4 (158,9; 233,8)	273,2 (196,9; 326,3) ¹	277,4 (227,7; 324,2) ¹	(147,8; 235,7)
Аспарагінова кислота, мкМ/л	52,8 (45,1; 75,9) ¹		38,4 (29,8; 44,4) ²			40,5
	60,8 (44,6; 80,4) ¹	51,4 (45,3; 60,5) ¹	40,3 (33,2; 50,3)	39,1 (29,8; 44,4)	36,1 (28,1; 40,7) ¹	(30,5; 50,6)

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

У плазмі крові жінок з перериванням вагітності в пізні терміни – 28-36 тижнів (ІІ група) також відзначалось підвищення на 34 % вмісту глутамату по відношенню до жінок з фізіологічним перебігом вагітності. При цьому у

пацієнток Па підгрупи не виявлено вірогідних змін ($p=0,707$) вмісту амінокислоти, тоді як у пацієнток Пб і Пв підгруп відзначалось вірогідне ($p<0,001$), порівняно з ІІІ групою, його підвищення в середньому на 39 та 47 % відповідно (рис. 4.6). У 12 осіб (32 %) Па підгрупи та 7 осіб (15 %) Пб підгрупи рівень плазматичного глутамату знаходився у референтному діапазоні, а у 56 осіб (100 %) Пв підгрупи – виходив за межі його верхнього значення.

У групі жінок з фізіологічним перебігом гестації, вагітність яких завершилась пологам без ускладнень, у 26 випадках (70 %) виявився підвищений рівень глутамінової кислоти відносно референтного діапазону.

Що стосується вмісту іншого медіатора збудження ЦНС – аспарагінової кислоти, то у пацієнток І групи спостерігалось його підвищення ($p<0,001$) відносно ІІІ групи в середньому на 40 % (Іа підгрупа – на 52 %, Іб підгрупа – на 29 %) (табл. 4.7). У цій групі у всіх випадках (100 %) рівень аспартату знаходився вище референтного діапазону (2-30 мкМ/л). При цьому у жінок ІІ групи усереднений вміст амінокислоти практично дорівнював значенню ІІІ групи ($p=0,112$). Лише у 34 випадках (24 %) цієї групи вміст аспарагінової кислоти у плазмі крові перетинався з референтним діапазоном. Не виявлено вірогідних відмінностей при зіставленні вмісту аспартату у пацієнток Па і Пб підгруп з пацієнтками ІІІ групи ($p=0,899$ та $p=0,184$ відповідно), тоді як у жінок Пв підгрупи рівень аспартату незначно (лише на 18 %), але вірогідно ($p=0,0156$), знижувався (рис. 4.6). Звертає увагу вірогідне ($p<0,001$) зниження концентрації аспарагінової кислоти у ІІ групі жінок по відношенню до І групи в середньому на 36 %. У ІІІ групі лише в 9 випадках (24 %) вміст аспартату дорівнював нормі, тоді як в інших – перевищував її.

Отже, підвищений рівень глутамінової кислоти практично у всіх підгрупах вказує на активацію даного нейротрансмітера і, як наслідок, збуджувальних механізмів у ЦНС.

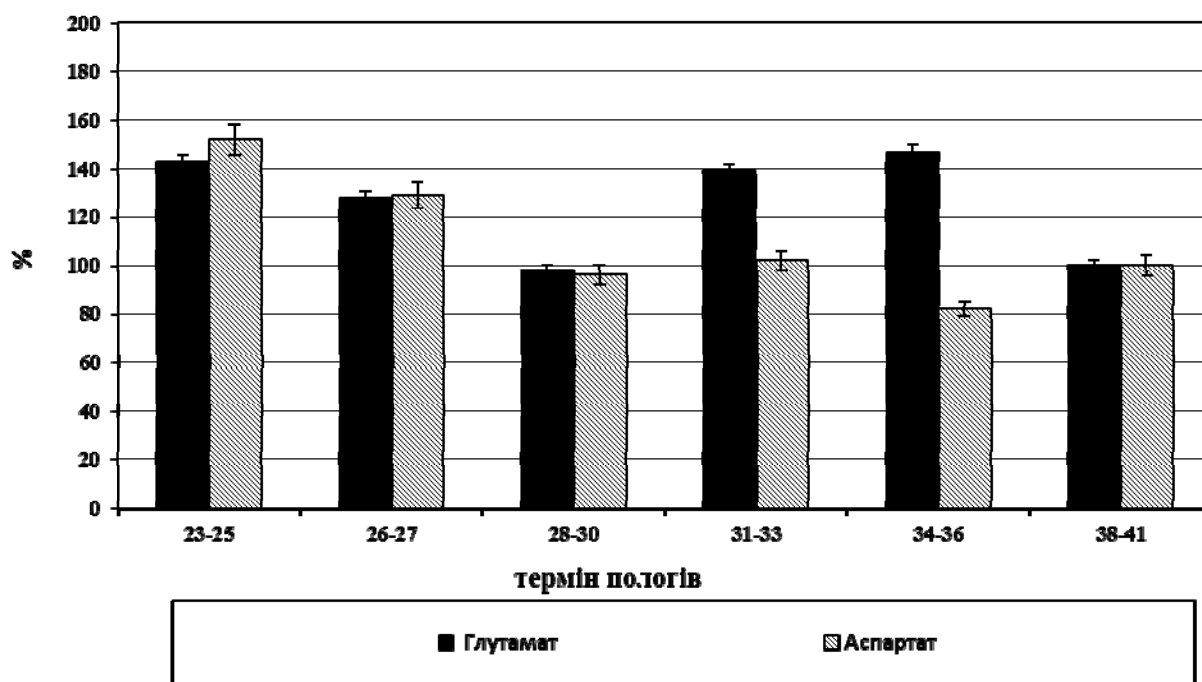


Рис. 4.6. Динаміка змін рівня глутамінової та аспарагінової кислот у плазмі крові жінок з передчасними пологами на різних термінах у відсотковому відношенні до жінок з неускладненою вагітністю (вміст у III групі жінок прийнятий за 100 %).

У жінок з перериванням вагітності в ранні терміни – 23-27 тижнів (I група) відзначалось у порівнянні з жінками III групи вірогідне ($p < 0,001$) зниження вмісту в плазмі крові медіатора гальмування – ГАМК в середньому на 50 % (Ia підгрупа – на 52 %, Ib – на 46 %) (табл. 4.8). Звертає увагу суттєве зниження ($p < 0,001$) рівня ГАМК у пацієнток I групи по відношенню до пацієнток II групи в середньому на 60 %. У II групі також виявлено вірогідне ($p = 0,0057$) зниження на 28 % концентрації ГАМК. Але аналіз змін вмісту цього показника по підгрупах виявив протилежні результати – зниження ($p < 0,001$) на 33 % у жінок IIa підгрупи, підвищення ($p < 0,001$) на 39 % та 61 % відповідно у пацієнток IIб та IIв підгруп (рис. 4.7).

Для концентрації у плазмі крові іншого медіатору гальмування ЦНС – амінокислоти гліцину характерним було вірогідне ($p < 0,001$) по відношенню до III групи зниження в середньому на 80 % та 36 % у жінок відповідно I та II груп. У всіх підгрупах жінок також відзначалось вірогідне ($p \leq 0,0226$)

зменшення рівня гліцину, вагітність яких закінчилась пологами у термін 23-27 тижнів у середньому на 80 %, 28-30 тижнів – на 75 %, 31-33 тижні – на 33 %, тоді як у термін 34-36 тижнів – лише на 11 %. Результати свідчили, що у пацієток III групи вміст гліцину в плазмі крові у 33 випадках (89 %) був вище референтних значень (100-400 мкМ/л). Аналіз розподілу показника по відношенню до референтного діапазону показав, що у 28 осіб (58 %) I групи рівень гліцину виходив за межі нижнього показника діапазону, тоді як у решти – знаходився в його межах. Для пацієток II групи концентрація гліцину перевищувала референтний діапазон у 63 випадках (44 %), тоді як у 19 випадках (13%), навпаки, відмічалось зниження.

Таблиця 4.8

Вміст γ -аміномасляної кислоти та гліцину в плазмі крові жінок груп спостереження (Me (Q25; Q75))

Показник	I група, n=48		II група, n=142			III група, n=37
	Ia, n=23	Iб, n=25	IIa, n=38	IIб, n=48	IIв, n=56	
γ -Аміномасляна кислота, нг/мл	9,22 (7,40; 11,3) ¹		22,2 (15,5; 30,5) ^{1,2}			18,4
	8,32 (6,61; 11,8) ¹	9,50 (7,72; 11,1) ¹	11,8 (9,70; 14,3) ¹	23,1 (19,9; 29,5) ¹	30,4 (24,4; 34,3) ¹	(15,6; 20,9)
Гліцин, мкМ/л	94,5 (83,0; 116,5) ¹		332,4 (157,1; 448,0) ^{1,2}			490,3
	90,0 (83,0; 120,2) ¹	95,1 (83,3; 115,0) ¹	107,3 (87,0; 147,2) ¹	352,5 (224,5; 405,2) ¹	452,0 (371,2; 514,2) ¹	(435,1; 555,3)

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

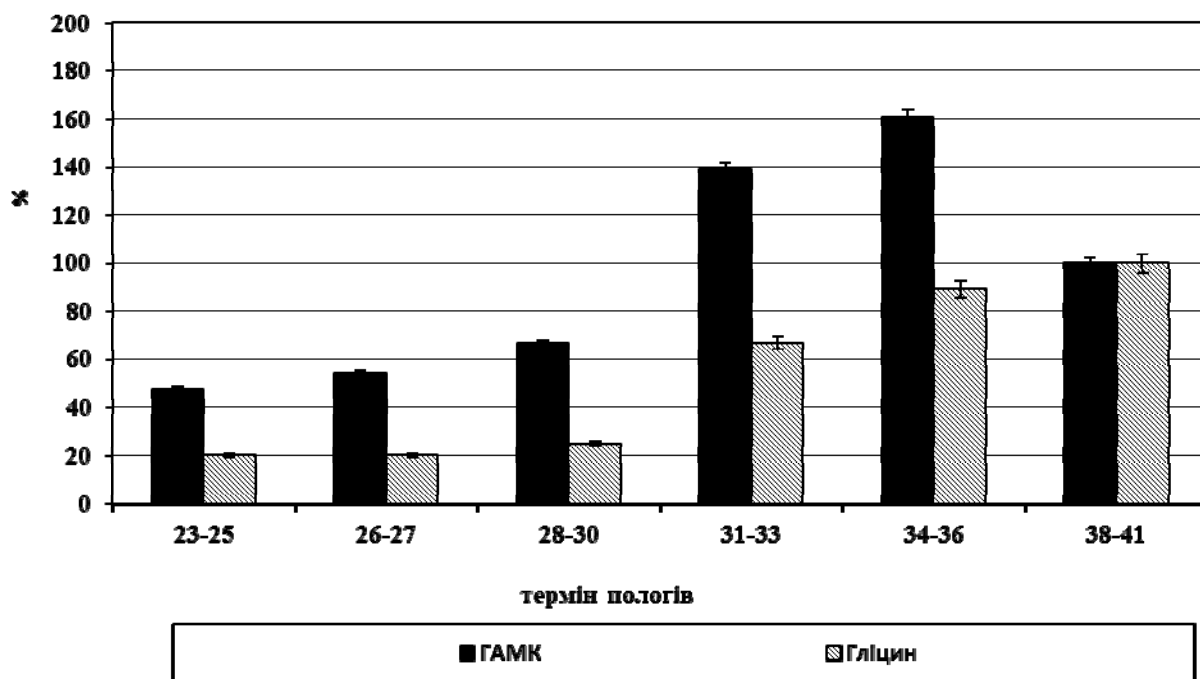


Рис. 4.7. Динаміка змін рівня γ -аміномасляної кислоти та гліцину в плазмі крові жінок з передчасними пологами на різних термінах до жінок з неускладненою вагітністю (вміст у III групі жінок прийнятий за 100 %)

Отже, у пацієнток із спонтанним передчасним перериванням вагітності на термінах 23-25 тижнів, 26-27 тижнів та 28-30 тижнів відбувається по відношенню до пацієнток з фізіологічним перебігом гестації, вагітність яких завершилась пологами без ускладнень, зниження рівня ГАМК й особливо гліцину. Це відображує недостатність у даній категорії жінок компенсаторних механізмів захисного гальмування, зрив адаптаційних реакцій, що призводить до підвищення рівня збуджувальних амінокислот, зокрема, глутамату та у кінцевому підсумку до посилення збудження ЦНС з наступним зачіпанням центральних механізмів спастичних реакцій матки. Цікавим виявився той факт, що у жінок з перериванням вагітності в терміни 31-33 тижні та 34-36 тижнів спостерігається підвищення у плазмі крові рівня ГАМК по відношенню до жінок з нормальним перебігом вагітності, що свідчить про включення компенсаторних механізмів захисного гальмування, зокрема, глутаматдекарбоксилазної реакції перетворення надлишку глутамату на ГАМК.

Для з'ясування сумарного балансу між збуджувальними та гальмівними амінокислотами обчислювали співвідношення (глу+асп)/(ГАМК+глі) (табл. 4.9). Виявлено суттєве його підвищення ($p<0,001$) у жінок I групи по відношенню до жінок III групи (в середньому в 6,4 рази) та по відношенню до жінок II групи (в 2,6 рази). У Ia та Ib підгрупах це становило відповідно в 6,9 та 4,2 рази. У II групі також відмічалось відносно III групи підвищення коефіцієнта ($p<0,001$), але менш виражено, ніж в I групі, в середньому в 2,4 рази (IIa підгрупа – в 4,2 рази, IIб підгрупа – в 2,0 рази, IIв підгрупа – в 1,5 рази).

Таблиця 4.9

Співвідношення між вмістом збуджувальних і гальмівних амінокислот у сироватці крові жінок груп спостереження – Ме (Q25; Q75)

Показник	I група, n=48		II група, n=142			III група, n=37
	Ia, n=23	Iб, n=25	IIa, n=38	IIб, n=48	IIв, n=56	
(Глутамат+аспарат)/ (ГАМК+гліцин)	2,82 (2,34; 3,29) ¹		0,87 (0,63; 1,39) ^{1,2}			0,45
	2,93 (2,42; 3,76) ¹	2,53 (2,14; 3,20) ¹	1,94 (1,40; 2,48) ¹	0,84 (0,66; 1,19) ¹	0,66 (0,55; 0,79) ¹	(0,38; 0,59)

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

Такі результати переконливо підтверджують досить значне превалювання у жінок із загрозою невиношування вагітності механізмів збудження над механізмами гальмування, що може суттєво вплинути на стан організму матері та плода.

Показовим клінічним відображенням виявлених закономірностей є результати дослідження зміни психічного статусу та поведінкових реакції

жінок з загрозою передчасних пологів у порівнянні з жінками з фізіологічним перебігом вагітності (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

Оціночні показники поведінкових реакцій та психічного стану жінок груп спостереження

Групи незакінчених речень	Закінчені речення – відношення до	Жінки з передчасними пологами			Жінки з фізіологічним терміном пологів без ускладнень		
		S ₁	S ₂	S ₃	S ₁	S ₂	S ₃
1	родини	13	5	2	1	2	1
2	чоловіків, жінок	19	11	5	3	4	2
3	життя	46	13	3	7	1	0
4	вищестоялих осіб	44	14	3	5	2	1
5	підлеглих	10	6	3	2	2	1
6	співробітників	9	6	2	2	2	2
7	самого себе	19	14	4	3	2	0
8	минулого	51	4	3	2	3	0
9	майбутнього	42	21	4	4	2	1
10	батька	9	5	2	2	2	1
11	матері	6	4	1	1	1	0
12	друзів, знайомих	50	13	4	5	1	1
13	страхів	36	17	4	4	3	1
14	усвідомлення провини	25	10	3	2	1	0
15	життєвих цінностей, мети	42	8	5	2	3	1
Індекс психічного стану		6,59	2,36	0,75	0,836	0,563	0,218

Примітка. $\sum S_1, \sum S_2, \sum S_3$ – байдужі, помірно негативні та різко негативні відповіді, n – кількість осіб.

Результати дослідження показали, що сумарний індекс психічного стану (Т) у жінок з передчасними пологами становив 9,7 од., тоді як у групі жінок з фізіологічним перебігом вагітності – 1,617 (табл. 3.10), що свідчить про суттєву різницю поведінкових реакцій та психічного стану у порівняльних групах. При цьому провідними конфліктними соціально-середовищними факторами виявились: відношення до життя, вищестоящих осіб, друзів, знайомих, а також до минулого та майбутнього, до життєвих цінностей та мети в житті. Такі показники як оцінка відношення до родини,

чоловіків, жінок, підлеглих, співробітників, самого себе, батька, матері, братів і сестер не здійснювало суттєвого впливу на індекс психічного стану та поведінкові реакції жінок з передчасними пологами. Необхідно зазначити, що майже 50 % пацієнток акцентувало увагу на постійні страхи. Досить високим був відсоток осіб з усвідомленням провини – 39,1 %; тоді як 71,9 % – були байдужими до свого життя; 68,8 % – байдужими до вищестоящих осіб на роботі, при навчанні у вузах, коледжах; 79,7 % і 65,6 % – не цікавило минуле та майбутнє; 78,1 % – не цікавило друзі та знайомі; у 65,6 % – не сформувалися життєві цінності.

У жінок групи порівняння в 13 разів менше було байдужих відповідей по відношенню до родини, у 6,3 рази – до чоловіків і жінок, у 6,6 рази – до життя, у 8,7 рази – до вищестоящих осіб, у 5 разів – до підлеглих, у 4,2 рази – до співробітників, у 6,9 рази – до самого себе. Слід зазначити, що байдужих відповідей по відношенню до минулого було у 25,5 разів менше, ніж у групі жінок з передчасними пологами, а до майбутнього – у 10,5 разів. Байдужих відповідей було менше до батька (у 4,5 рази), матері (у 6 разів), друзів і знайомих (у 10 разів), а також до страхів (у 9 разів), усвідомлення провини (у 12,5 разів), життєвих цінностей та мети (у 21 раз) порівняно з групою жінок з передчасними пологами.

У зв'язку з отриманням значного об'єму інформації цікавим було виокремити найбільш суттєві поведінкові та психогенні фактори ризику або їх комбінації, що визначають чи здійснюють значний вплив на механізми формування передчасних пологів, які до того ж тісно пов'язані з соціально-середовищними, соціально-економічними умовами та фізичним розвитком пацієнток. У результаті процедури знаходження головних компонентів виявлено, що всі відповіді описуються чотирма (F_1 , F_2 , F_3 , F_4) факторами. При цьому доля дисперсії, що пояснюється факторами, становить 91 %, тоді як фактори представляли собою лінійні комбінації соціально-середовищних досліджуваних параметрів конфліктності (табл. 4.11).

Таблиця 4.11

Коефіцієнти лінійних комбінацій, що виражають соціально-середовищні та соціально-економічні фактори як функції параметрів

Алгоритми досліджуваних параметрів	F ₁	F ₂	F ₃	F ₄
Показники фізичного розвитку				
P ₁ – незадовільні	-0,06	0,04	0,03	-0,02
P ₂ – задовільні	-0,05	0,06	0,04	-0,01
P ₃ – добрі	0,04	0,04	0,03	0,05
Соціально-середовищні фактори конфліктності				
A – відношення до родини, батька, матері, сестер, братів	-0,11	-0,04	0,23	0,44
B – відношення до своєї родини, осіб протилежної статі, статевого життя	0,19	-0,25	0,38	0,56
C – відношення до друзів, знайомих, колег по роботі, підлеглих, керівництва, високо посадовців	0,16	0,24	0,35	-0,48
D – відношення до себе, своєї роботи, навчання, минулого, майбутнього, теперішнього, мети життя, хвороб	-0,18	-0,25	0,34	0,45
E – невпевненість в собі, нездатність, страхи;	0,24	-0,32	0,37	0,53
F – відношення до роботи, суспільства, матеріальних і духовних цінностей, соціально-середовищних умов, суспільної роботи	0,11	0,20	0,42	0,63
S ₁ – байдуже відношення, адаптація не порушена, конфлікт відсутній	0,10	0,15	-0,29	-0,46
S ₂ – відношення помірно негативне, конфлікт можна подолати на субклінічному рівні	-0,14	0,17	-0,48	-0,52
S ₃ – різко негативне відношення, наявність неподоланих конфліктів, потреба у психотерапевтичній корекції порушеної адаптації	-0,13	0,19	0,54	0,68

У результаті відбору значного числа різних варіантів регресійної моделі було знайдено, що найкращі дані, з точки зору як статистичної, так і

медико-біологічної значимості, отримуються у тому випадку, якщо показники фізичного стану здоров'я (P_0) пацієнток не включати до факторного аналізу, а використовувати як множник при клінічній оцінці кожного відношення досліджуваної особи до соціально-середовищних факторів, використовуючи при цьому трьохбальну шкалу (S_1 – байдуже, S_2 – помірно негативне, S_3 – різко негативне, наявність неподоланих конфліктів). Це обумовлено тим, що для фізичного розвитку жінок груп спостереження знайдено логарифмічну залежність, а не лінійну, як для інших соціально-середовищних показників. Величина $\ln(P_0 \times S_3)$ при цьому була найбільш зв'язаною регресійною залежністю з величиною:

$$F = F_3 \times \cos \alpha \text{ і } F = F_4 \times \sin \alpha, \quad (4.1)$$

де P_0 – показник фізичного розвитку (P_1 – незадовільний, P_2 – задовільний, P_3 – добрий); фактори F_3 , F_4 – значення третьої та четвертої головних компонентів; $\alpha = 135^\circ$.

Лінійний та регресійний аналіз, а також зворотне перетворення від фактору до параметрів дозволило отримати рівняння, яке найбільшою мірою пов'язує передчасні пологи з деякими соціально-середовищними, соціально-економічними умовами їх формування:

$$\ln(P_0 \cdot S_3) = K_T + K_1(A - B) + K_2 \cdot C + K_3 \cdot D + K_4 \cdot E + K_5 \cdot F, \quad (4.2)$$

де P_0 – показник фізичного розвитку; S_3 – різко негативне відношення, наявність неподоланих конфліктів; K_i – коефіцієнт пропорційності (K_T – коефіцієнт індекса психічного стану, $K_T = -8,74$; $K_1 = 0,14$; $K_2 = -0,028$; $K_3 = -3,46 \cdot 10^{-4}$; $K_4 = 13,15$; $K_5 = -0,035$); A – відношення до родини, батька, матері, сестер, братів; B – відношення до своєї родини, осіб протилежної статі, статевого життя; C – відношення до друзів, знайомих, колег по роботі, підлеглих, керівництва, високопосадовців; D – відношення до себе, своєї роботи, навчання, минулого, майбутнього, теперішнього, мети життя, хвороб; E – невпевненість в собі, нездатність, страхи; F – відношення до роботи, суспільства, матеріальних і духовних цінностей, соціально-середовищних умов, суспільної роботи.

Використані математичні прийоми пояснюють основні поведінкові та психічні механізми участі когнітивної функції ЦНС у розвитку патологічних процесів, пов'язаних з формуванням передчасних пологів. Порушення аналітико-синтетичної діяльності кори головного мозку можна вважати одним із важливих ланцюгів даної патології.

При аналізі результатів математичних прийомів звертає увагу відсутність кореляційного зв'язку та залежності між фізичним розвитком пацієнток (P_0) та соціально-середовищними факторами конфліктності. Заслуговує серйозної уваги комбінація $K_1 \cdot (A-B) + K_2 \cdot C + K_3 \cdot D$, в якій угруповання $K_1 \cdot (A-B)$ визначає відношення обстежуваних осіб до самих близьких і рідних – батька, матері, братів, сестер, чоловіка, дітей і свідчить про головну роль родини в профілактиці та розвитку патологічних станів, у даному випадку – передчасних пологів; угруповання $K_2 \cdot C + K_3 \cdot D$ є похідним $K_1 \cdot (A-B)$ і підтверджує провідну роль родини в укріпленні громадського здоров'я населення; угруповання $K_4 \cdot E + K_5 \cdot F$ відіграє роль уточнювальних поправок для соціально-середовищних факторів і є наслідком порушення поведінкових реакцій та психічного стану, коли формується невпевненість в собі, нездатність у вирішенні проблемних завдань, страхи, а звідси відношення до соціально-середовищних факторів конфліктності. Найбільш високу кореляційну залежність отримано й між комбінаціями індексів психічного стану (Т) у жінок з передчасними пологами та жінок з фізіологічним терміном пологів без ускладнень (при $r=0,98$), що переконливо вказує на участь вищих відділів ЦНС у перебігу вагітності.

Отже, аналіз рівнів конфліктності свідчить про тісний зв'язок соціально-середовищних і соціально-економічних факторів з механізмами формування і перебігу передчасних пологів у жінок, що підтверджується порушенням поведінкових реакцій, психічного стану та аналітико-синтетичної діяльності вищих відділів ЦНС. Це визначає обґрунтування, втілення та використання психопрофілактичних заходів з метою корекції конфліктності у пацієнток на самих ранніх термінах вагітності. Провідними

та прогностично значущими соціально-середовищними факторами, що впливають на розвиток передчасних пологів, є показники відношення між рідними та близькими людьми, тоді як інші показники конфліктності виконують роль уточнювальних поправок і є наслідком поведінкових реакцій та психічного стану, що свідчить про важливу роль аналітико-синтетичної діяльності кори головного мозку у формуванні механізмів розвитку передчасних пологів.

Висновки

Таким чином, у жінок із загрозою передчасних пологів відбувається виразне зниження функціональної активності та резервної можливості симпатoadреналової системи, що свідчить про зрив адаптаційних механізмів, спрямованих на збереження вагітності. Поряд з цим відбувається виснаження функціональної активності стрес-лімітуючої серотонінергічної системи, що також свідчить про порушення механізмів адаптації та можливість сприяння розвитку передчасних пологів і погіршенню внутрішньоутробного стану плода внаслідок властивості серотоніну до збудження гладком'язових волокон судинної стінки і матки. Крім цього, у жінок із загрозою передчасних пологів розвивається неповноцінність системи крові «гістамін-гістаміназа» з ознаками превалювання синтезу біогенного аміну над його інактивуванням у ранній термін гестації, а також підвищення глюкокортикоїдної функції кори надниркових залоз.

Досить важливим при загрозі переривання вагітності є наявність дисбалансу між збуджувальними та гальмівними механізмами з ознаками недостатності захисного гальмування, що також свідчить про порушення механізмів адаптації та можливість сприяння розвитку передчасних пологів і погіршенню внутрішньоутробного стану плода внаслідок розладів центральних механізмів спастичних реакцій матки. При цьому, зміни стану нейроендокринної регуляції у жінок з передчасними пологами тісно переплітаються зі зміною поведінкових реакцій, психічного стану та аналітико-синтетичної діяльності вищих відділів ЦНС.

Основні положення розділу викладено у наступних роботах здобувача:

1. Коровай СВ. Оцінка психічного статусу і поведінкових реакцій у жінок з передчасними пологами у різні терміни вагітності. Український журнал медицини, біології та спорту. 2018; 3, 4(13): 83-87
2. Коровай СВ. Особливості обміну катехоламінів у жінок з передчасними пологами у різні терміни вагітності. Вісник проблем біології і медицини. 2017; 4, 3(141): 144-149
3. Коровай СВ. Вміст нейроактивних амінокислот у плазмі крові жінок з перериванням вагітності в ранні та пізні терміни. Одеський медичний журнал. 2018; 4(168): 39-45
4. Коровай СВ. Особливості функціонального стану симпатoadренолової системи у жінок із загрозою невиношування вагітності. Український журнал медицини, біології та спорту. 2018; 3(2): 78-83
5. Коровай СВ, Стеценко СО, Бондарева АВ. Вміст 17-оксикортикостероїдів у сечі жінок з невиношуванням вагітності. В зб.: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Актуальні проблеми експериментальної та клінічної біохімії». Харків, 12-13 квітня 2018 р. С.31.

РОЗДІЛ 5

ІМУНОМЕТАБОЛІЧНІ ЗМІНИ У ЖІНОК З ПЕРЕДЧАСНИМИ ПОЛОГАМИ В РІЗНІ ТЕРМІНИ ГЕСТАЦІЇ

5.1. Імунологічні зміни в обстежених вагітних

Результати попередніх досліджень свідчать про порушення поведінкових реакцій, психічного стану та аналітико-синтетичної діяльності вищих відділів ЦНС у жінок з передчасними пологами, а також процесів нейроендокринної регуляції, які так чи інакше є інтегрованими з імунними, для забезпечення компенсаторно-пристосувальних реакцій до чинників різного походження. Вважається, що порушення імунних процесів при цьому є найбільш ранньою ознакою несприятливих змін в організмі [34; 231; 386].

У жінок з перериванням вагітності в ранні терміни – 23-27 тижнів (І група) по відношенню до жінок III групи відмічалось вірогідне ($p < 0,001$) зниження в крові відносного рівня CD3⁺-маркера Т-лімфоцитів у середньому на 23 % (Іа підгрупа – на 19 %, Іб підгрупа – на 26 %), що дозволяє припустити наявність імунодефіциту та розглядати як стресову реакцію організму (табл. 5.1). У жінок з передчасними пологами у термін гестації 28-36 тижнів (II група) відносний рівень у крові CD3⁺, навпаки, незначно, але вірогідно ($p = 0,014$) збільшувався по відношенню до жінок з фізіологічним перебігом вагітності в середньому на 13 %, що відображує деяке активування клітинно-ефекторної ланки імунітету. При цьому у пацієток IIа підгрупи не виявлено вірогідних змін ($p = 0,246$) загального вмісту Т-лімфоцитів, тоді як у пацієток IIб і IIв підгруп реєструвалось вірогідне ($p \leq 0,001$), порівняно з III групою, його підвищення в середньому на 20 та 22 % відповідно. Звертає увагу вірогідне ($p < 0,001$) зниження рівня CD3⁺ у жінок I групи при порівнянні з жінками II групи на 23 %.

Таблиця 5.1

Відносний вміст субпопуляцій лімфоцитів у периферичній крові жінок
груп спостереження (Me (Q25; Q75))

Показник	І група, n=48		ІІ група, n=142			ІІІ група, n=37
	Ia, n=23	Iб, n=25	IIa, n=38	IIб, n=48	IIв, n=56	
CD3+, %	49 (36; 59) ¹		77,5 (55; 88) ^{1,2}			64 (51; 79)
	49 (39; 66) ¹	47 (34; 59) ¹	56,5 (39; 78)	80 (67,5;88) ¹	83,5 (66,5;93) ¹	
CD4+, %	30,5 (24,5; 40) ¹		50,5 (43; 64) ²			46 (38; 56)
	30 (25; 40) ¹	31 (23; 40) ¹	35,5 (27; 44) ¹	54 (47;63,5) ¹	58,5 (49;73,5) ¹	
CD8+, %	37 (30; 44) ¹		36 (29; 45) ¹			29 (25; 35)
	36 (30; 44) ¹	40 (30; 47) ¹	27,5 (23; 33)	33 (29,5;44) ¹	41 (35,5;50) ¹	
CD4+/CD8+	0,85 (0,68; 1,11) ¹		1,38 (1,07; 1,77) ^{1,2}			1,67 (1,32; 1,97)
	0,83 (0,68; 1,13) ¹	0,86 (0,69; 1,00) ¹	1,13 (0,86; 1,83) ¹	1,54 (1,17; 1,92)	1,37 (1,15; 1,67)	
CD19+, %	8 (6; 10) ¹		14 (10; 20) ²			12 (10; 17)
	7 (5; 10) ¹	9 (6; 10) ¹	9,5 (8; 11) ¹	14 (10; 18)	20 (15; 28) ¹	

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

Т-клітини можуть бути як виконавчими клітинами імунітету (ефектори цитотоксичних лімфоцитів CD8+), так й регулювальниками імунної відповіді (хелперні лімфоцити CD4+). У крові пацієнток І групи спостерігалось зниження ($p<0,001$) відносного вмісту Т-лімфоцитів-хелперів з фенотипом CD3+CD4+ в середньому на 33% по відношенню до пацієнток ІІІ групи (табл.

5.1). По підгрупах рівень цього показника змінювався практично однаково. По відношенню до значень жінок з пізнім недоношуванням вагітності, що завершилась пологами у термін від 28 до 36 тижнів (II група), відносний рівень CD3+CD4+-лімфоцитів також визначався статистично значимо ($p < 0,001$) зниженим у середньому на 39 %. Слід звернути увагу на те, що на такому тлі у жінок I групи по відношенню до жінок III групи спостерігалось підвищення у периферичній крові відносного рівня Т-цитотоксичних лімфоцитів з фенотипом CD3+CD8+ в середньому на 29 % (по підгрупах – однакова тенденція змін рівня показника), тоді як по відношенню до жінок II групи вірогідних змін не виявлено ($p = 0,460$). Отже, у жінок I групи відзначається недостатність проліферативної активності CD3+CD4+ Т-хелперів при зростанні цитотоксичних CD3+CD8+-лімфоцитів.

У крові пацієнток II групи не виявлено вірогідних ($p = 0,098$) змін вмісту CD3+CD4+-лімфоцитів по відношенню до жінок з фізіологічним перебігом гестації, вагітність яких завершилась пологами без ускладнень (табл. 5.1). Але по підгрупах жінок відзначалось вірогідне ($p \leq 0,005$) зниження CD4+ субпопуляції, вагітність яких закінчилась пологами у термін 28-30 тижнів у середньому на 26 %, тоді як у термін 31-33 тижні та 34-36 тижнів, навпаки, підвищення на 17 % та 28 % відповідно. При цьому відносний вміст Т-цитотоксичних лімфоцитів з фенотипом CD3+CD8+ у крові жінок II групи вірогідно ($p < 0,001$) по відношенню до контролю збільшувався на 26 %. Зміни рівня цього показника по підгрупах були наступними: у жінок IIa підгрупи не виявлено вірогідної різниці ($p = 0,335$), тоді як у жінок IIб та IIв підгруп встановлено підвищення ($p < 0,001$) в середньому на 27 % та 47 %. Отже, у жінок II групи спостерігається деяке підвищення Т-клітинних механізмів захисту за рахунок зростання активності CD3+CD4+ Т-хелперів, необхідних для генерування ефektorних CD3+CD8+-цитотоксичних лімфоцитів.

Взагалі збільшення в крові жінок всіх груп кількості CD8+ Т-лімфоцитів (Т-цитотоксичні/супресори) свідчить про недостатність імунітету, зниження гіперактивності імунної системи. З іншого боку,

підвищення відносного рівня CD8⁺ Т-клітин у периферійній крові жінок всіх груп можливо є відображенням загального стимулювання цієї клітинної субпопуляції та важливим ланцюгом патогенезу невиношування вагітності.

В оцінці стану імунної системи значна роль відводиться обчисленню імунорегуляторного індексу – співвідношення Т-хелперів до Т-супресорів. Слід відзначити, що у жінок I групи, а також й по підгрупах, імунорегуляторний індекс був вірогідно ($p < 0,001$) знижений в середньому на 47 %, ніж у жінок з фізіологічним перебігом вагітності, яка закінчилась пологам без ускладнень. Аналогічна тенденція відзначалась й у пацієнток II групи, але зниження індексу було менш вираженим: вірогідно ($p = 0,0099$) на 16,5 % у пацієнток IIa підгрупи, невірогідно ($p = 0,405$) на 8,2 % – у жінок IIб підгрупи, вірогідно ($p = 0,031$) на 13,5% – у жінок IIв підгрупи (в цілому по II групі жінок на 12 %, $p = 0,029$). Суттєве зниження імунорегуляторного індексу у жінок I групи пов'язано з пригніченням Т-хелперної складової та підкреслює наявність імуносупресії Т-клітинного типу. Зниження індексу у жінок II групи відбувається на користь цитотоксичних Т-лімфоцитів.

У крові жінок I групи визначено вірогідне ($p < 0,001$) зниження рівня CD19⁺, основного маркера В-лімфоцитів – важливої ланки гуморальної імунної відповіді, порівняно з жінками контрольної групи в середньому на 40 % (у IIa підгрупі на 42 %, IIб підгрупі на 38 %) (табл. 5.1). Слід зазначити вірогідне ($p < 0,001$) зниження вмісту CD19⁺-лімфоцитів й при порівнянні з II групою на 51 %. У жінок з передчасними пологам у термін гестації 28-36 тижнів (II група) реєструвалось підвищення кількості CD19⁺ в середньому на 23 %, але воно було невірогідним ($p = 0,062$) по відношенню до III групи. Зміна цього показника по підгрупах виявилась неоднозначною: у пацієнток IIa підгрупи спостерігалось вірогідне зниження ($p < 0,001$) в середньому на 26 %, у пацієнток IIб підгрупи невірогідне ($p = 0,147$) збільшення на 15 %, а у пацієнток IIв підгрупи – вірогідне ($p < 0,001$) підвищення на 62 %.

Зниження рівня CD19⁺ у жінок з недоношуванням вагітності, що завершилась пологам у термін 23-30 тижнів, свідчить про пригнічення

проліферативної активності цих лімфоцитів і зниження антитілоутворення, а також підтверджує зрив адаптаційних механізмів, спрямованих на збереження вагітності. Зростання кількості CD19+ у жінок з недоношуванням вагітності, що завершилась пологами у термін 31-36 тижнів, може свідчити, навпаки, про підвищення антитілоутворення та деяке напруження компенсаторно-приспосувальних механізмів.

Динаміку змін вмісту субпопуляцій лімфоцитів у периферичній крові жінок з різними термінами передчасних пологів у відсотковому відношенні до жінок з фізіологічним перебігом вагітності, що завершилась пологами у термін 38-41 тиждень, представлено на рис. 5.1.

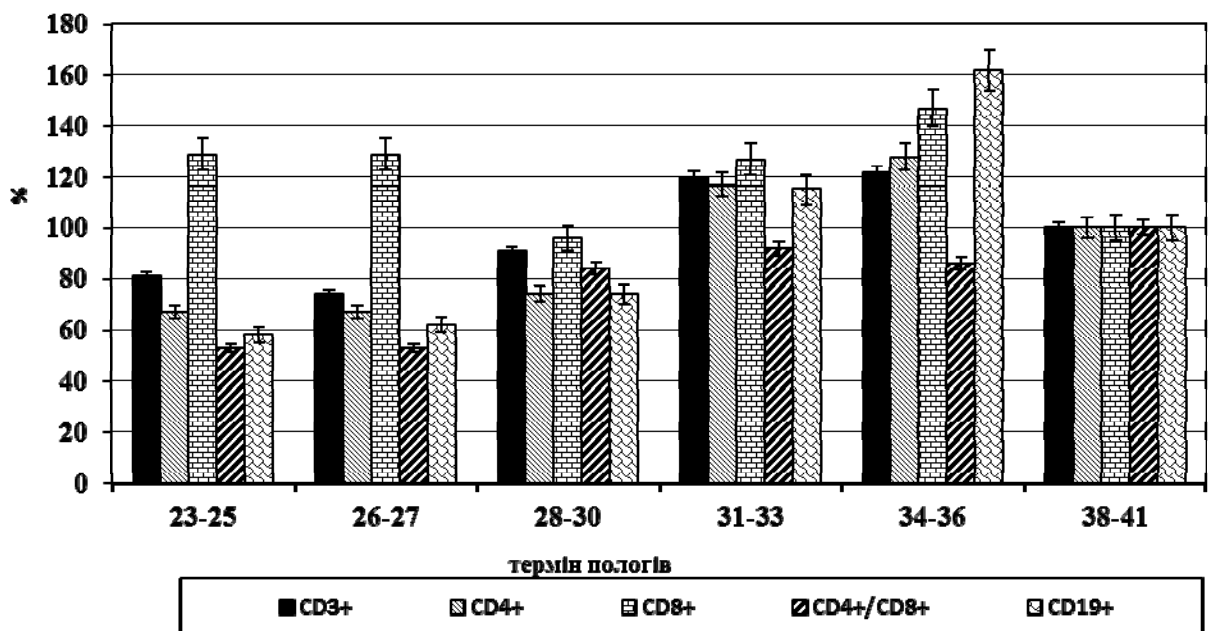


Рис. 5.1. Динаміка змін вмісту субпопуляцій лімфоцитів у периферичній крові жінок з передчасними пологами на різних термінах у відсотковому відношенні до жінок з неускладненою вагітністю (вміст у III групі жінок прийнятий за 100 %).

5.2. Стан метаболізму компонентів сполучної тканини

Зміни метаболізму сполучної тканини у жінок з втратою плода на ранніх і пізніх термінах вагітності вивчені недостатньо, що формує інтерес до проведення такого роду досліджень. Крім того причетність жінок з передчасними пологами до осіб з хронічним стресом [185] викликає інтерес

оцінити адаптаційні резерви організму, перш за все, за метаболізмом структурних компонентів сполучної тканини – колагену та глікозаміногліканів.

У жінок I групи по відношенню до жінок III групи відбувалось вірогідне ($p=0,0095$) підвищення в сироватці крові усередненого вмісту зв'язаного оксипроліну на 29 % (табл. 5.2). По підгрупах найбільш вираженим збільшення вмісту зв'язаного оксипроліну відмічалось у пацієнток Ia підгрупи – на 39 % ($p=0,033$), тоді як у пацієнток Ib підгрупи – на 21 % ($p=0,029$). Слід зазначити, що для пацієнток I групи рівень зв'язаного оксипроліну перевищував верхній рівень діапазону контрольної групи жінок у 20 випадках (42 %). Звертає увагу наявність вірогідних змін ($p<0,001$) цього показника при порівнянні I та II груп між собою, а саме зниження на 45 % у I групі по відношенню до II групи.

У сироватці крові жінок II групи реєструвалось суттєве підвищення ($p<0,001$) на 138 % усередненого вмісту зв'язаного оксипроліну по відношенню до жінок з фізіологічним перебігом вагітності (табл. 5.2). При цьому у осіб IIa підгрупи збільшення показника становило 125 % ($p<0,001$), тоді як у осіб IIб і IIв підгруп – 143% та 139 % відповідно. Для пацієнток II групи характерним було перевищення діапазону контрольної групи у 140 випадках (98 %).

Що стосується вмісту іншого показника метаболізму колагену – вільного оксипроліну, то у пацієнток I групи спостерігалось його підвищення ($p<0,001$) в сироватці крові відносно пацієнток III групи в середньому на 81 % (Ia підгрупа – на 85 %, Ib підгрупа – на 77 %). При цьому у жінок II групи вміст вільного оксипроліну змінювався менш виражено, а саме збільшувався ($p<0,001$) на 38 % по відношенню до III групи (IIa підгрупа – на 54 %, IIб підгрупа – на 62 %, IIв підгрупа – на 69 %). Не виявлено вірогідних відмінностей при зіставленні вмісту вільного оксипроліну у пацієнток I і II груп між собою ($p=0,065$). У жінок з перериванням вагітності в ранні терміни вміст вільного оксипроліну перевищував діапазон контролю у 22 випадках

(46 %), а у жінок з перериванням вагітності в пізні терміни – у 61 випадку (43 %).

Таблиця 5.2

Динаміка змін показників обміну сполучної тканини у крові жінок груп спостереження (Me (Q25; Q75))

Показник	I група, n=48		II група, n=142			III група, n=37
	Ia, n=23	Iб, n=25	IIa, n=38	IIб, n=48	IIв, n=56	
Оксипролін зв'язаний, %	33,2 (25,1; 40,7) ¹		67,4 (50,1; 78,6) ¹			27,6
	32,5 (22,8; 40,5) ¹	31,5 (25,5; 40,8) ¹	66,3 (52,8; 74,1) ¹	70,4 (50,6; 81,3) ¹	72,8 (48,9; 79,8) ¹	(23,7; 31,8)
Оксипролін вільний, %	22,2 (18,2; 28,1) ¹		22,6 (16,3; 26,2) ^{1,2}			12,5
	23,9 (18,5; 27,9) ¹	20,8 (17,8; 28,2) ¹	19,5 (16,3; 25,1) ¹	24,4 (16,1; 26,3) ¹	25,4 (16,3; 26,9) ¹	(10,8; 15,9)
Зв'язаний/вільний оксипролін, ум.од.	1,50 (1,06; 1,93)		3,02 (2,76; 3,72) ^{1,2}			67,3
	1,36 (0,96; 2,14) ¹	1,59 (1,08; 1,82) ¹	3,00 (2,76; 4,17) ¹	2,98 (2,91; 3,67) ¹	3,05 (2,69; 3,27) ¹	(60,8; 72,5)
Сумарні глікозаміно-глікани, мкМ/л	76,1 (72,4; 83,6) ¹		60,5 (58,3; 63,1) ^{1,2}			67,3
	72,9 (70,4; 83,6)	78,2 (72,6; 83,3) ¹	63,0 (60,5; 65,8)	60,4 (58,3; 62,4) ¹	60,3 (57,6; 62,7) ¹	(60,8; 72,5)

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

У сироватці крові пацієнток з перериванням вагітності в ранні терміни – 23-27 тижнів спостерігалось незначне, але вірогідне ($p=0,0123$) по

відношенню до пацієнток III групи підвищення на 13 % усередненого рівня сумарних ГАГ (табл. 5.2). При цьому у жінок Ia підгрупи не виявлено вірогідних ($p=0,126$) змін вмісту ГАГ, лише у 9 випадках (39 %) реєструвалось перевищення верхнього значення діапазону III групи. У жінок Ib підгрупи, навпаки, відзначалось вірогідне збільшення в сироватці крові рівня ГАГ у середньому на 16 % й вихід за межі діапазону значень жінок III групи у 19 випадках (76 %). При порівнянні вмісту ГАГ у пацієнток I групи з вмістом у пацієнток II групи виявилось вірогідне ($p=0,0015$) підвищення в середньому на 25 % відповідно. У жінок II групи рівень сумарних ГАГ, навпаки, незначно, але вірогідно ($p<0,001$) по відношенню до жінок з фізіологічним перебігом вагітності знижувалась на 10 %. У 51 особи (36 %) II групи вміст сироваткових ГАГ був нижче діапазону значень III групи.

