

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЩУРЕВСЬКА ОКСАНА ДМИТРІВНА

УДК 616.36-06:616.45-001/.03


**ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ І ПОЛОГІВ В УМОВАХ СОЦІАЛЬНИХ СТРЕСІВ:
ДІАГНОСТИКА ТА КОРЕКЦІЯ**

14.01.01 «Акушерство та гінекологія»

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

 О.Д. Щуревська

Науковий консультант:
ЖУК СВІТЛАНА ІВАНІВНА,
доктор медичних наук, професор

Київ - 2021

АНОТАЦІЯ

Щуревська О.Д. Перебіг вагітності і пологів в умовах соціальних стресів: діагностика і корекція.- Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

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

Дисертаційна робота присвячена зниженню частоти ускладнень з боку матері, плода та новонародженого у жінок, що знаходяться під впливом соціальних стресів, шляхом удосконалення медичного супроводу та розробки індивідуальних лікувально-профілактичних заходів, на підставі комплексного клінічного та психологічного обстеження.

В роботі проаналізовано частоту і структуру розвитку ускладнень вагітності і пологів у жінок - вимушених переселенок. Проведено психологічний і клініко-лабораторний скринінг вагітних жінок з метою вивчення механізмів адаптації/деадаптації до дії стресорів залежно від їх індивідуальних особистісно-характерологічних типів реагування. Отримано нові дані щодо ролі соціальних стресорних факторів в механізмах формування основної акушерської патології: невиношуванні вагітності, пізніх гестозах, аномаліях пологової діяльності, порушеннях лактації. Вперше в Україні досліджено епігенетичні маркери стресу (гіпоксичні мікроРНК), їх роль в програмуванні патології плода і новонародженого. Доповнено наявні дані щодо стрес-ефекторних імунних механізмів патогенезу при соціальному стресі. Досліджено ступінь органічного враження ЦНС при соціальному стресі у вагітних за допомогою нейроантитіл. Науково обгрунтовано і впроваджено в амбулаторну і стаціонарну акушерську практику алгоритм ведення вагітних і роділь, які проживають в умовах соціальних стресів.

З метою поглибленого вивчення особливостей перебігу вагітності і пологів у даної категорії пацієнток, виділення груп ризику, нами було проаналізовано ретроспективно історії пологів 532 жінок-вимушених переселенок з Донецької та

Луганської областей, які були розроджені в КМПБ №2 протягом 2014-2016 років. Проведений аналіз продемонстрував високу частоту ускладненого перебігу вагітності (у 92,2%) за рахунок гестаційної анемії (57,8%), кольпітів (40,58%), безсимптомної бактеріурії (23,67%), загрози передчасних пологів (22,2%), ГРВІ (20,3% жінок), гіпертензивних розладів (10%). Така структура має чітке соціально-обумовлене підґрунтя: зміна умов проживання і харчування, недостатня інформаційна підтримка і медичне забезпечення, відсутність повноцінної прегравідарної підготовки, несвоєчасна постановка на облік з приводу вагітності (кожен 4 випадок), нерегулярне відвідування жіночої консультації (кожна 2 вагітна). Хронічний стрес і значна питома вага ускладнень вагітності стали причиною високої частоти оперативних пологів (23,5%) і ускладненого перебігу пологів у 87,2%, і визначали їх структуру: 32,5% - раннє вилиття навколоплідних вод, 32,5% - травми пологових шляхів, 26,4% - ПРПО. Маркером перенесеного перинатального стресу і «віддзеркаленням» вищевказаних ускладнень стали антропометричні показники новонароджених, які мали наступні особливості: 27,5%-маловагові діти і 12,5%-макросомні. Нами була встановлена чітка залежність такої структури з аліментарними факторами, як показником соціального неблагополуччя, одним з маркерів якого є гестаційна анемія.

На проспективному етапі нами була проведена комплексна оцінка психологічного статусу вагітних, які проживають в умовах соціальних стресів, і дослідження можливої ролі соціальних факторів у виникненні ускладненого перебігу вагітності у них. Для цього було обстежено 357 вагітних, з яких 207-вагітні-вимушені переселенки (основна група), 70 вагітних (контрольна група)-з низьким рівнем стресу, 80 вагітних (група порівняння)-вимушених переселенок, яким проводились психокорекційні заходи.

Результати досліджень виявили такі особливості у порівнянні з вагітними, які мали фізіологічний перебіг вагітності: у 76,67% -високий та середній рівень психосоціального стресу за шкалою Холмса-Раге проти 43,3% в II групі, що створювало передумови для соматизації психологічних проблем. Група вагітних з

високим рівнем соціального стресу характеризувалась високим рівнем реактивної тривожності (27,7% проти 13,3%). Це не можна розцінювати виключно як реакцію на свою патологію, а є саме реакцією на стрес, і безпосереднім проявом рівня стресу у них. Мали місце зміни інших функціональних психоемоційних показників, зокрема, якості життя, що проявлялось у них зниженням показників як фізичного (фізичне функціонування, рольове фізичне функціонування), так і психологічного (соціальне функціонування і рольове емоційне функціонування) компонентів. Тобто, за абсолютно однакової клінічної картини захворювання ці пацієнтки мали більш низьку працездатність і знижений емоційний фон.

При дослідженні сукупності механізмів психічної саморегуляції, що включаються у жінки при настанні вагітності, спрямованих на збереження гестації та створення умов для розвитку майбутньої дитини, ми виявили переважання сумнівних підтипів гестаційної домінанти і патологічні підтипи гестаційної домінанти з тривожним і депресивним компонентом, в групі вагітних з високим рівнем стресу, що могло бути підґрунтям для ускладненого перебігу вагітності і майбутніх пологів.

При аналізі можливої ролі стресу (реактивна тривожність) у формуванні підтипів гестаційної домінанти в даній групі, а також частоти ускладнень залежно від рівня тривожності, було виявлено наступне: у жінок з високою тривожністю частіше визначалась загроза переривання вагітності (ЗПВ) -26,6%, безсимптомна бактеріурія (28,7%), ГРВІ(18,1%), прееклампсія (10,3%), гестаційний діабет(9,2%).

Також, нами було встановлено нові дані щодо особливостей психологічного статусу пацієнток при основних акушерських ускладненнях, зокрема несформованість домінанти вагітності. При наростанні ступеня прееклампсії у жінок визначалось переважання тривожного і депресивного психологічних компонентів гестаційної домінанти (ПКГД) і відсутність оптимального і ейфорійного типів. 60% вагітних-переселенок з прееклампсією мали підтипи, які вимагали консультації і подальшої з ними роботи психологів. Таким чином, наявність ускладненого перебігу вагітності не можна розглядати і коригувати виключно за акушерськими алгоритмами роботи.

Пологи через природні пологові шляхи в цій групі мали 3 основні характеристики: швидкі (стрімкі) пологи з високим рівнем акушерського травматизму (травми промежини) і медикалізації пологів(ЕДА). Вищеописані характеристики обумовлені таким варіантом аномалій пологової діяльності як гіпертонічна дисфункція матки.

Психоемоційний стан жінок з високим рівнем стресу мав відображення і в структурі показань до оперативного розродження і частоті патологічних пологів, оскільки на 1-й план вийшли показання з боку плода (дистрес плода і макросомія), а також неможливість використання резерву для зниження кесаревих розтинів в цій групі за рахунок спроб вагінальних пологів при тазовому передлежанні і оперованій матці.

Висока частота патологічних пологів, психологічний дискомфорт протягом вагітності, несформованість домінанти вагітності і наступної домінанти лактації, переважання підтипів високого ризику гестаційної домінанти в групі жінок з високим рівнем стресу, порівняно з жінками контрольної групи , відстрочило раннє прикладання до грудей до 3 діб 14% випадків, проти 6% відповідно. Також група жінок з високим рівнем стресу мала вищу питому вагу функціональних розладів травлення у немовлят: аерофагія (заковтування надлишкового повітря, з послідувачим його відригуванням), а також кольки і метеоризм.

Хроніострес матері , її спосіб життя і наявність патології веде до функціональних, а потім морфологічних змін в органах і системах внутрішньоутробного плода, викликаючи їх дезадаптацію. Антропометричні показники плодів є віддзеркаленням цих процесів. Середня маса новонароджених в групі жінок з високим рівнем стресу склав- $3246,34 \pm 248,54$ г, і $3487 \pm 362,48$ г в 2 групі. Але, за нашими даними, у вагітних з хроніостресом спостерігались різнонаправлені тенденції: збільшення частоти як маловагових, так і макросомних немовлят - групи високого перинатального і акушерського ризику. При чому народження дітей з малою масою частіше відбувалось у жінок з високим рівнем тривожності при доношеній вагітності (майже у кожної 5 жінки), а не в зв'язку з недоношеністю. В групах з середньою і низькою тривожністю частіше маловагові

діти народжувались при передчасних пологах. Але загальне співвідношення недоношених новонароджених до маловагових доношених новонароджених 1:1,8, що вказує на суттєву роль плацентарної дисфункції і материнських психоемоційних факторів в якості патогенетичних механізмів. Великовагові діти з масою більшою 4000 теж частіше народжувались у жінок з високим рівнем тривожності (20%), що мало віддзеркалення в наслідках пологів – висока частота оперативного розродження в зв'язку з клінічною невідповідністю розмірів плода розмірам тазу матері.

Маніфестація ознак гіпотрофії/макросомії в даних групах виявлялась частіше в термінах після 32 тижня вагітності, що необхідно враховувати в скринінгових програмах при моніторингу перебігу вагітності.

Стресори викликають емоційні реакції і поведінкові реакції, однією з яких є харчова поведінка людини. Крім того, одним з чинників, який визначає характер харчування людини, є рівень його матеріального забезпечення, що теж відноситься до соціальних стресових факторів. Особливості харчування вагітних жінок (нераціональне, неповноцінне), прогресування гіподинамії з терміном вагітності визначило не тільки патологічну прибавку маси у цих жінок в III триместрі вагітності, так і стало однією з причин макросомії або «дефіцитного гіпотрофічного фенотипу».

Оскільки досліджень ступеня органічних порушень при стресовій вагітності практично немає, ми дослідили нейро-аутоімунні патогенетичні механізми. Ми не отримали статистично достовірної різниці між групами показників, але отримані нами дані характеризувались тенденцією до зростання показників нейроантитіл залежно від рівня тривожності. Частота жінок, які мали підвищені показники тих чи інших нейроантитіл досягала 68% і, закономірно, була більшою в групі з високим рівнем тривожності, що надалі може реалізуватися в психоневрологічній патології не тільки жінок, а й їх новонароджених в зв'язку з вільним проникненням даних антитіл до плода. Також ми вважаємо за доцільне виділити вагітних з високим рівнем тривожності в групу ризику по можливій патології у їх дітей, зокрема в аспекті віддалених нервово-психічних розладів.

Імунна система при стресі є ефекторною системою, яка може реалізуватись в патогенезі тих чи інших ускладнень. При аналізі показників імунограми в групі вагітних з високим рівнем стресу визначалась загальна лімфопенія і суттєве зростання рівню циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Такі показники свідчать про стан вираженого пригнічення імунітету (лімфопенія), ускладненого перебігу вагітності, схильності до інфекційно-запальних процесів, тяжчого перебігу і тривалої реконвалесценції.

У вагітних контрольної групи групи кількість лімфоцитів знаходилась в межах нормативних показників, проте визначалась активація числа Т-клітин (CD4 +, CD8 +, CD16+), а також їх функціональної активності, що свідчило про активацію стану Т-клітинної ланки імунітету. Рівень ЦІК перевищував нормативні показники, але значно менше у порівнянні з 1 групою. Такі показники відповідають фазі напруженої адаптації імунної системи зі збереженням її функціональної активності, що чітко відображалось в особливостях перебігу їхньої вагітності.

Стрес володіє програмуючим впливом на внутрішньоутробний плід, в основі чого лежать епігенетичні зміни, які забезпечують мікро-РНК. Вони змінюють активність генів, не змінюючи структуру ДНК.

Вперше в Україні нами було проведено дослідження рівня мікро- РНК при стресовій вагітності в материнській і пуповинній крові, а також їх можливої ролі в патогенезі ускладнень. Відповідно до даних, які ми отримали, рівень тривожності при вагітності корелює з рівнем мікро-РНК 21 і 210. Ці мікро-РНК гіпоксичними і регулюють експресію генів, які приймають участь у розвитку найважливішої акушерської патології - прееклампсії та ЗВУР (затримка внутрішньоутробного розвитку) плода, а також забезпечують всі механізми адаптації організму.

Ми отримали відсутність кореляції між масою плода і рівнем miR-210 в материнській плазмі ($r=0,068674$), низьку позитивну кореляцію маси плода з рівнем miR-21 в материнській плазмі ($r=0,212181$), середню позитивну кореляцію з рівнем miR-21 в пуповинній крові ($r= 0,363374$) і високу позитивну кореляцію з miR-210 пуповинній крові ($r=0,528616$). Наявність середньої та високої кореляції

між гіпоксичними мікроРНК і його масою лише в пуповинній крові у новонародженого, і негативний результат дослідження материнської крові не дає нам прогностичної цінності саме щодо маси плода, особливо при ЗРП. Але з іншого боку, дає відповіді на певні патогенетичні питання: наявність кореляції ангиомікроРНК 21 і 210 саме в пуповинній крові з масою плода може свідчити про ступінь плацентарної дисфункції, що є ключовим в плані результату завершення вагітності і подальшого прогнозу для дитини.

Також ми провели оцінку гіпоксичних мікроРНК в пуповинній крові плода як маркера пологового стресу. Наше дослідження показало однонаправлену динаміку рівня рН пуповинної крові плода і рівня гіпоксичних мікроРНК, але з низьким коефіцієнтом кореляції. Ми вважаємо, що це є наслідком того, що рівень ацидозу більше дозволяє оцінити гостру гіпоксію, а мікроРНК відображають пролонговані стани.

Проведення запропонованої психопрофілактичної корекції сприяло зниженню високого рівня як особистісної, так і реактивної тривожності (в 1,7 раз), зростанню рівня середньої і помірної тривожності, сприяло стабілізації емоційного фону і готовності до активних дій під час пологів. Переважання середньої і низької тривожності (в 1,5 рази) свідчило про стабілізацію переживань даної групи жінок перед пологами і концентрацію на підготовці до даної події. Також визначається переважання благополучних підтипів в 3,5 рази, і зниження підтипів групи ризику в 6,5 раз, що свідчить про їх психологічну готовність до пологів і сформованість материнської сфери.

Нормалізація психоемоційного статусу вагітних-вимушених переселенок, їх мотиваційної і когнітивно-поведінкової складових під впливом запропонованих заходів призвела до зменшення частоти ускладненого перебігу вагітності: зниження на 1/3 частоти анемії вагітних, прееклампсії, і майже вдвічі кольпітів, безсимптомної бактеріурії.

Показником ефективності у даної групи також стало зростання частоти фізіологічних пологів – до 81,25%, зменшення операцій кесарів розтин до 17,5% (з переважанням в їх структурі планових операцій (51,9%), зниження частоти

аномалій пологової діяльності (в 2 рази слабкості пологової діяльності і 6 раз - дискоординованої пологової діяльності), кількості медикаментозних втручань в пологах (ЕДА застосовувалась лише в 9,3% випадків проти 42,5%), зменшення в 1,7 раз кількості гіпотрофічних і в 1,5 раз макросомних немовлят), зменшення перинатальної захворюваності з 18% до 8,75%, і попередження пологового травматизму.

Ключові слова: вагітність, пологи, стрес, вагітні-переселенки, нейроімунологія, програмування плода, епігенетика, мікро-РНК.

SUMMARY

Oksana D. Shchurevska. The course of the pregnancy and childbirth in conditions of social stress: diagnostics and correction.- Qualification scientific work as a manuscript.

The dissertation for obtaining the scientific degree of the doctor of medical sciences in the specialty 14.01.01 «Obstetrics and Gynecology». – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, 2021.

The dissertation is devoted to reducing the frequency of complications of mother, fetus and newborn under the influence of social stress, by the improvement of medical care and the development of individual treatment and prevention measures, based on a comprehensive clinical and psychological examination.

The paper analyzes the frequency and structure of complications of pregnancy and childbirth in women – IDPs(internally displaced persons). Psychological and clinical-laboratory screening of pregnant women was carried out in order to study the mechanisms of adaptation / maladaptation to the action of stressors depending on their individual personality and characterological types of response. There were found new data on the role of social stressors in the mechanisms of formation of the main obstetric pathology: miscarriage, preeclampsia, labor dystocia, lactation disorders. For the first time in Ukraine epigenetic markers of stress (hypoxic miRNAs), their role in programming of a fetal and a newborn's pathology were investigated. The available data on stress-effector immune mechanisms of pathogenesis under social stress were

supplemented. The degree of organic lesions on the CNS(central nervous system) of pregnant women that face social stress by neuroantibodies were studied. The algorithm of the management of pregnant women and parturients living in conditions of social stress was scientifically substantiated and introduced into outpatient and inpatient obstetric practice.

In order to hold an in-depth study of the peculiarities of pregnancy and childbirth in this category of patients, and for the selection of risk groups, we analyzed retrospectively the birth histories of 532 IDP women from Donetsk and Luhansk regions, who gave birth in Kyiv Maternity Hospital №2 during 2014-2016. The analysis showed a high frequency of occurrence of pregnancy complications(92.2%) due to gestational anemia (57.8%), colpitis (40.58%), asymptomatic bacteriuria (23.67%), the threat of preterm birth (22.2 %), SARS (20.3% of women), hypertensive disorders (10%). This structure has a clear social-based ground: changes in living conditions and nutrition, insufficient information support and medical care, lack of full pre-pregnancy training, late registration of pregnancy (in every 4-th case), irregular visits to the women's clinic (every 2nd pregnant woman). Chronic stress and a significant proportion of pregnancy complications caused a high frequency of operative delivery (23.5%) and complicated delivery in 87.2%. It determined their structure: 32.5% - early amniotic fluid leaking, 32.5% - injuries of the birth canal, 26.4% - PROM (preterm rupture of membranes). Anthropometric indicators of newborns (underweight children-27.5% and macrosomic-12.5%) were markers of perinatal stress and a "reflection" of the abovementioned complications. We have established a clear relationship between such a structure and nutritional factors as indicators of social distress. Gestational anemia is one of theirs markers.

At the prospective stage, we conducted a comprehensive assessment of the psychological status of pregnant women living in conditions of social stress; and the study of the possible role of social factors in the occurrence of complicated pregnancy. For this purpose, 357 pregnant women were examined: 207 pregnant IDPs (main group), 70 low stress pregnant women (control group), 80 pregnant IDPs, who underwent psycho-correctional measures (comparison group).

The results of the study revealed the following features: 76.67% - high and medium levels of psychosocial stress on the Holmes-Rage scale (1 group) against 43.3% in group 2, which created the preconditions for somatization of psychological problems in comparison with pregnant women who had a physiological course of pregnancy. The group of pregnant women with a high level of social stress was characterized by a high level of reactive anxiety (27.7% vs. 13.3% for the 2nd group). This can not be solely regarded as a reaction to their pathology. It is a reaction to the stress, and a direct manifestation of the level of stress in them. There were changes in other functional psycho-emotional indicators, in particular, quality of life, which was manifested in indicators of both physical (physical functioning, role physical functioning) and psychological (social functioning and role emotional functioning) components decrease. That means, with exactly the same clinical picture of the disease, these patients had lower efficiency and decreased emotional background.

We found a predominance of doubtful subtypes of gestational dominance (SGD) and of pathological SGD with anxiety and depressive components in mechanisms of mental self-regulation during pregnancy in high-level stress women's group, aimed at the maintenance of gestation and the creation of conditions for the unborn child's development. It could be the basis for a complicated course of pregnancy and future births.

The analysis of the possible role of stress (reactive anxiety) in the formation of SDG in this group, as well as of the frequency of complications depending on the anxiety level, revealed the following: women with high anxiety were more likely to the fall under the risk of abortion-26.6%, asymptomatic bacteriuria (28.7%), SARS (18.1%), preeclampsia (10.3%), gestational diabetes (9.2%).

We also found new data on the peculiarities of the psychological status of patients with basic obstetric complications, in particular the undevelopment of a pregnancy dominant. The predominance of anxiety and depressive SGD, and the lack of optimal and euphoric types were determined in women during preeclampsia's degree. 60% of pregnant IDPs with preeclampsia had subtypes that required consultation and further

work with psychologists. Thus, the presence of a complicated pregnancy can not be considered and corrected by obstetric algorithms solely.

Natural birth in this group had 3 main characteristics: fast and rapid delivery with a high level of obstetric injuries (perineal injuries) and medicalization of childbirth (epidural anaesthesia). The abovementioned characteristics are due to such a variant of labor abnormalities as hypertensive uterine dysfunction.

The psychoemotional state of high-stress-level women was reflected in the structure of indications for operative delivery and the frequency of abnormal births. The indications of the fetus (fetal distress and macrosomia) came to the fore, as well as the impossibility of using the reserve to cesarean section rate reduction within the group due to attempts of vaginal delivery with breech presentation and operated uterus.

High frequency of abnormal labors, psychological discomfort during pregnancy, undevelopment of pregnancies` and subsequent lactations` SGD in the group of women with high stress in comparison with the control group, delayed early breastfeeding up to 3 days for 14% vs. 6% respectively. Also, a high-stress-level group of women had a higher proportion of functional digestive disorders in infants: aerophagia (swallowing excess air, followed by belching), as well as colic and flatulence.

The mother's chronic stress, her lifestyle and the presence of pathology leads to functional and then morphological changes in the fetal organs and systems, causing their maladaptation. Anthropometric indicators of fetuses reflect these processes. The average weight of newborns in the group of women with a high level of stress was 3246.34 ± 248.54 g, in comparison to 3487 ± 362.48 g in the 2nd group. However, according to our findings, different tendencies were observed in pregnant women with chroniostress: an increase in the frequency of both low-weight and macrosomal infants (groups of high perinatal and obstetric risk). But low birth weight babies were more likely to be delivered by women with a high level of anxiety during full-term pregnancy (almost every 5 women) in comparison to premature. In the moderate and low anxiety groups, low-birth-weight babies were more likely to be born prematurely. But the overall ratio of preterm infants to underweight full-term infants is 1:1.8, which indicates a significant role of placental dysfunction and maternal psychoemotional factors as

pathogenetic mechanisms. Overweight babies weighing more than 4,000g were also more likely to be born by women with high levels of anxiety (20%), which was reflected in the effects of childbirth - a high incidence of operative delivery due to clinical mismatch between fetal and pelvic sizes.

Manifestation of signs of malnutrition / macrosomia in these groups was more common in the period after 32 weeks of pregnancy. It should be taken into consideration in screening programs while the course of pregnancy monitoring.

Stressors cause emotional reactions and behavioral reactions, one of which is human eating behavior. In addition, one of the factors that determines the nature of human nutrition is the level of its material security, which is a part of social stressors. Peculiarities of nutrition of pregnant women (irrational, unappropriate), progression of hypodynamia with gestational age determined not only the pathological weight gain in these women in the 3rd trimester of pregnancy, but also became one of the causes of macrosomia or "deficient malnutrition phenotype".

Whereas there were almost no studies of the degree of organic disorders in stressful pregnancy, we investigated neuro-autoimmune pathogenetic mechanisms. We did not obtain a statistically significant difference between groups of indicators, but our data were characterized by a tendency to increase the levels of neuroantibodies depending on the level of anxiety. The frequency of women who had risen levels of certain neuroantibodies reached 68% and, naturally, was higher in the group with a high level of anxiety, which can be further realized in psycho-neurological pathology not only women but also their newborns due to free penetration of antibodies into the fetus. We also consider it appropriate to identify pregnant women with a high level of anxiety in the risk group for possible pathology in their children, in particular in the aspect of deferred neuropsychiatric disorders.

The immune system under stress is an effector system that can be realized in the pathogenesis of certain complications. In the analysis of immunogram parameters in the group of pregnant women with high stress levels, general lymphopenia and a significant increase in the level of circulating immune complexes (CIC) were determined. Such indicators show a state of severe suppression of immunity (lymphopenia) due to

complicated pregnancy, susceptibility to infectious-inflammatory processes, severe course and prolonged convalescence.

In pregnant women of the control group, the number of lymphocytes stayed within the norm, but the activation of the number of T-cells (CD4 +, CD8 +, CD16 +), as well as their functional activity, which indicated the activation of the T-cell immune system. The level of the CIC exceeded the normative indicators, but in a much lesser quantity in comparison with the 1st group. Such indicators correspond to the phase of intense adaptation of the immune system while maintaining its functional activity, which is clearly reflected in the peculiarities of their pregnancy.

Stress has a programming effect on the fetus, which is based on epigenetic changes that provide micro-RNA. They change the activity of genes without changing the structure of DNA.

For the first time in Ukraine, we conducted a study of the level of microRNA of stressful pregnancy in maternal and umbilical cord blood, as well as their possible role in the pathogenesis of complications. According to the data received, the level of anxiety during pregnancy correlates with the level of micro-RNA-21 and -210. These micro-RNAs are hypoxic and regulate the expression of genes involved in the development of the most important obstetric pathology - preeclampsia and intrauterus growth retardation (IUGR), and also provide all mechanisms of adaptation of an organism.

We found no correlation between fetal weight and mir-210 levels in maternal plasma ($r=0.068674$), low positive correlation of fetal mass with mir-21 levels in maternal plasma ($r=0.212181$), medium positive correlation with mir-21 levels in umbilical cord blood ($r= 0.363374$) and a high positive correlation with mir-210 levels in umbilical cord blood ($r= 0.528616$). The presence of medium and high correlation between hypoxic miRNAs levels and its mass only in the umbilical cord blood of the newborn, and the negative result of the study of maternal blood does not give us a prognostic value in relation to fetal weight, especially in IUGR. But on the other hand, it provides answers to certain pathogenetic questions: the presence of correlation of angiomiRNA 21 and 210 in umbilical cord blood with fetal weight may indicate the

degree of placental dysfunction, which is a key in terms of outcome of pregnancy and subsequent prognosis for the child.

We also evaluated hypoxic miRNAs in fetal umbilical cord blood as a marker of labor stress. Our study showed unidirectional dynamics of fetal umbilical cord blood pH and hypoxic miRNA levels, but with a low correlation coefficient. We consider that this is due to the fact that the level of acidosis is more likely to assess acute hypoxia, and miRNAs reflect prolonged conditions.

The proposed psychoprophylactic correction helped to reduce the high level of both personal and reactive anxiety (in 1.7 times), increase the level of moderate and middle anxiety, helped to stabilize the emotional background and readiness for active action during childbirth. The predominance of moderate and low anxiety (in 1.5 times) indicated the stabilization of the experiences of this group of women before childbirth and concentration on preparation for this event. It is also determined by the predominance of successful subtypes in 3.5 times, and a decrease in subtypes of the risk group in 6.5 times, which indicate their psychological readiness for childbirth and the formation of the maternal sphere.

Normalization of the psychoemotional status of pregnant IDPs, their motivational and cognitive-behavioral components under the influence of the proposed measures has led to a reduction in the incidence of complicated pregnancy: reduction by 1/3 in the incidence of anemia, preeclampsia, and by almost 2 times for colpitis, asymptomatic bacteriuria.

An indicator of the effectiveness of this group was also an increase in the frequency of physiological childbirth - up to 81.25%, a decrease in caesarean section to 17.5% (with a predominance in their structure of planned operations) (51.9%), a decrease in the frequency of birth defects (in 2 times for the labor weakness and 6 times - uncoordinated labor), the number of drug interventions in childbirth (EDA was used only in 9.3% of cases against 42.5%), a decrease of 1.7 times for the number of hypotrophic and 1.5 times for macrosomal infants, reduction of perinatal morbidity from 18% to 8.75%, and prevention of birth injuries.

Key words: pregnancy, childbirth, stress, pregnant IDPs, neuroimmunology, fetal programming, epigenetics, microRNA.

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Жук С. І., Щуревська О. Д., Вітер В. П. Пренатальний стрес та його наслідки. Здоров'є жінки. 2015. № 1. С. 41–44. *(Особистий внесок здобувача – аналіз сучасних літературних джерел, оформлення статті і підготовка її до друку)*

2. Zhuk S., Shchurevska O. MicroRNA-21.-210-modern stress markers in pregnant women. Reproductive Health. Eastern Europe. 2016. № 5. С. 29–35. *(Особистий внесок здобувача – аналіз сучасних літературних джерел, формулювання висновків, оформлення статті і підготовка її до друку)*

3. Жук С. І., Щуревська О. Д. Психологічний статус вагітних і рівень автоантитіл до нейроантигенів у III триместрі вагітності. Здоров'є жінки. 2016. № 4. С. 67-70. *(Особистий внесок здобувача – аналіз сучасних літературних джерел, формулювання висновків, оформлення статті і підготовка її до друку)*

4. Щуревська О. Д., Жук С. І. Рівень тривожності вагітних в аспекті акушерських ускладнень. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України 2016 № 1 С. 117–122. *(Особистий внесок здобувача – набір і аналіз матеріалу, узагальнення результатів, оформлення статті і підготовка її до друку)*

5. Жук С. І., Щуревська О. Д. Вплив рівня тривожності під час вагітності на формування материнської домінанти у вагітних. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2016. № 25. С. 33–39. *(Особистий внесок здобувача – набір і аналіз матеріалу, узагальнення результатів, оформлення статті і підготовка її до друку)*

6. Жук С. І., Щуревська О. Д. Особливості перебігу вагітності і пологів у жінок-вимушених переселенок. Здоров'є жінки. 2016. № 2. С. 16–19.

(Особистий внесок здобувача – набір і аналіз матеріалу, узагальнення результатів, оформлення статті і підготовка її до друку)

7. Жук С. І., Щуревська О. Д. Психосоціальні аспекти загрози передчасних пологів. Здоровье женщины. 2016. № 6. С. 86–89. *(Особистий внесок здобувача – набір і аналіз матеріалу, узагальнення результатів, оформлення статті і підготовка її до друку)*

8. Жук С. І., Щуревська О. Д. Гестоз з точки зору перинатальної психології. Здоровье женщины. 2017. № 5. С. 35–37. *(Особистий внесок здобувача – набір і аналіз матеріалу, узагальнення результатів, оформлення статті і підготовка її до друку)*.

9. Жук С. І., Щуревська О. Д. Стрес-програмування плода. Здоровье женщины. 2017. № 1. С. 116–119. *(Особистий внесок здобувача – аналіз сучасних літературних джерел, формулювання висновків, оформлення статті і підготовка її до друку)*

10. Zhuk S., Shchurevska O. MicroRNA as biomarkers in prediction of fetal and pregnancy complications. Reproductive Health. Eastern Europe. 2017. № 1. С. 74–82. *(Особистий внесок здобувача – набір і аналіз матеріалу, оформлення статті і підготовка її до друку)*

11. Жук С. И., Щуревская О. Д. Современное прогнозирование массы плода. Репродуктивная медицина. 2017. № 1. С. 7–10. *(Особистий внесок здобувача – набір і аналіз матеріалу, формулювання висновків і практичних рекомендацій, оформлення статті і підготовка її до друку)*

12. Жук С. І., Щуревська О. Д., Пехньо Т. В. Реалії сучасної акушерської практики. Здоровье женщины. 2017. № 3. С. 20–22. *(Особистий внесок здобувача – набір і аналіз матеріалу, оформлення статті і підготовка її до друку)*

13. Жук С. І., Щуревська О. Д. Психосоціальні аспекти пологів. Здоровье женщины. 2018. № 6. С. 15–18. *(Особистий внесок здобувача – набір і аналіз матеріалу, формулювання рекомендацій, оформлення і підготовка статті до друку)*

14. Zhuk S., Shchurevska O. A study of microRNA-21 and microRNA in umbilical blood as potential biological markers of fetal distress. Reproductive Health.

Eastern Europe. 2018. № 6. С. 832–837. *(Особистий внесок здобувача – набір і аналіз матеріалу, узагальнення результатів, оформлення статті і підготовка її до друку)*

15. Жук С. І., Щуревська О. Д. Кесарів розтин при стрес-скомпрометованій вагітності. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2018. № 1. С. 85–90. *(Особистий внесок здобувача – набір і аналіз матеріалу оформлення статті і підготовка її до друку)*

16. Жук С. І., Щуревська О. Д. Психологічні фактори становлення лактації. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2019. № 34. С. 5–13. *(Особистий внесок здобувача – набір і аналіз матеріалу, надання практичних рекомендацій, оформлення статті і підготовка її до друку)*

17. Жук С. І., Щуревська О. Д. Нейроімунологія стресової вагітності. Здоров'я жінки. 2020. № 5-6. С. 58–62. *(Особистий внесок здобувача – набір і аналіз матеріалу, узагальнення результатів, оформлення статті і підготовка її до друку)*

18. Жук С. І., Щуревська О. Д. Макросомія плода: акушерські, психологічні та соціальні аспекти. Здоров'я жінки. 2020. № 7. С. 36–40. *(Особистий внесок здобувача – набір і аналіз матеріалу, оформлення статті і підготовка її до друку)*

19. Zhuk S. Shchurevska O. Maternal psychosocial stress and labor dystocia. Wiadomości Lekarskie. 2020. Vol. LXXIII, № 7. С. 1334–1339. *(Особистий внесок здобувача – набір і аналіз матеріалу, оформлення статті і підготовка її до друку)*

20. Shchurevska O., Zhuk S. Assessment of correlation between miRNAs-21-3p and miRNAs-210-3p expression in maternal and umbilical cord plasma to the fetal weight at birth. Wiadomości Lekarskie. 2021. Vol. LXXIV, № 2. С. 236–240. *(Особистий внесок здобувача – набір і аналіз матеріалу, формулювання висновків і практичних рекомендацій, оформлення статті і підготовка її до друку)*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

21. Вдовиченко Ю. П., Жук С. І., Щуревська О. Д. Підтримка вагітності в

умовах соціальних стресів (методичні вказівки для лікарів). Київ: Прінт-Лайн, 2014. 64 с.

22. Осадчук С. В., Щуревська О. Д. Вплив важких металів на формування гестаційних ускладнень. Здоров'є жінки. 2010. № 8. С. 90–94.

23. Жук С. І., Щуревська О. Д., Вітер В. П. Психологічні аспекти невиношування вагітності (огляд літератури). Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина 2011 № 2 С. 132–136.

24. Жук С. І., Щуревська О. Д., Кондратюк В. К., винахідники; патенто-власники. Спосіб діагностики компенсаторних можливостей плода у відповідь на стрес матері: пат.126331 Україна: А61В 5/16, G01N 33/49/ u201801451; заявл. 14.02.2018; опубл. 11.06.2018; бюл. № 11.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

25. Щуревська О. Д. Патогенетичні аспекти ускладнень вагітності у жінок-вимушених переселенок. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки» (10-11 травня 2018 р., Вінниця). 2018. С. 35–38.

ЗМІСТ

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	23
ВСТУП.....	26
РОЗДІЛ 1 ПОНЯТТЯ СТРЕСУ. ВИДИ СТРЕСІВ. АНАЛІЗ СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМИ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ І ПОЛОГІВ В УМОВАХ СОЦІАЛЬНИХ СТРЕСІВ	
1.1. Поняття стресу, його види.....	33
1.2. Психосоціальний стрес і вагітність	38
1.3. Вплив стресу на перебіг вагітності, пологів і післяпологового періоду.....	42
1.4. Вплив пренатального стресу на плід. Поняття про програмування плода.....	51
1.5. Механізми реалізації материнського стресу під час вагітності.....	64
1.6. Віддалені наслідки перенесеного пренатального стресу.....	72
РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	
2.1. Дизайн та об'єкт дослідження.....	80
2.2. Загально-клінічні методи дослідження.....	81
2.3. Методи статистичної обробки даних.....	84
2.4. Психологічні методи дослідження.....	84
РОЗДІЛ 3 КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТОК, ЯКІ ПЕРЕБУВАЮТЬ В УМОВАХ СОЦІАЛЬНИХ СТРЕСІВ. ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ.	
3.1. Ретроспективна характеристика жінок-вимушених переселенок в умовах соціальних стресів	90
3.2. Клінічна характеристика клінічних груп (проспективне дослідження).....	106
РОЗДІЛ 4 ХАРАКТЕРИСТИКА ПСИХОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ ЖІНОК, ЯКІ ВИНОШУЮТЬ ВАГІТНІСТЬ В УМОВАХ СОЦІАЛЬНИХ СТРЕСІВ.....	
	116

РОЗДІЛ 5 ОЦІНКА ВПЛИВУ ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТАНУ ВАГІТНИХ В УМОВАХ СОЦІАЛЬНИХ СТРЕСІВ НА ВИНИКНЕННЯ ОСНОВНИХ УСКЛАДНЕНЬ ВАГІТНОСТІ І ПОЛОГІВ

5.1. Особливості психоемоційного стану жінок в умовах соціальних стресів при ускладненому перебігу вагітності	132
5.2. Психоемоційний стан жінок в умовах соціальних стресів при ускладненому перебігу вагітності на прикладі гестозів вагітних.....	134
5.3. Психоемоційний стан жінок в умовах соціальних стресів в аспекті ускладнень пологів і післяпологового періоду	139
5.4. Психологічні аспекти оперативних пологів у вагітних в умовах соціальних стресів.....	147
5.5. Психологічні аспекти становлення лактації у жінок в умовах соціальних стресів.....	156

РОЗДІЛ 6 ОЦІНКА СТАНУ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО ПЛОДА ТА НОВОНАРОДЖЕНОГО У ЖІНОК В УМОВАХ СОЦІАЛЬНИХ СТРЕСІВ.....166

РОЗДІЛ 7 ДОСЛІДЖЕННЯ РОЛІ ГІПОКСИЧНИХ МІКРОРНК В ПРОГРАМУВАННІ ПАТОЛОГІЇ ПЛОДА ТА НОВОНАРОДЖЕНОГО

7.1. Дослідження гіпоксичних мікроРНК в крові вагітних залежно від рівня стресу.....	187
7.2. Дослідження можливої ролі гіпоксичних мікроРНК в програмуванні плода.....	193
7.3. Оцінка гіпоксичних мікроРНК в пуповинній крові плода як маркера пологового стресу.....	200

РОЗДІЛ 8 ДОСЛІДЖЕННЯ ПСИХОНЕЙРОІМУНОЛОГІЧНИХ МЕХАНІЗМІВ ПРОГРАМУВАННЯ УСКЛАДНЕНЬ У ПЛОДА ТА НОВОНАРОДЖЕНОГО

8.1. Стан імунної системи вагітних в умовах соціальних стресів.....	207
8.2. Дослідження рівня нейроантитіл у вагітних в умовах соціальних стресів.....	212

РОЗДІЛ 9 ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ МЕДИКО-ПСИХОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ У ВАГІТНИХ В УМОВАХ СОЦІАЛЬНИХ СТРЕСІВ

9.1. Алгоритм медико-психологічної корекції вагітних в умовах соціальних стресів.....	219
9.2. Вплив медико-психологічної корекції вагітних в умовах соціальних стресів на перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду.....	221
9.3. Вплив медико-психологічної корекції вагітних в умовах соціальних стресів на стан внутрішньоутробного плода та новонародженого.....	226
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	237
ВИСНОВКИ.....	263
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	266
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	268
ДОДАТКИ.....	306

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АР – автономна республіка
- АР – аутичні розлади
- БЧСС – базальна частота серцевих скорочень
- БФПП – біофізичний профіль плода
- ВВ – сукупність буферів крові
- ВЕ – надлишок основ
- ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
- ВУПП – внутрішньоутробне програмування плода
- ГГАС – гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalова система
- ГД – гестаційний діабет
- ГДК – гранично допустима концентрація
- ГК – глюкокортикоїди
- ГНЗ – гіпофізарно-наднирникові залози
- ГО – громадське об'єднання
- ДНК – дезоксинуклеїнова кислота
- ДОЗ – департамент охорони здоров'я
- ЕГП – екстрагенітальна патологія
- Ехо – КГ-ехокардіографія
- ЗБМ – загальний білок мієліну
- ЗВУР – затримка внутрішньоутробного розвитку плода
- ЗМА – загальний людський мозковий антиген
- ЗПВ – загроза переривання вагітності
- ЗПП – загроза передчасних пологів
- ЗРП – затримка розвитку плода
- ІМТ – індекс маси тіла
- ІПСШ – інфекції, що передаються статевим шляхом
- ІПФР – інсуліноподібний фактор росту
- ІР – індекс резистентності
- КМПБ – Київський міський пологовий будинок

КНП – комунальне некомерційне підприємство
КТГ – кардіотокографія
КР – кесарів розтин
КРГ – кортикотропін- рилізінг гормон
ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності
мікроРНК – мікрорибоксинуклеїнова кислота
МГВП – малий для гестаційного віку плід
МОЗ – Міністерство охорони здоров'я
НСЕ – нейроспецифічна енолаза
ПЕ – прееклампсія
ПІ – пульсаційний індекс
ПКГД – психологічний компонент гестаційної домінанти
ПРПО – передчасний розрив плодових оболонок
ОП – обвиття пуповиною
ОТ – особистісна тривожність
РТ – реактивна тривожність
С/Д – систоло – діастолічне співвідношення
СПКЯ – синдром полікістозних яєчників
СТ – ситуативна тривожність
США – Сполучені Штати Америки
ТВВ – тест відношення до вагітності
ТП – тазове передлежання
УЗД – ультразвукове дослідження
ЦД – цукровий діабет
ЦНС – центральна нервова система
LSI – Опитувальник Плутчика–Келлермана–Конте – методика Індекс життєвого стилю (Life Style Index)
miRNA – мікро рибоксинуклеїнова кислота
MOS SF – 36 – Medical Outcomes Study 36 – Item Short – Form Health Status
pCO₂ – парціальне напруження вуглекислого газу

pO₂ – парціальне напруження кисню

IDPs – internally displaced persons

IQ – коефіцієнт інтелекту

SB – стандартний бікарбонат

STV – short term variability – короткотривала варіабельність

ВСТУП

Актуальність теми

Практично все населення України в нинішніх умовах постійно перебуває під впливом як гострого, так і хронічного стресу у зв'язку з впливом багаточисельних факторів. Наслідками цього є дезадаптація у всіх її проявах, під якою розуміється невідповідність між силою факторів, які впливають на психіку людини, і наявних психічних ресурсів, щоб їм протистояти [56, 59, 60, 64].

Вагітні жінки є найбільш вразливою частиною суспільства, що проживає в умовах соціальних стресів, оскільки у них навіть самі по собі стан вагітності і пологів викликають серйозні зміни в способі життя, сприйнятті світу і розумінні місця самих себе в цьому світі, емоційному житті, викликаючи повну перебудову всієї психосоматичної організації на фізіологічному і психічному рівні [22, 37, 39, 83, 90, 104]. Під дією стресу виникають страх і переживання, до яких вагітна не готова ні фізично, ні психологічно. При цьому найчастіше розвивається синдром емоційного вигорання, коли організм поступово витрачає ресурси і починає поступатися стресу, що призводить до його фізичного і психічного руйнування, і швидко може трансформуватись в ускладнення гестаційного процесу і пологів.

Різні дослідження впливу стресів дають різні результати, у тому числі іноді абсолютно протилежні [344], проте всі вони доводять той факт, що хронічний стрес, пов'язаний з соціальними факторами, має гірший прогноз для вагітності в зв'язку з його тривалою дією, комбінованим впливом, наявністю інших потенціюючих факторів: інфекції, недостатнє харчування, особливостей біологічних і поведінкових механізмів, які опосередковують його ефект [231].

На сьогоднішній день практично немає досліджень, які б комплексно досліджували вплив стресу на жіноче населення, методи психологічної і медикаментозної корекції, оскільки більшість з них лише вказують на його можливий несприятливий ефект на вагітних жінок, внутрішньоутробний стан плода і новонародженого, що і визначає актуальність даної теми.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дослідження, результати яких наведено в дисертації, є фрагментом комплексної НДР «Оптимізація комплексної оцінки стану плода» (№ державної реєстрації 0117U002466), що виконується відповідно до плану науково-дослідних робіт кафедри акушерства, гінекології та медицини плода НУОЗ України імені П.Л.Шупика, термін виконання 2017-2021 роки. Автор є відповідальним виконавцем теми.

Мета: зниження частоти ускладнень з боку матері, плода та новонародженого у жінок, що перебувають під впливом соціальних стресів, шляхом удосконалення медичного супроводу та розробки індивідуальних лікувально-профілактичних заходів, на підставі комплексного клінічного та психологічного обстеження.

Завдання:

Провести ретроспективне дослідження впливу соціальних стресів на частоту виникнення ускладнень вагітності та пологів у жінок-вимушених переселенок.

2. Проаналізувати особливості перебігу вагітності та пологів у жінок досліджуваних груп.

3. Дослідити психологічний статус досліджуваних жінок: рівень тривожності, рівень суб'єктивного контролю, типи відношення до вагітності. Встановити психологічні чинники дезадаптації/адаптації у жінок досліджуваних груп, їх роль у виникненні патології.

4. Оцінити взаємозв'язок між особливостями психологічного статусу обстежуваних жінок і особливостями перебігу вагітності і пологів.

5. Вивчити імунно-ефекторні механізми впливу стресу на перебіг вагітності.

6. Дослідити епігенетичні маркери стресу.

7. Оцінити вплив стресу на стан внутрішньоутробного плода та новонародженого у роділь із соціальними стресами під час вагітності.

8. Дослідити маркери програмування патології плода та новонародженого.

9. Науково обґрунтувати та розробити систему комплексної профілактики і корекції акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних жінок і породіль з соціальними стресами.

10. Оцінити ефективність запропонованих заходів у вагітних жінок на фоні соціальних стресів.

Об'єкт дослідження: вагітність та пологи у жінок на фоні соціальних стресів.

Предмет дослідження: роль соціальних стресів у виникненні ускладнень вагітності і пологів та механізми їх подолання.

Методи дослідження: клініко-анамнестичні, лабораторні (загально-клінічні лабораторні показники, кислотно-лужний стан крові, імунологічний статус, стрес-антитіла: НСЕ, ЗБМ, ЗМА, білок-S-100; мікроРНК: has-miR-21, has-miR-210), психологічні (оцінка рівня суб'єктивного контролю, рівня тривожності Спілбергера-Ханіна, типів відношення до вагітності, якості життя, механізмів психологічного захисту), інструментальні (КТГ, УЗД, БФПП, доплерометрія), статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів

Встановлена частота і структура ускладнень вагітності і пологів у жінок - вимушених переселенок. Проведено психологічний і клініко-лабораторний скринінг вагітних для з'ясування механізмів адаптації/дезадаптації до дії стресорів залежно від їх індивідуальних особистісно-характерологічних типів реагування. Отримано нові дані щодо ролі соціальних стресорних факторів в механізмах формування основної акушерської патології: невиношуванні вагітності, прееклампсії, аномаліях пологової діяльності, порушеннях лактації.

Уперше визначено епігенетичні маркери стресу (гіпоксичні мікроРНК), їх роль в програмуванні патології плода і новонародженого. Доповнено наявні дані щодо стрес-ефекторних імунних механізмів патогенезу при соціальному стресі. Досліджено ступінь органічного ураження ЦНС при соціальному стресі у вагітних

за допомогою нейроантитіл. Науково обґрунтовано і впроваджено в амбулаторну і стаціонарну акушерську практику алгоритм ведення вагітних і роділь, які перебувають в умовах соціальних стресів.

Практичне значення отриманих результатів.

На підставі результатів проведеного дослідження доведено доцільність психологічного скринінгу жінок, які виношують вагітність в умовах соціальних стресів. Розроблено науково обґрунтовану індивідуалізовану психологічно орієнтовану програму ведення вагітності і пологів залежно від терміну вагітності і типу реагування на стрес. Основні методики, які представлені в методичних рекомендаціях для лікарів «Підтримка вагітності в умовах соціальних стресів», дозволяють зменшити кількість ускладнень вагітності і пологів (аномалії пологової діяльності, патологічних пологів), зменшити медикалізацію пологів, покращити перинатальні результати. Обґрунтовано необхідність неонатального скринінгу і подальшого моніторингу новонароджених від матерів, які проживають в умовах соціальних стресів.

Дані проведеної роботи можуть бути використані не тільки в клінічній практиці, а й у програмах підготовки лікарів акушер-гінекологів, психологів, неонатологів, ендокринологів.

Впровадження результатів роботи в практику

Основні положення, результати дослідження, та практичні рекомендації впроваджені в навчальному процесі кафедри акушерства, гінекології та медицини плода НУОЗУ ім.П.Л.Шупика (Акти впровадження від 18.02.19р.) в курсі ТУ «Медико-соціальні аспекти перинатальної психології», лекційних та практичних заняттях зі слухачами інших курсів ТУ та інтернів, освітньо-інформаційної онлайн-платформі безперервного професійного розвитку лікарів «Аксемедін» (26.09.19р.), практику пологових будинків: КМУ «Клінічний пологовий будинок» м.Чернівці (Акти впровадження від 23.05.19р., 05.06.19р.), КНП «Пологовий будинок» Чернігівської міської ради (Акт впровадження від 05.09.19р.), КНП «Вінницька міська клінічна лікарня «Центр матері та дитини» (Акти

впровадження від 20.02.19р., 14.03.19р.), КНП «Київський міський пологовий будинок №1» (акт впровадження від 29.01.2021р.), КНП «Перинатальний центр м.Києва» (акт впровадження від 14.01.2021р.).

Особистий внесок здобувача

Дана кваліфікаційна наукова праця є самостійним науковим дослідженням здобувача. Спільно з науковим консультантом було обрано тему дослідження, визначено її мету, основні напрямки і етапи досліджень, методи, завдання, формування груп і планування виконання роботи. Особисто дисертантом проведено реферування літератури за даною проблематикою і її аналіз, проведено патентно-інформаційний пошук. Самостійно оброблено медичну документацію всіх вагітних-переселенок, які народжували протягом 2014-2016 рр. в КМПБ №2 і проведено її ретроспективний аналіз. Клінічні спостереження, набір матеріалу для клініко-лабораторних і функціональних досліджень, психологічне тестування, розродження пацієнок на проспективному етапі проводилось за безпосередньої участі здобувача. Автором оброблено і проаналізовано отримані результати, проведено їх узагальнення та оцінка ефективності, на основі чого сформульовано і обґрунтовано програму медико-психологічних профілактичних і корекційних заходів.

Спільно з науковим консультантом за матеріалами роботи підготовлено публікації до друку, в яких результатом індивідуального внеску здобувача є основні положення, результати досліджень, їх аналіз і висновки. Дисертантом самостійно підготовлені виступи, написано текст дисертаційної роботи. Конфлікту інтересів немає.

Апробація результатів дослідження

Основні результати (положення) роботи доповідались та обговорювались на конференціях: Науково-практичній конференції «Невиношування вагітності і проблеми виходжування дітей з малою масою тіла» (м.Київ, 10-11.11.11р.), Науково-практичній конференції з міжнародною участю та Пленумі акушерів-

гінекологів України «Інноваційні підходи в акушерстві, гінекології та репродуктології» (м.Київ, 24-26.09.14р.), Науково-практичній конференції з міжнародною участю та Пленумі ГО Асоціації акушерів-гінекологів України «Актуальні питання охорони материнства та дитинства в Україні» (м.Київ, 24-25.09.15р.), XIV З'їзді акушерів-гінекологів України «Проблемні питання акушерства, гінекології та репродуктології в сучасних умовах» (м.Київ, 22-23.09.19р.), Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія та репродуктологія: освіта, клініка, наука» (м.Одеса, 21-22.09.17р.), Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я в Україні: тенденції, досягнення, виклики та пріоритети» (м.Київ, 20-21.09.18р.), Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання» (м.Київ, 3-4.10.19р.), IV міждисциплінарному науковому конгресі з міжнародною участю «Невідкладні стани та анестезіологічне забезпечення в акушерстві, гінекології та перинатології» (м.Київ, 6-8.11.19р.), Науково-практичній конференції «Код жінки, або гормональна рівновага. Як гормони впливають на наше життя» (м.Київ, 09.11.19р.), науково-практичній конференції «Аntenатальна охорона плода в Україні» (м.Київ, 21.11.2018р.).

Стендові доповіді на Першому міжнародному конгресі по перинатальній медицині «Перинатальна медицина: от семейной амбулатории до частной клиники» (26-27.04.12р., м.Київ), Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Доказові аспекти сучасного акушерства та гінекології» (м.Київ, 16 березня 2018 року), Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання репродуктивної медицини в Україні» (м.Дніпро, 22-23 березня 2018 року).

Також проводився майстер-клас для лікарів м.Києва «Шляхи зниження перинатальних та акушерських ускладнень-гіпнопологи» 06.03.2019р. Майстер-

клас та доповідь в фаховій тематичній школі GYN онлайн-практикуму сучасного акушер-гінеколога «Секрети майстерності від авторитетів та їх учнів» 13-14.03.2021р., м.Київ.

Публікації

За темою дисертації опубліковано 23 роботи, з яких 6 – в іноземних фахових виданнях (Польща, Білорусь, Казахстан), з них 5 написано англійською мовою, в тому числі 2 статті в наукових журналах, які індексуються в міжнародних наукометричних базах Scopus (Польща).

15 статей опубліковано у фахових виданнях, акредитованих ДАК України. Отримано патент на корисну модель №126331. Опубліковано тези на конференції.

Підготовлено та надруковано методичні рекомендації для лікарів.

Обсяг та структура дисертації

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 312 сторінках друкованого комп'ютерного тексту, з них основний обсяг складає 267 сторінок. Складається з анотації, вступу, аналізу сучасного стану проблеми перебігу вагітності і пологів в умовах соціальних стресів, матеріалів і методів дослідження, 6 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Список використаної літератури складається з 366 джерел, з яких 131-кирилицею, 235-латиницею. Дисертаційна робота ілюстрована 46 рисунками та 31 таблицями.

РОЗДІЛ 1

ПОНЯТТЯ СТРЕСУ. ВИДИ СТРЕСІВ. АНАЛІЗ СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМИ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ І ПОЛОГІВ В УМОВАХ СОЦІАЛЬНИХ СТРЕСІВ

1.1. Поняття стресу, його види

Поняття стресу досить звично ввійшло в наше життя і за визначенням експертів ВООЗ, має характер епідемії в теперішній час у всьому світі. Але, незважаючи на надзвичайну актуальність даної проблеми і її поширеність, визначення стресу, його трактування, види, діагностика, наслідки впливу і стратегія їх подолання, є одними з найбільш дискусійних питань в нашому суспільстві і науці.

Навіть авторство даного терміну дискутується до цього часу. Адже ще на початку минулого сторіччя американський фізіолог У.Кеннон вперше описав «необхідну відповідь» організму на конфліктні, загрозливі ситуації (англ. «fight-or-flight response»-«атакуй або втікай»), що включає активацію симпатико-адреналомедулярної системи [115]. І лише в 1936 році канадський фізіолог Г.Сельє висунув концепцію загального адаптаційного синдрому, яку пізніше назвав стрес (англ. stress – тиск, напруга). Саме його праці вважають фундаментальними, хоча не можна не згадати величезний вклад вчених К.Бернарда, В. Ослера, Р.Лазаруса, Єркеса і Додсона [8, 15, 18, 76, 127, 321].

Для визначення різноманітних психічних станів людини у важких умовах вчені (В.О. Бодров, Л.В. Бороздіна, Л.А. Китаєв-Смик, Р.С. Лазарус, Н.І. Наєнко, Ю.А. Олександровський, Г. Сельє, Ч.Д. Спілбергер, М. Франкенхойзер та ін.) використовують різні поняття: психічне напруження, емоційні переживання, емоційне збудження, нервово-психічне напруження, стрес, емоційне напруження, тривожність тощо [6].

Дотепер у літературі ще немає повідомлень, які містять цілісне уявлення про стрес як фізіологічне явище, про причини його виникнення й формування, механізми, що лежать в основі стійкості до стресорних впливів, і про місце стресу

в патології. Очевидно, через це найчастіше плутають поняття «стрес» і «стресорний вплив», «стрес» і «стресорні ушкодження» [15].

Суть загального адаптаційного синдрому (стресу) полягає в тому, що під дією будь-якого зовнішнього подразника виникають різноманітні захисні реакції, направлені на протидію йому з метою збереження цілісності організму. Вони не залежать від типу стресора, є неспецифічними і універсальними для всіх, і мають певну стадійність: стадія тривоги (мобілізації), опору (напруження) і виснаження.

Слово стрес практично завжди асоціюється з чимось вкрай негативним, але насправді, більшість стресів є короткотривалими, незначними, нормативними для людини (еустрес). При цьому організм швидко його долає, без суттєвих віддалених наслідків, отримуючи навпаки адаптивний тонізуючий ефект [8, 19, 35].

У випадку дії надмірного за силою або тривалістю чинника може виникнути так званий дистрес, коли, цитуючи Г.Сельє «...стрес залишає незгладимий шрам, і організм платить за своє виживання після стресової ситуації, ставши трохи старшим» [8]. Суть цього полягає в тому, що стресові фактори можуть викликати не тільки короткотривалі функціональні зміни, а й стати причиною руйнівних порушень у всіх органах і системах, масштаб, ступінь і прогноз яких ми не завжди маємо можливість оцінити, стати причиною хвороб або навіть смерті.

У нашому тисячолітті дослідження стресу поширилися на дисципліни, починаючи від фізіології до медицини, хімії, ендокринології, нейронауки, епідеміології, психіатрії, епігенетики та психології, відображаючи складність конструкції як теоретично, так і біологічно [321].

Неспецифічна адаптивна реакція організму людини на стрес нараховує більше 1400 реакцій, до яких залучаються всі органи і системи [8]

Розвиток науки, впровадження нових аналітичних систем доводять досить масштабні зміни нейроендокринної системи при стресі [276], які реалізуються на рівні генетичного апарату клітини (Нобелівська премія 1983 року Б.Мак Клінток за відкриття мобільних генетичних елементів, 2013р.- Д. Ротман, Р.Шекман і Т.Зюдхоф – відкриття явища РНК-інтерференції).

За своїм характером, стрес поділяють на фізіологічний і психологічний. Фізіологічний стрес виникає від фізичного перевантаження організму і (чи) впливу на нього шкідливих чинників навколишнього середовища (зависока чи занижка температура в робочому приміщенні, сильні запахи, недостатнє освітлення, підвищений рівень шуму). З психологічної точки зору стан стресу включає специфічну форму відображення людиною екстремальної ситуації і модель поведіння як відповідну реакцію на це відображення [19]. Ця загальноприйнята класифікація не враховує той факт, що фізіологічний стрес може поєднуватись з психологічним (емоційним), а при психологічному стресі також завжди є фізіологічні зміни.

Якщо фізичний фактор, як правило, є «стресором для всіх», то психічний фактор може стати стресором для одного індивідуума й бути повністю індиферентним для іншого. Психічний фактор набуває характер стресора, якщо в результаті індивідуальної психологічної оцінки («переробки») виникає відчуття загрози або інша сильна емоція [15].

Психологічний стрес, який більш характерний саме для людини, є надзвичайно складним, і залежить від багатьох аспектів: статі, спадковості, індивідуального досвіду особистості, її характерологічних особливостей, типу реактивності і ін. Один і той чинник може викликати кардинально протилежні реакції у різних людей. Згідно з Р. Лазарусом, фізіологічний стрес – це безпосередня реакція організму, що супроводжується «вираженими фізіологічними зрушеннями, на дію різних зовнішніх і внутрішніх стимулів фізико-хімічної природи». При фізіологічному стресі реакції високостереотипні, але при психологічному стресі – реакції індивідуальні і не завжди можуть бути передбачені. Так, на загрозу одна людина реагує гнівом, а інша – страхом. Значення індивідуальних відмінностей в реагуванні зменшується при надзвичайних, екстремальних умовах, природних або антропогенних катастрофах, війнах, проявах різного роду насилля, але навіть в цих випадках гострий стрес виникає далеко не у всіх, що перенесли цю травматичну подію [76, 255].

Психоемоційний стрес є окремим, особливим видом стресу. Він складається з первинного пускового фактора-психологічного стану, який виник у відповідь на психогенний вплив, і наступного розвитку емоційного процесу, його фізіологічних, соматовегетативних і поведінкових проявів [8].

Осьодло В.І., виділяє наступні особистісні чинники, що впливають на характер сприйняття стресу [100]:

1. Генетична схильність. Реакції людини на 30 % визначаються генами, отриманими від батьків, тобто деякі люди споконвічно більш схильні до стресу.

2. Характер перебігу вагітності в матері. Установлено, що якщо в жінки під час вагітності відзначався підвищений вміст стероїдних гормонів, то і дитина буде більш гостро реагувати на стрес.

3. Ранній дитячий досвід. Психотравмуючі переживання перших семи років життя дитини ускладнюють перебіг стресових реакцій протягом всього подальшого життя.

4. Характер людини. Схильні до гніву, ворожості, цинізму, дратівливості люди більш піддаються стресові, а відкриті, доброзичливі люди з почуттям гумору, навпаки, є більш стійкими до стресу. Вони легше переборюють стрес і живуть довше.

5. Спрямованість людини. Активні, честолюбні, нетерплячі, неспокійні, орієнтовані на успіх люди більш піддані стресові за людей з низьким рівнем домагань, які не претендують на високе положення в суспільстві і високий грошовий достаток.

6. Соціальний статус. Люди, які займають високе положення в суспільстві, мають підвищену стійкість до стресу.

7. Найближче соціальне оточення. Чим більше родичів і знайомих у людини, тим вище її стійкість до стресу. Це пов'язано не тільки з тим, що друзі реально захищають таку людину від стресорів, але і з тим, що близькі люди мовби приймають частину проблеми на себе. Людина, оточена доброзичливо налаштованими людьми, відчуває їхню підтримку і легше сприймає загрози

чинники середовища. На противагу цьому самотні люди або ті, які мають постійні проблеми в родині, більш піддані стресові і частіше хворіють [100].

Як ми бачимо, більшість чинників не є чисто психологічними, а є скоріше психосоціальними - причини витікають головним чином з взаємовідносин між людьми. Вони включають в себе, крім того, й інші фактори і об'єктивні події, які впливають на особистість, активно змінюючи її звичайне життя. До них відносяться: усвідомлювана загроза, шкідливі фактори зовнішнього середовища, проживання в екологічно-неблагополучних регіонах, хвороба, розчарування, переїзд, втрата роботи, зміна статусу, економічні негаразди, конфлікти, насилля в сім'ї, тиск колективу, ізоляція, стихійні лиха, військові дії і ін. [8, 35, 37, 104].

Відповідно теорії Холмса стрес є побічним продуктом напружених соціальних обставин. На його думку, суб'єкт може зіткнутися зі стресовими факторами в ключові моменти свого життя, що стане фактором, який обумовлює його здоров'я, якість та тривалість життя. Результат впливу стресу буде обумовлений наступними факторами:

- суб'єкти можуть судити про соціальні обставини як про напружуючі чини, залежно від їхнього життєвого досвіду,
- соціальні взаємодії можуть стримувати стрес,
- соціальна поведінка може змінюватися у відповідь на стрес. [220]/

Людина є соціальною істотою і постійно знаходиться під впливом тих чи інших психосоціальних стресорів. Сила і тривалість їх є різною: надмірної сили або слабкі, гострі або хронічні. Але єдиної концепції реагування на них особистості не описано, оскільки у людини з її високорозвиненою психікою, спостерігаються не тільки однотипні фізіологічні зміни (активація гіпоталамо-гіпофізарно- наднирникової системи з наступним залученням ефektorних органів і систем), а й мають місце різноманітні реакції [8]:

- емоційні (негативні афективні переживання),
- поведінкові реакції (збудження, сторожкість, загострення уваги й пізнавальних здатностей, пригнічення харчової й сексуальної

поведінки, що в цілому відбиває «орієнтовну реакцію» і «бойову готовність»),

- інтелектуальні або когнітивні реакції (індивідуальне сприйняття та інтерпретація того, що відбувається, оцінка ступеню загрози і своїх можливостей щодо вирішення цієї проблеми, передбачення можливого прогнозу розвитку подій, а також побудова програми протидії) [8, 15].

За Дегтяренко Т.В., 2015 реактивність особистості, що актуалізує прогнозування особливостей психофункціонального стану, поведінки, працездатності та адаптації особистості до стресогенних ситуацій має індивідуальну виразність. І саме вона визначає варіанти особистісної реактивності на психоемоційний стрес:

- 1) уникання з метою психологічного звільнення від стресу;
- 2) приголомшена нерухливість до майже повної втрати психофізичної активності;
- 3) депресія, апатія особистості;
- 4) залежність до повного підкорення особи;
- 5) агресивність суб'єкта [35].

Таким чином, психологічний стрес надзвичайно складний і багатогранний, тому його не можна інтерпретувати як просту адаптативну реакцію організму.

1.2. Психосоціальний стрес і вагітність

Вагітність для кожної жінки повинна бути природною і радісною подією, яка супроводжується позитивними емоціями. Це особливий творчий період, коли вона проходить і досягає нових рівнів свого життя, як біологічного, так і психологічного і соціального. Але навіть фізіологічні зміни, які відбуваються під час вагітності, можна розглядати як стресогенні, оскільки вони призводять до порушення гомеостазу, перебудови функціональних зв'язків між органами і системами, які у цей період мають працювати в нових умовах, що постійно змінюються та обумовлюють роботу організму у режимі значних, іноді надмірних

навантажень, що може призводити навіть до декомпенсації адаптаційних механізмів на всіх рівнях [10]. Тому вченими вводиться термін «адаптація вагітності» за аналогією з загальним адаптаційним синдромом [104]

Перетворення у роботі організму вагітної є досить тривалими та торкаються, у першу чергу, ендокринної та нервової систем, які задіяні при стрес-реакції будь-якого генезу. Під час вагітності психічну діяльність жіночого організму визначає материнська домінанта — послідовний гормонально детермінований процес зміни на рівні центральної системи домінуючих станів, що регулюють оптимальний перебіг репродуктивного процесу. Негативні впливи середовища можуть порушувати функціонування материнської домінанти й формувати конкуруючу «стресову» субдомінанту, що в кінцевому підсумку веде до ускладнень перебігу виношування й пологів і може впливати на реалізацію генетичного потенціалу дитини, ускладнювати її подальшу взаємодію із суспільством на етапі дорослого життя [121]

За Овчаровою Р.В., 2006, Корниенко Д.С., 2018, описано основні концепції материнства, в рамках яких основну роль відіграють соціальні фактори:

1. Біологічна зумовленість материнства (М. Мід), змінити яку можуть тільки істотні складні соціальні умови, що призводять до спотворення свідомості жінки і зміни її установок (М. Мід, 1989).

2. Крос-культурні дослідження (І.С. Кон, М. Мід, К. McCarther, D.Phillips) - превалювання соціального статусу, громадської думки над материнськими почуттями.

3. Соціоцентристська позиція Е. Бадінтер, згідно якої материнський інстинкт - це міф, оскільки материнська любов не просто еволюціонує, але і наповнюється різним змістом залежно від епохи і на перше місце виходить одна з соціальних жіночих ролей - мати, дружина, котра саморозвиває особистість [97, 67].

Таким чином, вагітність розглядається як якісна видозміна соціальної ситуації, оскільки відбуваються помітні та значущі статусно-рольові й афективно-сміслові перебудови особистості. Це призводить до значущих особистісних змін,

формування нової внутрішньої позиції (позиції матері) і виникнення особливої психологічної структури — внутрішньої картини вагітності, яка відображує радикальну тілесну й емоційну еволюцію. По суті, відбувається перегляд життєвої перспективи/ретроспективи, ревізія ієрархії особистісно значущих цілей і сенсів, сподівань та здобутків. Серед різноманітних детермінант, що зумовлюють перебіг етно- й соціогенез жінки на етапі вагітності, однією з найважливіших і найвідповідальніших є психологічний мікроклімат її взаємин, оскільки якраз він значною мірою супроводжує успішність виношування та народження здорових дітей. [66, 90, 91].

Для більшості жінок вагітність стає тригером, який частіше «пробуджує» старі глибоко приховані страхи, переживання, проблеми і може провокувати нові. Все це є причиною додаткового стресу, який негативно відображається на перебігу вагітності, пологів і післяпологового періоду, стані внутрішньоутробного плода і новонародженого [221].

Негативні емоції грають більш важливу біологічну роль в порівнянні з позитивними. Негативна емоція – це сигнал тривоги, небезпеки для організму. Позитивна - сигнал повернення благополуччя, йому немає необхідності звучати довго. Сигнал же тривоги повинен подаватися до тих пір, поки небезпека не усунена. Внаслідок цього застійними можуть виявитися тільки негативні емоції. При цих умовах здоров'я людини дійсно страждає. А так як страх і тривожність найчастіше розуміються як негативні емоції, вони можуть чинити негативний вплив на перебіг вагітності, стан жінки і її майбутньої дитини. У зв'язку з цим, багато дослідників підкреслюють небажаність даних емоцій в період вагітності [87].

Психологічний стан вагітної жінки визначає навіть сприйняття власної дитини і відчуття її поведінки. Адекватна мама добре уявляє, як рухається дитина, і відчуття сприймаються, як позитивні. Ігноруюча мати буде описувати ворухіння плода як фізіологічні відчуття, без адресації до образу дитини. Тривожній мамі здається, що дитина рухається неправильно, вона незадоволена, їй погано. Засуджуюча матір відчуває ворухіння як такі, що заважають [96].

За оцінками, 30% вагітних жінок повідомляють про психосоціальний стрес у своєму повсякденному житті, включаючи напруження від роботи та симптоми депресії або тривоги, які супроводжуються коливаннями настрою (дратівливістю, постійним тривожним станом, нападами паніки, вторинним уникненням) і соматичними симптомами (тремтінням в тілі, утрудненим диханням, пітливістю, нудотою, дискомфортом в животі, тремором, прискореним сечовипусканням, діареєю, розладами апетиту, і т.п.) [95, 96, 271]. За даними різних джерел, близько 30-40% жінок вживають під час вагітності психотропні препарати [119, 121].

Психічні розлади періоду вагітності є збірною нозологічною групою. При цьому превалює думка, що вагітність сама по собі не є причиною психозів, а лише може провокувати початок або загострення вже наявних психічних порушень. Стресогенні чинники, які тісно пов'язані з вагітністю, можуть зумовлювати появу різних психічних розладів як супровідні. При цьому великого значення набувають психологічні труднощі (незапланована вагітність, сімейна дисгармонія, самотність, перебіг вагітності на фоні значних повсякденних навантажень, хронічна психотравмуюча ситуація, події високої інтенсивності, що перевищують пристосувальний потенціал вагітної і призводять до порушень адаптації тощо) [6, 90].

Але такі стресові фактори як природні або техногенні катастрофи, є досить рідкісними явищами, порівняно зі стресорами психосоціальної сфери природи, що супроводжують наше існування. Тому дослідження їх є досить важливим, оскільки людина має дуже різні когнітивні властивості на той самий стресор [255].

На сьогодні все населення України перебуває в складних політичних і соціальних умовах, одним з аспектів яких є збройний конфлікт на сході, що призводить до значних психосоціальних навантажень на всіх учасників цих подій. Зокрема з'явилась нова категорія громадян-«біженці», «перселенці», «мігранти», «внутрішньо-переміщені особи». Згідно офіційного визначення даного поняття це особи, яких змусили або які самостійно покинули місце свого проживання у результаті або з метою уникнення негативних наслідків збройного конфлікту,

тимчасової окупації, повсюдних проявів насильства, масових порушень прав людини та надзвичайних ситуацій природного чи техногенного характеру [85].

Згідно неофіційних даних- це, в основному, молоді особи репродуктивного віку і діти, які найбільш чутливі до дії агресивних стресових чинників надзвичайної сили. Наслідки цих психотравмуючих подій можуть мати для них тривалі наслідки, в тому числі і для їхнього потомства. Їх проявами можуть бути стани, які спричиняють нестабільність і втрату контролю над ситуацією, власним життям: втрата автономності, втрата суб'єктивності, порушення ідентичності, розгубленість, побоювання відторгнення (що їх будуть ідентифікувати з ворогами), відчуття незахищеності, стан жертви, відсутність можливостей прогнозувати майбутнє, сором, низька самооцінка, почуття провини, функціональні симптоми, психосоматичні розлади, зловживання психоактивними речовинами, посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) [26].

Військова агресія обумовлює народження, так званих «дітей війни», характерними рисами яких у подальшому є невпевненість, зниження самооцінки, психічні розлади, схильність до депресії і самогубств. Досвід вивчення особливостей психоемоційного стану цих дітей мають німецькі та американські психоаналітики й психіатри. Вони встановили негативний вплив особливого хронічного стресу військового часу на формування особистості майбутньої дитини [39].

1.3. Вплив стресу на перебіг вагітності, пологів і післяпологового періоду

Як зазначає Dunkel-Schetter С. (2011), більшість досліджень психології вагітності проводились у так званих «соціально благополучних» вагітних: заміжніх, середнього класу та заможних, які могли собі дозволити пологи в приватних медичних закладах. Але реальність полягає в тому, що для багатьох жінок вагітність стає досвідом, що характеризується нестачею адекватних ресурсів, як соціально-економічних, так і психологічних, а також наявністю

багатьох психосоціальних стресорів, таких як робота і сімейні обов'язки, які роблять вагітність далекою від відображення ідеального прототипу [196].

Поширеність пренатального материнського дистресу є недооціненою. Згідно досліджень Wu зі співав., 2020, стрес, депресія та тривога матері, навіть якщо вони не досягали тяжкості психічного розладу, пов'язані зі зміною структури мозку та обміну речовин плода. Про це свідчать результати звичайного скринінгу на пренатальний психологічний дистрес для вагітних жінок, навіть тих, хто отримує допомогу в акушерських клініках низького ризику [356].

За О.М.Ходаківською, 2011, психічні порушення у вагітних виникають частіше у жінок, які народжують вперше, в першій половині вагітності паралельно з токсикозом вагітності і безпосередньо перед родами. У перші місяці вагітності одні жінки стають більш дратівливими, збудженими, інколи агресивними, інші – уразливими, плаксивими, вимагають до себе підвищеної уваги. У жінок з тривожно-недовірливим характером, з'являється тривожна зосередженість на вагітності, страх перед можливістю викидня. Тривожні думки поглиблюються при наявності навіть незначних обставин, обтяжуючих перебіг вагітності [135].

Щодо впливу стану ЦНС і психіки жінки на частоту акушерської патології, то висновок є однозначним і аргументується тим, що у психічно хворих вагітних жінок ускладнення протягом вагітності зустрічаються в 6 разів частіше, ніж у популяції [9, 90, 125]. Зважаючи на важливість психологічного благополуччя матері для прогнозування результатів вагітності вважається доцільним ефективно вивчати відповідні втручання, спрямовані на подолання середніх та важких психологічних розладів у вагітної для зменшення стресу під час вагітності [2, 101, 105, 288].

При огляді даних літератури, описані загальні ризики і можливі несприятливі наслідки перенесених стресів під час вагітності: зростання частоти спонтанних абортів і ектопічних вагітностей, зростання частоти ПСШ, передчасні пологи, низька оцінка за шкалою Апгар, мала маса плода при народженні, підвищення ризику мертвонароджуваності, додаткове застосування

медикаментів, ускладнений перебіг пологів, розвиток подальшої післяпологової депресії, рання відмова від грудного вигодовування і ін., що надалі знаходить відображення в стані здоров'я їхніх дітей [215].

Однією з найпоширеніших проблем і добре вивчених сучасного акушерства, в патогенезі якого чітко встановлена роль психосоціальних факторів, є невиношування вагітності [196, 347], яке є досить серйозною соціальною і медичною проблемою. За статистикою 15-25% вагітностей закінчуються самовільним викиднем, діагноз загрози переривання вагітності ставиться кожній 3-й жінці, а показник мертвонароджуваності в цій групі становить 6,3% [17].

А.А.Абрамченко проблему невиношування вагітності безпосередньо пов'язує з соціально-психологічними стресами: «тривога за майбутню дитину, незадоволеність матеріальним положенням, незадовільні умови проживання, проблемні взаємовідносини з членами сім'ї, підвищують ризик виникнення нервово-психічних та психосоматичних захворювань у вагітної і плоду» [1].

Пряма роль соціальних факторів у виникненні невиношування вагітності доводять інші автори, які зазначають, що функціонування сім'ї, стиль виховання, наявність ресурсів та можливостей, рівень освіти матері мають прямий вплив на частоту даної патології [32, 33, 67, 75, 101, 125, 144].

Різними дослідженнями встановлено зв'язок психоемоційних і індивідуально-характерологічних особливостей жінок з загрозою переривання та невиношуванням вагітності. Одним з важливих факторів невиношування є спадковість, зокрема конституція, яка є загальним фоном (гено- і фенотиповим), на тлі якого проявляється той чи інший спадковий фактор. Конституція, окрім соматотипу (частіше астеничного чи мезопластичного) включає в себе і тип нервової діяльності - психічні та темпераментні властивості [12, 124].

Такі жінки мають наступні риси характеру: емоційна нестійкість, схильність до гіперстенічного реагування, схильність до перепадів настрою, хворобливе відношення до невдач з накопиченням негативних емоцій і їх вибуховими сплесками, схильність до формування надцінних ідей, що проявляється в надцінності вагітності і своєї репродуктивної функції, спотворення жіночої

ідентичності: посилення маскулінних якостей і ослаблення або відкидання власної жіночності, зниження рівня соціальної адаптації, відсутність гнучкості у взаємодії, конфліктні відносини з матір'ю, які іноді виражаються в некритичній ідеалізації і недиференційованому розумінні відносин з нею, незадоволеність собою, завищена самооцінка, незадоволеність ставленням до себе інших, претензії до них, захисне декларування цінності материнства, підвищена тривожність з переважанням вираженості емоційної складової, гетероагресія, частіше пригнічена (спрямована назовні, на зовнішню причину конфліктної ситуації, як захист себе) [8, 9, 14, 21, 25, 28, 101, 124, 134, 139].

Підсумовуючи вищесказане, можна сказати, що ще на етапі підготовки до вагітності потрібно враховувати не тільки загальне фізичне здоров'я жінки, а й за індивідуально-характерологічними рисами потрібно виділяти жінок групи ризику і проводити у них відповідну корекцію.

Багатьма іншими дослідженнями схильність до невиношування вагітності пов'язують з характером ранніх внутрішньо-сімейних взаємовідносин: «материнство-досвід трьох поколінь: вагітна грає роль матері для своєї дитини, одночасно лишаючись дитиною для своєї матері». Вагітність-важливий етап вирішення завдання відокремлення від матері і індивідуалізації. В психоаналізі невиношування вагітності розглядається як соматизація емоційних труднощів дитинства жінки, які в результаті реалізуються «відмовою плоду в житті». Психічний конфлікт, який вона переживає, викликаний подвійним об'єктом - своєю матір'ю. Мати може бути, з одного боку, «могутня, щедра, вигодовуючи і даруюча життя», а з іншого, повна її протилежність – «зла відьма, вбивця, яка несе покарання дочці». Материнська амбівалентність може мати 2 виходи-жінка або «затримує, дозволяючи рости», або «фізично відштовхує безпорадну істоту». Жінка може або сприяти, або сама руйнувати своє материнство і причини цього будуть пов'язані з невирішеними ранніми внутрішньо-сімейними проблемами [8, 9, 18, 22, 41, 67, 75].

Тобто серед причин невиношування вагітності мають значення не тільки медичні проблеми, а й психологічне і соціальне неблагополуччя. Також сама

вагітність, як фізіологічний стресор, може «розбудити» невирішені внутрішньо-сімейні конфлікти раннього дитинства (психосоціальні стресори), і стати причиною психосоматичних розладів. Абсолютно всі ці фактори пов'язані один з одним і можуть взаємно впливати, посилюючи один одного. Тому необхідно їх враховувати при виробленні тактики ведення жінок групи ризику. Правильна психосоціальна корекція та сімейна підтримка дають у них позитивний ефект, в тому числі при наступних вагітностях [32, 33, 41, 105, 125, 323].

Інша проблема, яка йде паралельно проблемі невиношування вагітності є народження недоношеної дитини. Borders A.E. зі співав.(2007), Love C. зі співав.(2010) вказують на зростання в 2-3,8 раз ризику передчасних пологів у 1363 жінок Середнього Заходу на тлі хронічного психосоціального стресу, а расизм і дискримінацію навіть виділяють як окремі фактори ризику невиношування вагітності [171, 262].

Встановлено взаємозв'язок між стресовими станами у матері та підвищеним ризиком інфекційних захворювань і ускладнень. Cohen S. зі співав.(1991) було показано, що несприятливі психологічні умови посилюють сприйнятливність до інфекцій, таких як хоріоамніоніт, і подальший передчасний розрив навколоплідних оболонок і, відповідно, передчасні пологи [177].

Da Costa D. зі співав. (2000) в своєму дослідженні продемонстрували, що жінки, які переживали більший стрес під час вагітності, мали більш важкі пологи, незалежно від паритету. Рівень пренатальної соціальної підтримки мав значення в прогнозуванні ваги новонародженої дитини: жінки, які були мало задоволеними соціальною підтримкою у другому триместрі, народжували дітей із меншою вагою. Автори зробили висновок про наявність взаємозв'язку між певними психосоціальними змінними та негативними результатами народження [185].

Психоемоційне навантаження може бути причиною патологічного прелімінарного періоду у жінок, які вперше народжують і пов'язані з розумовою працею, мають недостатню зрілість нейрогуморальної регуляції репродуктивної функції. Тому його корекція включає поряд з медикаментозними засобами психокорекційні методики [11].

Як зазначають Vianna P. зі співав. (2011), психологічний стрес може спостерігатись у 18% всіх вагітних жінок, змінюючи у них функцію як нейроендокринної, так і імунної систем, впливають на вісь гіпоталамо-гіпофізарно-надниркових залоз (ГНЗ). Це призводить до підвищення рівня кортизолу та пов'язаних із цим змін клітинного імунітету та ендотеліальної дисфункції. Психологічні події, такі як високий рівень стресу, тривожність або депресія, можуть прямо чи опосередковано впливати на вагітність і, можуть призвести до преєклампсії (ПЕ) [349].

В літературі описані диференційовані наслідки антенатального стресу на перебіг вагітності і пологів залежно від статі плода (таблиця 1.1):

Таблиця 1.1

Вплив стресу матері під час вагітності на перебіг пологів залежно від статі плода [15, 57].

Пологи плодом	
Жіночої статі	Чоловічої статі
Стрімкі пологи	Передчасне відходження
Передчасні пологи	навколоплідних вод
Відсутність крику при народженні (за відсутності асфіксії)	Передчасні пологи
Переношена вагітність	Обвиття пуповиною навколо шиї плода
Затяжні пологи	

Материнський стрес може бути причиною досить несподіваних для нас ускладнень вагітності. Як зазначають Малишева Т.А., Брехман Г.І., 2007, при співставленні трьох абсолютно незалежних досліджень, виявлені певні аналогії, на основі яких можна припустити, що положення тіла внутрішньоутробного плода тісно пов'язане з психологічним станом матері і емоціональною реакцією на цей стан самої дитини. Тривалий стрес для плода може бути причиною

стійкого патологічного передлежання, яке зберігається до самих пологів. При зникненні причин стресу аномальне передлежання плода може змінитись і діти частіше народжуються своєчасно в потиличному передлежанні. І, навпаки, в тих випадках, коли причина є непереборною, в пологах залишається лицеве вставлення чи тазове передлежання [14, 41, 82].

Paarlberg, K.M. & Vingerhoets (2006) зазначають, що рівень материнських страждань під час пологів може залежати як від фонових факторів, що не пов'язані з пологами, таких як негативний життєвий досвід у дитинстві, психологічні проблеми, страх перед болем взагалі, та розвитком посттравматичного стресового розладу. Матеріальний дистрес або материнська тривожність як реакція на стресори, ймовірно, можуть викликати початок пологів (у термін чи передчасні терміни) і можуть викликати ненормальний перебіг пологів. Ці стресові хвороби можуть бути пов'язані безпосередньо з вагітністю (наприклад, ускладненнями у плода або матері чи стресовими переживаннями на ранніх термінах вагітності), або можуть виникати з інших обставин, особливо психосоціальних. Наприклад: проблем в сім'ї, на роботі, або в соціальному житті. Це веде до порушень синтезу відповідних гормонів і гормональної регуляції пологів [295].

Внаслідок хронічних стресових ситуацій виникають порушення регуляції фізіологічних систем з урахуванням відповідних факторів способу життя (дієта, фізичні вправи, та соціальна підтримка), які виражаються в єдиному показнику для вимірювання сукупного впливу “зносу” на організм- аллостатичне навантаження. Воно включає в себе безліч субклінічних фізіологічних / фізичних параметрів (наприклад, діастолічний та систолічний артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень, індекс маси тіла, імунні маркери та кортизол) при повторній активації та пов'язану з ним патологію, в тому числі вагітності [271].

Зокрема, вагітні з хронічною гіпертензією та високим стресом мають високий ризик гестозу. Матері, з вихідним нормальним тиском та високим рівнем життєвого стресу, і жінки, що страждають на гіпертонічну хворобу з низьким або високим рівнем життєвого стресу, мають підвищений ризик гестозу в порівнянні з

нормотензивними матерями та низьким рівнем життєвого стресу. У матерів-гіпертоніків, які переживали як життєвий стрес, так і стрес під час вагітності, також помітно підвищений ризик гестозу. Примітно, що поєднання високого стресу та хронічної гіпертонії дає найбільший ризик гестозу- у матерів з хронічною гіпертензією та високим стресом під час вагітності ризик гестозу зростає в 17,4 раз [337].

К. Lydon зі співавторами повідомляють про високий рівень тривожності та меншу соціальну підтримку поза межами сім'ї у жінок групи ризику розвитку гестаційного діабету у порівнянні з вагітними жінками, які не мали гестаційного діабету. Також вони мали значно вищий показник депресії і вдвічі вищі граничного значення бали щодо можливої депресії. Це може свідчити про необхідність психологічного скринінгу та надання психологічної підтримки жінкам групи ризику [312].

Гормон окситоцин є одним з найважливіших гормонів, які визначають ініціацію пологової діяльності, її нормальне прогресування і завершення, а також забезпечує підтримку лактації і формування материнсько-плодової взаємодії. Zelkowitz P., зі співав. (2014) встановили, що психосоціальний стрес може бути пов'язаний з порушенням системи регуляції синтезу даного гормону. Такі жінки мають нижчий рівень ендогенного окситоцину, що у депресивних матерів може вплинути на їх здатність управляти стресом, а також забезпечувати чутливий і чуйний догляд за дитиною [314].

Грудне вигодовування має не тільки нутритивне, а й велике психологічне значення, адже впливає на розвиток материнської-дитячих відносин в подальші вікові періоди. Однак поширеність і тривалість грудного вигодовування - процес керований, який визначається психологічним настроєм жінки на тривалу лактацію [29].

Хоча вплив психосоціальних стресорних факторів у виникненні вищеописаних ускладнень є беззаперечним, їх патогенетичні механізми є досить протирічними.

Стрес під час вагітності може впливати не тільки на її перебіг не тільки через психоемоційний і нейроімунний компоненти, а й через зміни в поведінці майбутньої матері, такі як погіршення харчування, зниження фізичної активності, невідповідний сон, поганий настрій, вживання алкоголю чи паління [155].

Ходжаев А.В., Царева Н.В.(2015р.) вважають, що в більшості випадків мають місце лише психосоматичні розлади, які не викликають якогось структурного пошкодження органу. Функціональний і фазовий характер репродуктивної системи і емоційна атмосфера вагітної створюють ситуативний фізіологічний стрес [136].

Більшість авторів доводять, що будь-який стрес, в тому числі і при вагітності, обов'язково викликає мобілізацію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи з наступною активацією каскаду певних ендокринних і імунологічних реакцій: зростання рівня кортизолу і зміна його метаболізму, зниження рівня нейропептидів (β -ендорфін плазми) і ін.гормонів (лютеїнізуючий гормон, естроген, стероїдний гормон яєчників та прогестерон), зниження активності природних вбивць (NK-клітин), зростання рівня прозапальних цитокінів, передчасне вивільнення простагландинів та інших медіаторів запалення (інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлин- α) в децидуальній та фетальній мембранах і ендотелії, що надалі може спровокувати розвиток ускладнень гестації [196].

Протирічні результати досліджень патогенетичних ефектів стресу на вагітну жінку можуть бути результатом різниці в тяжкості стресу, її індивідуальної психологічної реакції, або наявності потенціюючих факторів, таких як соціальна підтримка. Наприклад, при дослідженні впливу материнської депресії і тривоги на плід, та нейропсихіатричні наслідки дітей було встановлено, що високе сприйняття стресу, наявність змінених міжособистісних стосунків, передбачають вищі рівні прозапальних цитокінів під час вагітності, особливо у контекст низької соціальної підтримки [227].

1.4. Вплив пренатального стресу на плід. Поняття про програмування плода

Вагітність не можна вузько розглядати через призму фізичного і психологічного здоров'я виключно тільки майбутньої матері. Вагітність є особливим станом, який є однаково важливим як для жінки, так і її внутрішньоутробної дитини. Це той час, коли вони фактично «живуть одним життям», оскільки являють собою єдиний нейрогуморальний організм. Благополучний розвиток плода, народження здорового новонародженого і подальше програмування здоров'я дорослого в більшості випадків залежить від особливостей перебігу гестації, в тому числі і емоційної сфери жінки в цей період [114].

Тому стан матері та матково-плацентарного комплексу відіграють велику роль в багатьох аспектах розвитку плода і ряду ключових моментів розвитку мозку майбутньої дитини, які надалі проявляються після народження протягом всього подальшого життя індивідуума. Численні дослідження впливу внутрішньоутробного періоду на розвиток людини, формування особистості, емоційне і фізичне здоров'я навіть дали поштовх для розвитку нового напрямку науки під назвою «fetal programming – програмування плода», в якому вказується на те, що віддалені наслідки впливу тих чи інших факторів, в тому числі і стресорних, під час вагітності можуть проявитись через десятиріччя після народження і їх ефект буде настільки сильним, що його неможливо уявити і спрогнозувати [155, 156, 157, 313, 350].

Перші епідеміологічні знахідки з даного питання з'явилися в кінці 1970-х років. Зокрема норвезький учений А. Forsdahl виявив, що в тих регіонах, де на початку століття були високі показники дитячої смертності, згодом відзначалися підвищені рівні смертності від серцево-судинних захворювань [30]. Barker D.J., 1990р., встановив, що доросла захворюваність на кардіоваскулярну патологію може бути запрограмована протягом фетального періоду [155]. Його дослідження понад 16000 чоловіків і жінок, народжених в Хартфордширі, Англія, з 1911 по 1930 роки показало, що рівень смертності від ішемічної хвороби серця в

дорослому віці у них був удвічі вищим у осіб з низькою вагою при народженні. Вага при народженні та артеріальний тиск у дорослих показали зворотну кореляцію. Помітні зміни, пов'язані з програмуванням плоду, включали резистентність до інсуліну, гіпертонію та підвищену концентрацію ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) у сироватці крові та концентрацію фібриногену, що є всіма характеристиками метаболічного синдрому. Співвідношення шансів метаболічного синдрому щодо поточного індексу маси тіла було в 18 разів вищим у групі найнижчої ваги при народженні, ніж у групі найвищої ваги при народженні [250].

Виявлена обернено пропорційна залежність маси плода при народженні і дорослої патології в майбутньому призвела до зміни існуючих підходів дослідження причин хвороб, змістила патогенетичні акценти на антенатальний період. Згідно теорії Д.Баркера, для нормального росту і розвитку плода необхідна достатня кількість поживних речовин, енергії і кисню. У випадку їх нестачі ріст і розвиток плода змінюється за типом формування «економного» або «голодного» фенотипу. Відбувається перепрограмування обміну речовин, гальмування росту і розвитку, «принесення в жертву» тканин печінки, нирок, підшлункової залози, склетної мускулатури, що дозволяє перерозподілити і використати нутрієнти для ЦНС плода [30].

Його дослідження показують, що саме «матка може бути важливішою, ніж послідує життя» для здоров'я майбутнього потомства. Внутрішньоутробне середовище має вплив навіть на результат виношування вагітності з відносним співвідношенням статі (співвідношення кількості чоловіків до жінок, що народилися) [271]. Стать людини визначається набором хромосом, який вона отримує при зачатті, проте прогноз виношування вагітності конкретної статі є відображенням загального адаптаційного синдрому.

Зокрема, перебування жінки в екстремальних стресових умовах обумовлює необхідність високої еволюційної пластичності популяції, що може визначати переважання тієї чи іншої статі. При цьому спостерігається зростання статевого

дисморфізму за рахунок вищої частоти народження плодів чоловічої статі [28, 102, 326].

Низька вага дитини при народженні пов'язана з істотно вищим ризиком багатьох фізичних і психічних розладів, включаючи низький коефіцієнт інтелекту (IQ) і вищий ризик психічних порушень [27].

Встановлено, що індивідуальна варіабельність маси новонародженого плода на 20% обумовлена його власним геномом, на 18% - безпосередньою дією геному матері і на 62% - внутрішньоутробним середовищем плода. Тобто генетично обумовлена швидкість росту значною мірою лімітується зовнішніми факторами, і більше залежить від стану організму вагітної жінки, і значно менше від спадковості [268].

Це пояснюється явищем фенотипічної адаптації - процесу, в результаті якого організм набуває раніше відсутню стійкість до певного фактора (або факторів) середовища й у такий спосіб одержує можливість жити в умовах, раніше не сумісних із життям, вирішувати завдання, які раніше були нерозв'язні. Він означає перехід від «термінової адаптації», що виникає у відповідь на першу дію стресора, до «довготривалої адаптації», що формується при повторних діях стресора, яка й забезпечує стійкість до нього [15].

Ріст плода є досить пластичним, тому основним ефектом антенатального впливу є сповільнення швидкості його росту, що сприяє його виживанню за рахунок зменшення швидкості метаболізму і утилізації харчових субстратів. Сповільнення росту плода супроводжується перерозподілом кровотоку, в результаті чого переважне кровопостачання отримують ті органи і системи, які мають критичне значення для підтримки життєдіяльності, перш за все головний мозок. Завдяки цьому життєвоважливі органи отримують «зеконномлені» на їх користь поживні речовини за рахунок тканин печінки, нирок, підшлункової залози, і, перш за все, скелетних м'язів. Це відноситься до короткотривалих ефектів, але надалі змінюється експресія генів клітин плода, які відповідають за цілісність його органів і тканин, програмуючи патологію [91].

Ріст дитини є досить примітивним орієнтиром, оскільки лише приблизно відображає взаємодію багатьох факторів. Більше того, показано, що є певні періоди часу, коли дія несприятливих факторів на внутрішньоутробну дитину не впливає на масу при народженні, проте впливає на її стан при народженні [293]. Але все це також визначає важливе значення стану матері по відношенню до плода.