Отже, у жінок I групи при порівнянні з жінками III групи спостерігається більш виражене підвищення в сироватці крові вільного оксипроліну – маркеру розпаду колагену, ніж зв'язаного оксипроліну – маркеру синтезу колагену (рис. 5.2). Паралельне збільшення двох фракцій оксипроліну свідчить, з одного боку, про одночасне посилення синтезу та розпаду колагену у цій категорії жінок. Але з іншого боку відзначається вірогідне ($p<0,001$) зниження на 30 % у жінок I групи по відношенню до жінок III групи (Ia підгрупа – на 26 %, Ib підгрупа – на 33 %) коефіцієнта співвідношення зв'язаний/вільний оксипролін, що вказує на переважання деструктивних процесів. Про наявність незначного ступеня деструкції міжклітинної речовини сполучної тканини у жінок з невиношуванням вагітності на ранніх термінах опосередковано свідчить й підвищення ГАГ у кров'яному руслі [85; 308].

У жінок II групи також спостерігається одночасне збільшення рівня двох фракцій оксипроліну, але більш виражене для білково-зв'язаної фракції (рис. 5.2). Обчислення коефіцієнта співвідношення зв'язаний/вільний оксипролін у даному випадку свідчить про його вірогідне ($p<0,001$) підвищення на 48 % у жінок II групи по відношенню до жінок III групи, що

підтверджує переважання у цій категорії жінок процесів синтезу колагену над активністю процесів його деградації. Такі зміни можна зв'язати з деяким зняттям напруженості адаптаційних і компенсаторних реакцій у жінок II групи, але не виключає наявності плацентарної недостатності. Про відсутність переважання деструктивних процесів над анаболічними свідчить також незначне зниження рівня ГАГ в сироватці крові жінок.

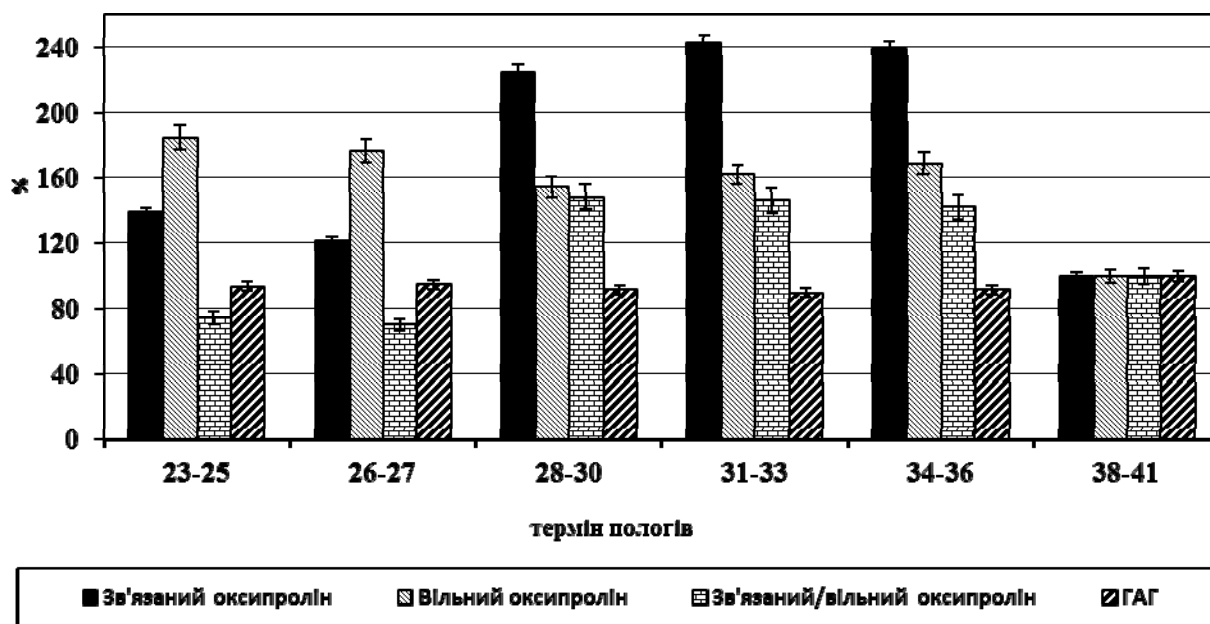


Рис. 5.2. Динаміка змін вмісту оксипроліну та глікозаміногліканів у сироватці крові жінок з передчасними пологами на різних термінах у відсотковому відношенні до жінок з неускладненою вагітністю (вміст у III групі жінок прийнятий за 100 %)

5.3. Активність системи «протеїнази-інгібітори протеїназ»

Протеолітичні ензими та їх інгібітори локалізуються у плазмі крові, що дозволяє розглядати їх як індикатори будь-яких змін в організмі. У жінок I групи визначено вірогідне ($p < 0,001$) по відношенню до жінок III групи підвищення активності еластази нейтрофілів у середньому на 46 % (у Ia підгрупі на 42 %, Ib підгрупі на 49 %) (табл. 5.3, рис. 5.3).

Таблиця 5.3

Динаміка змін показників системи «протеїнази-інгібітори протеїназ» у плазмі крові жінок груп спостереження (Me (Q25; Q75))

Показник	I група, n=48		II група, n=142			III група, n=37
	Ia, n=23	Iб, n=25	IIa, n=38	IIб, n=48	IIв, n=56	
Еластаза, нг/мл	88,6 (77,3; 97,2) ¹		77,5 (58,3; 90,3) ^{1,2}			56,9
	88,3 (76,4; 97,2) ¹	90,1 (79,5; 96,3) ¹	79,6 (60,4; 90,5) ¹	76,4 (56,6; 89,7) ¹	68,8 (55,2; 89,1) ¹	(49,3; 67,4)
Альфа-1- антитрипсин, мкмоль/(с·л)	18,4 (15,5; 21,9) ¹		17,0 (12,2; 19,6) ²			13,5
	19,5 (17,3; 22,2) ¹	17,3 (14,9; 21,0) ¹	14,2 (9,82; 17,4)	17,7 (14,3; 23,5) ¹	17,1 (13,4; 19,5) ¹	(10,3; 17,4)
Альфа-2- макроглобулін, мкмоль/(с·л)	2,1 (1,8; 2,7) ¹		2,7 (2,0; 3,1) ²			2,9
	1,9 (1,5;2,4) ¹	2,3 (1,8;2,8) ¹	3,3 (2,6;3,8)	2,2 (1,8;2,8) ¹	2,7 (2,1;3,0)	(1,9; 3,9)
Еластаза/ α1-АТ+α2-МГ, ум.од.	4,13 (3,37; 5,22) ¹		3,79 (2,95; 5,04)			3,40
	4,02 (3,02; 5,16)	4,25 (3,82; 5,72) ¹	4,49 (3,22; 6,40) ¹	3,65 (2,72; 4,67)	3,64 (2,75; 4,79) ¹	(2,81; 4,54)

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

Слід зазначити вірогідне ($p=0,003$) збільшення активності ензиму й при порівнянні з II групою на 15 %. У 28 пацієнток (58 %) I групи активність еластази виходила за межі діапазону значень контролю. Зокрема, у Ia підгрупі це спостерігалось у 13 випадках (57 %), а у Ib підгрупі – у 15 випадках (60%). У жінок II групи активність нейтрофільної еластази також вірогідно ($p < 0,001$) підвищувалась по відношенню до жінок з фізіологічним

перебігом вагітності, але менш виражено – в середньому на 25 %. Підвищення активності ензиму по відношенню до III групи становило відповідно у IIa підгрупі – 31 % ($p<0,001$), IIб підгрупі – 25 % ($p<0,001$), а IIв підгрупі – 20 % ($p=0,0042$). У цій групі пацієнток перевищення верхнього значення діапазону III групи відзначалось у 50 випадках (35 %).

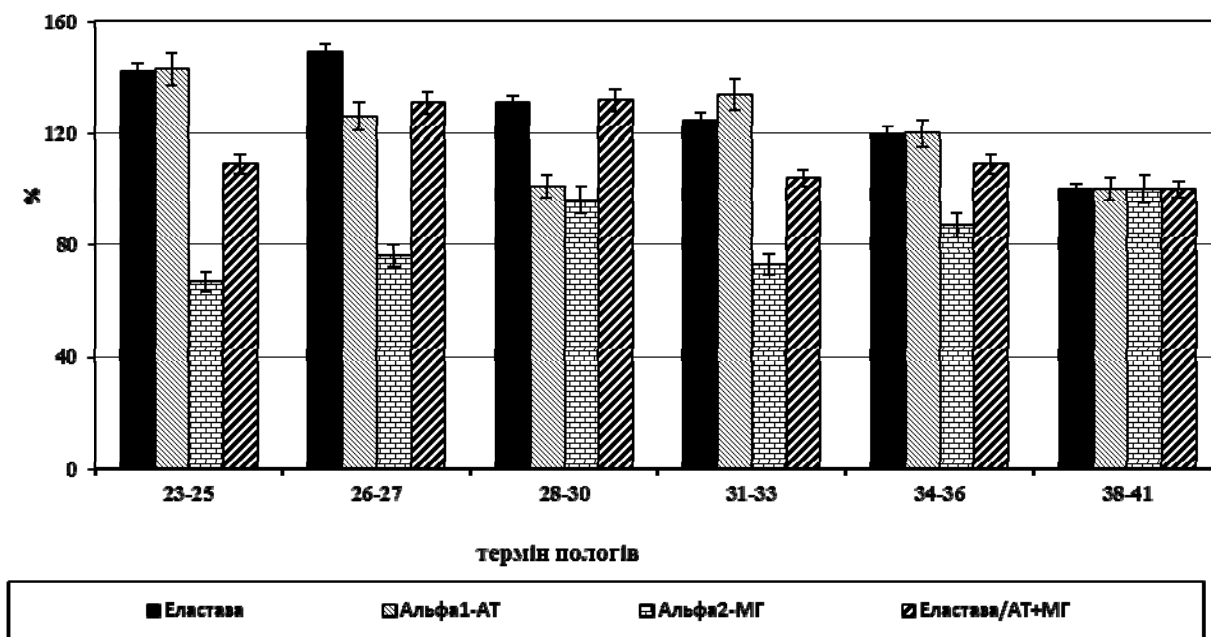


Рис. 5.3. Динаміка змін показників протеїназно-інгібіторної системи у плазмі крові жінок з передчасними пологами на різних термінах у відсотковому відношенні до жінок з неускладненою вагітністю (вміст у III групі жінок прийнятий за 100 %)

Результати свідчили, що у плазмі крові жінок I групи на тлі активації еластази нейтрофілів відбувається вірогідне ($p\leq 0,001$) підвищення у порівнянні з жінками III групи усередненої концентрації $\alpha 1$ -АТ на 36 % при зниженні концентрації $\alpha 2$ -МГ на 30 % (табл. 5.3, рис. 5.3). Аналогічна тенденція змін виявлена й при порівнянні з II групою – збільшення ($p=0,023$) на 14 % рівня $\alpha 1$ -АТ та зниження ($p<0,001$) на 19 % рівня $\alpha 2$ -МГ. Для $\alpha 1$ -АТ у 16 осіб (33 %) I групи вміст був поза межами діапазону значень III групи, а для $\alpha 2$ -МГ це спостерігалось лише у 16 випадках (11 %). Слід зазначити найбільш виражене підвищення ($p<0,001$) рівня $\alpha 1$ -АТ та зниження

($p=0,0021$) рівня $\alpha 2$ -МГ по відношенню до III групи у жінок з передчасними пологами у термін 23-25 тижнів (Ia підгрупа) в середньому на 43 % та 33 %, тоді як у термін 26-27 тижнів (Iб підгрупа) відповідно на 26 % ($p=0,003$) та 24 % ($p=0,0225$).

У плазмі крові жінок II групи концентрація $\alpha 1$ -АТ також вірогідно ($p=0,0059$) по відношенню до жінок з неускладненою вагітністю підвищувалась на 21 %, при цьому для $\alpha 2$ -МГ реєструвалось невірогідне ($p=0,142$) зниження в середньому на 13 % (табл. 5.3, рис. 5.3). У 32 осіб (23 %) II групи концентрація $\alpha 1$ -АТ була вище діапазону значень контролю, тоді як у випадку $\alpha 2$ -МГ це було характерно лише для 9 осіб (6 %). У підгрупах вірогідне ($p \leq 0,006$) підвищення рівня $\alpha 1$ -АТ відзначалось у жінок, вагітність яких закінчилась пологами у термін 31-33 тижнів та 34-36 тижнів у середньому на 34 та 20 % відповідно, тоді як у термін 28-30 тижнів усереднений рівень показника практично дорівнював значенню III групи ($p=0,698$). Для $\alpha 2$ -МГ характерна інша картина змін: вірогідне ($p=0,0084$) зниження на 27 % у жінок IIб підгрупи при практично незмінному рівні у жінок IIб і IIв підгруп ($p=0,458$ і $p=0,146$ відповідно).

Про напруженість протеолітичних процесів у жінок з невиношуванням вагітності в різні терміни судили також за обчисленим співвідношенням активності нейтрофільної еластази до суми концентрацій інгібіторів $\alpha 1$ -АТ і $\alpha 2$ -МГ (табл. 5.3, рис. 5.3). Результати свідчили про вірогідне ($p=0,0144$) по відношенню до III групи його підвищення у I групі жінок в середньому на 19 %, особливо за рахунок значення у Iб підгрупі – на 31 % ($p=0,0025$), тоді як у Ia підгрупі це було невірогідним ($p=0,319$) й становило лише 9 %. У жінок II групи усереднене значення коефіцієнта співвідношення виявилось невірогідним ($p=0,215$) по відношенню до жінок III групи, але у IIа підгрупі реєструвалось вірогідне ($p=0,014$) збільшення коефіцієнта на 32 %, тоді як у IIб і IIв підгрупах значення практично дорівнювали значенням III групи. Такі результати підтверджують переважання протеїназної активності, особливо у жінок з передчасними пологами у термін 26-30 тижнів (Iб і IIа підгрупи).

5.4. Стан антиокислювального захисту та процесів ліпопероксидації

Стан системи антиокислювального захисту оцінювали, перш за все, за активністю ензимів крові – СОД, каталази та ГПО, які характеризуються високою специфічністю дії, спрямованістю проти певних активних форм кисню.

У жінок I групи по відношенню до жінок III групи виявилось вірогідне ($p < 0,001$) зниження в сироватці крові середнього показника активності СОД на 34 %, при цьому найбільш виражено в Ia підгрупі – на 44 %, ніж в Ib підгрупі – на 27 % (табл. 5.4). У жінок II групи середній показник активності СОД, навпаки, підвищувався ($p = 0,002$) на 17 % по відношенню до III групи. Але при цьому слід зазначити різноспрямовану динаміку змін активності ензиму по підгрупах: зниження ($p = 0,033$) на 16 % в IIa підгрупі, підвищення ($p \leq 0,0018$) на 20 % і 37 % в IIб і IIв підгрупах відповідно. Вірогідні відмінності виявлено також при зіставленні активності СОД у пацієток I і II груп між собою ($p < 0,001$), а саме зниження у жінок на ранніх термінах невиношування вагітності на 44 % по відношенню до жінок на пізніх термінах. Вихід активності СОД за межі нижнього значення діапазону III групи реєструвалось в 26 випадках (54 %) в I групі, в 11 випадках (29 %) в IIa підгрупі, тоді як в решті значення активності СОД перетинались зі значеннями III групи. У IIб підгрупі, навпаки, відмічалось перевищення верхнього показника діапазону III групи в 10 випадках (21 %), а у IIв підгрупі – в 21 випадку (38 %) при відсутності в решті такої тенденції.

Ізольована оцінка активності СОД не відображає повноцінну картину антиокислювального стану, що пов'язано з її тісною взаємодією з каталазою. Одержані результати свідчили про відсутність вірогідних змін ($p = 0,6102$) з боку середнього показника активності каталази в сироватці крові жінок I групи по відношенню до жінок III групи (табл. 5.4). Але при цьому у жінок Ia підгрупи відмічалось вірогідне ($p = 0,0015$) підвищення активності ензиму в

середньому на 28 %, а у жінок Іб підгрупи, навпаки, її зниження ($p=0,0302$) на 16 %. У 9 випадках (39 %) рівень показника в Іа підгрупі виходив за межі верхнього значення діапазону ІІІ групи, а у 8 випадках (32 %) Іб підгрупи – за межі нижнього значення. Слід зазначити суттєве підвищення ($p<0,001$) активності каталази (на 91 %) в осіб І групи при порівнянні з особами ІІ групи.

Таблиця 5.4

Активність антиокислювальних ферментів у крові жінок груп
спостереження (Me (Q25; Q75))

Показник	І група, n=48		ІІ група, n=142			ІІІ група, n=37
	Іа, n=23	Іб, n=25	ІІа, n=38	ІІб, n=48	ІІв, n=56	
Супероксид-дисмутаза, мккат/мг Нв	0,24 (0,18; 0,35) ¹		0,50 (0,38; 0,59) ^{1,2}			0,40 (0,32; 0,48)
	0,21 (0,15; 0,28) ¹	0,26 (0,22; 0,38) ¹	0,34 (0,20; 0,47) ¹	0,52 (0,41; 0,57) ¹	0,57 (0,49; 0,65) ¹	
Каталаза, мкат/г Нв	6,8 (4,9; 8,2)		3,1 (2,3; 4,0) ^{1,2}			6,2 (5,2; 7,7)
	8,1 (6,8; 10,1) ¹	5,3 (3,8; 6,8) ¹	5,4 (3,9; 6,6) ¹	2,8 (2,3; 3,6) ¹	2,5 (1,9; 3,3) ¹	
Глутатіон-пероксидаза, мккат/г Нв	7,65 (6,4; 8,85)		9,6 (7,8; 11,2) ^{1,2}			7,7 (6,8; 9,2)
	7,5 (6,3; 8,5)	7,8 (6,5; 9,0)	9,1 (7,6; 10,6) ¹	9,4 (7,9; 10,8) ¹	9,8 (8,2; 11,6) ¹	
СОД/каталаза, ум.од.	0,037 (0,025; 0,061) ¹		0,160 (0,100; 0,236) ^{1,2}			0,062 (0,048; 0,083)
	0,026 (0,017; 0,033) ¹	0,051 (0,038; 0,074)	0,073 (0,032; 0,088)	0,172 (0,128; 0,235) ¹	0,222 (0,164; 0,258) ¹	

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

У сироватці крові жінок з невиношуванням вагітності на пізніх термінах (ІІ група) середній показник активності каталази вірогідно ($p<0,001$) по відношенню до жінок з фізіологічним перебігом гестації, вагітність яких

завершилась пологам без ускладнень, знижувалась на 45 % (табл. 5.4). У 96 осіб (68 %) II групи активність каталази була нижче діапазону значень III групи. У підгрупах зниження активності ензиму відзначалось у жінок, вагітність яких закінчилась пологам у термін 28-30 тижнів у середньому на 12 % ($p=0,035$), а у терміни 31-33 та 34-36 тижнів на 55 % та 58 % відповідно ($p<0,001$).

Для більш детальної характеристика стану першої лінії антиокислювального захисту обчислювали коефіцієнт співвідношення активності СОД до активності каталази (табл. 5.4). Результати свідчили про вірогідне ($p<0,001$) по відношенню до III групи його зниження у I групі в середньому на 33 %, особливо за рахунок значення у Ia підгрупі – на 57 % ($p<0,001$), тоді як у Ib підгрупі це було невірогідним ($p=0,224$) й становило лише 10 %. У жінок II групи усереднене значення коефіцієнта СОД/каталаза, навпаки, суттєво підвищувалось ($p<0,001$) на 143 % по відношенню до жінок III групи без вірогідних змін ($p=0,747$) у IIa підгрупі та вірогідних у IIб і IIв підгрупах (на 176 % та 220 % відповідно). Слід відзначити зниження ($p<0,001$) на 72 % значення коефіцієнта у осіб I групи по відношенню до значення у осіб II групи.

Отже, у жінок з перериванням вагітності у термін 23-25 тижнів можливим є виникнення дисбалансу у роботі ензимів першої лінії антиокислювального захисту у бік активації каталази, тоді як у жінок з перериванням вагітності у терміни 31-33 та 34-36 тижнів – у бік активації СОД. У пацієнток із загрозою невиношування вагітності на термінах 26-27 та 28-30 тижнів можливим є зниження активності ензимів першої лінії антиокислювального захисту, причому більш виражено для СОД.

Оцінка спрямованості змін активності в сироватці крові ГПО – ензиму другої лінії антиокислювального захисту свідчила про відсутність вірогідних змін ($p=0,501$) у жінок I групи при порівнянні з жінками III групи (табл. 5.5). При цьому на пізніх термінах невиношування вагітності відмічалось вірогідне ($p<0,001$) підвищення середньо арифметичного показника

активності ГПО на 24 %. По підгрупах у жінок, вагітність яких закінчилась пологамі у термін 28-30 тижнів, це становило 23 % ($p=0,006$), а у терміни 31-33 тижні та 34-36 тижнів – відповідно 22 % та 27 % ($p\leq 0,001$). Звертає увагу наявність вірогідних змін ($p<0,001$) активності цього показника при порівнянні I та II груп жінок між собою (зниження у I групі при порівнянні з II групою становило 22 %). У 37 осіб (26 %) II групи активність ГПО крові виходила за межі верхнього значення діапазону III групи, тоді як решта перетиналась з ним.

До головних клітинних антиокислювачів належить трипептид – глутатіон. У сироватці крові жінок з ранніми передчасними пологамі відмічалось вірогідне ($p<0,001$) по відношенню до жінок з фізіологічним перебігом вагітності, що завершилась пологамі без ускладнень, зниження середнього значення концентрації відновленого глутатіону на 20 % (табл. 5.5). По підгрупах зміна вмісту цього показника знаходилась практично на однаковому рівні. При зіставленні розподілу показника у I та II групах між собою виявлено вірогідні відмінності ($p<0,001$): зниження на 32 % вмісту трипептиду в осіб I групи по відношенню до осіб II групи.

У сироватці крові жінок з пізніми термінами невиношування вагітності, навпаки, спостерігалось вірогідне ($p<0,001$) підвищення рівня відновленого глутатіону в середньому на 18 % (табл. 5.5). Але по підгрупах реєструвалась незначна, але вірогідна та різноспрямована динаміка змін показника. У пацієнток IIa підгрупи це виявилось у зниженні на 8 % ($p=0,0197$), а у пацієнток IIб та IIв підгруп – у підвищенні на 11 % ($p<0,001$). Лише у 8 випадках (6 %) рівень відновленого глутатіону виходив за межі нижнього значення діапазону III групи, а у 46 випадках (42 %) – за межі верхнього значення.

Отже, враховуючи підвищення активності ГПО, що має псевдокаталазну активність та здатність нейтралізувати гідроперекиси вищих жирних кислот, на тлі зростання рівня відновленого глутатіону у жінок з перериванням вагітності на пізніх термінах на відміну від жінок з фізіологічним перебігом вагітності відображає суттєвий внесок в

антиокислювальний захист антиокислювачів другої лінії, тоді як у жінок з перериванням вагітності на ранніх термінах спостерігається дисбаланс в їх роботі.

Таблиця 5.5

Вміст церулоплазміну та відновленого глутатіону в сироватці крові жінок груп спостереження (Me (Q25; Q75))

Показник	I група, n=48		II група, n=142			III група, n=37
	Ia, n=23	Iб, n=25	IIa, n=38	IIб, n=48	IIв, n=56	
Церуло-плазмін, мкМ/л	7,65 (6,4; 8,9) ¹		8,65 (7,7; 10,0) ^{1,2}			3,8 (2,8; 5,3)
	7,5 (6,3; 8,8) ¹	7,8 (6,6; 9,3) ¹	7,85 (6,4; 8,8) ¹	9,15 (7,7; 10,3) ¹	8,8 (7,9; 9,9) ¹	
Відновлений глутатіон, мМ/л	1,33 (1,24; 1,46) ¹		1,92 (1,71; 2,42) ^{1,2}			1,69 (1,54; 1,78)
	1,30 (1,24; 1,46) ¹	1,36 (1,27; 1,43) ¹	1,54 (1,33; 1,73) ¹	1,84 (1,72; 1,94) ¹	1,81 (1,69; 2,01) ¹	

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

До основних антиокислювачів крові, що забезпечують захист плазмових ліпопротеїнів і ліпідів клітинних мембран від пероксидації, належить церулоплазмін. У пацієток з раннім недоношуванням вагітності, що завершилась пологамі в термін від 23 до 27 тижнів, спостерігалось підвищення ($p<0,001$) рівня церулоплазміну в середньому на 87 % по відношенню до пацієток з нормальним перебігом вагітності, що завершилась пологамі в термін 38-41 тиждень (табл. 5.5, рис. 5.4)). У Ia та Ib підгрупах підвищення цього показника становило відповідно 83 % та 90 %. По відношенню до значень у жінок з пізнім недоношуванням вагітності, що завершилась пологамі у термін від 28 до 36 тижнів, також виявлено вірогідні зміни ($p=0,0014$).

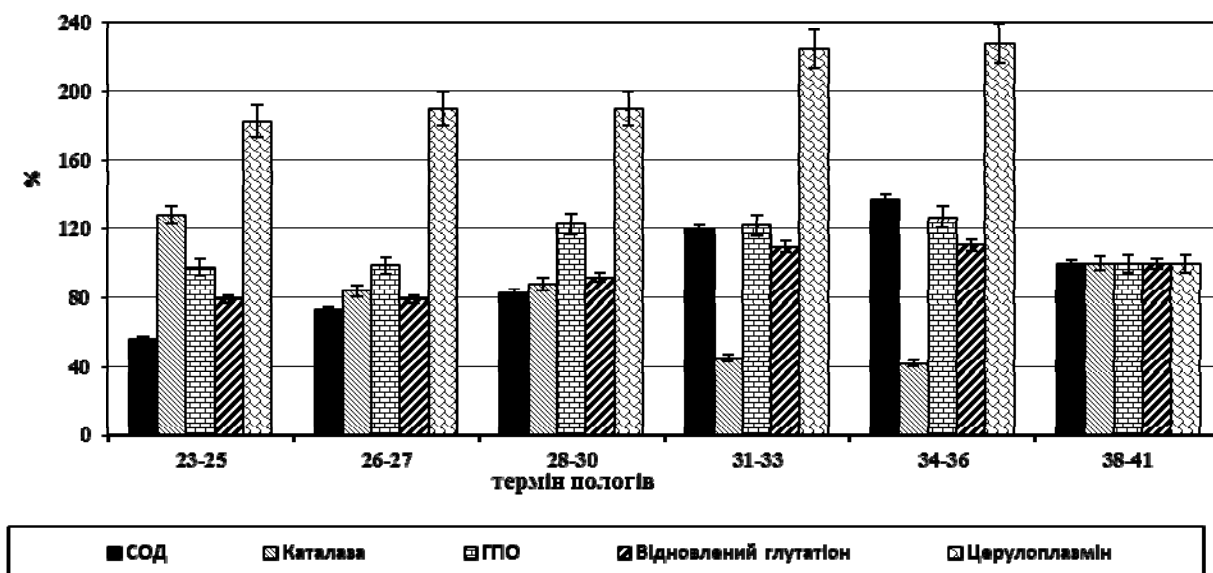


Рис. 5.4. Динаміка змін вмісту антиокислювачів у крові жінок з передчасними пологами на різних термінах у відсотковому відношенні до жінок з неускладненою вагітністю (вміст у III групі жінок прийнятий за 100 %).

Слід додати, що у 22 осіб (46 %) I групи значення концентрації церулоплазміну виходили за межі верхнього показника діапазону III групи. У сироватці крові пацієнток II групи вміст церулоплазміну також вірогідно ($p < 0,001$) по відношенню до жінок з фізіологічним перебігом гестації, вагітність яких завершилась пологами без ускладнень, підвищувався в середньому на 117 %. У підгрупах жінок, вагітність яких закінчилась пологами у термін 28-30 тижнів, це становило 90 %, 31-33 тижні – 125 %, тоді як у термін 34-36 тижнів – 128 % ($p < 0,001$). У 108 осіб (76 %) цієї групи значення рівня церулоплазміну перевищували верхній показник діапазону III групи. Ураховуючи виявлений дисбаланс у роботі антиокислювачів першої та другої лінії (рис. 5.4), підвищення рівня церулоплазміну у всіх групах жінок скоріше відображає адаптивну реакцію на підвищене утворення активних форм кисню.

При аналізі ефективності механізмів антиокислювального захисту вагоме значення має їх співвідношення до активності процесів ліпопероксидації [181]. Останні оцінювали за вмістом у сироватці крові їх продуктів – дієнів, МДА та основ Шиффа (ОШ) (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Вміст у крові жінок груп спостереження продуктів ліпопероксидації
(Me (Q25; Q75))

Показник	І група, n=48		ІІ група, n=142			ІІІ група, n=37
	Іа, n=23	Іб, n=25	ІІа, n=38	ІІб, n=48	ІІв, n=56	
Дієни, мкМ/л	40,5 (32,8; 47,0) ¹		48,5 (40,2; 55,9) ^{1,2}			30,5 (26,4; 35,8)
	38,4 (31,3; 44,4) ¹	43,4 (35,8; 48,0) ¹	39,2 (32,5; 43,8) ¹	50,0 (40,1; 55,8) ¹	53,2 (45,5; 63,3) ¹	
МДА, мкМ/л	22,3 (18,3; 30,5) ¹		18,7 (13,9; 22,2) ^{1,2}			8,81 (7,22; 10,9)
	26,5 (18,8; 36,7) ¹	21,1 (17,4; 27,7) ¹	20,4 (15,6; 28,8) ¹	19,8 (17,1; 22,7) ¹	14,3 (9,05; 19,7) ¹	
ОШ, ум.од.	38,9 (30,6; 41,0) ¹		30,6 (25,0; 39,2) ²			27,8 (21,0; 34,4)
	39,3 (34,6; 43,2) ¹	38,3 (29,2; 40,6) ¹	35,6 (30,4; 40,5) ¹	33,3 (27,1; 39,9) ¹	27,3 (20,8; 33,2)	
ОШ/(дієни+ МДА), ум.од.	0,57 (0,48; 0,68) ¹		0,48 (0,34; 0,59) ^{1,2}			0,73 (0,56; 0,91)
	0,58 (0,48; 0,68) ¹	0,56 (0,50; 0,66) ¹	0,60 (0,52; 0,74) ¹	0,49 (0,37; 0,58) ¹	0,38 (0,31; 0,51) ¹	
Дієни/МДА, ум.од.	1,70 (1,28; 2,18) ¹		2,56 (2,02; 3,55) ^{1,2}			3,45 (2,62; 4,06)
	1,44 (1,11; 1,95) ¹	2,06 (1,67; 2,66) ¹	1,98 (1,32; 2,33) ¹	2,54 (2,09; 3,03) ¹	3,71 (2,72; 5,40)	

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

У сироватці крові жінок I групи спостерігалось вірогідне ($p < 0,001$) при порівнянні з жінками III групи підвищення середньо арифметичного рівня дієнів на 30 %, МДА на 178 % та ОШ на 28 %, а при порівнянні з II групою жінок – зниження ($p < 0,001$) дієнів на 17 % та підвищення МДА та ОШ на 34% та 18 % відповідно. У пацієток з перериванням вагітності в термін 23-25 тижнів (Ia підгрупа) зростання ($p \leq 0,0012$) продуктів ліпопероксидації становило 23%, 200 % та 33% відповідно для дієнів, МДА та ОШ, а в термін 26-27 тижнів (Iб підгрупа) – 37 %, 144 % та 25 %.

У сироватці крові жінок II групи реєструвалось вірогідне ($p < 0,001$) по відношенню до жінок III групи підвищення вмісту дієнів на 55 %, МДА на 106 %, тоді як для рівня ОШ вірогідних змін не виявлено ($p = 0,079$). У пацієток з перериванням вагітності в термін 28-30 та 31-33 тижнів (IIa та IIб підгрупи) зростання ($p \leq 0,026$) дієнів у середньому становило відповідно 26 % та 58 %, МДА – 142 % та 121 %, а ОШ – 24 % та 14 %. У жінок з невиношуванням вагітності, що закінчилась пологам в термін 34-36 тижнів (IIв підгрупа), відмічалось вірогідне ($p < 0,001$) по відношенню до III групи підвищення усередненого значення рівня дієнів та МДА відповідно на 74 % та 67 % при практично незмінному рівні ОШ ($p = 0,437$).

Для з'ясування динаміки спрямованості процесів ліпопероксидації обчислювали коефіцієнти ОШ/(дієни+МДА) та дієни/МДА. Результати показали вірогідне ($p < 0,001$) зниження середньо арифметичного значення коефіцієнта ОШ/(дієни+МДА) у жінок з раннім та пізнім перериванням вагітності на 20 та 32 % порівняно з жінками III групи, що свідчить про активність процесів ліпопероксидації на рівні первинних і вторинних продуктів. Виявлене зниження коефіцієнта дієни/МДА у I групі в середньому на 51 % ($p < 0,001$) та в II групі на 18 % ($p = 0,005$) вказує на спрямованість процесів у бік утворення одного із токсичних для клітин вторинного продукту ліпопероксидації – МДА (рис. 5.5). По підгрупах визначалась аналогічна динаміка, крім IIв підгрупи, де значення коефіцієнта дієни/МДА практично дорівнювало значенню III групи ($p = 0,252$).

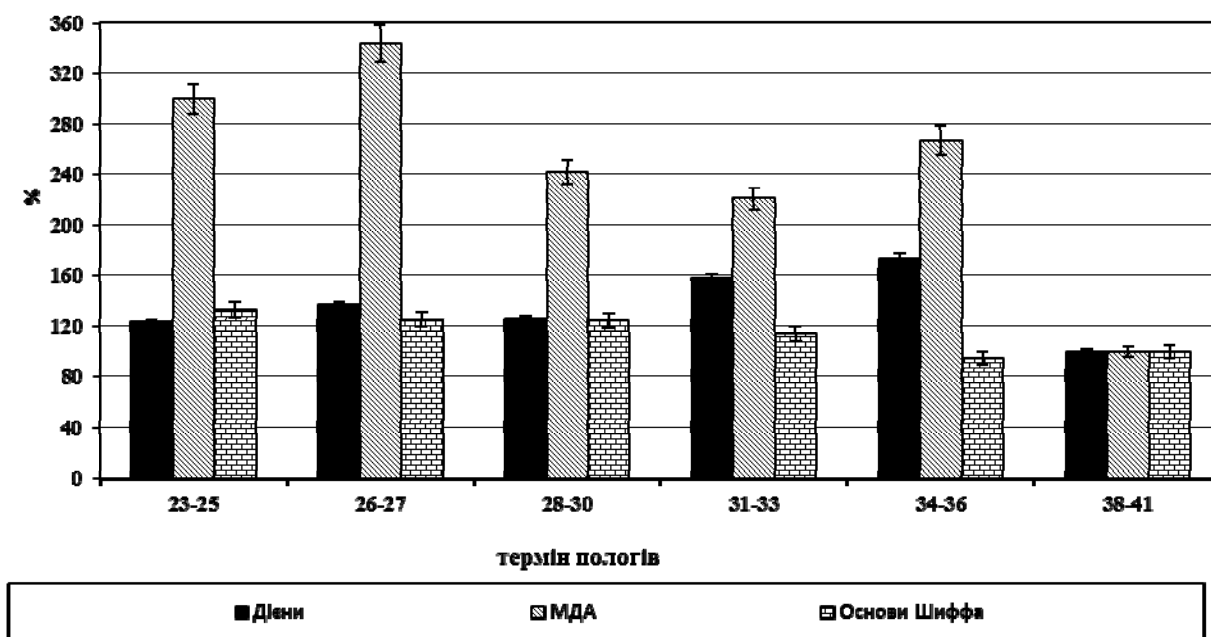


Рис. 5.5. Динаміка змін вмісту продуктів ліпопероксидації у плазмі крові жінок з передчасними пологами на різних термінах у відсотковому відношенні до жінок з неускладненою вагітністю (вміст у III групі жінок прийнятий за 100 %).

Отже, дисбаланс у роботі антиокислювального захисту у жінок із загрозою переривання вагітності, особливо у термін 23-30 тижнів, викликає розвиток оксидативного стресу внаслідок надлишкової продукції активних форм кисню та інтенсифікації процесів ліпопероксидації.

5.5. Особливості метаболічного статусу жінок

Внутрішньоклітинні метаболічні шляхи організму людини, як доведено, є ідентичними, але швидкість перетворення та розподіл субстратів, їх надходження ззовні, потреба в них є суто індивідуальними та можуть розрізнятися й зумовлюватися, наприклад, змінами при вагітності з боку нейрогуморальної системи, що неминуче викликає перебудови в обмінних процесах [62; 228].

У жінок з фізіологічним перебігом гестації, вагітність яких завершилась пологам без ускладнень (ІІІ група), у 17 випадках (46 %) рівень загального білка у сироватці крові виходив за межі нижнього значення референтного діапазону (66-88 г/л), що звичайно зумовлено посиленням використання на біосинтетичні процеси або збільшенням об'єму крові. У жінок з перериванням вагітності в термін 23-27 тижнів не виявлено у порівнянні з жінками ІІІ групи вірогідних ($p=0,102$) змін вмісту загального білка (табл. 5.7). При цьому слід відзначити, що в 32 випадках (67 %) рівень показника виходив за межі нижнього значення норми.

Таблиця 5.7

Динаміка змін показників обміну білків у крові жінок груп
спостереження (Me (Q25; Q75))

Показник	І група, n=48		ІІ група, n=142			ІІІ група, n=37
	Ia, n=23	Iб, n=25	IIa, n=38	IIб, n=48	IIв, n=56	
Загальний білок, г/л	63,4 (60,3; 69,7)		60,5 (58,3; 63,1) ^{1,2}			67,3
	60,8 (60,3; 71,0)	65,2 (60,5; 69,4)	63,1 (60,5; 65,8) ¹	60,4 (58,3; 62,4) ¹	61,3 (57,6; 62,7) ¹	(60,8; 72,5)
Сечовина, мМ/л	1,35 (0,8; 1,95) ¹		2,0 (1,3; 2,8) ^{1,2}			3,7
	1,1 (0,3; 1,8) ¹	1,5 (0,9; 2,0) ¹	1,35 (0,8; 2,6) ¹	2,2 (1,55; 2,9) ¹	2,1 (1,7; 3,05) ¹	(2,8; 4,5)
Креатинін, мкМ/л	51,7 (41,4; 67,7) ¹		46,2 (38,9; 56,9) ^{1,2}			62,3
	51,3 (40,2; 67,4) ¹	53,4 (44,6; 68,5) ¹	44,5 (38,7; 52,4) ¹	45,3 (38,1; 60,8) ¹	48,2 (39,8; 58,3) ¹	(53,1; 72,7)

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

У сироватці крові пацієнток II групи концентрація загального білка вірогідно ($p=0,0012$) знижувалась в середньому на 11 % по відношенню до жінок з фізіологічним перебігом гестації. У підгрупах жінок, вагітність яких закінчилась пологамі у термін 28-30 тижнів, це становило в середньому 8 % ($p=0,043$), а 31-33 тижні та 34-36 тижнів – 14 % ($p<0,001$). Виявлено також незначне, але вірогідне ($p<0,001$) зниження рівня цього показника у II групі жінок по відношенню до I групи в середньому на 8 %. Аналіз результатів свідчив також, що у 30 осіб (79 %) Іа підгрупи, 47 осіб (98 %) Іб підгрупи та 53 осіб (95 %) Ів підгрупи концентрація загального білка в сироватці крові була нижче референтного діапазону. Можливо більш виражена гіпопротеїнемія у жінок з невиношуванням вагітності, особливо у пізні терміни, пов'язана з деякими впливовими факторами, зокрема, зміною проникності судинних мембран, перерозподілом в екстрацелюлярному просторі рідин і білка та іншим.

Результати свідчили, що у пацієнток III групи рівень сечовини у сироватці крові практично знаходився у діапазоні референтних значень (2,6-7,2 мМ/л), за винятком 5 випадків (14 %) його зниження. Порівняно з цією групою у жінок з перериванням вагітності в ранні терміни спостерігалось вірогідне ($p<0,001$) зменшення в сироватці крові концентрації сечовини в середньому на 65 % (табл. 5.7). Що стосується підгруп, то найбільш вираженим зниження вмісту сечовини відзначалось у пацієнток Іа підгрупи – на 71 %, тоді як у пацієнток Іб підгрупи – на 59 %. Звертає увагу наявність вірогідних змін ($p<0,001$) вмісту цього показника при порівнянні I та II груп жінок між собою (зниження у I групі жінок при порівнянні з II групою становило 36 %). Слід зазначити, що у 39 осіб (81 %) I групи вміст сечовини в сироватці крові виходив за межі діапазону референтних значень.

У сироватці крові жінок з перериванням вагітності в пізні терміни – 28-36 тижнів також відзначалось вірогідне зниження концентрації сечовини в середньому на 44 % по відношенню до жінок з фізіологічним перебігом вагітності. При цьому у пацієнток Іа підгрупи це становило 44 %, тоді як у

пацієнток Пб і Пв підгруп 54% та 42 % відповідно. У 28 осіб (74 %) Па підгрупи, 29 осіб (60 %) Пб підгрупи та 36 осіб (64 %) Пв підгрупи рівень сечовини виходив за межі нижнього значення діапазону контролю. Отже, у жінок із загрозою невиношування вагітності відмічається стійка гіпоуремія, яка можливо є наслідком низького вмісту білка у харчовому раціоні або збільшення об'єму циркулюючої крові, підвищення ниркової фільтрації.

Виявлено, що у жінок з неускладненою вагітністю рівень креатиніну в сироватці крові знаходився у межах референтного діапазону (53-97 мкМ/л), окрім 9 випадків (24 %) значень менше 53 мкМ/л. У жінок I групи визначено вірогідне зниження ($p=0,0188$) концентрації креатиніну порівняно з жінками III групи в середньому на 13 % (у Ia підгрупі на 15 %, $p=0,037$; Ib підгрупі на 12 %, $p=0,046$) (табл. 5.7). По відношенню до II групи рівень креатиніну був вірогідно ($p=0,0276$) підвищеним на 10 %. У 26 пацієнток (54 %) I групи рівень креатиніну виходив за межі нижнього значення референтного діапазону.

У жінок з передчасними пологамі у термін гестації 28-36 тижнів (II група) вміст креатиніну також вірогідно ($p<0,001$) знижувався по відношенню до III групи в середньому на 20 %. У 97 пацієнток (68 %) рівень показника виходив за межі референтного діапазону. У Па, Пб та Пв підгрупах зниження ($p\leq 0,001$) рівня креатиніну по відношенню до III групи становило відповідно 22 %, 19 % та 20 %. Як правило, зниження вмісту цього показника при вагітності пов'язують збільшенням загального об'єму крові або посиленням функціонуванням нирок, що є фізіологічно нормальним явищем. Але зниження концентрації креатиніну на тлі зниження рівня загального білка, сечовини у жінок із загрозою спонтанного переривання вагітності по відношенню до жінок з нормальним її перебігом дозволяє запідозрити недостатність білкової їжі в раціоні.

У жінок I групи відмічалось вірогідне ($p<0,001$) зниження в сироватці крові активності АлАТ та АсАТ в середньому відповідно на 74 % та 64 % при порівнянні з представницями III групи (табл. 5.8).