Реакція на стрес матері може змінювати її поведінку, в тому числі і харчову, і вести до переїдання, ожиріння. Гіперглікемія на ранніх термінах вагітності відповідає за регуляцію транспортерів глюкози в плаценті, що спричинює надмірний ріст плода до народження та на ранніх стадіях життя. Цей важливий фактор може стати шкідливим, і призвести до функціональних змін клітин плаценти, які викликають прозапальну реакцію зі зменшенням кровотоку та звуженням судин. Подібний ефект може бути отриманий введенням надмірної кількості глюкокортикоїдів у відповідь на будь-який інший внутрішньоутробний стрес [267]. Plagemann A., 2004 дисгормональні зміни при стресі матері в критичні періоди розвитку називає „ендогенним дисфункціональним тератогенним” метаболізмом [308].

У людини більшість клітинного матеріалу формується антенатально, а саме: протягом 1-2 міс. ембріонального розвитку проходить процес інтенсивного диференціювання при відносно невисокій швидкості росту; в фетальний період швидкість росту досягає максимальних значень за рахунок клітинного ділення, в пізні терміни і після народження – швидкість росту знижується. Оскільки періоди максимальної проліферативної активності клітин різних органів і тканин суттєво відрізняються, точно визначити часові інтервали всіх чутливих періодів внутрішньоутробного розвитку для певних органів і систем неможливо, тому спрогнозувати вплив материнського стресу залежно від терміну вагітності на сьогоднішній день досить важко [36, 90].

Зменшення швидкості росту плода і зменшення використання ним нутрієнтів відноситься до так званої «стратегії внутрішньоутробного виживання», яка включає в себе також прискорення дозрівання або завершення вагітності у

вигляді спонтанного викидня чи передчасних пологів у відповідь на перенесений стрес [79, 90, 115].

На цій основі базується концепція розвитку здоров'я та захворювань, яка дозволяє забезпечує розробити нові стратегії для досліджень та профілактики захворювань. Вона є однотипною для всіх видів, включаючи людину, що дозволяє робити висновок про необхідність враховувати її при формуванні основної політики охорони здоров'я.

Незважаючи на більш ніж 30-річний період, що пройшов з часу початку перших досліджень, механізми внутрішньоутробного програмування захворювань дорослих все ще недостатньо вивчені. У своїх витоків вони концентрувались виключно на типі харчування вагітної жінки. На сьогоднішній день дана теорія вивчає внесок стресових факторів, материнської тривожності та депресії, насильства в сім'ї, патології вагітності, шкідливих звичок і ін. на клітинному та молекулярному рівнях, і обсяг патології, запрограмований внутрішньоутробно розширюється. Материнські фактори безпосередньо чи опосередковано ведуть до гіпоксії / асфіксії, плацентарної недостатності, недоношеності і ін.

Потомство, народжене від матерів, що перенесли стрес під час вагітності, в екстремальних умовах, в короткостроковій чи довгостроковій перспективі має фізіологічні та поведінкові відхилення: низьку масу при народженні, підвищену захворюваність немовлят, розумову відсталість, проблеми з мовою, увагою, навчанням, підвищення тривожності, розвиток тривожних або афективних розладів в зрілому віці [230, 231, 313].

На сьогоднішній день висловлюються різноманітні точки зору стосовно пренатального досвіду людини, проте аналіз сучасних досліджень показує, що психіка і фізичне здоров'я дитини починає формуватись ще у допологовому періоді, і більшість вчених визнають несприятливий вплив саме емоційного стресу матері на результат вагітності і пологів, а також стан внутрішньоутробного плода і новонародженого [1, 37, 57].

Натепер визнано, що стрес має потенціал модулювати імунну систему не тільки матері, а й плода. Дослідження впливу материнського стресу під час

вагітності на імунні функції у потомства почали досліджувати відносно недавно. Зокрема, встановлено підвищені рівні в пуповинній крові IgE у новонароджених, що, в свою чергу, вважається фактором ризику atopії в дитинстві. Крім того, було показано, що вагітні жінки з психосоціальними стресами мають підвищені сироваткові рівні цитокінів, які також пов'язані з алергією у подальшому житті їх дітей [65, 104, 109, 142, 266, 336].

Дослідження 88829 пацієнтів в ізраїльському психіатричному реєстрі Єрусалиму, 1964-1976 років народження, виявило, що вони народились від жінок, які в розпал арабо-ізраїльської війни в червні 1967 року ("Шестиденної війни") були на другому місяці вагітності і мали значно вищу захворюваність шизофренією протягом наступних 21- 33 років [289].

Шизофренія була описана майже 100 років тому як розлад відношення людини до дійсності, як поліморфний психічний розлад чи група розладів, для яких характерні відхилення в сприйнятті реальності або її відображенні. До сьогодення залишається загадковим питання щодо причин захворювання, проте увагу більшості вчених привертають саме перинатальні фактори. Так, Г.І.Брехман, в 2010р. зазначив: «Приймаючи до уваги значення генетичних, нейробіологічних, соціально-психологічних, інфекційних факторів, ми хотіли б підтримати ідею важливої ролі в виникненні шизофренії і біполярного афективного розладу пренатальних психотравмуючих травм, пов'язаних з глибокими переживаннями матері під час вагітності і пологів» [17].

Іншим прикладом є аутизм - особливо важкий розлад нервової системи людини. Більшість пацієнтів з аутичними розладами (АР) мають серйозні довічні порушення в соціальному та мовному функціонуванні, що викликає необхідність значних економічних витрат держави на їх соціальну адаптацію і позитивну підтримку. Етіологія аутизму зрозуміла лише в невеликому відсотку випадків, однак, на сьогодні дуже мало відомо про те, як, або коли внутрішньоутробно діють ті чи інші етіологічні фактори, щодо реалізації цієї патології у дітей.

Вагомі ретроспективні дослідження показують, що пренатальний вплив стресових подій пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку АР, особливо, якщо

вони мали місце або протягом декількох тижнів всередині терміну вагітності або за кілька тижнів безпосередньо перед пологами [151, 226, 245, 357].

Дослідження за допомогою методів візуалізації мозку, які вивчають вплив пренатального впливу стресу матері на розвиток мозку нащадків, виявляють структурні та функціональні ефекти при народженні і у дорослих потомків, зокрема в декількох регіонах мозку, включаючи префронтальну, тім'яну та скроневі частки, мозочок, гіпокамп та мигдалина, а також збільшення індексу місцевої гірфікації плода в лобовій та скроневій частках (визначається у дорослих із шизофренією і у дітей з аутизмом) [356].

Хронічний стрес під час вагітності, може зіграти певну роль у розвитку поведінкових та емоційних проблем у плода зі зростанням ризику розвитку депресії у нащадків, які можуть бути зумовленими кортизоловими змінами ГГНС-осі [319].

С. А. Sandman зі співав., 2018 констатує, що вплив материнського стресу під час вагітності може бути причиною змін мозку, які лежать в основі ризику психопатології, зокрема пов'язаний з подальшою депресією, посттравматичним стресовим розладом, панічними розладами, токсикоманією, ненормальною реакцією на стрес, а також іншими серйозними захворюваннями [181].

Стрес матері та погане харчування матері теж можуть зіграти певну роль у появі хвороби Альцгеймера - нейродегенеративного розладу похилого віку, що характеризується прогресуючою втратою пам'яті та когнітивним дефіцитом. Тобто вивчення механізмів, за допомогою яких стресові фактори на ранніх термінах вагітності перепрограмовують головний мозок плода та сприяють розвитку пізніх періодів нейродегенеративних розладів, стає новим захоплюючим, новим науковим полем [172].

Розвиток репродуктивної системи людини починається до кінця першого триместру. Різні дисфункції та захворювання, такі як крипторхізм, низька якість сперми, синдром полікістозних яєчників, рак яєчок та фіброміома матки, пов'язані з впливом зовнішніх стресорів на внутрішньоутробний розвиток. Незбалансоване харчування та затримка внутрішньоутробного розвитку

також можуть призвести до змін у репродуктивній функції, наприклад, впливати на терміни статевого дозрівання та фертильність [159].

Дослідження дорослого життя дівчаток, які народились зі скомпрометованим пренатальним періодом вказує на те, що їхня послідувача вагітність може стати серйозним випробуванням для їхнього здоров'я. Навантаження на організм в зв'язку з перебудовою фізіологічних функцій в цей період, може провокувати розвиток метаболічних порушень, преєклампсії, гестаційного діабету, народження дітей з затримкою внутрішньоутробного розвитку [147, 320].

Несприятливий антенатальний період програмує ранній початок менопаузи, що свідчить про те, що події протягом внутрішньоутробного життя впливають на репродуктивне старіння і інакше програмує "біологічний годинник". Ранній вік у менопаузі збільшує ризик розвитку серцево-судинної патології [147].

Пренатальний стрес програмує підвищену сприйнятливність до ожиріння у дітей та дорослих, а також зміни метаболічної функції. Материнські глюкокортикоїди викликають структурні зміни в підшлунковій залозі (зменшення кількості β -клітин підшлункової залози) та функціональні зміни в печінковій тканині (підвищена експресія фосфоенолпіруват-карбоксікінази), які можуть лежати в основі змін у глікемічному контролі [202, 303, 346]

Рівень кортизолу при народженні корелює з підвищеним ризиком остеопоротичних переломів. Припускають, що внутрішньоутробна затримка росту змінює чутливість до гормонів росту та кортизолу. Ця перспектива підтверджується когортними дослідженнями, де більш високі темпи зростання у маленьких дітей пов'язані з підвищеним ризиком розвитку остеопорозу у зрілому віці [338].

Скелетні м'язи також є однією з ключових мішеней для пренатального програмування, оскільки зміна внутрішньоутробного середовища може вплинути на склад і функції скелетних м'язів у зрілому віці [80, 120, 171, 250].

Т.Верні, 1994р., зазначає, що наслідком материнського стресу є низька маса плода при народженні, схильність до респіраторних інфекцій, розвиток астми, ослаблення когнітивного розвитку, зростання випадків смертності немовлят [24].

Зв'язок між материнським стресом, передчасними пологами, і низькою вагою при народженні також добре відома в літературі. Передчасні пологи і низька вага при народженні є двома провідними причинами малюкової смертності [91, 197, 266, 310, 323].

Так, перинатальні стреси підвищують ризик мертвонародження на 80% у жінок з високим рівнем стресу [313].

Маркери окисного стресу, включаючи F_2 -ізопростани в сечі, активність тіобарбітурової кислоти і супероксиддисмутазна активність, підвищені у народжених після стресової вагітності. Вони позитивно асоціюються із подальшим підвищенням артеріальним тиском у цих дітей, що вказує на компенсаторний механізм, який також може бути запрограмований у відповідь на порушення росту протягом внутрішньоутробного життя [165].

Показано, що несприятливі умови навколишнього середовища призводять до дисфункції ендотелію (ендотеліального фактору росту) і можуть бути мішенню програмування плода. Зміна рівня глюкокортикоїдів веде до епігенетичної модифікації, яка впливає на дозрівання та диференціацію ендотелію та судин усіх тканин, починаючи від фето-плацентарних артерій, сонних артерій та міокарда, до цереброваскулярної системи та нирок, печінки та легеневих артерій [154]

Структура (кількість ниркових одиниць - нефронів)та функціональна спроможність нирок також програмується внутрішньоутробно. Будь-яке збільшення функціонального навантаження на нирки в дорослому віці призводить до аномальної швидкості клубочкової фільтрації, накопичення води та гіпертонії [250].

Стрес матері є однією з причин передчасних пологів, але нефрогенез людини завершується при доношеній вагітності. Тому у недоношених дітей, порівняно з доношеними дітьми, загальний обсяг нирок зменшений, вони

структурно змінені, мають меншу кількість нефронів і аномальну морфологію клубочків, що є передумовою програмування артеріальної гіпертензії [353].

Надлишок глюкокортикоїдів пов'язаний з ризиком інсуліннезалежного діабету і артеріальної гіпертензії. Це обумовлює інсулінорезистентність у маловагових дітей, внаслідок перепрограмованої внутрішньоутробно віссю ГГНС з послідуною її надактивацією [30].

Відповідно робіт Dorte Hansen, 2000р., емоційний стрес під час органогенезу може, теоретично викликати вроджені вади розвитку, особливо вади нервового гребеня [226].

Дію стресу на плід, що розвивається, розглядають згідно принципів загального тератогенезу, при якій будь-який екзогенний фактор (тератоген) може викликати серйозні вроджені аномалії, якщо дія відбувається під час «чутливих періодів» вагітності, але практично не має ефекту, якщо він діє в інші періоди [310]. Але таке твердження можна поставити під сумнів, оскільки так званий тератогенний вплив стресу може бути обумовлений психотропними препаратами, які приймає вагітна жінка при психоемоційних порушеннях.

Вплив материнського стресу може мати різний ефект на різні поведінкові сфери, такі, як моторні або мовні процеси, і залежить від того, коли відбувається вплив.

Періоди пренатальної чутливості залежать також від стану плацентарної системи, яка моделює експозицію ембріону і плода до біологічно активних речовин. Існують так звані «вікна уразливості», коли він стає менш активним і екстремальні рівні тератогенів більш ймовірно будуть вражати нервову систему плода, - це малі терміни вагітності, 19-26 тижень вагітності (збігається з кінцем нейрогенезу), і заключні етапи вагітності [226].

Таким чином, найбільш вивченими і одночасно найбільш суперечливими є наслідки впливу пренатального стресу на центральну нервову систему плода. Вона є досить складною і динамічною структурою, дозрівання якої триває все життя. Внутрішньоутробний період є стартовим для її формування, що визначає

важливість критичних періодів уразливості в її структурному і функціональному розвитку.

При вагітності в умовах соціальних стресів, чим характеризується наш час, жінки частіше задумуються про доцільність виношування даної вагітності, але не думають про те, що навіть відношення матері до плода під час вагітності залишає стійкі наслідки в його психіці. Доведено, що хлопчики, матері яких не хотіли мати дітей, частіше схильні до кримінальних дій. Діти, емоційно травмовані в утробі матері, залишаються гіперчутливими до стресів, хворобливими, злими, замкнутими, і травма плода живе в емоційних враженнях дорослого життя. Позитивні емоції матері потрібні дитині ще до народження і є важливим фактором, який забезпечує формування його позитивного досвіду, гармонійного розвитку і високої якості життя [9, 83].

Таблиця 1.2

Вплив небажаної вагітності на дитину (А.І.Захаров) [55].

Психологічні проблеми небажаних дітей
Знижена життєрадісність
Підвищена збудливість і образливість
Занижена самооцінка, невпевненість в собі, своїх силах і здібностях
Погане навчання
Неправдивість і відсутність працелюбства
Замкнутість чи надмірна потреба в спілкуванні
Надзвичайна потреба в визнанні, часто використання кримінальних шляхів для її реалізації, наявність асоціальних тенденцій
Відсутність взаєморозуміння з бажаними дітьми
Заздрість, ворожість до успіхів і щастя інших
Емоційна глухота
В батьківстві - байдужість до своїх дітей
Недостатня стійкість до стресу, замаскована депресія, неврози
Психотичні синдроми

Як видно з таблиці 1.2, якщо мати знаходиться в стресовому стані, має місце постійне джерело емоційного напруження, вона з жахом думає про народження дитини, допускаючи в думках навіть варіанти його смерті, її дитина внутрішньоутробно відчуває хаос і агресію оточуючого світу [126, 137].

Механізми дії стресових факторів не зовсім зрозумілі в рамках подальшого психічного здоров'я, і має статеві відмінності. Зокрема, жінки мають афективні розлади в 2-3 рази частіше порівняно з чоловіками, у яких частіше визначаються розлади аутистичного спектру. Частота настання шизофренії та депресії різко зростає у підлітковому віці: в чотири рази частіше у хлопчиків, ніж у дівчаток, що пов'язують з початком основних статевих відмінностей у дозріванні мозку [153]. Чоловічий мозок плода більш чутливий до пренатальних стресових факторів та нейроендокринних порушень у матері, ніж жіночий мозок плода [319].

Це пов'язують з різною активністю статевих гормонів, які діють різними шляхами на чоловічий та жіночий мозок внутрішньоутробно, а також відмінністю конкретних регіонів нормального чоловічого та жіночого мозку за обсягами структури, кількістю клітин, морфологією нейронів, синаптичними зв'язками та кількістю сполучних волокон між структурами [330].

Проблема недостатності внутрішньоутробного харчування асоціюється з програмуванням апетиту у дітей в постнатальному періоді-такі діти схильні до гіперфагії і швидкої надбавки маси тіла [264].

Stettler N., Stallings V.A. et al., 2005 показали, прибавка маси новонародженим протягом 1 тижня життя більше 100г є швидкою і асоціюється з високим ризиком метаболічного синдрому [352].

Прискорене збільшення ваги в ранньому постнатальному житті посилює несприятливий вплив після повільного росту плода, особливо на систолічний і діастолічний артеріальний тиск.

Маркери внутрішньоутробно програмованої патології в дитинстві (враховується динаміка показників) [80]:

1. порушення співвідношення розмірів внутрішніх органів до розмірів тіла (печінка, нирки);
2. зміна специфічних місць відкладення жиру;
3. динаміка біометричних показників дитини в перші 5 років життя (наздоганяюче зростання);
4. порушення співвідношення ліпопротеїдів низької і високої щільності;
5. зміна амінокислотного спектру плазми крові;
6. інсулінорезистентність;
7. зміна варіабельності серцевого ритму і артеріального тиску у відповідь на проведення ортостатичних проб;
8. підвищення концентрації сечової кислоти в плазмі крові;
9. ехоКГ маркери сполучнотканинної дисплазії (пролапс, додаткові хорди);
10. зміна активності ренін-ангіотензинової системи.

Таблиця 1.3

Хвороби у дорослих, які є наслідком ВУПІ [150]

Система організму	Захворювання
Серцево-судинна	Гіпертензія, інсульт, атеросклероз, розлади коагуляції, пре еклампсія
Репродуктивна	СПКЯ, раннє менархе, рання менопауза
Дихальна	Астма, хронічні обструктивні захворювання легень
Ендокринна	Гіперкортицизм, гіпертиреозидизм
Нервова	Неврологічні захворювання, деменція
Кісткова	Остеопороз
Імунна	Туберкульоз
Система метаболізму	Порушення толерантності до глюкози, інсулінорезистентність, дисліпідемія, діабет II типу

Вищевказані ознаки зміненого метаболізму в дитячому віці надалі реалізуються в хвороби дорослого віку: інсулін-залежний або інсулінонезалежний цукровий діабет, варіабельність артеріального тиску, дисліпідемія, центральне або вісцеральне ожиріння, зміни прозапальних цитокінів, дисгормональні розлади і ін. Тому пропонується метаболічний синдром перейменувати в «синдром маленької дитини» [360].

1.5. Механізми реалізації материнського стресу під час вагітності

На сьогоднішній день розглядається ключова роль нейроендокринних, імунних шляхів пошкодження системи мати-плацента-плід, а також більш тонких процесів, які включають епігенетику, біологію мітохондрій та мікробіому матері та дитини

Завдяки пренатальній пластичності фізіологічних систем, екологічні чинники, діючи на матір та / або плід, змінюють орган або систему тканин, які диференціюються для оптимального позаутробного існування.

Природа стресу, який діє жінку, може бути різною, проте основним є результуючий його ефект – несприятлива дія на плід внаслідок активації гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи з підвищенням рівня глюкокортикоїдів (ГК). Саме глюкокортикоїдам, зокрема кортизолу найчастіше приписують негативну дію на внутрішньоутробну дитину. Але навіть під час фізіологічної вагітності рівень даного гормону може підвищуватись в кілька разів як варіант норми, тому вважається проблематичним і навіть недоречним використовувати його використовувати в якості маркера стресу під час вагітності.

В роботах Lakshmi et al. 1993, показано, що материнські глюкокортикоїди не проникають через плаценту [251].

В материнському організмі кортизол, в основному, інактивується плацентою задля захисту плода (внутрішньоутробний плід захищений від нього підвищеним рівнем транскортину - кортикостероїд-зв'язуючого глобуліну і плацентарними ферментами, які частково інактивують ці гормони). Проте материнський кортизол може стимулювати плацентарний кортикотропін-релізінг

гормон (КРГ), який діє безпосередньо на плід. Це спонукає плід синтезувати власний кортизол, який стимулює плаценту ще більше синтезувати КРГ, створюючи хибне коло самопошкодження власними плодовими стресорними гормонами [114]. КРГ має безпосередній вплив на матку і шийку матки, потенціює дію естрогенів на них, взаємодіє як з простагландінами, так і з окситоцином - двома основними утеротоніками, які відповідають за стимуляцію та підтримання скорочувальної здатності міометрія під час пологів [149]. Він є «плацентарним годинником», який визначає тривалість вагітності і патогенетичні механізми її недоношування.

Плацентарний КРГ виділяється в материнський та плодовий кровоток вже на восьмому тижні гестації та експоненційно зростає протягом гестації для регулювання дозрівання плода, метаболічних функцій та часу народження, що визначає її роль в пренатальній патології при стресі [181, 284, 342].

Дисрегуляція в цій системі внаслідок надмірного по силі чи тривалості стресу веде до збільшення синтезу плацентарного кортикотропін-релізінг гормону, який, як відомо, діє на ембріональні осі регуляції гіпоталамо-гіпофізарної системи, стимулює біосинтез адренкортикотропного гормону і надниркових стероїдів у плода (стимулює секрецію DHEA-S). ГК виступають як регулятори функціонального дозрівання тканин та адаптації плода до умов існування як *in utero*, так і після народження [251, 281]. Доведено, що саме глюкокортикоїди можуть лежати в основі зв'язку між низькою вагою при народженні та патологією серцево-судинної системи, метаболічними та нейроендокринними розладами, такими як: гіпертонія, діабет 2 типу, ішемічна хвороба серця і афективні розлади [155, 157, 164].

У дослідженнях, проведених в Австралії та Великобританії, був простежений взаємозв'язок маси тіла при народженні з рівнем кортизолу в плазмі крові. Було продемонстровано, що народження з низькою масою тіла пов'язане з підвищенням рівня кортизолу плазми натще в жителів усіх обраних регіонів. Статистичний аналіз продемонстрував зниження рівня кортизолу на 23,9 нмоль/л на кожний кілограм збільшення маси тіла при народженні [246].

Адаптаційна роль глюкокортикоїдів, як і інших стероїдів, пов'язана з тим, що для них притаманні пролонговані організуючі ефекти, тобто здатність викликати під час критичних періодів розвитку такі внутрішні зміни в таргетних клітинах, тканинах, органах та системах, що практично не піддаються дії подальших маніпуляцій з цими гормонами. Тому на сьогодні вважається, що серед гормонів, які контролюють розвиток плода, ГК є найбільш значущими для програмування *in utero* фенотипових ознак організму до та після його народження [115, 160, 181, 342]. У багатьох дослідженнях показано, що підвищений пренатальний рівень глюкокортикоїдів призводить до більш високої, ніж у нормі, базальної секреції ГК й зниженої секреції у відповідь на стрес навіть у постнатальному періоді, наприклад у дітей жінок, які пережили атаку на Всесвітній торговий центр в США 11 вересня 2001 року [343].

Материнський стрес є тригером секреції не лише кортизолу, а й іншого стресового гормону-адреналіну. Катехоламіни опосередковують короткочасну поведінкову, метаболічну та імунологічну реакції на стресові фактори навколишнього середовища. Адреналін і адреналіноподібні гормони викликають скорочення матки, що впливає безпосередньо на плід за рахунок збільшення судинного опору і спазму її судини, порушуючи кровопостачання через плаценту і постачання кисню до плода, запускаючи плацентарний оксидативний стрес. Дисбаланс кисню для плодового мозку під час вагітності добре відомий і є фактором ризику розвитку шизофренії [289].

Генетично запрограмовані статеві і індивідуальні особливості мікроструктури головного мозку, поведінки, центральної регуляції гіпоталамо - гіпофізарно - адреналової системи (ГГАС) і репродуктивної системи індивідуума також модифікуються під впливом стресу материнського організму [34, 114, 182, 196, 235].

В дослідженнях А. Г. Резнікова, 2008р., уже з 2 - го триместру вагітності ГГАС плода реагує на стресування материнського організму специфічним чином з розвитком так званого «*синдрому пренатального стресу*», який у дорослих

нащадків стресованих матерів проявляється розладами не тільки стрес - реактивності ГГАС, репродуктивних функцій, обміну речовин, а й поведінки. Зокрема, у чоловіків знижується статева активність і може формуватись гомосексуальна поведінка [115].

Пренатальний стрес також по-різному впливає на розвиток мозку, наприклад, може викликати затримку мієлінізації, підвищену чутливість мигдалеподібного тіла до ГК, і аномалії розвитку дофамінергічної системи [264, 304, 335].

Негативний вплив пренатального і перинатального стресу на центральну нервову систему, яка формується, може проявлятися у вигляді патологічного розширення нормального процесу розвитку епігенетичного програмування. У нормальному гестаційному середовищі, мати передає глюкокортикоїди для плода, що розвивається пропорційно негараздів в її середовищі. Коли навколишнє середовище є більш складним, ніж зазвичай, потік материнських гормонів стресу для плода зростає, в результаті чого потомство, таким чином, краще підготовлене для виживання в більш складних умовах. Проте, материнський вплив при більш тривалому або важкому стресі може привести до розвитку патологічної, довічної гіперактивації гіпофізарно-наднирникової системи, а також підвищення рівня гормонів стресу [8, 30, 80, 113].

Експерименти на тваринах показали, що пренатальний вплив дексаметазону, синтетичного глюкокортикоїду, має ефекти, аналогічні пренатальному впливу природних материнських гормонів стресу. В дослідженнях на людях відстежували довгострокові ефекти пренатального впливу дексаметазону, який клінічно вводять майбутнім мамам задля профілактики ускладнень вагітності. У порівнянні з контрольною групою дітей, які не мали пренатального впливу дексаметазону, в дошкільному віці їх потомство мало проблеми поведінки: значно більшу замкнутість, сором'язливість і емоційність [197, 264, 306].

Прямий вплив материнський кортизолу на плід на нівелюється плацентарним ферментом, 11 β -гідроксистероїддегідрогеназою 2 типу (11 β -HSD2), що окислює кортизол до неактивної форми кортизону і інактивує його. Тому концентрація материнського кортизолу не відповідає плодовій. Проте при тривалому стресі вищевказані порушення змінюють проникність плацентарного бар'єру і створюються умови для пошкодження плода [206, 281, 284, 342]. Фактором, який може вести до зменшення експресії 11 β -HSD2 може бути гіпоксія. Харді та Ян (2002) припускають, що цей ефект гіпоксії плаценти 11 β -HSD2 може бути фактором, що сприяє зниження цього ферменту, що спостерігається в плаценті при вагітності, ускладненій преєклампсією та ЗВУР [228].

Гіпоксія, окислювальний стрес внаслідок зміни метаболічної активності мітохондрій плаценти, нітративний стрес (спричиняє ковалентну модифікацію та зміну активності білка) змінюють розвиток плаценти і можуть бути загальним механізмом, який лежить в основі зміненої функції плаценти з програмуванням патології плода [250].

Плацента має чітко організований каскад розвитку під час гестації. Його порушення може призвести до аномального розвитку судинної плаценти або трофобласта, що відображається в подальшому на її функціональній активності і, в результаті, програмуванні плода. До факторів, що змінюють розвиток плаценти, належать: гіпоксія, стрес, недостатнє харчування матері, до яких плацента може адаптуватися шляхом змін у експресії та активності транспортера для підтримки росту плода або шляхом епігенетичної регуляції експресії плацентарних генів [284]. Реалізація впливу пренатального стресу на стан плаценти відображається на її морфології: формування аномальної ваги плаценти (особливого значення має гіперплазія плаценти при гіпотрофічному плоді), короткої пуповини, макрофагальна інфільтрація децидуальної тканини, хоріонамніоніт та нейтрофільна інфільтрація навколоплідних вод.

Захарова Л.А., 2015р. в своєму аналізі причин нейроендокринних і мунних порушень порушень у новонароджених при стресі матері під час вагітності

вводить поняття «Імунологічний стрес». Вона вважає, що саме імунологічні механізми є основними в патогенезі психоневрологічних, метаболічних, імунологічних та поведінкових розладів у нащадків. Постійний вплив стресових подразників у критичні періоди розвитку мозку викликає його гіперактивність та посилення реакції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи [235, 357].

Глюкокортикоїди впливають на вроджений імунітет (наприклад, запалення) та адаптивний імунітет (специфічний Т-клітинний / В-клітинний), які модулюють активність численних типів імунних клітин, включаючи моноцити і макрофаги, та медіатори, такі як цитокіни та хемокіни. В основі взаємозв'язку стресу та запалення - це координація між віссю гіпоталамус-гіпофіз-наднирки та імунною системою [227]. Але не самі по собі глюкокортикоїди викликають негативний зворотній зв'язок, а цитокін-глюкокортикоїдна дисрегуляція [170, 184, 304].

Обидві системи пов'язані між собою і можуть потенціювати взаємні ефекти. Зокрема повноцінна системна запальна реакція призводить до стимуляції чотирьох основних програм: реакція гострої фази, синдром хвороби, больова програма та реакція на стрес, опосередкована віссю гіпоталамус-гіпофіз-наднирки і симпатичною нервовою системою. Фактично вона є одним з проявів загального адаптативного синдрому організму. Поширені захворювання людини, такі як атопія/алергія, аутоімунітет, хронічні інфекції та сепсис, характеризуються порушенням регуляції протизапального та Т-хелперного (Th 1 /Th2) балансу цитокінів. Останні дані також вказують на участь прозапальних цитокінів у патогенезі атеросклерозу та великої депресії, а також таких станів, як ожиріння вісцерального типу, метаболічний синдром і порушення сну, що є відображенням реакції індивідуума на стрес [184].

Показано, що психосоціальний стрес пов'язаний із підвищеним ризиком внутрішньоутробних інфекцій. Ці інфекції можуть модифікувати імунну систему плода за рахунок материнського вивільнення модифікаторів імунної системи - цитокінів. Цитокіни відіграють важливу роль у стимулюванні або придушенні запалення, а також тісно пов'язані з окислювальним стресом та активними видами

кисню, вони можуть проходити через плаценту і потрапляти в кровообіг плода, де потім можуть безпосередньо взаємодіяти з клітинами імунної системи плода, визначаючи подальший прогноз [319].

Пренатальний стрес призводить і до післяпологової активації гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи за рахунок нейрозапалення мікроглії. Активована мікроглія пошкоджує нейрони при нейродегенеративних захворюваннях, за допомогою підвищеного вивільнення прозапальних або цитотоксичних факторів [218].

Плід, що розвивається в прозапальному середовищі, значно більш сприйнятливий до подальшого розвитку різних порушень нервового розвитку. Це пов'язано не тільки з прямим прозапальним впливом цитокінів, а й ризиком передчасного народження незрілої дитини внаслідок інфекційних причин, хоріонамніоніту. Також фактором, що викликає посилене запальне середовище під час гестації, є ожиріння матері [202].

Існує все більше доказів того, що коменсальна мікробіота матері тісно взаємодіє і приймає участь у формуванні як імунну систему, так і мозку, що розвивається. Порушення мікробіома материнської кишки вважають одним з механізмів, за допомогою якого перинатальний стрес може впливати на нейророзвиток [311].

Перинатальний стрес може змінювати мікробіом кишечника, проникність епітеліального бар'єру кишечника, що веде до проникнення мікробних компонентів в кров. Хоча в плаценті відсутні життєздатні мікроби, мікробні компоненти материнського кровотоку можуть ініціювати імунну відповідь в матці, передаючи сигнал через толлоподібні рецептори, які присутні на імунних клітинах і клітинах трофобластів плаценти. Це дозволяє мікробам або мікробним компонентам подавати сигнал до тканин плода, ініціюючи запальний каскад і приводячи до продукування прозапальних цитокінів і хемокінів, що можуть пошкоджувати мозок плода [304].

Загальними механізмами впливу пренатального стресу на плід, що розвивається є [8]:

- зниження матково-плацентарно-плодового кровотоку, що викликає гіпоксію плода;
- стимуляція вивільнення материнських гормонів стресу, які можуть проникати через плаценту і змінювати розвиток ГГНС, призводити до ускладнень вагітності та пологів;
- епігенетичний вплив на експресію генів, що приймають участь в реакції на стрес;
- порушення нормальних режимів внутрішньоутробного впливу статевих гормонів, які програмують типові статеві відмінності в структурі мозку і поведінці надалі;
- уповільнений ріст і дозрівання тканин;
- надмірна чутливість до глюкокортикоїдів;
- ендотеліальна дисфункція;
- зменшення кількості нефронів;
- окислювальний стрес.

Таким чином, мати і плід являють собою єдиний нейрогуморальний організм, який однаково відчуває на собі будь - які (сприятливі і несприятливі) фактори, що діють під час вагітності. Тривожність майбутньої матері під час стресу викликає розлади в роботі її органів і систем, а також порушує біохімічний баланс плода, викликаючи надактивацію симпато – адреналової системи, впливаючи на його подальший фізичний і психологічний розвиток. Ефекти перенесеного пренатального стресу можуть проявлятися як у вигляді ускладненого перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду, так і відстроченими непрогнозованими на сьогоднішній день наслідками у дорослому житті індивідуума. Тому, попередження стресорних ситуацій, особливо у «вразливі періоди», створення соціально-психологічного комфорту навколо вагітної жінки повинно стати шляхом їх подолання задля отримання здорових наступних поколінь.

1.6. Віддалені наслідки перенесеного пренатального стресу

XXI сторіччя є часом змін старих аксіом, зокрема аксіоми про обов'язкову реалізацію спадкової схильності у виникненні тих чи інших хвороб, особливо під дією несприятливих факторів зовнішнього середовища. Численні епідеміологічні дослідження повертають основний вектор уваги вчених на внутрішньоутробний період розвитку людини, як час, коли відбувається програмування всієї майбутньої патології в подальшому житті індивіда. Роботами Д.Баркера, більше 30 років тому введено поняття внутрішньоутробне програмування плода (ВУПП), яке встановлює взаємозв'язок між низькою масою при народженні і подальшим ризиком розвитку в дорослому віці гіпертонічної хвороби, цукрового діабету II типу, а також патології серцево-судинної системи [155, 156, 157, 158]. Проте на доведено, що коло цих захворювань значно ширше і включає в себе цілий ряд патологічних станів, в тому числі поведінкові і психіатричні розлади.

Як ми вище зазначали, багато робіт доводять взаємозв'язок між стресами, які перенесла жінкам під час вагітності, станом її внутрішньоутробного плода, новонародженого і майбутнім здоров'ям її дитини.

Хоча десятиріччями було прийнято, що період внутрішньоутробного розвитку контролюється суворою, провідною генетичною програмою, було встановлено, що розвиток є пластичним і він дозволяє організму реагувати на впливи зовнішнього середовища, особливо під час раннього розвитку-періоду диференціації клітин і розвитку тканин. Це опосередковується молекулярними шляхами, які ведуть до контролю експресії генів та індукції специфічних фенотипів без модифікації послідовності ДНК-епігенетично [162].

На сьогоднішній день епігенетичні механізми представляють засіб, за допомогою якого стрес і ГК можуть залишати тривалі "спогади" про минулий досвід, що, в свою чергу, сприяє формуванню траєкторії фізичного та психічного здоров'я організму [172].

Entringer зі співав., 2013 вивчали зв'язок між пренатальним стресом та тривалістю життя. Зокрема ними було встановлено вплив внутрішньоутробного психосоціального стресу (оціненого ретроспективно) на рівень теломераз

лейкцитів дорослого потомства. `` Програмуючий " ефект пренатального стресу на систему теломер відповідав приблизно 3,5 рокам старіння клітин. Враховуючи встановлену роль біології теломер у здоров'ї та ризику захворювань у ряді загальних психічних та фізичних розладів, вона може представляти важливий та новий механізм, що лежить в основі спостереження наслідків неоптимального внутрішньоутробного впливу на подальші фенотипи здоров'я та ризик виникнення захворювань [202, 303].

Stewart S. A., 2006 визначає важливу роль дисфункції складних молекулярних структур на кінцях теломерної ДНК не тільки в старінні. Клітини можуть уникнути старіння, інактивуєючи білки-супресори пухлини Rb та p53, а також подолати кризу, активуючи механізм підтримки теломер. Отримана клітинна іморталізація є важливим компонентом туморогенного фенотипу ракових клітин людини [332]. Тому пренатальний стрес може бути одним з факторів, що впливає на проліферативний потенціал клітин і програмує канцерогенез в дорослому житті.

Мітохондрії являють собою центральний механізм, що опосередковує зв'язок між впливом навколишнього середовища та геномними реакціями. Через трансдукцію сигналу та епігенетичні регуляторні процеси мітохондріальна функція визначає межі адаптаційних можливостей організму. Їх недостатня кількість знижує біологічну адаптацію та стійкість до реагування на різноманітні фізіологічні та психологічні проблеми. Несприятливий /неоптимальний гестаційний вплив пренатального стресу може змінити функціональну активність мітохондрій потомства через порушення окисного фосфорилування, зниження їх кількості, збільшення активних радикалів; погіршення якості матричної ДНК. Такі порушення можуть передаватись через покоління і бути програмуєчими в розвитку патології. Зокрема, мітохондріальна дисфункція є ключовим компонентом у широкому діапазоні загальних вікових розладів, таких як діабет, рак, серцево-судинні захворювання, хвороба Альцгеймера та Паркінсона [223, 280] .

Перинатальний стрес може стати в дитячому віці причиною синдрому дефіциту уваги і гіперактивності, аутизму, дитячих поведінкових і когнітивних проблем, дитячої боязливості, затримки мовного розвитку, фебрильних судом, екземи, астми і алергії, аутоімунного діабету в віці >2,5 років, атипових реакцій на вакцинації і ін. [159, 180, 182, 195, 222, 226].

Згідно з гіпотезою Баркера, перепрограмування нейророзвитку викликає адаптацію до раннього середовища в очікуванні подібного постнатального середовища. Якщо існує невідповідність між цими двома середовищами, таке перепрограмування може збільшити ризик захворювання. Наприклад, якщо мати під час вагітності зазнає підвищеного стресу, але післяпологове середовище не викликає стресу, мозок нащадків може продовжувати неадекватно реагувати на стресові фактори, які відчуються протягом усього життя [224].

Початкові дослідження з даного питання були, в основному, ретроспективними, проте сучасні є когортними. В них намагаються встановити потенційні біомаркери патології (перш за все – епігенетичні), а також можливий конкретний період, який став для критичним в даному випадку.

Прийнято вважати, що за міжклітинні інформаційні зв'язки відповідають гормони. Проте Джеймс Ротман і Ренді Шекман встановили, що клітини адресують один одному везикули, які містять генетичну інформацію у вигляді мікро-РНК. Ці молекули, не впливаючи на послідовність генів в молекулі ДНК, змінюють активність її певних ділянок, викликаючи епігенетичну модифікацію (метилування чи відсутність метилування певних ділянок геному), що впливає на експресію генів, які можуть мати транзиторний чи постійний характер. Тобто за рахунок зміни експресії генів на молекулярному рівні відбувається пошкодження майбутніх фізіологічних процесів. Вони являють собою «другий код» геному і забезпечують гетероморфність тканин організму. Епігенетичні фактори можуть включати або виключати ті чи інші гени, визначаючи роботу певного пулу генів, в тому числі генів, які відповідають за хвороби [316].

Епігенетичні закономірності, що виникають під впливом внутрішньоутробного середовища і передаються під час поділів до безлічі клітин

організму, що розвивається, консолідує і обмежує можливості подальших модифікацій. Програмування на ранніх термінах (внутрішньоутробно) викликає постійні структурні зміни органів, що розвиваються, та їх реакцію на різні подразники. Все це веде до стабільних тривалих змін генної транскрипції, змін процесів, які контролюють метаболічну і гомеостатичну здатність у плода і в подальшому дорослого. Виникає так зване епігенетичне перепрограмування [267].

Функціональні зміни, що виникають у відповідь на дію стресорів, включають в себе зміни в експресії генів, метаболізмі, диференціації та організації клітин. Вони найчастіше є настільки слабо виражені, що виявляються тільки при спеціальному морфологічному дослідженні. Епігенетичні зміни можуть мати постійний вплив на промоторні ділянки специфічних генів, які не проявляються до певного часу, поки не з'являться відповідні стимули для їх експресії, наприклад, присутні рівні факторів транскрипції. Проте їх можна визначити вже при народженні, що робить їх ефективними біомаркерами, які можуть вказувати не лише на пренатальні проблеми, але й потенційні подальші реакції на фактори ризику захворювання [159].

Маніпуляції із епігенетичними механізмами під час вагітності можуть представляти перспективні інтервенційні стратегії. Кілька експериментальних досліджень на тваринах показують багатообіцяючі дані, засновані на застосуванні інгібіторів метилювання ДНК та інших агентів, таких як рослинний похідний ізофлавіон-геністеїн, лептин, фолат, риб'ячий жир, омега-3 та вітамін D. Ці методи лікування можуть модифікувати відповідні аномальні епігенетичні зміни та пом'якшити несприятливі наслідки програмування, спричинені пренатальним стресом [154].

Більшість епігенетичних моделей стираються ще на стадії бластоцисти, що є необхідним для розвитку нового епігенетичного запису з метою забезпечення нормальної диференціації клітин. Ті модифікації, які відбуваються під час поділу клітин, зазвичай видаляються в зародковій лінії. Проте ефекти програмування також можуть спостерігатися в декількох поколіннях після конкретних

епігенетичних змін, навіть за оптимальної доступності поживних речовин [162, 175, 282]

На сьогоднішній день описані, виділені, і доступні для дослідження близько 5000 мікро РНК [232]. Мікро РНК (mir) - малі некодуючі молекули РНК, довжиною приблизно 22(18-24) нуклеотиди. Вони регулюють практично всі процеси життєдіяльності – від запліднення до росту і розвитку, старіння і загибелі, розвиток як патології, так і реакцій адаптації, в тому числі і при стресі за рахунок експресії клітинних генів на посттранскрипційному рівні шляхом супресії трансляції білок-кодуючих генів. Кожна окрема з них регулює окремий каскад генів, активуючи експресію одних і пригнічуючи експресію інших [20, 25, 162, 176, 363].

Циркуючі мікроРНК є новим генетичним матеріалом, який можна виділити як з крові матері, так і новонародженого, тому вони мають надзвичайно величезний потенціал для неінвазивної пренатальної діагностики стану плода і послідуєчої його патології. Наприклад, за допомогою визначення рівня mir- 21, mir-1301 можна спрогнозувати народження дитини з ЗВУР, mir-9 може бути маркером розвитку шизофренії ще під час вагітності і ін. [208].

Репродуктивні клітини майбутньої дитини формуються ще під час внутрішньоутробного періоду, і саме вони визначають якими будуть потомки цього ще ненародженого немовляти. Тобто стан здоров'я батьків, образ їхнього життя і харчування, вплив на них зовнішніх агресивних факторів, визначає стан здоров'я 2 майбутніх поколінь. Дана концепція «крихкого плода» була запропонована ще в 1992 році Ховардом Берном, проте сучасні дослідження мікро-РНК [240] доводять їх роль в трансгенераційній епігенетичній передачі спадкової інформації послідуєчим поколінням при стресі у батьків. Тобто вплив пренатального стресу не обмежується виключно даною вагітністю, а його наслідки можуть передаватися до 3 поколінь. Але плід може бути не лише «крихким», він пластичний і здатний адаптивно реагувати на широкий спектр викликів та подразників під час свого розвитку. Хоча ця пластичність може

створити основу для підвищеного ризику захворювання в подальшому житті [110, 159].

В програмуванні майбутньої патології плода практично завжди вся увага приділяється матері, яка виношує дитину. Проте зміни метилювання ДНК сперми можуть впливати на епігенетичні механізми. Незважаючи на центральну догму про те, що зрілі сперматозоїди транскрипційно інертні, популяції малих некодуючих РНК (мікроРНК) були добре описані у зрілих сперматозоїдах людей та тварин, включаючи мікроРНК (miRs), асоційовані з PIWI та передачу РНК-фрагментів (tRF). Зокрема, сперматозоїди miR є критичними для нормального ембріогенезу, де інгібування сперматозоїдів miR-34c в зиготі призводить до гальмування зиготи [167].

Ali B.Rodgers зі співав., 2013, показали на тваринних моделях, що за допомогою спермальних мікроРНК(miR-193, miR -204, miR 29c, miR -30a, miR -30c, miR -32, miR -375, miR -532-3p) може передаватися епігенетичне перепрограмування перенесеного стресу батька, викликаючи ризик психоневрологічних розладів у потомства [299]. Це пояснює описані в літературі зростання частоти депресії і самовбивств у дітей ветеранів В'єтнамської війни [167].

Епігенетичне моделювання пояснює не тільки функціональні чи органічні розлади органів і систем внаслідок внутрішньоутробного програмування, а й поведінкові порушення, які виникають у потомства.

Хронічний пренатальний стрес пов'язаний з епігенетичними змінами в пуповинній крові новонароджених, включаючи ключові гени, що регулюють гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову вісь (тобто NR3C1 і кортикотропін-рилізінг-гормон), мають вплив на метилювання генів ГГНС-осі зі значними ефектами на сайтах зв'язування фактора транскрипції (TFB) у всіх випробуваних генах-мішенях [242].

Останні дослідження на гризунах (Lupien SJ 2009) експресії генів і метилювання ДНК профілів у відповідь на вплив пренатального стресу виявили, що сприйнятливість до ожиріння пренатально стресованих тварин пов'язана з

транскриптомними і епігенетичними змінами в гіпоталамусі (ділянка мозку, яка приймає участь в регуляції апетиту і вживанні їжі). Стрес може впливати як на вибір продуктів харчування, так і харчову поведінку людини [264].

Таким чином, внутрішньоутробне програмування знаходиться на межі багатьох спеціальностей і вимагає ранньої діагностики і прогнозування майбутнього здоров'я, починаючи з внутрішньоутробного періоду і протягом раннього дитинства. Розуміння його механізмів має важливе значення для практичного лікаря.

Вищевикладені та багато інших фактів сприяють формуванню концепції пренатального метаболічного програмування внаслідок пренатального психосоціального стресу, що потребує його додаткового вивчення на даному етапі.

Резюме. Стрес матері під час вагітності може спричинити несприятливе її завершення і подальше програмування метаболічних, поведінкових і психічних розладів у дитини в майбутньому завдяки епігенетичним змінам.

Тому основна увага щодо попередження їхнього виникнення повинна бути спрямована саме на жінок репродуктивного віку на прекоцепційному і коцепційному етапі, з виділенням груп ризику, проведенням профілактичної і корекційної роботи з ними, розробкою об'єктивних діагностичних критеріїв стрес-реактивності, а також обов'язковим моніторингом стану плода і новонародженого.

Матеріали розділу опубліковані в роботах автора:

1. Вдовиченко Ю. П., Жук С.І., Щуревська О.Д. Підтримка вагітності в умовах соціальних стресів (методичні вказівки для лікарів). Київ: Прінт-Лайн, 2014. 64 с.

2. Жук С.І., Щуревська О.Д., Вітер В.П. Психологічні аспекти невиношування вагітності. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2011. №2. С. 132–136.

3. Жук С.І., Щуревська О.Д., Вітер В.П. Пренатальний стрес та його наслідки. Здоров'я жінчини. 2015. №1. С. 41–44.

4. Zhuk S. , Shchurevska O. MicroRNA-21.-210-modern stress markers in pregnant women. *Reproductive Health. Eastern Europe*. 2016. №5. p. 29–35.
5. Жук С.І., Щуревська О.Д. Особливості перебігу вагітності і пологів у жінок-вимушених переселенок. *Здоровье женщины*. 2016. №2. С. 16–19.
6. 5. Жук С.І., Щуревська О.Д. Стрес-програмування плода. *Здоровье женщины*. 2017. №1. С. 116–119.
7. Zhuk S., Shchurevska O. MicroRNA as biomarkers in prediction of fetal and pregnancy complications. *Reproductive Health. Eastern Europe*. 2017. №1. p. 74–82.
8. Жук С.И., Щуревская О.Д. Современное прогнозирование массы плода. *Репродуктивная медицина*. 2017. №1. С. 7–10.
9. Жук С.І., Щуревська О.Д., Пехньо Т.В. Реалії сучасної акушерської практики. *Здоровье женщины*. 2017. №3. С. 20–22.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТ ДОСЛІДЖЕННЯ, МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн дослідження

Робота виконана на кафедрі акушерства, гінекології та медицини плода НУОЗУ ім.П.Л.Шупика (ректор- академік НАМН України, д.мед.професор Вороненко Ю.В.) протягом 2014-2019 років.

Набір матеріалу, основні лабораторні та психологічні дослідження проводились на базі КНП Київський міський пологовий будинок №2 (директор – заслужений лікар України, Пехньо Т.В.). Психологічне тестування і його оцінка проводились за допомогою психолога КМПБ №2.

КМПБ №2 за профілем, структурою показань до госпіталізації, спектром надання акушерсько-гінекологічної допомоги, зоною обслуговування кількох районів м.Києва, популяційною однорідністю пацієнток, стандартизованою роботою персоналу згідно діючих нормативно-правових документів МОЗ України, є типовим пологовим будинком III рівня надання медичної допомоги. В своїй структурі містить типову жіночу консультацію. Тому результати нашого дослідження є репрезентативними для України.

Нейроімунологічні дослідження проводились в лабораторії клінічної імунології Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України (зав.лабораторією – д.мед.н., професор Лісяний М.І.).

Виділення мікроРНК проводилось в лабораторії відділу загальної та молекулярної патофізіології (завідувач- д.мед.н., професор Досенко В.Є.) Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця Національної академії наук (НАН) України.

Дизайн дослідження.

I етап дослідження-планування роботи, на якому нами було висунуто наступні робочі гіпотези:

1. вагітні з високим рівнем психосоціального стресу, є групою ризику не тільки ускладненого перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду, а й погіршення перинатальних результатів.

2. ускладнений перебіг вагітності має програмуючий вплив на стан внутрішньоутробного плода, визначаючи, в подальшому зростання ризику віддалених наслідків у подальшому житті.

3. запропонована нами програма психологічної корекції у вагітних повинна покращити психоемоційний стан жінок, зменшити кількість ускладнень вагітності та пологів, покращити перинатальні результати.

II етап дослідження – безпосередньо психологічне тестування вагітних і наступний розподіл їх на групи залежно від рівня психосоціального стресу.

III етап дослідження – оцінка наявності чи відсутності впливу психосоціального стресу на характер перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду, стан новонароджених.

IV етап дослідження – розробка та впровадження програми медико-психологічної допомоги у жінок з високим рівнем психосоціального стресу.

V етап- оцінка ефективності запронованих заходів.

2.2. Загально-клінічні методи дослідження

Нами було проведено комплексне обстеження вагітних, яке включало акушерське обстеження, загальноклінічні методи дослідження відповідно наказу №411 МОЗ Україна від 15.07.2011р. на амбулаторному етапі при фізіологічній вагітності та відповідно профільних нормативних протоколів при ускладненому перебігу вагітності, інструментальні методи дослідження (кардіотокографія, УЗД, доплерометрія), та додаткові лабораторні дослідження для вирішення поставлених в роботі задач (нейроімунологічне дослідження, дослідження нейроантитіл, кислотно-лужного складу пуповинної крові новонароджених, визначення мікроРНК).

Кардіотокографічне дослідження

Здійснювалось за допомогою фетальних моніторів Shenzhen L8LED та Sonicaid. Кардіотокографія (КТГ) - синхронний запис серцевого ритму плода і маткових скорочень в пологах або тільки серцевого ритму при вагітності в положенні жінки на боці доплерівськими датчиками. Оцінка графічних зображень проводилась за шкалою Фішера (1976р.) за наступними параметрами: базальна

частота серцевих скорочень (БЧСС), варіабельність серцевого ритму (частота і амплітуда), наявність і тип тимчасових прискорень БЧСС - акцелерацій чи уповільнення серцевого ритму - децелерацій; і Доуз-Редмана (1977р.) - варіабельності коротких відрізків (STV – short term variability) для виключення ацидемії плода.

Ультразвукове дослідження проводилось за допомогою апарату Sonoline Versa plus (Siemens) датчиками 3,5 МГц і 7,5 МГц для сканування в реальному часі, в двовимірному режимі сірої шкали згідно протоколу дослідження наказу МОЗ України №411 від 15.07.2011р, який включає в себе оцінку анатомії плода, фетометрію (біпаріетальний розмір, окружність голови та живота, довжину стегна) з визначенням передбачуваної маси плода, оцінку структури та розміщення плаценти, а також характер та об'єм навколоплідних вод. Функціональний стан плода оцінювався за допомогою біофізичного профіля плода (методика Vintzileos) та оцінки швидкостей кровоплину в мактових артеріях, артерії пуповини та середньомозковій артерії шляхом оцінки основних індексів- систоло-діастолічне співвідношення (С/Д), індекс резистентності (ІР) та пульсаційного індексу(ІІ).

Дослідження кислотно-лужного стану крові плода та його газового складу проводилось іоноселективним методом за допомогою газового аналізатора EasyBloodGas з пуповинної крові новонародженого. Для цього, на 1 хвилині після народження набиралась пуповинна кров в гепаринізований шприц (100 мкл цільної крові), яка надалі переносилась в гепаринізований капіляр - 75 мкл цільної крові з антикоагулянтном (кальцій-збалансований гепарин). Проводився аналіз наступних параметрів: рН, рСО₂ (парціальне напруження вуглекислого газу), рО₂ (парціальне напруження кисню), ВВ (сукупність всіх буферів крові), ВЕ (надлишок основ), SB(стандартний бікарбонат).

Нейроімунологічне дослідження проводилось твердофазним імуноферментним методом. Матеріал - гепаринізована кров. Принцип методу полягає в тому, що антитіла тестованого зразка взаємодіють з іммобілізованим на твердій фазі антигеном, потім фіксують на собі антитіла (вторинні), кон'юговані з

ферментом. Кількість зв'язаного кон'югата виявляється за допомогою хромогенного субстрату, причому інтенсивність забарвлення, що розвивається, пропорційна кількості антитіл у зразках.

Антиген іммобілізували на твердій фазі (планшетах фірми «Dynatech Microtiter»). Сорбція антигену тривала 18–20 год при 4°C у цитратно-фосфатному буфері (загальний білок мієліну) або у карбонатно-бікарбонатному буфері (нейроспецифічна енолаза). Незв'язаний антиген видалявся з використанням фосфатного буферу 0,01 М, рН 7,4 з додаванням 0,05%-го розчину твіну-20. З метою блокування подальшого неспецифічного зв'язування сайтів в лунки вносився 1% бичачий сироватковий альбумін з наступною інкубацією протягом доби і відмиванням фосфатним буфером. Після відмивання в кожен лунку планшета вносився ферментний субстрат, і в послідуєчому проводилось спектрофотометричне визначення рівня аутоантитіл за допомогою імуноферментного аналізатора АІФ-Ц-01С [42, 54].

Імунологічне дослідження. Матеріал- гепаринізована кров. Визначався популяційний і субпопуляційний склад лімфоцитів крові (CD3 +, CD4 +, CD8 +, обчисленням імунорегуляторного індексу CD4 + / CD8 +, CD20 + і CD16 +) за допомогою методу непрямой імунофлуоресценції з використанням моноклональних антитіл «Клоноспектр». Функціональну активність лімфоцитів визначали за такими показниками: проліферативна активність ліфоцитів, фагоцитарна активність лімфоцитів, активність мієлопероксидази нейтрофілів, адгезивна активність нейтрофілів і визначення ЦК методом селективної преципітації комплексів антиген-антитіло з 3,5% розчином етиленгліколю [54].

Виділення мікроРНК

Рівень hsa-miR-21 і hsa-miR-210 визначали за методом TaqMan. Загальну РНК виділяли з крові за методом міра Вана Париж (Амбіон, США) відповідно до протоколів виробництва. Концентрацію РНК вимірювали спектрофотометром NanoDrop ND1000 (NanoDrop Technologies, США). MiRNS були ідентифіковані шляхом зворотної транскрипції та ПЛР в режимі реального часу. Зворотна транскрипція проводилася з використанням реверсивного транскрипційного

набору КДН з високою ємністю (Applied Biosystems, США), з конкретними праймерами для кожної мікроРНК і 10 нг загальної РНК. Кількісну ПЛР в реальному часі проводили з використанням TaqMan MicroRNA Assays (Applied Biosystems, США): U6 snRNA (як ендогенний контроль), аналіз ID 002438 (hsa-miR21-3p), аналіз ID 000512 (hsa-miR210-3p). Температурні умови були такими: початкова денатурація 95 ° C - 10 хв; 45 циклів 95 ° C - 15 с та 60 ° C - 60 с. Рівень мікроРНК визначали за формулою ($2^{-\Delta Ct}$), нормалізується відповідно до U6 snRNA і виражалась у відносних одиницях. Ампліфікація проводилася з 7500 швидкими методами ПЛР в реальному часі (Applied Biosystems, США). Дані, отримані, були проаналізовані за допомогою програмного забезпечення 7500 Fast Real-Time PCR [329, 361, 363, 364].

2.3. Методи статистичної обробки даних

Статистичний аналіз з нормальним розподілом проводився параметричними методами. Кількісні дані, розподіл яких не відповідає нормальному закону, аналізували непараметричними методами. Статистичні розрахунки проводились із застосуванням ліцензованих програмних продуктів (MS Windows XP Professional, Statistica for Windows 6.0”, “MS EXCEL 2010”).

Зіставлення результатів дослідження взаємозв'язку між кількісними незалежними ознаками проводилось шляхом кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнту кореляції. Статистично значимим для всіх видів аналізу вважали відмінності при $p < 0,05$.

2.4. Психологічні методи дослідження

Психологічний статус вагітних досліджувався шляхом співбесіди, анкетування, а також психологічного тестування за допомогою стандартизованих опитувальників на паперових носіях, які самостійно заповнювались респондентом. Подальший підрахунок і оцінювання результатів проводились за відповідними шкалами.

До опитувальників пред'являлись наступні загальні вимоги: вони повинні бути стандартизованими (пропонувати єдиний варіант стандартних запитань для

всіх груп пацієнтів), володіти багатомірністю, змінюваністю в часі, універсальністю (охоплювати всі параметри здоров'я), надійністю (реєструвати індивідуальні рівні здоров'я у різних пацієнтів), відтворюваністю, доступністю питань, можливістю бути використаними в різних мовних і соціальних структурах, бути простими, короткими, надійними, оціночними (давати кількісну оцінку параметрів здоров'я), валідними [5, 56, 95, 131].

Оцінка рівня ситуативної і реактивної тривожності (Тест Спілбергера-Ханіна)

Тест Спілбергера-Ханіна належить до методик, за допомогою яких досліджують психологічний феномен тривожності. Під тривожністю розуміється емоційний стан гострого внутрішнього болісного беззмістовного занепокоєння, пов'язаного із прогнозуванням невдачі, небезпеки або ж з очікуванням чогось важливого, значного для людини в умовах невизначеності [133].

Розрізняють особистісну тривожність (ОТ) – стійка індивідуальна характеристика, яка відображає схильність людини до тривоги, яка передбачає наявність у неї тенденції сприймати досить широке «віяло» ситуацій як загрозові, і відповідати на кожен з них певною реакцією. Ситуативна (реактивна) тривожність (СТ), як стан, характеризується як стан, суб'єктивно переживаємими емоціями: напругою, неспокоєм, занепокоєнням, нервозністю [7]. З біологічної точки зору, помірний рівень тривожності вважається корисним, адже завдяки цьому людина адаптується до стресорних факторів оточуючого середовища чи свого організму. Але надмірний її рівень має негативний ефект. Рівень тривожності відповідає рівню стресу.

Більшість з відомих методів вимірювання тривожності дозволяє оцінити ізольовано тільки або особистісну, або реактивну тривожність. Єдиною методикою, що дозволяє диференційовано вимірювати тривожність і як особистісну властивість, і як стан є методика, запропонована Ч. Д. Спілбергера в модифікації Ю. Л. Ханіна (1976). Цей опитувальник складається з 20 висловлювань, які оцінюють реактивну (ситуативну тривожність) і з 20 висловлювань на визначення особистісної тривожності. Кожна відповідь

оцінюється за ступенем інтенсивності 4 варіантами відповіді: ні, це не так; мабуть так; вірно; абсолютно вірно. Інтерпретація показників здійснюється наступним чином: <30 балів- низька тривожність, 31-44 балів- помірна тривожність, >45 балів- висока тривожність [7, 43, 46].

Методика оцінки рівня стресового навантаження Холмса і Раге.

Доктори Холмс і Раге (США) вивчали залежність захворювань (у тому числі інфекційних хвороб і травм) від різних стресогенних життєвих подій у більш ніж 5 тисяч пацієнтів. Вони дійшли висновку, що психічним і фізичним хворобам зазвичай передують певні серйозні зміни в житті людини. На підставі свого дослідження вони склали шкалу, у якій кожній важливій життєвій події відповідає певна кількість балів залежно від ступеня її стресогенності і відповідає рівню стресу: 150–199- низький рівень стресу (висока йому опірність), 200–299- помірний рівень стресу (порогова опірність-більшу частину ресурсів витрачається на боротьбу з психологічними реакціями на стрес), >300-високий рівень стресу (низька опірність, стан близький до нервового виснаження, практично всі ресурси витрачені на боротьбу зі стресом).

Відповідно до проведених досліджень було встановлено, що 150 балів означають 50 % імовірності виникнення певного захворювання, а в разі 300 балів вона збільшується до 90 % [45].

Методика оцінки якості життя за допомогою опитувальника MOS SF-

36

За визначенням експертів ВООЗ: «Якість життя - це суб'єктивний показник задоволення людських потреб, ступінь комфортності людини як всередині себе, так і в рамках свого соціуму».

«Золотим стандартом» дослідження якості життя є неспецифічний опитувальник MOS SF-36 (Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Status), за допомогою якого можна оцінити загальне благополуччя і ступінь задоволеності тими сторонами життєдіяльності людини, на які впливають стан здоров'я, а також ступінь адаптації людини до хвороби та можливість виконання

звичних функцій, що відповідають її соціально-економічному стану. Цей опитувальник пройшов повний цикл культурної адаптації в різних країнах [130].

SF-36 містить 36 питань, що відображають різні фізичні і психічні аспекти життя пацієнтів, згруповані у 8 шкал: фізичне функціонування (Physical Functioning - PF); рольове функціонування, обумовлене фізичним станом (Role-Physical Functioning - RP); інтенсивність болю (Bodily pain - BP); загальний стан здоров'я (General Health - GH); життєва активність (Vitality - VT); соціальне функціонування (Social Functioning - SF); рольове функціонування, обумовлене емоційним станом (Role-Emotional - RE); психічне здоров'я (Mental Health - MH).

Показники кожної шкали складені таким чином, що чим вище значення показника (від 0 до 100) (тим краще оцінка за обраною шкалою). З них формують два параметри:

1. Фізичний компонент здоров'я (Physical health - PH) Складові шкали: фізичне функціонування; рольове функціонування, обумовлене фізичним станом; інтенсивність болю; загальний стан здоров'я.
2. Психологічний компонент здоров'я (Mental Health - MH) Складові шкали: психічне здоров'я; рольове функціонування, обумовлене емоційним станом; соціальне функціонування; життєва активність [99].

Оцінка механізмів психологічного захисту

Опитувальник Плутчика –Келлермана- Конте - методика Індекс життєвого стилю (Life Style Index, LSI) - розроблений Р.Плутчіком зі співавт. в 1979 році.

Механізми психологічного захисту починають формуватись в дитинстві для подолання чи мінімізації негативних психотравмуючих переживань, які можуть бути пов'язані з переживанням тривоги, внутрішніх і зовнішніх конфліктів.

За допомогою ключа визначається середнє арифметичне значення і ієрархія системи психологічного захисту. Дана методика дозволяє визначити найбільш високий індекс напруженості кожного з видів захистів у респондентів однорідної групи, і наявність або відсутність кореляції між напруженістю окремих захистів. Отримані показники можуть порівнюватись з показниками іншої незалежної групи.

Використовується для діагностики восьми базисних механізмів психологічного захисту психоеволюційної теорії: витіснення, регресія, заміщення, заперечення, проекція, компенсація, гіперкомпенсація, раціоналізація. [137]

Оцінка типів відношення до вагітності І.В.Добрякова

Тест відносин вагітної В.І. Добрякова використовується для визначення типу переживання вагітності жінкою. В основі його лежить поняття «гестаційної домінанти» - сукупність фізіологічних і психологічних процесів організму жінки, які забезпечують спрямованість всіх реакцій організму на створення оптимальних умов для розвитку ембріона, а потім плоду. Їх становлення відбувається шляхом формування під впливом факторів зовнішнього і внутрішнього середовища стійкого вогнища збудження в центральній нервовій системі, що володіє підвищеною чутливістю до подразників, що мають відношення до вагітності і здатним надавати гальмівний вплив на інші нервові центри [37, 81, 94, 108] .

Тест містить три блоки питань, кожен з яких жінка оцінює за одним з п'яти тверджень, що відбивають п'ять різних типів гестаційної домінанти (ПКГД): оптимальний, гіпогестогнозичний, ейфорійний, тривожний і депресивний. Досліджуваній пропонується вибрати один з них, найбільш відповідний її стану.

Блок А (відношення жінки до себе вагітної) представлений наступними розділами: ставлення до вагітності, ставлення до способу життя під час вагітності, ставлення під час вагітності до майбутніх пологів.

Блок Б (відносини жінки до системи «мати-дитя», яка формується) представлений наступними розділами: ставлення до себе як до матері, ставлення до своєї дитини, ставлення до вигодовування дитини грудьми.

Блок В (відношення вагітної жінки до того, як до неї ставляться оточуючі) представлений наступними розділами: ставлення до мене вагітної чоловіка, ставлення до мене вагітної родичів і близьких, ставлення до мене вагітної сторонніх людей.

Така їх структура дозволяє наглядно провести якісний і кількісний аналіз.

За результатами тесту визначається переважання того чи іншого підтипу гестаційної домінанти (при сумі балів більше 7), який встановлюється

визначальним. У випадку диспропорційного результату (відсутності превалюючого підтипу за кількістю балів) будується графік, відповідно якого визначаються підтипи, що будуть вимагати корекції.

На основі результатів дослідження вагітну можна віднести до однієї з трьох груп, що вимагають різної тактики проведення допологової підготовки і, при необхідності, надання психологічної допомоги: здорові вагітні жінки, «група ризику» і жінки, які потребують психологічної допомоги [108]. Також даний тест є сімейно-орієнтованим, дозволяє оцінити особливості сімейних взаємовідносин, наявність/відсутність підтримки найближчого соціального оточення [7].

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТОК, ЯКІ ПЕРЕБУВАЮТЬ В УМОВАХ СОЦІАЛЬНИХ СТРЕСІВ

3.1. Ретроспективна характеристика жінок-вимушених переселенок в умовах соціальних стресів

Останні 6 років історії нашої країни перенасичені драматичними подіями, зокрема анексією АР Крим і початком антитерористичної операції на Донбасі і в Луганській області. В зв'язку з цим спостерігаються багато негативних змін не тільки в соціально-економічних показниках всієї держави, а й медико-демографічних, зокрема: зменшення чисельності населення, велика кількість загиблих і поранених, зростання кількості осіб, які змушені через ці події, залишити свої оселі і стати біженцями і ін [63, 98].

Відповідно даних міністерства соціальної політики України, станом на 1 лютого 2021 року офіційно взято на облік 1459462 переселенців з Донбасу і АР Крим, проте справжні цифри можуть відрізнятись і бути значно вищими, при цьому основну частину серед них складають жінки і діти [85]. Зміна місця проживання, погіршення матеріального становища, необлаштованість життя, серйозні психологічні травми, недоступність (або погіршення) медичного забезпечення ведуть не тільки до погіршення якості їх життя, а й серйозних порушень у стані здоров'я.

Tobin C. зі співав., Venza S.зі співав.,(2014), виділяють специфічні проблеми мігранток в перинатальний період: погане знання місцевої культури і звичок, ізоляція, соціальний гніт, страх недовіра до оточуючих, пологи в медичній системі, яка може мати відмінності від місця їх попереднього проживання і ін. Потреби цих жінок відрізняються від потреб жінок, які проживають в благополучних умовах, є більш багатогранними і потребують особливої перинатальної допомоги [161, 341].

Проте й медичний персонал, який допомагає їм під час вагітності і пологів, може мати серйозні чисельні переживання, пов'язані з емоціями пацієнток, і надалі теж потребувати допомоги [258].

Ми не змогли залишитись осторонь даної проблеми, оскільки також надаємо допомогу вагітним жінкам, а від стану їхнього здоров'я, перебігу вагітності і пологів, якості надання медичної допомоги, залежить здоров'я майбутніх поколінь.

За період лише 2014-2016 років на базі лише пологового будинку №2 м.Києва було розроджено 532 жінки-переселенки, що становило 3,5-3,9% всіх пологів, і є досить значною цифрою.

При огляді літератури, ми звернули увагу на те, що всі країни світу в своїй звітності по аналізу вагітності і пологів у жінок-мігранток дають абсолютно різно направлені дані і різні статистичні результати, які залежать від регіону проживання, расової/етнічної належності, рівня економічного розвитку приймаючої держави, доступності і якості надання медичної допомоги і т.ін. Проте для всіх їх описані загальні ризики і можливі несприятливі наслідки: зростання частоти спонтанних абортів і ектопічних вагітностей, зростання частоти ПСШ, передчасні пологи, низька оцінка за шкалою Апгар, мала маса плода при народженні, підвищення ризику мертво народження на 80%, необхідність додаткового застосування медикаментів, ускладнений перебіг пологів, розвиток подальшої післяпологової депресії, рання відмова від грудного вигодовування і ін., що надалі знаходить відображення в стані здоров'я дітей [38, 56, 149, 182, 195, 197, 231, 247].

Згідно розпорядження ДОЗ м.Києва, КМПБ №2 почав надавати допомогу жінкам-вимушеним переселенкам з зони АТО, що визначило необхідність проведення саме такого дослідження. Адже щоденна практична робота з цією категорією пацієнток довела, що вони потребують посиленого контролю, поглибленого вивчення особливостей вагітності і пологів задля правильної оцінки ситуації в цілому, покращення якості медичного обслуговування, виявлення факторів ризику розвитку акушерської і перинатальної патології, розробки правильного алгоритму профілактичних і лікувальних заходів і, за необхідності, впровадження нових форм роботи з ними.

На першому етапі було проведено ретроспективне дослідження особливостей перебігу вагітності, пологів і післяпологового періоду у жінок-переселенок віком від 19 до 40 років в II-III триместрах вагітності, які знаходились під спостереженням в жіночій консультації і були розроджені в Київському міському пологовому будинку №2 протягом 2014-2016 років.

На другому етапі було проведено проспективне дослідження їх психологічного статусу, клініко-лабораторне обстеження з метою дослідження типів реагування на стрес.

Вік жінок і їх паритет мають серйозний вплив на психологічний статус вагітних жінок, визначаючи рівень їх тривожності, типи переживання вагітності і реагування на стрес. В результаті аналізу медичної документації (таблиця 3.1), отримано наступні відомості: серед жінок-вимушених переселенок переважають «зрілі» впершонароджуючі жінки, які можуть мати певні соціально-психологічні проблеми, ускладнений репродуктивний анамнез і серйозний «багаж» соматичної і гінекологічної патології. Хоча є публікації, автори яких до групи ризику психологічних і акушерських ускладнень під час вагітності і пологів виділяють повторнонароджуючих жінок, оскільки вони могли отримати негативний психотравмуючий досвід при попередніх вагітностях і пологах [7, 10, 20, 44, 61, 111].

Таблиця 3.1

Вік і паритет вагітних-вимушених переселенок (ретроспективне дослідження) 2014-2016 рр.

Показник	Значення
Вік, роки	29,8±5,15
Впершевагітні	287 (54,1%)
Повторновагітні, впершонароджуючі	141 (26,5%)
Повторновагітні повторнонароджуючі	104 (19,6%)

Отримані нами показники відображають типову сучасну ситуацію в Україні, що характеризується низькою народжуваністю, відкладанням чи неможливістю народження дитини через погіршення загального і репродуктивного здоров'я, переорієнтацією сімейних цінностей, соціальних катаклізмів і ін. [38, 56].

Таблиця 3.1 демонструє, що кожна 4 жінка вимушена переселенка мала повторну вагітність, але перші пологи. При більш детальному вивченні їх структури ми виявили, що перша вагітність у них була перервана частіше не тільки за бажанням жінки, а й відмічалось зростання частоти невиношування вагітності протягом 2014 року (початок збройного конфлікту в зоні АТО). Зокрема, у 23 з них (4,3%) перша вагітність перервалася на малому терміні (22 з них – мимовільні викидні, у 1 позаматкова вагітність), що пов'язано з цілком об'єктивними причинами і відповідає даним літератури. За даними літератури при порівнянні результатів вагітностей, які наступили протягом військових дій і післявоєнного періоду, також констатується зростання частоти спонтанних абортів і ектопічних вагітностей [150, 187].

Всі жінки стояли на обліку в жіночій консультації, проте в кожному 4 випадку серед жінок – переселенок (133 жінок – 25,12%) – була пізня явка, що пов'язано як зі зниженням медичної активності цієї категорії пацієнтів, гіршою доступністю чи, взагалі, недоступністю медичної допомоги через міграцію, так і, можливо, і відсутністю інформації щодо наявних лікувально-профілактичних закладів, до яких потрібно звертатись.

Дані таблиці 3.2 вказують на те, що у жінок-вимушених переселенок є суттєві соціальні стресові фактори.

Зокрема, серйозним стресором для них стала втрата роботи і погіршення матеріального становища, так як майже всі ці вагітні стали безробітними, хоча до 2014-2015 рр. працювала більша половина з них – 288 жінок (54,1%), а домогосподарками було 241 жінок (45,4%) і лише 5 жінок навчалися (студентки).

Таблиця 3.2

Соціо-демографічні характеристики вагітних-вимушених переселенок (ретроспектива) в 2014-2016 рр.

Показник	Значення
Зареєстрований шлюб	427 (80,2%)
Незареєстрований шлюб	105(19,8%)
Присутність партнера на пологах	288(54,1%)
Вища освіта	449 (84,4%)
Середня, неповна вища освіта	82 (15,4%)
Працюючі	288 (54,1%)
Домогосподарки	241 (45,3%)
Студентки	5(0,01%)

Ми не могли проаналізувати наявність/відсутність роботи у їхніх чоловіків, проте закономірно більшість жінок-переселенок мали погіршення матеріального становища. Це було пов'язано не тільки з втратою роботи, а й додатковими витратами на переїзд, необхідністю аренди (придбання) житла і облаштування побуту на новому місці проживання.

В такій ситуації серйозного значення набуває психологічна підтримка близьких людей. Але саме відсутність «близької» людини протягом вагітності і пологів, стала додатковим негативним психотравмуючим фактором для даної категорії жінок, який також міг мати вплив на перебіг вагітності і пологів, адже 19,8% з них – перебували в незареєстрованому шлюбі, причому кожна 10 з них була одинокою.

На сьогодні партнерські пологи в нашій країні стали буденною практикою в пологових будинках, що забезпечує кращі результати розродження. Вони є показником «зрілості» сімейної пари, наявності психологічної стабільності і підтримки в ній. Оскільки загальна частота партнерських пологів в КМПБ №2 становить більше 85%, а дані жінки народжували з партнером лише в кожному другому випадку (54,1%), можна зробити висновок, що навіть серед тих жінок, які перебували в зареєстрованому шлюбі, частина з них були «відносно одинокі» і також потребували відповідної підтримки (допомоги) [44].

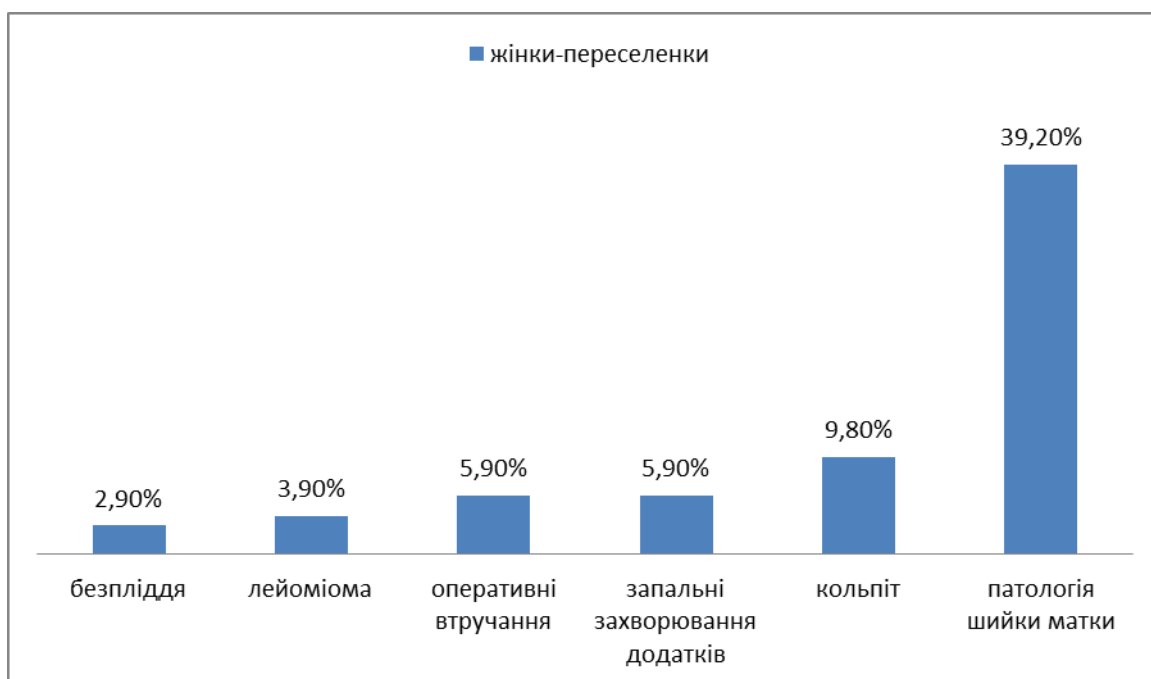


Рис. 3.1. Гінекологічний анамнез жінок-вимушених переселенок (ретроспектива) 2014-2016 рр.

Суттєвої різниці з загально популяційними показниками за віком менархе: $12,7 \pm 0,7$ років, початком статевого життя: $16,9 \pm 1,5$ років у жінок-переселенок не було. Структура гінекологічної патології теж відповідала загально популяційній.

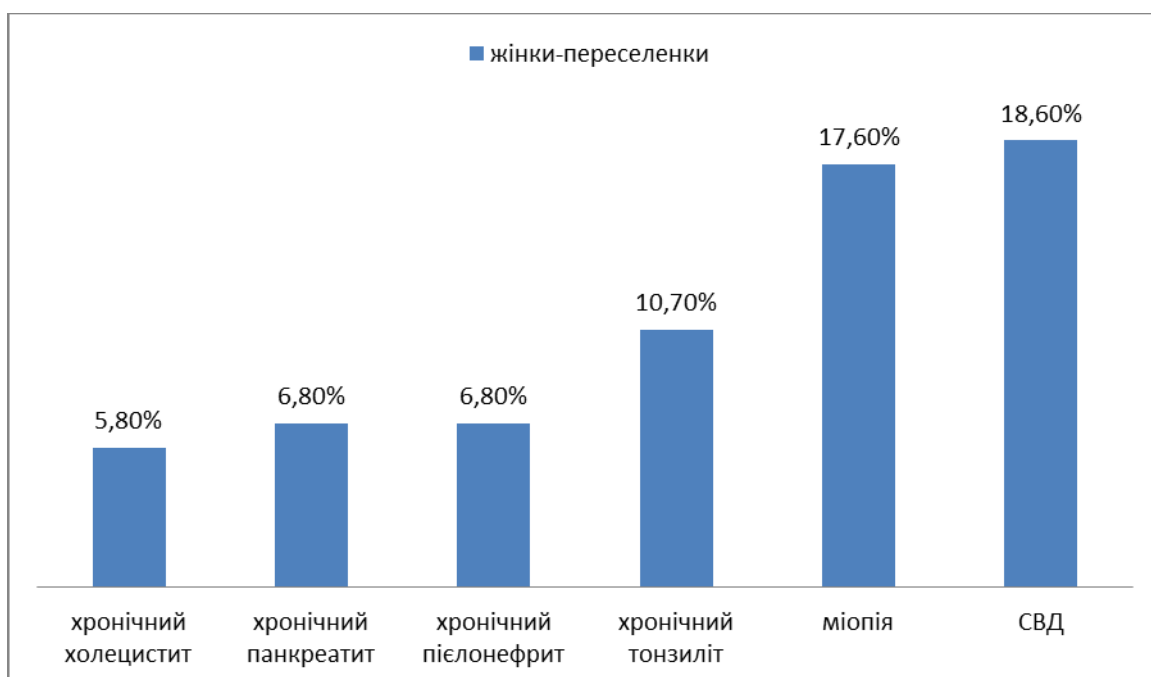


Рис. 3.2. Соматична патологія жінок-вимушених переселенок (ретроспектива) 2014-2016 рр.

Проаналізувавши структуру екстрагенітальної патології (рис. 3.2), було виявлено певні особливості у жінок - вимушених переселенок. На чільне місце в її структурі вийшла соматоформна вегетативна дисфункція (18,6%). В психіатричній практиці вона описується як «маска» психічної патології, і представлена переважно стертими атиповими афективними симптомокомплексами, частіше депресивного характеру, рідше-маніакального, а також невротичними і особистісними розладами. Це пояснюється результатом дисфункції надсегментарного відділу вегетативної нервової системи внаслідок хронічного стресу (переживання за стан плода, свою вагітність, матеріально-побутові, сімейні негаразди і ін.). Дана патологія може викликати ускладнення гестаційного процесу і пологів, а також в подальшому негативно впливати на психічний розвиток дитини [78]. Але встановленої психіатричної патології у даних жінок не було.

Іншою серйозною проблемою у даних вагітних стала наявність непролікованих вогних хронічної інфекції (хронічний тонзиліт – 10,7%, хронічний пієлонефрит – 6,8%), що надалі закономірно реалізувалось високою частотою інфекційних ускладнень протягом гестації і пологів [44].

Це відповідає даним літератури, згідно яких у жінок, які перенесли серйозний стрес, перебіг вагітності асоціюється зі зростанням числа негативних ускладнень для матері і новонародженого, зокрема: зменшенням тривалості вагітності і зростанням частоти передчасних пологів, зростанням ризику хромосомно нормальних спонтанних абортів на малих термінах, низькою оцінкою новонароджених за шкалою Апгар при народженні, низькою масою при народженні, меншою окружністю голови, нейроендокринною дисрегуляцією, підвищеним ризиком метаболічних і психіатричних розладів у потомства [266, 310]. Але патогенетичні механізми їх виникнення практично не досліджені [17, 145, 157, 216, 289, 310, 333].

Серед обстежених жінок неускладнений перебіг вагітності спостерігався лише у 42 жінок (7,8%). Решта – мали поєднані ускладнення вагітності (див. рис. 3.1.3). В структурі ускладнень чільне місце (57,8%) займала гестаційна анемія

(легкого 47,0% і середнього 10,8% ступенів) внаслідок неповноцінного (дефіцитного) і незбалансованого харчування, в той час як в середньому по пологовому будинку – 16,4-18,6%). Анемія може виступати маркером соціального неблагополуччя, адже дана патологія добре піддається профілактичним і корекційним заходам [114].

В даному випадку можна виділити комплекс причин: це не тільки зміна умов і місця проживання, харчування, недостатня інформаційна підтримка чи медичне забезпечення, а і вікові параметри, а також особливості їхнього психологічного статусу, можуть бути причинами відсутності повноцінної прегравідарної підготовки, несвоєчасної постановки на облік з приводу вагітності (кожен 4 випадок), нерегулярного відвідування жіночої консультації (в кожному 2 випадку), можливого недотримання рекомендацій і призначень лікарів, і, як наслідок, ускладненого перебігу вагітності і стану їх новонароджених [44].

Більшість досліджень дефіциту нутрієнтів і Fe під час вагітності акцентують увагу лікарів не тільки на безпосередніх короткотривалих ефектах (зростання частоти невиношування вагітності, ЗВУР плода і ін.), але й віддалених, до яких відносять когнітивні і поведінкові розлади у дітей в старшому віці, що визначає серйозність даної проблеми [27, 102, 158, 190, 249, 252].

Висока частота загрози переривання вагітності на малих і пізніх термінах (майже у кожної 4 жінки) відповідає вищенаведеним літературним даним [31, 33, 69, 70]. На сьогоднішній день їх патогенез пояснюють зривом адаптаційно-компенсаторних механізмів гомеостазу, що розвивається внаслідок дії різноманітних, в тому числі психогенних, стресових факторів, які супроводжують практично всю вагітність жінок-переселенок, в результаті чого активується симпато-адреналова система, підвищується продукція катехоламінів, посилюються маткові скорочення, і розвивається відповідна клінічна картина [31, 40, 91].

Наявність майже у кожної 10 жінки гіпертензивних розладів під час вагітності також свідчить про зрив адаптаційних механізмів як на організмовому,

так і психологічному рівнях і можливу соматизацію даного ускладнення під дією стресів.

Кожна 5 жінка (20,6%) протягом вагітності перенесла ГРВІ. Значна питома вага запальних захворювань (кольпіт, безсимптомна бактеріурія) у вагітних стала результатом відсутності предгравідарної підготовки і контрольованої санації протягом гестації. Надалі вона реалізувалася високою частотою інфекційних ускладнень пологів у даної категорії жінок. Але і перенесений хроніострес може мати безпосередній імуномодулюючий вплив, який за рахунок імуносупресії сприяє розвитку даної патології [44].

Christian L., 2012 зазначає, що імунна система динамічна, реагує як на біологічні, так і на психологічні проблеми. Показано, що вагітні жінки з певними психологічними факторами ризику можуть відчувати більш високий щоденний вплив медіаторів запалення. Але відповідь імунної системи є індивідуальною і результати досліджень мають деякі протиріччя. Ці індивідуальні відмінності можуть бути частково пов'язані з типом психологічних факторів [170].

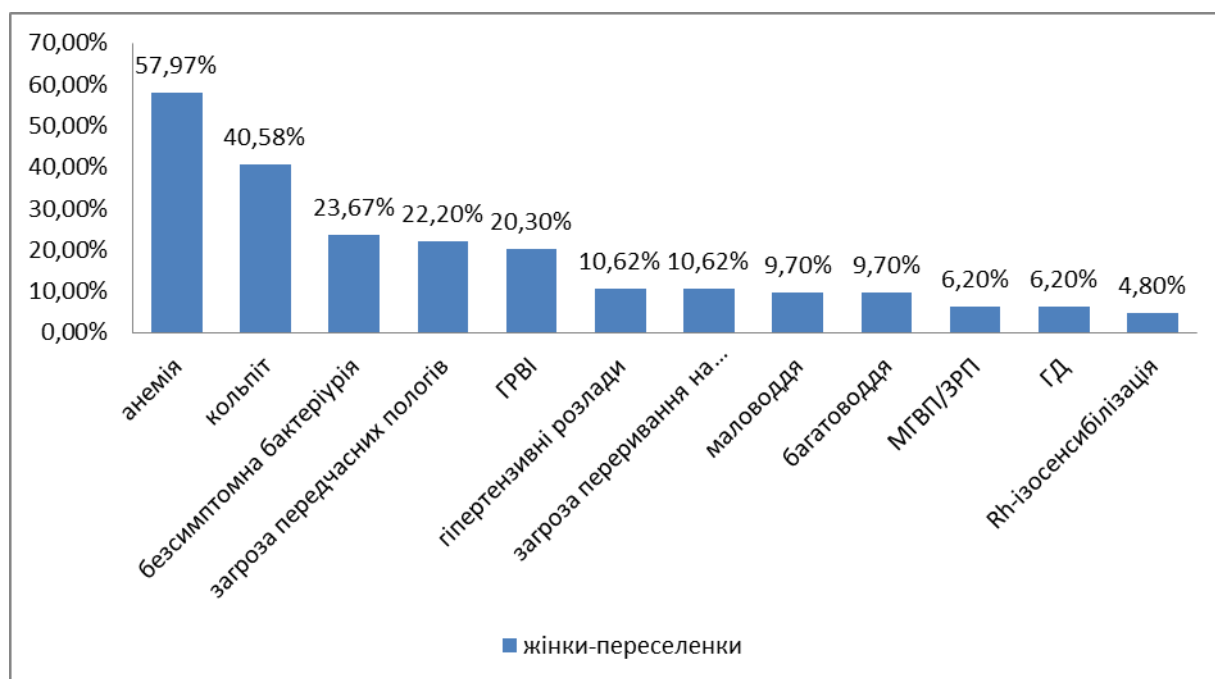


Рис. 3.3. Структура ускладнень вагітності у жінок-вимушених переселенок (ретроспектива) 2014-2016 рр.

Вагітність у всіх обстежених жінок-переселенок закінчилась терміновими пологами, з них 76,5% пологів – фізіологічні і 23,5% – патологічні.

Число перацій кесаревого розтину склало - 17,5% за наступними показаннями: сідничне передлежання, великий плід, дистрес плода, оперована матка, відмова від спроби вагінальних пологів, клінічно вузький таз (під час однієї з операцій – гіпотонічна кровотеча, перев'язка судин матки), фіброміома, що перешкоджає народженню плода. Звертає на себе увагу те, що практично в половині випадків показаннями до операції стала макросомія плода.

Серед пологів через природні пологові шляхи – 87,2% були ускладненими. Основними ускладненнями стали: 59,4% - несвочасне вилиття навколоплідних вод (раннє вилиття – 32,5% і ПРПО – 26,4%) і 32,5% - травми пологових шляхів (рис. 3.4). Вище було виділено і описано акушерські і соціальні фактори ризику у жінок-переселенок, які надалі вплинули на особливості розродження. Проте головну роль слід віддати все ж таки психологічним чинникам (хронічний стрес) і непролікованим інфекційно-запальним процесам сечо-статевого тракту.

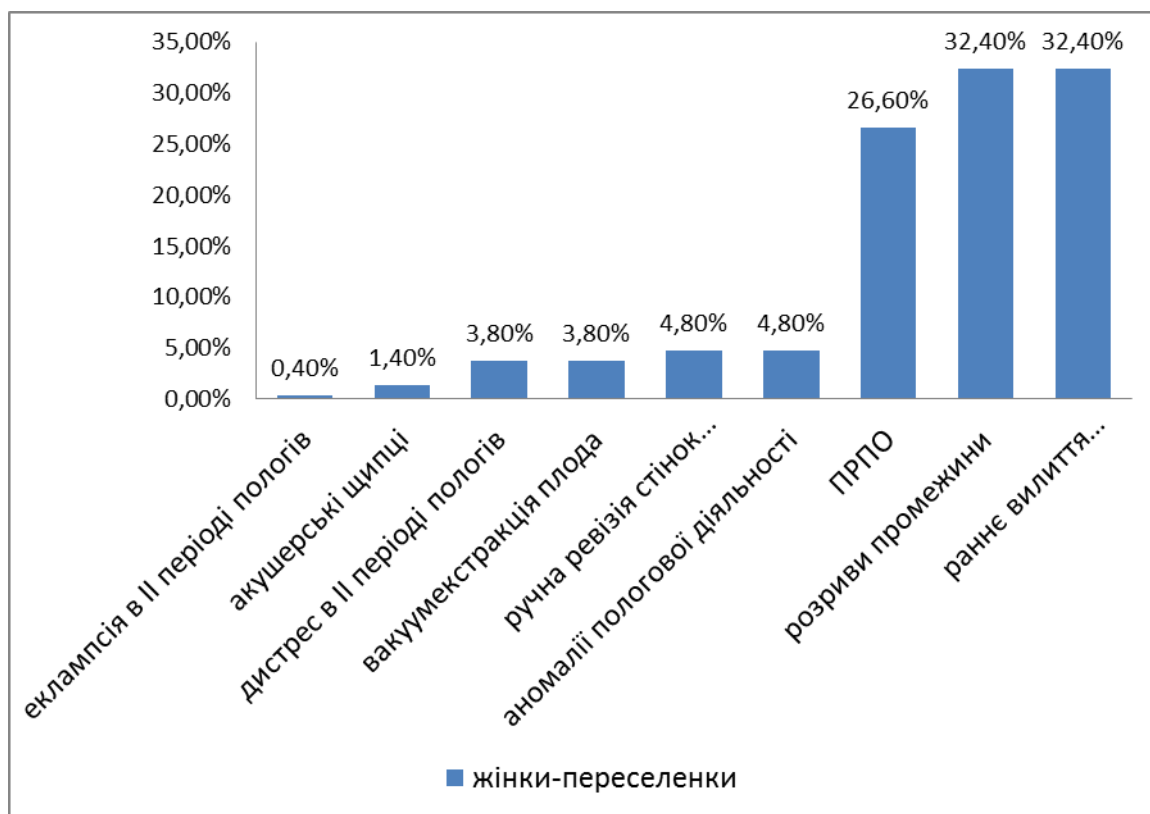


Рис. 3.4. Структура ускладнень під час пологів у жінок-вимушених переселенок(ретроспектива) 2014-2016 рр.

Єдиний випадок за рік серед усіх пологів реалізації досить рідкісного ускладнення на фоні атипового перебігу гестозу-приступ еклампсії в II періоді пологів, дистрес плода, відбувся саме у жінки-переселенки з Луганської області, в результаті чого пологи були закінчені шляхом накладання акушерських щипців. Породілля і новонароджений живі [44].

Антропометричні дані новонароджених у жінок-переселенок є «віддзеркаленням» перебігу гестаційного процесу, маркером перенесеного хронічного стресу і є одним із факторів, що визначають варіант розродження [44].

Основним чинником, який визначає масу плода при народженні, є його внутрішньоутробне живлення. Недостатнє харчування майбутніх матерів протягом вагітності, на що опосередковано вказує значна частота анемії, веде до того, що в першу чергу нутрієнти отримує ЦНС плода, а решта тканин (печінки, нирок, підшлункової залози, скелетної мускулатури) зазнають відповідної перебудови, яка надалі реалізується патологією в дорослому віці згідно теорії Д.Баркера [30, 36, 93, 116].

Середня маса новонароджених у жінок-переселенок- $3419 \pm 499,5$ г, проте, як видно з таблиці 3.3., 27,5% дітей мали масу менше 3000г (менше 2,5кг – 3,8% дітей), що робить їх групою ризику по виникненню вищеописаної патології.

Таблиця 3.3

Маса новонароджених дітей у жінок -переселенок (ретроспектива) 2014-2016 рр.