Таблиця 5.8

Активність індикаторних ферментів у крові жінок груп спостереження
(Me (Q25; Q75))

Показник	І група, n=48		ІІ група, n=142			ІІІ група
	Ia, n=23	Iб, n=25	IIa, n=38	IIб, n=48	IIв, n=56	
АлАТ, У/л	6,95 (5,45; 10,5) ¹		8,45 (5,0; 13,4) ¹			32,5
	10,4 (6,7; 12,3) ¹	6,15 (4,8; 7,0) ¹	7,85 (5,3; 13,2) ¹	8,85 (5,2; 12,8) ¹	8,95 (4,75; 15,7) ¹	(28,4; 38,3)
АсАТ, У/л	9,3 (7,2; 12,5) ¹		10,9 (7,7; 17,6) ^{1,2}			29,9
	9,9 (6,9; 13,5) ¹	8,8 (7,6; 10,5) ¹	11,0 (9,6; 14,6) ¹	12,9 (7,3; 18,3) ¹	9,75 (5,6; 16,6) ¹	(22,2; 33,5)
КФК, У/л	33,1 (17,7; 49,5)		35,0 (22,8; 55,6)			29 (25; 35)
	22,8 (17,6; 40,3) ¹	35,9 (19,2; 60,1) ¹	62,9 (42,1; 78,9) ¹	29,3 (18,9; 47,8)	28,3 (17,5; 39,6)	
Лужна фосфатаза, У/л	120,7 (113,4; 133,9) ¹		132,9 (117,3; 152,7) ^{1,2}			169,7 (148,3; 180,2)
	119,2 (112,8; 129,8) ¹	128,3 (119,2; 136,1) ¹	118,0 (109,0; 132,4) ¹	131,2 (117,3; 151,0) ¹	144,5 (130,3; 156,9) ¹	
ЛДГ, У/л	279,2 (209,9; 293,6) ¹		254,4 (189,3; 284,0) ¹			198,3 (173,3; 234,8)
	265,6 (206,5; 289,3) ¹	289,0 (228,0; 308,4) ¹	260,8 (207,8; 298,0) ¹	237,9 (180,1; 277,6) ¹	257,3 (190,3; 279,0) ¹	

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

Слід зазначити, що усереднена по групі активність ензимів, знаходячись в діапазоні референтних значень, виявилась вірогідно нижчою, ніж зареєстрована в III групі жінок. Це зумовлено тим, що у 19 осіб (83 %) Ia підгрупи та 25 осіб (100 %) Ib підгрупи виявлена активність АлАТ, що є меншою за нижнє значення діапазону III групи. Аналогічно для активності АсАТ це спостерігалось у 21 (91 %) та 25 (100 %) випадках відповідно у Ia та Ib підгрупах. До того ж у жінок із фізіологічним перебігом вагітності, що закінчилась пологам без будь-яких ускладнень, активність АлАТ виходила за межі референтного діапазону у 16 випадках (43 %), а активність АсАТ – у 10 випадках (27 %). Підвищення активності амінотрансфераз при вагітності є припустимим, внаслідок деяких причин, зокрема, зі зростаючим навантаженням на печінку. Зниження активності трансфераз у жінок з перериванням вагітності в ранні терміни по відношенню до контролю, можливо, пов'язано з нераціональним харчуванням, зокрема, з недостатністю піридоксину, який виконує роль кофактора АлАТ і АсАТ.

У сироватці крові жінок II групи також реєструвалось вірогідне ($p < 0,001$) зниження усередненої активності АлАТ та АсАТ на 70 % та 54 % (табл. 5.8). Аналогічно активність ензимів знаходилась у межах референтного діапазону. Але у 33 осіб (87 %) IIa підгрупи, 40 осіб IIб (83 %) і IIв (71 %) підгруп активність АлАТ виходила за нижній показник діапазону III групи, тоді як для АсАТ це визначалось відповідно у 30 (79 %), 35 (73 %) та 45 (80 %) випадках.

Активність іншого індикаторного ензиму в сироватці крові – креатинфосфокінази (КФК) у жінок контрольної групи знаходилась у межах референтного діапазону. Усереднена активність ензиму в I та II групах також знаходилась у діапазоні референтних значень (0-145 U/л) та практично дорівнювала контролю, що підтверджується відсутністю вірогідних змін ($p = 0,1498$ та $p = 0,935$ відповідно). Лише у жінок Ia підгрупи виявило вірогідне ($p = 0,027$) по відношенню до контролю зниження активності КФК в

середньому на 29 %, а у жінок Іа підгрупи, навпаки, підвищення ($p<0,001$) на 48 % (табл. 5.8). Останнє, як правило, є припустимим при вагітності.

У сироватці крові представниць ІІІ групи (100 %) виявлено суттєве перевищення референтного діапазону для активності лужної фосфатази (ЛФ) (42-98 U/л), що звичайно відбувається за рахунок плацентарної ізоформи ензиму. По відношенню до цієї групи у жінок І групи визначено вірогідне ($p<0,001$) зниження активності ЛФ у середньому на 26 % (у Іа підгрупі на 28 %, Іб підгрупі на 22 %) (табл. 5.8). Слід зазначити незначне (на 10 %), але вірогідне ($p=0,0034$) зниження ЛФ й при порівнянні з ІІ групою. У 46 пацієток (96 %) І групи активність ЛФ виходила за межі верхнього значення референтного діапазону, але у 35 жінок (73 %) відмічалось знаходження рівня показника у діапазоні ІІІ групи жінок.

У жінок з передчасними пологами у термін гестації 28-36 тижнів активність ЛФ також вірогідно ($p<0,001$) знижувалась по відношенню до ІІІ групи в середньому на 18 %. У всіх пацієток (100 %) рівень показника виходив за межі референтного діапазону, але у 112 жінок (79 %) цієї групи відзначалось знаходження у діапазоні значень групи жінок з фізіологічним перебігом гестації, вагітність яких завершилась пологами без ускладнень. У Іа, Іб та Ів підгрупах зниження ($p\leq 0,001$) активності ЛФ по відношенню до ІІІ групи становило відповідно 27 %, 18 % та 12 %.

У жінок з неускладненою вагітністю активність у сироватці крові ЛДГ знаходилась у межах норми (0-247 U/л), за винятком 3 випадків (8 %) незначного підвищення. У пацієток з раннім недоношуванням вагітності в термін від 23 до 27 тижнів спостерігалось підвищення ($p<0,001$) активності ЛДГ у середньому на 29 % по відношенню до пацієток з нормальним перебігом вагітності, що завершилась пологами в термін 38-41 тиждень (табл. 5.8). У Іа та Іб підгрупах підвищення цього показника становило відповідно 27 та 31 %. По відношенню до значень у жінок з пізнім недоношуванням вагітності, що завершилась пологами у термін від 28 до 36 тижнів, вірогідних змін не виявлено ($p=0,072$). Слід додати, що у 28 осіб

(58 %) І групи значення активності ЛДГ виходили за межі верхнього показника референтного діапазону, а у 18 випадках (38 %) – діапазону ІІІ групи. У сироватці крові пацієнток ІІ групи активність ЛДГ також вірогідно ($p < 0,001$) по відношенню до жінок з фізіологічним перебігом гестації підвищувалась в середньому на 22 %. У підгрупах жінок, вагітність яких закінчилась пологам у термін 28-30 тижнів, це становило 28 % ($p < 0,001$), 31-33 тижні – 16 % ($p = 0,011$), тоді як у термін 34-36 тижнів – 24 % ($p < 0,001$). У 76 осіб (54 %) цієї групи значення активності ензиму перевищували верхній показник референтного діапазону, а у 33 випадках (23 %) – діапазону ІІІ групи. Деяке підвищення активності ЛДГ можна пов'язати з підвищенням синтезу цього ензиму плацентою, а з іншого боку це є відображенням пошкодження гепатоцитів або гемолізу еритроцитів.

У 27 пацієнток (73 %) ІІІ групи концентрація сироваткових триацілгліцеролів (ТАГ) виходила за межі верхнього значення референтного діапазону (0-2,3 мМ/л), що свідчить про активацію ліпідного обміну й є важливим для формування тканин плода. У інших представниць (27 %) цієї групи рівень ТАГ знаходився у межах фізіологічної норми. У жінок І групи відмічалось вірогідне ($p = 0,021$) по відношенню до ІІІ групи зниження вмісту в сироватці крові ТАГ в середньому на 11 % (Іа підгрупа – на 14 %, $p = 0,026$; Іб підгрупа – на 7 %, $p = 0,103$) (табл. 5.9). Слід зазначити також вірогідно ($p < 0,001$) знижений рівень ТАГ при порівнянні з ІІ групою на 31 %. У 26 випадках (54 %) концентрація ТАГ виходила за межі верхнього значення діапазону норми, а у 14 випадках (29 %) – нижнього значення діапазону ІІІ групи. Такі результати відображують, скоріше, активацію ліполізу внаслідок можливої недостатності жирних кислот, необхідних для енергетичного та пластичного забезпечення плода.

У сироватці крові жінок ІІ групи, навпаки, по відношенню до жінок ІІІ групи реєструвалось вірогідне ($p < 0,001$) підвищення вмісту ТАГ у середньому на 29 % (ІІа підгрупа – на 16 %, $p = 0,0195$; ІІб підгрупа – на 21 %, $p = 0,0086$; ІІв підгрупа – на 43 %, $p < 0,001$). У даній групі у 128 випадках

(90 %) рівень показника перевищував референтний діапазон, а у 53 випадках (37 %) – діапазон III групи. Такого роду зміни у жінок з пізнім невиношуванням вагітності скоріше пов'язані з напруженням адаптивних процесів та є доцільними.

Таблиця 5.9

Вміст показників обміну ліпідів у крові жінок груп спостереження (Me (Q25; Q75)).

Показник	I група, n=48		II група, n=142			III група, n=37
	Ia, n=23	Iб, n=25	IIa, n=38	IIб, n=48	IIв, n=56	
ТАГ, мМ/л	2,45 (1,9; 3,0) ¹		3,55 (2,8; 4,3) ^{1,2}			2,8
	2,4 (1,9; 2,9) ¹	2,7 (1,7; 3,5)	3,15 (2,7; 3,8) ¹	3,25 (2,2; 4,05) ¹	4,1 (3,2; 4,8) ¹	(2,4; 3,2)
Холестерол, мМ/л	5,35 (4,6; 5,9) ¹		6,5 (5,8; 7,7) ²			6,0
	5,5 (4,8; 5,9) ¹	5,0 (3,8; 5,6) ¹	6,6 (5,9; 7,5)	6,1 (5,7; 7,4)	6,7 (5,9; 7,9) ¹	(5,8; 6,8)

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

За одержаними результатами у 32 пацієнток (86 %) III групи вміст у сироватці крові холестеролу перевищував діапазон референтних значень (3,0-5,2 мМ/л), що вважається доцільним при вагітності з причини використання холестеролу для синтезу, перш за все, гормонів і вітаміну D₃, необхідних для розвитку та виношування плода. По відношенню до III групи у жінок I групи виявлено вірогідне ($p<0,001$) зниження концентрації холестеролу в середньому на 19 % (табл. 5.9, рис. 5.6). Що стосується підгруп, то найбільш вираженим зниження вмісту холестеролу відзначалось у пацієнток Iб підгрупи – на 24 %, тоді як у пацієнток Ia підгрупи – на 14 %. Звертає увагу

наявність вірогідних змін ($p < 0,001$) вмісту цього показника при порівнянні I та II груп жінок між собою (зниження у I групі при порівнянні з II групою становило 23 %).

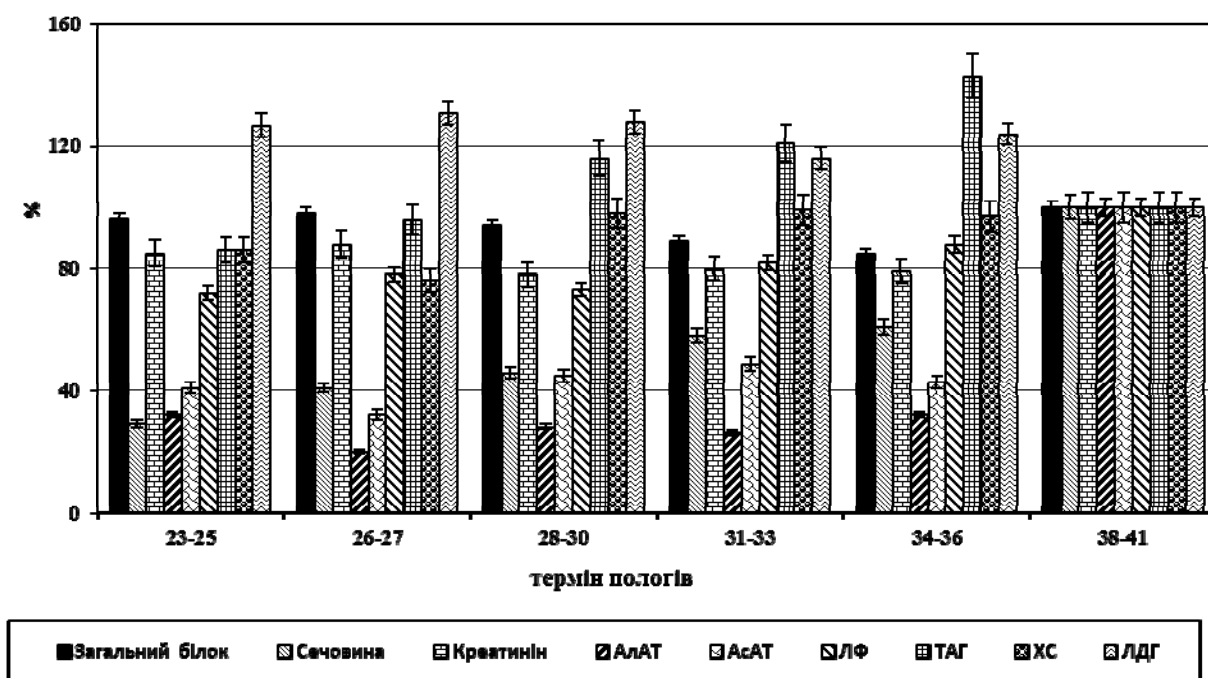


Рис. 5.6. Динаміка змін метаболічних показників у сироватці крові жінок з передчасними пологами на різних термінах у відсотковому відношенні до жінок з неускладненою вагітністю (вміст у III групі жінок прийнятий за 100 %).

У 25 осіб (52 %) I групи вміст холестеролу в сироватці крові виходив за межі верхнього значення референтного діапазону, тоді як у 17 випадках (35 %) – за межі нижнього значення діапазону III групи.

У сироватці крові жінок II групи не відзначалось вірогідних змін вмісту холестеролу ($p = 0,0658$) по відношенню до жінок з фізіологічним перебігом вагітності. Лише у IIв підгрупі встановлено незначне, але вірогідне ($p = 0,0245$) підвищення на 8 %. У 128 осіб (90 %) II групи рівень холестеролу виходив за межі верхнього значення референтного діапазону.

Отже, у жінок з невиношуванням вагітності змінюється перебіг метаболічних процесів – матеріальної основи адаптаційно-приспосувальних реакцій, що підтверджується у біохімічному аналізі крові. Найбільш

виражені зміни стосуються білкового обміну, що підтверджується суттєвим зниженням вмісту сечовини, активності амінотрансфераз.

Висновок

Таким чином, у жінок із загрозою передчасних пологів відбуваються зміни функціональної активності лімфоцитів за активаційними маркерами з маніфестуючими ознаками підвищення цитотоксичних CD3+CD8+-лімфоцитів і зниження імунорегуляторного індексу CD4+/CD8+, здатними спричиняти пошкоджувальні реакції на плаценту та плід. Ці порушення в імунній системі жінок з передчасними пологами в ранні та пізні терміни призводять до змін імунологічної відповіді та компенсаторно-приспосувальних механізмів, виявлення та усунення яких дозволять підвищити ймовірність виношування вагітності.

Ці зміни відбуваються на тлі дисбалансу метаболізму у сполучній тканині з переважанням катаболічних процесів над анаболічними у ранній термін гестації, та, навпаки, з переважанням анаболічних процесів над катаболічними на 28-36 тижні вагітності. Крім цього, спостерігаються порушення динамічної рівноваги між активністю ендогенних протеолітичних ензимів і вмістом їх інгібіторів, а також дисбаланс у метаболічному статусі та дисбаланс у роботі антиокислювачів першої та другої лінії антиокислювального захисту з суттєвим посиленням процесів ліпопероксидації.

Основні положення розділу викладено у наступних роботах здобувача

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

2. Korovay S, Stetsenko S., Bondareva A. Antioxidant protection status and lipoperoxidation processes in women with premature birth in different terms of gestation. Georgian medical news. 2019; 2(287): 20-25.

3. Коровай СВ. Вміст оксипроліну та глікозаміногліканів у сироватці крові у жінок з невиношуванням вагітності на ранніх і пізніх термінах. Вісник проблем біології і медицини. 2018; 3 (145): 133-137

4. Коровай СВ. Стан системи "гістамін-гістаміназа" у жінок із загрозою невиношування вагітності. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2018; 18(1): 57-61. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/apsm_2018_18_1_14.

5. Korovay S. Evaluation of serotonin and hystamine exchange in women with premature in different terms of gestation. Galician medical journal. 2018; 25 (2), E201829. DOI 10.21802/gmj.2018.2.9.

6. Korovay S, Stetsenko S., Bondareva A. Antioxidant protection status and lipoperoxidation processes in women with premature birth in different terms of gestation. Georgian medical news. 2019; 2(287): 20-25

7. Грищенко О. В., Коровай С. В., Лахно І. В. Патогенетичне обґрунтування методів профілактики передчасних пологів. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2021; 7: 21-29

РОЗДІЛ 6

ОЦІНКА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ У ЖІНОК З ПЕРЕДЧАСНИМИ ПОЛОГАМИ У РІЗНІ ТЕРМІНИ ГЕСТАЦІЇ

6.1. Оцінка метаболізму нітрогену оксиду та продукції ендотеліну-1

Чинниками, здатними змінювати синтетичну активність ендотелію, можуть стати виявлені попередніми дослідженнями у жінок з невиношуванням вагітності порушення процесів нейроендокринної регуляції та імунометаболічні перебудови. Зокрема, спостережуване підвищення у сполучній тканині катаболічних процесів над анаболічними у жінок з раннім невиношуванням вагітності, що завершилась пологамі у термін 23-27 тижнів, по відношенню до жінок з фізіологічним перебігом вагітності так чи інакше супроводжується виснаженням регенераторних механізмів у міжклітинному матриксі сполучної тканини, що може слугувати маркером функціонального та структурного пошкодження ендотелію судин. У загальному плані порушення продукції ендотеліальних субстанцій, зниження їх властивостей забезпечувати баланс у гемодинамічній системі розглядають як дисфункцію ендотелію. У адаптації фетоплацентарного кровообігу вагома роль відводиться вазоактивному фактору судин ендотелію – нітрогену оксиду азоту (NO), який синтезується з амінокислоти L-аргініну під дією ензиму NO-синтази [84]. У розвитку ендотеліальної дисфункції особлива увага приділяється ендотелінам, здатним безпосередньо та опосередковано через генерування NO впливати на зміну судинного тону [161].

У сироватці крові жінок з перериванням вагітності в ранні терміни – 23-27 тижнів по відношенню до жінок III групи виявилось вірогідне ($p < 0,001$) підвищення усередненої активності індукцибельної ізоформи NO-синтази (iNOS) на 32 % (табл. 6.1). У Ia і Ib підгрупах це становило відповідно 29 % ($p = 0,0041$) і 34 % ($p = 0,0012$). По відношенню до жінок з перериванням

вагітності в пізні терміни – 28-36 тижнів вірогідних змін активності iNOS не виявлено ($p=0,773$).

Таблиця 6.1

Динаміка змін показників стану метаболізму нітрогену оксиду у сироватці крові жінок груп спостереження (Me (Q25; Q75))

Показник	I група, n=48		II група, n=142			III група
	Ia, n=23	Iб, n=25	IIa, n=38	IIб, n=48	IIв, n=56	
iNO-синтаза, пМ/хв·мг білка	0,56 (0,40; 0,67) ¹		0,56 (0,39; 0,68) ¹			0,39 (0,33; 0,49)
	0,53 (0,39; 0,65) ¹	0,59 (0,40; 0,68) ¹	0,63 (0,49; 0,79) ¹	0,59 (0,47; 0,69) ¹	0,45 (0,37; 0,59) ¹	
eNO-синтаза, пМ/хв·мг білка	0,39 (0,29; 0,58) ¹		0,57 (0,30; 0,78) ²			0,65 (0,53; 0,76)
	0,35 (0,29; 0,50) ¹	0,53 (0,29; 0,70) ¹	0,44 (0,30; 0,64) ¹	0,55 (0,32; 0,74) ¹	0,71 (0,32; 0,84)	
S-нітрозотіоли, мМ/л	0,43 (0,34; 0,49) ¹		0,35 (0,29; 0,42) ^{1,2}			0,29 (0,22; 0,35)
	0,46 (0,34; 0,51) ¹	0,39 (0,34; 0,48) ¹	0,38 (0,29; 0,44) ¹	0,32 (0,27; 0,40) ¹	0,35 (0,29; 0,42) ¹	
Нітрит-аніони, мкМ/л	10,5 (8,85; 13,6) ¹		23,4 (11,9; 29,8) ^{1,2}			18,8 (14,5; 21,2)
	10,0 (9,21; 14,2) ¹	11,0 (8,52; 13,5) ¹	16,3 (10,4; 23,4)	25,4 (13,8; 29,7) ¹	28,1 (18,5; 34,3) ¹	
Нітрат-аніони, мкМ/л	14,2 (11,5; 19,4) ¹		32,1 (23,2; 35,6) ²			30,9 (23,2; 35,6)
	14,6 (11,3; 19,2) ¹	13,2 (11,6; 23,7) ¹	19,5 (12,8; 27,4) ¹	35,9 (27,5; 42,3) ¹	38,1 (25,5; 47,8) ¹	

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

На цьому тлі у жінок I групи по відношенню до жінок III групи відзначалось зниження ($p < 0,001$) у сироватці крові активності едотеліальної ізоформи NO-синтази (eNOS) – в середньому на 28 % (Ia підгрупа – на 36 %; Ib підгрупа – на 22 %), тоді як по відношенню до жінок II групи – на 18 % ($p = 0,0116$). Слід зазначити, що у 21 особи (44 %) I групи значення активності iNOS перевищували діапазон значень III групи, тоді як у випадку eNOS у 24 осіб (50 %), навпаки, відмічався вихід за межі нижнього значення діапазону III групи.

У сироватці крові пацієток II групи усереднена активність iNOS вірогідно ($p < 0,001$) по відношенню до жінок з неускладненою вагітністю підвищувалась в середньому на 34 %, а активність eNOS – невірогідно ($p = 0,131$) знижувалась на 13 % (табл. 6.1). У підгрупах жінок відзначалось збільшення ($p \leq 0,0212$) активності iNOS, вагітність яких закінчилась пологамі у термін 28-30 тижнів у середньому на 56 %, 31-33 тижні – на 41 %, тоді як у термін 34-36 тижнів – лише на 17 %. При цьому у жінок IIa підгрупи вірогідно ($p < 0,001$) по відношенню до жінок III групи знижувалась на 25 % активність eNOS, тоді як у жінок IIb підгрупи – це було невірогідним ($p = 0,091$) й становило 14 %. Усереднена активність eNOS у IIв підгрупі практично дорівнювала значенням III групи ($p = 0,480$). Аналіз результатів виявив також, що у 61 випадку II групи (43 %) значення активності iNOS виходили за межі верхнього показника діапазону III групи, тоді як решта перетиналась з ним. Виявлено, що у 51 пацієнтки (36 %) значення активності eNOS виходили за межі нижнього показника діапазону III групи, а відповідно у 22 випадках (15 %) – за межі верхнього показника.

Участь NO в регуляції судинного тонуусу реалізується через індукування синтезу циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ). Але існують ефекти NO без участі цього нуклеотиду, зокрема, взаємодія з тіоловими угрупованнями амінокислот з утворенням активних метаболітів – S-нітрозотіолів (S-NT). По відношенню до III групи у сироватці крові жінок з перериванням вагітності в ранні терміни (I група) виявлено вірогідне ($p < 0,001$) підвищення усередненої

концентрації S-НТ на 50 % (Ia підгрупа – на 57 %, Ib підгрупа – на 43 %) (табл. 6.1). Звертає увагу наявність вірогідних змін ($p < 0,001$) вмісту цього показника при порівнянні I та II груп жінок між собою (підвищення у I групі при порівнянні з II групою становило 20 %). У 24 осіб (50 %) I групи значення вмісту S-НТ виходили за межі верхнього показника діапазону III групи. У сироватці крові жінок з перериванням вагітності в пізні терміни (II група) підвищення концентрації S-НТ по відношенню до жінок з фізіологічним перебігом вагітності ($p < 0,001$) було менш вираженим й становило 25 % (IIa підгрупа – 36 %, IIb підгрупа – 18 %, IIв підгрупа – 25 %). У 35 осіб (25 %) II групи значення рівня S-НТ виходили за межі верхнього показника діапазону III групи. У загальному плані у жінок з невиношуванням вагітності, особливо на ранніх термінах, можливим є підвищення порівняно з жінками з перебігом вагітності без ускладнень рівня активних метаболітів NO.

Невикористаний у хімічних реакція NO швидко перетворюється на неактивні метаболіти – нітрити та нітрати. При порівнянні вмісту нітрит- та нітрат-аніонів у сироватці крові пацієнток I групи виявилось вірогідне ($p < 0,001$) по відношенню до III групи зниження в середньому на 39 % та 47 % відповідно (табл. 6.1). Аналогічна тенденція змін виявлена й при порівнянні з II групою – зниження ($p < 0,001$) на 50 % нітрит-аніонів та 48 % нітрат-аніонів. Для нітрит-аніонів у 28 осіб (58 %) цієї групи рівень був поза межами значень III групи, для нітрат-аніонів це спостерігалось у 25 випадках (52 %). Зниження ($p < 0,001$) концентрації нітрит- та нітрат-аніонів у жінок з передчасними пологами в термін 23-25 тижнів (Ia підгрупа) становило в середньому 39 % та 50 % відповідно, тоді як в термін 26-27 тижнів (Ib підгрупа) – 44 % та 40 %.

У сироватці крові пацієнток II групи усереднена концентрація нітрит-аніонів вірогідно ($p = 0,0002$) по відношенню до жінок з неускладненою вагітністю, навпаки, підвищувалась на 28 %, тоді як у випадку нітрат-аніонів вірогідних змін не виявлено ($p = 0,586$) (табл. 6.1). У підгрупах відзначалась

неоднозначна динаміка: невірогідне ($p=0,167$) зниження на 11% рівня нітрит-аніонів у жінок, вагітність яких закінчилась пологами в термін 28-30 тижнів, тоді як в термін 31-33 та 34-36 тижнів – збільшення ($p\leq 0,012$) на 28 % та 44 % відповідно. При цьому для нітрат-аніонів відзначалась аналогічна тенденція змін: зниження ($p<0,001$) на 33 % в Іа підгрупі, підвищення ($p\leq 0,045$) на 11% та 22 % відповідно в Іб та Ів підгрупах. Аналіз результатів виявив також, що у 29 випадках (20 %) ІІ групи концентрація у крові нітрит-аніонів була нижче нижнього показника діапазону ІІІ групи, тоді як у 47 випадках (33 %) – вище. Для значень концентрації нітрат-аніонів це спостерігалось відповідно у 28 (19 %) та 38 (27 %) випадках.

У жінок з перериванням вагітності в термін 23-27 тижнів відзначалось у порівнянні з жінками ІІІ групи суттєве збільшення ($p<0,001$) усередненого вмісту в сироватці крові ендотеліну-1 на 96 % (Іа підгрупа – на 84 %, Іб підгрупа – на 104 %), тоді як у порівнянні з жінками ІІ групи – на 24 % (табл. 6.2). У 32 жінок (67 %) ІІ групи значення вмісту ендотеліну-1 виходили за межі верхнього показника діапазону значень ІІІ групи, решта – перетиналась з ним.

Таблиця 6.2

Вміст ендотеліну-1 у сироватці крові жінок груп спостереження (Ме (Q25; Q75))

Показник	І група, n=48		ІІ група, n=142			ІІІ група, n=37
	Іа, n=23	Іб, n=25	Іа, n=38	Іб, n=48	Ів, n=56	
Ендотелін-1, фМ/мл	0,89 (0,69; 1,01) ¹		0,72 (0,47; 0,93) ^{1,2}			0,42
	0,87 (0,65; 0,95) ¹	0,90 (0,78; 1,058) ¹	0,69 (0,50; 0,94) ¹	0,73 (0,38; 0,99) ¹	0,72 (0,52; 0,87) ¹	(0,27; 0,56)

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

У жінок з перериванням вагітності в термін 28-36 тижнів спостерігалась аналогічна тенденція – підвищення в середньому на 58 % (Па підгрупа – на 67 %, Пб підгрупа – на 58 %, Пв підгрупа – на 53 %). У цих пацієнток перевищення діапазону значень III групи реєструвалось у 62 випадках (42 %). Виявлене підвищення синтезу та секреції ендотеліну-1 у жінок з невиношуванням порівняно з жінками з неускладненою вагітністю є прогностичною ознакою плацентарної та ендотеліальної дисфункції.

Отже, у групах жінок з невиношуванням по відношенню до жінок з фізіологічним перебігом вагітності виявлено певні зміни метаболізму нітрогену оксиду на тлі підвищення продукування ендотеліну-1. У пацієнток з перериванням вагітності в ранні терміни можливим є зниження активності eNOS при підвищенні iNOS, що призводить до зменшення утворення стабільних метаболітів NO – нітрит- та нітрат-аніонів при підвищенні утворення активних метаболітів – S-HT (рис. 6.1).

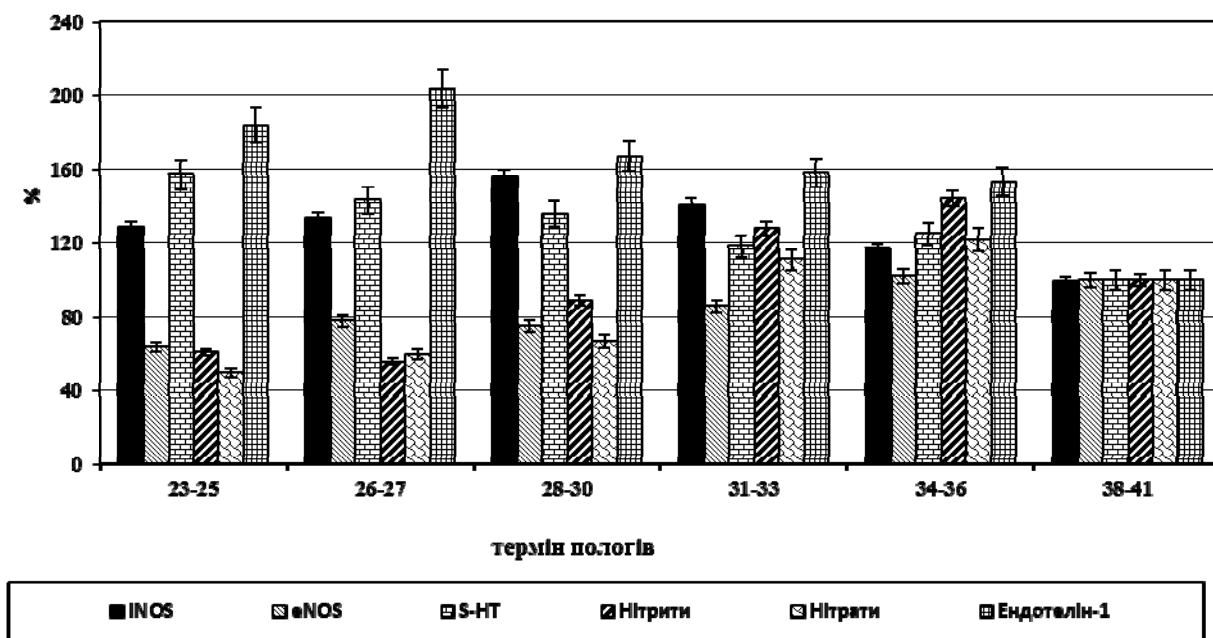


Рис. 6.1. Динаміка змін показників системи «нітрогену оксид-ендотелін» у жінок з передчасними пологами на різних термінах у відсотковому відношенні до жінок з неускладненою вагітністю (вміст у III групі жінок прийнятий за 100 %)

У пацієнток з перериванням вагітності в пізні терміни при порівнянні з пацієнтками, вагітність яких перебігає без ускладнень, реєструється менш виражене зниження активності eNOS при підвищенні активності iNOS, зростання утворення не тільки S-HT, а й кінцевих стабільних метаболітів – нітритів і нітратів на тлі продукування у підвищених кількостях ендотеліну-1.

У цілому стан системи «нітрогену оксид – ендотелін» у жінок з перериванням вагітності, особливо в ранні терміни, по відношенню до жінок з неускладненою вагітністю, тісно пов'язаний з оксидативним стресом і свідчить про розвиток ендотеліальної дисфункції зі зсувом регуляторних впливів у бік вазоконстрикторів.

6.2. Вміст ангіогенних факторів

У регулюванні процесу швидкого росту плаценти беруть участь ангіогенні фактори росту та їх рецептори, до яких, зокрема, відносяться проангіогени – плацентарний фактор росту (placental growth factor, PlGF) та антиангіогени – fms-подібна тирозинкіназа (sFlt-1).

У ході дослідження виявлено вірогідне ($p < 0,001$) зниження в сироватці крові усередненої концентрації PlGF на 65 % на тлі підвищення рівня sFlt-1 на 93 % у жінок з перериванням вагітності в ранні терміни – 23-27 тижнів (І група) по відношенню до жінок з неускладненою вагітністю (табл. 6.3). Слід відзначити суттєве збільшення ($p < 0,001$) по відношенню до III групи концентрації sFlt-1 у жінок з передчасними пологами в термін 26-27 тижнів (Іб підгрупа) в середньому на 107 %, тоді як в термін 23-25 тижнів – на 78 %. При цьому зниження рівня сироваткового PlGF становило відповідно 62 % та 68 %. По відношенню до II групи у пацієнток I групи виявлено відсутність вірогідних змін вмісту PlGF ($p = 0,303$) та sFlt-1 ($p = 0,144$).

У жінок з передчасними пологами у термін гестації 28-36 тижнів (II група) спостерігалась аналогічна тенденція змін: рівень PlGF вірогідно

($p=0,014$) знижувався в середньому на 68 % по відношенню до жінок з фізіологічним перебігом вагітності (табл. 6.3).

Таблиця 6.3

Вміст ангіогенних факторів у сироватці крові жінок груп спостереження (Me (Q25; Q75))

Показник	I група, n=48		II група, n=142			III група, n=37
	Ia, n=23	Iб, n=25	IIa, n=38	IIб, n=48	IIв, n=56	
Плацентарний фактор росту, пг/мл	232,3 (103,5; 525,6) ¹		181,2 (78,1; 411,2) ¹			1000,3 (698,3; 1237,0)
	205,7 (114,7; 409,8) ¹	356,8 (94,6; 631,3) ¹	360,6 (184,1; 620,2) ¹	181,1 (78,9; 582,0) ¹	114,1 (59,9; 247,0) ¹	
fms-подібна тирозинкіназа, пг/мл	3215 (1491; 10481) ¹		5116 (1956; 11517) ¹			1274 (341; 4467)
	2522 (1468; 11215) ¹	4678 (1702; 9746) ¹	4018 (1915; 11053) ¹	7425 (1907; 12665) ¹	6561 (2224; 11255) ¹	

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

Аналіз розподілу показника в цій групі виявив, що найбільш виражене зменшення концентрації плацентарного фактора росту відбувається у жінок з перериванням вагітності в термін 34-36 – в середньому на 82 %, найменш виражене в термін 28-30 тижнів – на 54 %, тоді як в термін 31-33 тижні – на 63 %. У II групі реєструвалось суттєве підвищення усередненого рівня sFlt-1 – на 128 %. При порівнянні значень sFlt-1 у сироватці крові вагітних з різних підгруп II групи зі значеннями вагітних III групи також виявлені вірогідні відмінності. У IIa підгрупі підвищення концентрації sFlt-1 становило 112 %, IIб підгрупі – 144 %, IIв підгрупі – 127 %.

Для оцінки глибини судинних порушень та вираженості судинного дисбалансу обчислювали ангіогенний коефіцієнт – співвідношення sFlt-1/

PlGF. У жінок I групи його значення перевищували ($p < 0,001$) значення пацієнток III групи в 14 разів (рис. 6.2). Але більш виражені судинні порушення та дисбаланс ангіогенних факторів спостерігались у жінок II групи – в середньому в 16 разів.

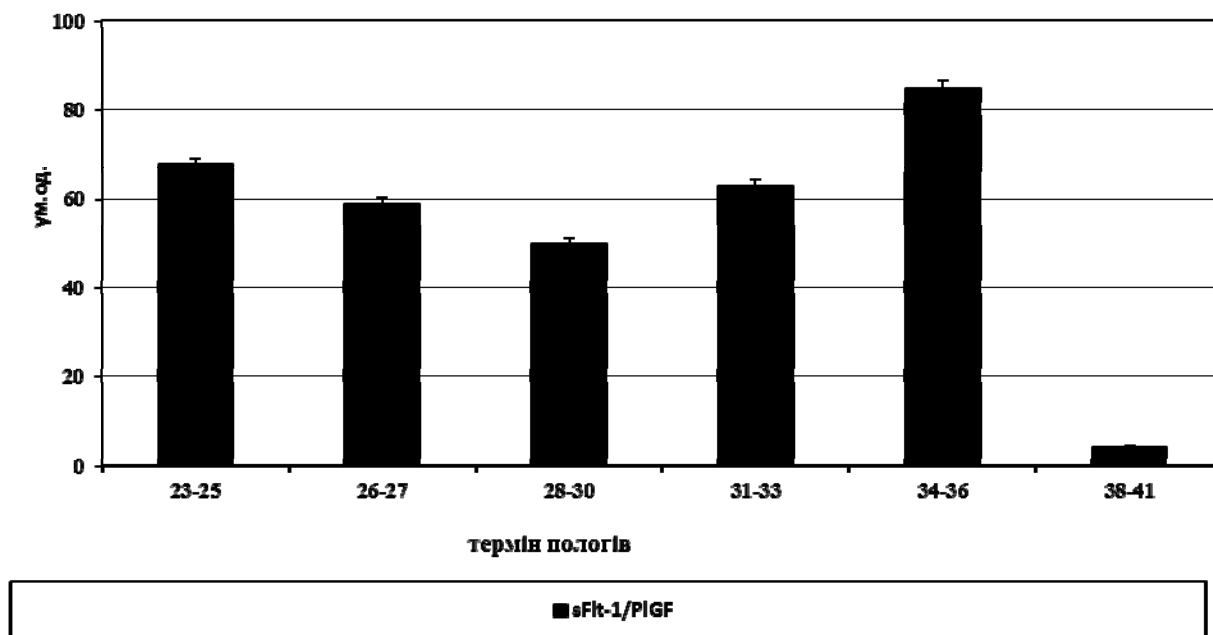


Рис. 6.2. Динаміка значень ангіогенного коефіцієнта (ум.од.) у жінок з передчасними пологами у відсотковому відношенні до жінок з неускладненою вагітністю (вміст у III групі жінок прийнятий за 100 %).

Отже, у жінок з перериванням вагітності по відношенню до жінок з неускладненою вагітністю змінюється ангіогенний баланс у бік антиангіогенних факторів, що переконливо підтверджується зниженням концентрації в крові проангіогенного PlGF на тлі суттєвого підвищення концентрації антиангіогенного фактора sFlt-1 (рис. 6.3). Останній порушує функції ендотелію, блокуючи ангіогенез в плаценті, внаслідок інгібування плацентарного фактора росту та неможливості його взаємодії з мембранними рецепторами ендотеліоцитів [359; 429].

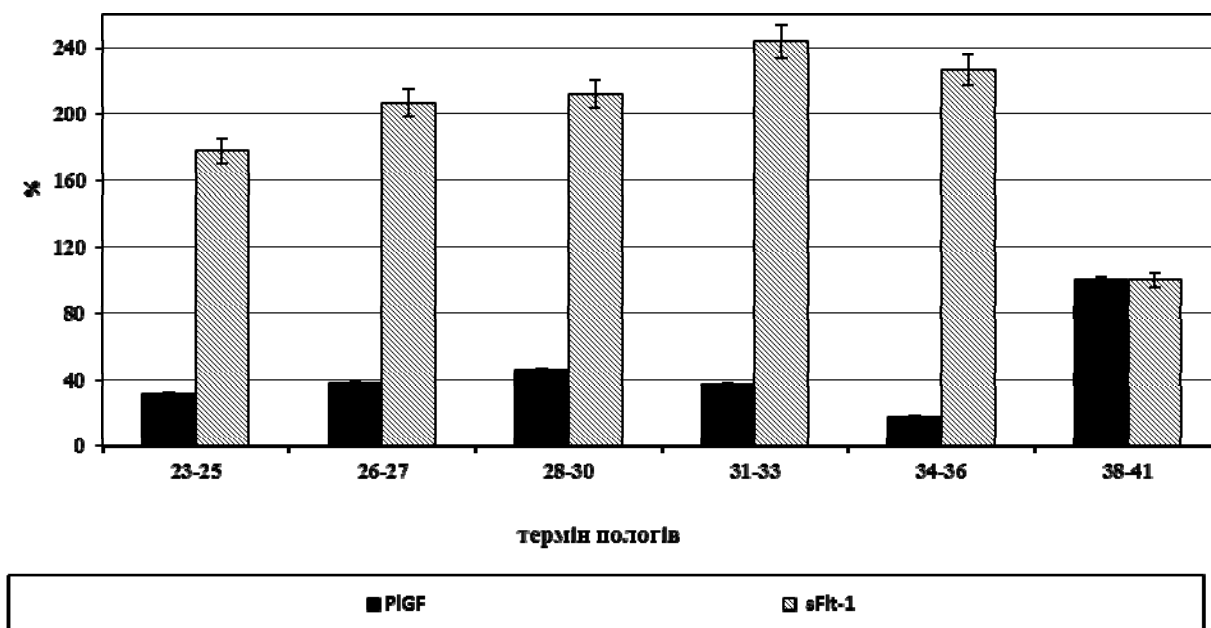


Рис. 6.3. Динаміка змін вмісту ангіогенних факторів у сироватці крові жінок з передчасними пологами на різних термінах у відсотковому відношенні до контролю (вміст у контрольній групі жінок прийнятий за 100 %).

Висновки:

Таким чином, у жінок з перериванням вагітності на ранніх і пізніх термінах формується дисфункція ендотелію внаслідок виявленого дисбалансу між продукуванням вазоактивних та ангіогенних факторів на тлі переважання прооксидантного впливу над антиокислювальними ефектами. У ранній термін гестації виникає зсув регуляторних впливів у бік вазоконстрикторів. У жінок з невиношуванням вагітності, що завершилась пологами в термін 28-36 тижнів, по відношенню до жінок з неускладненою вагітністю, метаболічні перетворення NO та синтез ендотеліну-1 носять компенсаторний характер, що в комплексі з іншими регуляторними молекулярно-клітинними механізмами дозволяє пролонгувати вагітність.

При цьому, порушується ангіогенний баланс у бік антиангіогенних факторів, але підвищення експресії рецептора sFlt-1 у жінок з передчасними пологами інгібує функціональну активність PIGF, що призводить до неповноцінного ремоделювання судин в плаценті.

Основні положення розділу викладено у наступних роботах здобувача:

1. Коровай СВ. Роль ендотеліальної дисфункції в розвитку передчасних пологів. Патологія. 2012; 2(25): 10-13
2. Коровай СВ. Патогенетическое обоснование коррекции эндотелиальной дисфункции у беременных с преждевременными родами. Український журнал клінічної та лабораторної медицини. 2013; 8(1): 147-150.
3. Коровай СВ, Стеценко СО, Бондарева АВ. Оцінка метаболізму нітрогену оксиду та системи ендотеліну-1 у жінок з невиношуванням вагітності на різних термінах. Експериментальна і клінічна медицина. 2019; 2 (83): 76-85

РОЗДІЛ 7

ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ

Вищевикладені результати клініко-анамнестичного та лабораторних досліджень свідчать про різноманіття генітальних та екстрагенітальних захворювань, які можуть провокувати розвиток передчасних пологів. Ефективно попередити їх розвиток можливо тільки при своєчасному застосуванні лікувально-профілактичних заходів, що, у свою чергу, залежить від виявлення факторів ризику та прогнозування ймовірності передчасних пологів.

На цей час запропоновано багато прогностичних моделей передчасних пологів (див. розд. 1), заснованих на аналізі різноманітних клінічних, інструментальних та лабораторних ознаках, оброблених сучасними методами математико-статистичного аналізу. У своїй роботі ми застосували кілька методів обробки результатів досліджень.

Перш за все були проаналізовані клініко-анамнестичні показники.

Для кількісної оцінки ролі у розвитку невиношування вагітності якісних показників застосовано оцінку відносного ризику, яку здійснено окремо для I групи жінок (загроза передчасних пологів у терміні гестації 23-27 тиж.) (табл. 7.1) та для II груп (загроза передчасних пологів у терміні гестації 28-36 тиж.) (табл. 7.2).

Для I групи жінок із загрозою переривання вагітності у 23-27 тиж. гестації найбільш значимими були вживання алкоголю ($RR = 22,376$; 95% ДІ 11,509-43,501); тютюнопаління (7,727; 95% ДІ 4,724-12,637); ускладнення вагітності – загроза викидня в I триместрі (8,849; 95% ДІ 5,025-15,585); Ранній гестоз (7,223; 95% ДІ 4,718-11,059) та Плацентарна дисфункція (1,846; 95% ДІ 1,396-2,441); передчасні пологи (5,317; 95% ДІ 3,317-8,523). Досить

великий ризик спостерігався при наявності екстрагенітальних захворювань – від 3,168 до 5,007.

Таблиця 7.1

Відносний ризик клініко-анамнестичних показників передчасних пологів у терміні гестації 23-27 тиж.