Група	≤ 2500 г	2501-3000г	3001-3500г	3501-4000г	>4000 г
Жінки-переселенки, n (%)	20 (3,8%)	126(23,7%)	167(31,4%)	152(28,5%)	67(12,5%)

Згідно даних літератури більшість основних подій розвитку людини відбувається протягом внутрішньоутробного періоду. При дії несприятливих факторів в критичні періоди для розвитку органів і систем, порушуються властиві ранньому онтогенезу закономірності формування регуляторних механізмів на

клітинному, тканинному і системному рівнях, що запускає адаптативні механізми виживання будь-якою ціною. Ця «стратегія виживання» найчастіше спрацьовує при дефіциті харчування плода внаслідок недостатнього чи неповноцінного харчування матері або зриву регуляторних процесів на матково-плацентарному рівні [160, 195, 196, 197, 252]. Її результатом може стати завершення вагітності (переривання на різних термінах) або сповільнення росту плода і народження маловагових дітей. Це пояснює високу частоту народжень таких дітей у жінок-переселенок [44, 48].

Нами було проаналізовано річну динаміку показників маси новонароджених у жінок-переселенок за 2014-2016 роки (3 роки).

Таблиця 3.4. демонструє однонаправлену щорічну тенденцію до зниження середньої маси немовлят жінок-переселенок протягом періоду спостереження і зростання частоти дітей з ЗВУР.

Таблиця 3.4

Динаміка показників маси новонароджених у жінок-переселенок (ретроспектива) 2014-2016 рр.

Рік	2014				2015				2016			
	Зима	Весна	Літо	Осінь	Зима	Весна	Літо	Осінь	Зима	Весна	Літо	Осінь
<3000, %	16,6	29,4	16,6	30,2	27,1	29,2	28,2	20,3	26,9	28,8	33	12,7
3000- 4000, %	66,8	41,4	61,2	52,8	62,5	60,0	62,9	66,8	57,9	61,6	44,5	75,1
>4000, %	16,6	29,2	22,2	17	10,4	10,8	8,9	12,9	15,2	9,6	22,2	11,2

При аналізі результатів маси плода, звертає на себе увагу досить висока частота народження дітей з масою, меншою 3000г – до 30%, при цьому починаючи з 2015 року визначається чітка сезонність (зима, весна, літо). Це

можна пов'язати з сезонними особливостями факторів навколишнього середовища, які безпосередньо впливають на функціональний стан: якісний та кількісний склад продуктів харчування, наявність вітамінів, режим освітлення, температура повітря та ін. Вищий рівень маси тіла восени пов'язаний з тим, що критичний період припадає на літо, яке є найбільш сприятливим як щодо режиму харчування, так і якісного складу їжі матері. Ці дані відповідають концепції раннього програмування в зв'язку з аліментарним дефіцитом (Bateson P, 2004): дефіцит харчування на ранніх етапах онтогенезу має необоротні наслідки для плода; порушення харчування залежно від періоду онтогенезу, на який він припадає, має неоднакові наслідки; організм в період інтенсивного росту є найбільш чутливим до аліментарного дефіциту; перманентні ефекти порушення харчування можуть проявлятися зниженням загальної кількості клітин, порушенням структури органів та зміною гормональних співвідношень [160].

В 2014 році, коли була перша хвиля міграції такої закономірності немає (максимальні цифри припадають на весну і осінь), що можна більше пов'язувати з дією стресових чинників і особливостями регіону, з якого переїхали дані жінки.

Оскільки за даними літератури, Донецька та Луганська області є промисловими з великою кількістю промислових підприємств, коксохім заводів, що мають потужні викиди високотоксичних речовин, які містять важкі метали близько $0,5\text{кг}/1\text{м}^2$ території щоденно. Наприклад, вміст у ґрунті важких металів, діоксанів, пестицидів, гербіцидів в даному регіоні може перевищувати гранично допустимі концентрації (ГДК) в 200 і більше разів. Забруднення також виявляються в повітрі і воді. Тому вихідні екологічні умови, в яких знаходились жінки на прекоцепційному етапі чи ранніх термінах вагітності можуть мати наслідки кумулятивного ефекту таких агресивних факторів протягом гестації [44, 48, 98].

Таким чином, вищенаведені результати підтверджують літературні дані, в яких жінки-вимушені переселенки є групою ризику по народженню маловагових дітей. Факторами, які до цього призводять можуть бути високий рівень стресового навантаження, ускладнений перебіг вагітності і неповноцінне

/нерациональне харчування з чітко вираженою сезонністю. Особливо значущі зміни в наборі маси плода мають місце в III триместрі вагітності, коли, відповідно вже сформована вся його ендокринна система.

Теорія внутрішньоутробного програмування ґрунтується на наявності так званих «критичних періодів» для розвитку і функціонування регуляторних механізмів на всіх рівнях: клітинному, тканинному і системному [8, 9, 120]. Тому «критичним періодом» в нашому випадку є саме пізні терміни вагітності. Стрес матері спричиняє зростання рівня глюкокортикоїдів в організмі, що розвивається, а недостатнє харчування призводить до дисбалансу анаболічних (інсулін, тироксин) і катаболічних (кортизол, катехоламіни) гормонів. В результаті пригнічується синтез інсуліноподібного фактору росту (ІПФР), який є одним з найважливіших ендокринних чинників регуляції росту плода і ендокринним посередником соматотропного гормону [115].

Як хроніострес, так і недостатнє і незбалансоване харчування сприяють зростанню рівня глюкокортикоїдів, які є регуляторами функціонального дозрівання тканин та адаптації плода до умов як внутрішньоутробного, так і постнатального росту і розвитку. Їхню роль не потрібно недооцінювати, оскільки вони мають не тільки короткотривалі, а й пролонговані організуючі ефекти - викликають такі зміни в органах – мішенях під час критичних періодів, які практично не піддаються маніпуляціям з ними, тому саме вони є найбільш значущими для програмування фенотипових ознак організму до та після народження [44, 48].

Соціально-емоційний стрес під час вагітності у жінок-переселенок може активувати функціонування гіпоталамо – гіпофізарно - адреналової системи не тільки у внутрішньоутробних плодів, а і формувати стійкий гіперкортицизм на фоні зниження рівня статевих гормонів, гіперінсулінемії та гіперглікемії тривало після народження [210, 221, 305, 306, 344].

Таким чином, народження дітей з масою менше 3000г є лише непрямим відображенням багатьох процесів, що приймають участь в фетальному програмуванні, але як феномен, має серйозне значення, оскільки він надалі

визначає не тільки якість здоров'я окремо взятої дорослої людини, а і всього суспільства в цілому, в тому числі і наступних поколінь. Ми не зможемо прожити разом життя тих дітей, яких ми досліджували, але вже на сьогоднішній день можемо акцентувати увагу на цю проблематику з метою проведення профілактичних заходів, в тому числі і в післяпологовий період, оскільки кількість і важкість отриманих плодом негативних впливів може бути зменшена при повноцінному постнатальному догляді, особливо при виділенні цих дітей як групи ризику і подальшого спостереження за їхнім здоров'ям, налагодженні підтримки грудного вигодовування, контролю раціону і самої матері-годувальниці [44, 48].

Іншою серйозною проблемою є народження дітей з великою масою тіла (у кожної 10 жінки-переселенки). Причинами макросомії у плода зазвичай є ожиріння у матері, її надмірне харчування, гестаційний діабет [36, 355].

Ми провели аналіз росто-масових показників самих жінок. При цьому ми виявили, що практично всі вагітні – переселенки, які народили дітей з макросомією, мали нормальну вагу на початок вагітності, лише у кількох був незначний надлишок ваги (ІМТ в межах 25-29,9).

Проте незбалансований характер харчування вагітної протягом вагітності міг викликати підвищення рівня глюкози і інсуліну плода. Згідно даних літератури це веде до зростання рівня лептину і його секреції адипоцитами, внаслідок чого підвищується рівень глюкози, інсуліну, лептину, і модулюється метаболічна відповідь нейронів гіпоталамуса з розвитком макросомії плода і новонародженого і програмує ріст індексу маси тіла (ІМТ) у потомства [55, 259, 355]. Програмуючий вплив на ІМТ дитини має надмірна прибавка маси у вазі здорових жінок з нормальним індексом маси тіла. Це було встановлено нами у жінок-переселенок (середня прибавка маси тіла склала в даній групі $16,68 \pm 6,4$ кг) [44, 48].

Іншим фактором, який також має суттєве значення в розвитку макросомії плода, є хронічний стрес матерів протягом вагітності. Адже гормони стресу викликають гіперглікемію, натомість пригнічуючи секрецію інсуліну, що

підвищує резистентність організму, особливо в критичних ситуаціях. При хронічних стресах надмірна патологічна стимуляція може викликати зрив адаптації, метаболічні розлади, і, як наслідок підвищення ІМТ, як у вагітної, так і у плода [30, 115].

В літературі описується так званий «феномен військових років» - під час і після тривалих війн значно зростає народжуваність хлопчиків. Зокрема, наводяться дані демографічної статистики європейських країн, що воювали в першій світовій війні, згідно якої, народжувалось на 1-2,5% більше хлопчиків, ніж в «мирні» роки. Максимальний приріст спостерігався в Німеччині, де співвідношення новонароджених зросло до 108,5. Те ж явище описано в роки другої світової війни. В Великобританії і Франції до 1943 року це співвідношення теж зросло на 1,5-2% порівняно з «мирними» роками [28].

Але такої закономірності не було виявлено: гендерне співвідношення становило 1:1.

Ще один важливий перинатальний фактор було проаналізовано, а саме - частота обвиття пуповиною (ОП). Він є тим фактором, на який не звертають увагу при благополучному завершенні пологів, не завжди реєструють в медичній документації, а при неблагополучному результаті, навпаки, переоцінюють, вважаючи основною, якщо не єдиною причиною несприятливого закінчення пологів. Згідно даних різних авторів, наявність обвиття пуповиною в 7,7-21,4% випадків є причиною асфіксії новонародженого, а в 0,6-1,7%-мертвонародження [107, 109].

Частота однократного обвиття пуповиною у новонароджених, за даними літератури, становить 20-38%, двохкратного-2%, трьохкратного -0,2% [100].

Відповідно проаналізованої документації обвиття пуповиною новонароджених у жінок-переселенок фіксувалось лише в історіях пологів, які проводились через природні пологові шляхи. Загальна кількість задокументованих випадків обвиття пуповиною становить 56,98%, з них в 44,2%-одноразове, в 10,5% - 2-х разове, в 2,3% - 3-х разове, що значно перевищує літературні дані.

Серед загальноновизнаних факторів ризику виникнення ОП у даної категорії пацієнтів можна виділити наступні: хронічний стрес матері протягом вагітності, перші пологи, багатоводдя, маловоддя, великий відсоток маловагових дітей.

Рівень захворюваності новонароджених досить високий -18,6% (за рахунок пологового травматизму, внутрішньоутробного інфікування, кон'югаційної жовтяниці і наслідків гіпоксично-ішемічного пошкодження ЦНС), що продовжує вже запущене хибне коло: хвора жінка → хворий плід → хворий новонароджений → хвора дитина → хворий підліток → хворі батьки.

Таким чином, можна зробити висновок, що вагітні жінки-вимушені переселенки відносяться до групи високого ризику акушерських ускладнень, які виникають на фоні хронічного психологічного стресу, погіршення життєзабезпечення і відсутності контролю за станом їхнього здоров'я. Це, в свою чергу, викликає зростання захворюваності немовлят, що має негативні віддалені наслідки [44, 48, 49].

3.2. Клінічна характеристика клінічних груп (проспективне дослідження)

Для досягнення поставленої мети оцінки стресонами було проведено проспективне дослідження особливостей перебігу вагітності, пологів і післяпологового періоду 357 вагітних жінок віком від 18 до 40 років в II-III триместрах вагітності, які знаходились під спостереженням в жіночій консультації і були розроджені в Київському міському пологовому будинку №2 протягом 2014-2019 років.

Всім жінкам було запропоновано заповнити анкети, в яких було вказано дані акушерсько-гінекологічного, соматичного, сімейного аналізу, анкети психологічного тестування і надалі проаналізовано медичну документацію щодо результатів вагітності та пологів.

Згідно загальних концептуалізацій «психосоціального стресу», його визначення включає в себе виникнення стресових ситуацій або подій, які

відповідним чином впливають на індивідуума і сприймаються ним з подальшими психологічними наслідками (наприклад, депресія, симптоми тривоги) [8, 35, 312, 313, 323].

Методологія дослідження стресу у вагітних, є досить дискутабельним питанням у всьому світі. Наприклад, загальноприйняте визначення гормону стресу – кортизолу, має певні особливості під час гестації: реакція вагітної жінки на нього не завжди залежить від його рівня, його високі концентрації можуть бути варіантом норми, а внутрішньоутробна дитина захищена від нього специфічним плацентарним ферментом 11- β -гідроксистероїддегідрогеназою. Тому найчастіше використовується психологічне тестування з використанням методики дослідження рівня тривожності Спілбергера-Ханіна. Рівень тривожності розглядається як рівень і вид стресу, що має значення у виникненні патології. Розрізняють рівень реактивної (ситуативної) тривожності (рівень тривожності в даний момент) і особистісної тривожності (тривожність як стійка характеристика особистості). Тривожність- це набута поведінкова дисфункція, яка спонукає індивіда до сприймати широке коло об'єктивно безпечних подій як загрозу, реагуючи на них станом тривоги [287].

Кожна людина індивідуально сприймає і реагує одну й ту ж ситуацію як стресову чи нестресову. Помірний рівень тривожності є нормативним для людини, оскільки дозволяє адаптуватись до оточуючих змін. Проте її надмірна вираженість може бути шкідливою, не завжди відповідаючи величині об'єктивної небезпеки, трансформуючись надалі в особистісну тривожність.

Реактивна (ситуативна) тривожність більше відображає реакцію індивідуума на конкретну загрозливу ситуацію, зокрема, асоціюється з соціальними викликами. Вона обумовлена емоційними переживаннями, пов'язаними з станом невизначеності, нестабільності, а також невпевненості в майбутньому, почуттям відсутності підтримки з боку близьких і ін. Реактивна тривожність характеризується напруженням, емоційним неспокоєм, нервозністю, змінами поведінки. У вагітних жінок вона впливає на процес психологічної

адаптації вагітної жінки до самого факту вагітності, майбутніх пологів і післяпологового періоду, а також формування материнської поведінки. Дане психологічне тестування не дає можливості чітко виокремити конкретний стресор як причину тривожності пацієнтів, проте дозволяє виділити групи ризику для проведення з ними відповідних профілактичних заходів [5, 37, 43, 58, 73, 74, 87, 95].

Саме реактивну (ситуативну) тривожність і розглядають як рівень стресу у даної категорії пацієнток. Тому основним критерієм рандомізації в даному дослідженні став рівень реактивної тривожності, за рівнем якої було проведено розподіл їх на групи і підгрупи (рис.3.5):

- 1 група – 207 вагітних- вимушених переселенок, з якими не проводилась психокорекційна робота. Вони були розподілені на 3 підгрупи:
 - o 1а-високий рівень стресу (РТ),
 - o 1б-середній рівень стресу (РТ),
 - o 1с-низький рівень стресу (РТ);
- 2 група(контрольна)-70 вагітних, що стояли на обліку в КМПБ №2, які мали фізіологічний перебіг вагітності і низький рівень стресу;
- 3 група (група порівняння) – 80 вагітних-вимушених переселенок, у яких проводились психокорекційні заходи.

Критеріями включення для даного дослідження стали:

- спонтанна одноплідна вагітність, вік 18-40 років,
- відсутність важкої екстрагенітальної патології,
- відсутність психіатричної патології,
- гострих інфекційних захворювань,
- задовільний стан плода на момент початку скринінгу,
- згода жінки на проведення дослідження, спостереження і пологи в КМПБ №2.

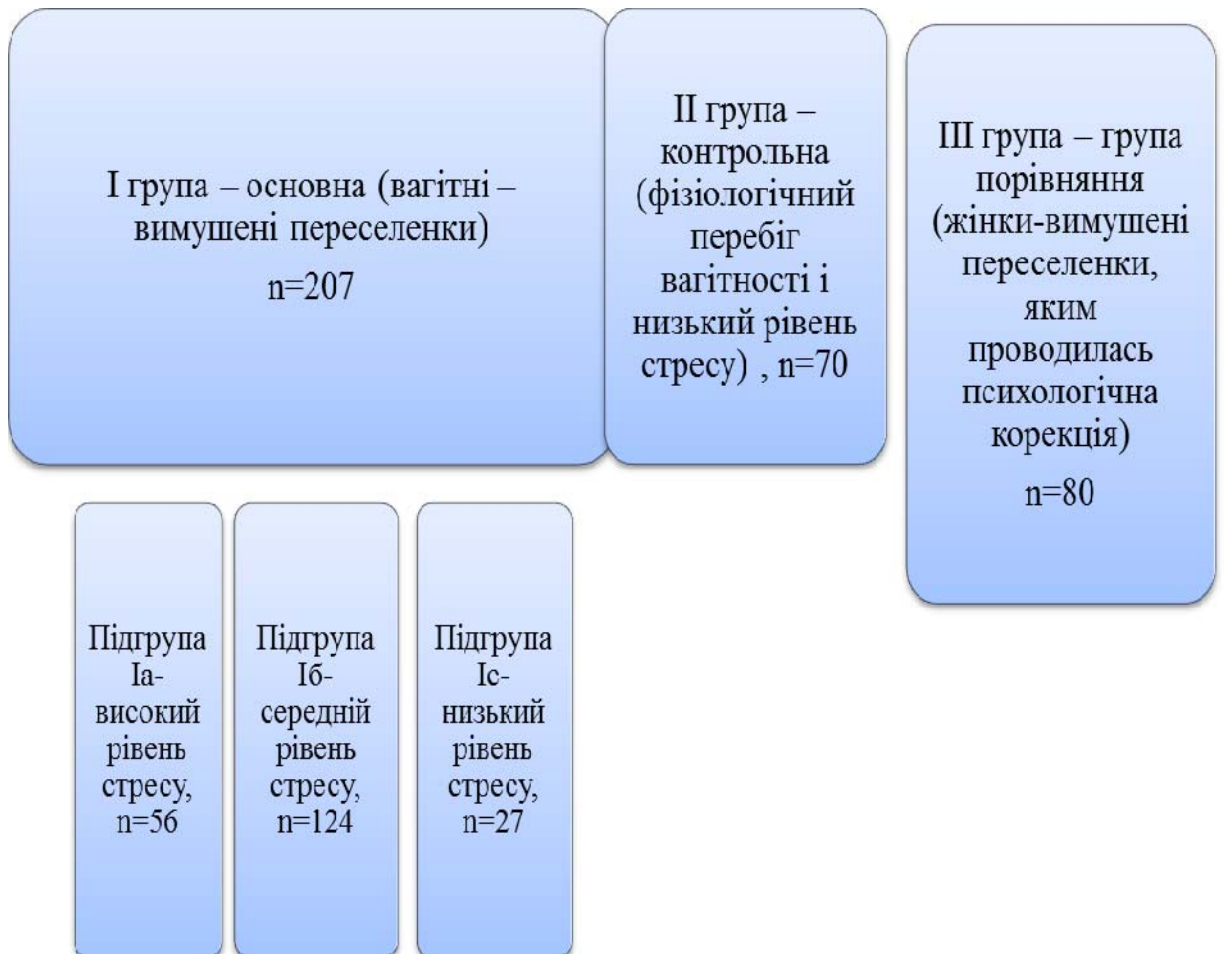


Рис.3.5. Принцип розподілу на клінічні групи.

Критерії виключення: вагітність, що настала внаслідок ДРТ, вік молодший 18 років або старший 40 років, багатоплідна вагітність, наявність важкої екстрагенітальної патології, наявність психіатричної патології, гострі інфекційні захворювання, декомпенсований стан плода чи наявність у нього патології з несприятливим прогнозом на момент початку скринінгу, відсутність згоди на проведення дослідження.

Вік жінок та їх паритет мають серйозний вплив на психологічний статус вагітних жінок, визначаючи рівень їх тривожності, типи переживання вагітності і реагування на стрес. Дані таблиці 3.5 свідчать, що суттєвої різниці за віком і паритетом між групами не було, що свідчить про однорідність груп.

Таблиця 3.5

Соціо-демографічні характеристики вагітних обстежених груп

Показник	1 група, n=207	2 група, n=70	3 група, n=80
Вік, роки	29,8±5,15	26,5±3,6	28,1±4,2
Впершовагітні	112 (54,1%)	46 (65,7%)	48(60%)
Повторновагітні, впершонароджуючі	55 (26,6%)	15(21,4%)	16(20%)
Повторновагітні повторнонароджуючі	40 (19,6%)	9(12,9%)	16 (20%)

Примітка. Достовірність $p > 0,05$.

При оцінці результатів опитування соціо-демографічних факторів (таблиця 3.6), між групами спостерігається суттєва різниця в плані матеріального забезпечення і облаштованості побуту, що не може не відобразитись на емоційному стані жінок.

Таблиця 3.6

Соціо-демографічні характеристики вагітних обстежених груп

Показник	1 група, n=207	2 група, n=70	3 група, n=80
Зареєстрований шлюб	166 (80,2%)	62 (88,6%)	68(85%)
Незареєстрований шлюб	41 (19,8%)	8 (11,4%)	12(15%)
Задовільне матеріальне становище	129 (62,3%)	57 (81,4%)	54(67,5%)
Незадовільне матеріальне становище	78 (37,7%)	13 (18,6%)*	26(32,5%)**
Задовільні побутові умови (власна квартира)	22 (10,6%)	42 (60%)*	26(32,5%)**
Задовільні побутові умови (аренда)	159(76,8%)	20 (28,6%)*	40(50%)**
Незадовільні побутові умови	26 (12,6%)	8 (11,4%)	14(17,5%)

Примітка. Достовірність * $p_{1-2} < 0,05$, ** $p_{2-3} < 0,05$, $p_{1-3} > 0,05$

Але в структурі соціальних факторів (рис. 3.6) чільне місце займають саме переживання з приводу зміни місця проживання, необлаштованість побуту і незадовільна якість соціальних послуг, в тому числі медичного обслуговування. Також серйозним стресором для жінок-вимушених переселенок є погіршення матеріального становища.



Рис. 3.6. Структура соціальних стресорних факторів для жінок –переселенок (за даними анкетування).

Майже всі ці вагітні стали безробітними (84,06% з них залишились без роботи), хоча до 2014-2015 рр. працювала більша половина з них. Проте втрата роботи, як причина незадовільного матеріального становища, є одним з найменш стресорних факторів для жінок-вимушених переселенок. Аналіз наявності/відсутності роботи у чоловіків вагітних обстежених груп не проводився, але близько 33-40% жінок-переселенок відмітили погіршення матеріального становища. Це могло бути пов'язаним не тільки з втратою роботи, а й додатковими витратами на переїзд, необхідністю аренди (придбання) житла і облаштування побуту на новому місці проживання [49].

В такій ситуації серйозного значення набуває психологічна підтримка найближчих людей.

Негативним психотравмуючим фактором для даної категорії жінок, що мав адитивний потенціал на перебіг вагітності і пологів, стала недостатня увага і підтримка з боку рідних, або їх відсутність: майже в 1,5-2 рази частіше, ніж в 2 групі, жінки-переселенки перебували в незареєстрованому шлюбі, причому кожна 10 з них була одинокою.

Як ми бачимо, жінки-переселенки тривало знаходились в складних соціо-економічних умовах, які характеризувались невизначеністю перспектив їхнього майбутнього. Переживання, пов'язані з настанням вагітності, потенціювали їх психологічні проблеми і створювали передумови виникнення патології.

Наші тіло (сома) і психіка являють собою єдине ціле, і як соматична може стати причиною психологічних проблем, так і психологічні проблеми можуть мати соматизацію. Тому одним з критеріїв включення для нашого дослідження була відсутність важкої екстрагенітальної патології [49].

Проаналізувавши структуру і питому вагу соматичної патології, ми виявили її високу частоту у вагітних всіх обстежених груп (рис. 3.7). Але на момент спостереження у всіх жінок наявна хронічна патологія знаходилась в стані ремісії, тяжкого декомпенсованого її перебігу не було. Тобто, групи були однорідні, передумов для розгляду психологічних порушень через призму її соматогенного генезу теж не було.

Щодо високої питомої ваги в структурі ЕГП соматоформної вегетативної дисфункції (СВД), то дана патологія є досить поширеною, поліетіологічною з широким колом неспецифічних скарг і симптомів, які не мають органічної природи. Але вона також може бути соціально-обумовленою, в тому числі проявом первинної прихованої реакції на стрес. У зв'язку з чим, всі ці жінки потребують ретельного контролю їхнього стану для своєчасного виявлення зриву адаптаційних реакцій і при можливості їхньої корекції.



Рис. 3.7. Структура екстрагенітальної патології обстежених жінок.

Суттєвої різниці між групами щодо менструальної функції, початку статевого життя не було.

Гінекологічна патологія може бути самостійною причиною психологічних розладів у пацієнток, і одночасно бути стрес-індукованою. Стресові навантаження формують такі стани, які називають соматизацією (захворювання фізичного тіла внаслідок тригерів, які надходять з ЦНС). Їх причиною є складні нейрогормональні взаємодії внаслідок адаптації до стресу [31, 35, 58, 61, 118]. Тобто, структура гінекологічної патології може бути також віддзеркаленням синдрому загальної дезадаптації організму. Обстежені групи були однорідні за вказаними ознаками (рис. 3.8). Чільне місце займала фонові й передракова патологія шийки матки, наявність якої також може стати причиною підвищення

рівня тривожності пацієнок, змін самопочуття та їх соціальних стосунків. Проте час встановлення діагнозу у даних жінок (до настання вагітності), проведене лікування, відсутність тяжких її форм дозволяє нам вважати, що дана патологія не мала впливу на психологічний стан жінок обстежених груп на момент нашого дослідження.

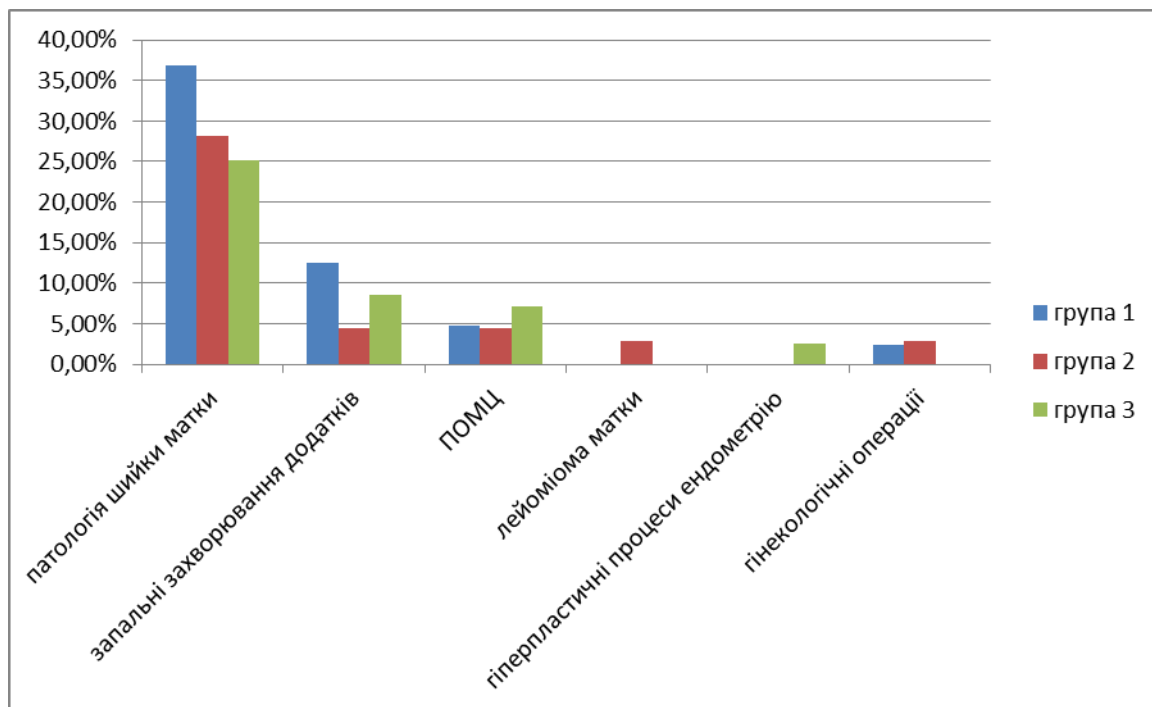


Рис. 3.8. Структура гінекологічної патології обстежених жінок.

Таким чином, проведений аналіз обстежених груп, дозволяє зробити висновок про їх однорідність, репрезентативність, і відсутність патології, яка б вимагала виключення їх з даного дослідження [49].

Матеріали розділу опубліковані в роботах автора:

1. Жук С.І., Щуревська О.Д., Вітер В.П. Психологічні аспекти невиношування вагітності. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2011. №2. С. 132–136.
2. Жук С.І., Щуревська О.Д., Вітер В.П. Пренатальний стрес та його наслідки. Здоров'є жінчини. 2015. №1. С. 41–44.

3. Жук С.І., Щуревська О.Д. Особливості перебігу вагітності і пологів у жінок-вимушених переселенок. *Здоровье женщины*. 2016. №2. С. 16–19.
4. Жук С.И., Щуревская О. Д. Современное прогнозирование массы плода. *Репродуктивная медицина (Казахстан)*. 2017. №1. С. 7–10.
5. Жук С.І., Щуревська О.Д., Пехньо Т.В. Реалії сучасної акушерської практики. *Здоровье женщины*. 2017. №3. С. 20–22.
6. Жук С.І., Щуревська О.Д. Психосоціальні аспекти пологів. *Здоровье женщины*. 2018. №6. С. 15–18.
7. Осадчук С.В., Щуревська О.Д. Вплив важких металів на формування гестаційних ускладнень. *Здоровье женщины*. 2010. № 8 (54). С.90-94.

РОЗДІЛ 4

ХАРАКТЕРИСТИКА ПСИХОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ ЖІНОК, ЯКІ ВИНОШУЮТЬ ВАГІТНІСТЬ В УМОВАХ СОЦІАЛЬНИХ СТРЕСІВ

Актуальність вивчення психосоматичного статусу вагітних набуває все більшого значення в сучасному акушерстві, оскільки незаперечним є факт, що абсолютно для всіх жінок вагітність є не тільки просто медико-біологічним процесом дозрівання плода з заплідненої яйцеклітини, а й новим психофізіологічним феноменом, який пов'язаний зі змінами в її психіці. Ці зміни, на думку різних авторів [10, 14, 37, 57, 77] часто проходять на межі з патологією, і обумовлюються балансом чи дисбалансом між екстрагенітальними (соматична патологія, індивідуально-психологічні особливості самої жінки) і генітальними (фізіологічні особливості жіночої статевої сфери, наявність гінекологічної і акушерської патології) факторами. Цей психосоматичний підхід доводить, що як психологічний стан жінки може мати вплив на перебіг вагітності, так і ускладнений перебіг вагітності може стати додатковим психотравмуючим агентом для її емоційної сфери.

Психологія вагітності і пологів, особливо в ситуації складної соціальної та демографічної ситуації, набуває особливого значення. Більшість ускладнень вагітності розглядаються виключно через призму загальномедичних підходів: порушення гормонального фону, імунологічні розлади, інфекційні ускладнення і ін., але не враховується той факт, що психологічний стан жінки, обумовлений соціальними потрясіннями, може бути першою перешкодою, яка стане на заваді настання самої вагітності, а тим більше її виношування і розродження.

Моніторинг психологічного статусу вагітних для прогнозування і корекції можливих ускладнень є обов'язковим практично у всіх зарубіжних країнах і включений до протоколів, хоча їх підходи не є універсальними.

Відповідні рекомендації розроблені для ведення фізіологічної вагітності, випадків репродуктивних втрат і для вагітних високого соціального ризику. Але останні є абсолютно різнонаправленими, оскільки створюються з урахуванням

характеристик саме тієї держави, де вони будуть використовуватись, її потреб. Вони відрізняються залежно від етнічно-расового складу населення, рівня освіти, особливостей релігії і мови, національних традицій і найактуальніших викликів цього регіону: наявності работоргівлі, нелегальної міграції, наркоманії, підліткової вагітності, поширеності ВІЛ/СНІД і ін.

Навіть немає єдиного підходу до скринінгу психологічного стану вагітних. Проаналізувавши наявну літературу з даного питання, ми вирішили застосовувати розробки і рекомендації вітчизняної школи психологів, які займаються вивченням перинатального періоду [1, 3, 7, 26, 56, 73, 88, 124, 127, 135].

При проведенні психологічного обстеження вагітних жінок з ускладненим перебігом вагітності і пологів є 2 основні вектори: ускладнений перебіг вагітності як причина психологічних розладів і стресу, а також психологічний статус пацієнтки, обумовлений соціальним стресом, що може стати причиною дезадаптації і сприяти виникненню патології. Це і стало основними напрямками дослідження психологічного статусу вагітних обстежуваних груп.

Для вирішення поставленої мети нами було проведено комплексне клініко-анамнестичне дослідження і психологічне тестування: анкетування щодо причин і самосприйняття стресу, визначення рівня психосоціального стресу (за методикою Холмса–Раге), рівня тривожності (за методикою Спілберга–Ханіна), тест відношення до вагітності В.І.Добрякова, діагностика механізмів психологічного захисту (за методикою Плутчика–Келлермана–Конте), оцінювання якості життя (за опитувальником sf-36).

При проведенні анкетування і опитування у вагітних, серед основних чинників стресу під час вагітності вони відзначили: погіршення матеріального становища, труднощі у спілкуванні з близькими, незадоволеність якістю надання і доступністю медичної допомоги, переживання за свій стан і стан внутрішньо-утробного плода (їх структура представлена в попередньому розділі на рис. 3.5).

Щодо рівня самосприйняття стресу, який представлено на рис. 4.1., то більшість вагітних вказали помірний рівень, оскільки кожна з них в це поняття вкладавала своє його розуміння.

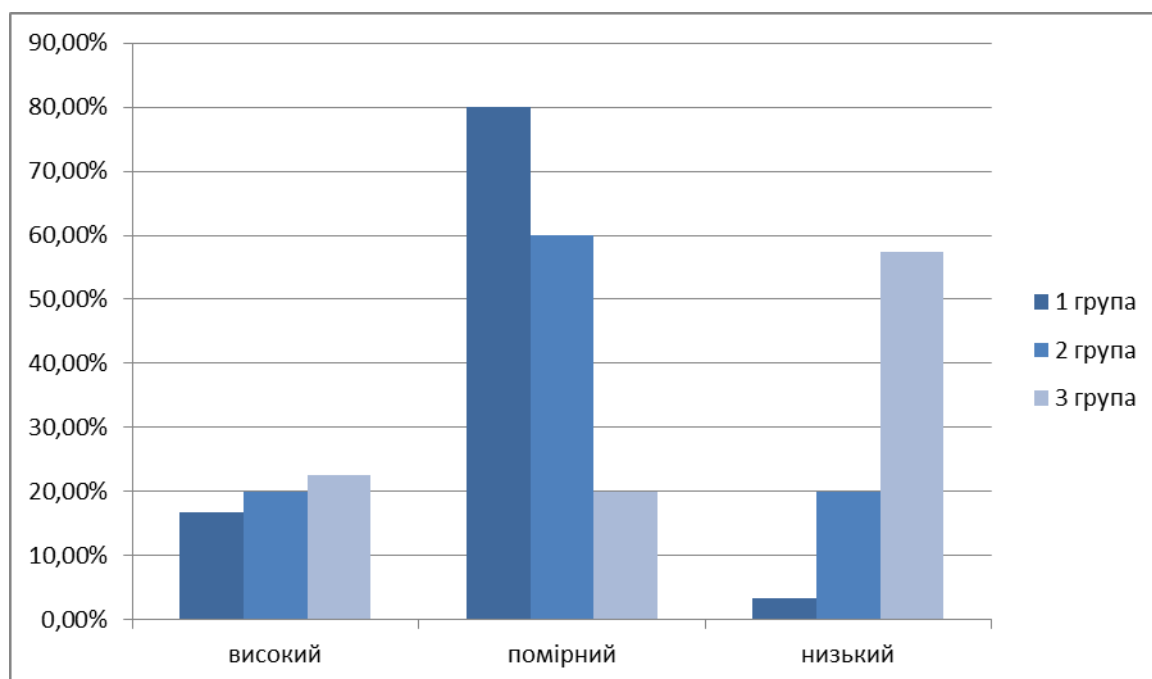


Рис. 4.1. Рівень сприйняття стресу за даними опитування вагітних обстежуваних груп

Тому для об'єктивізації показника психосоціального стресорного навантаження і оцінки стресових подій було проведено тестування за методикою Холмса–Раге (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Рівень психосоціального стресу (шкала стресових подій Холмса-Раге) у жінок обстежених груп

Рівень стресових подій	1 група, n=207	2 група, n=70	3 група, n=80
Високий (≥ 300 балів)	10,1%	-	11,25%
Середній (200-299 балів)	66,67%	42,8%	52,5%
Низький (100-199 балів)	23,3%	57,2%	36,25%

Примітка: $\chi^2=32,43$, $p(\chi^2)=0,000001$ (різниця між групами достовірна).

Проаналізувавши отримані дані, ми відмітили, що має місце невідповідність між суб'єктивним оцінюванням самими вагітними жінками рівня стресів протягом вагітності і їхньою об'єктивною оцінкою як в сторону завищення, так і

заниження. Це може бути пов'язано з різним сприйняттям явищ і подій навколо і відсутністю чітких критеріїв у обстежуваних.

В зв'язку з чим набувають важливого значення застосування уніфікованих тестів і шкал.

Оціночна шкала стресових подій Холмса–Раге відображає питому вагу соціальних стресорів, їх структуру, ступінь соціально-психологічного пристосування до змінених умов середовища у вигляді прийняття і ідентифікації себе в новому соціальному статусі. За результатами цієї шкали можна оцінити ступінь активної адаптації особистості до соціального стресу і ризик патології: при зростанні ступеня стресового навантаження збільшується ймовірність не тільки психологічних проблем у пацієнтів, а й соматизації патології. Зокрема, при середньому рівні стресових подій ризик соматичної патології становить 50%, при високому – 90%.

Проведений аналіз свідчить про те, що 2/3 жінок – вимушених переселенок (проти 42,8% в 2 групі) відносяться до групи високого ризику не тільки ускладненого перебігу вагітності, а й наявності високого психосоматичного компоненту в їх патогенезі, а також їх соціальну обумовленість.

Як ми зазначали вище, дія стресора на організм є неспецифічною, але реакція і сприйняття його людиною є індивідуальною. Для більш об'єктивної оцінки кількісного вираження впливу стресогенних факторів і особистісного сприйняття їх вагітними жінками, диференціації їхньої реакції саме на соціальні стресори, ми провели дослідження рівня особистісної і реактивної тривожності за допомогою методик Спілбергера–Ханіна.

Анкета складається з окремих тверджень, які дозволяють оцінити реактивну (рівень тривожності у даний момент) і особистісну (тривожність як стійка характеристика) тривожність.

Реактивна тривожність характеризується напруженням, неспокоєм, нервозністю. Дуже висока реактивна тривожність спричинює розлади уваги, іноді – тонкої координації. Цей стан виникає як емоційна реакція на стресову ситуацію і може бути різним за інтенсивністю та динамічністю в часі [101, 141]. Підвищена

реактивна тривожність корелює з рівнем стресових гормонів (кортизолу), тому рівень реактивної тривожності приймають як вираження рівня стресу [87, 95, 142, 160].

Особистісна тривожність прямо корелює з наявністю невротичного конфлікту, емоціональними, невротичними зривами і психосоматичними захворюваннями [5, 104]. Середній рівень особистісної тривожності більшістю авторів розглядається як нормальний (адаптивний) під час вагітності, в той час як високий і низький рівні тривожності частіше супроводжуються ускладненим перебігом вагітності [2, 95].

Таблиця 4.2

Рівень реактивної і ситуативної тривожності у жінок досліджених груп

Рівень	Особистісна тривожність			Реактивна тривожність		
	1 група, n=207	2 група, n=70	3 група, n=80	1 група, n=207	2 група, n=70	3 група, n=80
Високий	22,7%	4,2%	15%	27%	-	22,5%
Середній	50,2%	70%	50%	59,9%	68,5%	48,7%
Низький	27,1	25,8%	35%	13,1%	31,5%	28,8%
P (χ^2)	P ₁₋₂ <0,001* P ₁₋₃ =0,282	P ₂₋₃ <0,010*	-	P ₁₋₂ <0,001* P ₁₋₃ <0,011*	P ₂₋₃ <0,001*	-

Відповідно до отриманих даних було виявлено відмінні риси у кожній з груп, які свідчать про більш серйозний психологічний дискомфорт жінок – вимушених переселенок (табл. 4.2). Зокрема, у вагітних вимушених переселенок частіше визначали високий рівень як особистісної, так і реактивної тривожності (у кожній четвертій), що не можна розцінити виключно як їхню реакцію на свою патологію. Це характерно для неправильного сприйняття такими пацієнтками більшості ситуацій як потенційно небезпечних і їхньої надмірної реакції у вигляді високого рівня тривоги.

Необхідно пам'ятати, що до пацієнтів з високою тривожністю небезпечно пред'являти категоричні вимоги, навіть в ситуаціях, коли у них є можливість їх виконати. Адже можлива їхня неадекватна реакція (у даному випадку на лікування і рекомендації лікарів), що буде гальмувати чи відсуне на деякий час

отримання необхідного результату. Такі пацієнтки занадто подразливі і знаходяться в постійній готовності до конфлікту і до захисту, навіть якщо в цьому немає необхідності.

Низький рівень тривожності у зв'язку з некритичним ставленням до свого стану і рекомендацій лікарів може корелювати з більш високою частотою ускладнень вагітності, що теж необхідно враховувати у цих жінок [37, 140]. Тривожність як сигнал про небезпеку привертає увагу до можливих труднощів, перешкод для досягнення мети, що міститься в ситуації, дозволяє мобілізувати сили і тим самим досягти якнайкращого результату. Тому нормальний (оптимальний) рівень тривожності розглядається як необхідний для ефективного пристосування до дійсності (адаптивна тривога). У цьому контексті тривожність тісно пов'язана з мотивацією до успіху і низька тривожність відображає низьку мотивацію пацієнтів [112, 141].

Оскільки рівень реактивної тривожності відповідає рівню стресу, саме її ми використовували з метою рандомізації груп. Середній рівень реактивної тривожності в 1 групі склав 45,7 балів, в 2 групі-36,8 балів, в 3 групі- 42,6 балів. Групи жінок-переселенок були однорідні, а контрольна група мала в 1,5 рази нижчий її рівень.

Рівень стресів і стан здоров'я наших пацієнток взаємопов'язані з таким поняттям, як якість життя. Вона відображає потенційні ризики для здоров'я . Якість життя визначається ВООЗ як комплекс індивідуального сприйняття людьми їхнього стану у контексті культури й системи цінностей, до яких вони належать, або у зв'язку з їхніми цілями, сподіваннями та очікуваннями, стандартами і нормами, проблемами і труднощами. Ця концепція комплексно включає фізичне здоров'я людей, їхній психічний стан, рівень незалежності, соціальних взаємовідносин, особистісні уявлення і взаємозв'язок з окремими характеристиками довкілля [144]. Тобто якість життя в своїй сутності має соціально-психологічну природу.

Найчастіше оцінювання якості життя проводять за допомогою опитувальника sf-36, який дає відповідь на запитання стосовно оцінювання

самими пацієнтами свого загального благополуччя і ступеня задоволеності тими сторонами своєї життєдіяльності, на які має вплив стан здоров'я. Він включає в себе суб'єктивні оціночні характеристики життя (оцінка людиною реалій її життя) і об'єктивні характеристика самого індивіда.

Результати тестування оцінюють таким чином, що більш висока оцінка відповідає кращому стану здоров'я, де 100-абсолютне здоров'я.

Таблиця 4.3

Оцінка якості життя (sf-36) у жінок обстежених груп, $M \pm m$

Показник	1 група, n=207	2 група, n=70
Фізичне функціонування	63,0±16,5	72,7±17,4
Рольове фізичне функціонування	23,07±6,7	44,4±4,9*
Біль	71,07±18,8	74,0±23,7
Загальне здоров'я	74,76±10,5	74,27±10,57
Життєздатність	69,6±15,3	68,8±12,55
Соціальне функціонування	70,55±11,9	87,5±8,8*
Рольове емоційне функціонування	64,09±7,5	83,33±5,5*
Психологічне здоров'я	77,8±12,0	77,33±13,7

Примітка. * – $p < 0,05$.

Відповідно до отриманих даних, було виявлено певні особливості у досліджуваних групах (табл.4. 3). Зокрема, у жінок – вимушених переселенок встановлено зниження показників як фізичного (фізичне функціонування, рольове фізичне функціонування), так і психологічного (соціальне функціонування і рольове емоційне функціонування) компонентів здоров'я.

Перші 2 показники відображають наскільки стан здоров'я лімітує виконання фізичних навантажень (самообслуговування, ходіння, підйом по сходах, перенесення вантажів) чи звичайну буденну діяльність. Обмеження у виконанні повсякденної роботи (великі витрати часу, зменшення об'єму роботи, зниження її

якості і т.п.) у них пов'язане з погіршенням емоційного стану, про що свідчать низькі показники за шкалою «Рольове емоційне функціонування».

Дещо нижчий показник соціального функціонування теж може свідчити про те, що їхній емоційний стан обмежує соціальну активність (спілкування, робота, відвідування розважальних заходів), а також занижену роль майбутнього материнства. Це також може свідчити про обмеження соціальних контактів, відчуття відсутності підтримки близьким оточенням, так і зниження рівня спілкування у зв'язку з погіршенням емоційного стану пацієток [71, 72, 84, 99].

Тобто, при виникненні будь-якої патології, за абсолютно однакової клінічної картини захворювання ці пацієнтки матимуть більш низьку працездатність і знижений емоційний фон, порівняно з вагітними контрольної групи.

Таблиця 4.4

Механізми психологічного захисту вагітних обстежених груп, $M \pm m$

Показник	1 група, n=207	2 група, n=70
Витіснення	27,25±14,8	29,16±17,9
Регресія	32,34±10,78	26,7±12,7
Заміщення	19,17±7,9	18,3±13,7
Заперечення	62,12±15,4	62,5±17,2
Проекція	36,8±17,2	38,2±17,5
Компенсація	49,17±20,2	43,29±17,2
Гіперкомпенсація (реактивні утворення)	57,5±23,01	44,16±13,01
Раціоналізація (інтелектуалізація)	65,98±14,8	63,54±14,5

Примітка. $p > 0,05$.

Для усунення або послаблення психікою людини негативних, травмувальних або неприйнятних емоційних переживань включаються неусвідомлювані процеси, які називаються психологічним захистом. Він поєднує в собі протилежні наслідки для психіки людини: позитивні (усуває або послаблює

напруження від негативних емоційних переживань) і негативні, які можуть видозмінювати їх внутрішнє і зовнішнє сприйняття.

Під час аналізу механізмів психологічного захисту в обох групах спостерігались практично однакові результати: чільні місця посідали раціоналізація, заперечення і гіперкомпенсація (табл.4. 4).

Усі встановлені види психологічного захисту у жінок обох досліджуваних груп належать до деструктивних, оскільки, не вирішуючи саму проблему, часто ускладнюють її. Змістова характеристика раціоналізації полягає у спробах довести, що будь які вчинки суб'єкта є єдиновірними, а тому – критиці не підлягають. Суб'єкт використовує раціоналізацію для того, щоб захистити власний образ – «Я» і пояснити свої дії, що вже відбулися і які були негативно сприйняті оточенням. При такому механізмі відбувається блокування усвідомлення тих мотивів, які виступають як соціально неприйнятні або не схвалюються. Людина не визнає свою провину, незважаючи на те, що наслідки цих дій не відповідають гарним словам, які вона виголошує. Переживаючи психічну травму, людина захищає себе тим, що переоцінює або знецінює значущість травмувального фактора у бік його зменшення. Раціоналізація належить до найбільш складних і зрілих механізмів захисту, пов'язаних з переробкою і переоцінкою інформації [88, 127].

Інший виявлений у обстежуваних жінок механізм психологічного захисту – заперечення зводиться до того, що інформація, яка турбує, не сприймається. Цей спосіб захисту характеризується помітним спотворенням сприйняття дійсності. Заперечення формується ще в дитячому віці і часто не дозволяє людям адекватно оцінювати те, що відбувається навколо, що веде до ускладнень у поведінці. Першою реакцією пацієнта, який довідався від лікаря про своє серйозне захворювання, буде наступна: «Не вірю, не може бути!» Це і є основна формула механізму заперечення. Її варіанти: «Небезпеки немає, не бачу!», «Нічого не чую, нічого не бачу...» [129].

Гіперкомпенсація (реактивні утворення) характеризується тим, що особистість запобігає вираженню неприємних або неприйнятних для неї думок, почуттів або вчинків шляхом перебільшеного розвитку протилежних прагнень. Іншими словами, відбувається як би трансформація внутрішніх імпульсів у суб'єктивно зрозумілу їхню протилежність. Наприклад, жалість або дбайливість можуть розглядатися як реактивні утворення по відношенню до несвідомої черствості, жорстокості або емоційної байдужості. Ці види захисту належать до найбільш примітивних і характерні для емоційно і особистісно незрілих осіб [139].

Особистісна зрілість людини є основою її самореалізації у всіх сферах життя, у тому числі необхідна для правильного формування батьківської сфери [12]. При її відхиленнях може бути причиною ускладненого перебігу вагітності, пологів і післяпологового періоду. Отже, запровадження скринінгових психологічних програм щодо вагітних жінок з ускладненим перебігом вагітності допомагало б виявляти таких пацієток і проводити своєчасну, практично обгрунтовану профілактику і корекцію.

Під час вагітності в організмі жінки відбуваються фізіологічні і психологічні зміни, які сприяють благополучному виношуванню дитини і готують її до майбутніх пологів і материнства. Ці зміни, згідно з дослідженнями І.А. Аршавського, відбуваються за принципом домінантності. Домінанта вагітності трансформує характер, поведінку, емоційний фон майбутньої матері, визначаючи її психічний стан, який, в свою чергу, впливає на перебіг вагітності, розвиток можливих ускладнень, як у жінки, так і у плода [37, 114].

Психологічний компонент гестаційної домінанти (ПКГД) ми визначали за методикою В.І. Добрякова [37]. ПКГД являє собою сукупність механізмів психічної саморегуляції, що включаються у жінки при настанні вагітності, спрямованих на збереження гестації та створення умов для розвитку майбутньої дитини, формують ставлення жінки до своєї вагітності, її поведінкові стереотипи. І. В. Добряков виокремлює п'ять типів психологічного компонента гестаційної

домінанти, а саме: оптимальний, гіпогестогнозичний, ейфоричний, тривожний та депресивний.

Оптимальний-ідентифікація вагітності без сильних і тривалих негативних емоцій, живіт нормальних відповідно терміну вагітності розмірів, середня вираженість соматичних відчуттів. Характерний для жінок, які відносяться до своєї вагітності відповідально, проте без лишнього хвилювання.

Ейфорійний – всі характеристики містять неадекватне ейфорійне забарвлення з некритичним ставленням до можливих проблем вагітності і материнства. Характерний для жінок з істероїдними рисами характеру.

Гіпогестогностичний – найчастіше зустрічається при небажаній вагітності, коли жінка не хоче змінювати свої звички, не думає про майбутню дитину.

Тривожний тип-для них характерна тривожна ідентифікація вагітності, з острахом, неспокоєм, що періодично поновлюється, соматичний компонент у них занадто виражений, за типом хворобливого стану. Характерний для жінок з високим рівнем тривоги, що впливає на її соматичний стан.

Депресивний тип – проявляється, перш за все різко зниженим фоновим настроєм. Ці жінки інтерпретують свої негативні емоції переважно як страх за дитину або результат пологів, вони посиляються на зовнішні обставини, що перешкоджають благополучному завершенню вагітності.

Згідно доступної нам літератури [81, 94, 95, 111] немає єдиної думки щодо однозначної трактовки отриманих при тестуванні результатів ТВВ. Так, у більшості робіт проводяться дослідження невеликих вибірок жінок і, як правило, описуються «чисті» підтипи, відповідно яких у жінок зустрічається виключно один з варіантів ПКГД [111].

До, так званої, «безпечної» групи відносять оптимальний підтип чи оптимально-ейфорійний підтипи ПКГД (з незначними значеннями ейфорійного підтипу – 1-2 бали). До групи «мінімального» ризику відносять оптимально-гіпогестогностичний чи оптимально-тривожний (з незначними значеннями гіпогестогностичного підтипу-1-2 бали). Решта підтипів вважаються такими, що вимагають уваги і проведення психопрофілактичної роботи.

При аналізі отриманих даних дослідження (таблиця 4.5.), в групі жінок-переселенок переважали сумнівні підтипи гестаційної домінанти і патологічні підтипи гестаційної домінанти з тривожним і депресивним компонентом, що є підґрунтям для ускладненого перебігу вагітності і майбутніх пологів.

У 2-й групі чільне місце посідають підтипи з переважанням оптимального компонента.

Таблиця 4.5

Розподіл психологічних типів гестаційної домінанти у жінок досліджених груп, абс. число (%)

Тип гестаційної домінанти	1 група, n=207	2 група, n=70	P (χ^2)
Переважно оптимальний тип	20%	46,67%	0,0001*
Змішаний з переважанням ейфорійного, без патологічних підтипів	50%	40%	0,119
З наявністю патологічних підтипів (тривожного/депресивного)	30%	13,33%	0,005*

Враховуючи високу частоту ускладнень вагітності у жінок-вимушених переселенок, ми провели аналіз можливої ролі стресу (реактивна тривожність) у формуванні підтипів гестаційної домінанти в даній групі, а також частоти ускладнень залежно від рівня тривожності.

Було отримано дані, які ми зіставили з результатами попереднього дослідження рівня ситуативної тривожності.

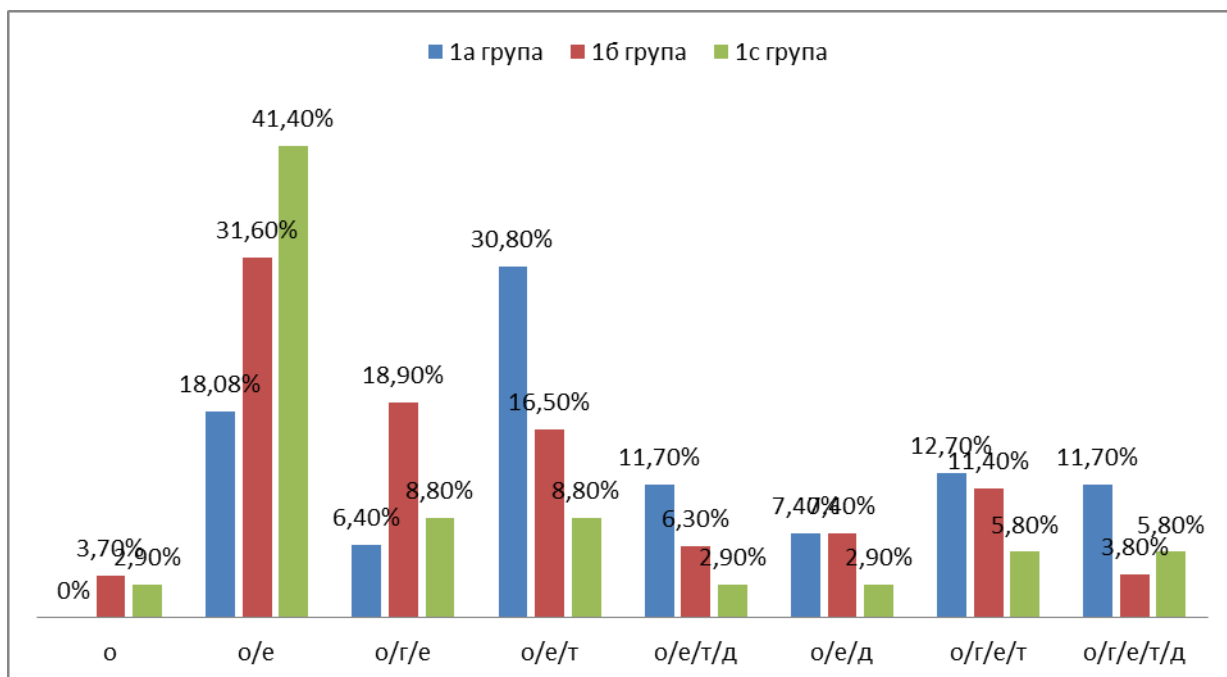


Рис.4.2. Вплив рівня реактивної тривожності (стресу) на формування типу ПКГД.

Відповідно отриманих нами результатів, виявлено певні закономірності між рівнем тривожності і підтипами ГД. Так, «чистий» оптимальний підтип ПКГД було виявлено лише у 4 жінок з 207 обстежених, з них 3-мали середній рівень тривожності і 1 –низький. Всі решта вагітних мали «змішані» підтипи ПКГД.

Основна частина вагітних з середнім рівнем тривожності (54,2%) мала «безпечні» підтипи ПКГД, але слід звернути увагу на близько 10% жінок, які відносяться до групи ризику (наявність депресивного підтипу ПКГД).

Закономірним виявився отриманий результат тестування жінок з високим рівнем тривожності, відповідно якого переважали змішані підтипи, що включали в себе тривожний і депресивний (з високою кількістю балів >3) - у 74,3% випадків.

У 41,4% випадків в групі з низьким рівнем тривожності визначався оптимально-ейфорійний підтип ПКГД з переважанням ейфорійного підтипу

(>3балів), а також у кожної 5 вагітної - змішані підтипи, які включали тривожний і депресивний підтипи (група високого ризику). В літературі описано двояке ставлення до жінок з низьким рівнем тривожності, яких більшість авторів [73, 94, 95], як правило, відносять до групи низького ризику щодо ускладненого перебігу вагітності, хоча вони можуть мати приховану тривогу і депресію, активно її витісняючи особистісними властивостями самої вагітної (переповнення радістю напередодні народження дитини або намагання представити себе якнайкраще для оточуючих).

Також ми згодні з твердженням, що для них є характерним саме нерозуміння свого стану, некритичне до нього ставлення, недооцінка ступеню відповідальності, а також загальна особистіна незрілість, дитячість поведінки. Навіть на запитання про мотиви настання вагітності в групі з низьким рівнем тривожності, лише 52,9% вказали, що вона була запланована. Це найнижчий показник серед всіх груп (60,6% запланованих вагітностей у жінок з високим рівнем тривожності і 68,3% - з середнім). Пацієнтки з низькою тривожністю повинні мати вище почуття відповідальності і критичне розуміння подій, що відбуваються навколо, тому також повинні підлягати психопрофілактичній роботі.

Як ми зазначали вище (розділ 3), одним з визначень стресу є принцип «fight or flight response» (боротьба або втеча) [8, 60]. На прикладі вагітних з різним рівнем реактивної тривожності (стресу) можна провести практично ж ті самі аналогії:

-боротьба – нормальна адаптація до вагітності, оптимальні типи її переживання, активна робота над собою і співпраця з медичним персоналом, виконання всіх необхідних призначень і досліджень) у вагітних с середнім рівнем реактивної тривожності;

- втеча – тривожні переживання за результат вагітності, страх, замовчування її перед оточуючими у вагітних з високим рівнем реактивної тривожності;

Але необхідно додати ще й третій варіант- завмирання (ступор). Він відповідає низькому рівню тривожності. Характеризується відсутністю будь-якої активності щодо себе і майбутньої дитини, нерозуміння і небажання будь-яких дій.

Наші результати відповідають даним інших вчених, зокрема Філіпова Г.Г. (2002) в своїх роботах описала передумови психологічних порушень адаптації до вагітності [131]:

1. Несформованість адаптаційних механізмів, що веде до невротичних і психо-соматичних форм реагування, що, в свою чергу, веде до порушення репродуктивної функції.

2. Мотиваційний конфлікт або незрілість мотивації народження дитини, неприйняття себе в ролі матері.

3. Наявність об'єктивних причин, що ускладнюють адаптацію до вагітності і материнства:

- порушення здоров'я жінки, яке ускладнює зачаття, виношування вагітності і реалізацію материнських функцій;

- порушення розвитку дитини;

- ускладнення в сфері сімейних і соціальних відносинах, катастрофи та інші стресові обставини [132].

Отже, при оцінці психологічного статусу жінок, що виношують вагітність в умовах соціального стресу, встановлено високий його рівень у жінок-вимушених переселенок, з переважанням тривожно-невротичних і депресивних станів, зниження якості життя, атипові реакції на стрес, які характеризують як особистісно-незрілих осіб, а також несформованість материнської домінанти.

Матеріали розділу опубліковані в роботах автора:

1. Щуревська О.Д., Жук С.І. Рівень тривожності вагітних в аспекті акушерських ускладнень. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2016. №1. С. 117–122.
2. Жук С.І., Щуревська О.Д. Вплив рівня тривожності під час вагітності на формування материнської домінанти у вагітних. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. 2016. №25. С. 33–39.
3. Жук С.І., Щуревська О.Д. Особливості перебігу вагітності і пологів у жінок-вимушених переселенок. Здоровье женщины. 2016. №2. С. 16–19.
4. Жук С.І., Щуревська О.Д. Психосоціальні аспекти загрози передчасних пологів. Здоровье женщины. 2016. №6. С. 86–89.
5. 3. Жук С.І., Щуревська О.Д. Гестоз з точки зору перинатальної психології. Здоровье женщины. 2017. №5. С. 35–37.

РОЗДІЛ 5

ОЦІНКА ВПЛИВУ ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТАНУ ВАГІТНИХ В УМОВАХ СОЦІАЛЬНИХ СТРЕСІВ НА ВИНИКНЕННЯ ОСНОВНИХ УСКЛАДНЕНЬ ВАГІТНОСТІ І ПОЛОГІВ

5.1. Особливості психоемоційного стану жінок в умовах соціальних стресів при ускладненому перебігу вагітності

Проаналізувавши закономірності ускладнень вагітності у вагітних-переселенок, серед них було виділено 2 групи ризику - вагітні з високим і низьким рівнем тривожності: у 75,5% жінок з високою тривожністю вагітність була ускладненою, у 53,5% жінок з низькою, і лише у 49,3% жінок з середньою тривожністю.

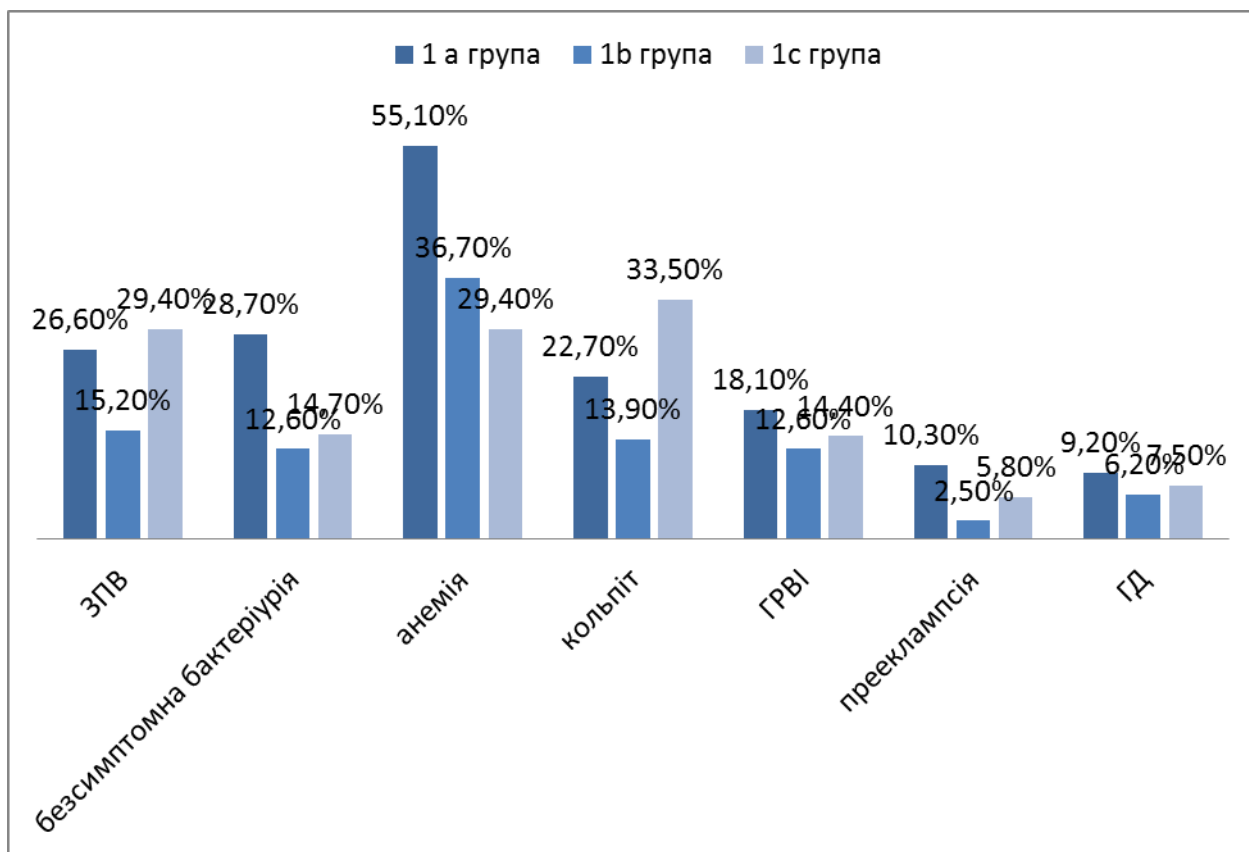


Рис. 5.1. Структура ускладнень вагітності залежно від рівня реактивної тривожності.

Ускладнення вагітності мали свою специфіку залежно від рівня тривожності: у жінок з високою тривожністю частіше визначалась загроза

переривання вагітності (ЗПВ) - 26,6%, безсимптомна бактеріурія - 28,7%, ГРВІ - 18,1%, прееклампсія - 10,3%, гестаційний діабет - 9,2% (рис. 5.1.1.).

У жінок з низьким рівнем тривожності частіше реєструвалась загроза переривання вагітності (29,4%), кольпіти(23,5%), ГРВІ(14,4%), прееклампсія (5,8%), ГД (7,5%). Ми це пов'язуємо з особливостями їх поведінки і переважанням ейфорійного підтипу ПКГД, для якого характерно занадто легковажне і безвідповідальне відношення до вагітності, пізні реактування на симптоми тієї чи іншої патології, рекомендацій медичного персоналу, що надалі реалізувалось формальним ставленням до лікування. У відповідь на стрес організм мобілізує свої функціональні резерви і поведінку. Але поведінкові реакції у різних людей можуть бути активними (подолання проблеми) і пасивними (бездіяльність). Для пацієнток з низьким рівнем тривожності характерним є саме другий варіант з низькою мотивацією.

У групі жінок з середнім рівнем тривожності частота ускладнень вагітності була майже в 2 рази нижчою, порівняно з вищевказаними групами: загроза переривання вагітності – 15,2%, безсимптомна бактеріурія – 12,6%, кольпіт- 13,9%, ГРВІ- 12,6%, прееклампсія-2,5%.

Більше половини жінок у кожній групі мали анемію, що значно перевищує загальнопопуляційні показники і є соціально-обумовленим ускладненням вагітності [2, 3, 45].

Резюме. Таким чином, можна зробити висновок щодо необхідності проведення програм скринінгового психологічного обстеження вагітних-вимушених переселенок з метою виділення груп ризику щодо ускладненого перебігу вагітності. Проаналізувавши закономірності ускладнень вагітності у вагітних-переселенок, серед них нами було виділено 2 групи ризику - вагітні з високим і низьким рівнем тривожності: у 75,5% жінок з високою тривожністю вагітність була ускладненою, у 53,5% жінок з низькою, і лише у 49,3% жінок з середньою тривожністю. До групи низького ризику можна віднести вагітних з

середнім рівнем тривожності, у яких визначається незначні відхилення ПКГД і рівень ускладнень вагітності. До групи високого ризику слід відносити жінок з високим і низьким рівнем тривожності, які мають високу частоту патологічних підтипів ПКГД і ускладнень гестації.

5.2. Психоемоційний стан жінок в умовах соціальних стресів при ускладненому перебігу вагітності на прикладі гестозів вагітних

Оскільки одним з найсерйозніших ускладнень вагітності є гіпертензивні розлади, частота яких становить близько 10%. Ця патологія є не тільки проявом дезадаптації материнського організму, в тому числі і на психологічному рівні, а й може бути наслідком соматизації психологічних проблем, в тому числі і стресу.

Тому ми на прикладі жінок-переселенок, які мали пре еклампсію важкого ступеню (n=12), середнього ступеню (n=17) і легкого ступеню (n=21) розглянемо особливості їх психологічного статусу і формування материнської сфери.

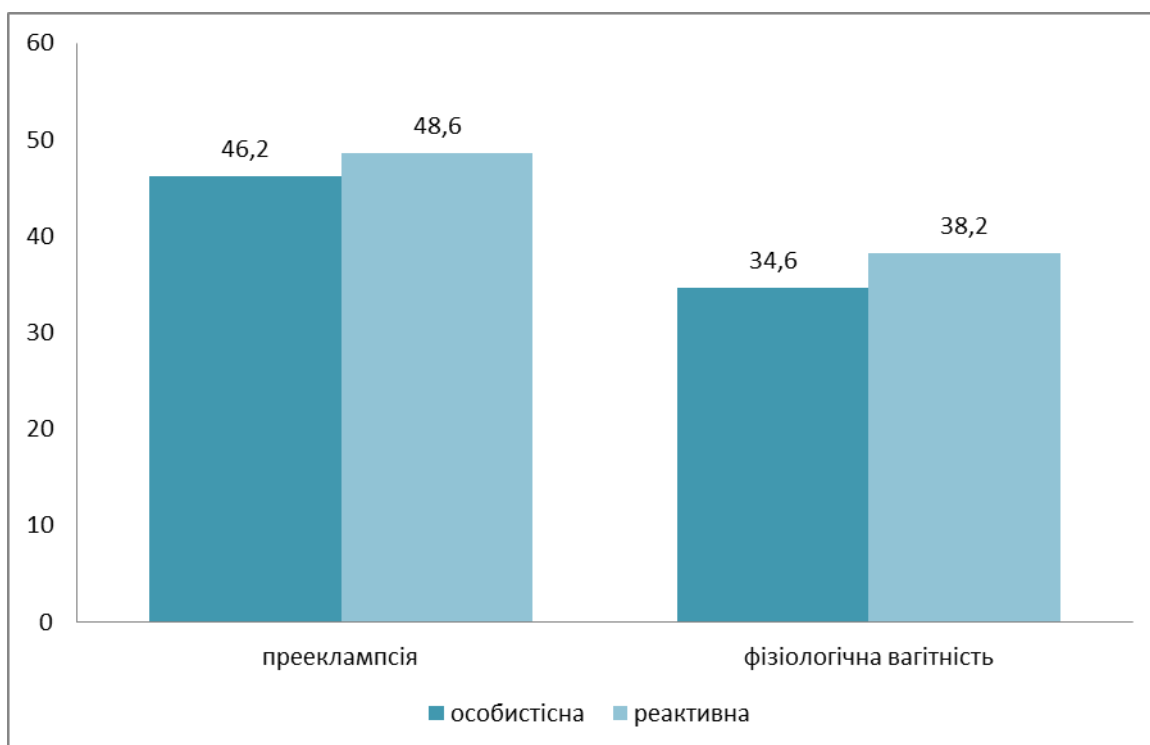


Рис. 5.2. Рівень особистісної і реактивної тривожності у вагітних-переселенок з пре еклампсією і при фізіологічній вагітності.

Відповідно отриманих результатів дослідження рівня тривожності, у жінок з фізіологічним перебігом вагітності переважає середній рівень особистісної і реактивної тривожності, а у жінок з прееклампсією-високий.

Середній рівень тривожності у жінок з фізіологічним перебігом вагітності характеризує їх як більш врівноважених, впевнених в собі і власних силах, особливо в питанні майбутніх пологів і післяпологового періоду, що узгоджується з результатами дослідження гестаційної домінанти. Переважання оптимального ПКГД навіть у випадку стресових ситуацій і підвищення рівня тривожності, забезпечує розумний контроль особистості свого стану, завдяки чому вони здатні без допомоги психолога подолати труднощі, відновити рівновагу, не фіксуючись на невдачах. Такі пацієнтки краще розуміють свій стан, самопочуття, мають більш довірливі відносини з медичним персоналом.

Реактивна тривожність відображає рівень тривожності в даний момент, як реакція на стрес чи акушерську патологію (в даному випадку – гестоз). Високий її рівень характеризується напруженням, неспокоєм, нервозністю, пригніченим настроєм, аж до депресії (наростає з ступенем тяжкості гестозу відповідно визначення підтипів ПКГД). Тривожність як стійка особистісно-типологічна характеристика людини оцінюється за шкалою особистісної тривожності Спілбергера-Ханіна. Висока особистісна тривожність у вагітних з прееклампсією корелює з наявністю невротичного конфлікту, емоційними розладами і психосоматичними захворюваннями, що може бути обумовлено вищою частотою екстрагенітальної патології у даних жінок. Такі жінки характеризуються як емоційно неврівноважені, невпевнені в своїх силах, вразливі і тривожні особистості, схильні сприймати все «аж занадто», фіксуючись на негативі, що надалі трансформується в ускладнений перебіг пологів і післяпологового періоду.

В роботах дитячих психоаналітиків Мелоні Кляйн і Анни Фрейд ще в 1927-1932рр. було показано, що відношення матері до своїх обов'язків, включаючи вагітність і перші роки виховання дитини, впливає не все її життя і невирішені проблеми цього періоду ведуть до аналогічних хибних стереотипів у відношенні до власних дітей (трансгенераційний вплив) [110]. Таким чином, дана

закономірність може набувати прогресуючого характеру. Високий рівень тривожності, відсутність сформованої домінанти вагітності або її патологічні підтипи при гестозі є одночасно як відображенням дезадаптації всього організму, так і неготовності самої жінки до трансформації своїх стереотипів поведінки відповідно потреб нового стану – вагітності і майбутніх пологів, що надалі буде мати віддалені наслідки навіть у потомків [286].

Наприклад, ретроспективне когортне дослідження 778 дорослих в Хельсінкі, що народились протягом 1934-1944 рр. від матерів з прееклампсією, доводить підвищений ризик порушень адаптивного функціонування та психічного здоров'я в нащадків протягом семи десятиліть у вигляді зростання частоти депресивних, соматичних та психотичних розладів і проблем у встановленні партнерських стосунків [270].

Підвищена тривожність корелює зі зростанням рівня стресових гормонів, зокрема кортизолу, який має негативний вплив на вагітність і стан плода/новонародженого, що надалі реалізується в метаболічному програмуванні дорослої патології [95].

Таким чином, наявність ускладненого перебігу вагітності не можна розглядати і коригувати виключно за акушерськими алгоритмами роботи. Вони можуть бути результатом глибинних особистісних переживань, пов'язаних з наявною соматичною патологією чи травматизуючими соціальними подіями, які мали місце ще задовго до настання даної вагітності.

В свою чергу, ускладнення гестації також негативно впливають на емоційний стан майбутньої матері і її дитини, створюючи нерозривне «хибне коло» [68, 73, 129]. Тобто будь-яка вагітність, навіть на етапі підготовки до зачаття вимагає уваги не тільки акушера, а й психолога.

Оскільки етапи формування батьківської сфери включають в себе внутрішньоутробний період розвитку індивіда, нащадки жінок, які перенесли прееклампсію, також повинні бути віднесені до групи ризику і контролюватись психологами.

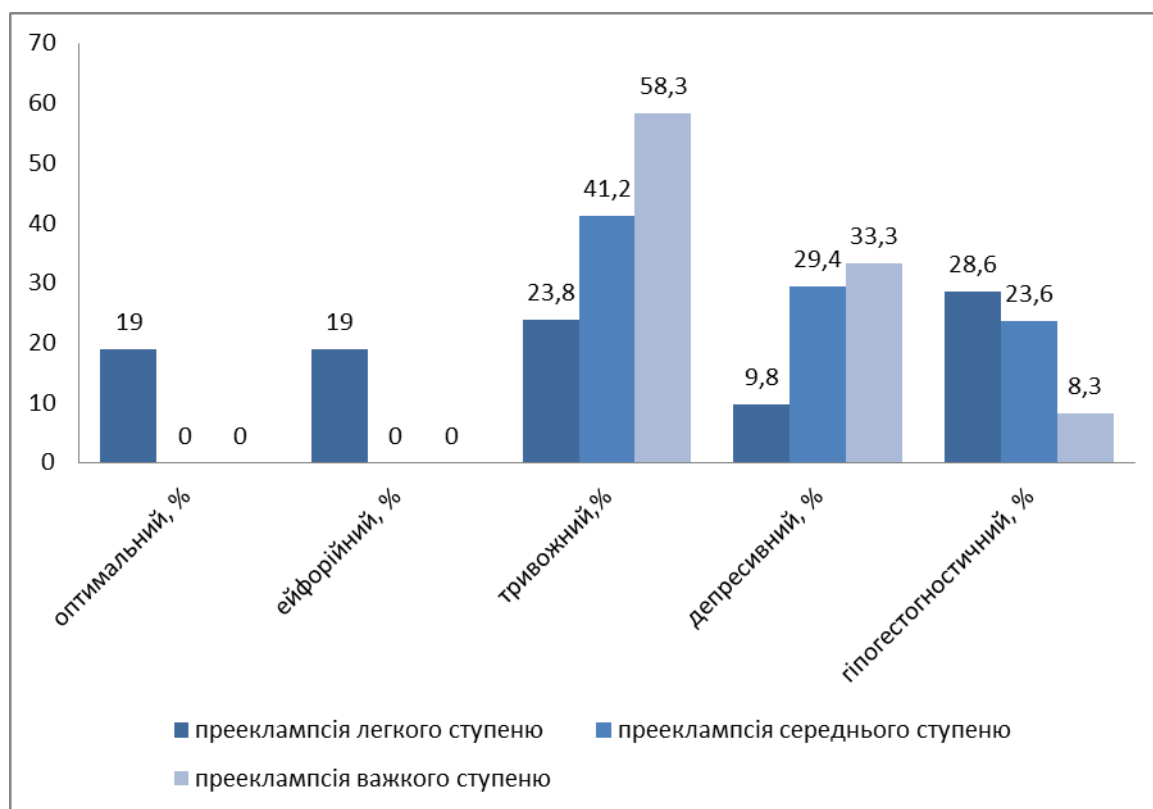


Рис. 5.3. Розподіл типів ПКГД у жінок-вимушених переселенок з преєклампсією

При кількісній оцінці отриманих результатів ми виявили певну закономірність: при наростанні ступеня преєклампсії у жінок визначається переважання тривожного і депресивного ПКГД і відсутність оптимального і ейфорійного типів. 60% вагітних-переселенок з преєклампсією мали підтипи, які вимагали консультації і подальшої з ними роботи психологів.

При якісній оцінці переживань вагітних у жінок з преєклампсією, особливо з преєклампсією важкого і середнього ступеню, на перший план вийшли переживання стосовно майбутнього розродження: «Я постійно думаю про майбутні пологи і їх боюсь» або «Коли я задумуюсь про майбутні пологи, мій настрій погіршується, оскільки я не сумніваюсь в їх поганому завершенні» і стану новонародженого «Я часто думаю про те, що дитина, яку я виношую, буде неповноцінною і дуже цього боюсь» або «Я постійно тривожусь про стан дитини, яку виношую, і намагаюсь її відчутти». У порівнянні з переселенками, у жінок з

фізіологічним перебігом вагітності частіше переважали переживання щодо майбутнього розродження, що свідчить про їхню основну домінанту-материнство.

Переважання патологічних підтипів може бути обумовленим багатьма моментами: для вагітної жінки лише один факт госпіталізації і знаходження в стаціонарі, а тим більше у відділенні інтенсивної терапії є серйозним психотравмуючим фактором, до цього додаються застосування чисельних медикаментів, проведення обстежень, постановка питання про дострокове розродження і, відповідно, можливий сумнівний прогноз стосовно внутрішньоутробної дитини і новонародженого. Її тривога є абсолютно обґрунтованою і може погіршувати її переживання, посилювати соматичний компонент, хоча вона при цьому не отримує відповідну оцінку і допомогу. Депресивний підтип ПКГД теж проявляється різко зниженим настроєм, оскільки жінка, яка мріяла про дитину, починає говорити, що тепер вже не хоче цієї вагітності, не вірить в здатність народити здорову дитину і боїться своєї смерті. В деяких випадках нерозуміння її стану медичним персоналом і близькими родичами може ще більше погіршити ситуацію.

Тобто, проаналізувавши особливості психологічного компоненту у даної групи пацієнток, можна зробити висновок, що не тільки соціальні травмуючі фактори, а й гестоз для вагітної-переселенки є додатковою кризою, що вимагає специфічної їй допомоги на всіх етапах.

Як зазначає Боровикова Н.В., синдром вагітності переживається на несвідомому рівні, і має певні часові рамки [14]. У випадку гестозу, можливо, несформованість домінанти вагітності може бути пов'язана саме з часовим фактором, оскільки маніфестація даного ускладнення виникає далеко до періоду доношеної гестації.

Таким чином, моніторинг психологічного статусу і його корекція у вагітних-переселенок повинна проводитись починаючи з ранніх термінів вагітності.

5.3. Психоемоційний стан жінок в умовах соціальних стресів в аспекті ускладнень пологів і післяпологового періоду

Аналізуючи закономірності розродження в різних групах, було відзначено, що саме рівень реактивної тривожності має найбільший вплив на частоту виникнення ускладнень пологів і післяпологового періоду.

Зокрема, вагітні з високим і низьким рівнем тривожності, стали групами ризику щодо ускладнень під час пологів і післяпологовому періоді.

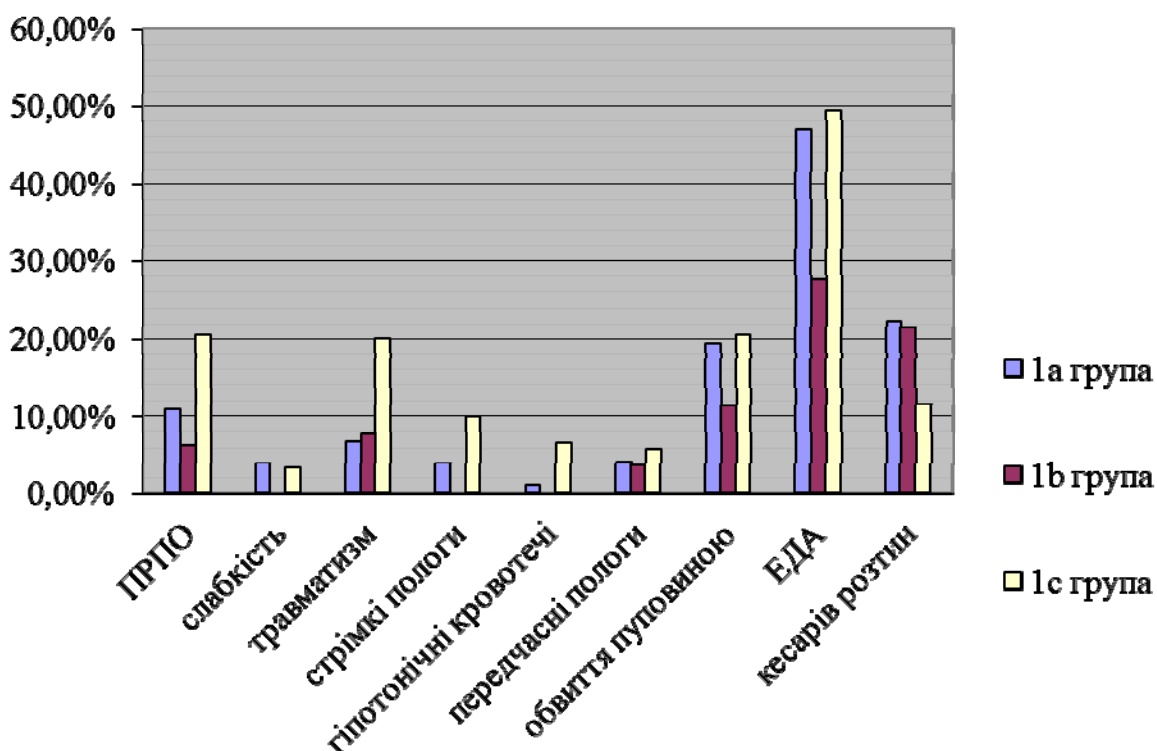


Рис. 5.4. Структура ускладнень пологів і післяпологового періоду у вагітних обстежених груп залежно від рівня стресу

Народження дитини завжди асоціюється з фізіологічним процесом, який є абсолютно природнім для кожної жінки і закінчується народженням здорового малюка. Проте аномалії пологової діяльності, як клінічна і теоретична проблема, не втратили своєї актуальності і дотепер, супроводжуючи 11-42% пологів [11].

Їх наслідками є зростання ризику інфекційних ускладнень, материнського травматизму, зокрема розриву матки і промежини, з наступним розвитком

пролапсу м'язів тазового дна, кровотечі, неонатальної асфіксії і травм новонародженого. Саме аномалії пологової діяльності в усьому світі, знаходяться на першому місці в структурі показань до першого кесаревого розтину, що веде до закономірного збільшення їх частоти у майбутньому. Тобто це стає не тільки медичною, але й соціальною проблемою. Негативний досвід патологічних пологів в подальшому викликає погіршення якості життя молодих жінок, порушення взаємовідносин з найближчим оточенням, стає причиною конфліктів в сім'ї, боязні настання наступних вагітностей і пологів, а також їх ускладненого перебігу. Знову виникає «хибне коло» нових невирішених проблем.

Механізми початку і прогресування пологової діяльності включають в себе складні взаємопов'язані психо-нейро-ендокринні процеси. Передумовами нормальних пологів є лише злагоджена робота всієї даної системи. При порушеннях її будь-якої ланки виникають передумови для ускладнень під час пологів. Але якщо нейро-ендокринна регуляція скоротливої діяльності є вже добре вивченою, то її психологічні аспекти або є дискутабельними або просто випадають з поля зору дослідників і клініцистів.

Одним з факторів, який може мати серйозний вплив на пологову діяльність, може стати стрес.

З метою оцінки впливу соціальних факторів в генезі аномалій пологової діяльності, було досліджено особливості психологічного статусу вагітних жінок-вимушених переселенок, які мали аномалії пологової діяльності. Для контролю ми проаналізували особливості пологів жінок 2 групи (з фізіологічною вагітністю).

При аналізі результатів тестування за шкалою Спілбергера-Ханіна, у вагітних обох груп визначається переважання середнього і високого рівнів тривожності, особливо в групі жінок вимушених переселенок. Це свідчить про високий рівень стресового навантаження у даних вагітних. Причому така несприятлива структура характерна для показників як ситуативної, так і особистісної тривожності, що не може бути пояснена тільки одним фактом

очікування цілком реальної стресової події – майбутнім материнством і пологами. Вона також є відображенням рівня соціальної тривожності.

Згідно даних наукових досліджень, тривожність від помірної до високої рівня – один з найбільш важливих факторів ризику аномалій пологової діяльності. На думку вчених, тривога і страх ведуть до продукції стресових гормонів, чутливість до яких перед пологами підвищується, тривожність супроводжується вивільненням катехоламінів, які переривають координацію маткових скорочень, зв'язуючи β -адренорецептори, розташовані в міометрії і сповільнюють прогресію пологової діяльності [253, 327].

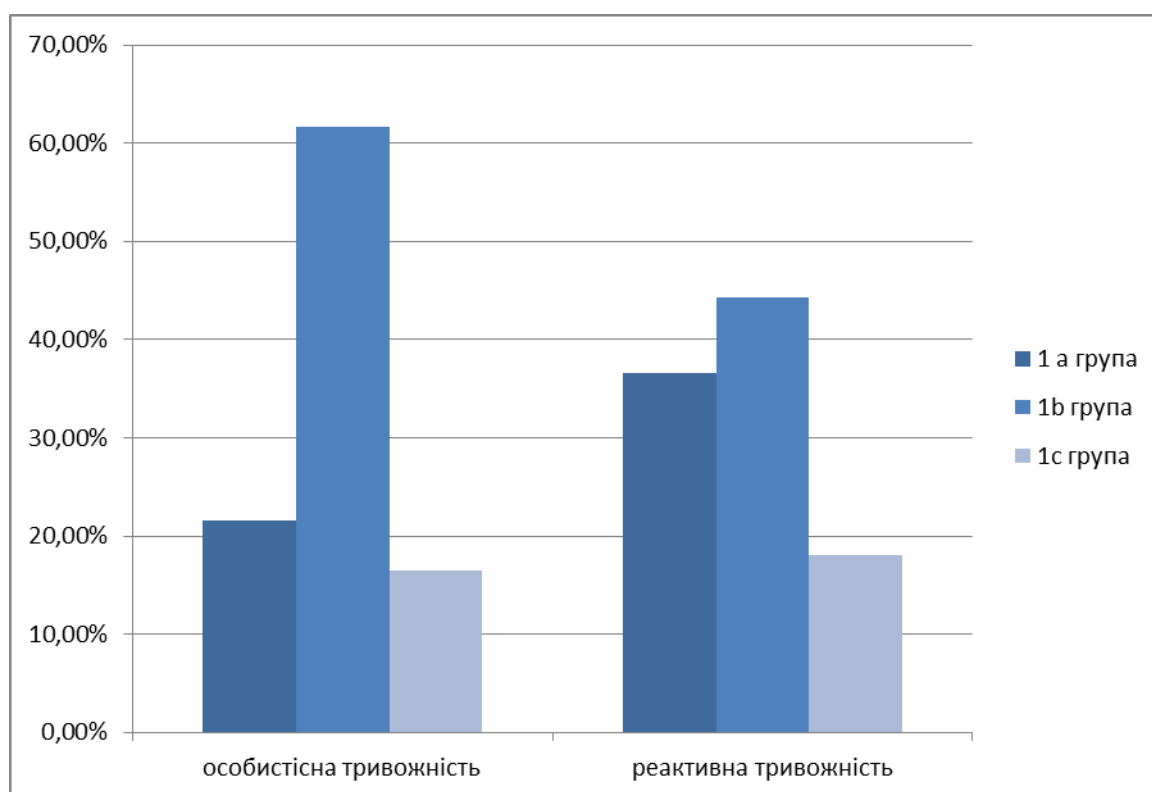


Рис. 5.5. Рівень тривожності у вагітних-переселенок з аномаліями пологової діяльності

Якщо запобігти дії глобальних соціальних факторів на перебіг вагітності і пологів ми не в змозі, то заохочення партнерської підтримки, як дієвого і незатратного способу допомоги і поведінкової корекції під час пологів є стандартом надання пологодопомоги. Але, на жаль, відповідно отриманих нами

даних, в групі жінок-переселенок, лише в кожному 2 випадку був партнер на пологах (84,3% - в групі порівняння). На це потрібно звернути особливу увагу при підготовці даної категорії пацієнток.

Практично вся доступна для реферування література з даного питання [185, 197, 295] дає однонаправлені дані, відповідно яких для жінок з високим рівнем пренатального психосоціального стресу характерно ускладнений перебіг пологів у вигляді слабкості пологової діяльності. Проте при аналізі наших даних, ми отримали абсолютно протилежні результати (таблиця 5.3.1). Для жінок вимушених переселенок, які були розроджені в нашому пологовому будинку, характерна зворотня закономірність – у кожному 5 випадку зафіксовані швидкі (стрімкі пологи), а частота слабкості пологової діяльності в даній групі – в 1,5 рази менша, ніж в групі порівняння.

Таблиця 5.1

Характеристика пологів жінок обстежених груп

Показник	1 група	2 група
Слабкість пологової діяльності, пологопідсилення окситоцином	4,35%	7,1%
ЕДА	45,2%	32,8%*
ПРПО	26,0%	17,1%
ПРПО, індукція пологової діяльності	4,35%	4,2%
Раннє вилиття навколоплідних вод	32,2%	30%
Розриви промежини	33,9%	28,5%
Розрив піхви	12,1%	11,4%
Швидкі, стрімкі пологи	20,8%	14,3%
Маса новонароджених, г	3684,9±812,44	3546,2±658,6
Термін пологів, дні	272,5±8,09	278,6±4,4
Регулярна пологова діяльність при поступленні	73,9%	54,3%*

Примітка. $p_{1-2} < 0,05$

Як вже зазначалося, реакція на будь-який стрес складається з 3 основних компонентів: емоційного (неспокій, тривога, страх), нейроендокринного (активація симпатoadреналової системи) і поведінкового. Всі вони направлені на його подолання. Але дія стресорів надзвичайної сили чи тривалості, веде до дистресу організму і соматизації. Це реалізується в реакціях швидкої дезадаптації, неможливості протистояти їх дії, низьким порогом чутливості і високою сприйнятливостю, парадоксальністю реакцій, наявністю спровокованої патології.

Народження дитини є стресом надзвичайної сили для будь-якої жінки, особливо при фізіологічному перебігу вагітності і правильно сформованій материнській сфері, коли вони є нормативним стресором. Проте у жінок з високим рівнем психосоціального стресу під час вагітності ми абсолютно чітко можемо прослідкувати продовження психологічного конфлікту вагітності в психотравмуючі пологи.

Пологи у роділь даної групи можна охарактеризувати 3 основними ознаками: швидкі (стрімкі) пологи з високим рівнем акушерського травматизму (травми промежини) і медикалізації пологів(ЕДА). Вищеописані характеристики обумовлені таким варіантом аномалій пологової діяльності як гіпертонічна дисфункція матки, коли швидкість і сила її скорочень значно перевищує нормативні показники.

Ще однією з особливостей пологів у даної групи жінок було те, що в зв'язку з болючими переймами, майже в 1,5 рази частіше, ніж у 2 групи, використовувалась ЕДА, незважаючи на поступлення до стаціонару з регулярною пологовою діяльністю.

Під час пологів ініціюється реакція на стрес, яка може призвести до вивільнення кортикотропіну, кортизолу, норадреналіну, бета-ендорфінів та адреналіну. Адреналін може призвести до тривалих пологів завдяки своєму розслаблюючому впливу на матку. Крім того, збільшується серцевий викид у матері, системний судинний опір та споживання кисню.

Причинами високого рівню болю під час пологів у роділь переселенок могли бути об'єктивні і суб'єктивні фактори. До об'єктивних факторів ми

відносимо надмірне подразнення ноцицепторів за рахунок встановленої шийково-маткової дисфункції. Та основною причиною у них можна вважати порушене індивідуальне сприйняття болю (стрес-індуковане).