Показник	RR	95% CI
Хронічні запальні захворювання матки і придатків	3,435	1,989-5,933
Передчасні пологи	5,624	3,556-8,897
Артифіціальний аборт	3,702	2,187-6,269
Ранній гестоз	7,223	4,718-11,059
Загроза викидня в I триместрі	8,849	5,025-15,585
Плацентарна дисфункція	5,317	3,317-8,523
Анемія	5,007	3,071-8,163
Артеріальна гіпертензія	3,970	2,384-6,614
Захворювання органів травлення	3,168	1,791-5,604
Захворювання сечовивідної системи	4,037	2,285-7,135
Тютюнопаління	7,727	4,724-12,637
Вживання алкоголю	22,376	11,509-43,501

Примітки. RR – відносний ризик; CI – 95% довірливий інтервал відносного ризику.

У II групі жінок ці фактори також мали значення, але відносний ризик був меншим, а у окремих показників (захворювання органів травлення та артифіціальний аборт) у цьому терміні гестації відносний ризик був статистично не значимим (табл. 7.2).

Таблиця 7.2

Відносний ризик клініко-анамнестичних показників передчасних пологів у терміні гестації 28-36 тиж.

Показник	RR	CI
Хронічні запальні захворювання матки і придатків	1,857	1,351-2,553
Передчасні пологи в анамнезі	2,549	1,983-3,276
Артифіціальний аборт	1,335*	0,851-2,095
Ранній гестоз	2,747	2,182-3,457
Загроза викидня в I триместрі	2,800	2,188-3,582
Плацентарна дисфункція	2,931	2,358-3,643
Анемія	1,426	1,025-1,984
Артеріальна гіпертензія	1,357	1,034-1,781
Захворювання органів травлення	1,335	0,851-2,095*
Захворювання сечовивідної системи	2,272	1,691-3,053
Тютюнопаління	3,217	2,547-4,063
Вживання алкоголю	17,351	10,526-28,495

Примітки. Примітки. RR – відносний ризик; CI – 95% довірливий інтервал відносного ризику. * – статистично не значимо.

Означені фактори ризику можуть будуть використані при первинній оцінці ймовірності передчасних пологів – наявність окремих факторів, та особливо їх комбінації є приводом для подальшого обстеження з комплексом обов'язкових та додаткових досліджень.

Наступним етапом прогнозування є оцінювання лабораторних показників. З цією метою застосовано метод дискримінантного аналізу. Сукупність лабораторних вище згаданих показників (див. розд. 4-5) проаналізовано у 68 пацієнток, яких було розподілено на дві групи: 1-а група – 21 пацієнтка з фізіологічним перебігом вагітності, що завершилась пологами без ускладнень; 2-а група – 47 пацієнток зі зривом вагітності в термін більше 23 тижнів. Перед проведенням дискримінантного аналізу всі

ознаки були закодовані та поставлені у відповідність вектору, що враховує відсутність, наявність, спрямованість та величину кожної ознаки.

У багатовимірному просторі при діагностиці двох станів одержали три області: 1) точки, що властиві тільки для пацієнток з вагітністю без ускладнень; 2) точки, що властиві тільки для пацієнток зі зривом вагітності в термін після 24 тижня; 3) перехідна ділянка. Методом дискримінантних функцій виявлено 6 суттєвих факторів та їх канонічні коефіцієнти для визначення результату вагітності (табл. 7.3).

Таблиця 7.3

Спосіб визначення кінця вагітності у жінок з перериванням вагітності в пізні терміни

Показник	Одиниці вимірювань	Змінна	Дискримінантна функція
Сечовина	мМ/л	x_1	-0,237
Кретинін	мМ/л	x_2	-0,023
Загальний білок	г/л	x_3	-0,089
Залізо	мМ/л	x_4	0,053
Нітрат-аніони магнію	мкМ/л	x_5	39,436
Лактатдегідрогеназа	ОД/л	x_6	-0,005
Константа			-25,396

Розвиток пізніх передчасних пологів у жінок може бути описаний наступною дискримінантною функцією:

$$DF(X)=0,238 \times x_1 - 0,023 \times x_2 - 0,089 \times x_3 + 0,053 \times x_4 + 39,436 \times x_5 - 0,005 \times x_6 - 25,396. \quad (7.1)$$

Належність пацієнток до відповідної групи можна визначати за допомоги побудованих розподілів значень дискримінантної функції (рис. 7.1).

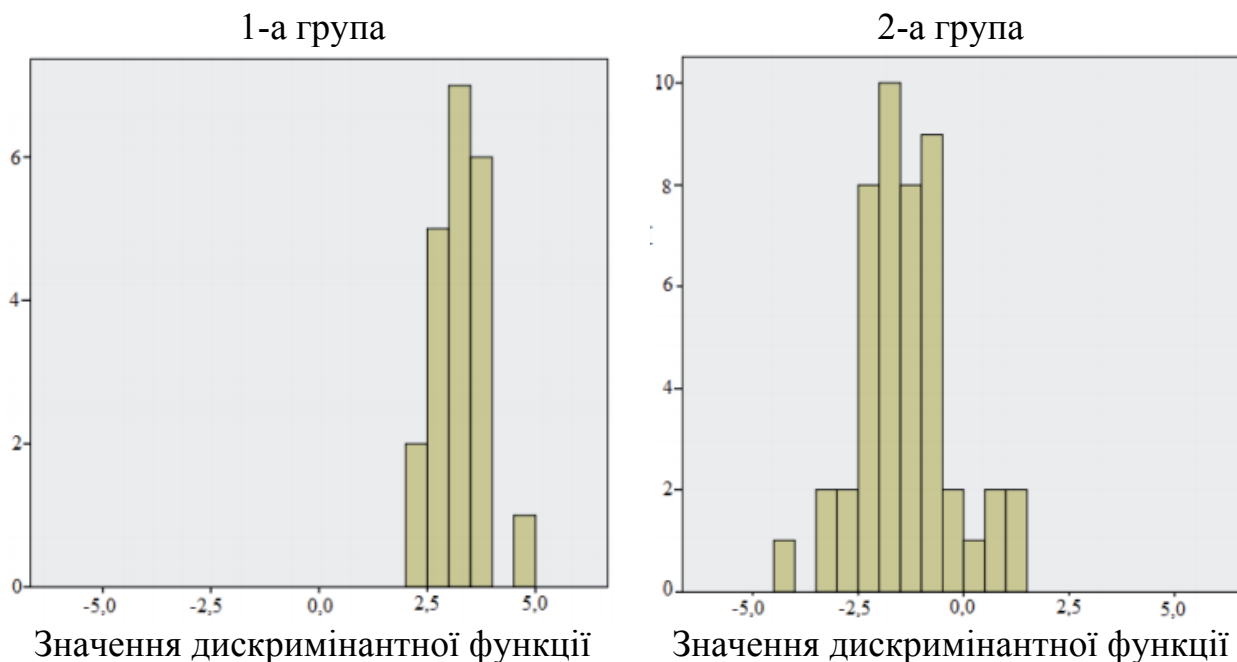


Рис. 7.1. Розподіли значень дискримінантної функції: А – зриву вагітності не прогнозується, Б – зрив вагітності прогнозується

Міру оптимального розподілу на групи, корисність дискримінантних функцій та кількість функцій, що мають реальний зміст при визначенні відмінностей між групами можна оцінити за допомогою коефіцієнтів канонічної кореляції (табл. 7.4).

Таблиця 7.4

Спосіб визначення кінця вагітності у пацієток з перериванням вагітності в ранній термін

Функція	Власні значення	% дисперсії	Сукупний %	Канонічна кореляція
1	4,586	100,0	100,0	0,906

Значущість дискримінантних функцій перевірялась λ -статистикою Уїлкса (табл. 7.5). Судячи зі значення коефіцієнта, що дорівнює 0,179 та $p < 0,001$, розходження між групами є значущим.

Таблиця 7.5

Значущість дискримінантних функцій

Тест функція	Лямбда Уїлкса	χ -квадрат	Ступені вільності, df	Значущість
1	0,179	106,651	6	0,001

Аналіз одержаних даних свідчить, що всі 21 пацієнтки 1 групи були визначені безпомилково, а 3 пацієнтки з 2 групи (n=47) були помилково віднесені до 1 групи (табл. 7.6). Отже, розроблена математична модель коректно класифікує 95,6 % всіх випадків.

Таблиця 7.6

Перевірка точності прогнозу передчасних пологів

		Група	Прогнозована приналежність до групи		Усього
			Група 1-а	Група 2-а	
Першочергова приналежність	Кількість	Група 1-а	21	0	21
		Група 2-а	3	44	47
	%	Група 1-а	100,0	0,0	100,0
		Група 2-а	6,4	93,6	100,0

Однак, незважаючи на досить високу точність прогнозування, слід зазначити певні труднощі практичного застосування цього методу та необхідність застосування окремих нестандартних лабораторних показників.

Також для прогнозування передчасних пологів застосовано ще два інформативних маркера: вкорочення шийки матки за даними ультразвукової цервікометрії менше 30 мм, а також співвідношення sFlt-1/ PlGF більше 50 ум. од. Виявилось, що RR передчасних пологів у пацієнток з позитивними результатами біофізичного і біохімічного маркерів передчасних пологів був 8,134 (95% довірчий інтервал – 3,844-17,213). При цьому, відмічено однакову чутливість 97,7 % і специфічність 97,7 %. Це свідчило про високу точність зазначеної методики скринінгу.

Таким чином, для прогнозування передчасних пологів можна

використовувати різноманітні методи. Найбільш простим методом є оцінка клініко-анамнестичних факторів ризику (попередній прогноз), більш складним, але досить інформативним є запропонований дискримінантний аналіз лабораторних показників. Найбільш інформативним з високим рівнем чутливості та специфічності виявився комплексний аналіз даних цервікометрії та показників ангіогенезу.

Подальша тактика визначається отриманими в результаті прогнозування результатами – при високій ймовірності передчасних пологів потрібні лікувально-профілактичні дії.

Перш за все, слід звернути увагу на необхідність санації вогнищ хронічної інфекції, хронічних захворювань репродуктивних органів та сечової системи, які є вагомими факторами ризику ПП на різних термінах гестації. Крім традиційних схем лікування, нами вивлено ефективність застосування фітопрепарату Женсимакс, у складі якого містяться 13 рослинних компонентів. Цей препарат впливає на різні ланки патогенезу запальних захворювань, ендокринний та нейровегетивний статус. Застосування препарату в комплексі терапії сприяло нормалізації гормонального фону та нейровегетивного статусу і зменшити кількість антибактеріальних та протизапальних препаратів.

Ще одним важливим компонентом у комплексі заходів профілактики ПП є психотерапевтичні заходи, спрямовані на нормалізацію психичного статусу та поведінкових реакцій, які виявляються у більшості жінок з загрозою ПП (див. розд. 4).

Також проведені дослідження дають змогу вважати, що для профілактики недостатності обтураторної функції шийки матки у II триместрі на тлі порушень метаболізму в сполучній тканині слід застосовувати серкляж, песарій або призначення інтравагінального прогестерону ефективність якого доведено у кількох дослідженнях для профілактики синдрому «короткої шийки», а також у зв'язку з можливим імуносупресорним ефектом [284; 405].

У нашому дослідження ефективність заходів профілактики передчасних пологів перевірено у серії спостережень із застосуванні окремих методів та їх комбінацій (n=88) у порівнянні з вагітними з фізіологічним перебігом вагітності (n=40) (табл. 7.7).

Найбільшу ефективність виявлено при комбінованому застосуванні серкляжу та інтравагінального прогестерона, яке дозволило пролонгувати вагітність до 37-41 тиж. у 50% випадків, скоротити частоту ранніх передчасних пологів до 21%, а пізніх передчасних пологів до 29%. Комбіноване застосування серкляжу та песарію виявилось менш ефективним – ранні та пізні передчасні пологі відбулися частіше – по 30%.

Менш ефективними виявились ізольоване застосування запропонованих методів, але ці відмінності виявились статистично не значущими ($p > 0,05$ за критерієм χ^2), тому можна говорити лише про тенденцію до збільшення ефективності профілактики комбінованими методами.

Таблиця 7.7

Ефективність методів профілактики передчасних пологів

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

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

Висновки:

Підсумовуючи цей розділ, необхідно зазначити, що на цей час існує багато різноманітних методів прогнозування передчасних пологів, заснованих на багатофакторному аналізі етіопатогенетичних факторів та відомих лабораторних та інструментальних маркерів. Найпростішим є оцінка клініко-анамнестичних показників, яка дозволяє здійснити попередній прогноз передчасних пологів. З метою уточнення прогнозу доцільно застосування аналізу лабораторних та інструментальних показників. У випадках, коли висока ймовірність передчасних пологів доцільно застосовувати профілактичні засоби з перевагою комбінованого методу – серкляж та інтравагінальне введення прогестерону. Але це потребує подальших досліджень.

Основні положення розділу викладено у наступних роботах здобувача:

1. Лахно ИВ, Коровай СВ. Актуальные вопросы прогнозирования и профилактики преждевременных родов. *Health of woman*. 2020; 1(147): 8–13. doi 10.15574/HW.2020.147.8.
2. Коровай С. В., Лахно І. В. Підвищення ефективності прогнозування передчасних пологів. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University, Series "Medicine"*. 2021; 42: 51-57
3. Грищенко ОВ, Коровай СВ, Лахно ІВ. Ефективність превентивних методів та їх комбінацій у профілактиці передчасних пологів. *Проблеми безперервної медичної освіти та науки*. 2021; 2(42): 18-21
4. Грищенко ОВ, Бобрицкая ВВ, Коровай СВ. Комплексная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза. *Ліки України*. 2014; 3-4: 52-55.
5. Лахно І, Коровай С. Стан автономної нервової регуляції плода у жінок з синдромом «короткої шийки». *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2021; 4: 36–39/
6. Коровай СВ, Лахно ІВ, Грищенко ОВ, Дроговоз КВ, Блажко ЮС, Луцький АС. Оптимізація моніторингу скоротливої діяльності матки та стану

плода в жінок із загрозою передчасних пологів. Репродуктивна ендокринологія. 2021; 59: 32-34.

7. Жуков, ВІ, Висоцька ОВ, Порван АП, Коровай СВ, Пойменова АО, Чижик ОІ. Спосіб визначення пізніх передчасних пологів у вагітних : пат. на корисну модель 104158 Україна; ХНУРЕ. – 2016

8. Жуков, ВІ, Висоцька ОВ, Порван АП, Коровай СВ, Макайда СВ, Стеценко ПІ. Спосіб визначення кінця вагітності у пацієнтів з ранніми передчасними пологами : пат. на винахід 114128 Україна; ХНУРЕ. – 2017

9. Высоцкая ЕВ, Порван АП, Пойменова АА, Коровай СВ, Стеценко ПИ. Определение неблагоприятного исхода беременности с использованием дискриминантного анализа. Технологический аудит и резервы производства. 2015; 6/2(26): 13-16.

10. Коровай СВ, Порван АП, Печерська АІ, Стеценко ПІ, Макайда СВ. Метод визначення загрози передчасних пологів на ранніх стадіях вагітності. Системи обробки інформації. 2016; 1: 157-160

РОЗДІЛ 8

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Метою даного дослідження було поліпшення перебігу та результату вагітності у жінок із загрозою передчасних пологів шляхом удосконалення прогнозування та застосування патогенетично обґрунтованого комплексу профілактично-лікувальних заходів. Для досягнення поставленої мети вирішувався ряд ключових питань: Визначити провідні клініко-анамнестичні фактори ризику передчасних пологів у ранній (23-27 тиж.) та пізній (28-36 тиж. + 6 дн.) терміни гестації; оцінити стан моноамінергічних систем та глюкокортикоїдної функції кори надниркових, дослідити вміст у плазмі крові нейроактивних амінокислот та поведінкові реакції, виявити особливості стану лімфоцитарної ланки імунітету; оцінити особливості метаболізму сполучної тканини, дослідити стан системи «протеїнази – інгібітори протеїназ», вивчити динаміку показників антиокислювального захисту та процесів ліпопероксидації, оцінити ендотеліальну функцію та ангіогенні фактори у жінок з із загрозою передчасних пологів, а також обґрунтувати математичну модель прогнозування переривання вагітності в ранні та пізні терміни гестації; розробити та впровадити диференційований комплекс заходів для попередження передчасних пологів залежно від результатів прогнозування.

Вирішення поставленої мети і завдань дослідження, реалізацію його програми проводили на трьох групах жінок. До I групи залучено 48 пацієнток з невиношуванням вагітності, що завершилась пологами у термін 23-27 тижнів. Залежно від гестаційного терміну всі вагітні із загрозою недоношування мали наступний розподіл: 23-25 тижнів – 23 вагітних (Ia підгрупа); 26-27 тижнів – 25 вагітних жінок (Iб підгрупа). До II групи залучено 142 пацієнтки з невиношуванням вагітності в термін від 28 до 36 тижнів, яких залежно від терміну пологів розподілили по підгрупах: IIa – 38

осіб, 28-30 тижнів; Пб – 48 осіб, 31-33 тижні; Пв – 56 осіб, 34-36 тижнів. До III групи увійшли 291 жінка з фізіологічним перебігом вагітності, що завершилась пологами без ускладнень у термін 38-41 тиждень.

Діагностика передчасних пологів проводилась за наявністю абдомінального больового синдрому та структурних змін шийки матки.

Середній вік жінок по групах становить: I група – $23,6 \pm 5,1$ років, II група – $24,7 \pm 4,2$ років, III група – $26,1 \pm 2,7$ років. Кожна четверта жінка є молодшою 20 років і старшою 25 років; 50 % вагітних припадає на вік від 20 до 25 років.

Проведене дослідження дозволило виділити кілька показників, які достовірно частіше зустрічались у жінок із загрозою передчасних пологів: зменшена вага, наявність хронічних запальних захворювань матки, передчасні пологи та артифіціальні аборти в анамнезі, наявність ускладнень даної вагітності (Ранній гестоз, загроза викидня в I триместрі та Плацентарна дисфункція), наявність анемії, артеріальної гіпертензії, куріння та вживання алкоголю. Саме ці показники можна вважати факторами ризику передчасних пологів

На перебіг вагітності та її результат впливає значна кількість чинників, дія яких на кінцевому етапі реалізується через чисельні метаболічні взаємозв'язки на рівні ЦНС, де важлива роль відводиться моноамінергічним системам. Останні включаються, насамперед, у процеси компенсаторно-адаптаційного характеру, що необхідно для забезпечення нормального перебігу вагітності та підготовки організму жінки до пологів [225]. Центральну роль при цьому відіграють катехоламіни – компоненти симпатoadреналової системи, що забезпечують організм вагітної жінки енергетичними ресурсами, відповідають за цілий ряд обмінних і гемодинамічних змін, виникаючих під час вагітності [39]. Доведений зв'язок активності симпатoadреналової системи з розвитком акушерських ускладнень, у тому числі й передчасних пологів [38; 111; 112], але у багатьох випадках дані є поодинокими або суперечливими.

У групі пацієнток з перериванням вагітності в ранні терміни – 23-27 тижнів по відношенню до пацієнток з неускладненою вагітністю спостерігається зниження ($p<0,001$) усередненого рівня екскреції с сечею ДОФА на 79 % (Іа підгрупа – на 81 %, Іб підгрупа – на 77 %). У 100 % жінок цієї групи рівень екскреції ДОФА знаходиться за межами діапазону референтних значень. У групі жінок з перериванням вагітності в пізні терміни – 28-36 тижнів також відмічається зниження ($p<0,001$) в середньому на 49 % рівня цього показника (Іа підгрупа – на 61 %, Іб підгрупа – на 53 %, Ів підгрупа – на 41 %). У даному випадку вміст ДОФА знаходиться вище діапазону референтних значень у 82 % жінок.

У добовій сечі жінок І групи визначається зниження ($p<0,001$) усередненої концентрації дофаміну порівняно з жінками ІІІ групи на 44 % (Іа підгрупа – на 43 %, Іб підгрупа – на 45 %). Аналогічно у 100 % жінок І групи вміст дофаміну виходить за межі діапазону референтних значень. У жінок ІІ групи рівень дофаміну також зменшується ($p<0,001$) в середньому на 34 % (Іа і Ів підгрупи – 35 %, Іб підгрупа – на 32 %), але знаходиться у межах фізіологічної норми.

При порівнянні вмісту норадреналіну та адреналіну у добовій сечі пацієнток І групи виявляється по відношенню до пацієнток ІІІ групи зниження ($p<0,001$) в середньому на 60 % та 71 % відповідно. Для норадреналіну у 46 % жінок рівень знаходиться поза межами референтних значень, для адреналіну це спостерігається у 67 %. Слід відзначити суттєве зниження ($p<0,001$) екскреції норадреналіну та адреналіну у жінок з передчасними пологами в термін 23-25 тижнів – в середньому на 67 % та 75 %, тоді як в термін 26-27 тижнів – відповідно на 54 % та 67 %.

У сечі жінок ІІ групи концентрація норадреналіну знижується ($p<0,001$) на 20 % (Іа підгрупа – на 37 %, Іб підгрупа – на 25 %, Ів підгрупа – лише на 9 %), а адреналіну, навпаки, підвищується – на 15 %. По підгрупах динаміка змін адреналіну є неоднозначною: вірогідне ($p<0,001$) по відношенню до ІІІ групи зниження на 13 % у жінок Іа підгрупи, вірогідне ($p=0,0034$)

підвищення на 35 % у жінок Пв підгрупи при практично незмінному рівні ($p=0,068$) у жінок Пб підгрупи. У 71 % пацієнток II групи концентрація норадреналіну є вищою за референтний діапазон, тоді як у випадку адреналіну це характерно для 18 %.

Рівень виведення з сечею норадреналіну та адреналіну віддзеркалює ступінь активності симпатoadреналової системи, а рівень ДОФА та дофаміну – її резервні здатності. Одержані результати свідчать про збільшення функціональної активності та резервної спроможності симпатoadреналової системи лише у жінок з фізіологічним перебігом вагітності, що закінчилась пологами без будь-яких ускладнень. За даними літератури [39] підвищений синтез катехоламінів протягом вагітності через вибіркове стимулювання адренорецепторів матки сприяє гальмуванню скоротливої активності міометрія, забезпечуючи тим самим її нормальний перебіг. Зростання синтезу та секреції адреналіну та норадреналіну у пацієнток III групи відбувається при зростанні синтезу та секреції їх попередників дофаміну та ДОФА, що сприяє також раціональному регулюванню обмінних процесів протягом вагітності [252].

Виявлений рівень екскреції катехоламінів та їх попередника ДОФА у жінок з передчасними пологами у термін 28-36 тижнів свідчить про зниження функціональної активності та резервної здатності симпатoadреналової системи, а у жінок з пологами у термін 23-27 тижнів – про деяке виснаження. Такі зміни вказують також на недостатність компенсаторно-адаптаційних можливостей організму вагітних із загрозою спонтанного переривання вагітності.

У обчисленнях виявлено суттєве підвищення коефіцієнта ДА/ДОФА у жінок I групи по відношенню до жінок III групи в середньому на 162 % (Ia підгрупа – на 193 %, Ib підгрупа – на 135 %), що відображує прискорений синтез дофаміну з ДОФА. На цьому тлі у жінок I групи відмічається зниження ($p<0,001$) коефіцієнта НА/ДА на 27 % (Ia підгрупа – на 36 %, а Ib підгрупа – лише на 13 %), що вказує на деяке гальмування реакції

гідроксильовання дофаміну, в результаті якої утворюється норадреналін. У жінок II групи підвищення ($p=0,0034$) коефіцієнта ДА/ДОФА менш виражене – в середньому на 32 % (IIa підгрупа – на 64 %, IIб підгрупа – на 42 %, IIв підгрупа – на 10 %). На відміну від жінок I групи коефіцієнт НА/ДА у пацієнток II групи збільшується в середньому на 27 % (IIб і IIв підгрупи – відповідно на 18 % та 45 %, тоді як у IIa підгрупі практично дорівнює усередненому значенню III групи). Такі результати вказують на прискорення у вагітних жінок, пологи яких відбулись в термін 28-36 тижнів, синтезу дофаміну та норадреналіну.

Баланс між центральною та периферійною складовою симпатoadреналової системи відображує коефіцієнт А/НА. У I групі реєструється його зниження ($p<0,001$) на 20 %, тоді як у II групі – підвищення на 50 %. Такі результати свідчать про перевищення активності нервової складової симпатoadреналової системи над гормональною у випадку I групи та перевищення гормональної складової над нервовою у випадку II групи.

Для з'ясування секреторної активності симпатoadреналової системи обчислювали коефіцієнт ДОФА/(А+НА+ДА). Результати свідчать про його зниження в середньому на 61 % ($p<0,001$) у жінок I групи (IIa підгрупа – 64 %, IIб підгрупа – на 58 %) та на 24 % ($p=0,0045$) у жінок II групи (IIa підгрупа – на 39 %, IIб підгрупа – на 30 %, IIв підгрупа – на 12 %). Це підтверджує зниження секреторної активності симпатoadреналової системи, перш за все, у жінок із загрозою переривання вагітності в ранні терміни та свідчить про недостатність резервних можливостей організму вагітних на момент дослідження.

У реалізації адаптивних реакцій організму, що розвиваються у відповідь на різноманітні впливи стресорного характеру, провідна роль належить серотонінергічній системі [270]. У багатьох літературних джерелах висвітлюється участь цієї системи й у перебігу вагітності, розвитку та підтриманні пологової діяльності, стимулюванні скорочувальної активності

матки [255; 306]. Серотонін синтезується у багатьох клітинах, у тому числі плаценти, ендометрію, фолікула [18; 313; 433]. Існує точка зору щодо експресії серотонінових рецепторів у жінок перед пологами, пов'язаної з високою у цей термін чутливістю біометрію до серотоніну [255; 306]. У літературі висловлюється точка зору щодо здатності серотоніну підвищувати функціональну активність тромбоцитів з утворенням тромбів, виникнення тромбоцитарної дисфункції, вазоконстрикції, порушення реологічних і коагуляційних властивостей крові з розвитком гіпоксії, що є тригером невиношування вагітності [354].

У жінок I групи відзначається у порівнянні з жінками III групи вірогідне ($p=0,045$) збільшення усередненого вмісту у плазмі крові серотоніну на 38 %. При цьому оцінка змін вмісту цього показника по підгрупах свідчить про протилежні результати: у пацієнток Ia підгрупи – зниження ($p<0,001$) на 36 %, тоді як у пацієнток Ib підгрупи – збільшення ($p<0,001$) на 69 %. У 85 % жінок з перериванням вагітності в ранні терміни вміст серотоніну знаходиться значно нижче референтного діапазону. Що стосується рівня екскреції з сечею 5-ОІОК, то у пацієнток цієї групи спостерігається його зниження ($p=0,008$) в середньому на 31 % (Ib підгрупа – на 49 %, Ia підгрупа – без змін). У 54 % рівень 5-ОІОК виходить за межі діапазону референтних значень.

У загальній картині зниження рівня серотоніну в крові при практично незмінному рівні екскреції 5-ОІОК у жінок з передчасними пологами в термін гестації 23-25 тижнів відображає порушення метаболізму біогенного моноаміну та зниження його інактивації. За одержаними результатами можна говорити про зниження активності стрес-лімітуючої серотонінергічної системи у цій категорії вагітних жінок, наслідком чого є, як правило, зменшення резистентності до стрес-факторів, розвиток дезадаптації. З літературних джерел відомі дані щодо участі серотоніну у тяжких формах гестозу, передчасних пологах [246; 247]. Доведено, що скорочувальна активність матки знаходиться у прямій залежності від функціонального стану

ЦНС, зокрема, у паракринній регуляції скорочення матки та судинного тонуусу бере участь серотонін [150]. Саме з цих позицій зниження вмісту плазматичного серотоніну у жінок з передчасними пологами у термін 23-25 тижнів можливо пов'язано з його накопиченням у тканинах і органах, зокрема у матці. Але для пояснення такого припущення необхідним є визначення його вмісту у плаценті. Виявлене підвищення рівня серотоніну у жінок з передчасними пологами у термін гестації 26-27 тижнів може бути пов'язано зі збільшенням реакції гідроксилювання триптофану та зниженням активності моноаміноксидази, що бере участь у катаболізмі серотоніну до 5-ОІОК. З іншого боку, збільшення рівня серотоніну в крові відбувається на тлі зниження рівня екскреції його кінцевого метаболіту 5-ОІОК, що з одного боку свідчить про посилення синтезу серотоніну та його виділення в кров з тканин, а з іншого – про напруження функціонування серотонінергічної системи у цій категорії вагітних жінок.

У плазмі крові жінок II групи також реєструється підвищення ($p < 0,001$) по відношенню до жінок з фізіологічним перебігом гестації, вагітність яких завершилась пологами без ускладнень, усередненого рівня серотоніну на 95 % (Па підгрупа – на 82%, Пб підгрупа – на 91 %, Пв підгрупа – на 106 %). У 100 % пацієнток цієї групи концентрація серотоніну значно перевищує референтні значення. Виявлено також у II групі суттєве збільшується ($p < 0,001$) рівень екскреції з сечею 5-ОІОК в середньому на 145 % (Па підгрупа – на 87 %, Пб підгрупа – на 130 %, Пв підгрупа – на 198 %). У всіх випадках (100 %) вміст 5-ОІОК виходить за межі референтного діапазону.

Значне підвищення рівня екскреції 5-ОІОК у жінок з передчасними пологами у термін гестації 28-36 тижнів свідчить про підвищення обміну серотоніну, а також включення внаслідок цього пускового механізму адаптації. У цій категорії вагітних жінок підвищення активності серотонінергічної системи відбувається на тлі виявленого зниження активності симпатoadреналової системи, що можна розглядати як компенсаторну реакцію, спрямовану на гальмування надмірного збудження

стрес-реалізуючих систем. З іншого боку, підвищення серотоніну в крові є ознакою психоемоційного напруження, посилення скоротливої активності міометрію, що посилює загрозу переривання вагітності.

У жінок із фізіологічним перебігом вагітності, що закінчилась пологам без будь-яких ускладнень (ІІІ група), вміст серотоніну у плазмі крові та рівень екскреції з сечею 5-ОІОК у більшості випадків є вищими за референтні значення, що ймовірно пов'язано з підготуванням організму до пологової діяльності. У загальному плані збільшення екскреції 5-ОІОК свідчить про інтенсифікацію обміну серотоніну, а значить й про включення пускового механізму адаптації.

До біогенних моноамінів, що беруть участь у розвитку та підтриманні пологової діяльності, належить гістамін. Доведено, що вивільнення гістаміну з тучних клітин відбувається в результаті їх дегрануляції за дії чисельних ендогенних факторів, зокрема, естрогенів, катехоламінів при взаємодії з α -адренорецепторами [43]. У той же час є інформація щодо існування ендогенних стабілізаторів тучних клітин, а саме катехоламінів при дії через β 2-адренорецептори та глюкокортикоїди [43]. При зниженні β -адренореактивності біометрію та зменшенні ефективності впливу катехоламінів на β -адренорецептори виявляється стимулювальний вплив гістаміну на міометрій [256].

Далеко не повністю вирішеним є питання про роль біогенного моноаміну гістаміну, зокрема системи «гістамін-гістаміназа», у вагітних із загрозою переривання вагітності. Одним із шляхів катаболізму гістаміну є позаклітинне окисне дезамінування за участі гістамінази (діамінооксидази) (КФ 1.4.3.6) з утворенням імідазолацетальдегіду. Фермент гістаміназа накопичується в основному у мембранозв'язаних везикулярних структурах епітеліальних клітин з вивільненням з них при дії стимулювальних факторів. Саме цей фермент відповідає за концентрацію позаклітинного гістаміну, яка може підвищуватись, наприклад, при активації тучних клітин. За даними літератури [87] для неускладненого перебігу вагітності важливим є

підтримання балансу між гістаміном та ферментом його інактивації – гістаміназою. Відомо, що значна кількість гістамінази синтезується плацентою, що перешкоджає надходженню у кровотоки ембріону надлишку гістаміну від матері.

Слід відмітити, що у 95 % пацієток III групи рівень гістаміну в крові знаходиться вище референтних значень, активність гістамінази у всіх пацієток (100 %) цієї групи також перевищує норму. Такі результати відображують підвищення активності системи «гістамін-гістаміназа» у жінок з нормальним перебігом вагітності з ознаками збалансованості між синтезом біогенного аміну та його інактивуванням.

У пацієток з невиношуванням вагітності в ранні терміни 23-27 тижнів спостерігається суттєве підвищення ($p < 0,001$) рівня гістаміну в середньому в 8,5 разів по відношенню до пацієток з нормальним перебігом вагітності, що завершилась пологамі в термін 38-41 тижнів, на тлі суттєвого зниження активності гістамінази – в середньому в 19 разів. Одержані результати опосередковано свідчать про неповноцінність системи «гістамін-гістаміназа» у цій категорії жінок, пов'язану з низьким рівнем інактивації біогенного аміну. Однак, слід враховувати також можливість підвищення рівня гістаміну при збільшенні активності ферменту гістидиндекарбоксилази, що каталізує декарбоксилювання гістидину з утворенням гістаміну.

У пацієток з невиношуванням вагітності в пізні терміни 28-36 тижнів концентрація гістаміну також підвищується ($p = 0,0002$), але менш значимо – в середньому на 193 % (IIa підгрупа – на 241 %, IIб підгрупа – на 232 %, IIв підгрупа – на 99 %), а активність гістамінази навпаки знижується на 76 % (IIa підгрупа – на 93 %, IIб і IIв підгрупи – на 70 %). Аналіз розподілу цих показників свідчить, що у 100 % жінок IIa підгрупи концентрація гістаміну вище референтного діапазону, тоді як для активності гістамінази відзначається відхилення від норми у бік зниження у 68 % та у бік збільшення – у 24 %. Це відображує деяке виснаження системи «гістамін-гістаміназа» з ознаками превалювання синтезу біогенного аміну над його

інактивуванням у більшості жінок з пізнім невиношуванням вагітності. Крім того, для гістаміну у всіх жінок (100 %) Пб та Пв підгруп рівень виходить за межі верхнього референтного значення, тоді як для активності гістамінази це спостерігається у 91 % Пб підгрупи та 95 % Пв підгрупи, що віддзеркалює активування як синтезу гістаміну, так й процесу його руйнування у жінок з пізнім невиношуванням вагітності, що завершилась пологами у термін 31-36 тижнів, і носить адаптивний характер.

Дані літератури щодо динаміки вмісту гістаміну у крові вагітних жінок нечисленні та неоднозначні. Так, наприклад, за одними даними підвищення рівня гістаміну спостерігається при передчасних пологах, прееклампсії, токсикозах, тоді як за іншими даними при фізіологічному перебігу вагітності, навпаки, відбувається його зниження [294; 295]. За спостереженнями [209; 226] вміст гістаміну може підвищуватись в 1,5-2,0 рази при фізіологічній вагітності. На момент пологів деякі автори наводять дані, за якими рівень гістаміну досягає 700 нг/мл при нормі 20-80 нг/мл [226], а деякі вказують на його зниження внаслідок інтенсивного споживання міометрієм [209]. У літературі існує точка зору, що надлишковий синтез і накопичення гістаміну може призвести до формування загрози передчасних пологів внаслідок, зокрема, здатності підвищувати скорочувальну активність матки вагітних жінок [294; 295]. Останнє пов'язують з тим, що гістамін, залежно від концентрації, здатний стимулювати синтез і секрецію естрадіолу, а також незначно – прогестерону [87]. Крім того, гістаміну відводиться важливе значення у взаємодії між маткою та ембріоном, завдяки участі у дозріванні плаценти [189].

У літературі наводяться різні причини зниження активності гістамінази, серед яких захворювання шлунково-кишкового тракту, недостатність піридоксину, аскорбінової кислоти, міді та цинку, а також дія гормонів стресу, здатних безпосередньо активувати мастоцити з вивільненням гістаміну та негативного впливати на епітелій тонкої кишки з ініціюванням зниження активності ферменту його інактивування [87].

Проаналізовані вище результати досліджень висвітлюють вагому участь у патогенезі передчасних пологів медіаторів трофотропного ряду – серотоніну та гістаміну. Виявлено суттєве збільшення коефіцієнта гістамін/серотонін (в середньому в 8,1 раза) у випадку жінок I групи ($p < 0,001$) по відношенню до III групи (по підгрупах це становить відповідно в 17,5 та 3,9 раза). Для II групи жінок також спостерігається підвищення ($p = 0,0077$) коефіцієнта в середньому на 50 %. У даному випадку слід зазначити підвищення коефіцієнта лише у підгрупах IIa та IIб на 83 % і 72 % відповідно, тоді як у IIв підгрупі значення практично не відрізняються від контролю ($p = 0,771$). Такі результати свідчать про домінування гістамінреактивної системи над серотонінергічною у патогенезі передчасних пологів, особливо в термін 23-27 тижнів.

Отже, компенсаторно-адаптаційні механізми при вагітності є складним нейрогуморальним процесом, що реалізуються через моноамінергічні системи, дестабілізація яких є суттєвим чинником її переривання. За одержаними результатами, у вагітних із загрозою передчасних пологів виникає напруженість нейроендокринної регуляції гестаційного процесу із розвитком зриву компенсаторно-адаптаційних реакцій, що підтверджується динамікою змін вмісту моноамінів симпатoadреналової системи – дофаміну, норадреналіну, адреналіну та їх попередника ДОФА, серотонінергічної системи, системи «гістамін-гістаміназа». Зниження активності та резервних можливостей симпатoadреналової та серотонінергічної систем, підвищення синтезу гістаміну при суттєвому зниженні активності його інактивування у вагітних жінок може бути патогенетичним фактором розвитку передчасних пологів. Тому своєчасне визначення початкових проявів дисбалансу в обміні біогенних моноамінів можливо дозволять попередити втрату вагітності на ранніх строках.

Глибоке розкриття патогенезу передчасних пологів передбачає з'ясування порушення декількох функціональних систем, відповідальних, зокрема, за формування пристосувально-адаптаційних реакцій в організмі

вагітної жінки. Безпосередня участь при цьому відводиться корі надниркових залоз з її гуморальними речовинами ерготропного ряду – глюкокортикоїдами. Про глюкокортикоїдну активність кори надниркових залоз дозволяє судити рівень екскреції з сечею сумарних 17-ОКС. При цьому у 100 % жінок III групи рівень 17-ОКС виявляється вище за референтні значення, що опосередковано свідчить про активування глюкокортикоїдної функції кори надниркових залоз. Підвищення рівня глюкокортикоїдів під час гестації є фізіологічним, спрямованим на забезпечення зростаючих метаболічних потреб організму вагітної жінки (наприклад, для активування глюконеогенезу, ліполізу, білкового обміну, транспортування глюкози через плаценту) та плода (наприклад, для розвитку альвеолярного епітелію та секреції сурфактанту, епітелію кишечника та ін.) [67]. Але у вагітних жінок у плаценті, печінці та надниркових залозах плода утворюється кортизол, внаслідок чого його розглядають як гормон фетоплацентарного комплексу [12]. Тому виявлене підвищення рівня 17-ОКС у пацієнток III групи можна пов'язати, з одного боку, з посиленням синтезу глюкокортикоїдів у корі надниркових залоз з метою забезпечення потреб організму вагітної жінки та зростаючого плода, а з іншого – з продукцією гормонів плодом.

У сечі жінок I групи відмічається підвищення ($p < 0,001$) концентрації 17-ОКС порівняно з жінками III групи в середньому на 83 % (у Ia підгрупі на 94 %, Ib підгрупі на 73 %). Рівень 17-ОКС при цьому виходить за межі верхнього значення референтного діапазону у 81 % осіб. У жінок II групи усереднений вміст 17-ОКС збільшується ($p < 0,001$) на 35 % (IIa підгрупа – на 46 %, IIб підгрупа – на 35 %, IIв підгрупа – на 26 %). Виявлене суттєве підвищення екскреції 17-ОКС свідчить про надмірну глюкокортикоїдну активність. Для підтримання сталості внутрішнього середовища організму вагітної жінки необхідні адекватні концентрації глюкокортикоїдів. Занадто високі концентрації цих гормонів під час вагітності можуть негативно впливати на ріст та розвиток плода, негативно змінювати активність гіпоталамо-гіпофізарно наднирникової системи [67].

На взаємодії між двома основними процесами нервової діяльності – збудженням та гальмуванням – ґрунтується функціонування нервової системи. У реалізації цих процесів певна роль відводиться нейромедіаторним амінокислотам – глутамату, аспартату, гліцину, ГАМК [355]. Порушення їх балансу може стати причиною виникнення патологічних процесів, що виявляються, перш за все, в дисфункціях нервової системи [267]. Доведено, що зміни вмісту цих амінокислот можуть призвести до зниження або підвищення адаптаційних можливостей організму [93]. Слід відзначити, що у вагітних жінок амінокислоти необхідні для синтезу плацентарних білків, вони широко використовуються плодом як пластичний матеріал, як субстрати енергетичного обміну, виконуючи при цьому й самостійні функції, наприклад, індукторів проліферативних процесів та ін. [186; 251; 317]. У зв'язку з цим зміни амінокислотного балансу у вагітних додатково викликають порушення функціональних зв'язків між організмом матері та плода. У доступній науковій літературі практично відсутні результати щодо динаміки вмісту нейроамінокислот у плазмі крові жінок з втратою плода на різних термінах вагітності, що формує інтерес до проведення такого роду досліджень. До того ж причетність жінок з передчасними пологами до осіб з хронічним стресом [185] спонукає також оцінити адаптаційні резерви організму за вмістом збуджувальних і гальмівних амінокислот.

У жінок з передчасними пологами в термін 23-27 тижнів по відношенню до III групи відмічається підвищення ($p < 0,001$) в плазмі крові усередненого рівня медіатора збудження ЦНС – глутамінової кислоти на 35 % (Ia підгрупа – на 43 %, Ib підгрупа – на 28 %). У 12,5 % жінок I групи вміст глутамату у плазмі крові реєструється в діапазоні референтних значень, тоді як в інших – виходить за його межі у бік збільшення. У жінок з передчасними пологами в термін 28-36 тижнів також відзначається підвищення на 34 % вмісту глутамату. При цьому у Ia підгрупі вірогідні зміни відсутні ($p = 0,707$), а в IIб і IIв підгрупах відзначається вірогідне ($p < 0,001$), порівняно з III групою, підвищення в середньому на 39 та 47 %

відповідно. У 32 % жінок Іа підгрупи та 15 % Іб підгрупи рівень плазматичного глутамату знаходиться у референтному діапазоні, а у 100 % жінок Ів підгрупи – виходить за межі його верхнього значення. У групі жінок з неускладненою вагітністю підвищення рівня глутамату відносно референтного діапазону реєструється у 70 %.

Що стосується вмісту іншого медіатора збудження ЦНС – аспарагінової кислоти, то у пацієток І групи спостерігається його підвищення ($p < 0,001$) в середньому на 40 % (Іа підгрупа – на 52 %, Іб підгрупа – на 29 %. У цій групі у всіх випадках (100 %) рівень аспартату знаходиться вище референтного діапазону. При цьому у жінок ІІ групи усереднений вміст амінокислоти практично дорівнює значенню ІІІ групи ($p = 0,112$). Лише у 24 % жінок цієї групи вміст аспартату перетинається з референтним діапазоном. Не відмічається вірогідних змін у пацієток Іа і Іб підгруп ($p = 0,899$ та $p = 0,184$ відповідно), тоді як у жінок Ів підгрупи рівень аспартату на 18 % знижується ($p = 0,0156$). У ІІІ групі у 24 % жінок вміст аспартату дорівнює нормі, тоді як в інших – перевищує її.

Отже, аналіз рівня збуджувальних амінокислот у плазмі крові жінок із загрозою невиношування вагітності свідчить про підвищений рівень глутамінової кислоти практично у всіх підгрупах, що вказує на активацію даного нейротрансмітера і, як наслідок, збуджувальних механізмів у ЦНС. Відомо, що порушення глутаматергічної нейротрансмісії може супроводжуватись когнітивними порушеннями, які до того ж реєструються й при нормальному перебігу вагітності [37]. З іншого боку, можна припустити, що підвищення вмісту глутамінової кислоти – це компенсаторно-приспосувальна реакція на зниження забезпечення цією амінокислотою організму жінки внаслідок використання плодом. За літературними даними [186] саме глутамату відводиться важливе місце в амінокислотному пулі плаценти внаслідок значної участі в багатьох метаболічних процесах, спрямованих на забезпечення росту та нормальних фізіологічних функцій плода. Звідси порушення метаболізму глутамінової кислоти при вагітності

може стати причиною порушень функціональних взаємозв'язків між організмом матері та плода.

У жінок з перериванням вагітності в ранні терміни – 23-27 тижнів відмічається у порівнянні з жінками III групи зниження ($p < 0,001$) вмісту в плазмі крові медіатора гальмування – ГАМК в середньому на 50 % (Ia підгрупа – на 52 %, Ib – на 46 %). У жінок з перериванням вагітності в пізні терміни також виявляється зниження ($p = 0,0057$) на 28 %, але по підгрупах реєструються неоднозначні результати – зниження ($p < 0,001$) на 33 % у жінок Pa підгрупи, підвищення ($p < 0,001$) на 39 % та 61 % відповідно у пацієнток Pb та Pв підгруп.

Для концентрації у плазмі крові іншого медіатору гальмування ЦНС – амінокислоти гліцину характерно по відношенню до III групи зниження ($p < 0,001$) в середньому на 80 % та 36 % у жінок відповідно I та II груп. У всіх підгрупах жінок також відзначається вірогідне ($p \leq 0,0226$) зменшення рівня гліцину, вагітність яких закінчилась пологам у термін 23-27 тижнів у середньому на 80 %, 28-30 тижнів – на 75 %, 31-33 тижні – на 33 %, тоді як у термін 34-36 тижнів – лише на 11 %. При цьому у 89 % пацієнток III групи вміст гліцину вище референтних значень. Аналіз розподілу показника по відношенню до референтного діапазону свідчить, що у 58 % осіб I групи рівень гліцину виходить за межі нижнього показника діапазону, а у 44 % сіб II групи – за межі верхнього показника.

Отже, при аналізі вмісту в плазмі крові гальмівних нейромедіаторних амінокислот виявилось, що у пацієнток із спонтанним передчасним перериванням вагітності на термінах 23-25 тижнів, 26-27 тижнів та 28-30 тижнів відбувається по відношенню до пацієнток з фізіологічним перебігом гестації, вагітність яких завершилась пологам без ускладнень, зниження рівня ГАМК й особливо гліцину. Це відображує недостатність у даній категорії жінок компенсаторних механізмів захисного гальмування, зрив адаптаційних реакцій, що призводить до підвищення рівня збуджувальних амінокислот, зокрема, глутамату та у кінцевому підсумку до посилення

збудження ЦНС з наступним зачіпанням центральних механізмів спастичних реакцій матки.

Крім того, доведено, що зниження рівня гліцину може спричинити підвищення виразності порушень у психоемоційній сфері [113]. Останнє пов'язано зі здатністю гліцину чинити антистресорну дію, попереджати виникнення депресивних станів. У свою чергу, за фізіологічних умов ГАМК здатна брати участь у зниженні впливу стресових факторів на організм, модулюванні настрою, тому її недостатність сприятиме розвитку страху, неврозів, депресії [170]. До того ж у науковій літературі наводиться взаємозв'язок між ГАМК-опосередкованими механізмами гальмування та ефектами жіночих статевих гормонів. Доведено, що естрогени можуть викликати зниження активності захисного гальмування ГАМК через дію на геномний апарат з пригніченням синтезу фрагментів ГАМК-рецепторів, що призводить до посилення процесів збудження в ЦНС, тоді як прогестерон характеризується протилежними ефектами на ГАМК-рецепторну активність [219]. Можливо у жінок з раннім невиношуванням вагітності виникаючий виразний гормональний дисбаланс має свій внесок у зміні взаємодії між двома основними процесами нервової діяльності – збудженням та гальмуванням.

Цікавим виявився той факт, що у жінок з перериванням вагітності в пізніх термінах 31-33 тижні та 34-36 тижнів спостерігається підвищення у плазмі крові рівня ГАМК по відношенню до жінок з нормальним перебігом вагітності, що свідчить про включення компенсаторних механізмів захисного гальмування, зокрема, глутаматдекарбоксилазної реакції перетворення надлишку глутамату на ГАМК.

З'ясування сумарного балансу між збуджувальними та гальмівними амінокислотами за коефіцієнтом $(\text{глу} + \text{асп}) / (\text{ГАМК} + \text{глі})$ виявило його суттєве підвищення ($p < 0,001$) у жінок I групи по відношенню до III групи в середньому в 6,4 раза (Ia підгрупа – в 6,9 раза, Ib підгрупа – в 4,2 раза) та у жінок II групи – в середньому в 2,4 раза (IIa підгрупа – в 4,2 раза, IIб підгрупа

– в 2,0 раза, Пв підгрупа – в 1,5 раза). Такі результати переконливо підтверджують досить значне превалювання у жінок із загрозою невиношування вагітності механізмів збудження над механізмами гальмування, що може суттєво вплинути на стан організму матері та плода. Наприклад, підвищення коефіцієнта збуджувальні/гальмівні амінокислоти тягне за собою порушення розвитку деяких компонентів психічного здоров'я [78].

У цілому в патогенезі спонтанного передчасного переривання вагітності важливу роль відіграє дисбаланс між збуджувальними та гальмівними механізмами з ознаками недостатності захисного гальмування у жінок на ранніх термінах невиношуванням вагітності та збільшення коефіцієнта (глу+асп)/(ГАМК+глі), що призводить до зниження адаптаційних ресурсів та справляє негативний вплив на перебіг вагітності. Одержані дані спонукають проводити визначання динаміки змін нейроамінокислот у плазмі крові жінок як можна на ранніх строках виникнення симптомів передчасних пологів з метою їх своєчасного корегування.

Проаналізовані вище результати переконливо свідчать про знижені адаптаційні резерви у жінок з перериванням вагітності, особливо в ранні терміни, що може бути наслідком комплексного впливу несприятливих факторів, коли організм відповідає гормональним зривом, гострим запаленням, а також й психоемоційним стресом та ін. [185; 257]. Тому вивчення патогенезу передчасних пологів повинно бути нерозривним із з'ясуванням соціально-середовищних факторів.

Певний час провідну роль у розвитку передчасних пологів відводили материнсько-плодовій інфекції, що пов'язано, з одного боку, з поширенням запальних та інфекційних процесів у популяції, а з іншого – з самолікуванням та зміною вірулентних властивостей самих збудників. Останнім часом з'явилась значна кількість робіт відносно метаболічних аспектів невиношування вагітності [36; 61; 71; 228; 229]. Слід відзначити зростання кількості жінок із загрозою переривання вагітності на тлі

підвищення загальної захворюваності та смертності населення, зниження народжуваності дітей, що пов'язують з несприятливими соціально-середовищними умовами. Є дані щодо формування переривання вагітності в ранні терміни на тлі наркоманії та токсикоманії, несприятливих умов проживання, поганого харчування, нейрогенних стрес-факторів, шкідливих умов виробничого середовища та ін. [2; 41].

Слід зазначити, що комбінована дія на організм шкідливих чинників (хімічних, фізичних, біологічних, емоціогенних) повністю змінила, особливо у молодому віці, співвідношення патофізіологічних, соматоневрологічних, клініко-психопатологічних і патопсихологічних компонентів в структурі соматичних, психічних і поведінкових порушень [136]. З'явилися нові фактори ризику їх розвитку, які тісно поєднані з соціально-середовищними та соціально-економічними умовами: відсутність роботи, неможливість мати своє житло, невпевненість у завтрашньому дні, погане та неякісне харчування, неможливість отримання безкоштовної медичної допомоги та освіти у повному обсязі, погане матеріальне забезпечення, відсутність умов для створення повноцінної сім'ї, робота в шкідливих середовищних умовах, наявність інтенсивних кризових і стресових ситуацій. Все це здійснює негативний вплив на якість життя, стан здоров'я населення, особливо молодого віку, породжує конфліктність в середовищі мешкання людини. Тому проблема передчасних пологів вийшла за межі суто медичної та носить медико-соціальну та соціально-економічну спрямованість [41; 192], вона тісно поєднана з інтегративною оцінкою стану поведінкових і психічних порушень, що віддзеркалюють метаболічні процеси у вищих відділах ЦНС.

Існують різні погляди на взаємозалежність поведінкових, психологічних, соціально-середовищних факторів з формуванням захворювань [200]. Так наводяться приклади присутності неоднакових реакцій у пацієнтів на одне й те ж емоційне навантаження, що залежить, на думку авторів, від їх індивідуальних особливостей. Будь-який психогенний стрес є проявом невідповідності конфліктності між потребами та

можливостями, що може бути реалізований неадаптованістю до соціально-економічних факторів. Автори вказують на провідне значення порушень психоадаптаційних процесів при формуванні захворювань, признаючи взаємозв'язок психологічного захисту і механізмів психологічної адаптації з включенням неусвідомлених механізмів розвитку патологічних станів.

У даному дослідженні було проаналізовано стан психоадаптаційних процесів у жінок з перериванням вагітності в різні терміни. При цьому вдалось виявити провідні конфліктні соціально-середовищні фактори: відношення до життя, вищестоящих осіб, друзів, знайомих, а також до минулого та майбутнього, до життєвих цінностей та мети в житті. Такі показники як оцінка відношення до родини, чоловіків, жінок, підлеглих, співробітників, самого себе, батька, матері, братів і сестер не здійснює суттєвого впливу на психічний стан та поведінкові реакції жінок з передчасними пологами. Але майже 50 % пацієнток акцентує увагу на постійні страхи. Досить високим є відсоток осіб з усвідомленням провини – 39,1 %; байдужістю до життя – 71,9 %; байдужістю до вищестоящих осіб на роботі, при навчанні у вузах, коледжах – 68,8 %; незацікавленістю до минулого та майбутнього – 79,7 % і 65,6 % відповідно; незацікавленістю до друзів та знайомих – 78,1 %; відсутністю життєвих цінностей та мети життя – 65,6 %.

Аналіз рівнів конфліктності свідчив про тісний зв'язок соціально-середовищних і соціально-економічних факторів з механізмами формування і перебігу передчасних пологів у жінок, що підтверджується порушенням поведінкових реакцій, психічного стану та аналітико-синтетичної діяльності вищих відділів ЦНС. Це визначає обґрунтування, втілення та використання психопрофілактичних заходів з метою корекції конфліктності у пацієнток на самих ранніх термінах вагітності. Провідними та прогностично значущими соціально-середовищними факторами, що впливають на розвиток передчасних пологів, є показники відношення між рідними та близькими людьми, тоді як інші показники конфліктності виконують роль

уточнювальних поправок і є наслідком поведінкових реакцій та психічного стану, що свідчить про важливу роль аналітико-синтетичної діяльності кори головного мозку у формуванні механізмів розвитку передчасних пологів.

Особлива увага дослідників на сьогодні екстрапольована на імунологічні аспекти розвитку невиношування вагітності [44; 88; 118; 266]. Імунні механізми забезпечують нормальне запліднення яйцеклітини, імплантацію та плацентацію, інвазію трофобласта та, як наслідок, нормальний перебіг вагітності. Однак толерантність до плода розглядають як мультифакторний феномен, природа якого залишається в стадії вивчення [46]. Крім того, супроводження вагітності неспецифічною «транзиторною» імуносупресією – системним проявом реактивності організму жінки – сприяє підвищенню його чутливості до дії несприятливих чинників, у результаті чого імунні механізми можуть стати причиною розвитку перинатальної патології. Так, наприклад, за даними [266], встановлений зв'язок між психічним здоров'ям вагітних жінок та станом їх імунної системи, зокрема, депресія жінок під час вагітності є чинником, що несприятливо впливає на результати вагітності.

Наведені вище дані свідчать про порушення поведінкових реакцій, психічного стану та аналітико-синтетичної діяльності вищих відділів ЦНС у жінок з невиношуванням вагітності, а також процесів нейроендокринної регуляції, які так чи інакше є інтегрованими з імунними, для забезпечення компенсаторно-пристосувальних реакцій до чинників різного походження. Вважається, що порушення імунних процесів при цьому є найбільш ранньою ознакою несприятливих змін в організмі [34; 231; 386]. Але протиріччя у поглядах на характер імунних порушень при невиношуванні вагітності вимагають також проводити подальші дослідження у цьому напрямку.

У жінок з передчасними пологами в термін 23-27 тижнів по відношенню до жінок групи порівняння відмічається зниження ($p < 0,001$) в крові відносного рівня CD3⁺-маркера Т-лімфоцитів у середньому на 23 % (Ia підгрупа – на 19 %, Ib підгрупа – на 26 %), що дозволяє припустити наявність

імунодефіциту та розглядати як стресову реакцію організму. У жінок з передчасними пологами в термін 28-36 тижнів відносний рівень у крові CD3+, навпаки, має тенденцію до підвищення в середньому на 13 %, що відображує деяке активування клітинно-ефекторної ланки імунітету. При цьому у пацієнток з перериванням вагітності в термін 28-30 тижнів не реєструється вірогідних змін ($p=0,246$) загального вмісту Т-лімфоцитів, тоді як в термін 31-33 та 34-36 тижнів спостерігається підвищення в середньому на 20 % та 22 % відповідно.

У крові пацієнток І групи відмічається також по відношенню до ІІІ групи зниження ($p<0,001$) відносного вмісту Т-лімфоцитів-хелперів з фенотипом CD3+CD4+ в середньому на 33% та підвищення Т-цитотоксичних лімфоцитів з фенотипом CD3+CD8+ в середньому на 29 %. У крові пацієнток ІІ групи не виявляється вірогідних ($p=0,098$) змін вмісту CD3+CD4+-лімфоцитів, але по підгрупах реєструється вірогідне ($p\leq 0,005$) зниження CD4+ субпопуляції в термін 28-30 тижнів у середньому на 26 %, а у термін 31-33 тижні та 34-36 тижнів, навпаки, підвищення на 17 % та 28 % відповідно. На такому тлі у жінок ІІ групи відмічається підвищення відносного вмісту Т-цитотоксичних лімфоцитів з фенотипом CD3+CD8+ на 26 %. У жінок ІІа підгрупи не реєструється вірогідних ($p=0,335$) змін рівня цього показника, тоді як у жінок ІІб та ІІв підгруп – підвищується ($p<0,001$) в середньому на 27 % та 47 %.

Взагалі збільшення в крові жінок всіх груп кількості CD8+ Т-лімфоцитів (Т-цитотоксичні/супресори) свідчить про недостатність імунітету, зниження гіперактивності імунної системи. З іншого боку, підвищення відносного рівня CD8+ Т-клітин у периферійній крові жінок всіх груп можливо є відображенням загального стимулювання цієї клітинної субпопуляції та важливим ланцюгом патогенезу невиношування вагітності.

Обчислення коефіцієнта Т-хелпери/Т-супресори свідчить про його зниження ($p<0,001$) в середньому на 47 % та 17 % у жінок І та ІІ груп відповідно. Суттєве зниження коефіцієнта у жінок І групи скоріше пов'язано

з пригніченням Т-хелперної складової та підкреслює наявність імуносупресії Т-клітинного типу, тоді як у жінок II групи це відбувається на користь цитотоксичних Т-лімфоцитів.

У крові жінок I групи визначається зниження ($p < 0,001$) рівня CD19+, основного маркера В-лімфоцитів, порівняно з жінками III групи в середньому на 40 % (Ia підгрупа – на 42 %, Ib підгрупа – на 38 %). У жінок II групи підвищення ($p = 0,062$) кількості CD19+ становить в середньому на 23 % (IIa підгрупа – зниження ($p < 0,001$) на 26 %, IIб підгрупа – збільшення ($p = 0,147$) на 15 %, IIв підгрупа – підвищення ($p < 0,001$) на 62 %). В-лімфоцити є основним джерелом нормальних антитіл та аутоантитіл до гормонів, рецепторів гормонів та нейротрансмітерів. Гуморальний імунітет до того ж бере участь у компенсаторно-приспосувальних механізмах материнського організму, сприяючи пролонгуванню вагітності [271]. Зниження рівня CD19+ у жінок з невиношуванням вагітності, що завершилась пологами у термін 23-30 тижнів, свідчить про пригнічення проліферативної активності цих лімфоцитів і зниження антитілоутворення, а також підтверджує зрив адаптаційних механізмів, спрямованих на збереження вагітності. Зростання кількості CD19+ у жінок з невиношуванням вагітності, що завершилась пологами у термін 31-36 тижнів, може свідчити, навпаки, про підвищення антитілоутворення та деяке напруження компенсаторно-приспосувальних механізмів.

У загальному плані одержані результати дозволяють заключити, що у жінок з передчасними пологами в різні терміни по відношенню до жінок з фізіологічним перебігом вагітності, що завершилась пологами без ускладнень в термін 38-41 тиждень, відбувається, перш за все, накопичення цитотоксичних CD3+CD8+-лімфоцитів, що може свідчити про несвоєчасність їх елімінації, внаслідок чого спричиняти пошкоджувальні реакції на плаценту та плід [199]. На цьому тлі у жінок з перериванням вагітності в терміни – 23-30 тижнів (Ia, Ib та IIa підгрупи) відбувається зниження кількості CD4+, що свідчить про слабкість CD4+ Т-клітинної відповіді. Крім того зниження Т-

хелперної фракції спряжено з підвищенням відсоткового вмісту CD8+ субпопуляції, наслідком такого дисбалансу є зниження імунорегуляторного індексу CD4+/CD8+, що пов'язують зі стресовими ситуаціями, ендокринними порушеннями [422]. У крові жінок з перериванням вагітності в пізні терміни – 31-36 тижнів реєструється підвищення Т-хелперної фракції, що звичайно впливає на відношення материнського організму до плода, зокрема, стає більш агресивним, що може бути на думку деяких дослідників також причиною невиношування вагітності [36; 271; 386; 438].

Адаптивні процеси, стабільність органів і систем організму вагітної жінки досить вагомо залежать від метаболічних процесів, що відбуваються у сполучній тканині [3; 7; 103; 117; 234]. Високий ступінь організації міжклітинного матриксу останньої визначається насамперед специфічними кількісними співвідношеннями біополімерів, будь-які відхилення яких тягне за собою порушення структури та функцій (інтегративної, трофічної, біомеханічної, бар'єрної та інших) [250; 262]. Особливо слід відзначити пластичну функцію, яка тісно пов'язана з морфогенетичною, а саме формуванням в ембріогенезі та постнатальному періоді структури органів і тканин. Сполучна тканина є посередником запального та імунного механізмів в організмі вагітної жінки [59].

У жінок I групи по відношенню до жінок III групи відмічається підвищення ($p=0,0095$) в сироватці крові усередненого вмісту зв'язаного оксипроліну на 29 % (Ia підгрупа – на 39 %, Ib підгрупа – на 21 %). Рівень цього показника перевищує верхній рівень діапазону III групи у 42 % жінок. У пацієнток II групи підвищення ($p<0,001$) усередненого вмісту зв'язаного оксипроліну становить 138 % (IIa підгрупа – 125 %, IIб підгрупа – 143 %, IIв підгрупа – 139 %). Для 98 % пацієнток II групи характерним є перевищення діапазону III групи. Паралельно з такими результатами відмічається збільшення ($p<0,001$) в крові вільного оксипроліну на 81 % у пацієнток I групи (Ia підгрупа – на 85 %, Ib підгрупа – на 77 %), тоді як у пацієнток II групи – на 38 % (IIa підгрупа – на 54 %, IIб підгрупа – на 62 %, IIв підгрупа –

на 69 %). Перевищення діапазону значень III групи для вільного оксипроліну відмічається у 46 % жінок з перериванням вагітності в ранні терміни та 43 % жінок з перериванням вагітності в пізні терміни. Дослідження метаболічних процесів у сполучній тканині виявило також по відношенню до III групи підвищення ($p=0,0123$) у сироватці крові на 13 % усередненого рівня ГАГ у пацієнток з передчасними пологамі в термін 23-27 тижнів. У жінок II групи рівень цього показника, навпаки, незначно, але вірогідно ($p<0,001$) знижується на 10 %.

Отже, у жінок на ранніх термінах невиношування вагітності спостерігається більш виражене підвищення вільного оксипроліну – маркеру розпаду колагену, ніж зв'язаного оксипроліну – маркеру синтезу колагену. Паралельне збільшення двох фракцій оксипроліну свідчить, з одного боку, про одночасне посилення синтезу та розпаду колагену, але з іншого боку реєструється зниження ($p<0,001$) на 30 % у жінок I групи по відношенню до жінок III групи (Ia підгрупа – на 26 %, Ib підгрупа – на 33 %) коефіцієнта зв'язаний/вільний оксипролін, що свідчить про переважання деструктивних процесів. Про наявність незначного ступеня деструкції міжклітинної речовини сполучної тканини у жінок з невиношуванням вагітності на ранніх термінах опосередковано підтверджує й підвищення ГАГ [85; 308]. З огляду на те, що вагітність супроводжується адаптаційними змінами структури та функцій сполучної тканини, пов'язаними з формуванням фетоплацентарної системи [59; 234], посилення процесів розпаду колагену у жінок з ранніми передчасними пологами відображує напруженість адаптаційно-приспосувальних реакцій, наявність та прогресуванням плацентарної недостатності.

У жінок на пізніх термінах невиношування вагітності також спостерігається одночасне збільшення рівня двох фракцій оксипроліну, але більш виражене для білковозв'язаної фракції. Підвищення коефіцієнта зв'язаний/вільний оксипролін на 48 % у даному випадку підтверджує переважання у цій категорії жінок процесів синтезу колагену над активністю

процесів його деградації. Такі зміни можна зв'язати з деяким зняттям напруженості адаптаційних і компенсаторних реакцій, але не виключає наявності плацентарної недостатності. Про відсутність переважання деструктивних процесів над анаболічними свідчить також незначне зниження рівня ГАГ в сироватці крові жінок II групи.

Цікавим є той факт, що вміст метаболітів колагену в крові у вигляді двох фракцій оксипроліну в основному відображає метаболізм кісткової тканини, що пов'язано з більш підвищеною метаболічною активністю колагену у кістковій тканині, ніж в інших [187]. Саме у другому триместрі вагітності у кістковій тканині має місце превалювання активації остеокластів над стимуляцією остеобластів, що на думку авторів [268] потребується для адекватного постачання кальцію до плода та підтримці кальцієвого обміну в організмі матері. Можливо екзогенний кальцій у жінок I групи не може у повній мірі компенсувати потреби плода, що призводить до демінералізації кісткової тканини з метою підтримання необхідного рівня кальцію в крові. Можна передбачати також, що виявлені зміни вмісту фракцій оксипроліну деяким чином пов'язані й з виявленим підвищенням глюкокортикоїдної функції кори надниркових залоз у жінок з перериванням вагітності особливо в ранні терміни, що супроводжується викидом у кров глюкокортикоїдів, які мають властивість чинити інгібіювальний вплив на остеобласти, знижуючи інтенсивність процесів синтезу колагену [187; 268]. Крім того, слід враховувати значний вплив на метаболізм колагену гормональних змін в організмі вагітних [89]. У цілому своєчасне визначення вмісту початкових змін вмісту у сироватці крові оксипролінових фракцій та сумарних глікозаміногліканів можуть дозволити попередити втрату вагітності на ранніх строках.

До важливих систем організму, що виконують гомеостатичні функції, належить система «протеїнази-інгібітори протеїназ» [243]. Міцним протеолітичним ензимом з широким спектром протимікробної дії, властивостями медіатора запалення, стимулятора обмінних процесів, фактора

проникності та іншим є еластаза, для якої виокремлюють дві основні форми – панкреатичну та нейтрофільну [224]. Останнім часом науковці все частіше звертають увагу саме на нейтрофільну еластазу, діагностична цінність якої для багатьох патологічних процесів знаходиться на стадії вивчення. Слід відзначити, що у певні періоди вагітності відбувається підвищення функціональної активності клітин вродженої імунної системи, зокрема нейтрофілів, з метою компенсування депресії клітин адаптивної імунної системи материнського організму [177]. Доведено, що нейтрофільна еластаза бере участь у ремоделюванні тканин матки в період росту інвазивного цитотрофобласта, а також в індукуванні та підтриманні пологової діяльності [177]. Але неконтрольований протеоліз може призвести до негативних наслідків для організму, викликати деструкцію компонентів позаклітинного матриксу тканин і судин, сприяти утворенню вазоактивних сполук, тому його рівень у крові регулюється складною системою протеїнів-інгібіторів [169]. До числа основних інгібіторів протеолітичних ензимів відносяться α 1-АТ і α 2-МГ, визначення рівня яких проводять й з метою характеристики перебігу та прогнозу різноманітних патологічних станів [65]. У науковій літературі відомості щодо стану системи «протеїнази-інгібітори протеїназ» при невиношуванні вагітності практично обмежені, що викликає певний інтерес.

Локалізація протеолітичних ензимів та їх інгібіторів у крові дозволяє розглядати їх як індикатори будь-яких змін в організмі. У жінок з передчасними пологами в ранній термін визначається по відношенню до жінок III групи підвищення ($p < 0,001$) усередненої по групі активності нейтрофільної еластази на 46 % (Ia підгрупа – на 42 %, Ib підгрупа – на 49 %). У 58 % пацієнток I групи активність еластази виходить за межі діапазону значень III групи. У жінок з передчасними пологами в пізні терміни активність еластази також підвищується – в середньому на 25 % (IIa підгрупа – на 31 %, IIb підгрупа – на 25 %, IIв підгрупа – на 20 %). У цій групі пацієнток перевищення верхнього значення діапазону III групи відзначається у 35 %.

При активації еластази нейтрофілів у I групі жінок спостерігається підвищення ($p \leq 0,001$) усередненої концентрації $\alpha 1$ -АТ на 36 % при зниженні $\alpha 2$ -МГ на 30 %. Для $\alpha 1$ -АТ у 33 % осіб вміст був поза межами діапазону значень III групи, а для $\alpha 2$ -МГ це спостерігається лише у 11 %. Найбільш виражене підвищення ($p < 0,001$) рівня $\alpha 1$ -АТ та зниження ($p = 0,0021$) рівня $\alpha 2$ -МГ відзначається у жінок з передчасними пологами у термін 23-25 тижнів (у середньому на 43 % та 33 %), тоді як у термін 26-27 тижнів – відповідно на 26 % ($p = 0,003$) та 24 % ($p = 0,0225$). У плазмі крові жінок II групи концентрація $\alpha 1$ -АТ також підвищується ($p = 0,0059$) на 21 %, при цьому для $\alpha 2$ -МГ реєструється невірогідне ($p = 0,142$) зниження в середньому на 13 %. У 23 % осіб II групи концентрація $\alpha 1$ -АТ є вище діапазону значень III групи, тоді як у випадку $\alpha 2$ -МГ це характерно для 6 %. У жінок, вагітність яких закінчилась пологамі в термін 31-33 тижнів і 34-36 тижнів підвищення ($p \leq 0,006$) рівня $\alpha 1$ -АТ становить в середньому 34 % і 20 % відповідно, тоді як у термін 28-30 тижнів усереднений рівень показника практично дорівнює значенню III групи ($p = 0,698$). Для $\alpha 2$ -МГ характерна інша картина змін: вірогідне ($p = 0,0084$) зниження на 27 % у жінок IIб підгрупи при практично незмінному рівні у жінок IIб і IIв підгруп ($p = 0,458$ і $p = 0,146$ відповідно).

Отже, у жінок з перериванням вагітності, особливо в ранні терміни, відбувається порушення динамічної рівноваги в системі «протеїнази-інгібітори протеїназ», що підтверджується вираженим підвищенням активності нейтрофільної еластази. З іншого боку, еластазна активність відбувається на тлі зниження концентрації протеїназного інгібітора $\alpha 2$ -МГ і підвищення концентрації $\alpha 1$ -АТ, ймовірно, недостатньої для інактивації високої протеолітичної активності. Слід зазначити, що зниження рівня $\alpha 2$ -МГ у групах жінок призводить не тільки до порушення балансу в системі «протеїнази-інгібітори протеїназ» у бік протеїназної активності, а також й до розладу механізмів, в яких цей білок бере участь, зокрема імуносупресії при вагітності [13]. На думку деяких авторів підвищення активності нейтрофільної еластази є прогностичною ознакою, що вказує на

небезпечність виникнення передчасних пологів [205; 376]. Підвищення протеолітичної активності також може стати чинником порушення регуляторних механізмів протеолітичної системи плазми крові, відповідальних за адаптивні процеси [224].

До числа вагомих причин невиношування вагітності відносять порушення антиокислювальних процесів [265; 387]. Це є не випадковим, тому що дія причин, що сприяють невиношуванню вагітності, на кінцевому етапі реалізується зміною функціонування клітинних і субклітинних структур, тісно пов'язаних із системою антиокислювального захисту. Відомо, що при фізіологічному перебігу вагітності метаболічні зміни, спрямовані на забезпечення життєдіяльності материнського організму та розвиток плода, відбуваються з активацією процесів ліпопероксидації, які збалансовані антиокислювальною системою [140; 223; 236]. Наприклад, після формування плаценти та притоку в міжворсинковий простір материнської крові значно зростає кисневе напруження, викликаючи при цьому плацентарний оксидативний стрес. При недостатності антиокислювальних ресурсів такий стан викликає, як правило, послаблення метаболічної та знешкоджувальної функцій плаценти, розвиток ендотеліальної дисфункції з подальшим порушенням розвитку плода [303; 338]. Неоднозначність змін та порушень антиокислювальних і ліпопероксидних процесів при невиношуванні вагітності дуже активно обговорюється в літературі. Але відсутність єдиної концепції в розумінні цього питання викликає інтерес провести його вивчення у жінок з перериванням вагітності в різні терміни.

У жінок I групи по відношенню до жінок III групи в сироватці крові знижується ($p < 0,001$) середній показник активності СОД на 34 % (Ia підгрупа – на 44 %, Ib підгрупа – на 27 %). У жінок II групи середній показник активності СОД, навпаки, підвищується ($p = 0,002$) на 17 % при неоднозначних змінах по підгрупах: зниження ($p = 0,033$) на 16 % в IIa підгрупі, підвищення ($p \leq 0,0018$) на 20 % і 37 % в IIб і IIв підгрупах відповідно. Одержані результати свідчать про відсутність вірогідних змін

($p=0,6102$) з боку середнього показника активності каталази в сироватці крові жінок I групи по відношенню до жінок III групи. Але у жінок Ia підгрупи спостерігається вірогідне ($p=0,0015$) її підвищення в середньому на 28 %, а у жінок Ib підгрупи, навпаки, зниження ($p=0,0302$) на 16 %. У жінок II групи середній показник активності каталази знижується ($p<0,001$) на 45 % (Ia підгрупа – на 12 %, Ib підгрупа – на 55 %, IIb підгрупа – на 58 %). Коливальний характер змін активності СОД і каталази у жінок Ia, Ib та IIb підгруп, що може бути пов'язано з перехресною регуляцією активності ензимів: для каталази перекис водню є позитивним ефектором, а супероксидний аніон-радикал – негативним, для СОД – навпаки.

Додатково виявлено зниження ($p<0,001$) по відношенню до III групи коефіцієнта СОД/каталаза в I групі на 33 % (Ia підгрупа – на 57 %, Ib підгрупа – на 10 %, тоді як в II групі, навпаки, підвищення ($p<0,001$) на 143 % без вірогідних змін ($p=0,747$) у Ia підгрупі та вірогідних у Ib і IIb підгрупах (на 176 % та 220 % відповідно). Можливе зниження співвідношення СОД/каталаза у жінок з перериванням вагітності на ранніх термінах – 23-27 тижнів по відношенню до жінок з нормальним перебігом вагітності та пологами без ускладнень свідчить про знижену генерацію перекису водню, основним постачальником якого є дія СОД, активність якої у даній групі є зниженою. Доведено неоднозначні ефекти перекису водню: з одного боку його розглядають як чинник пошкодження клітинних мембран, а з іншого боку у надлишкових кількостях як чинник гіперполяризації ендотеліоцитів, що може сприяти підвищенню процесів циркуляції в матково-плодовому колі кровообігу внаслідок формування ендотелій незалежної вазодилатації [181]. Виявлене підвищення співвідношення СОД/каталаза у жінок з перериванням вагітності на пізніх термінах – 28-36 тижнів, навпаки, опосередковано свідчить про підвищену генерацію перекису водню внаслідок зростаючої активності СОД, що відображує напруження реакцій, пов'язаних з формуванням ендотелій незалежної вазодилатації та її наслідків. Доведено, що СОД є індукцибельним ензимом, тому підвищення її активності у жінок II

групи може свідчити також й про підвищену генерацію цитотоксичного супероксидного аніон-радикалу.

Отже, у жінок з передчасними пологамі в термін 23-25 тижнів можливим є виникнення дисбалансу у роботі ензимів першої лінії антиокислювального захисту у бік активації каталази, тоді як в терміни 31-33 та 34-36 тижнів – у бік активації СОД. У пацієнток із загрозою невиношування вагітності в термін 26-27 та 28-30 тижнів можливим є зниження активності ензимів першої лінії антиокислювального захисту, причому більш виражено для СОД. У літературі є дані щодо зниження активності СОД при невиношуванні вагітності [110], причому автори розглядають можливість використання цього показника як маркера для діагностики цього стану.

Оцінка спрямованості змін активності в сироватці крові ГПО – ензиму другої лінії антиокислювального захисту свідчить про відсутність вірогідних змін ($p=0,501$) у жінок I групи при порівнянні з жінками III групи. При цьому у жінок II групи реєструється підвищення ($p<0,001$) середньо арифметичного показника активності ГПО на 24 % (IIa підгрупа – на 23 %, IIб підгрупа – на 22 %, IIв підгрупа – на 27 %). У 26 % жінок II групи активність ГПО виходить за межі верхнього значення діапазону III групи.

До головних клітинних антиокислювачів належить трипептид – глутатіон, вміст якого у сироватці крові жінок з ранніми термінами невиношування вагітності знижується ($p<0,001$) на 20 %, а з пізніми – підвищується ($p<0,001$) на 18 %. При цьому у пацієнток IIa підгрупи концентрація відновленого глутатіону знижується на 8 % ($p=0,0197$), а у IIб та IIв підгруп – підвищується на 11 % ($p<0,001$). Рівень церулоплазміну у пацієнток з раннім невиношуванням вагітності підвищується ($p<0,001$) в середньому на 87 % (IIa підгрупа – на 83 %, IIб підгрупа – на 90 %), а з пізнім – на 117 % (IIa підгрупа – на 90 %, IIб підгрупа – на 125 %, IIв підгрупа – на 128 %). Слід відзначити властивості церулоплазміну: з одного боку це білок гострої фази запалення, а з іншої – білок з міцними антиокислювальними

властивостями. Ураховуючи виявлений дисбаланс у роботі антиокислювачів першої та другої лінії, підвищення рівня церулоплазміну у всіх групах жінок скоріше відображає адаптивну реакцію на підвищене утворення активних форм кисню.

Ефективність механізмів антиокислювального захисту порівнювалась з активністю процесів ліпопероксидації [181]. У сироватці крові жінок I групи спостерігалось при порівнянні з жінками III групи підвищення ($p < 0,001$) середньо арифметичного рівня дієнів на 30 %, МДА на 178 % та ОШ на 28. У пацієток з перериванням вагітності в термін 23-25 тижнів зростання ($p \leq 0,0012$) продуктів ліпопероксидації становить 23%, 200 % та 33% відповідно для дієнів, МДА та ОШ, а в термін 26-27 тижнів – 37 %, 144 % та 25 %. У жінок II групи відмічається підвищення ($p < 0,001$) вмісту дієнів на 55 %, МДА на 106 %, тоді як для рівня ОШ вірогідних змін не виявляється ($p = 0,079$). У пацієток з передчасними пологами в термін 28-30 та 31-33 тижнів рівень дієнів зростає ($p \leq 0,026$) в середньому на 26 % та 58 %, МДА – на 142 % та 121 %, ОШ – на 24 % та 14 % відповідно. У жінок з передчасними пологами в термін 34-36 тижнів відмічається підвищення ($p < 0,001$) усередненого значення рівня дієнів та МДА відповідно на 74 % та 67 % при практично незмінному рівні ОШ ($p = 0,437$).

З'ясування динаміки спрямованості процесів ліпопероксидації показало зниження ($p < 0,001$) середньо арифметичного значення коефіцієнта ОШ/(дієни+МДА) у жінок з раннім та пізнім перериванням вагітності на 20 та 32 % порівняно з жінками III групи, що свідчить про активність процесів ліпопероксидації на рівні первинних і вторинних продуктів. Зниження коефіцієнта дієни/МДА у I групі в середньому на 51 % ($p < 0,001$) та в II групі на 18 % ($p = 0,005$) підтверджує спрямованість процесів у бік утворення одного із токсичних для клітин вторинного продукту ліпопероксидації – МДА.

Отже, дисбаланс у роботі антиокислювального захисту у жінок з передчасними пологами в термін 23-30 тижнів викликає розвиток оксидативного стресу внаслідок надлишкової продукції активних форм

кисню та інтенсифікації процесів ліпопероксидації. Чимало дослідників виникнення ускладнень вагітності пов'язують з оксидативним стресом системного або локального характеру, що може спровокувати зміну тону м'язів, деструкцію клітинних структур плаценти, модифікацію кисневого режиму ембріональних тканин та ін. [47; 66; 278; 281; 288; 324]. У літературних джерелах не виключається той факт, що високі рівні генерації активних форм кисню можуть ініціювати запалення та сприяти його розповсюдженню, викликаючи апоптоз плацентарних тканин [288]. Зниження антиокислювальних резервів та інтенсифікація процесів ліпопероксидації у вагітних жінок може бути патогенетичним фактором розвитку передчасних пологів. Тому своєчасне визначення початкових проявів дисбалансу в антиокислювальному статусі можливо дозволить попередити втрату вагітності на ранніх строках.

Внутрішньоклітинні метаболічні шляхи організму людини, як доведено, є ідентичними, але швидкість перетворення та розподіл субстратів, їх надходження ззовні, потреба в них є суто індивідуальними та можуть розрізнятися й зумовлюватися, наприклад, змінами при вагітності з боку нейрогуморальної системи, що неминуче викликає перебудови в обмінних процесах [62; 228]. У жінок з невиношуванням вагітності змінюється перебіг метаболічних процесів – матеріальної основи адаптаційно-приспосувальних реакцій, що підтверджується у біохімічному аналізі крові: розвиток гіпопротеїнемії зі зниженням синтезу сечовини та креатиніну, суттєвим падінням активності амінотрансфераз, лужної фосфатази при підвищенні активності ЛДГ, зміни у ліпідному спектрі з гіпертриацилгліцеринемією на пізніх термінах і гіпохолестеролемією на ранніх термінах. Найбільш виражені зміни стосуються білкового обміну, що підтверджується суттєвим зниженням вмісту сечовини, креатиніну, активності амінотрансфераз й дозволяє припустити неповноцінність харчування вагітних жінок. Так, наприклад, зниження активності АлАТ і АсАТ можна пов'язати з недостатністю піридоксину, який виконує роль кофактора для цих ферментів.

Зниження концентрації креатиніну на тлі зниження рівня загального білка, сечовини у жінок із загрозою спонтанного переривання вагітності по відношенню до жінок з нормальним її перебігом дозволяє запідозрити недостатність білкової їжі в раціоні.

У наведеному вище аналізі результатів дослідження обґрунтовано пригнічення стану системи антиокислювального захисту та формування імунологічної недостатності у жінок з перериванням вагітності. Ураховуючи важливу роль аскорбінової кислоти в синтезі колагену, можна очікувати, що її дефіцит не тільки буде викликати зниження антиокислювальних резервів, але й сприяти структурно-метаболічним порушенням безпосередньо в плаценті.

До однієї з ланок патогенезу невиношування вагітності відносять порушення гемодинаміки у фетоплацентарному комплексі [22; 84; 266]. Як відомо, підтримання стабільної рівноваги у гемодинамічній системі та оптимальних умов для транскапілярного обміну у мікроциркуляторному руслі відбувається завдяки певному рівню гідростатичного судинного тиску, безперервності кровотоку, відсутності пошкоджень судинної стінки. За стабільність у гемодинамічній системі відповідає, перш за все, ендотелій, клітини якого синтезують широкий спектр біологічно активних речовин, включаючи міцні вазодилататори (зокрема, нітрогену оксид) та вазоконстриктори (зокрема, ендотелін-1). Чинниками, здатними змінювати синтетичну активність ендотелію у жінок з невиношуванням вагітності можуть стати порушення процесів нейроендокринної регуляції та імунометаболічні перебудови. Зокрема, спостережуване підвищення у сполучній тканині катаболічних процесів над анаболічними у жінок з передчасними пологами в термін 23-27 тижнів, по відношенню до жінок з фізіологічним перебігом вагітності так чи інакше супроводжується виснаженням регенераторних механізмів у міжклітинному матриксі сполучної тканини, що може слугувати маркером функціонального та структурного пошкодження ендотелію судин.

У загальному плані порушення продукції ендотеліальних субстанцій, зниження їх властивостей забезпечувати баланс у гемодинамічній системі розглядають як дисфункцію ендотелію. Остання, як правило, характеризується дисбалансом вазоактивних речовин і факторів росту, зниженням тромборезистентних властивостей судин, активацією чинників запалення, підвищенням судинної проникності та ін. [28].

У адаптації фетоплацентарного кровообігу вагома роль відводиться вазоактивному фактору судин ендотелію – NO за дії NO-синтази [84]. Доведено, що зміна рівня NO у вагітних жінок може супроводжуватись порушенням плацентації, появою класичних симптомів еклампсії [24; 201]. Є дані про те, що у фізіологічних рівнях нітрогену оксид індукує процеси внутрішньоутробного росту, а за умов недостатності – призводить до його затримці [24; 107]. На думку деяких авторів, низьку активність ендотеліальної NO-синтази слід розглядати як патогенетичну ланку розвитку перинатальної патології та смерті плода [353]. У розвитку ендотеліальної дисфункції особлива увага приділяється ендотелінам, здатним безпосередньо та опосередковано через генерування нітрогену оксиду впливати на зміну судинного тонуусу [161]. Пептид ендотелін-1 є одним з найбільш міцних вазоконстрикторів, що продукуються пошкодженими клітинами ендотелію [389]. За даними літератури для ендотеліну-1 характерним є зниження матково-плацентарного кровотоку, спричинення гемоконцентрації, протеїнурії [161; 242]. Але специфічність цього маркера зменшується внаслідок того, що підвищення його концентрації спостерігається при цілому ряді ускладнень вагітності.

У сироватці крові жінок з перериванням вагітності в ранні терміни – 23-27 тижнів по відношенню до жінок III групи спостерігається підвищення ($p < 0,001$) усередненої активності iNOS на 32 % (Ia підгрупа – на 29 %, Ib підгрупа – на 34 %) при зниженні ($p < 0,001$) активності eNOS на 28 % (Ia підгрупа – на 36 %; Ib підгрупа – на 22 %). Для 44 % жінок I групи значення активності iNOS перевищують діапазон значень III групи, тоді як для 50 %

значення активності eNOS, навпаки, виходять за межі нижнього значення діапазону. У сироватці крові жінок з перериванням вагітності в пізні терміни усереднена активність iNOS підвищується ($p < 0,001$) в середньому на 34 % (Па підгрупа – на 56 %; Пб підгрупа – на 41 %; Пв підгрупа – на 17 %), а активність eNOS – невірогідно ($p = 0,131$) знижується на 13 %. При цьому у жінок Па підгрупи вірогідно ($p < 0,001$) по відношенню до жінок III групи знижується на 25 % активність eNOS, у жінок Пб підгрупи – невірогідно ($p = 0,091$) на 14 %. Усереднена активність eNOS у Пв підгрупі практично дорівнює значенням III групи ($p = 0,480$). У 43 % жінок значення активності iNOS виходять за межі верхнього показника діапазону III групи, у 36 % – значення активності eNOS виходять за межі нижнього показника діапазону III групи, а у 15 % – за межі верхнього показника.

Одержані результати свідчать, що у жінок з перериванням вагітності, особливо у ранні терміни, по відношенню до жінок з фізіологічним перебігом вагітності підвищується активність iNOS на тлі зниження активності eNOS. Доведено, що активність iNOS індукується, зокрема, активними формами кисню, а також впливом на організм хронічного стресу, яким стосовно до вагітних жінок є процес гестації [107]. Утворений під дією iNOS нітрогену оксид може виступати як джерело вільних радикалів на доповнення до продуктів ліпопероксидації, кількість яких значно підвищується у жінок з перериванням вагітності в ранні та пізні терміни. Ендотеліальна NOS належить до конститутивних ізоформ, саме утворений при цьому NO є фізіологічно значущим вазодилататором, інгібітором проліферації та мігрування гладеньком'язових клітин, інгібітором агрегування тромбоцитів [167; 322]. Можна припустити, що виявлене зниження у жінок eNOS спричинить пригнічення цих ефектів.

Участь нітрогену оксиду в регуляції судинного тонуусу реалізується через індукування синтезу циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ). Але існують ефекти NO без участі цього нуклеотиду, зокрема, взаємодія з SH-угрупованнями амінокислот з утворенням активних метаболітів – S-

нітрозотіолів (S-HT). У сироватці крові жінок I групи можливим є підвищення ($p<0,001$) усередненої концентрації S-HT на 50 % (Ia підгрупа – на 57 %, Ib підгрупа – на 43 %). У 50 % пацієток I групи значення вмісту S-HT виходять за межі верхнього показника діапазону III групи. У жінок II групи підвищення ($p<0,001$) S-HT становить 25 % (IIa підгрупа – 36 %, IIb підгрупа – 18 %, IIв підгрупа – 25 %). У 25 % осіб II групи значення рівня S-HT виходять за межі верхнього показника діапазону III групи. У загальному плані у жінок з невиношуванням вагітності, особливо на ранніх термінах, можливим є підвищення порівняно з жінками з перебігом вагітності без ускладнень рівня активних метаболітів NO. Якщо останні утворюються за участі амінокислотних залишків глутатіону, внутрішньоклітинних каспаз, Rho-ГТФаз, можна припустити участь цих метаболітів NO у апоптичних процесах, регулюванні клітинного циклу, функціонального стану мітохондрій. Але доведено, що надлишкове утворення S-HT може спровокувати пригнічення процесів внутрішньоклітинного дихання та токсичне пошкодження клітин [292].