Біль під час пологів не відноситься до ситуацій, що загрожують життю роділь, відноситься до дискомфортних станів, але досить часто він відображає психологічний статус пацієнок. Високий рівень тривоги посилює його на рівні кори головного мозку. Крім того, хронічний стрес веде до гіперактивації симпатичного відділу вегетативної нервової системи, що знижує поріг больової чутливості і підвищує індивідуальне сприйняття.

Для кожної жінки пологи є екстремальною стресовою подією, що вимагає мобілізації всіх ресурсів організму. При нормальній стрес реактивності і стресостійкості включаються фізіологічні захисні механізми, які регулюють і підтримують нормальну пологову діяльність, а також активуються природні механізми знеболення. При активній роботі жінки в пологах, використанні навиків самознеболення, її мобільності, наявності адекватної підтримки з боку партнера і медичного персоналу, створюються сприятливі психологічні фактори для зменшення індивідуальної чутливості.

Але жінки-переселенки, замість активної роботи, уникають її, вибираючи пасивну тактику знеболення у вигляді епідуральної анестезії. Епідуральна анестезія є так званим «золотим стандартом» знеболення пологів в сучасному акушерстві, проте вона може мати і негативні наслідки на пологи (неправильні вставлення голівки плода, гіпертонічні скорочення і пришвидшення пологів), побічні дії (швидке зниження матково-плацентарного кровотоку з розвитком дистресу плода, неврологічні та інфекційні ускладнення матері, потреба в додатковому застосуванні медикаментів, післяпологова затримка сечі, постпункційний головний біль і біль в спині), бути одним з елементів акушерської агресії, оскільки фізіологічний процес народження дитини перетворюється на медичну процедуру.

При реферуванні літератури з даного питання, ми знайшли одиничні дослідження, які займаються вивченням гормональної регуляції емоцій. Зокрема,

Zelkowitz P. зі співав.2014, вивчав взаємозв'язок виділення ендogenous окситоцину під час вагітності і пологів у жінок з психосоціальним стресом. Автори встановили високий рівень даного гормону в їх крові. Ендogenous окситоцин може виступати буфером проти шкідливого впливу стресу, захищаючи жінку від розвитку депресивних симптомів і сприяє більш чутливій материнській поведінці [314]. Тобто, ще однією з причин надмірної пологової діяльності можуть бути особливості гормонального фону у даних жінок, але вони потребують додаткового вивчення.

Таким чином, пологова діяльність у жінок вимушених переселенок характеризується гіпертонічною дисфункцією з високим рівнем акушерського травматизму і медикалізацією пологів, які взаємообумовлюють і потенціюють один одного. Передумовами її виникнення є хронічний психосоціальний стрес, відображенням якого є рівень тривожності перед пологами.

Обов'язковим стандартом ведення даної вагітності є психологічне консультування і корекція виявлених порушень. Враховуючи високий рівень акушерського травматизму під час пологів, потрібно передбачати профілактичних заходів, у вигляді санації запальних процесів під час вагітності, щадне ведення пологів з залученням партнерської підтримки і психологічної підтримки персоналу, застосування акушерських гелів для пологів, елементів захисту промежини.

Статистично достовірної різниці між групами за показниками крововтрати під час пологів не було, незважаючи на дещо вищі показники патологічних пологів через природні пологові шляхи. Цьому сприяла висока настороженість персоналу щодо прогнозування та попередження даного ускладнення пологів, активне ведення III періоду пологів та наявність широкого арсеналу засобів консервативної зупинки кровотечі (таблиця 5.2).

Серед ускладнень післяпологового періоду чільне місце займали інфекційно-запальні ускладнення, які в 2,5 рази частіше визначались у роділь 1 групи, а також повне розходження швів промежини. Це обумовлено вищим рівнем запальних ускладнень вагітності і самих пологів в даній групі з наявністю

фонової імуносупресії і морфологічних змін тканин. Проте не можна не враховувати і психологічну складову у даних жінок, яка могла сприяти виникненню неадекватного характеру реагування на свій стан, нерозумінню і несприйняттю необхідності дотримання і виконання певних рекомендацій лікарів щодо попередження їх виникнення.

Таблиця 5.2

Характеристика післяпологових ускладнень жінок обстежених груп

Ускладнення	1 група	2 група
Гіпотонічна кровотеча	0,9%	0
Патологія прикріплення плаценти	1,9%	1,4%
Загальна крововтрата в пологах, мл	227,3±25,4	215,7±30,1
Повне розходження швів промежини	1,4%	0
Лактостаз	6,2%	4,2%
Лохіометра	1,9%	1,4%
Інфекційно-запальні ускладнення в післяпологовому періоді	3,4%	1,4%

Частота лактостазу у роділь-вимушених переселенок в 1,5 рази перевищувала показники 2 групи, чому сприяли вища частота патологічних пологів, стан немовлят, гірша соціальна підтримка оточуючих, втома, несформованість материнської сфери. При відсутності своєчасної допомоги лактостаз може прогресувати в мастит, тому основна робота щодо його попередження повинна проводитись медичним персоналом відразу після пологів, з урахуванням особливостей даної групи жінок. Вона повинна включати не тільки оцінку факторів ризику, а й ефективне консультування, навчання і безпосередню практичну допомогу щодо режиму вигодовування, особливостей прикладання немовлят, психологічну підтримку з обговоренням взаємної необхідності і важливості грудного вигодовування.

5.4. Психологічні аспекти оперативних пологів у вагітних в умовах соціальних стресів

Спосіб розродження визначає не тільки основні показники якості надання медичної допомоги і роботи акушерської служби в конкретному лікувальному закладі чи регіоні, але й визначає якість життя і здоров'я кількох поколінь. Згідно з даними щорічних звітів ВООЗ, частота і структура патологічних пологів може бути віддзеркаленням соціально-економічного статусу країни, який впливає на ці показники за рахунок змін демографічної характеристики популяції, стану інтегральних показників здоров'я населення репродуктивного віку і, як наслідок, частоти ускладнень гестації, рівня фінансування і якості надання медичної допомоги, а також групи немедичних факторів, які включають в себе психологічну складову [149].

Дані різних країни світу щодо перебігу вагітності і пологів у жінок-мігранток абсолютно різноманітні, і відрізняються залежно від регіону проживання, расової/етнічної належності, рівня економічного розвитку приймаючої держави, доступності і якості надання медичної допомоги і ін. факторів, проте всі вони відмічають зростання частоти патологічних пологів у даної групи пацієнток, зокрема кесаревих розтинів (КР).

Для оцінки можливого впливу соціальних стресів на частоту і структуру оперативного розродження, ми провели аналіз кесаревих розтинів відповідно рекомендацій ВООЗ (2015р.) за класифікацією М.Робсона у 107 жінок-вимушених переселенок [322].

Кесарів розтин - це одне з найбільш поширених оперативних втручань у всьому світі, яке з одного боку спрямоване на збереження життя жінки і дитини, а з іншого може мати серйозні ускладнення з непрогнозованими наслідками.

Більше 30 років назад було введено поняття оптимальної частоти операції КР, яке знаходиться в межах 10-15% всіх пологів. При таких показниках покращуються показники материнської і неонатальної смертності, їх перевищення не веде до покращення результатів і є небажаним [3].

Загальна кількість кесаревих розтинів серед жінок-переселенок за даними КМПБ №2 по рокам має сталу тенденцію до зростання (рис.5.6).

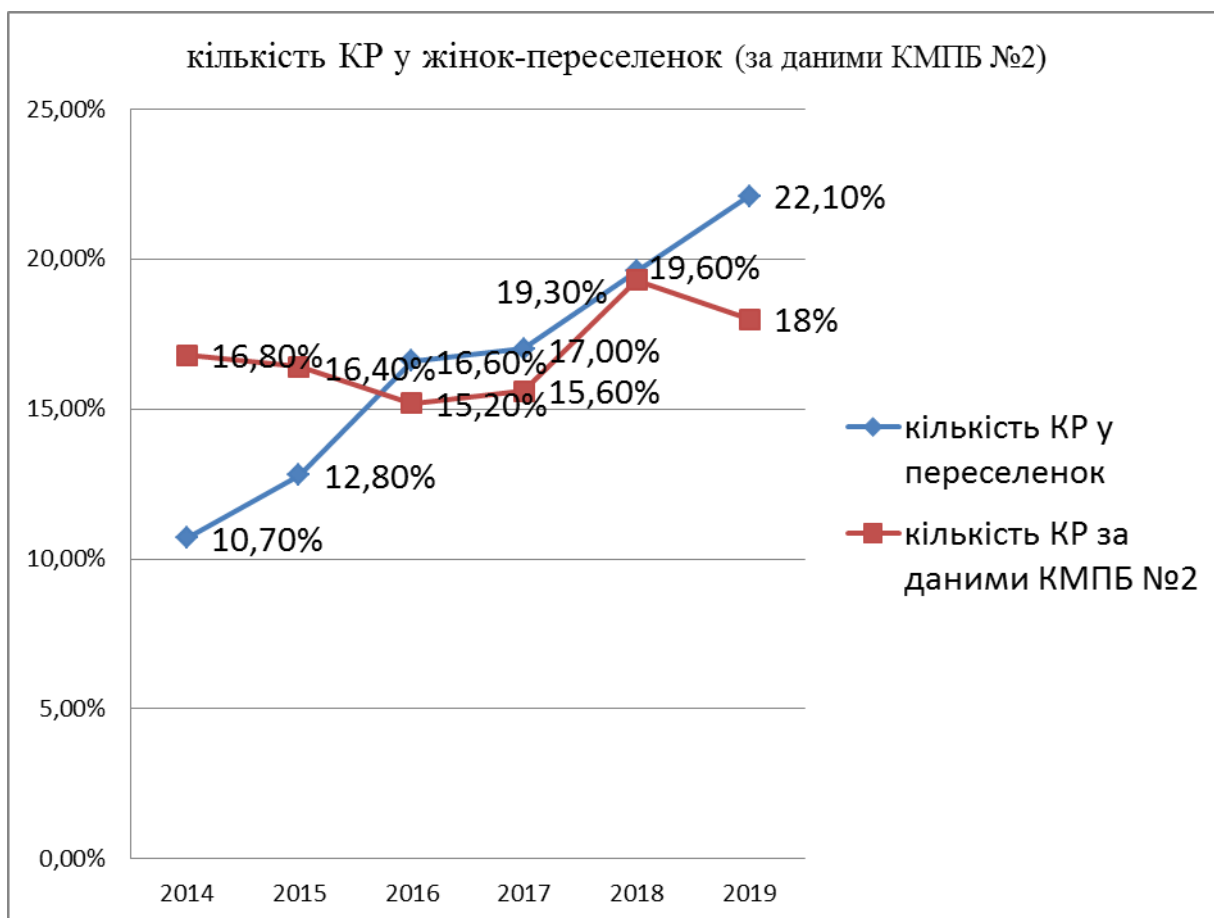


Рис. 5.6. Частота проведення операції кесарів розтин серед жінок-переселенок за даними КМПБ №2.

Випадків материнської смертності, пов'язаних з операцією, та перинатальних втрат (крім одного випадку антенатальної загибелі плода при тотальному відшаруванні нормально розташованої плаценти і масивної кровотечі) у жінок-переселенок не було, що свідчить як про відсутність впливу у них на ці показники частоти оперативного розродження, так і про якість роботи нашого стаціонару.

Залежності перинатальної захворюваності новонароджених від рівня оперативних розроджень в даній групі в динаміці теж не було виявлено, проте

загальна захворюваність немовлят у жінок-переселенок вища, ніж в цілому по КМПБ №2.

При проведенні аналізу кесаревих розтинів є загальноприйнятим сфокусованість виключно на кількох загальних короткострокових показниках стану здоров'я матері і дитини, що не може створити цілісну картину проблеми. При цьому випадають з поля зору багато суміжних аспектів, зокрема матеріальні затрати стаціонару на оперативне втручання і ведення післяопераційного періоду, тривала госпіталізація, стан здоров'я породіль з більшою ймовірністю анемії внаслідок більшої крововтрати, больового синдрому, зниженням їх активності, розвитку злукового процесу, і ін.

Є й віддалені наслідки абдомінального розродження, що включають в себе особливий психологічний статус жінки з відчуттям власної неспроможності, вини протягом всього життя, соматичного дискомфорту у вигляді хронічного тазового болю і сексуальної дисфункції.

Рубець на матці стає основною проблемою при наступних вагітностях, оскільки ця обставина робить їх групою високого ризику щодо безпліддя, позаматкової вагітності, невиношування і інших серйозних ускладнень перебігу гестації і, як правило, стає показанням для повторного, більш травматичного оперативного розродження [3, 51, 109, 345].

Тому основною загальносвітовою тенденцією є аналіз саме причин кесаревих розтинів і розробка стратегії можливого зниження їх частоти.

Для кращого розуміння основних закономірностей в даному питанні, стандартизації оцінки структури показань, уніфікації результатів в різних регіонах і країнах світу ВООЗ в 2015 році запропонувала використовувати класифікацію М.Робсона (2001р.) як міжнародну систему класифікації кесаревого розтину. Вона передбачає розподіл пацієнток на 10 груп залежно від паритету, передлежання, гестаційного віку, наявності попередніх кесаревих розтинів, ознак початку пологів [322].

Таблиця 5.3

Структура КР у вагітних-переселенок і вагітних, що мали фізіологічний перебіг вагітності (за M.S.Robson, 2001)

№ з/п	Характеристика групи	Вагітні і- пересе ленки	Вагітні з фізіоло гічним перебіг ом вагітно сті
1	Жінки, що народжують вперше, з гестаційним терміном ≥ 37 тиж., одноплідна вагітність, головне передлежання, спонтанні пологи	28	23,7
2	жінки, що народжують вперше, з гестаційним терміном ≥ 37 тиж., одноплідна вагітність, головне передлежання, індуковані пологи або плановий кесарів розтин	10,2	17,4
3	жінки, що народжують повторно, без рубця на матці, з гестаційним терміном ≥ 37 тиж., одноплідна вагітність, головне передлежання, спонтанні пологи	2,9	3,1
4	жінки, що народжують повторно, без рубця на матці, з гестаційним терміном ≥ 37 тиж., одноплідна вагітність, головне передлежання, індуковані пологи чи плановий КР	0,9	3,5
5	жінки, що народжують повторно з рубцем на матці, з гестаційним терміном ≥ 37 тиж., одноплідна вагітність, головне передлежання	17,8	28,6
6	жінки, що народжують вперше, одноплідна вагітність, тазове передлежання	26,2	15

Продовження таблиці 5.3

7	жінки, що народжують повторно, одноплідна вагітність, тазове передлежання, в тому числі з рубцем на матці	7,4	2,3
8	всі жінки з багатоплідною вагітністю, в тому числі з рубцем на матці	2,8	1,1
9	всі жінки з одноплідною вагітністю при поперечному чи косому положенні плода, включаючи жінок з рубцем на матці	1,8	3,0
10	всі жінки з одноплідною вагітністю, головне передлежання, з гестаційним терміном ≤ 36 тиж., включи жінок з рубцем на матці	1,8	2,3

За кілька років застосування даної класифікації вже напрацьовано певний матеріал, який є практично однотипним в різних країнах. Відповідно даних літератури, чільне місце в структурі займає оперативне розродження в зв'язку з рубцем на матці після попереднього абдомінального розродження чи інших оперативних втручань на матці (5 пункт), 2 місце займають операції у впершонароджуючих з індукованими пологами при доношеній вагітності (2 пункт), в зв'язку з неефективністю індукції чи погіршенням стану плода і 3 місце займають оперативні пологи у жінок з тазовим передлежанням (ТП) (6 пункт) [3, 322].

Але структура показань у обстежених нами жінок показала дещо відмінні результати, особливо у жінок-переселенок.

Перше місце серед показань у жінок-переселенок зайняла 1 група (впершовагітні з доношеною вагітністю і спонтанним початком пологової діяльності) – 28%. Основним показанням до КР у цих жінок стало ургентне показання з боку плода, зокрема дистрес плода, зафіксований кардіотокографічно і верифікований після народження біохімічно (кисотно-лужний стан пуповинної крові при народженні), що надалі потребувало проведення первинної реанімації

новонароджених і подальшого спостереження/терапії у відділенні дитячої реанімації.

Проаналізувавши анамнестичні дані жінок-переселенок, особливості перебігу їх вагітності, ми змогли виділити чинники, які могли цьому сприяти: переважання саме впершонароджуючих, причому «зрілого віку» (середній вік $32,5 \pm 5,3$ років проти $25,6 \pm 3,5$ років у вагітних, які мали фізіологічний перебіг вагітності), з серйозним багажем соматичної і гінекологічної патології, яка могла потенціюватись соціальними факторами. Це закономірно реалізувалось в ускладненому перебігу вагітності і пологів.

Серед жінок з фізіологічним перебігом вагітності, впершонароджуючі з доношеною вагітністю і спонтанним початком пологової діяльності, у яких пологи були завершені шляхом кесаревого розтину частота була меншою, що відповідало 2 позиції в структурі оперативних втручань за M.Robson. Крім дистресу плода, серед ускладнень таких пологів, досить велику питому вагу мали аномалії пологової діяльності (10,7%) і обструктивні пологи (8,9%).

2 місце в структурі показань за M.Robson теж стосується перинатального аспекту - тазове передлежання плода у впершонароджуючих. Питання способу розродження при тазовому передлежанні, так як і причини його виникнення залишаються одним з самих дискутабельних питань акушерства в усьому світі. Незважаючи на його стабільну частоту – близько 3,4% всіх пологів в КМПБ №2, серед жінок-переселенок, частота тазового передлежання дещо більша, і становить 4,7%. Вища частота ТП у даної категорії пацієнток може мати різні причини, які включають крім загальноприйнятих, і психологічні фактори. В наших роботах ми виявили високий рівень тривожності і стресу у жінок – переселенок [42, 43, 54], що узгоджується з роботами Г.І.Брехмана (2015р.), який зазначає, що «положення тіла дитини в матці не тільки генетично обумовлено, але й може змінюватись під дією емоційного стресу і реакції на цей стан плода; високий рівень тривоги матері може сприяти реалізації генетичної схильності плода до зміни передлежання і зберігатись до самих пологів» [17].

Відношення до способу розродження при тазовому передлежанні також залишається спірним питанням. Пологи при ТП супроводжуються вищою частотою ускладнень і в 2-5 раз вищою перинатальною смертністю [3]. Тому тазове передлежання, як показання до КР, відноситься до так званих «перинатальних показань», при якому розширений перелік можливих протипоказань до вагінальних пологів, і, зокрема, включає в себе небажання жінки народжувати *per vias naturales*.

Відповідно отриманих даних, всі жінки-переселенки, які мали тазове передлежання, були розродженні оперативним шляхом, в порівнянні з 83,7% жінок контрольної групи. Жодна з жінок-переселенок не виявила бажання здійснити спробу вагінальних пологів, незважаючи на відсутність абсолютних протипоказань і масу дитини в кожному другому випадку нижче 3000г. Це, на нашу думку, обумовлено переважанням впершонароджуючих віком старше 30 років, особливістю їхнього психологічного статусу, відсутності консультування і корекційної роботи на етапі жіночої консультації.

Жінки – переселенки ще під час спостереження вагітності повинні бути виділені в групу високого перинатального ризику, з бажаною консультацією психологом, розробкою індивідуальної програми ведення вагітності і обов'язковим обговоренням можливих варіантів розродження.

В першій групі (за M.Robson) спостереження, кесарів розтин здійснювався за ургентних показань з боку матері чи плода, і тому ризик ускладнень від оперативного втручання нівелювався ризиком щодо їхнього життя. Оперативні пологи при тазовому передлежанні, були практично всі в плановому порядку, не завжди обґрунтовані, створюючи при цьому передумови для повторного оперативного розродження, хоча могли стати резервом для зниження даного показника.

Сучасні докази свідчать, що вагінальні пологи у жінок з КР в анамнезі мають певні ризики, однак, більшість жінок, яким було зроблено КР у нижньому сегменті матки, можуть бути кандидатами для спроби вагінальних пологів, з

частотою успішних результатів до 80% [22]. Наш пологовий будинок має достатній досвід ведення таких пологів при правильному відборі кандидатів – 82,5%.

Проте, жодна жінка-переселенка з рубцем на матці, яка не мала протипоказань до природних пологів, не виявила бажання до їх спроби. Це також могло стати резервом для зниження кількості оперативних втручань і є спільним недопрацюванням амбулаторної і стаціонарної служб.

Решта показань до операції кесарів розтин у жінок – переселенок мала низьку питому вагу і сумарно склала 28%.

Структура основних показань в контрольній групі практично відповідала даним світових звітів: повторновагітні з доношеною вагітністю і рубцем на матці – 28,6%, впершовагітні з доношеною вагітністю і спонтанним початком пологової діяльності – 23,7%, впершовагітні з доношеною вагітністю і індукцією пологів/плановим кесаревим розтином – 17,4%, впершовагітні з доношеною вагітністю і тазовим передлежанням плода -15%.

Таким чином, можна зробити висновки, що жінки-переселенки є групою високого перинатального ризику з високою частотою оперативного розродження. Структура операцій кесаревого розтину за M.Robson в даній групі має свої особливості, які можна пов'язати як з впливом соціо-економічних факторів, так і їхнього психологічного статусу. Вони потребують комплексного психологічного і загально медичного моніторингу стану здоров'я на прегравідарному етапі і етапі вагітності з проведенням необхідних профілактичних і корекційних заходів, особливо у впершонароджуючих.

Повинно бути обов'язкове консультування жінок з тазовим передлежанням і рубцем на матці щодо можливих ризиків різних способів розродження для розробки індивідуального плану ведення пологів, що може стати резервом для зниження питомої ваги кесаревих розтинів. Проте у кожному випадку потрібно враховувати інтереси пацієнта.

Особливості ускладнень під час пологів у вагітних обстежених груп:

1. висока частота патологічних пологів (за рахунок оперативного розродження), несвоєчасного відходження навколоплідних вод і слабкості пологової діяльності у жінок з високим рівнем тривожності.

2. найнижчий рівень оперативного розродження у жінок з низькою тривожністю, проте високий рівень швидких/стрімких пологів, материнського травматизму і досить серйозного ускладнення раннього післяпологового періоду-гіпотонічних кровотеч.

Висока частота кольпітів в даній групі закономірно реалізувалась високою частотою несвоєчасного відходження навколоплідних вод, зокрема ПРПО, що вимагало додаткових медикаментозних втручань, зокрема антибактеріальної терапії з метою профілактики інфекційних ускладнень для матері і плода, проведення підготовки пологових шляхів, індукції пологів.

3. При загальній тенденції до демедикалізації пологів, ми звернули також увагу на досить великий відсоток застосування регіонарних методів знеболення під час пологів (ЕДА), які використовувались як для корекції аномалій пологової діяльності, так і психоемоційного стану у кожної 4 жінки з низькою тривожністю і кожної 5 з високою тривожністю.

4. До можливих причин виникнення обвиття пуповиною (ОП) відноситься і емоційний стан вагітної жінки. Як відзначає Радзінський В.Е., 2011, наявність ОП в 7,7-21,4% випадків є причиною асфіксії новонародженого, а в 0,6-1,7%-мертвонародження [107]. Нами було встановлено більший відсоток обвиття пуповиною в пологах і, відповідно дистресу плода, в структурі причин ургентного розродження, у жінок з низькою і високою тривожністю (19,1% і 20,5% відповідно).

Резюмуючи вищесказане, необхідно зазначити, що вагітність є важливим періодом в житті кожної жінки, який вимагає серйозної уваги до її психологічної сфери для попередження акушерських і перинатальних ускладнень.

Рівень тривожності жінки під час вагітності впливає на частоту ускладнень вагітності, пологів, післяпологового періоду і стану плода. Оптимальним (адаптивним) – є середній рівень тривожності. До дезадаптивних – необхідно віднести високий і низький рівень тривожності.

Потрібно проводити обов'язкове скринінгове обстеження всіх вагітних з метою подальшого різностороннього вивчення їх психологічної сфери, поглиблення уявлень про особливості психологічних змін, які відбуваються в організмі жінки на різних термінах гестації, як в нормі, так і при акушерській патології, сумісно акушерами-гінекологами і психологам, для розробки більш ефективних підходів в діагностиці, профілактиці і корекції виявлених порушень.

5.5. Психологічні аспекти становлення лактації у жінок в умовах соціальних стресів

Однією з глобальних проблем сучасного людства є епідемія так званих неінфекційних хвороб, до яких відносяться ожиріння, інсуліннезалежний цукровий діабет, гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця і ін. На перший погляд це абсолютно різноманітна патологія. Всі ці захворювання є абсолютно гетерогенними за генетичними і епігенетичними механізмами, з різним часом маніфестації. Вони можуть проявити себе як в дитячому, так і досить зрілому віці, проте всі вони мають спільні корені, які відносяться до пренатального періоду.

В основі їхнього розвитку лежить концепція так званого внутрішньоутробного програмування плода (ВУП), висунута Д.Баркером в 1988 році, яка говорить про те, що схильність до розвитку вищевказаної патології протягом подальшого життя індивіда програмується внутрішньоутробно. Зокрема при ускладненому перебігу вагітності, нераціональному харчуванні, гострих та хронічних стресах майбутньої матері відбуваються спочатку функціональні, а потім морфологічні зміни в органах і системах, які інтенсивно розвиваються. Це веде до народження дитини з дезадаптацією метаболічних процесів і запрограмованою надалі численною патологією [47, 274].

Але не тільки внутрішньоутробний період є критичним для здоров'я дитини. Протягом перших двох років життя організм теж інтенсивно росте, і всі метаболічні процеси ще володіють достатнім запасом пластичності. Це, так зване, «вікно можливостей», коли при раціональному вигодовуванні можлива корекція епігенетичних змін.

Беззаперечним «золотим стандартом» вигодовування новонароджених малюків і дітей перших 1,5-2 років життя, що має довгострокові протективні ефекти щодо їхнього здоров'я, є грудне вигодовування. Воно має ідеально збалансований для кожної дитини склад, оптимально забезпечуючи його індивідуальні харчові потреби, підтримує імунний захист організму дитини, сприяє формуванню післяпологового комплаєнсу між матір'ю і дитиною, не потребує додаткових фінансових затрат [158].

Підготовка матері до грудного вигодовування майбутнього малюка починається ще на допологовому етапі, коли під впливом фізіологічних змін в організмі жінки, розвивається специфічний психонейроендокринний синдром, пов'язаний з вагітністю. При цьому формується, так звана домінанта вагітності, яка надалі змінюється домінантою пологів і домінантою лактації. Це досить динамічний процес, який залежить від багатьох чинників і є дуже вразливим до дії різних факторів, особливо стресорних.

Саме тому метою даного дослідження стало дослідження можливої ролі психологічних чинників як причини ранніх порушень лактації в ранній неонатальний період у жінок, що виношують вагітність на фоні соціальних стресів.

Було проаналізовано результати психологічного тестування вагітних обстежених груп в терміни доношеної вагітності. Згідно отриманих результатів, у жінок основної групи, визначався вищий рівень реактивної тривожності, порівняно з контрольною групою, що закономірно відображало вищий рівень стресу, обумовлений переживаннями за свій стан і страх майбутніх пологів, а також вищий рівень соціального стресу внаслідок розуміння збільшення

матеріальних затрат, погіршення побуту, невпевненості в дієвій емоційній та фізичній підтримці сім'ї та інших осіб.

Високий рівень тривожності при доношеній вагітності може визначати жінок групи ризику ускладненого перебігу пологів, післяпологового періоду, порушеної взаємодії з майбутнім немовлям, психологічних проблем в сім'ї, навіть по типу депресії [10, 66, 87, 96].

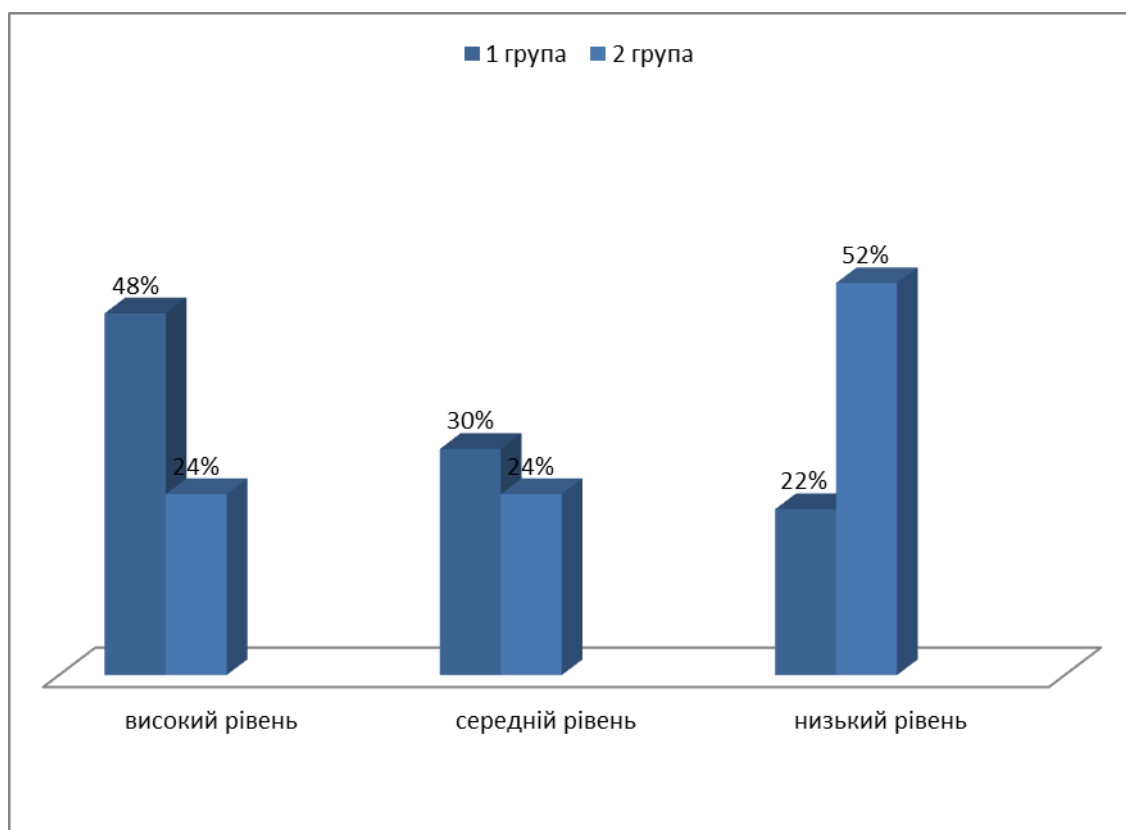


Рис. 5.7. Рівень реактивної тривожності у обстежених жінок при доношеній вагітності.

При аналізі динаміки показників реактивної тривожності протягом вагітності у вагітних обох груп встановлено різнонаправлені результати. Зокрема, у вагітних-переселенок суттєво зростає рівень високої тривожності і знижуються середній і низький рівні. Тоді як у вагітних з фізіологічним перебігом вагітності майже вдвічі зростає рівень низької тривожності, помірно наростає-низької і помірно знижується рівень середньої.

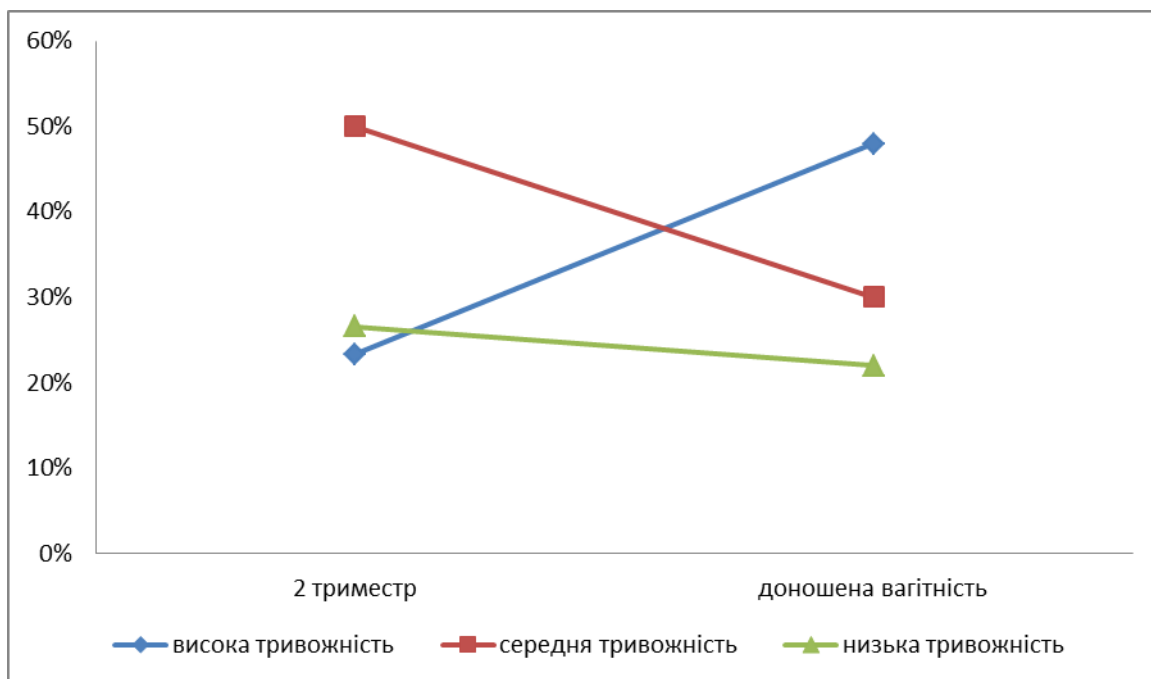


Рис. 5.8. Динаміка рівня РТ у вагітних-переселенок протягом вагітності.

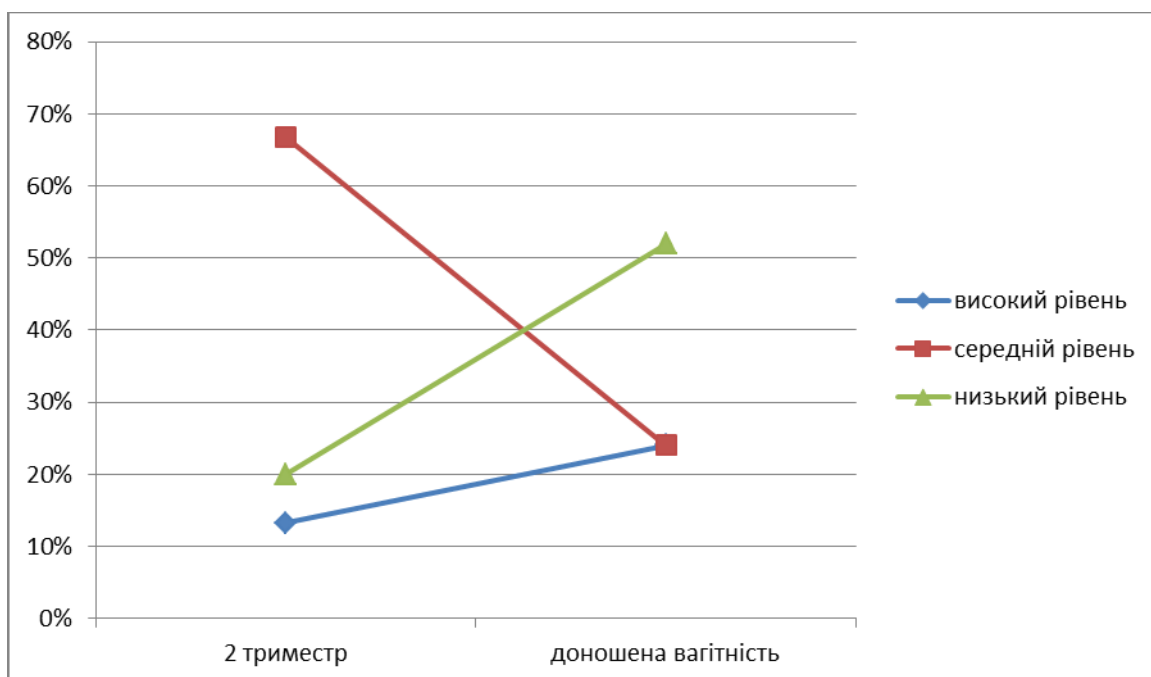


Рис. 5.9. Динаміка рівня РТ у жінок 2 групи протягом вагітності.

Як зазначалось вище, рівень реактивної тривожності корелює з рівнем ускладнень перебігу вагітності і пологів, що може стати додатковим фактором, який матиме негативний ефект в становленні грудного вигодовування. Крім того,

високий рівень тривожності є перешкодою формуванню мотиваційної складової майбутнього материнства, у вигляді порушень його домінант.

У випадку вагітності, пологів і післяпологового періоду, ці зміни набагато ширші і стосуються не тільки фізіологічних змін організму жінки, пов'язаних з виношуванням і народженням дитини, а й перебудовою її психіки для реалізації головної на даний момент функції життєдіяльності, направленої на прийняття дитини, її вигодовування, вирощування і виховання.

Як видно з рис. 5.10, загальні результати тестування підтипів ПКГД виявили переважання підтипів високого ризику в групі жінок з високим рівнем стресу, порівняно з жінками контрольної групи.

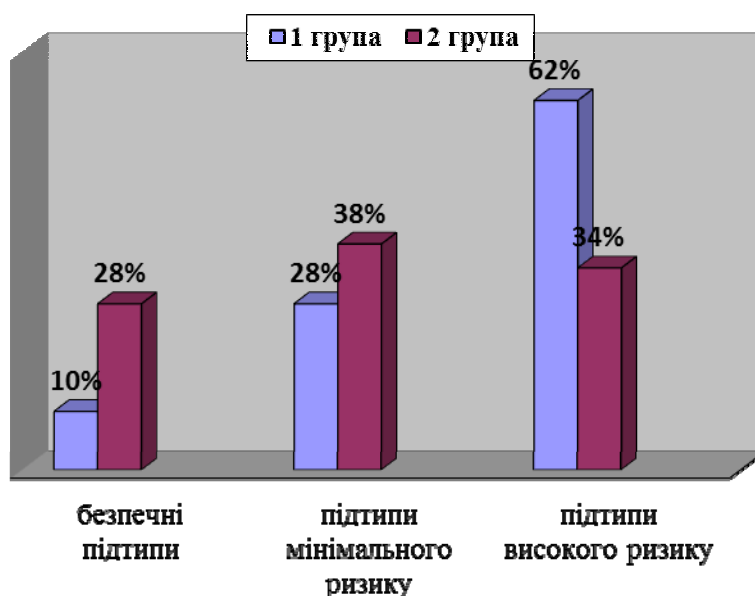


Рис. 5.10. Розподіл підтипів ПКГД у роділь обстежених груп при доношеній вагітності

Додатково для об'єктивізації отриманих результатів, проведено їх якісний аналіз: у жінок групи високого ризику, ми виявили переважання страху перед майбутніми пологами, їх несприятливим завершенням, сумнівів щодо гарного виконання ролі матері і годування дитини, а також погіршення стосунків з чоловіком.

Таким чином, всі вони, ще на етапі підготовки до народження дитини, перебували в зоні психологічного дискомфорту, в той час як для успішного становлення матері-годувальниці потрібно мати сформований настрій на годування грудьми, впевненість в своїх можливостях, а також емоційний спокій. Адже процес виділення гормонів, які відповідають за лактацію, напряду залежить від центрів ЦНС. Тобто стресове напруження, стан тривоги, депресії, може їх пригнічувати [37, 89].

У всіх жінок обстежених груп вагітність закінчилась терміновими пологами, проте результати їх розродження, теж відрізнялись в основній і контрольній групах і могли мати вплив на становлення лактації.

В успішній підтримці грудного вигодовування декларуються наступні фактори: раннє прикладання до грудей, сумісне перебування, годування за вимогою, годування лише грудьми, без необґрунтованого призначення сумішей-замінників молока [149].

У жінок-вимушених переселенок в 14% випадків, проти 6% в контрольній групі мали місце відстрочене раннє прикладання до грудей до 3 діб в зв'язку зі станом матері після оперативного розродження, необхідністю призначення медикаментів, при яких протипоказане грудне вигодовування, чи порушеним станом дитини. Високий рівень патологічних пологів (20%), інфікованих пологів (26%) в групі жінок-переселенок проти 16 % і 6 % в контрольній групі, свідчить про те, що ці роділлі (пологи) відносяться до групи високого ризику інфекційних ускладнень у новонароджених. В даному контексті знижується або випадає один з найважливіших протективних факторів грудного молока, яке містить імуноглобуліни, цитокіни, фактори росту, лізоцим, лактоферрин і олігосахариди, що забезпечують імунне дозрівання організму дитини в складній взаємодії з флорою кишечника [340].

На сьогоднішній день введено таке поняття, як ентєральна нервова система - це вісь, що включає мікрофлору-головний мозок-кишечник. Вона забезпечує двонаправлений шлях зв'язку між мозком, шлунково-кишковими клітинами і кишковими мікробами, важлива для імунологічного та неврологічного розвитку, і

приймає участь в програмуванні подальшого здоров'я новонародженого. Саме тому, відповідно експериментальних, епідеміологічних і генетичних досліджень, дані діти відносяться до групи не тільки програмування метаболічних порушень, а й високого ризику розвитку нервовопсихічних, імунних розладів, атопії і ін. [29].

Крім того, відстрочення раннього прикладання до грудей, сумісного перебування матері і дитини є додатковим фактором, який підвищує рівень післяпологового стресу, материнської тривоги, напруження, подовжує час становлення материнсько-дитячої взаємодії.

В даному розділі не проводився аналіз росто-масових показників дітей у жінок обстежених груп, і оцінка їх індивідуальних потреб в годуванні в ранній неонатальний період, оскільки при дотриманні основних принципів грудного вигодовування, новонароджений отримує оптимальний за кількістю і якістю об'єм грудного молока, а зупинимось на функціональних (поведінкових) розладах у немовлят жінок обстежених груп. Для об'єктивізації результатів, було проведено їх дослідження на 3 добу після пологів.

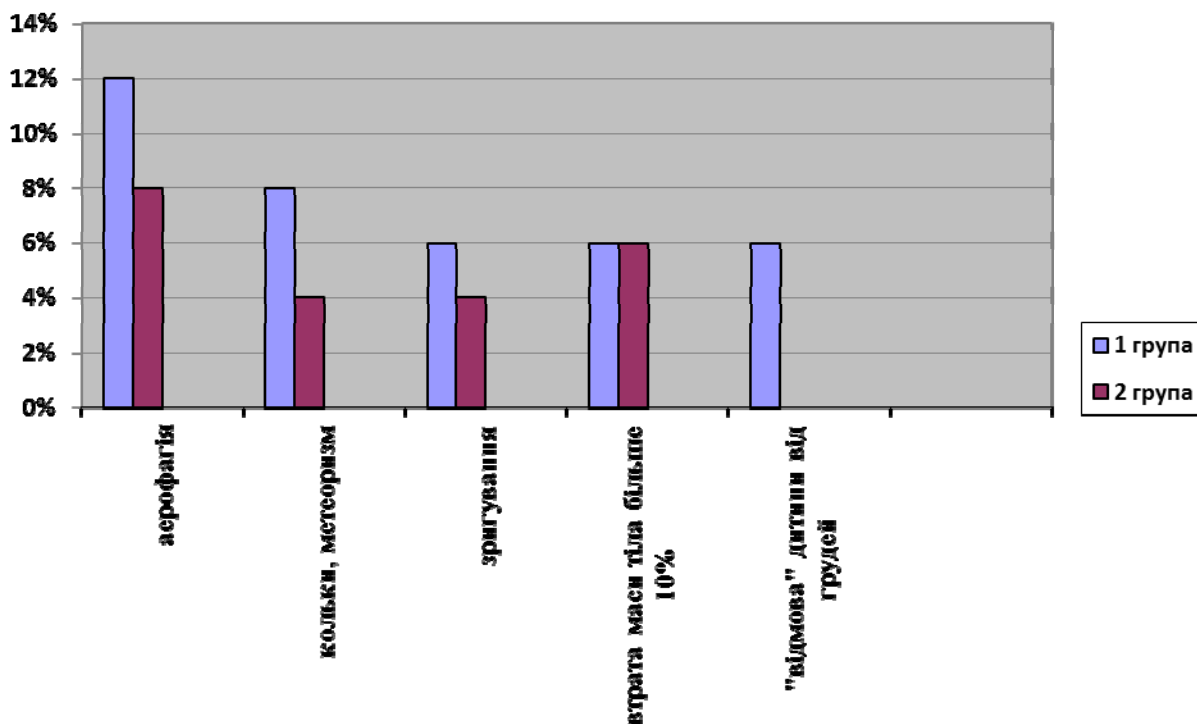


Рис. 5.11. Частота функціональних (поведінкових) розладів у немовлят на 3 добу після народження.

Найбільшу питому вагу серед функціональних розладів травлення немовлят у жінок обстежених груп мали аерофагія (заковтування надлишкового повітря, з послідувачим його відригуванням), а також кольки і метеоризм. Аерофагія проявляється неспокоєм дитини, криком, відмовою брати грудь. При детальному аналізі причин, виявилось, що практично всі ці матері відносяться до групи «високотривожних», які переживають за те, що вони погано справляються з роллю матері, що дитина недогодована, мало отримує молока. Кольки та метеоризм, а також неспокій дитини, який породіллі оцінювали як «відмову» брати грудь, частіше були зумовлені переоцінкою стану дитини, або неправильною його оцінкою, в зв'язку з недостатньою підготовкою на етапі вагітності і після пологів.

На думку Скрипнікова А. М., 2017р., характер реагування дитячого організму на стреси в ранньому віці відзначається низькою диференційованістю при високій збудливості. Вони є наслідком нервово-психічних захворювань матері, яка є нездатною справлятися із своїми обов'язками, до того ж індукує немовля своїми негативними емоціями. Найбільш уразливою є система травлення, тому функціональні розлади травлення відносять до психосоматичних розладів, програму психокорекційних заходів при яких доцільно здійснювати через вплив передусім на матір [121].

Незважаючи на високий рівень тривожності ще на етапі вагітності щодо своєї ролі як майбутньої матері-годувальниці, обстежені нами вагітні не отримали чи не хотіли отримувати відповідні знання щодо підтримки грудного вигодовування. Вони, як правило, не диференціювали плач дитини відповідно її потреб, сприймаючи все за голод і кожного разу прикладаючи немовлят до грудей, а також турбуючись про необхідність догодовування штучними сумішами.

Таким чином, замість того, щоб отримувати позитивні емоції, пов'язані з такою абсолютно фізіологічною, природною, функцією кожної матері, як годування дитини груддю, «високотривожні» породіллі продовжували знаходитись в стані хронічного стресу. Проте, завдяки конструктивній роботі

медичного персоналу, у вигляді своєчасно наданої інформаційної і практичної підтримки, ці скарги швидко коригувались.

Висновки:

1. Особливості психологічного компоненту пологової домінанти у жінок з високим рівнем стресу, вищий рівень оперативних, ускладнених та інфікованих пологів є причиною відстроченого початку грудного вигодовування та більшої частоти функціональних розладів травлення немовлят.
2. Підтримка грудного вигодовування немовлят у даних жінок є «золотим стандартом», оскільки вони відносяться до групи ризику програмованих метаболічних та нервово-психічних розладів.
3. Жінки з високим рівнем пренатального стресу мають порушення психологічного компоненту пологової і лактаційної домінанти.
4. На етапі вагітності і в післяпологовий період повинні проводитись їх консультивання, корекція, а також інформаційна підготовча програма щодо пологів, післяпологового періоду та грудного вигодовування.