Невикористаний у хімічних реакція NO швидко перетворюється на неактивні метаболіти – нітрити та нітрати. У сироватці крові пацієток I групи реєструється зниження ($p<0,001$) вмісту нітрит- та нітрат-аніонів у середньому на 39 % та 47 % відповідно. Для нітрит-аніонів у 58 % цієї групи рівень був поза межами значень III групи, для нітрат-аніонів це спостерігалось у 52 %. Зниження ($p<0,001$) концентрації нітрит- та нітрат-аніонів у жінок з передчасними пологами в термін 23-25 тижнів становить 39 % та 50 % відповідно, а в термін 26-27 тижнів – 44 % та 40 %. У пацієток II групи усереднена концентрація нітрит-аніонів, навпаки, підвищується ($p=0,0002$) на 28 %, а нітрат-аніонів залишається без змін ($p=0,586$). У підгрупах відзначається неоднозначна динаміка: невірогідне ($p=0,167$) зниження на 11% нітрит-аніонів у жінок IIa підгрупи, тоді як у жінок IIb та IIв підгруп – збільшення ($p\leq 0,012$) на 28 % та 44 % відповідно. Для нітрат-аніонів реєструється аналогічна тенденція змін: зниження ($p<0,001$) на 33 % в IIa підгрупі,

підвищення ($p \leq 0,045$) на 11% та 22 % відповідно в Пб та Пв підгрупах. Концентрація у крові нітрит-аніонів є нижче нижнього показника діапазону III групи для 20 % осіб II групи, а вище – для 33 %. Для значень концентрації нітрат-аніонів це спостерігалось відповідно у 19 % та 27 % жінок.

У I групі відзначається також у порівнянні з III групою суттєве зростання ($p < 0,001$) в сироватці крові усередненого вмісту ендотеліну-1 на 96 % (Ia підгрупа – на 84 %, Ib підгрупа – на 104 %). Причому у 67 % жінок I групи значення вмісту ендотеліну-1 виходять за межі верхнього показника діапазону значень III групи. У II групі спостерігається аналогічна тенденція – підвищення в середньому на 58 % (IIa підгрупа – на 67 %, IIб підгрупа – на 58 %, IIв підгрупа – на 53 %). Для даної групи перевищення діапазону значень III групи відбувається у 42 % пацієнток.

Отже, у групах жінок з невиношуванням по відношенню до жінок з фізіологічним перебігом вагітності виявляються певні зміни метаболізму нітрогену оксиду на тлі підвищення продукування ендотеліну-1.

У пацієнток з перериванням вагітності в ранні терміни можливим є зниження активності eNOS при підвищенні iNOS, що призводить до зменшення утворення стабільних метаболітів NO – нітрит- та нітрат-аніонів при підвищенні утворення активних метаболітів – S-НТ. Ймовірно, пригнічення ендотеліальної ізоформи NOS компенсаторно активує патологічну макрофагальну ізоформу – iNOS, що продукує NO з подальшим перетворенням переважно на S-НТ, знижуючи тим самим його біодоступність. Такий метаболічний розлад скоріше пов'язаний з виявленим попередніми дослідженнями послабленням у жінок з невиношуванням на ранніх термінах системи антиокислювального захисту, зокрема, зі зниженням активності СОД, на тлі підвищенні генерації активних форм кисню та процесів ліпопероксидації. За таких умов значна частина нітрогену оксиду взаємодіє з супероксидним аніон-радикалом, утворюючи високотоксичну сполуку з вазоконстрикторними властивостями – пероксинітрит [178]. Внаслідок таких подій знижується біодоступність NO та утворення його кінцевих стабільних

метаболітів – нітритів і нітратів, що, у свою чергу, може зумовити вазоконстрикцію судин, стимулювати агрегацію та адгезію тромбоцитів, проліферацію та міграцію гладеньком'язових клітин та ін. [345]. Оксидативний стрес, що виникає у жінок з перериванням вагітності, вважається одним із головних тригерних механізмів пошкодження ендотелію, розвиток якого супроводжується підвищеною продукцією ендотеліну-1 [50; 335]. Підвищення в крові жінок I групи ендотеліну-1 при одночасному зниженні нітрит- та нітрат-аніонів переконливо свідчить про дисрегуляцію судинного тону. Окремо слід зазначити, що при фізіологічному перебігу вагітності найбільша активність eNOS відзначається в ранні терміни, що сприяє зниженню скорочувальної активності матки та периферійного судинного опору, підтриманню адекватного кровотоку у матері та плода [201]. З цього приводу, виявлене зниження активності eNOS у жінок з невиношуванням в ранні терміни може стати додатковим чинником підвищення маткового тону та порушення гемодинаміки у фетоплацентарному комплексі.

У пацієток з перериванням вагітності в пізні терміни при порівнянні з пацієнтками, вагітність яких перебігає без ускладнень, реєструється менш виражене зниження активності eNOS при підвищенні активності iNOS, зростання утворення не тільки S-НТ, а й кінцевих стабільних метаболітів – нітритів і нітратів на тлі продукування у підвищених кількостях ендотеліну-1. Скоріше такі метаболічні перетворення нітрогену оксиду та синтез ендотеліну-1 носять компенсаторний характер, що в комплексі з іншими регуляторними молекулярно-клітинними механізмами дозволяє пролонгувати вагітність, хоча її перебіг характеризується загрозою переривання. Крім того, у цій категорії жінок при порівнянні з жінками з фізіологічним перебігом вагітності спостерігається включення компенсаторних реакцій антиокислювального захисту (зокрема, підвищення СОД) на тлі підвищення процесів ліпопероксидації, внаслідок чого знижується використання нітрогену оксиду в реакції з супероксидним аніон-радикалом, що підвищує його біодоступність та утворення кінцевих стабільних метаболітів.

Останнім часом досить значна увага дослідників відводиться судинним факторам росту, які впливають на розвиток плаценти, дисбаланс яких супроводжується плацентарною недостатністю [146; 175; 273; 405]. У регулюванні процесу швидкого росту плаценти беруть участь ангіогенні фактори росту та їх рецептори, до яких, зокрема, відносяться проангіогени – PlGF та антиангіогени (їх рецептори) – sFlt-1. Васкулогенез та ангіогенез – процеси, від яких залежить нормальний розвиток плаценти. Перший з них пов'язаний з утворенням і розвитком кровоносних судин з мезодермальних клітин-попередників, другий – з утворенням нових судин з існуючих судинних структур, які при вагітності відображають формування судинної системи плода та плаценти [159]. Неповноцінність ангіогенезу з суттєвим порушенням продукування факторів росту на етапі плацентації та забезпечення адекватної відповіді на синтез ангіогенних факторів іншими джерелами, перш за все трофобластом, може бути зумовлена дисфункцією ендотелію [50; 202]. Відомо, що поряд з цитотрофобластом джерелом sFlt-1 є активовані ендотеліальні клітини та моноцити, у зв'язку з чим sFlt-1 відносять до маркерів ендотеліальної дисфункції [158]. Оскільки значна частина патологічних станів при вагітності опосередкована судинним компонентом, актуальним є вивчення взаємозв'язку функціонального стану ендотелію з іншими регуляторними факторами, особливо у випадку його недооцінювання при перериванні вагітності [145; 242].

У крові пацієнток I групи виявляється зниження ($p < 0,001$) усередненої концентрації PlGF на 65 % на тлі підвищення рівня sFlt-1 на 93 % по відношенню до жінок з неускладненою вагітністю. Слід відзначити суттєве збільшення ($p < 0,001$) по відношенню до III групи концентрації sFlt-1 у жінок з передчасними пологами в термін 26-27 тижнів в середньому на 107 %, тоді як в термін 23-25 тижнів – на 78 % (зниження рівня PlGF становить відповідно 62 % та 68 %). У жінок II групи аналогічно реєструвалось зниження ($p = 0,014$) рівня PlGF на 68 % (в термін 34-36 – в середньому на 82 %, 28-30 тижнів – на 54 %, 31-33 тижні – на 63 %) та суттєве підвищення

рівня sFlt-1 – на 128 % (Іа підгрупа – на 112 %, Іб підгрупа – на 144 %, Ів підгрупа – на 127 %). Крім того, відзначалось підвищення ($p < 0,001$) в 14 разів ангіогенного коефіцієнта sFlt-1/PlGF у випадку ранніх передчасних пологів та в 16 разів – пізніх.

Отже, у жінок з перериванням вагітності по відношенню до жінок з неускладненою вагітністю змінюється ангіогенний баланс у бік антиангіогенних факторів, що переконливо підтверджується зниженням концентрації в крові проангіогенного PlGF на тлі суттєвого підвищення концентрації антиангіогенного фактора sFlt-1. Останній порушує функції ендотелію, блокуючи ангіогенез в плаценті, внаслідок інгібування плацентарного фактора росту та неможливості його взаємодії з мембранними рецепторами ендотеліоцитів. У літературі підвищена в крові концентрація sFlt-1 асоціюється з різними ускладненнями вагітності, у тому числі, як підтверджено проведеними дослідженнями, й з загрозою її переривання.

Наведений вище аналіз одержаних у даному дослідженні результатів дозволяє сформулювати концепцію патогенетичних механізмів розвитку передчасних пологів залежно від їх терміну, узагальнення яких наведено на рисунку 8.1.

Центральною ланкою цих механізмів є розвиток ендотеліальної дисфункції, спровокованої виявленими порушеннями з боку інтегративних систем, метаболічних процесів, зокрема у сполучній тканині, та неспроможністю антиокислювального захисту, що спричинює виникнення оксидативного стресу – потужного фактора функціонального та структурного пошкодження ендотелію судин.

Утворення ендотеліотоксичних продуктів, зокрема, пероксинітриту та малонового діальдегіду, сприяє руйнуванню клітинних мембран, що ще більше призводить до гіперекспресії активних форм кисню та поглибленню оксидативного стресу. У результаті формується патологічне коло реакцій, що негативно позначається на формуванні фето-плацентарного комплексу та стає значущим фактором розвитку ендотеліальної дисфункції.

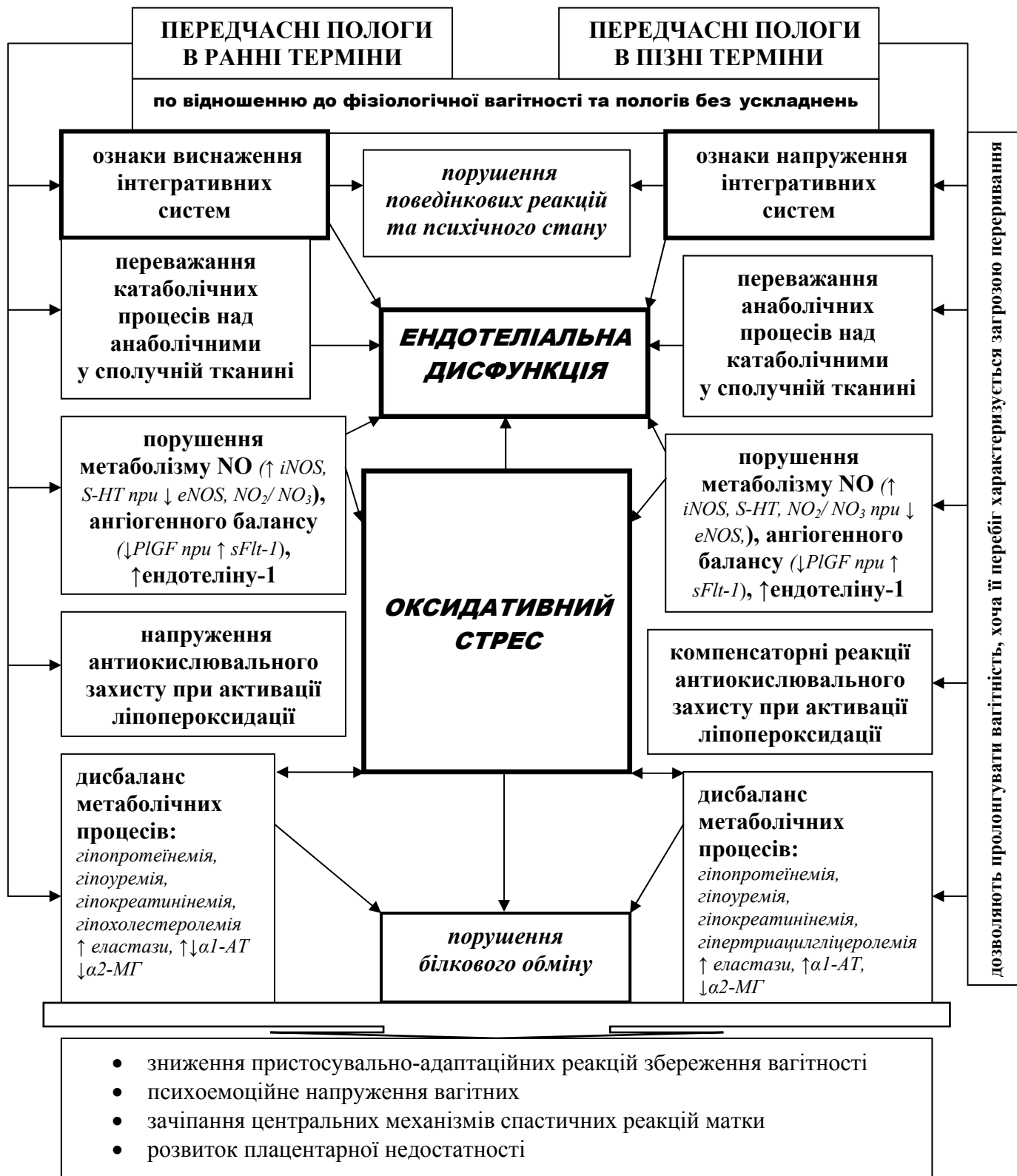


Рис. 8.1. Патогенетичні механізми розвитку передчасних пологів залежно від терміну

У цілому виявлений при невиношуванні вагітності комплекс взаємозалежних між собою порушень стану інтегративних систем, метаболічних процесів та функцій ендотелію супроводжується станом психоемоційного напруження жінок, виснаженням у них пристосувально-адаптаційних механізмів збереження вагітності, зачіпляє центральні механізми спастичних реакцій матки, провокує розвиток плацентарної недостатності

Одним із завдань даного дослідження була розробка методів прогнозування передчасних пологів. Під час оцінювання клініко-анамнестичних показників, вставно елено, що для жінок із загрозою переривання вагітності у 23-27 тиж. гестації найбільш значимими були вживання алкоголю (RR = 22,376; 95% ДІ 11,509-43,501); тютюнопаління (7,727; 95% ДІ 4,724-12,637); ускладнення вагітності – загроза викидня в І триместрі (8,849; 95% ДІ 5,025-15,585); Ранній гестоз (7,223; 95% ДІ 4,718-11,059) та Плацентарна дисфункція (1,846; 95% ДІ 1,396-2,441); передчасні пологи (5,317; 95% ДІ 3,317-8,523). Досить великий ризик спостерігався при наявності екстрагенітальних захворювань – від 3,168 до 5,007. У II групі жінок (загроза переривання на 28-36 тиж.) ці фактори також мали значення, але відносний ризик був меншим, а у окремих показників (захворювання органів травлення та артифіціальний аборт) у цьому терміні гестації відносний ризик був статистично не значимим. Означені фактори ризику можуть будуть використані при первинній оцінці ймовірності передчасних пологів – наявність окремих факторів, та особливо їх комбінації є приводом для подальшого обстеження з комплексом обов'язкових та додаткових досліджень.

На наступному етапі при наявності окремих та особливо кількох клініко-анамнестичних факторів ризику предчасних пологів є оцінювання лабораторних показників. З цією метою застосовано метод дискримінантного аналізу, який враховує варіабельність вивчених показників, узятих зі своїми

коефіцієнтами, що відображають вагу впливу кожної ознаки на формування тяжкості захворювання.

На сьогоднішній день існує ряд методів визначення загрози переривання вагітності, зокрема, метод діагностики без клінічних ознак даної патології на момент обстеження, але з наступним підвищенням на 75 % інтенсивності хемілюмінесценції сироватки крові в присутності сульфату заліза та тетра-трет-бутилтетрафенілпорфіну по відношенню до норми [31]. Недоліками даного методу є неспецифічність, зміна показників інтенсивності хемілюмінесценції залежно від часу експозиції, застосування даного методу передбачає використання дорогого устаткування та реактивів.

Також існує метод прогнозування результату вагітності із загрозою її переривання, що ґрунтується на визначенні в сироватці крові імуноферментним методом вмісту поліпептиду TGF- β . При його значенні, що дорівнює або менше 2000 пг/мл, прогнозують передчасні пологи [227]. Недоліком цього методу є можливість прогнозування переривання вагітності тільки на пізніх термінах, коли призначення профілактичних заходів вже може бути неефективним. Даний недолік дозволяє врахувати метод, який ґрунтується на визначенні нітрат-іонів у крові пацієнток з клінічними симптомами загрозливих передчасних пологів в термін 28-37 тижнів гестації. При збільшенні рівня нітратів при повторному дослідженні на 10 % і більше прогнозують передчасні пологи з точністю 89,5% [42]. Головним недоліком даного методу є його мала ефективність, а також відсутність можливостей врахування важливих показників метаболічних процесів у вагітних.

Розглянувши наведені вище методи, можна зробити висновок, що оцінити значущість кожної ознаки, їх сумарний вплив на розвиток передчасних пологів та зробити вірогідний прогноз шляхом клінічного спостереження досить складно. Можливо це можна зробити при застосуванні різних методів математичної статистики, що ґрунтується на визначенні середніх величин, середньоквадратичного відхилення, дисперсій (регресійний, кластерний і дискримінантний аналізи), які показують високу

адекватність при вирішенні різних медичних задач, в тому числі для визначення інформативних показників [101; 174; 191]. Крім того, статистичні методи моделювання основних життєвих функцій у нормі та при патології дозволяють виявити суттєві зв'язки, приховані закономірності, встановити сутність патологічного процесу, вірно оцінити прогноз захворювання та розробити на цій підставі ефективні лікувально-профілактичні заходи.

Розглянемо деякі відомі методи оцінки та прогнозування невиношування вагітності, які використовують підходи теорії ймовірності та математичної статистики.

При визначенні загрози невиношування вагітності на основі ехографічних параметрів розвитку ембріона та екстра ембріональних структур в I триместрі при наявності клініки загрозливого переривання вагітності з утворенням ретрохоріальних гематом може бути використаний логарифмічний діагностичний коефіцієнт, що показує у скільки разів ймовірність патології у дитини порівняно з контрольною групою впливає на результат вагітності [222]. Автором, в якості математичного апарату, була використана послідовна процедура розпізнавання Вальда, яка впливає з класичного методу Байеса для умовних ймовірностей. Значущість ознак, що увійшли до логарифмічного діагностичного коефіцієнта, визначалась за рівнем інформативності Кульбака. Сила впливу оцінювалась за величиною відносного ризику, обчисленого як відношення відносних ймовірностей стану при наявності досліджуваної ознаки та за його відсутності. Недоліком цього підходу є використання в якості базових специфічних показників УЗД, необхідність виконання складних обчислень, пов'язаних з численним інтегруванням у багатомірному просторі ознак, які можуть бути визначені у неявному вигляді.

Використовуючи методи регресійного аналізу, можна досить точно виявити фактори, що роблять суттєвий вплив на результуючий показник, а також визначити силу і напрям цього впливу.

Відомим є метод оптимального визначення пологів у жінок з великим плодом, який дозволяє по виділеним прогностично значущим показниками (відсутність пологів в анамнезі, термін гестації, наявність соматичних захворювань, вік матері, а також стать плода) на основі синтезованої лінійної регресійної моделі визначити оптимальний метод пологів у вагітних та його термін [92]. Однак, спектр прогностично значущих чинників у даному методі не включає показники клініко-лабораторних досліджень, результати яких дозволяють судити про стан здоров'я жінки та виявити можливі порушення, що призводять до зриву вагітності.

Існує так само метод прогнозування результату вагітності за результатами психофізіологічного обстеження, який ґрунтується на отриманні кількісних показників інформативності набору психологічних ознак (за допомогою інформаційної міри Кульбака) та діагностичних коефіцієнтів для отримання неоднорідної послідовної процедури розпізнавання, в результаті застосування якої отримують один з трьох відповідей: «термінові пологи без ускладнень», «наявність ускладнень під час пологів», «викидень» [20]. Недоліками даного методу є мала кількість наявної інформації для прийняття рішення з наміченим рівнем надійності.

Існує підхід до прогнозування передчасних пологів у пацієнток з первинним звичним невиношуванням, під час якого при вивченні анамнезу уточнюють репродуктивний дебют, структуру акушерського анамнезу. Потім оцінюють наявність ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини за допомогою УЗД. Також вимірюють біпаріетальний та лобно-потиличний розміри голови плода, середній діаметр живота, довжину стегнової, плечової та великої гомілкової кісток, а також масу плода та на базі одержаного регресійного рівняння роблять висновок про низьку або високу ймовірність передчасних пологів [35]. Однак, синтезовані за допомогою регресійного аналізу, моделі можуть виявитись неточними, що знижує їх ефективність використання.

Застосування методів кластерного аналізу дозволяє зіставити об'єкти моделювання за їх якісною та кількісною характеристикою, агрегувати експертні оцінки поточного та прогнозованого рівнів розвитку об'єктів та ін. Однак, незважаючи на свої широкі можливості, використання даного методу аналізу вимагає значної витрати часу та сил для проведення відповідних розрахунків, а одержані результати групування не завжди адекватно інтерпретуються, особливо, якщо інформативні ознаки, які характеризують об'єкти дослідження, були досить різномірними [101].

Зазначені вище недоліки дозволяють використати метод дискримінантних функцій, який представляє собою альтернативу множинного регресійного аналізу для випадку, коли залежна змінна є не кількісною (номінативною). При цьому дискримінантний аналіз вирішує, по суті, ті ж завдання, що і множинний регресійний аналіз: передбачення значень «залежною» змінною (у даному випадку категорій номінативної ознаки) та визначення того, які «незалежні» змінні найкраще підходять для такого передбачення [101; 191]. Даний метод математичного аналізу має ряд переваг: враховується варіабельність параметра, розглядається сукупність всіх клінічних і параклінічних ознак, узятих зі своїми коефіцієнтами, які відображають вагу впливу кожної ознаки на формування тяжкості захворювання.

З математичної точки зору обстежені жінки розглядались як сукупність об'єктів із змінними кількісними характеристиками. На підставі цих характеристик визначалась група, до якої належить об'єкт. Це дозволяє для нових об'єктів з тієї ж сукупності прогнозувати групу, до якої вони належать. Перед проведенням дискримінантного аналізу всі ознаки були закодовані та поставлені у відповідність багатомірному вектору, що враховує відсутність, наявність, спрямованість та величину кожної ознаки. Обчислення методом дискримінантних функцій значень діагностичних коефіцієнтів дозволив виявити 6 суттєвих факторів та їх канонічні коефіцієнти для визначення результату вагітності в ранні терміни (сечовина,

креатинін, загальний білок, залізо, нітрат-аніони магнію та ЛДГ). При застосуванні отриманої дискримінантної функції точність прогнозу склала 95,6%, що свідчить про достатню ефективність запропонованої моделі.

Також для прогнозування передчасних пологів застосовано ще два інформативних маркера: вкорочення шийки матки за даними ультразвукової цервікометрії менше 30 мм, а також співвідношення sFlt-1/ PlGF більше 50 ум. од. Виявилось, що ВР передчасних пологів у пацієток з позитивними результатами біофізичного і біохімічного маркерів передчасних пологів був 8,134 (95% довірчий інтервал – 3,844-17,213). При цьому, відмічено однакову чутливість 97,7 % і специфічність 97,7 %. Це свідчило про високу точність зазначеної методики скринінгу. У жінок з перериванням вагітності по відношенню до жінок з неускладненою вагітністю змінюється ангіогенний баланс у бік антиангіогенних факторів, що переконливо підтверджується зниженням концентрації в крові проангіогенного PlGF на тлі суттєвого підвищення концентрації антиангіогенного фактора sFlt-1. Останній порушує функції ендотелію, блокуючи ангіогенез в плаценті, внаслідок пригнічення PlGF та неможливості його взаємодії з мембранними рецепторами ендотеліоцитів [359; 429]

Подальша тактика визначається отриманими в результаті прогнозування результатами – при високій ймовірності передчасних пологів потрібні лікувально-профілактичні дії. Набійльшу ефективність виявлено при комбінованому застосуванні серкляжу та інтравагінального прогестерона, яке дозволило пролонгувати вагітність до 37-41 тиж. у 50% випадків, скоротити частоту ранніх передчасних пологів до 21%, а пізніх передчасних пологів до 29%. Комбіноване застосування серкляжу та песарію виявилось менш ефективним – ранні та пізні передчасні пологі відбулися частіше – по 27,5%. Менш ефективними виявились ізольоване застосування запропонованих методів, але ці відмінності виявились статистично не значущими ($p > 0,05$ за критерієм χ^2), тому можна говорити лише про тенденцію до збільшення ефективності профілактики комбінованими методами.

Проведені дослідження дають змогу вважати, що для профілактики недостатності обтураторної функції шийки матки у II триместрі на тлі порушень метаболізму в сполучній тканині слід застосовувати серкляж або песарій. Проте ефект песарію не є доведеним [298; 336; 423]. Використання прогестерону є доцільним з позицій профілактики синдрому «короткої шийки», а також можливого імуносупресорного ефекта останнього [284; 405]. Встановлені ознаки аутоімунних процесів потребують проведення скринінга на антифосфоліпідний синдром та призначення, у разі його підтвердження, антикоагулянтів [309; 400].

Таким чином, проведені дослідження дозволили виявити провідні ланки патогенезу передчасних пологів, клініко-анамнестичні фактори ризику та моделі прогнозування, засновані на лабораторних та інструментальних показниках. Їх застосування сприяє виявленню жінок з високим ризиком передчасних пологів та своєчасно застосувати патогенетично обґрунтовані методи їх профілактики та майже у половині випадків пролонгувати вагітність до 37-41 тиж. гестації. Але, питання про те, що більш ефективно: серкляж, песарій або вагінальний прогестерон і у яких клінічних групах, залишається відкритим.

До подальших перспектив досліджень слід віднести створення диференційованого підходу на підставі розширення показників, які мають бути використані у програмі скринінгу, до використання профілактичних заходів. Це дозволить більш чітко деталізувати покази до використання кожного з них або їх комбінацій.

ВИСНОВКИ

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

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

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

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

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

5. У жінок з передчасними пологами в терміні 23-27 тиж. у сполучній тканині відбувається переважання катаболічних процесів над анаболічними, що підтверджується підвищенням у сироватці крові рівня сумарних ГАГ (на 13 %, $p=0,0123$), одночасним підвищенням рівня зв'язаного (на 29 %, $p=0,0123$),

$p < 0,001$) і вільного (на 81 %, $p < 0,001$) оксипроліну на тлі зниження ($p < 0,001$) коефіцієнта їх співвідношення на 30 %. У жінок з перериванням вагітності в терміні 28-36 тиж. спостерігається переважання анаболічних процесів над катаболічними, що підтверджується зниженням у сироватці крові рівня сумарних ГАГ (на 10 %, $p < 0,001$), одночасним підвищенням рівня зв'язаного (на 138 %, $p < 0,001$) і вільного (на 38 %, $p < 0,001$) оксипроліну на тлі підвищення ($p < 0,001$) коефіцієнта їх співвідношення на 48 %. У пацієнток з передчасними пологами в терміні 23-27 тиж. відмічається порушення динамічної рівноваги між активністю ендогенних протеолітичних ензимів і вмістом їх інгібіторів, що підтверджується вірогідним ($p \leq 0,001$) підвищенням активності нейтрофільної еластази в середньому на 46 % на тлі підвищення концентрації у плазмі крові $\alpha 1$ -антитрипсину на 36 % та зниження концентрації $\alpha 2$ -макроглобуліну на 30 %. У жінок з передчасними пологами в терміні 28-36 тиж. підвищення нейтрофільної еластази становить в середньому 25 % ($p < 0,001$) та плазмової концентрації $\alpha 1$ -антитрипсину 21 % ($p = 0,006$) при зниженні концентрації $\alpha 2$ -макроглобуліну на 13 % ($p = 0,142$).

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

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

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

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

10. При високій ймовірності передчасних пологів доцільно застосування профілактичних методів, серед яких найбільш ефективним виявилась комбінація серкляжу та інтравагінального прогестерону, яке дозволило пролонгувати вагітність до 37-41 тиж. у 50% випадків, скоротити частоту ранніх передчасних пологів до 21%, а пізніх передчасних пологів до 29%. Менш ефективними виявилось ізольоване застосування запропонованих методів, але ці відмінності виявились статистично не значущими ($p>0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

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

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

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

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

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

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Авруцкая ВВ. Динамика продукции интерлейкинов у женщин с осложненным течением беременности. Рос. вестник акушера-гинеколога. 2008; 3: 78-81.
2. Аганезов СС, Аганезова НВ. Возможности снижения риска преждевременных родов с позиции доказательной медицины. Акушерство и гинекология. 2015; 4: 62-68.
3. Адамян ЛВ, Поддубный ИВ, Глыбина ТМ, Сибирская ЕВ, Дьяконова ЕЮ, Гафарова ДА. Дисплазия соединительной ткани и перекрут придатков матки. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2014; 3: 81-86.
4. Айвазян СА, Енюков ИС, Мешалкин ЛД. Прикладная статистика. Исследование зависимостей. М. Финансы и статистика. 1985; 488 с.
5. Айламазян ЭК, Кулаков ВИ, Радзинский ВЕ, Савельева ГМ. Акушерство. Национальное руководство. М. : ГЭОТАР-Медиа. 2011; 1200 с.
6. Айламазян ЭК, Павлов ОВ, Сельков СА. Роль иммунной системы фетоплацентарного комплекса в механизмах преждевременного прерывания беременности. Акушерство и гинекология. 2004; 2: 9-11.
7. Айрапетов Д.Ю. Этиологические факторы привычного выкидыша. Акушерство и гинекология. 2011; 8: 102-105.
8. Антонян МИ, Щедров АА, Лазуренко ВВ, Горбатовская ЭВ, Мерцалова ОВ. Новые подходы к профилактике преждевременных родов у беременных после экстракорпорального оплодотворения. Таврич. медико-биол. вестник. 2013; 16, 2 (62): 9-12.
9. Аряев НЛ, Шевченко ИМ, Москаленко ТЯ, Эль-Мезевги ХМ, Шевченко НВ. Факторы риска преждевременных родов в различные сроки гестации. Совр. педиатрия. 2016; 6 (78): 111-114.
10. Атабиева АД, Пикуза ТВ, Чилова РА, Жукова ЭВ, Трифонова НС. Заболевания шейки матки при беременности и современные методы их

диагностики (обзор литературы). Вестник современной клинической медицины. 2016; 9, 4: 72-83.

11. Афифи А, Эйзен С. Статистический анализ. Подход с использованием ЭВМ. Пер. с англ. М. : Мир. 1982: 488 с.

12. Бабінчук ОВ. Особливості гормонального профілю фетоплацентраного комплексу при багатоплідній вагітності залежно від типу плацентації. Буковинський медичний вісник. 2017; 21, 1 (81): 7-15.

13. Баженова ЛГ. Биологические свойства белков семейства макроглобулинов и их роль в неопластическом процессе в яичниках. Росс. вестник акушера-гинеколога. 2011; 11 (1): 17-21.

14. Батрак НВ, Малышкина АИ. Факторы риска привычного невынашивания беременности. Вестник Ивановской мед. академии. 2016; 21, 4: 37-41.

15. Батуев АС. У истоков пренатальной психологии. Развитие личности. 2008; 1: 113-123.

16. Башмакова НВ, Винокурова ЕА, Краева ОА. Прогнозирование преждевременных родов у женщин с первичными и вторичным привычным невынашиванием беременности в анамнезе. Акушерство и гинекология. 2012; 5: 29-33.

17. Башмакова НВ, Мелкозерова ОА, Давыденко НБ, Русанов СЮ. Преждевременное излитие околоплодных вод при недоношенной беременности. Акушерство и гинекология. 2008; 5: 24–28.

18. Безмельцева ОМ, Циркин ВИ, Дмитриева СЛ, Братухина ОА, Черепанова ТВ, Костяев АА. Влияние серотонина на скорость агглютинации эритроцитов, индуцированной анти-D IGM-реагентом, у беременных женщин, рожениц и женщин с угрозой преждевременных родов. Медицинский альманах. 2015; 4 (39): 55-58.

19. Бенюк ВО, Щерба ОА. Особливості функціонального стану слизової оболонки піхви та шийки матки за умов мікст-інфекції. Здоров'я жінчини. 2013; 3 (79): 71-75.

20. Берестнева ОГ, Марухина ОВ, Добрянская РГ, Шаропин КА. Алгоритмическое и программное обеспечение системы прогнозирования исхода беременности по результатам психофизиологического обследования. Известия ЮФУ. Технические науки. 2008; 82, 5: 55-56.
21. Беспалова ОН, Тарасенко ОА, Иващенко ТЭ, Баранов ВС. Анализ полиморфизма генов нейрональной (nNOS) и эндотелиальной (eNOS) NO-синтаз при плацентарной недостаточности и задержке внутриутробного развития плода. Журнал акушерства и женских болезней. 2006; LV, 1: 57-62.
22. Беспалова ОН. Генетика невынашивания беременности. Журнал акушерства и женских болезней. 2007; 1: 81-95.
23. Беспалова ОН. Гипергомоцистеинемия при невынашивании беременности: биохимические и генетические аспекты. Журнал акушерства и женских болезней. 2015; LXIV, 5: 22-31.
24. Блашків ТВ, Сердюк ОН, Вознесенська ТЮ, Портниченко АГ. Репродуктивна функція: роль NO в забезпеченні овуляції та імплантації. Проблеми репродукції. 2012; 3: 11-16.
25. Божук ОА, Божук БС. Гестаційна домінанта як маркер у визначенні становлення материнської сфери. Укр. науково-медичний молодіжний журнал. 2012; 3: 100-102.
26. Боташева ТЛ, Палиева НВ, Радзинский ВЕ, Гудзь ЕБ, Заводнов О.П. Влияние метаболического гомеостаза на вегетативный статус женщин в зависимости от стереоизомерии функциональной системы «мать-плацента-плод». Совр. проблемы науки и образования. 2016; 5.
27. Браверман ЭМ, Мучник ИБ. Структурные методы обработки эмпирических данных. М. : Наука, 1983; 486
28. Булаева НИ, Голухова ЕЗ. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии кардиоваскулярной патологии. Креативная кардиология. 2013; 1: 14-22.
29. Бурлачук ЛФ. Психодіагностика особистості: понятійний апарат та методи дослідження. Психологія і суспільство. 2014; 4: 85-103.

30. Бурлев ВА, Зайдиева ЗС, Ильясова НА. Регуляция ангиогенеза гестационного периода. Проблемы репродукции. 2008; 3: 18-22.

31. Бурлев ВА, Ломыга АА, Сидельникова ВМ, Вьюгин АИ. Способ диагностики угрозы прерывания беременности: а. с. 1553060 СССР, МПК А61В 10/00, G01 N 33/48; заявитель и патентообладатель: Всесоюзный научно-исследовательский центр по охране здоровья матери и ребенка и Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства. – № 4447506/28-14; заявл. 24.06.88; опубл. 30.03.90, Бюл. № 12. – 2 с.

32. Ванько Л.В., Сафронова В.Г., Матвеева Н.К., Сухих Г.Т. Оксидативный стресс в генезе акушерских осложнений: руководство. 2010. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 264 с.

33. Ведищев СИ, Прокопов АЮ, Жабина УВ, Османов ЭМ. Современные представления о причинах невынашивания беременности. Вестник ТГУ. 2013; 18, 4: 1309-1312.

34. Веропотвелян ПН, Веропотвелян НП, Тарасова ЛА, Кроча ВН. Иммунологические и инфекционные аспекты невынашивания беременности. Жіночий лікар. 2009; 4: 16-19.

35. Винокурова ЕА, Башмакова Н.В., Мазуров А.Д. Патент на изобретение РФ № 2485896. Способ прогнозирования преждевременных родов у пациенток с первичным невынашиванием. МПК А61В10/00. опубл. 27.06.2013.

36. Вовк ІБ, Кондратюк ВК, Трохимович ОВ, Коваленко АІ. Загроза переривання вагітності в ранні терміни: сучасні погляди на етіологію, патогенез, діагностику та лікування. Здоровье женщины. 2012; 5: 50-56.

37. Волков АО, Потапов ВА, Клигуненко ЕН, Мамчур АЙ, Ветошка ИА. Связь когнитивных нарушений с физиологическими изменениями во время беременности. Медико-соціальні проблеми сім'ї. 2014; 19, 2: 19-25.

38. Володченко АИ, Циркин ВИ, Хлыбова СВ, Дмитриева СЛ. Адренореактивность эритроцитов, определяемая по их адренозависимой

агглютинации, у женщин на различных этапах репродуктивного процесса Вятский медицинский вестник. 2013; 1: 25-31.

39. Воробей ЛІ, Ткачук РР. Роль порушень функції симпатoadренaлової системи в патогенезі плацентарної дисфункції. Здоровье женщины. 2015; 8 (104): 135-139.

40. Воробей ЛІ, Ткачук РР. Стан регуляторно-адаптаційних процесів у системі мати-плацента-плід у вагітних з порушенням нейровегетативної регуляції. Здоровье женщины. 2016; 4 (110): 84-90.

41. Воробйова І, Живецька-Денисова АА, Ткаченко ВБ, Рудакова НВ, Толкач СМ. Невиношувння вагітності: сучасні погляди на проблему (огляд літератури). Здоровье женщины. 2017; 3 (119): 113-117.

42. Воробьева ЮС, Посисеева ЛВ, Назаров СБ, Назарова АО, Кузьменко ГН. Способ прогнозирования исхода беременности при угрожающих преждевременных родах: пат. 2272574 РФ: МПК А61 В 10, G 01 N 33/84 заявитель и патентообладатель: Государственное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В. Н. Городкова». – заявл. 01.02.2005; опубл. 01.01.2006, Бюл. № 9. – 6 с.

43. Воронцов ИМ. Механизмы аллергических реакций и методы аллергообследования в клинической практике. СПб : ГПМА, 2004; 76 с.

44. Воропаева ЕЕ, Рябова ЛД. Особенности иммунного статуса у пациенток после самопроизвольного прерывания беременности. Пермский медицинский журнал. 2011; XXVIII, 3: 103-109.

45. Вржесинская ОА, Переверзева ОГ, Гмошинская МВ, Коденцова ВМ, Сафронова АИ, Коростелева ММ [и др.] Обеспеченность водорастворимыми витаминами и состояние костной ткани у беременных женщин. Вопросы питания. 2015; 84 (3): 70-76.

46. Выговская ЛА. Современные представления о роли иммунологических факторов в патогенезе, диагностике, прогнозировании и профилактике развития внутриутробной инфекции (Обзор литературы). Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2015; 1: 117-126.

47. Высоких МЮ, Тютюнник ВЛ, Кан НЕ, Курчакова ТА, Суханова ЮА, Володина МА, [и др.] Диагностическая значимость определения содержания малонового диальдегида и активности каталазы при преждевременных родах Акушерство и гинекология. 2017; 4: 62-67.

48. Высоцкая ЕВ, Порван АП, Пойменова АА, Коровай СВ, Стеценко ПИ. Определение неблагоприятного исхода беременности с использованием дискриминантного анализа. Технологический аудит и резервы производства. 2015; 6/2(26): 13-16. <https://doi.org/10.15587/2312-8372.2015.56806>

49. Гаєвська Г. Гестаційні домінанти жінки пізнього репродуктивного віку. Вісник Київського нац. ун-ту ім. Т. Шевченка. 2010; 1: 71-73.

50. Газиева ИА, Чистякова ГН, Ремизова ИИ. Роль нарушений гормональной и сосудистой регуляции в генезе ранних репродуктивных потерь. Журнал акушерства и женских болезней. 2014; LXIII, 4: 22-33.

51. Ганковская ЛВ, Бахарева ИВ, Свитич ОА, Малушенко СВ. Иммуногенетические аспекты проблемы невынашивания беременности. Росс. иммунологический журнал. 2015. 9 (18), 2: 194-200.

52. Гнатко ОП, Кривоустов ОС. Оцінка ефективності прогестеронової терапії загрозового аборту на підставі клініко-генетичного підходу з урахуванням алельного поліморфізму гена рецептора прогестерону rs590688 . Експериментальна і клінічна медицина. 2017; 1: 71-76

53. Гнатко ОП, Тишко КМ. Акушерські та перинатальні наслідки вагітності у жінок з ожирінням. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2017; 1:56-61

54. Гордеева ЛА, Оскорбина ОС, Воронина ЕН, Соколова ЕА, Шаталина ИВ, Оленникова РВ. [и др.] Ассоциации полиморфизма генов цитокинов с невынашиванием беременности. Мед. иммунология. 2017; 19, 5: 585-596.

55. Григорьева ЕС. Роль личностных особенностей женщины в возникновении патологии беременности (обзор современных исследований).

Психология телесности: теоретические и практические исследования. 2011; 1: 177-185.

56. Грищенко ОВ, Коровай СВ, Лахно ІВ. Патогенетичне обґрунтування методів профілактики передчасних пологів. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2021; 7: 21-29. <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2021-7-03>

57. Грищенко ОВ, Бобрицкая ВВ, Коровай СВ. Комплексная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза. Ліки України. 2014; 3-4: 52-55. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/likukr_2014_3-4_13

58. Грищенко ОВ, Коровай СВ, Лахно ІВ. Ефективність превентивних методів та їх комбінацій у профілактиці передчасних пологів. Проблеми безперервної медичної освіти та науки. 2021; 2(42): 18-21. <https://doi.org/10.31071/promedosvity2021.02.018>

59. Грищенко ОВ, Лахно ІВ, Овчаренко АТ, Леонтьева ФС, Дудко ВЛ. Значение гликозаминогликанов при физиологическом течении беременности. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина. 2005; 625, 10: 57-60.

60. Гуревич ВС, Конторидинона КН, Шапилина СВ. Сравнительный анализ двух методов определения активности супероксиддисмутазы. Лабораторное дело. 1990; 4: 44-47.

61. Гусякова ОА, Спиридонова НВ, Буданова МВ, Мелешкина ОИ. Метаболические аспекты невынашивания беременности, взаимосвязь с групповой принадлежностью крови по системе АВО. Практическая медицина. 2011; 6: 45-46.

62. Гусякова ОА, Спиридонова НВ, Буданова МВ, Мелешкина ОИ. Метаболические и генетические аспекты невынашивания беременности при различной групповой принадлежности крови по системе АВО. Медицинский вестник. 2011; 1-2: 34-35.

63. Гутикова ЛВ, Бубешко ДА. Роль биогенных аминов в реализации репродуктивной функции организма. Журнал Гродненского гос. мед.ун-та. 2014; 2: 5-9.
64. Давыдкин ИЛ, Кондурцев ВА, Степанова ТЮ, Бобылев СА. Основы клинической гемостазиологии. 2009; 436 с.
65. Дивоча ВА, Дерибон ЕЛ. Роль ингибиторов протеиназ в патогенезе заболеваний человека. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2013; 2 (32): 127-137.
66. Доброхотова ЮЭ, Иванова ТА, Гуляева НВ. Окислительный стресс в плаценте при физиологической и патологически протекающей беременности. Российский вестник акушера-гинеколога. 2008; 6: 33-35.
67. Довжикова ИВ. Кортизол при беременности (обзор литературы). Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. 2010; 6 (76), 1: 226-229.
68. Дрейпер Дж, Смит Г. Прикладной регрессионный анализ. Книга 1. М. : Финансы и статистика, 1986. 366 с.
69. Дубініна ВГ, Носенко ОМ, Головатюк КП, Пацкова АІ. Хромосомні аномалії у пар з невиношуванням вагітності в циклах допоміжних репродуктивних технологій. Health of woman. 2016; 1 (107): 180-183.
70. Дубоссарская ЗМ, Дубоссарская Ю А, Нагорнюк ВТ. Предикторы преждевременных родов (обзор литературы). Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2018; 4(3): 5-10.
71. Дука ЮМ. Характеристика маркерів метаболічного синдрому та особливості перебігу ранніх термінів гестації у жінок із загрозою невиношування вагітності залежно від їхньої маси тіла. Здоровье женщины. 2017; 9(125): 28-35.
72. Дядичкина ОВ, Радецкая ЛЕ, Занько СН. Факторы риска развития преждевременных родов в республике Беларусь. Мать и дитя в Кузбассе. 2015; 3(62): 31-36.

73. Дяк КВ, Юзько ОМ. Причинні фактори передчасних пологів (новий погляд на проблему). Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2017; 7, 1(23): С. 62-68.

74. Ерофеев ББ, Иозефсон СА, Ерофеева ЛГ. Роль гормонов фетоплацентарного комплекса в диагностике угрожающих преждевременных родов. Забайкальский мед. Вестник. 2012; 1: 51-55.

75. Жабченко ИА, Олешко ВФ. Алгоритм акушерских действий при истмико-цервикальной недостаточности. Здоровье женщины. 2015; 6(102): 76-78.

76. Жабченко ІА, Олешко ВФ, Магомедов ОМ. Роль сполучної тканини та деяких мікроелементів у розвитку істміко-цервікальної недостатності. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2016; 2: 188-193

77. Жарких АВ, Плотник ВА, Сосюка ВГ, Абрамов АВ, Жерновая ГА. Комплексный подход к оценке механизмов адаптации у беременных с невынашиванием. Здоровье женщины. 2014; 9 (95): 102-106.

78. Жубыркэ С, Гараева С, Леорда А, Фурдуй В, Постолати Г, Редкозубова Г [и др.] Спектр свободных аминокислот плазмы крови у несовершеннолетних в третьем триместре беременности. Studia Universitatis Moldaviae. 2017; 1(101): 29-36.

79. Жук СІ, Щуревська ОД. Вплив рівня тривожності під час вагітності на формування материнської домінанти у вагітних. Зб. Наук. Праць НМАПО ім. П.Л. Шупика. 2016; 25: 33-40.

80. Жуков ВІ, Висоцька ОВ, Порван АП, Коровай СВ, Макайда СВ, Стеценко ПІ. Спосіб визначення кінця вагітності у пацієнтів з ранніми передчасними пологами : пат. на винахід 114128 Україна; ХНУРЕ. – 2017

81. Жуков ВІ, Висоцька ОВ, Порван АП, Коровай СВ, Пойменова АО, Чижик ОІ. Спосіб визначення пізніх передчасних пологів у вагітних : пат. на корисну модель 104158 Україна; ХНУРЕ. – 2016

82. Запорожан ВМ, Міщенко ВП, Руденко ІВ. Сучасні аспекти профілактики гестаційних ускладнень. Ж. НАМН України. 2012; 18, 3: 372-378.
83. Запорожан ВМ, Холодкова ОЛ, Коваль МГ, Кулешова ОА. Стан системи цитокінів при патології репродуктивної системи. Укр. медичний альманах. 2011; 14(1): 232-236.
84. Зверко ВЛ, Максимович НЕ, Милош ТС. Недостаточное образование оксида азота как один из патогенетических факторов угрозы невынашивания беременности. Журнал ГрГМУ. 2010; 3: 60-62.
85. Зимницкий АН, Башкатов СА. Гликозаминогликаны в биохимических механизмах адаптации организма к некоторым физиологическим и патологическим состояниям. М.: Фармацевтический бюллетень. 2004; 235.
86. Золотов ЮА. Концентрирование микроэлементов. К.: Наукова думка. 1984; 283.
87. Зубченко СА, Чопяк ВВ, Юрьев СД. Синдром нарушения толерантности к гистамину: этиология, патогенез, клиника, современные подходы к диагностике и лечению. Клінічна імунологія, алергологія, інсектологія. 2016; 7(96): 40-45.
88. Иванов ИИ, Черипко МВ, Могилевская АА, Косолапова НВ, Прочан ЕН. Этиологические аспекты репродуктивных потерь. Таврический медико-биологический вестник. 2013; 16, 2, 2(62): 181-187.
89. Ильина ИЮ, Юмина СВ, Доброхотова ЮЭ. Метаболизм коллагена на фоне гиперандрогении различного генеза: в кн.: «Проблемы репродукции». Материалы III международного конгресса по репродуктивной медицине. М., 2009. С. 184-185.
90. Иутинский ЭМ, Дворянский СА, Дрождина МБ. Течение беременности и родов у женщин с фетоплацентарной недостаточностью. Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. 2014; 18(189), 27: 54-57.

91. Іванюта СО. Передчасні пологи (клінічна лекція). Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2012; II, 1(3): 71-77.
92. Казанцева ЕВ, Мочалова МН. Определение оптимального метода родоразрешения у беременных с крупным плодом. ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. 2012; 3, 1: 10-11.
93. Казарян СА. Совместимость нейроаминокислот и катиона лития при создании новых физиологически активных средств в медицине. Pharma magazine. 2011; 2: 14-19.
94. Каліновська ІВ, Герман ЛВ. Зміни імунологічного статусу вагітних з невиношуванням на тлі первинної плацентарної недостатності при застосуванні протекфлазиду. Таврический медико-биологический вестник. 2013; 16, 2, 2(62): 38-40.
95. Камінський ВВ, Ткачук РР. Дослідження стану вегетативної регуляції під час вагітності. Архив публикаций – KS Global. 2016; 1(19): 35-40.
96. Камышников ВС. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика Справочник : В 2-х томах. – 2-е изд. – Минск: Интерпрессервис. 2003; 2: 463 с.
97. Карасева ЮВ. Системные психонейроиммунологические механизмы в адаптационных возможностях организма женщины: автореф ... дис. на соискание учен. степени доктора мед. наук : спец. 05.13.01 «Системный анализ, управление и обработка информации». – Тула. 2003; 42 с.
98. Каркашадзе ГА, Савостьянов КВ, Макарова СГ, Намазова-Баранова ЛС, Маслова ОИ, Яцык ГВ. Нейрогенетические аспекты гипоксически-ишемических перинатальных поражений центральной нервной системы. Вопросы совр. педиатрии. 2016; 15, 5: 440-451.
99. Карягина ИЮ, Зарембский РА, Балябина МД. Использование метода комплексного определения активности трипсиноподобных протеиназ,

α -1-антитрипсина и α -2-макроглобулина в гастроэнтерологической клинике. Лабораторное дело. 1990; 2: 10-13.

100. Кветной ИМ, Айламазян ЭК. Молекулярная нейроиммуноэндокринология: роль и значение в регуляции репродуктивной функции. Журнал акушерства и женских болезней. 2003; 4: 4-11.

101. Ким ДжО, Мьюллер ЧУ, Клекка УР, Енюков ИС. Под. ред. И.С. Енюкова. Факторный, дискриминантный и кластерный анализ. М. : Финансы и статистика. 1989; 215 с.

102. Кисина ВИ, Забиров КИ. Урогенитальные инфекции у женщин: клиника, диагностика, лечение. М. : Медицинское информационное агентство, 2005. 280 с.

103. Клеменов АВ, Ткачева ОН, Верткин АЛ. Дисплазия соединительной ткани и беременность (обзор). Тер. архив. 2011; 11: 80-83.

104. Клещенко СА, Сергеева ЛИ, Мандрова РР. Показатели нейровегетативной регуляции в прогнозировании спонтанных преждевременных родов. Мать и дитя в Кузбассе. 2011; 3: 17-21.

105. Климова ВА. Эндотелиальная дисфункция при осложненном течении беременности. Зб. наук. праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2014; 1/2 (33/34): 165-168.

106. Кляцкин СА, Лифшиц РИ. Методика определения гликозаминогликанов орциновым методом в крови больных. Лабораторное дело. 1989; 10: 51-53.

107. Ковалев ЕВ, Лазуко СС, Занько ЮВ. Диагностическая значимость определения индуцибельной NO-синтазы в диагностике задержки роста плода в третьем триместре беременности. Охрана материнства и детства. 2015; №1(25): 36-40.

108. Коденцова ВМ, Вржесинская ОА. Витамины в питании беременных и кормящих женщин. Вопросы гинекологии, акушерства, перинатологии. 2013; 12 (3): 38-50.

109. Козлов ПВ. Преждевременный разрыв околоплодных оболочек при недоношенной беременности (Прогнозирование. Тактика ведения. Перинатальные исходы): дис. ... д-ра мед. наук. М. 2010; 273 с.

110. Козлова НМ, Касько ЛП, Кутько АГ, Петрович ВА и др. Активность ферментов антиоксидантной защиты и окисление мембранных белков эритроцитов при некоторых патологиях беременности. Вестник национальной академии наук Беларуси. Серия медицинские науки. 2010; 3: 97-102.

111. Козырина АА, Малышкина АИ, Назаров СБ, Назарова АО, Ситникова ОГ, Клычева ММ. [и др.] Показатели регуляторных газов крови и адренореактивности у женщин с физиологической беременностью и угрозой преждевременных родов. Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. 2015; 2: 161-165.

112. Козырина АА, Назарова АО, Малышкина АИ, Назаров СБ. Взаимосвязь показателей биоэлектрической активности матки и продукции катехоламинов у женщин при угрожающих преждевременных родах. Актуальные вопросы акушерства, гинекологии, неонатологии и педиатрии: сборник научных трудов, посвященный 35-летию со дня основания института. Иваново: изд-во МИК. 2015; 18-22.

113. Колбасова ЕА, Киселева НИ, Дорошенко ЕМ, Курбат МН, Новогородская ЯИ. Содержание свободных аминокислот в сыворотке крови у женщин с хирургической и естественной менопаузой. Вестник ВГМУ. 2013; 12, 3: 84-90.

114. Колесникова ЛИ, Данусевич ИН, Курашева НА, Сутурина ЛВ, Гребенкина ЛА, Долгих МИ. Особенности перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями. Фундаментальные исследования. 2013; 9: 829-832.

115. Колобов АВ, Меркулова АИ, Цинзерлинг ВА. Инфекционные поражения последа как причина невынашивания беременности. Журнал инфектологии. 2015; 7, 1: 47-52.
116. Комилова МС, Пахомова ЖЕ. Значение эндотелия в развитии осложнений гестационного периода. Росс. Вестник акушера-гинеколога. 2015; 15(1): 18-23.
117. Комисарова ЛМ, Карачаева АН, Кесова МИ. Течение беременности и родов при дисплазии соединительной ткани. Журнал акушерства и гинекологии. 2012; 3: 4-7.
118. Коньков ДГ, Чернов АВ, Кукуруза ІЛ. Сучасні аспекти дослідження предикторів передчасних пологів з точки зору доказової медицини. Вісн. морфології. 2012; 18, 1: 193-197.
119. Копылова ЮВ. Роль проангиогенных и антиангиогенных факторов в развитии плацентарной недостаточности. Дисс... на соискание ученой степени к.мед.н. – 14.01.01 – акушерство и гинекология. М. 2014; 133.
120. Корниец АИ. Применение L-аргинина в акушерской практике. Электронный ресурс. Режим доступа: <https://www.uf.ua/wp-content/uploads/2018/01/bb700e35357cd3eec22e82949a278e1a.pdf>
121. Коровай СВ, Лахно ІВ. Підвищення ефективності прогнозування передчасних пологів. The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University, Series "Medicine». 2021; 42: 51-57. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2021-42-06>
122. Коровай СВ, Лахно ІВ, Грищенко ОВ, Дроговоз КВ, Блажко ЮС, Луцький АС. Оптимізація моніторингу скоротливої діяльності матки та стану плода в жінок із загрозою передчасних пологів. Репродуктивна ендокринологія. 2021; 59: 32-34. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2021.59.32-34>.
123. Коровай СВ, Порван АП, Печерська АІ, Стеценко ПІ, Макайда СВ. Метод визначення загрози передчасних пологів на ранніх стадіях вагітності. Системи обробки інформації. 2016; 1: 157-160. Режим доступа: http://nbuv.gov.ua/UJRN/soi_2016_1_35

124. Коровай СВ, Стеценко СО, Бондарева АВ. Вміст 17-оксикортикостероїдів у сечі жінок з невиношуванням вагітності. В зб.: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Актуальні проблеми експериментальної та клінічної біохімії». Харків, 12-13 квітня 2018 р. С.31.
125. Коровай СВ, Стеценко СО, Бондарева АВ. Оцінка метаболізму нітрогену оксиду та системи ендотеліну-1 у жінок з невиношуванням вагітності на різних термінах. Експериментальна і клінічна медицина. 2019; 2 (83): 76-85.
126. Коровай СВ. Вміст нейроактивних амінокислот у плазмі крові жінок з перериванням вагітності в ранні та пізні терміни. Одеський медичний журнал. 2018; 4(168): 39-45.
127. Коровай СВ. Вміст оксипроліну та глікозаміногліканів у сироватці крові у жінок з невиношуванням вагітності на ранніх і пізніх термінах. Вісник проблем біології і медицини. 2018; 3 (145): 133-137.
128. Коровай СВ. Некоторые показатели свободнорадикального окисления и липидного обмена у беременных с преждевременными родами и эндотелиальной дисфункцией. Український журнал клінічної та лабораторної медицини. 2012; 4: 32-36.
129. Коровай СВ. Особливості обміну катехоламінів у жінок з передчасними пологами у різні терміни вагітності. Вісник проблем біології і медицини. 2017; 4, 3(141): 144-149
130. Коровай СВ. Особливості функціонального стану симпатoadренолової системи у жінок із загрозою невиношування вагітності. Український журнал медицини, біології та спорту. 2018; 3(2): 78-83.
131. Коровай СВ. Оцінка психічного статусу і поведінкових реакцій у жінок з передчасними пологами у різні терміни вагітності. Український журнал медицини, біології та спорту. 2018; 3, 4(13): 83-87.
132. Коровай СВ. Патогенетическое обоснование коррекции эндотелиальной дисфункции у беременных с преждевременными родами. Український журнал клінічної та лабораторної медицини. 2013; 8(1): 147-150.

Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ujkl_2013_8_1_34

133. Коровай СВ. Роль ендотеліальної дисфункції в розвитку передчасних пологів. Патологія. 2012; 2(25): 10-13.

134. Коровай СВ. Стан системи "гістамін-гістаміназа" у жінок із загрозою невиношування вагітності. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2018; 18(1): 57-61. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/apsm_2018_18_1_14.

135. Королюк МА, Иванова ЛИ, Майорова ИГ, Токарев ВЕ. Метод определения активности каталазы. Лаб. дело. 1988; 1: 16-18.

136. Коростій ВІ. Прогнозування та психотерапевтична корекція емоційних розладів при психосоматичних захворюваннях. Медична психологія. 2013; 3: 56-62.

137. Косухин АБ, Ахметова БС. Экстракция липидов смесью гептан-изопранол для определения диеновых конъюгатов. Лабораторное дело. 1987; 6: 335-337.

138. Кох ЛИ, Назаренко ЛП, Цуканова ЖВ, Сатышева ИВ. Клинические проявления дисплазии соединительной ткани у беременных с истмико-цервикальной недостаточностью. Бюл. сибирской медицины. 2009; 4(2): 74-76.

139. Кравцова ЮН, Эйныш ЕА. Факторы риска развития преждевременных родов. Актуальные проблемы медицины: матер. итог. научно-практ. конф. (26-27 января 2017) [электронный ресурс] отв. ред.. В.А. Снежицкий. Гродно: ГрГМУ. 2016; 445-448.

140. Красный АМ, Кан НЕ, Тютюнник ВЛ, Ховхаева ПА, Волгина НЕ, Сергунина ОА [и др.]. Окислительный стресс припреэклампсии и при нормальной беременности. Акушерство и гинекология. 2016; 5: 90-93.

141. Кротік ОІ. Профілактика передчасних пологів на тлі істміко-цервікальної недостатності. Дис. на здобуття наук. ступеня к.мед.н., 14.01.01 – акушерство та гінекологія. Київ. 2015; 173.

142. Крыжановский ГН. Некоторые общепатологические и биологические категории, здоровье, болезнь, гомеостаз, саногенез,

адаптация, иммунитет. Новые подходы и определения. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2004; 3: 3-7.

143. Крыжановский ГН. Общая патофизиология нервной системы. М.: Медицина, 1997. 352 с.

144. Кузьмин ВН, Мурриева ГА. Значение полиморфизма и экспрессии генов цитокинов в прогнозировании риска преждевременных родов. Лечащий врач. 2013; 11: 26-29.

145. Кузьмин ВН. Фетоплацентраная недостаточность: проблема современного акушерства. Лечащий врач. 2011; 3: 50-54.

146. Кузьміна ОО. Продукція і рецепція чинників росту в плаценті при фізіологічній вагітності та ускладненої гестозом. Буковинський медичний вісник. 2014; 2: 233-235.

147. Кухарчик ЮВ, Гутикова ЛВ. Современные методы диагностики невынашивания беременности ранних сроков. Журнал ГрГМУ. 2012; 4: 23-25.

148. Кухарчик ЮВ, Гутикова ЛВ. Состояние прооксидантно-антиоксидантной системы у женщин с первым эпизодом невынашивания беременности. Росс. Вестник акушера-гинеколога. 2013; 2: 8-11.

149. Кухарчик ЮВ. Невынашивание беременности ранних сроков: патогенетические аспекты, коррекция и профилактика: автореф. дисс. ... к.мед.н. – 14.010.01 – акушерство и гинекология. – Минск : ГрГМУ. 2013; 27 с.

150. Кухарчик ЮВ. Прогнозирование невынашивания беременности в I триместре. Здоровоохранение. 2013; 2: 50-52.

151. Лахно ИВ, Коровай СВ. Актуальные вопросы прогнозирования и профилактики преждевременных родов. Health of woman. 2020; 1(147): 8–13. doi 10.15574/HW.2020.147.8.

152. Лахно І, Коровай С. Стан автономної нервової регуляції плода у жінок з синдромом «короткої шийки». Репродуктивне здоров'я жінки. 2021; 4: 36–39. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2021.238160>

153. Лебедева ОП, Ивашова ОН, Пахомов СП, Калущий ПВ, Сухих НВ. Невынашивание беременности как проблема иммунного конфликта. Проблемы репродукции. 2014; 6: 88-91.
154. Левкова ЕА, Белоголова ТА, Емельянова ЕБ, Гребеняк ОА . Роль антиспермальных антител при угрозе прерывания беременности. Дальневосточный мед. Журнал. 2004; 3: 46-47.
155. Липатов ИС, Тезиков ЮВ, Есартя МА. Значение биоритмов основных физиологических показателей жизнедеятельности в диагностике угрозы преждевременных родов и оптимизации процессов адаптации у недоношенных новорожденных. Человек и Вселенная. 2005; 1(44): 84-89.
156. Лойко ЕА. Спектрохимическое определение микроэлементов в сыворотке и моче. Лаб. дело. 1997; 7: 403-406.
157. Луценко МТ. Изменение поляризации эритроцитов периферической крови беременных при обострении в третьем триместре гестации герпес-вирусной инфекции. Информатика и системы управления. 2010; 1, 2: 114-115.
158. Макаров ОВ, Волкова ЕВ, Лысюк ЕЮ, Копылова ЮВ. Фетоплацентарный ангиогенез у беременных с плацентарной недостаточностью. Акушерство, гинекология и репродукция. 2013; 3: 13-19.
159. Макаров ОВ, Козлов ПВ, Кузнецов ПА, Копылова ЮВ, Винокурова ИН, Джохадзе ЛС. [и др.]. Роль дисбаланса сосудистых факторов роста в развитии осложненной беременности. Вестник РГМУ. 2014; 4: 34-37.
160. Макацария АД. Антифосфолипидный синдром-иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии. М. : Триада-Х. 2007; 55-112.
161. Макулова МВ. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе гестоза. Журнал акушерства и женских болезней. 2014; LXIII, 6: 44-54.
162. Мальцева ЛИ, Павлова ТВ. Генетические аспекты гестоза. Практическая медицина. 2011; 6(54): 7-12.

163. Мартыненко ПГ, Волков ВГ. Прогнозирование преждевременных родов на основе выявления наиболее значимых факторов риска. Акушерство и гинекология. 2012; 1: 103-107.
164. Медведев БИ, Воропаева ЕЕ, Казачков ЕЛ. Экстрагенитальные заболевания и социальный статус женщин при самопроизвольном аборте. Акушерство и гинекология. 2012; 4(2): 97-102.
165. Меджидова МК, Тютюнник ВЛ, Кан НЕ, Курчакова ТА, Кокоева ДН. Роль синдрома системного воспалительного ответа в развитии преждевременных родов. Проблемы репродукции. 2016; 2: 116-120.
166. Меньшиков ВВ. Унифицированный метод определения гистамина в цельной крови по реакции с ортофталевым альдегидом. Лабораторные методы исследования в клинике. М.: Медицина. 1987; 258-260.
167. Метельская ВА, Гуманова НГ. Оксид азота: роль в регуляции биологических функций, методы определения в крови человека. Лабораторная медицина. 2005; 7: 19-24.
168. Мириманова РП, Демин ЮМ, Торосян ЕА. Особенности сдвигов уровней биогенных моноаминов у женщин с болезнью поликистозных яичников и функциональной гиперпролактинемией. Мед. наука Армении. 1999; 39, 4: 98-105.
169. Михальчук ВН. Трипсиноподобные протеиназы в физиологии и биологии человека. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2008; 4(14): 134-139.
170. Мишунина ТМ. Содержание гамма-аминомасляной кислоты в крови – «периферический индикатор» состояния центральной нейромедиаторной системы. Вопросы медицинской химии. 1998; 44, 6: 511-519.
171. Мишутина АВ, Кравченко ЕН. Роль цитокинов в формировании угрозы прерывания беременности. Актуальные проблемы охраны репродуктивного здоровья семьи. Иваново. 2012; 149-156.

172. Моин ВИ. Простой и специфический метод определения активности глутатионпероксидазы в эритроцитах. Лабораторное дело. 1986;12: 724-727.
173. Мошков КА, Бурмистров СО, Усатенко МС. Активность и содержание церулоплазмينا в крови людей при острой и хронической алкогольной интоксикации. Фармакология и токсикология. 1986; 1: 92-96.
174. Мун СА, Глушков АН, Штернис ТА, Ларин СА, Максимов СА. Регрессионный анализ в медико-биологических исследованиях. Кемерово: Ин-т экологии человека СО РАН. 2012; 110.
175. Мурашко АВ, Файзуллин АЛ, Мурашко ЛЕ. Ангиогенные факторы роста в патогенезе преэклампсии. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2015; 3: 4-7.
176. Нагорная ВФ. Гиперандрогения как причина невынашивания беременности. Акушерство. Гинекология. Генетика. 2015; 2: 12-17.
177. Некрасова ИВ, Ширшев СВ. Женские половые стероидные гормоны в регуляции ферментативной активности нейтрофилов. Доклады академии наук. 2013; 453, 6: 690-693.
178. Нетюхайло ЛГ, Іщейкіна ЛК, Басараб ЯО, Харченко СВ. Сучасні уявлення про NO-регулюючу систему (огляд літератури). Молодий вчений. 2015; 1(16): 156-158.
179. Никитина ИН, Бойчук АВ. Возможности прогнозирования невынашивания беременности при многоплодии с помощью оценки генетических предикторов. Журнал ГрГУ. 2017; 1: 76-79.
180. Николаева АА, Королева СВ, Ашмарин ИП. Взаимодействие систем серотонина и дофамина с системами регуляторных пептидов окситоцина, вазопрессина и пролактина в норме и в период беременности. Вестник РАМН. 2009; 9: 37-43.
181. Олемпиева ЕВ. Биохимические механизмы повреждающего действия активных форм кислорода при беременности. Известия вузов. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. 2009; 6: 57-61.

182. Павлова НГ, Прокопенко ВМ, Парцалис ГК. Значение ферментов глутатионзависимого звена антиоксидантной защиты для прогноза невынашивания беременности. Журнал акушерства и женских болезней. 2010; LIX, 2: 65-68.
183. Пасієшвілі НМ. Вплив інфекційних чинників на рівень перинатальної захворюваності та смертності у недоношених новонароджених. Міжнародний медичний журнал. 2016; 1: 42-48.
184. Пахомова ЖЕ, Комилова МС. Оценка дисфункции эндотелия фетоплацентарного комплекса при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты. Вестник современной клин. медицины. 2016; 9, 1: 51-57.
185. Плотник ВО. Дослідження стану стрес-реалізуючих систем у вагітних з не виношуванням. Запорозький мед. журнал. 2013; 3(78): 54-56.
186. Погорелова ТН, Гунько ВО, Линде ВА. Дисбаланс системы глутамин-глутаминовая кислота в плаценте и околоплодных водах при плацентраной недостаточности. Биомедицинская химия. 2014; 60, 5: 596-601.
187. Подковкин ВГ, Иванов ДГ. Изменение показателей обмена коллагена при эмоциональном стрессе. Вестник ОГУ. 2010; 2(108): 124-128.
188. Подольский ВВ, Подольский ВлВ, Святая ОП. Мониторинг состояния плода у беременных с угрозой преждевременных родов и выбор адекватной тактики лечения. Здоровье женщины. 2013; 7(83): 66-71.
189. Подольський ВВ. Стан репродуктивного здоров'я у жінок з порушенням вегетативного гомеостазу. Здоровье женщины. 2013; 9(85): 139-142.
190. Покровский ВИ, Виноградов НА. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства. Терапевтический архив. 2005; 1: 82-87.
191. Порван АП, Бых АИ, Рак ЛИ, Высоцкая ЕВ. Использование дискриминантного анализа для диагностики хронической сердечной

недостаточности у подростков. Вестник национального технического ун-та «ХПИ». 2010; 31: 16-22.

192. Похилько ВІ, Траверсе ГМ, Цвіренко СМ, Жук ЛА, Оскоменко ММ. Передчасно народжені діти: сучасний погляд на постнатальну адаптацію та стан здоров'я у ранньому віці. Вісник проблем біології і медицини. 2016; 1, 2(127): 22-27.

193. Прокопенко ВМ, Арутюнян АВ, Кузьминых ТУ. Свободнорадикальное окисление в тканях последа при недоношенной беременности. Вопр. мед. химии. 1995; 41, 3: 53-56.

194. Прокопенко ВМ, Павлова НГ, Арутюнян АВ. Прооксидантная и антиоксидантная системы в митохондриях плаценты при её дисфункции. Журнал акушерства и женских болезней. 2010; LIX, 5: 56-62.

195. Психосоматические расстройства в практике терапевта / В. А. Винокур, В. Б. Гриневич, И. Г. Ильяшевич и др. - СПб. : СпецЛит, 2008. - 335 с.

196. Раджабова ШШ, Черкесова АУ, Аскерханова ЭР, Черкесова ДИ. Состояние окислительно-антиоксидантной системы у женщин с невынашиванием беременности инфекционного генеза. Росс. вестник акушера-гинеколога. 2013; 13, 5: 4-7.

197. Радзинский ВЕ, Димитрова ВИ, Майскова ВЮ. Неразвивающаяся беременность. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009; 196.

198. Радзинский ВЕ, Костин ИН, Лаврова НЮ. Интранатальные факторы риска и неонатальные исходы. Вестник новых медицинских технологий. 2010; 4, VII: 73-75.

199. Радиш ТВ, Чернишов ВП. Імунопатофізіологічні особливості перебігу ранньої вагітності у жінок зі звичним невиношуванням. Фізіологічний журнал. 2005; 51, 2: 65-72.

200. Рассказова ЕИ. Психологические и поведенческие факторы ипохондрических расстройств. Вестник Московского университета. Серия 14: психология. 2013; 3: 83-10.

201. ТА, Лазуко СС. Влияние индуцибельной NO-синтазы и оксида азота в сыворотке крови беременных с артериальной гипертензией на состояние плодового кровотока. Проблемы репродукции. 2015; 5: 127-131.
202. Романенко ТГ. Плацентарна дисфункція як предиктор невиношування вагітності. Репродуктивна ендокринологія. 2017; 1: 77-82.
203. Романенко ТГ, Кротик ОІ. Клінічна ефективність профілактики акушерських та перинатальних ускладнень на тлі істміко-цервікальної недостатності. Здоров'я жінчини. 2015; 2: 59-61.
204. Савичева АМ, Шипицына ЕВ. Перинатальные инфекции: проблемы и пути решения. Акушерство и гинекология. 2009; 3: 33-38.
205. Савченко ТН, Пухальский АЛ, Шмарина ГВ, Точиева ОВ. Цитокины и нейтрофильная эластаза при невынашивании беременности и генитальном кандидозе. Рос.мед.журн. 2009; 3: 20-23.
206. Селина НВ, Карахалис ЛЮ, Андреева МД, Томашевский ДВ. Преждевременное излитие околоплодных вод при недоношенной беременности. Проблемы репродукции. 2012; 4: 89-91.
207. Семенов ЮА, Чулков ВС, Москвичева МГ, Сахарова ВВ. Факторы риска преждевременных родов. Сиб. мед. Журнал. 2015; 6: 29-33.
208. Семенова МВ, Набеева ДА. Психологические особенности и состояние здоровья беременных женщин, угрожаемых на преждевременные роды. Современные проблемы науки и образования. 2015; 3: 66-72.
209. Семенюченко ИИ. Система гистамин-гистаминаза при нормальной беременности, в родах и при некоторых аномалиях родовой деятельности. Акушерство и гинекология. 1975; 1: 44-48.
210. Серов ВН, Сухорукова ОИ. Преждевременные роды. Диагностика и терапия. Медицинский сонет. 2014; 9: 50-52.
211. Сидельникова ВМ, Сухих ГТ. Невынашивание беременности: руководство для практикующих врачей. М.: ООО «Медицинское информационное агентство». 2011; 536 с.

212. Сидельникова ВМ. Инфекции как фактор риска невынашивания беременности. Гинекология. 2008; 10(5): 2-7.
213. Сидельникова ВМ. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок. М.: ГЭОТАР- Медиа. 2006; 447 с.
214. Сидельникова ВМ. Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х. 2005; 303 с.
215. Сидорова ИС, Макаров ИО. Течение и ведение беременности по триместрам. М.: ООО «Мединформагентство». 2007; 304 с.
216. Симрок ВВ, Слепичко ЮН, Аверина АА. Гестационные осложнения у женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза. Український медичний альманах. 2011; 14, 5: 176-178.
217. Синаташвили КТ, Полянчикова ОЛ. Закономерности нарушения метаболических процессов у беременных при угрозе и преждевременных родах, их коррекция. Журн. научных статей. Здоровье и образование в XXI веке. Матер. VIII Междунар. конф.: Здоровье и образование в XXI веке; концепции болезней цивилизации. 2007; 9, 2: 207.
218. Синаташвили КТ. Клинико-лабораторные критерии диагностики, прогнозирования преждевременных родов и перинатальных исходов. Автореферат дисс... к.мед.н. – 14.01.01 – акушерство и гинекология, М. 2010; 23 с.
219. Скоромец АА. Соматоневрология : руководство для врачей. СПб: СпецЛит, 2009. 655 с.
220. Славин МБ. Методы системного анализа в медицинских исследованиях. М. : Медицина, 1989. 304 с.
221. Слипченко АФ. Современные аспекты ультразвуковой диагностики многоплодной беременности. Акушерство и гинекология. 2013; 8: 12-15.
222. Соловова ЛД. Комплексный подход к лечению угрожающего прерывания беременности с ретрохориальными гематомами: дисс...

канд..мед.наук. Гос. бюджетное образовательное учреждение высшего проф. образования «Самарский гос. мед. ун-т» МЗ РФ, Самара. 2014; 187 с.

223. Соснова ЕА, Болевич СБ, Покаленьева МШ. Патофизиологическая роль свободнорадикальных процессов при невынашивании беременности Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2016; 3(3): 136-140.

224. Состояние эластаза-ингибиторной системы у детей в норме и при отдельных патологических состояниях : монография / Н. С. Парамонова, Л. Н. Гурина, О. А. Волкова и др. - Гродно : ГрГМУ, 2017. - 132 с.

225. Сосюка ВГ. Оценка взаимодействия симпато-адреналовой системы и психоэмоционального состояния беременных. Запорожский медицинский журнал. 2015; 1(88): 66-69.

226. Сотникова ЛГ, Сидоров НМ, Кондратьева ЛТ. О роли иммунологического компонента в возникновении родов. Акушерство и гинекология. 1975; 1: 23-28.

227. Сотникова НЮ, Борзова НЮ, Крошкина НВ, Читава ИГ. Способ прогнозирования исхода беременности при угрожающих преждевременных родах: пат. 2437097 РФ: МПК G01N33 / 49 (2006.01); заявитель и патентообладатель: Федеральное государственное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В. Н. Городкова». – № 2000131736/09; заявл. 21.05.10; опубл. 20.12.2011, Бюл. № 35. – 6 с.

228. Спиридонова НВ, Гусякова ОА, Мелешкина ОИ, Мелкадзе ЕВ, Мелешкина ОИ. Метаболические аспекты невынашивания беременности у женщин с синдромом потери плода. Астраханский медицинский журнал. 2011; 6, 3: 247-249.

229. Старостина ТА, Демидова ЕМ, Анкирская АС. Современные вопросы патогенеза и терапии невынашивания беременности. Акушерство и гинекология. 2013; 5: 59-61.

230. Стрельцова ВЛ, Падруль ММ. Теория адаптационных реакций в акушерстве. Пермский мед. журнал. 2012; XXIX, 6: 111-120.
231. Сухих ГТ, Ванько ЛВ. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности. Акушерство и гинекология. 2012; 1: 128-136.
232. Сухорукова ОИ. Профилактика преждевременных родов: факторы риска. Проблемы репродукции. 2012; 6: 74-78.
233. Тажетдинов ЕХ, Гагаев ЧГ, Бондаренко ВН, Гаранина ОС. Современные перинатальные технологии при преждевременных родах. Вестник Рос. ун-та дружбы народов. 2012; 5: 458-462.
234. Тетелютина ФК, Бадриева ЮН, Сушенцова ТВ, Лагутко НН, Фазлеева СР. Особенности метаболизма соединительной ткани у беременных с пролапсом митрального клапана. Современные проблемы науки и образования. 2015; 4: 78-83.
235. Токтоматова АН, Атыканов АО. Фосфолипидная структура клеточных мембран при привычном невынашивании беременности у женщин. Вестник КРСУ. 2013; 13, 11: 156-158.
236. Тортладзе МЛ, Кинтрая НП, Паркаули МГ, Саникидзе ТВ. Активность антиоксидантных ферментов крови при физиологически протекающей и осложненной преэклампсией беременности. Медицинские новости Грузии. 2013; 2(215): 12-16.
237. Тоточина НЭ, Бекетова НА, Коновалова ЛС, Переверзева ОГ, Мурашко АВ, Конь ИЯ. Влияние витаминной обеспеченности на течение беременности. Вопросы детской диетологии. 2011; 9(3): 43-46.
238. Трифонова ЕА, Ганьжа ОА, Габидулина ТВ, Степанов ВА. Роль генов ангиогенеза и эндотелиальной дисфункции в формировании структуры наследственной предрасположенности к привычному невынашиванию беременности. Медицинская генетика. 2018; 17(3): 34-42.

239. Федорова ТН, Коршунова ТС, Ларский ЭГ. Реакции с тиобарбитуровой кислотой для определения малонового диальдегида крови методом флюориметрии. Лабораторное дело. 1983; 3: 25-28.

240. Федотовская ОИ. Оптимизация акушерской тактики при преждевременных родах – роль клинических и молекулярно-генетических факторов. – Автореферат дисс. к.мед.н., 14.01.01 – акушерство и гинекология. М. 2014; 18 с.

241. Фириченко СВ, Манухин ИБ, Минкина ГН, Алиева МИ. Эксцизионное лечение цервикальной интраэпителиальной неоплазии и риск преждевременных родов. Проблемы репродукции. 2012; 4: 95-99.

242. Фомина МП, Дивакова ТС, Ржеусская ЛД. Эндотелиальная дисфункция и баланс ангиогенных факторов у беременных с плацентарными нарушениями. Медицинские новости. 2014; 3: 63-67.

243. Фомочкина ИИ, Кубышкин АВ. Патогенетическое значение протеиназно-ингибиторной системы в развитии локальной и системной патологии. Патология. 2012; 2(25): 50-54.

244. Фролов АЛ, Кулавский ВА, Канева ФМ, Гильманов АЖ. Генетические факторы тромбофилии и состояние системы гемостаза у женщин, перенесших неразвивающуюся беременность. Росс. вестник акушера-гинеколога. 2014; 4: 24-28.

245. Фролова ОГ, Дурасова НА. Медико-социальные аспекты преждевременных родов. Акушерство и гинекология. 2008; 3: 48-50.

246. Фурс ВВ, Дорошенко ЕМ. Некоторые показатели обмена триптофана при физиологически протекающей беременности. Журнал ГрГМУ. 2011; 4: 36-38.

247. Фурс ВВ. Роль биогенных аминов при беременности, осложненной плацентарной недостаточностью. Журнал ГрГМУ. 2010; 4: 12-16.

248. Хапова ТВ, Оленев АС, Выхристюк ЮВ. Преждевременные роды. Факторы риска, прогнозирование. Вестник РУДН. Сенрия: Медицина. 2016; 2: 208-211.
249. Харман ГГ. Современный факторный анализ. пер. с англ. – М. : Статистика. 1972; 486 с.
250. Хисматуллина ЗН. Биохимические изменения соединительной ткани при старении и других патологических процессах. Вестник технологического университета. 2012; 15, 8: 237-244.
251. Хлыбова СВ, Циркин ВИ. Содержание свободных аминокислот при физиологическом течении гестационного процесса и ряде акушерских осложнений. Мед. альманах. 2008; 5: 68-71.
252. Хлыбова СВ. Симпатическая активность по данным кардиоинтервалографии у женщин с физиологическим и осложненным течением беременности. Росс. вестник акушерства и гинекологии. 2007; 1, 7: 7-10.
253. Ходжаева ЗС, Мусиенко ЕВ. Клинико-патогенетическое обоснование исследования секреции ангиогенных факторов в лютеиновую фазу менструального цикла у женщин с повторными ранними потерями беременности в анамнезе. Акушерство и гинекология. 2011; 8: 61-65.
254. Хохлов ВП, Протопопова НВ, Малышев ВВ. Анализ медленноволновой активности головного мозга у беременных с высоким уровнем акушерского риска. Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. 2005; 5(43): 110-115.
255. Циркин ВИ, Дворянский СА. Сократительная деятельность матки (механизмы регуляции). Киров. 1997; 270 с.
256. Циркин ВИ, Хлыбова СВ. Роль гистамина в репродукции (обзор литературы). Вятский мед. вестник. 2006; 3-4: 62-67.
257. Цыбульская ОВ, Бурова НА, Жаркин НА. Адаптационный потенциал пациненок с синдромом потери плода. Вестник ВОЛГМУ. 2012; 1(41): 81-84.

258. Чайка ВК, Иотенко БА, Демина ТН. Алгоритм обследования и реабилитации пациенток с невынашиванием беременности и ассоциированной инфекцией на этапе планирования беременности. Сборник статей и клинических исследований. 2010; 24-25.

259. Чеботарева ЮЮ, Овсянников ВГ, Хутиева МЯ. Патофизиологические особенности течения беременности и родов в позднем репродуктивном периоде (обзор литературы). Мед вестник Юга России. 2013; 3: 20-23. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2013-3-20-23>

260. Чернеховская НЕ, Шишло ВК, Поваляев АВ, Шевхужев ЗА. Коррекция микроциркуляции в клинической практике. Москва: Бином, 2013. 208 с.

261. Чулков ВС, Синицын СП, Вереина НК. Течение беременности и родов, показатели гемостаза у женщин с избыточной массой тела и ожирением. Акушерство и гинекология. 2011; 1: 22-26.

262. Чурилина АВ, Москалюк ОН. Нарушение метаболизма соединительной ткани при некоторых патологических состояниях у детей Здоровье ребенка. 2006; 1: 122-126.

263. Шалина РИ, Херсонская ЕБ, Карачунская ЕМ, Виркерман АЛ. Преждевременные роды и перинатальные исходы. Акушерство и гинекология. 2003; 2: 21-25

264. Шараев ПН. Метод определения свободного и связанного оксипролина в сыворотке крови. Лабораторное дело. 1981; 5: 284-285.

265. Шевелькова АА, Айламазян ЭК, Евсюкова ИИ. Особенности окислительной модификации белков и функционального состояния эритроцитов при беременности, осложненной хронической плацентарной недостаточностью. Журнал акушерства и женских болезней. 2015; LXIV, 5: 62-68.

266. Шевченко АО, Любомирська КС, Кирилюк ОД. Невиношування вагітності: акцент на чинники ризику, патогенез та прогнозування.

Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2016; 10, 2-3: 58-63.

267. Шевченко ЛА, Боброва ВИ. Перинатальные моторные синдромы и их терапевтическая коррекция: монография для врачей неонатологов, педиатров, неврологов, семейных врачей, врачей-интернов, студентов высш. мед. учеб. заведений. Запорожье; Киев. 2017; 157 с.

268. Шестопапов АВ, Шульга АС, Александрова АА, Ставиский ИМ, Рымашевский АН, Шкурят ТП. Показатели метаболизма коллагена I типа в крови женщин при различных вариантах течения беременности. Фундаментальные исследования. 2012; 22: 393-398.

269. Шорников АИ, Меркулова ЛМ, Стоменская ИС. Эндогенный гепарин и биогенные амины в структурах периферической крови при физиологической беременности. Достижения и инновации в современной морфологии: сб. тр. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 115-летию со дня рожд. акад. Д. М. Голуба. - Минск : БГМУ. 2016; 2: 232-235.

270. Шур ВЮ, Тризно НН. Адаптивное значение серотонинергической модуляции клеточных метаболических процессов. Астраханский медицинский журнал. 2013; 8, 3: 97-103.

271. Щербаков АЮ, Чен Шуи, Щербаков ВЮ. Патогенетические особенности невынашивания беременности с исходом в неразвивающуюся беременность. Международный мед. журнал. 2008; 3: 49-51.

272. Щербина НА, Бородай ИС, Альмарадат МСН. Иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности при истмико-цервикальной недостаточности. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2015; V, 1(5): 79-80.

273. Яковлева НЮ, Хазова ЕЛ, Васильева ЕЮ, Зазерская ИЕ. Соотношение ангиогенных и антиангиогенных факторов при преэклампсии. Артериальная гипертензия. 2016; 22(5): 488-494.

274. Abdel-Raoufabdel-Aziz Afifi R, Ali DK, Talkhan HM. Pregnancy outcome and the effect of maternal nutritional status. *J. Egypt. Soc. Parasitol.* 2013; 43(1): 125-132.
275. Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ, Shaman A, Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2012; 10: 49.
276. Agarwal S, Agarwal A, Joon P, Saraswat S, Chandak S. Fetal adrenal gland biometry and cervical elastography as predictors of preterm birth: A comparative study. *Ultrasound.* 2018; 26: 54–62.
277. Anderson ME. Determination of glutathione and glutathione sulfide in biological samples. *Methods Enzymol.* 1985; 113: 548-555.
278. Aouache R, Biquard L, Vaiman D, Miralles F. Oxidative stress in preeclampsia and placental diseases. *International Journal of Molecular Sciences.* 2018; 19: 1-29.
279. Aplin JD, Ruane PT. Embryo-epithelium interactions during implantation at a glance. *J Cell Sci.* 2017; 130(1):15-22. doi: 10.1242/jcs.175943.
280. Arbyn M, Kyrgiou M. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: metaanalysis. *B.M.J.* 2008; 337: 1284.
281. Baban RS. Oxidative stress in recurrent pregnancy loss women. *Saudi medical journal.* 2010; 31(7): 759-763.
282. Behar J, Andreotti F, Zaunseder S et al. A practical guide to non-invasive foetal electrocardiogram extraction and analysis. *Physiol meas.* 2016; 37: R1- R35
283. Berghella V, Ciardulli A, Rust OA, To M, Otsuki K, Althuisius S, [et al.] Cerclage for sonographic short cervix in singleton gestations without prior spontaneous preterm birth: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017; 50(5): 569-577.

284. Berghella V, Saccone G. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 25;9:CD007235. doi: 10.1002/14651858.CD007235.pub4
285. Berghella V, Saccone G. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 29; 7: CD006843. doi: 10.1002/14651858.CD006843.pub3.
286. Bevis KS, Biggio JR. Cervical conization and the risk of preterm delivery. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011; 205, 1: 19-27.
287. Bezold KY, Karjalainen MK, Hallman M, Teramo K, Muglia LJ. The genomics of preterm birth: from animal models to human studies. *Genome Med.* 2013; 5(4).
288. Biondi C, Pavan B, Lunghhi L. The role and modulation of the oxidative balance in pregnancy. *Curr. Pharm. Des.* 2007; 87: 245-313.
289. Boots C, Stephenson MD. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review. *Semin. Reprod. Med.* 2011; 29: 507-513.
290. Borrás D, Perales-Puchalt A, Ruiz Sacedón N, Perales A. Angiogenic growth factors in maternal and fetal serum in pregnancies complicated with intrauterine growth restriction. *J Obstet Gynaecol.* 2014 Apr;34(3):218-20. doi: 10.3109/01443615.2013.834304.
291. Borroni EM, Bonecchi R, Buracchi C, Savino B, Mantovani A, Locati M. Chemokine decoy receptors: new players in reproductive immunology. *Immunol. Invest.* 2008; 37(5): 483-497.
292. Borutaite V, Matthias A, Harris H, Moncada S, Brown GC. Reversible inhibition of cellular respiration by nitric oxide in vascular inflammation. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001; 281(6): 2256-2260.
293. Braeken M. Psychological functioning and the autonomic nervous system during pregnancy: impact on mother and child. Haverlee: Procopia, 2014. 173 p.

294. Brew O, Lakasing L, Sullivan M. Differential activity of histidine decarboxylase in normal and pre-eclamptic placentae. *Placenta*. 2007; 28: 585-587.
295. Brew O, Sullivan MNF. The links between maternal histamine levels and complications of human pregnancy. *Journal of Reproductive immunology*. 2006; 72: 94-107.
296. Bruijn M, Vis JY, Wilms FF, Oudijk MA, Kwee A, Porath MM [et al.]. Quantitative fetal fibronectin testing in combination with cervical length measurement in the prediction of spontaneous preterm delivery in symptomatic women. *BJOG*. 2016. Vol. 123. P. 1965-1971
297. Burdon C, Mann C, Cindrova-Davies T, Ferguson-Smith AC, Burton GJ. Oxidative stress and the induction of cyclooxygenase enzymes and apoptosis in the murine placenta. *Placenta*. 2007; 28, 7: 724-733.
298. Care A, Jackson R, O'Brien E, Leigh S, Cornforth C, Haycox A [et al.]. Cervical cerclage, pessary, or vaginal progesterone in high-risk pregnant women with short cervix: a randomized feasibility study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019; 34(1): 1-9. doi: 10.1080/14767058.2019.1588245
299. Carmona F, Gomes C, Trolin G. Purification of GABA on small columns of Dowex 50 W; combination with a method for separation of biogenic amines. *Acta Pharmacol. Toxicol*. 1980; 46: 235-240.
300. Cauci S, Culhane JF. High sialidase levels increase preterm birth risk among women who are bacterial vaginosis-positive in early gestation. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2011; 2: 142.
301. Caughey AB, Zupancic JA, Greenberg JM, Garfield SS, Thung SF, Iams JD. Clinical and cost impact analysis of a novel prognostic test for early detection of preterm birth. *AJP Rep*. 2016; 6: e407-e416
302. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health*. 2019 Jan;7(1):e37-e46. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30451-0

303. Cindrova-Davies T. Gabor Than Award Lecture 2008: pre-eclampsia - from placental oxidative stress to maternal endothelial dysfunction. *Placenta*. 2009; 30: 55-65.
304. Comba C, Bastu E, Dural O, Yasa C, Keskin G, Ozsurmeli M, Buyru F, Serdaroglu H. Role of inflammatory mediators in patients with recurrent pregnancy loss. *Fertility and sterility*. 2015; 104(6): 1467-1474.
305. Conde-Agudelo A, Romero R. Cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein- 1 test for the prediction of preterm birth: A systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214:57-73.
306. Cordeaux Y, Pasupathy D, Bacon J, Charnock-Jones DS, Smith GC. Characterization of serotonin receptors in pregnant human myometrium. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2009; 328, 3: 682-691.
307. Daher S, Mattar R, Gueuvoghlanian-Silva BY, Torloni MR. Genetic Polymorphisms and Recurrent Spontaneous Abortions: An Overview of Current Knowledge. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2012; 67(4): 341-347.
308. Damodarasamy M, Vernon RB, Chan CK, Plymate SR, Wight TN, Reed MJ. Hyaluronan in aged collagen matrix increases prostate epithelial cell proliferation. *In Vitro Cellullar and Developmental Bioljgy*. 2015; 51(1): 50-58.
309. Di Renzo GC, Cabero Roura L, Facchinetti F, Helmer H, Hubinont C, Jacobsson B, [et al.]. Preterm labor and birth management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017; 30(17): 2011-2030. doi: 10.1080/14767058.2017.1323860
310. Di Renzo GC, Giardina I, Rosati A, Clerici G, Torricelli M, Petraglia F [et al.] Maternal risk factors for preterm birth: A country-based population analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011; 159: 342-346.
311. Dinarello C. The IL-1 family and inflammatory diseases. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2002; 20(1): 170-177.
312. D'Ippolito S, Gasbarrini A, Castellani R, Rocchetti S, Sisti LG, Scambia G, Di Simone N. Human leukocyte antigen (HLA) DQ2/DQ8 prevalence in recurrent pregnancy loss women. *Autoimmunity reviews*. 2016; 15(7): 638-643.

313. Dube F, Amireault P. Local serotonergic signaling in mammalian follicles, oocytes and early embryos. *Life Sci.* 2007; 81(25-26): 1627-1637.
314. Dutta UR, Rajitha P, Pidugu VK, Dalal AB. Cytogenetic abnormalities in 1162 couples with recurrent miscarriages in Southern region of India: report and review. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics.* 2011; 28(2): 145-149.
315. Ehsanipoor RM, Swank ML, Jwa SC, Wing DA, Tarabulsi G, Blakemore KJ. Placental α -microglobulin-1 in vaginal secretions of women with evidence of preterm labor. *Am J Perinatol.* 2016; 33:208-213.
316. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial Dysfunction. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2004; 15(8): 1983-1992.
317. Evans RW, Powers RW, Ness RB, Cropcho LJ, Daftary AR, Harger GF, [et al.] Maternal and fetal amino acid concentrations and fetal outcomes during pre-eclampsia. *Reproduction.* 2003; 125(6): 785-790.
318. Forbes K, Westwood M. Maternal growth factor regulation of human placental development and fetal growth. *J. Endocrinol.* 2010; 207(1): 1-16.
319. Fox NS, Gupta S, Lam-Rachlin J, Rebarber A, Klauser CK, Saltzman DH. Cervical pessary and vaginal progesterone in twin pregnancies with a short cervix. *Obstet Gynecol.* 2016;127(4):625-30.
320. Frey HA, Stout MJ, Pearson LN, Tuuli MG, Cahill AG, Strauss JF 3rd, [et al.]. Genetic variation associated with preterm birth in African-American woman. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016; 215 (2): 235-243.
321. Frise CI, Williamson C. Endocrine disease in pregnancy. *Clinical Medicine.* 2013; 13, 2: 176-181.
322. Forstermann U, Sessa W. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 829-837.
323. Gao Y, Wang PL. Increased CD56(+) NK cells and enhanced Th1 responses in human unexplained recurrent spontaneous abortion. *Genetics and molecular research.* 2015; 14(4): 18103-18109.

324. Ghneim HK, Alshebly MM. Biochemical markers of oxidative stress in Saudi women with recurrent miscarriage. *J. Korean Med. Sci.* 2016; 31: 98-105.
325. Gimovsky AC, Suhag A, Roman A, Rochelson BL, Berghella V. Pessary versus cerclage versus expectant management for cervical dilation with visible membranes in the second trimester. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(9):1363-6.
326. Godber B, Doel JJ, Sapkota GP, Blake DR, Stevens CR, Eisenthal R, Harrison R. Reduction of nitrite to nitric oxide catalyzed by xanthine oxidoreductase. *J. Biol. Chem.* 2000; 275: 7757-7763.
327. Goldenberg RL, Gravett MG, Iams JD, Papageorghiou AT, Waller SA, Kramer M, [et al.]. The preterm birth syndrome: issues to consider in creating a classification system. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012; 206: 113-118.
328. Gomez LM, Sammel MD, Elovitz MA, Elovitz MA, Baldwin DA, Jeffcoat MK, [et al.]. Evidence of a gene-environment interaction that predisposes to spontaneous preterm birth: a role for asymptomatic bacterial vaginosis and DNA variants in genes that control the inflammatory response. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010; 202: 386-393.
329. Goncalves RO, Santos WV, Sarno M, Cerqueira BAV, Gonçalves MS, Costa OLN Chromosomal abnormalities in couples with recurrent first trimester abortions. *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia.* 2014; 36(3): 113-117.
330. Gravett MG, Rubens CE, Nunes TM. Global report on preterm birth and stillbirth (2 of 7): discovery science. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2010; 10, 1: 52.
331. Guidelines for perinatal care. American Academy of Pediatrics and the American College of Obstetricians and Gynecologists (7th ed.). 2012; 580.
332. Haider BA, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2012; 11: 116.

333. Hoyer D, Zebrowski J, Cysarz D, Gonçalves H, Pytlik A, Amorim-Costa C, [et al.] Monitoring fetal maturation-objectives, techniques and indices of autonomic function. *Physiol Meas.* 2017; 38: 61-88
334. Ip M, Peyman E, Lohsoonthorn V, Williams MA. A case-control study of preterm delivery risk factors according to clinical subtypes and severity. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2010; 36(1): 34-44.
335. Jain A. Endothelin-1: a key pathological factor in pre-eclampsia? *Reprod. Biomed. Online.* 2012; 25(5): 443-449.
336. Jarde A, Lutsiv O, Park CK, Beyene J, Dodd JM, Barrett J, [et al.] Effectiveness of progesterone, cerclage and pessary for preventing preterm birth in singleton pregnancies: a systematic review and network meta-analysis. *BJOG.* 2017. Vol. 124, No 8. P. 1176-1189. doi: 10.1111/1471-0528.14624
337. Jauniaux E, Burton GJ. The role of oxidative stress in placental-related diseases of pregnancy. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 2016; 45(8): 775-785.
338. Jauniaux E, Poston L, Burton GJ. Placental-related diseases of pregnancy: involvement of oxidative stress and implications in human evolution. *Hum. Reprod.* 2006; 12(6): 747-755.
339. Jones NM, Holzman C, Friderici KH, Jernigan K, Chung H, Wirth J, Fisher R. Interplay of cytokine polymorphisms and bacterial vaginosis in the etiology of preterm delivery. *J. Reprod. Immunol.* 2010; 87(1-2): 82-89.
340. Jong PG, Goddijn M, Middeldorp S. Testing for inherited thrombophilia in recurrent. *Semin. Reprod. Med.* 2011; 29(6): 540-547.
341. Joo JG, Csaba A, Szigeti Z, Riquo JJr. Spontaneous abortion in multiple pregnancy: focus on fetal pathology. *Pathol. Res. Pract.* 2012; 208(8): 458-461.
342. Kalra SK, Molinaro TA. The association of in vitro fertilization and perinatal morbidity. *Semin. Reprod. Med.* 2008; 26: 423-435.
343. Ke RW. Endocrine basis for recurrent pregnancy loss. *Obstet. and gynecol. clinics of North America.* 2014; 41(1): 103-112.

344. Kent AL, Wright IM, Abdel-Latif ME. Mortality and adverse neurologic outcomes are greater in preterm male infants. *Pediatrics*. 2012; 129: 124-131.
345. Kietadisorn R, Juni Rio P, Moens AnL. Tackling endothelial dysfunction by modulating NOS uncoupling: new insights into its pathogenesis and therapeutic possibilities. *Am. Endocrinology and Metabolism*. 2012; 302(5): 481-495.
346. Kolte AM, Olsen LR, Mikkelsen EM, Christiansen OB, Nielsen HS.. Depression and emotional stress is highly prevalent among women with recurrent pregnancy loss. *Human reproduction*. 2015; 30(4): 777-782.
347. Korb D, Marzouk P, Deu J, Oury J-F, Sibony O. Effectiveness of elective cervical cerclage according to obstetric history. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2017; 46(1): 53-59.
348. Korovay S, Stetsenko S., Bondareva A. Antioxidant protection status and lipoperoxidation processes in women with premature birth in different terms of gestation. *Georgian medical news*. 2019; 2(287): 20-25.
349. Korovay S. Evaluation of serotonin and hystamine exchange in women with premature in different terms of gestation. *Galician medical journal*. 2018; 25 (2), E201829. DOI 10.21802/gmj.2018.2.9.
350. Korovay S. The features of the women's simpathoadrenal system functional state with risk of early pregnancy termination. *Georgian medical news*. 2018; 5(278): 34-38..
351. Korovay SV, Stetsenko SO, Bondareva AV. The "Proteinases – inhibitors of proteinases" system's activity in women with prevention of pregnancy in early and long term. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2018; 3, 7(16): 112-116.
352. Krieg S, Westphal L. Westphal, immune function and recurrent pregnancy loss. *Seminars in reproductive medicine*. 2015; 33(4): 305-312.

353. Krukier YY, Pogorelova TN, Orlov VY. Production and reception of growth factors in the placenta during physiological and gestosis complicated pregnancy. *Biochemistry*. 2007; 1(3): 267-269.
354. Kukharchik J, Gutikova L. Serotonin and products of its degradation as predictor of no carrying pregnancy in the I trimester. The 20th international Scientific Conference 19-21 april 2012: abstr. Book. Gdansk. 2012; 64.
355. Kurbat MN. Metabolism of amino acids in the brain. *Neurochemical Journal*. 2009; 3, 1: 23-28.
356. 356 J, Bao S, Lee SK, Kim JW, Gilman-Sachs A. Immunological modes of pregnancy loss: inflammation, immune effectors, and stress. *Am. J. of Reproductive Immunology*. 2014; 72(2): 129-140.
357. Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? *Circulation*. 2004; 109, II: 27-33.
358. Larsen EC, Christiansen OB, Kolte AM, Macklon N. New insights into mechanisms behind miscarriage. *BMC Medicine*. 2013; 11: 154.
359. Lee SE, Kim SC, Kim KH, Yoon MS, Eo WK, Kim A, Kim YO. Detection of angiogenic factors in midtrimester amniotic fluid and the prediction of preterm birth. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2016; 55(4): 539-544. doi: 10.1016/j.tjog.2015.04.007
360. Lee SK, Na BJ, Kim JY, Hur SE, Lee M, Gilman-Sachs A [et al.]. Determination of clinical cellular immune markers in women with recurrent pregnancy loss. *Am. J. of Reproductive Immunology*. 2013; 70(5): 398-411.
361. Manuck TA. The genomics of prematurity in an era of more precise clinical phenotyping: a review. *Semin. Fetal. Neonatal. Med*. 2016; 21(2): 89-93.
362. Marquard K, Westphal LM, Milki AA, Lathi RB. Etiology of recurrent pregnancy loss in women over the age of 35 years. *Fertility and sterility*. 2010; 94(4): 1473-1477.
363. Marzinzing M, Nussler AK, Stadler J. Improved methods end products of nitric oxide in biological fluids: nitrites, nitrates and S-nitrosotriols. *Nitric oxide*. 1997; 1: 177-189.

364. Mayor S. Progesterone supplements do not reduce risk of recurrent miscarriage, study shows. *BMJ*. 2015; 351: 6359.
365. Menon R, Fortunato SJ, Williams SM, Edwards D.R. Association of genetic variants, ethnicity and preterm birth with amniotic fluid cytokine concentrations. *Ann. Hum. Genet.* 2010; 74: 165-183.
366. Menon R, Merialdi M, Betran AP, Dolan S, Jiang L, Fortunato SJ, [et al.]. Analysis of association between maternal tumor necrosis factor- α promoter polymorphism (–308), tumor necrosis factor concentration, and preterm birth. *J. Obstet. Gynecol.* 2006; 195(5): 1240-1248.
367. Menon R. Oxidative stress damage as a detrimental factor in preterm birth pathology. *Front. Immunol.* 2014; 5: 567. doi: 10.3389/fimmu.2014.00567.
368. Menon R. Preterm birth: a global burden on maternal and child health. *Pathog. Glob. Health.* 2012; 106, 3: 139-140.
369. Metwally M, Saravelos SN, Ledger WL, Li TC. Body mass index and risk of miscarriage in women with recurrent miscarriage. *Fertil. Steril.* 2010; 94: 290-295.
370. Mevorach-Zussman N, Bolotin A, Shalev H. Anxiety and deterioration of quality of life factors associated with recurrent miscarriage in an observational study. *J. Med. Perinat.* 2012; 40(5): 495-501.
371. Moshage H, Kok B, Huizenga JR, Jansen PL. Nitrite and nitrate determinations in plasma: a critical evaluation. *Clin. Chem.* 1995; 41(6): 892-896.
372. Motha MB, Palihawadana TS, Perry DJ. Recurrent pregnancy loss and thrombophilia. *The Ceylon medical journal.* 2014; 59(1): 1-3.
373. Muglia LJ, Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 529-535.
374. Mukhopadhyaya N, Arulkumaran S. Reproductive outcomes after in-vitro fertilization. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2007; 19: 113-119.
375. Nadeau-Vallee M, Obari D, Quiniou C, Lubell WD, Olson DM, Girard S, Chemtob S. A critical role of interleukin-1 in preterm labor. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2016; 28: 37-51.

376. Nakai A, Taniuchi Y, Miyake H, Nakai M, Yokota A, Takeshita T. Increased level of granulocyte elastase in cervical secretion is an independent predictive factor for preterm delivery. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2005; 60(2): 87-91.
377. Newburn-Cook CV, Onyskiw JE. Is older maternal age a risk factor for preterm birth and fetal growth restriction? A systematic review. *Health Care Women Int.* 2015; 26, 9: 852-875.
378. Nigro G, Mazzocco M, Mattia E, Di Renzo GC, Carta G, Anceschi MM. Role of infections in recurrent spontaneous abortion. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2011; 24: 983-989.
379. Oberbeck R. Catecholamines: physiological immunomodulators during health and illness. *Curr. Med. Chem.* 2006; 13: 1979-1989.
380. Ockhuijsen HD, Boivin J, van den Hoogen A. Coping after recurrent miscarriage: uncertainty and bracing for the worst. *J. Fam. Plann. Reprod. Health Care.* 2013; 39(4): 250-256.
381. Oskovi Kaplan ZA, Ozgu-Erdinc AS. Prediction of preterm birth: maternal characteristics, ultrasound markers, and biomarkers: an updated overview. *J Pregnancy.* 2018; 2018: 8367571. doi: 10.1155/2018/8367571
382. Pan H, Suo P, Liu C, Wang J, Zhou S, Ma X, Wang B. The ESR1 gene in unexplained recurrent spontaneous abortion. *Systems biology in reproductive medicine.* 2014; 60(3): 161-164.
383. Pandey M, Chauhan M, Awasthi S. Interplay of cytokines in preterm birth Indian. *J. Med. Res.* 2017; 146(3): 316-327.
384. Park DW, Lee HJ, Park CW. Peripheral blood NK cells reflect changes in decidual NK cells in women with recurrent miscarriages. *Am. J. of reproductive immunology.* 2010; 63(2): 173-180.
385. Patel B, Elquero S, Thakore S, Dahoud W, Bedaiwy M, Mesiano S. Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology. *Human reproduction update.* 2015; 21(2): 155-173.
386. Pearlstein T. Depression during pregnancy. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2015; 29(5): 754-764.

387. Pereira AC, Martel F. Oxidative stress in pregnancy and fertility pathologies. *Cell Biol. Toxicol.* 2014; 30: 301-312.
388. Pergialiotis V, Vlachos DG, Prodromidou A, Perrea D, Gkioka E, Vlachos GD. Double versus single cervical cerclage for the prevention of preterm births. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(4):379-85.
389. Petla LT, Chikkala R, Ratnakar KS, Kodati V. Biomarkers for the management of pre-eclampsia in pregnant women. *Indian J. Med. Res.* 2013; 138: 60-67.
390. Petraglia F, Imperatore A, Challis JR. Neuroendocrine mechanisms in pregnancy and parturition. *Endocr. Rev.* 2010; 31(6): 783-816.
391. Ples L, Sima RM, Ricu A, Moga M-A, Ionescu A-C. The efficacy of cervical cerclage combined with a pessary for the prevention of spontaneous preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019 Oct 21:1-5.
392. Pluchino N, Drakopoulos P, Wenqer JM. Hormonal causes of recurrent pregnancy loss (RPL). *Hormones.* 2014; 13(3): 314-322.
393. Plunkett J, Muglia LJ. Genetic contributions to preterm birth: implications from epidemiological and genetic association studies. *Ann. Med.* 2008; 40,3: 167-19533.
394. Pritchard AM, Hendrix PW, Paidas MJ. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2016; 59(3): 487-497.
395. Qin Z, Reszka KJ, Fukai T, Weintraub NL Extracellular superoxide dismutase (ecSOD) in vascular biology: an update on exogenous gene transfer and endogenous regulators of ecSOD. *Transl. Res.* 2008; 151, 2: 68-78.
396. Raba G, Tabarkiewicz J. Cytokines in preterm delivery: proposal of a new diagnostic algorithm. *J. of Immunology Res.* 2018; 2: 1-7.
397. Rafael TJ, Berghella V, Alfievic Z. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Sep 10;(9):CD009166. doi: 10.1002/14651858.CD009166.pub2.

398. Ramachandran A, Mary S, Yamuna A, Murugesan N, Snehalatha C. High prevalence of diabetes and cardiovascular risk factors associated with urbanization in India. *Diabetes Care*. 2008; 31(5): 893-898.
399. Ramandeep K, Gupta K. Endocrine dysfunction and recurrent spontaneous abortion: an overview. *Int. J. Of Applied and Basic Med. Res*. 2016; 6, 2: 79-83.
400. Rasmark RE, Hellgren M, Hjertberg R, Blomqvist L, Matthiesen L, Henic E [et al.]. Treatment efficacy for idiopathic recurrent pregnancy loss - systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018. Vol. 97, No 8. P. 921-941. doi: 10.1111/aogs.13352
401. Reyes M, Sifuentes-Alvarez A, Lazalde B. Estrogens are potentially the only steroids with an antioxidant role in pregnancy: in vitro evidence. *Acta Obstetrica et Gyn*. 2006; 85: 1090-1093.
402. Rice-Evans CA, Diplock AT, Symons MCR. *Techniques in Free Radical Research*. Elsevier. 1991; 309 p.
403. Rivolta MW, Stampalija T, Frasch MG, Stampalija T, Frasch MG, Sassi R. Theoretical value of Deceleration Capacity Points to Deceleration Reserve of Fetal Heart Rate. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2020; 67: 1176-1185
404. Roman A, Suhag A, Berghella V. Overview of Cervical Insufficiency: Diagnosis, Etiologies, and Risk Factors. *Clin Obstet Gynecol*. 2016; 59(2): 237-40.
405. Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, et al. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data *Am J Obstet Gynecol*. 2018. Vol. 218, No 2. P.161-180. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.576
406. Romero R, Friel LA, Velez Edwards DR, Kusanovic JP, Hassan SS, Mazaki-Tovi S, [et al.]. A genetic association study of maternal and fetal candidate genes that predispose to preterm prelabor rupture of membranes. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2010; 203(4): 361-368.

407. Romero R, Grivel J-C, Tarca AL, Chaemsaihong P, Xu Z, Fitzgerald W, [et al.] Evidence of perturbations of the cytokine network in preterm labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015; 213(6): 1-18.
408. Saccone G, Ciardulli A, Xodo S, Dugoff L, Ludmir J, Pagani G [et al.] Cervical pessary for preventing preterm birth in singleton pregnancies with short cervical length: a systematic review and meta-analysis. *J Ultrasound Med.* 2017;36(8):1535-1543.
409. Saini V, Arora S, Yadav A, Bhattacharjee J. Cytokines in recurrent pregnancy loss. *Clinica chimica acta (international journal of clinical chemistry).* 2011; 412(9-10): 702-708.
410. Sarkar D. Recurrent pregnancy loss in patients with thyroid dysfunction. *Indian J. Endocrinol Metab.* 2012; 2: 350-351.
411. Schwarz A, Roberts WL, Pasquali M. Analysis of plasma amino acids by HPLC with photodiode array and fluorescence detection. *Clinica Chimica Acta.* 2004; 312: 253-262.
412. Seckin B, Sarikaya E, Oruc AS. Office hysteroscopic findings in patients with two, three, and four or more, consecutive miscarriages. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2012; 17(5): 393-398.
413. Sentilhes L, Sénat MV, Ancel PY, Azria E, Benoist G, Blanc J, [et al.]. Prevention of spontaneous preterm birth: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017; 210: 217-224
414. Shahine L, Lathi R. Recurrent pregnancy loss: evaluation and treatment. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2015; 42(1): 117-134.
415. Sheehan PM, Nankervis A, Júnior EA, Da Silva Costa F. Maternal thyroid disease and preterm birth: systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100(11): 4325-4331.
416. Shen J, Wu W, Gao C, Ochinn H, Qu D, Xie J, [et al.]. Chromosomal copy number analysis on chorionic villus samples from early spontaneous

miscarriages by high throughput genetic technology. *Molecular cytogenetics*. 2016; 9(1): 1-8.

417. Shi X, Xie X, Jia Y, Li S. Maternal genetic polymorphisms and unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Clinical. genetics*. 2017; 91(2): 265-284.

418. Shoenfield Y, Meroni P, Cervera R. Antiphospholipid syndrome dilemmas still to be solved. *Ann. Rheum. Dis*. 2008; 67: 438-442.

419. Shoenfeld Y, Blank M, Cervera R, Font J, Raschi E, Meroni P-L. Infectious origin of the antiphospholipid syndrome. *Ann. Rheum. Dis*. 2006; 65: 2-6.

420. Slama R, Bouyer J, Windham G, Fenster L, Werwatz A, Swan SH. Influence of paternal age on the risk of spontaneous abortion. *Am. J. of Epidemiology*. 2005; 161(9): 816-823.

421. Slavik L, Prochazkova J, Prochazka M, Simetka O, Hlusi A, Ulehlova J. The pathophysiology of endothelial function in pregnancy and the usefulness of endothelial markers. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech. Repub*. 2011; 155: 1-5.

422. Sokolov DI, Stepanova OI, Selkov SA. The role of the different subpopulations of CD4+ T-lymphocytes during pregnancy. *Medical Immunology*. 2016; 18, 6: 521-536.

423. Sperling JD, Dahlke JD, Gonzalez JM. Cerclage Use: A Review of 3 National Guidelines. *Obstet Gynecol Surv*. 2017. Vol. 72, No 4. P. 235-241. doi: 10.1097/OGX.0000000000000422

424. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Katano K. Uterine anomaly and recurrent pregnancy loss. *Semin. Reprod. Med*. 2011; 29(6): 514-521.

425. Suzumori N, Sugiura-Ogasawara M. Genetic factors as a cause of miscarriage. *Curr. Med. Chem*. 2010; 17(29): 3431-3437.

426. Tang MX, Hu XH, Liu ZZ, Kwak-Kim J, Liao A-H. What are the roles of macrophages and monocytes in human pregnancy? *J. of reproductive immunology*. 2015; 112: 73-80.

427. Tikvica A, Kusan Jukic M. Nitric oxide synthesis in placenta is increased in intrauterine growth restriction and fetal hypoxia. *Coll. Antropol.* 2008; 32, 2: 565-570.
428. Timofeev J. Use of Cervical Pessary in the Management of Cervical Insufficiency. *Clin Obstet Gynecol.* 2016; 59(2): 311-9.
429. Triunfo S, Crovetto F, Crispi F, Rodriguez-Sureda V, Dominguez C, Nadal A [et al.] Association of first-trimester angiogenic factors with placental histological findings in late-onset preeclampsia. *Placenta.* 2016. Vol. 42. P. 44-50. doi: 10.1016/j.placenta.2016.04.005
430. Turki RF, Assidi M, Banni HA, Zahed HA, Karim S, Schulten HJ [et al.]. Associations of recurrent miscarriages with chromosomal abnormalities, thrombophilia allelic polymorphisms and/or consanguinity in Saudi Arabia. *BMC Med Genet.* 2016 Oct 10;17(Suppl 1):69. doi: 10.1186/s12881-016-0331-1.
431. Turocy JM, Rackow BW. Uterine factor in recurrent pregnancy loss. *Semin Perinatol.* 2019;43(2):74-79. doi: 10.1053/j.semperi.2018.12.003.
432. Vaiman D. Genetic regulation of recurrent spontaneous abortion in humans. *Biomed. J.* 2015; 38(1): 11-24.
433. Velasquez J, Goeden N, Bonnin A. Placental serotonin: implications for the developmental effects of SSRIs and maternal depression. *Front. Cell. Neurosci.* 2013; 7: 47.
434. Velez DR, Fortunato S, Thorsen P, Lombardi SJ, Williams SM, Menon R. Spontaneous preterm birth in African Americans is associated with infection and inflammatory response gene variants. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009; 200(2): 209-217.
435. Vink J, Feltovich H. Cervical etiology of spontaneous preterm birth. *Semin Fetal. Neonatal. Med.* 2016; 21(2): 106-112.
436. Vullings R, van Laar JOEH. Non-invasive Fetal Electrocardiography for Intrapartum Cardiotocography. *Front Pediatr.* 2020; 8:599049
437. Wang S, Wang Y, Feng L. Pregnancy outcomes following transvaginal cerclage for cervical insufficiency: Results from a single-center

retrospective study. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2017;37(2):237-242.

438. Warning JC, McCracken SA, Morris JM. A balancing act: mechanisms by which the fetus avoids rejection by the maternal immune system. *Reproduction.* 2011; 141(6): 715-724.

439. Wong CH, Chen CP, Wang KG, Sun F-J, Chen C-Y. Comparison of two cervical cerclages for the prevention of preterm birth and neonatal complications. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(5):551-555.

440. Wood SL, Owen J. Vaginal Cerclage: Preoperative, Intraoperative, and Postoperative Management. *Clin Obstet Gynecol.* 2016; 59(2): 270-85.

441. Zeisel SH. Nutrition in pregnancy: the argument for including a source of choline. *Int. J. Womens Health.* 2013; 5: 193-199.

442. Zhu Q, Sun J, Chen Y. Preterm birth and single nucleotide polymorphisms in cytokine genes. *Trans. Pediatr.* 2014; 3(2): 120-134.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗДОБУВАЧА

1. Коровай СВ. Некоторые показатели свободнорадикального окисления и липидного обмена у беременных с преждевременными родами и эндотелиальной дисфункцией. Український журнал клінічної та лабораторної медицини. 2012; 4: 32-36.
2. Коровай СВ. Роль ендотеліальної дисфункції в розвитку передчасних пологів. Патологія. 2012; 2(25): 10-13.
3. Коровай СВ. Патогенетическое обоснование коррекции эндотелиальной дисфункции у беременных с преждевременными родами. Український журнал клінічної та лабораторної медицини. 2013; 8(1): 147-150.
4. Коровай СВ. Особливості обміну катехоламінів у жінок з передчасними пологами у різні терміни вагітності. Вісник проблем біології і медицини. 2017; 4, 3(141): 144-149
5. Коровай СВ. Вміст нейроактивних амінокислот у плазмі крові жінок з перериванням вагітності в ранні та пізні терміни. Одеський медичний журнал. 2018; 4(168): 39-45.
6. Коровай СВ. Особливості функціонального стану симпатoadрено-лової системи у жінок із загрозою невиношування вагітності. Український журнал медицини, біології та порту. 2018; 3(2): 78-83.
7. Коровай СВ. Вміст оксипроліну та глікозаміногліканів у сироватці крові у жінок з невиношуванням вагітності на ранніх і пізніх термінах. Вісник проблем біології і медицини. 2018; 3 (145): 133-137.
8. Коровай СВ. Оцінка психічного статусу і поведінкових реакцій у жінок з передчасними пологами у різні терміни вагітності. Український журнал медицини, біології та порту. 2018; 3, 4(13): 83-87.
9. Коровай СВ. Стан системи "гістамін-гістаміназа" у жінок із загрозою невиношування вагітності. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2018; 18(1): 57-61.

10. Korovay S. Evaluation of serotonin and hystamine exchange in women with premature in different terms of gestation. Galician medical journal. 2018; 25 (2), E201829. (індексовано у наукометричній базі Scopus).
11. Korovay S, Stetsenko S., Bondareva A. Antioxidant protection status and lipoperoxidation processes in women with premature birth in different terms of gestation. Georgian medical news. 2019; 2(287): 20-25. (індексовано у наукометричній базі Scopus)
12. Грищенко ОВ, Бобрицкая ВВ, Коровай СВ. Комплексная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза. Ліки України. 2014; 3-4: 52-55.
13. Коровай СВ, Стеценко СО, Бондарева АВ. Оцінка метаболізму нітрогену оксиду та системи ендотеліну-1 у жінок з невиношуванням вагітності на різних термінах. Експериментальна і клінічна медицина. 2019; 2 (83): 76-85.
14. Лахно ИВ, Коровай СВ. Актуальные вопросы прогнозирования и профилактики преждевременных родов. Health of woman. 2020; 1(147): 8–13.
15. Грищенко ОВ, Коровай СВ, Лахно ИВ. Патогенетичне обґрунтування методів профілактики передчасних пологів. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2021; 7: 21-29.
16. Коровай СВ, Лахно ИВ. Підвищення ефективності прогнозування передчасних пологів. The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University, Series "Medicine». 2021; 42: 51-57.
17. Грищенко ОВ, Коровай СВ, Лахно ИВ. Ефективність превентивних методів та їх комбінацій у профілактиці передчасних пологів. Проблеми безперервної медичної освіти та науки. 2021; 2(42): 18-21.
18. Лахно I, Коровай С. Стан автономної нервової регуляції плода у жінок з синдромом «короткої шийки». Репродуктивне здоров'я жінки. 2021; 4: 36–39.
19. Коровай СВ, Лахно ИВ, Грищенко ОВ, Дроговоз КВ, Блажко ЮС, Луцький АС. Оптимізація моніторингу скоротливої діяльності матки та стану

плода в жінок із загрозою передчасних пологів. Репродуктивна ендокринологія. 2021; 59: 32-34. (індексовано у наукометричній базі Scopus).

20. Korovay SV, Stetsenko SO, Bondareva AV. The “Proteinases – inhibitors of proteinases” system’s activity in women with prevention of pregnancy in early and long term. Український журнал медицини, біології та порту. 2018; 3, 7(16): 112-116.

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

Тези

22. Коровай СВ, Стеценко СО, Бондарева АВ. Вміст 17-оксикортикостероїдів у сечі жінок з невиношуванням вагітності. В зб.: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Актуальні проблеми експериментальної та клінічної біохімії». Харків, 12-13 квітня 2018 р. С.31. Тези

Патенти

23. Жуков ВІ, Висоцька ОВ, Порван АП, Коровай СВ, Пойменова АО, Чижик ОІ. Спосіб визначення пізніх передчасних пологів у вагітних : пат. на корисну модель 104158 Україна; ХНУРЕ. – 2016

24. Жуков ВІ, Висоцька ОВ, Порван АП, Коровай СВ, Макайда СВ, Стеценко ПІ. Спосіб визначення кінця вагітності у пацієнтів з ранніми передчасними пологами : пат. на винахід 114128 Україна; ХНУРЕ. – 2017

Інші публікації

25. Высоцкая ЕВ, Порван АП, Пойменова АА, Коровай СВ, Стеценко ПИ. Определение неблагоприятного исхода беременности с использованием дискриминантного анализа. Технологический аудит и резервы производства. 2015; 6/2(26): 13-16.

26. Коровай СВ, Порван АП, Печерська АІ, Стеценко ПІ, Макайда СВ. Метод визначення загрози передчасних пологів на ранніх стадіях вагітності. Системи обробки інформації. 2016; 1: 157-160.

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на науково-практичних конференціях та конгресах:

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

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар
«Міський клінічний
пологовий будинок»
м.Полтава
К.М.Н.З. Ловицька Н.О.

пологовий будинок»
М. Полтава
К.м.н. доктор медических наук Н.О.

« _____ » р.

АКТ впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб визначення кінця вагітності у пацієнтів з ранніми передчасними пологам.
2. **Установа-розробник, виконавець:** Харківський національний університет радіоелектроніки, Коровай С.В.
3. **Джерело інформації:** Патент на винахід «Спосіб визначення кінця вагітності у пацієнтів з ранніми передчасними пологам»
4. **Де впроваджено:** «Міський клінічний пологовий будинок».
5. **Термін впровадження:** з 22.06.2017.
6. **Ефективність впровадження:** Може бути застосований при визначенні кінця вагітності, включає в себе проведення імунологічного аналізу периферичної крові з визначенням вмісту CD62L+нейтрофілів, а також додаткове визначення показників обміну речовин у сироватці крові.
7. **Зауваження, пропозиції:** рекомендувати метод до широкого впровадження у практику медичних закладів акушерсько-гінекологічного профілю.

Головний лікар

Heck

к.м.н. Удовіцька Н.О.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар
«Міський клінічний
пологовий будинок»
м. Полтава

к.м.н. Удовийка Н.О.
«» р.

Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб визначення пізніх передчасних пологів у вагітних.
2. **Установа-розробник, виконавець:** Харківський національний університет радіоелектроніки, Коровай С.В.
3. **Джерело інформації:** Патент на корисну модель «Спосіб визначення пізніх передчасних пологів у вагітних»
4. **Де впроваджено:** «Міський клінічний пологовий будинок».
5. **Термін впровадження:** з 18.03.2016.
6. **Ефективність впровадження:** Використання запропонованого підходу до визначення пізніх передчасних пологів у вагітних, шляхом визначення кількісного показника нітрат-іонів магнію в периферичній крові та за допомогою додаткового визначення показників білкового, вуглеводного, ліпідного, нуклеїнового та мінерального видів обміну речовин у сироватці крові.
7. **Зауваження, пропозиції:** рекомендувати метод до широкого впровадження у практику медичних закладів акушерсько-гінекологічного профілю.

Головний лікар



к.м.н. Удовийка Н.О.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар
«Полтавська центральна
районна клінічна лікарня»
Мехедько О.А.
р.



Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб визначення кінця вагітності у пацієнтів з ранніми передчасними пологами.
2. **Установа-розробник, виконавець:** Харківський національний університет радіоелектроніки, Коровай С.В.
3. **Джерело інформації:** Патент на винахід «Спосіб визначення кінця вагітності у пацієнтів з ранніми передчасними пологами»
4. **Де впроваджено:** «Полтавська центральна районна клінічна лікарня».
5. **Термін впровадження:** з 22.06.2017.
6. **Ефективність впровадження:** Може бути застосований при визначенні кінця вагітності, включає в себе проведення імунологічного аналізу периферичної крові з визначенням вмісту CD62L+нейтрофілів, а також додаткове визначення показників обміну речовин у сироватці крові.
7. **Зауваження, пропозиції:** рекомендувати метод до широкого впровадження у практику медичних закладів акушерсько-гінекологічного профілю.

Головний лікар

Мехедько О.А.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Головний лікар
«Полтавська центральна
районна клінічна лікарня»
Мехедько О.А.

р.

Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб визначення пізніх передчасних пологів у вагітних.
2. **Установа-розробник, виконавець:** Харківський національний університет радіоелектроніки, Коровай С.В.
3. **Джерело інформації:** Патент на корисну модель «Спосіб визначення пізніх передчасних пологів у вагітних»
4. **Де впроваджено:** «Полтавська центральна районна клінічна лікарня».
5. **Термін впровадження:** з 18.03.2016.
6. **Ефективність впровадження:** Використання запропонованого підходу до визначення пізніх передчасних пологів у вагітних, шляхом визначення кількісного показника нітрат-іонів магнію в периферичній крові та за допомогою додаткового визначення показників білкового, вуглеводного, ліпідного, нуклеїнового та мінерального видів обміну речовин у сироватці крові.
7. **Зауваження, пропозиції:** рекомендувати метод до широкого впровадження у практику медичних закладів акушерсько-гінекологічного профілю.

Головний лікар

Мехедько О.А.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
КНП ЛОР «Львівський обласний
клінічний перинатальний центр»
Малачинська М.Й.

« » р.

Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб визначення кінця вагітності у пацієнтів з ранніми передчасними пологами.
2. **Установа-розробник, виконавець:** Харківський національний університет радіоелектроніки, Коровай С.В.
3. **Джерело інформації:** Патент на винахід «Спосіб визначення кінця вагітності у пацієнтів з ранніми передчасними пологами»
4. **Де впроваджено:** КНП ЛОР «Львівський обласний клінічний перинатальний центр».
5. **Термін впровадження:** з 2018 року.
6. **Ефективність впровадження:** Може бути застосований при визначенні кінця вагітності, включає в себе проведення імунологічного аналізу периферичної крові з визначенням вмісту CD62L+нейтрофілів, а також додаткове визначення показників обміну речовин у сироватці крові.
7. **Зауваження, пропозиції:** рекомендувати метод до широкого впровадження у практику медичних закладів акушерсько-гінекологічного профілю.

Директор
КНП ЛОР «Львівський обласний
клінічний перинатальний центр »

 Малачинська М.Й.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

КНП ЛОР «Львівський обласний
клінічний перинатальний центр»
Малачинська М.Й.

«___» _____ р.

Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб визначення пізніх передчасних пологів у вагітних.
2. **Установа-розробник, виконавець:** Харківський національний університет радіоелектроніки, Коровай С.В.
3. **Джерело інформації:** Патент на корисну модель «Спосіб визначення пізніх передчасних пологів у вагітних»
4. **Де впроваджено:** КНП ЛОР «Львівський обласний клінічний перинатальний центр».
5. **Термін впровадження:** з 2018 року.
6. **Ефективність впровадження:** Використання запропонованого підходу до визначення пізніх передчасних пологів у вагітних, шляхом визначення кількісного показника нітрат-іонів магнію в периферичній крові та за допомогою додаткового визначення показників білкового, вуглеводного, ліпідного, нуклеїнового та мінерального видів обміну речовин у сироватці крові.
7. **Зауваження, пропозиції:** рекомендувати метод до широкого впровадження у практику медичних закладів акушерсько-гінекологічного профілю.

Директор

КНП ЛОР «Львівський обласний
клінічний перинатальний центр»

Малачинська М.Й.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Заступник директора ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М.
 Лук'янова НАМН України»
 Д.м.н., проф. В.Л. Дронова
 “___” вересня 2021 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб визначення кінця вагітності у пацієнтів з ранніми передчасними пологами.
2. **Ким запропоновано, адреса виконавця:** кафедра перинатології, акушерства та гінекології Харківської медичної академії післядипломної освіти Харків, вул. Амосова 58, Харківський національний університет радіоелектроніки.
Винахідник:
Коровай Сергій Вікторович – доцент кафедри перинатології, акушерства та гінекології ХМАПО.
3. **Джерела інформації:**
 - 1 Патент на винахід «Спосіб визначення кінця вагітності у пацієнтів з ранніми передчасними пологами.» . Коровай СВ, Жуков, ВІ, Висоцька ОВ, Порван АП, Макайда СВ, Стеценко ПІ. : Патент на винахід 114128 Україна; ХНУРЕ. – 2017.
 2. Метод визначення загрози передчасних пологів на ранніх стадіях вагітності. Коровай СВ, Порван АП, Печерська АІ, Стеценко ПІ, Макайда СВ. Системи обробки інформації. 2016; 1: 157-160. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/soi_2016_1_35
4. **Де і коли було впроваджено:** пологове відділення для вагітних з акушерською патологією ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янова НАМН України», м. Київ, 2020 -2021 рр.
5. **Терміни впровадження:** з 11. 2020 р. по 03. 2021 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 54.
7. **Результати використання методу:** з 11. 2020 р. по 03. 2021 р.
 позитивні (кіл-ть спостережень) - 47; негативні (кіл-ть спостережень) - 6; невизначені (кіл-ть спостережень) –1.
8. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:**

Ефективність впровадження	За даними установи розробника	За даними установи, що впроваджує
своєчасна діагностика та прогнозування можливості передчасних пологів за рахунок корекції зберігаючої терапії	97,7%	86%
розрахунок ризику передчасних пологів за формулою автора	96%	88%

9. **Відмітки і пропозиції:** рекомендувати метод до більш широкого впровадження у практику медичних закладів акушерсько-гінекологічного профілю, перинатальних центрів.

“___” _____ 2021 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач пологового відділення для вагітних з акушерською патологією

Д.мед.н.

Н.Я. Скрипченко

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар
КЗОЗ «Харківський міський
пологовий будинок № 7»
Коровай В.І.

«_____» _____ р.

Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб визначення кінця вагітності у пацієнтів з ранніми передчасними пологами.
2. **Установа-розробник, виконавець:** Харківський національний університет радіоелектроніки, Коровай С.В.
3. **Джерело інформації:** Патент на винахід «Спосіб визначення кінця вагітності у пацієнтів з ранніми передчасними пологами»
4. **Де впроваджено:** КЗОЗ «Харківський міський пологовий будинок № 7».
5. **Термін впровадження:** з 07.06.2017.
6. **Ефективність впровадження:** Може бути застосований при визначенні кінця вагітності, включає в себе проведення імунологічного аналізу периферичної крові з визначенням вмісту CD62L+нейтрофілів, а також додаткове визначення показників обміну речовин у сироватці крові.
7. **Зауваження, пропозиції:** рекомендувати метод до широкого впровадження у практику медичних закладів акушерсько-гінекологічного профілю.

Головний лікар КЗОЗ «Харківський
міський пологовий будинок № 7»


Коровай В.І.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар
КЗОЗ «Харківський міський
пологовий будинок № 7»

Коровай В.І.



Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб визначення пізніх передчасних пологів у вагітних.
2. **Установа-розробник, виконавець:** Харківський національний університет радіоелектроніки, Коровай С.В.
3. **Джерело інформації:** Патент на корисну модель «Спосіб визначення пізніх передчасних пологів у вагітних»
4. **Де впроваджено:** КЗОЗ «Харківський міський пологовий будинок № 7».
5. **Термін впровадження:** з 15.03.2016.
6. **Ефективність впровадження:** Використання запропонованого підходу до визначення пізніх передчасних пологів у вагітних, шляхом визначення кількісного показника нітрат-іонів магнію в периферичній крові та за допомогою додаткового визначення показників білкового, вуглеводного, ліпідного, нуклеїнового та мінерального видів обміну речовин у сироватці крові.
7. **Зауваження, пропозиції:** рекомендувати метод до широкого впровадження у практику медичних закладів акушерсько-гінекологічного профілю.

Головний лікар КЗОЗ «Харківський
міський пологовий будинок № 7»



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар
КЗОЗ «Харківський міський
пологовий будинок № 1»
Благовещенський Є. В.



р.

Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб визначення кінця вагітності у пацієнтів з ранніми передчасними пологами.
2. **Установа-розробник, виконавець:** Харківський національний університет радіоелектроніки, Коровай С.В.
3. **Джерело інформації:** Патент на винахід «Спосіб визначення кінця вагітності у пацієнтів з ранніми передчасними пологами»
4. **Де впроваджено:** КЗОЗ «Харківський міський пологовий будинок № 1».
5. **Термін впровадження:** з 07.06.2017.
6. **Ефективність впровадження:** Може бути застосований при визначенні кінця вагітності, включає в себе проведення імунологічного аналізу периферичної крові з визначенням вмісту CD62L+нейтрофілів, а також додаткове визначення показників обміну речовин у сироватці крові.
7. **Зауваження, пропозиції:** рекомендувати метод до широкого впровадження у практику медичних закладів акушерсько-гінекологічного профілю.

Головний лікар КЗОЗ «Харківський
міський пологовий будинок № 1»
Благовещенський Є. В.