Матеріали розділу опубліковані в роботах автора:

1. Жук С.І., Щуревська О.Д. Вплив рівня тривожності під час вагітності на формування материнської домінанти у вагітних. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. 2016. №25. С. 33–39.
2. Жук С.І., Щуревська О.Д., Вітер В.П. Пренатальний стрес та його наслідки. Здоров'я жінчини. 2015. №1. С. 41–44.
3. Жук С.І., Щуревська О.Д. Особливості перебігу вагітності і пологів у жінок-вимушених переселенок. Здоров'я жінчини. 2016. №2. С. 16–19.
4. Жук С.І., Щуревська О.Д. Психосоціальні аспекти пологів. Здоров'я жінчини. 2018. №6. с. 15–18.
5. Жук С.І., Щуревська О.Д. Кесарів розтин при стрес-скомпрометованій вагітності. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2018. №1. с. 85–90.

6. Жук С.І., Щуревська О.Д. Психологічні фактори становлення лактації. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. 2019. №34. С. 5–13.
7. Жук С.І., Щуревська О.Д. Макросомія плода: акушерські, психологічні та соціальні аспекти. Здоровье женщины. 2020. №7. С. 36-40.
8. Zhuk S., Shchurevska O. Maternal psychosocial stress and labor dystocia. Wiadomości Lekarskie. 2020. Vol. LXXIII.№7. p. 1334–1339.

РОЗДІЛ 6

ОЦІНКА СТАНУ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО ПЛОДА ТА НОВОНАРОДЖЕНОГО У ЖІНОК В УМОВАХ СОЦІАЛЬНИХ СТРЕСІВ

Вивчення проблеми перинатального стресу має надзвичайну актуальність, враховуючи його доведені несприятливі ефекти на перебіг вагітності і пологів, вплив на стан внутрішньоутробного плода і новонародженого, наявність важкопрогнозованих віддалених ефектів протягом всього постнатального періоду. Виділяють 2 основні групи перинатальних стресів: специфічний стрес, пов'язаний з настанням і переживанням самої вагітності і психосоціальний стрес (пов'язаний з несприятливими подіями, реаліями повсякденного життя, які набувають домінуючого значення).

Кожен з них може реалізовувати себе як ізольовано, так і потенціювати дію інших. Проте, якщо специфічний стрес, пов'язаний з переживанням вагітності, і його наслідки, на сьогоднішній день досить добре вивчені і розроблені корекційні програми, то психосоціальний стрес при гестації є абсолютно практично некерованим і непрогнозованим [6, 9, 34, 68, 77].

Відомо, що психосоціальний стрес у матері може збільшити ризик передчасних пологів і пов'язані з цим більшу дитячу смертність та фізичну, а також психічну захворюваність. Незважаючи на те, що багато плодів виявляються стійкими до стресових впливів, перспективні лонгітудинальні дослідження свідчать про те, що вагітні жінки з перинатальною тривожністю та депресією мають потомство з 2 рази більшим ризиком психічних розладів (наприклад, розладом гіперактивності з дефіцитом уваги або тривожністю), і цей ефект триває з дитинства до підліткового віку. Пренатальний психосоціальний стрес для матері також пов'язаний з невеликим, але статистично значущим зниженням показників коефіцієнта інтелекту та менш розвиненим мовним розвитком у 5,5 років, а також більшою ймовірністю розвитку аутистичних рис у дітей шкільного віку [2, 83, 181, 222, 235].

Напрямок дисертаційного пошуку був обумовлений зростанням частоти вагітностей, які мають ускладнений перебіг внаслідок соціального неблагополуччя. Одним з основних маркерів соціально неблагополучної вагітності є антропометричні показники новонароджених. Вони є віддзеркаленням соціальних проблем в цілому, якості і доступності медичної допомоги, а не тільки вузькопрофільних медичних проблем акушерсько-гінекологічної та неонатологічної служби.

Згідно даних літератури і наших досліджень [30, 36, 49, 266], при стресовій вагітності спостерігається тенденція до зменшення маси новонароджених внаслідок зростання частоти передчасних пологів і народження маловагових дітей з затримкою внутрішньоутробного розвитку плода: середня маса новонароджених в 1 групі- $3246,34 \pm 248,54$ г, і $3487 \pm 362,48$ г в 2 групі. Але в щоденній практичній роботі ми звернули увагу на суттєвий відсоток жінок-вимушених переселенок, які народили з макросомних плодів (≥ 4000 г)-групу високого перинатального і акушерського ризику, що стало ще однією причиною проведення нашого аналізу (рис. 6.1.).

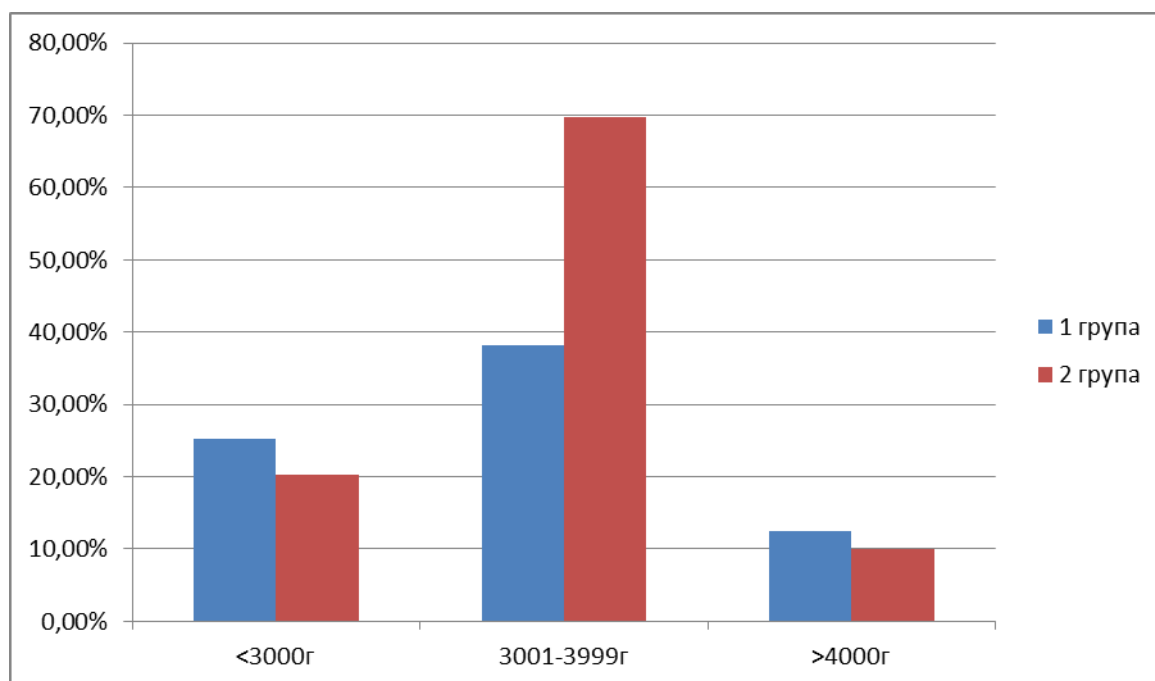


Рис. 6.1. Структура показників маси новонароджених у вагітних обстежених груп

Мати і дитина під час вагітності являють собою єдиний нейро-гуморальний організм, і тому емоції матері, її психологічний стан, безпосередньо впливають на стан внутрішньоутробного плода. Материнський організм є оточуючим середовищем, фактори якого забезпечують реалізацію генотипу зиготи в фенотип сформованого організму. Основними чинниками, які впливають на експресію генів плода, є гормони і гормональні вісі регуляції, баланс яких може порушуватись під дією тих чи інших стимулів, в тому числі стресорних, що пояснює залежність маси плода від рівня материнської тривожності [80, 83, 93, 113, 115].

В даному дослідженні не було можливості проаналізувати вплив рівня тривожності матері на віддалені наслідки для їх дітей, проте встановлено її короткотривалі ефекти на прикладі антропометричних показників їхніх новонароджених: народження дітей з малою масою частіше відбувалось у жінок з високим рівнем тривожності, причому при доношеній вагітності (майже у кожній 5 жінки), а не в зв'язку з недоношеністю. В групах з середньою і низькою тривожністю частіше маловагові діти народжувались при передчасних пологах.

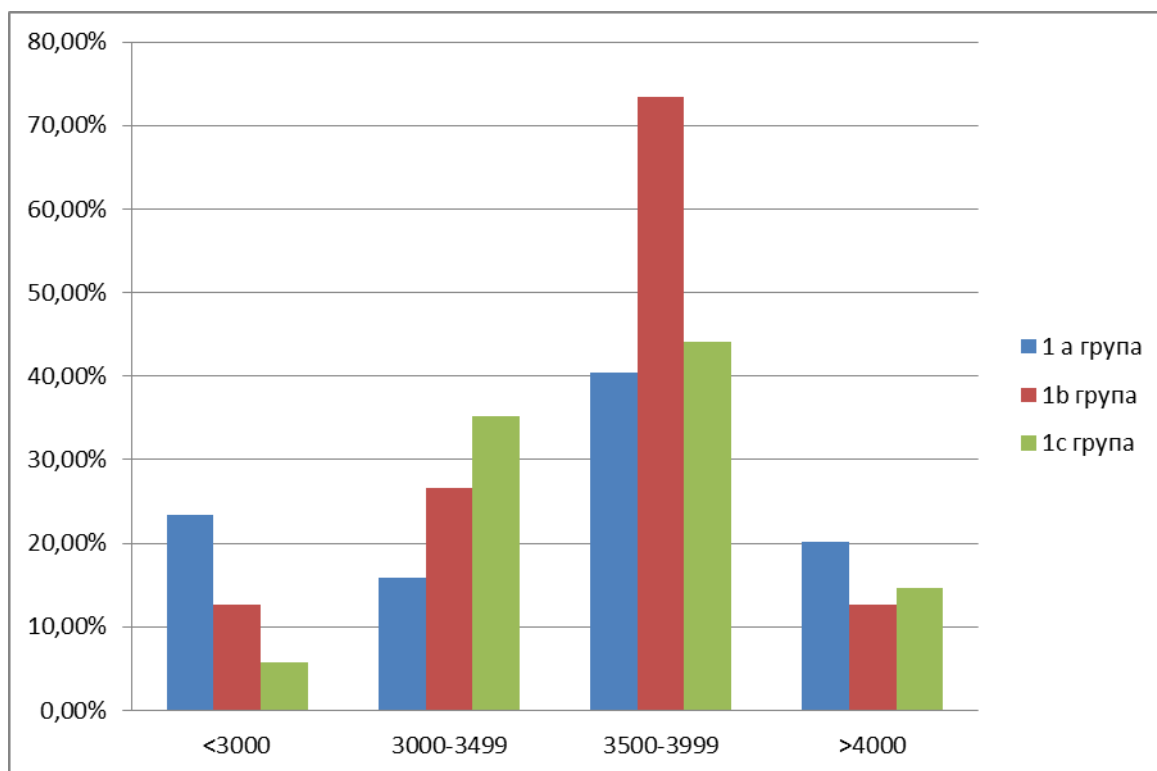


Рис. 6.2. Антропометричні показники новонароджених залежно від рівня тривожності

Великовагові діти з масою більшою 4000 теж частіше народжувались у жінок з високим рівнем тривожності (20%) і низьким рівнем тривожності, що мало віддзеркалення в наслідках пологів – висока частота оперативного розродження в зв'язку з клінічною невідповідністю розмірів плода розмірам тазу матері.

Не тільки соціальні фактори (зміна умов проживання і харчування, матеріальний статус, недостатня інформаційна підтримка чи якість медичного забезпечення), а і соціо-демографічні особливості обстежених вагітних жінок (таблиця 6.1), вищеописані характеристики їхнього психологічного статусу реалізувались у неможливості проведення профілактичних заходів на етапі прегравідарної підготовки, небажанні самих пацієнток дотримуватись рекомендацій і призначень лікарів, нерегулярному відвідуванні жіночої консультації, що також не дозволяло активно моніторити і своєчасно виявляти ускладнення перебігу вагітності. Одним з основних показників результату такої вагітності стали досліджувані нами антропометричні показники їх новонароджених.

Таблиця 6.1

Аналіз структури маси маловагових і макросомних новонароджених у вагітних обстежених груп

Показник		1 група		2 група	
		Маса новонароджених		Маса новонароджених	
		<3000г	>4000г	<3000г	>4000г
1		2		3	4
Стать новонароджених,%	Хлопчики	51,2%	60,7%	58,3%	51,2
	Дівчатка	48,7%	39,3%	41,7%	48,8%
Вік років		27,5±4,2	29,7±3,85	26,7±6,1	26,97±4,1
Впершенароджуючі		90,38%	62,1%	71,4%	79,1%
Повторнонароджуючі		9,6%	27,8%	28,6%	20,9%
Середня маса новонароджених,г		2745,34±224,24	4132,14±162,7	2812,27±183,42	4068,4±129,12

Продовження табл. 6.1

1		2		3	4
ІМТ, кг/м ²		25,1±5,72	24,03±3,47	24,9±5,4	26,96±3,3
Прибавка маси під час вагітності, кг		6,6±2,9	15,58±4,3	9,2±3,2	13,66±2,47
Гестаційний діабет, %	II три-мєстр	3,8%	8,9%	8,3%	32,1%*
	III три-мєстр	1,9%	19,6%*	0	7,1%*
Термін пологів, тиж		36,51±2,6	39,78±1,28	37,23±1,4	39,12±1,1
Розродження per vias naturales		73,07%	71,4%	83,3%	76,2%
Індукція пологів		2 випадки з приводу ЗРП, сумнівного стану плода	7,1%, з них 1 пологи-per vias naturales, 3-КР	0	4,7%, з них 2 пологів-per vias naturales, 2-КР
Кесарів розтин	Плановий	7,7%	17,9%	8,3%	13,1%
	Ургентний	19,23%	10,7%	8,3%	10,7%

Примітка. *p<0,05

Майже в кожному 4 випадку, відповідно отриманих нами даних, жінки з високим рівнем стресу народжували маловагових або макросомних дітей, що значно перевищує загально популяційні показники. Серед причин народження гіпотрофічних дітей можна було б вважати основною передчасні пологи, які мають досить високу питому вагу в структурі ускладнень вагітності. Але, за нашими даними, співвідношення недоношених новонароджених до маловагових

доношених новонароджених 1:1,8, що вказує на суттєву роль плацентарної дисфункції і материнських факторів в якості патогенетичних механізмів.

Оскільки функціональний стан фето - плацентарного комплексу є визначальним у розвитку ускладнень вагітності, її тривалості та прогнозу для плода та новонародженого, було проведено оцінку даних фетометрії, доплерометрії (таблиця 6.2)

Таблиця 6.2

Показники доплерометрії в динаміці вагітності в обстежених групах

Термін вагітності	Судина	Показник	1 група	2 група
24-28 тижнів	АП	С/Д	3,2±0,5	3,1±0,3
		ІР	0,65±0,08	0,62±0,06
	МА	С/Д	1,79±0,03	1,77±0,04
		ІР	0,51±0,03	0,52±0,05
29 - 33 тижні	АП	С/Д	2,78±0,1	2,71±0,3
		ІР	0,66±0,09	0,64±0,04
	МА	С/Д	1,76±0,1	1,76±0,08
		ІР	0,49±0,07	0,48±0,02
34-36 тижнів	АП	С/Д	2,7±0,4	2,2±0,3
		ІР	0,64±0,08	0,59±0,07
	МА	С/Д	1,75±0,2	1,56±0,1
		ІР	0,53±0,04	0,46±0,05

Примітка. $p > 0,05$

Суттєвої різниці за результатами дослідження основних доплерометричних показників в динаміці вагітності між групами не було, проте частота відхилень від норми в 1 і 2 групах в терміні 24-28 тижнів вже реєструвалась в 3,8 % в 1 групі (пreeклампсія), 9,6% в 1 групі і 8,3% - в 2 групі в 29 - 33 тижні (пreeклампсія, маніфестація ЗРП), 17,3% в 1 групі і 8,3% в 2 групі в 34-36 тижнів.

Як вже зазначалось, всі роботи щодо несприятливих ефектів пренатального стресу, основну увагу звертають саме на ЗРП і антенатальні механізми його виникнення. Випадків ранньої ЗРП в обох групах не було. Дана патологія найчастіше обумовлена хромосомною патологією, внутрішньоутробним інфікуванням на малих термінах вагітності, тератогенним впливом з несприятливим прогнозом, що було критерієм виключення з нашого дослідження. Більшість авторів констатують ключову роль в її генезі гемодинамічних і біофізичних порушень на різних термінах вагітності [3, 110, 147, 155]. Отримані результати виявили гемодинамічні порушення не тільки при вагітності з маловаговими плодами, а й при патології матері (наприклад, гіпертензивні розлади вагітності) з плодами нормальної маси, і незмінені кровотоки при потенційно гіпотрофічних плодах, тому ми не можемо декларувати їх високого прогностичного значення для даної категорії пацієнтів, чи маркера перенесеного пренатального стресу.

Проте, будь-які гемодинамічні порушення в плодово-плацентарному чи матково-плацентарному басейнах відображають зниження або підвищення перфузійних кровотоків внаслідок зміни реологічних властивостей крові, метаболічних, гормональних, запальних процесів локально чи в цілому. Це свідчить про зниження адаптативного потенціалу тканин і органів матері та плода, спровокований обмін речовин, який на певному етапі онтогенезу може реалізуватись в патологічний процес. Ступінь компенсації, час маніфестації чи основний орган-мішень плода ми не можемо чітко спрогнозувати, оскільки поки що не визначено їх достовірних критеріїв і маркерів. Тому кожна вагітність, що протікає на фоні соціальних стресів, повинна моніторуватись в динаміці як вагітність високого ризику.

Як можна побачити за результатами ультразвукового дослідження (доплерометрія, фетометрія), представленими в таблиці 6.3, маніфестація ознак гіпотрофії/макросомії в даних групах виявляється в термінах після 32 тижня вагітності, що необхідно враховувати в скринінгових програмах спостереження вагітності.

Таблиця 6.3

Фетометричні показники в динаміці вагітності

Термін вагітності	%	1 група	2 група
24-28 тижнів	<10	0	0
	10-90	100%	100%
	>90	0	0
30 - 34 тижні	<10	9,6%	8,3%
	10-90	90,4%	91,7%
	>90	0	0
34-36 тижнів	<10	17,3%	8,3%
	10-90	73,6%	85,8%
	>90	9,1%	5,9%

Примітка. $p > 0,05$

Серед демографічних факторів ризику гіпотрофії/макросомії нами не було виявлено статистично достовірної різниці між групами за віком та паритетом, хоча в групі жінок-вимушених переселенок переважали «зрілі» впершонароджуючі жінки.

Материнський ефект протягом вагітності має найбільше значення у програмуванні патології плода. Зокрема, до основних факторів ризику макросомії у плода відносять ожиріння у матері, надмірне збільшення гестаційної ваги та діабет, кожен з яких виділяють як незалежний фактор. Відповідно отриманих нами даних, основною причиною народження великовагових дітей в обох групах став гестаційний цукровий діабет(ГЦД) [268].

Основою патогенезу фетальної макросомії при діабеті є гіперглікемія матері. Вона веде до фетальної гіперглікемії, внаслідок чого стимулюється посилений синтез власного інсуліну, який не проникає через плаценту. Одночасна гіперглікемія (субстрат) і гіперінсулінемія (анаболічний гормон) викликають накопичення жирової тканини і білка у плода, посилюють синтез соматотропного гормону (СТГ) через стимуляцію соматомедин-інсуліноподібних факторів росту.

Згідно наказу №417 від 15.07.2011 року, скринінг на гестаційний діабет проводиться у жінок, які мають чинники ризику відразу після їх виявлення, або при їх відсутності - в терміні 24-28 тижнів вагітності, коли активно починають синтезуватись гормони плаценти (плацентарний лактоген, прогестерон), які мають контрінсуліновий ефект. Тому саме даний термін і використовується для діагностики маніфестації даного ускладнення. Гестаційний діабет відноситься до групи метаболічних захворювань, одним з проявів якого є ожиріння. Як ми бачимо з таблиці 6.5, жінки 2 групи мають дещо вищий вихідний індекс маси тіла до вагітності, що автоматично відносить їх до групи ризику і дозволяє раніше встановити діагноз і почати профілактичні заходи.

У жінок вимушених переселенок майже в 4 рази частіше діагноз гестаційного діабету встановлювався практично при доношеній вагітності. Як ми знаємо, ріст і розвиток плода не є сталим протягом вагітності, зокрема набір близько 60% його маси відбувається в III триместрі. На антенатальному етапі діагноз макросомії встановлюється за даними гравідометрії чи ультразвукового дослідження, що надалі потребує проведення розширеного скринінгу для визначення її причини. В зв'язку з цим діагноз порушення толерантності до вуглеводів у цієї групи жінок встановлювався вже після встановлення діагнозу макросомії, що практично унеможливило у них проведення профілактичних заходів.

Можна встановити прямі і опосередковані фактори пізньої маніфестації / діагностики ГЦД у жінок-вимушених переселенок. До прямих відносяться наростання синтезу плацентарних гормонів з прогресуванням вагітності і контрінсулярний ефект кортизолу на фоні хроніостресу. Глюкокортикоїди є основними гормонами стресу. Як зазначають O'Donnell M. і Meaney M.(2017) у своєму мета-аналізі, ці гормони мають вплив на варіабельність росту плода як посередники зв'язку між материнськими негараздами та внутрішньоутробним розвитком потомства [292]. Комплексні огляди результатів різних досліджень свідчать про залежність росту плода від стресу матері, і її психічного здоров'я. Численні варіанти проблем матері, включаючи неправильне харчування, стресові

події та посилення симптомів тривоги чи депресії, активізують «медіатори стресу», зокрема глюкокортикоїди та прозапальні цитокіни, що регулюють результати народження [171, 172, 173, 192, 292].

До опосередкованих факторів можна віднести особливості психологічного статусу даних жінок, який характеризується високим рівнем тривожності, недооцінкою або переоцінкою свого стану і ступеню відповідальності, некритичним до себе ставленням, загальною особистісною незрілістю з формальним ставленням до вагітності [142]. Це реалізувалось у встановлених поведінкових аспектах даної категорії жінок: пізня постановка на облік в жіночій консультації, що змінювало графіки проведення скринінгів і сприяло запізненому встановленню діагнозу, нерегулярне її відвідування, відсутність або несвоєчасне проведення профілактичних заходів, основними з яких є модифікація способу життя і харчування, а в деяких випадках – просто небажання пацієнток щось змінювати.

S. Giorgia, 2020p., вводить таке поняття як «Порушення харчової поведінки-це порушення поведінки в їжі, що призводить до зміненого споживання їжі і яке суттєво погіршує фізичне здоров'я та психосоціальну діяльність» [218]. Вагітність та післяпологовий період навіть в нормі пов'язані з різними варіантами режимів харчування, такими як переїдання або категорична відмова від певної їжі чи напоїв, зміна сприйняття смаку, поява особливих смакових уподобань та пристрастей. При цьому жінки можуть відчувати серйозні тілесні зміни, небачені з підліткового віку, що може додатковою причиною розладів харчування навіть у здорових вагітних пацієнток [166]. Більш дисфункціональне ставлення до їжі може бути обумовлене відчуттям стресу і тривоги [168, 179, 214]. Крім того, адаптаційні нейроендокринні модифікації під час гестації можуть змінити функції мозку, порушуючи обмін речовин, регуляцію апетиту та настроїв [183].

Контрінсулярний ефект кортизолу при стресі потенціюється особливостями харчування вагітних жінок, прогресуванням гіподинамії зі збільшенням терміну вагітності. Це може стати причиною не тільки патологічної прибавки маси у цих жінок в III триместрі, як причини наростання інсулінорезистентності, так і

самостійною причиною макросомії плода, адже в основі однієї з поведінкових реакцій людини на стрес є гіперфагія, так як глюкокортикоїди стимулюють гіпоталамічні центри голоду («людина може заїдати стрес») [8, 168].

Оскільки при проведенні опитувань наші пацієнтки не зовсім об'єктивно оцінювали порції їжі, досить часто завищувати або занижувати споживання тих чи інших поживних речовин, для об'єктивізації можливого впливу характеру харчування на масу новонароджених, ми проаналізували прибавку маси тіла протягом вагітності.

За нашими даними, кожна 4 жінка – вимушена переселенка мала патологічні показники набору ваги як при макросомії: $16,68 \pm 4,3$ кг проти $13,66 \pm 2,47$ кг в 2 групі, так і при гіпотрофії: $6,6 \pm 2,9$ кг проти $9,2 \pm 3,2$ кг в 2 групі (таблиця 6.4). Наші результати співпадають з результатами досліджень Williams С. В. (2014), згідно яких у вагітних з соціально неблагоприємною вагітністю більша прибавка маси і народження великовагових дітей [355].

Таблиця 6.4

Залежність маси плода при народженні від ІМТ маси матері

ІМТ до вагітності/прибавка маси тіла за вагітність	Маса новонародженого		
	<3000г	3000-3999г	>4000.
ІМТ <25, нормальна прибавка маси	46,6%	50,4%	37,6%
ІМТ <25, надлишкова прибавка маси	28,5%	26,5%	35,2%
ІМТ 25-29,9, нормальна прибавка маси	13,0%	11,6%	11,7%
ІМТ 25-29,9, надлишкова прибавка маси	5,8%	4,8%	8,5%
ІМТ >30, нормальна прибавка маси	5,0%	4,8%	5,8%
ІМТ >30, надлишкова прибавка маси	1,4%	1,9%	1,2%

Примітка. $p > 0,05$.

При аналізі залежності вихідної маси тіла жінок до вагітності, прибавки маси за вагітність з антропометричними показниками новонароджених, не виявлено суттєвої різниці між групами, крім групи жінок, що народили дітей з

масою більше 4000г. У більшості жінок визначався нормальний вихідний ІМТ і прибавка маси.

Тому лікарі, які на амбулаторному етапі спостерігають за жінками з високим рівнем психосоціальних стресів, повинні виділяти їх групу ризику народження великовагових дітей з раннім скринінгом, контролю прибавки маси, проведенням інформаційної роботи щодо раціонального харчування і модифікації способу життя.

Харчовий статус матері може бути чинником програмування майбутньої патології плода. Причому має значення не тільки кількісний, а і якісний склад харчування.

Було проведено опитування і оцінка якості нутритивного статусу вагітних, зокрема вживання основного джерела тваринного білка.

Харчові звички під час вагітності зазнають істотних змін, але саме матеріальний статус в умовах соціального неблагополуччя стає визначальним в характері харчування.

Дані таблиці 6.5 демонструють, що жінки 1 групи мають незбалансоване харчування з переважанням рафінованих продуктів (ковбасні вироби) і курятина в якості основного джерела білка, і низьким споживанням риби і фруктів. Не тільки залізо, а й тваринний білок є обов'язковими харчовими компонентами здорової вагітної жінки, які профілактують розвиток анемії. Він містить так зване гемове залізо з високим рівнем біодоступності, яке не можна компенсувати іншими дієтичними добавками. Наявність анемії у більш ніж половини вагітних 1 групи, є закономірним результатом їх неповноцінного раціону з низьким вмістом тваринного білка. При стресі має місце підвищена потреба в кисні, що забезпечується активацією систем його транспорту і вивільнення. Вищезазначені особливості харчування вагітних сприяють меншому його надходженню і засвоєнню тканинами. Це поглиблює гіпоксичні ефекти, створюючи передумови для метаболічних порушень та пригнічуючи вироблення еритропоетину нирками з подальшим прогресуванням дефіцитної анемії.

Таблиця 6.5

Оцінка нутритивного статусу вагітних обстежених груп

Тип продукту	Характер харчування	1 група	2 група
Ковбасні вироби	Регулярно вживають	38,1%	28,5%
	Нерегулярно вживають	12,1%	34,3%*
	Не вживають взагалі	14,0%	17,1%
Свинина	Регулярно вживають	12,9%	22,8%
	Нерегулярно вживають	9,1%	14,2%
	Не вживають взагалі	9,1%	2,8%
Телятина	Регулярно вживають	16,4%	20,3%
	Нерегулярно вживають	5,8%	7,1%
	Не вживають взагалі	42,5%	2,8%*
М'ясо курей	Регулярно вживають	70,0%	57,1%
	Нерегулярно вживають	13,5%	30%*
	Не вживають взагалі	0	0
Риба	Регулярно вживають	2,4%	7,1%
	Нерегулярно вживають	4,3%	12,8%*
	Не вживають взагалі	67,1%	57,1%
Овочі	Регулярно вживають	75,3%	60%
	Нерегулярно вживають	24,7%	40%
	Не вживають взагалі	0	0
Фрукти	Регулярно вживають	21,7%	35,7%
	Нерегулярно вживають	21,7%	50%*
	Не вживають взагалі	1,9%	0*
Молочні продукти	Регулярно вживають	42,5%	55,7%
	Нерегулярно вживають	48,3%	44,3%
	Не вживають взагалі	9,2%	0*
Цукор/вуглеводи	Регулярно вживають	77,3%	37,1%*
	Нерегулярно вживають	22,7%	62,9%*
	Не вживають взагалі	0	0

Примітка. Достовірність * $p_{1-2} < 0,05$.

Білково-дефіцитна дієта вагітних жінок може призвести до виснаження, атрофії чи аутофагії (руйнування) їх власних клітин для підтримки гомеостазу. Але на певному етапі відбувається дезадаптація захисних механізмів материнського організму, плаценти, змінюється епігенетична регуляція багатьох процесів, що призводить до програмування патології плода.

Також звертає на себе увагу (рис. 6.3.) суттєва питома вага продуктів, які відносяться до так званої «нездорової їжі» за рахунок високого вмісту трансжирів і вуглеводів, що має шкідливі кумулюючі наслідки на здоров'я як самих майбутніх матерів, так і їх немовлят. Вони дозволяють отримати швидкий енергетичний ефект і відчуття насичення, проте викликають досить серйозні порушення обміну речовин, зокрема вуглеводного і ліпідного профілів, що може стати причиною патологічної прибавки маси тіла, а також фактором, що запускає метаболічно обумовлену патологію.

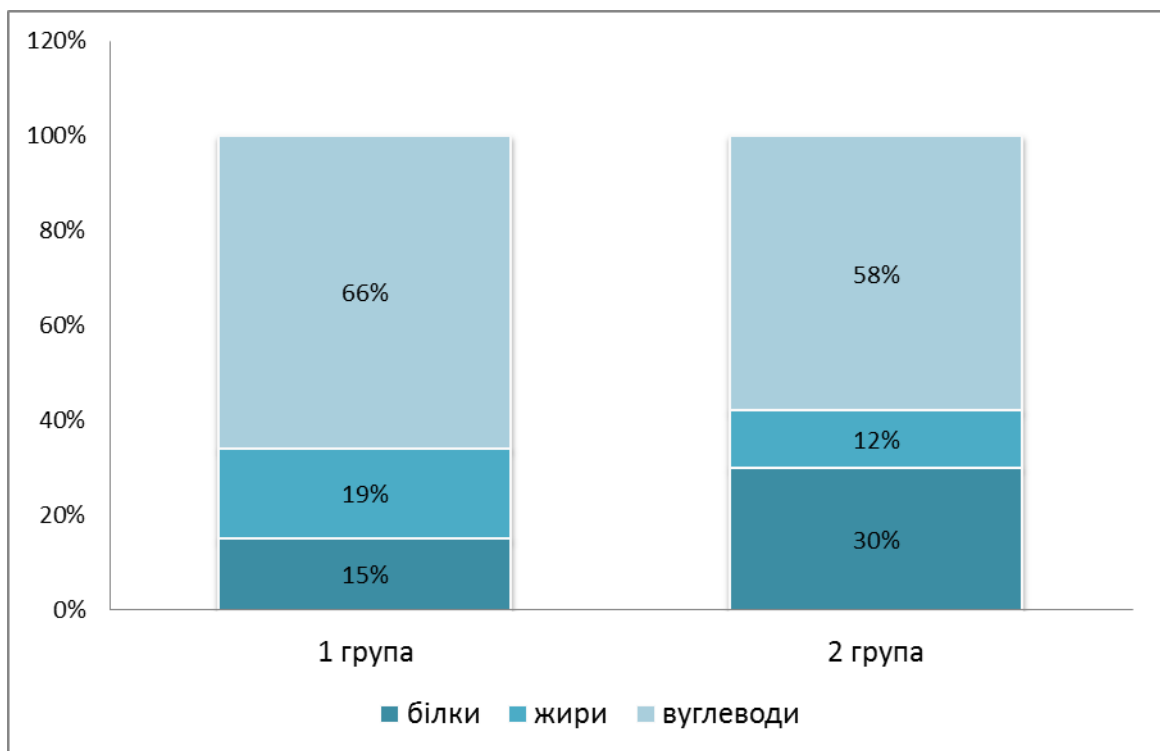


Рис. 6.3. Структура якості харчування вагітних обстежених груп .

Такий варіант харчування (вибір більш дешевої їжі) пояснюється не тільки соціо-економічними чинниками. Хронічний стрес або введення кортизолу спонукає людей вибирати їжу з високим вмістом жиру та переїдати [8, 200, 203].

Подальші докази взаємодії між стресом і харчуванням впливають з недавнього експериментального дослідження на людях, яке демонструє, що в умовах стресу енергія мозку зростає, і він активно "вимагає" енергії з периферії (концепція, що називається "тяга мозку") [232].

Дисфункціональний режим харчування відображає механізми реакції на стрес, пов'язані з активацією осі гіпоталамус-гіпофіз-наднирники та секрецією кортикотропін- рилізінг гормону, які модулюють споживання їжі. Стрес одночасно може стимулювати нейрони проопіомеланокортину, що викликає анорексичні або гіперфагійні сигнали, та індукує зміну секреції нейропептидів, змінюючи їх центральну орексигенну та анксіолітичну дії [261].

Незбалансований характер харчування вагітної протягом вагітності може бути як дефіцитним з формуванням «дефіцитного гіпотрофічного фенотипу», так і надлишковим, який викликає підвищення рівня глюкози і інсуліну плода, що веде до зростання рівня лептину і його секреції адипоцитами, внаслідок чого підвищується рівень глюкози, інсуліну, лептину, і модулюється метаболічна відповідь нейронів гіпоталамуса з розвитком макросомії плода і новонародженого і програмує ріст індексу маси тіла (ІМТ) у потомства [5, 8, 118, 292].

Недавні дослідження показали, що навіть незначний дисбаланс у харчуванні матері пов'язаний з епігенетичним профілем при народженні, який, у свою чергу, пов'язаний з маркерами метаболічного ризику, як маловагових, так і макросомних плодів [159, 288].

Програмуючий вплив на ІМТ дитини має надмірна прибавка маси у вазі здорових жінок з нормальним індексом маси тіла, що було відмічено нами у жінок-переселенок (середня прибавка маси тіла склала в даній групі $16,68 \pm 6,4$ кг).

Хронічний стрес матерів протягом вагітності також має суттєве значення в розвитку макросомії плода. Адже гормони стресу викликають гіперглікемію, натомість пригнічуючи секрецію інсуліну, що підвищує резистентність організму, особливо в критичних ситуаціях. При хронічних стресах надмірна патологічна стимуляція може викликати зрив адаптації, метаболічні розлади, і, як наслідок підвищення ІМТ, як у вагітної, так і у плода [55]. Також за Entringer, надмірна

маса тіла матері пов'язана із зміненою траєкторією розвитку мозку їхніх дітей, яке опосередковується вищим запальним середовищем у повних матерів [202, 303].

Таблиця 6.6

Основні параметри антропометрії новонароджених у обстежених групах,

$M \pm m$

Показники	1 група	2 група
Маса тіла новонароджених, г	3246,34±248,54г	3487±362,48г
Довжина тіла, см	53,2±4,9	52,9±3,7
Окружність голови, см	33,1±1,0	34,9±0,6
Окружність грудної клітини, см	33,1±0,7	33,3±0,9

Примітка. Достовірність $p > 0,05$.

Скомпрометований антенатальний період відображається і на решті антропометричних показників новонароджених, зокрема параметрах окружностей тулуба і голівки, які швидше, ніж маса плода реагують на диспластичний внутрішньоутробний розвиток і деякими національними медичними товариствами приймаються в якості критеріїв ЗРП/МГВП.

Згідно даних літератури, Dunkel Schetter C зі співав.розглядаючи наслідки перенесеного стресу під час вагітності, визначають рівень тривожності як ключовий фактор ризику в етіології несприятливих наслідків для новонароджених, зокрема в аспекті малої ваги і меншої окружності голівки як предиктора проблем нейророзвитку і нейроповедінкових проблем в майбутньому. Ключовими посередницькими процесами, яким вони приписують дані ефекти, є нейроендокринні, запальні та поведінкові механізми передчасних пологів [195, 196, 197].

Проте, відповідно отриманих нами результатів, між групами не встановлено статистично достовірної різниці в даних показниках. Це можна пояснити

різницею в групах, які найчастіше представлені в подібних дослідженнях, де переважають передчасно народжені немовлята. У наших групах дослідження питома вага недоношених немовлят була незначною.

Також вище було наведено параметри антенатальної ультразвукової фетометрії, які не мали суттєвої різниці в динаміці гестації, випадків декомпенсованої ЗРП не було, що також могло визначати отримані нами результати.

Таким чином, факторами, що визначають вплив стресу на антропометричні показники немовлят, є його безпосередні характеристики (сила, тривалість, термін вагітності), потенціюючі фактори зовнішнього середовища, наявність фонові акушерської та екстрагенітальної патології матері, що може взаємно посилювати ефект.

Визначальним моментом є його дія в «критичні періоди» для того чи іншого органу чи системи на етапі внутрішньоутробного розвитку. Але на сьогоднішній день немає об'єктивних прогностичних маркерів, які можуть визначити ступінь компенсаторних можливостей організму вагітних обстежених груп і їх немовлят. Вона могла бути достатньою для попередження негативних результатів народження.

Проте рівень функціональної спроможності їх організму потребує подальшого моніторингу в динаміці. Постнатальне ведення таких немовлят повинно бути комплексним, мультидисциплінарним, послідовним з урахуванням виявлених ризиків з метою попередження їх реалізації.

Пологовий стрес викликає мобілізацію всіх наявних ресурсів немовляти для його подолання, і відображає ступінь компенсаторних можливостей його організму. Тому більшість досліджень констатують зниження оцінки за шкалою Апгар новонароджених у жінок, що перенесли перинатальний стрес, що є наслідком низького адаптивного потенціалу, функціональної неспроможності антенатально скомпрометованих і виснажених систем.

При проведенному аналізі відповідних параметрів шкали Апгар, не було виявлено даної закономірності (табл. 6.7), що не узгоджується з даними літератури [2, 83, 197, 231, 247].

Таблиця 6.7

Оцінка за шкалою Апгар новонароджених роділь обстежених груп, $M \pm m$

Показники	1 група		2 група	
	1 хвилина	5 хвилина	1 хвилина	5 хвилина
Серцебиття	1,86±0,03	1,9±0,07	1,89±0,01	2,0
Дихання	1,6±0,2	1,8±0,06	1,6±0,1	1,8±0,09
Шкіра	1,3±0,08	1,4±0,1	1,3±0,05	1,5±0,3
Тонус	1,2±0,2	1,3±0,2	1,5±0,08	1,6±0,07
Рефлекси	1,2±0,3	1,5±0,07	1,2±0,2	1,6±0,1
Середня оцінка, бали	7,16±0,8	7,9±0,5	7,5±0,44	8,5±0,56

Примітка. Достовірність $p_{1-2} > 0,05$.

Об'єктивно оцінити вплив того чи іншого чинника на стан новонародженого дозволяють результати дослідження показників кислотно-лужного стану крові пуповини (таблиця 6.8, рис. 6.4).

Таблиця 6.8

Показники кислотно-лужного стану крові пуповини новонароджених залежно від рівня тривожності, $M \pm m$

Показник	1-а група (висока тривожність)	1-б група (середня тривожність)	1-с група (низька тривожність)
pH	7,33±0,08	7,31±0,1	7,32±0,08
pO ₂ ,%	20,9±7,7	28,85±12,27	20,28±8,55
pCO ₂ ,%	38,6±10,7	32,5±12,8	37,9±6,64

Примітка. Достовірність $p_{1-2} > 0,05$, $p_{1-3} > 0,05$, $p_{1-3} > 0,05$.

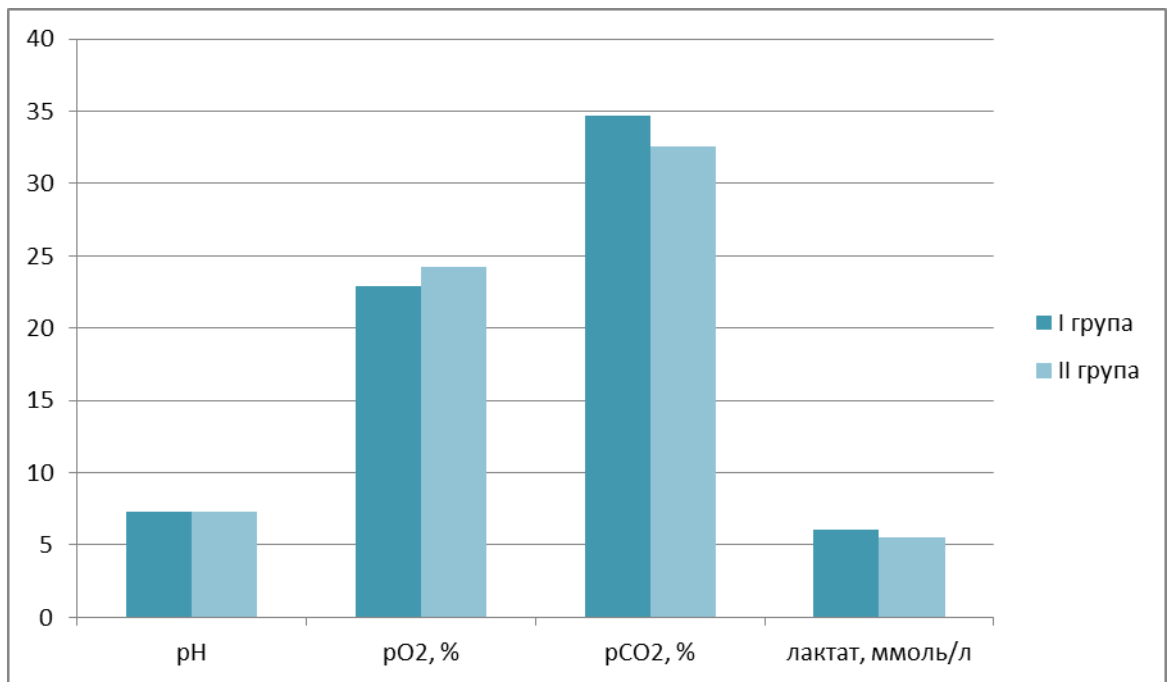


Рис. 6.4. Показники кислотно-лужного стану крові пуповини у новонароджених обстежених груп (

Примітка. Достовірність $p_{1-2} > 0,05$.

Проаналізувавши їх результати, встановлено тенденцію до зниження рівня pH залежно від рівня тривожності, проте статистично достовірної різниці між групами в показниках, які могли б свідчити про безпосередній вплив рівня тривожності на погіршення стану дитини при народженні не було виявлено. Згідно даної таблиці звертають на себе увагу практично однакові показники в групах з високим та низьким рівнем тривожності.

Отримані результати чітко були пов'язані з основною патологією, що визначила спосіб розродження і категорію його ургентності, а також якість надання стаціонарної медичної допомоги обстеженим жінкам, що забезпечувала адекватність оцінки стану плода в пологах, термін і своєчасність їх розродження.

В літературі описується можливий тератогенний вплив стресу на плід, що розвивається, проте за нашими даними не було виявлено вроджених вад розвитку у новонароджених. В 2 випадках у жінок 1 групи ще антенатально було встановлено аплазію артерії пуповини. Дана частота (0,9%) є незначною, відповідає загальнопопуляційним показникам, впливу на результат завершення

вагітності, пологів, стан новонародженого не мала. Механізм розвитку даної патології є багатофакторним, тому ми не можемо зробити висновок щодо ролі в її генезі перенесеного пренатального стресу.

Проаналізувавши структуру неонатальної захворюваності немовлят у вагітних з різним рівнем перенесеного пренатального стресу (рис. 6.5), ми встановили наступні закономірності: частота розвитку перинатальної патології переважає у жінок з високим рівнем стресу, з вищим ризиком реалізації внутрішньоутробного інфікування за типом вродженої пневмонії, недоношеності, народження маловагових дітей і пологового травматизму у великовагових дітей.

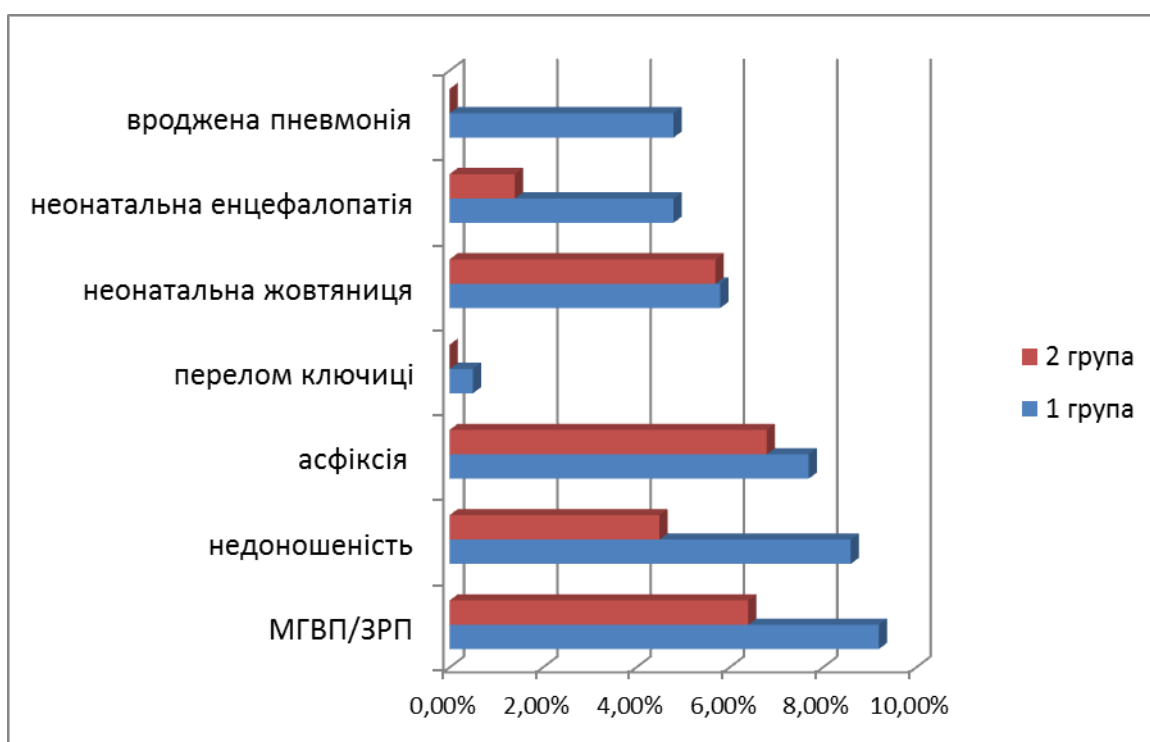


Рис. 6.5. Структура неонатальної захворюваності в обстежених групах

Резюме: Антропометричні показники новонароджених можуть бути параметром, що відображає рівень стресового навантаження протягом вагітності, включаючи гіпотрофічних і макросомних плодів.

Харчовий статус, який відноситься до відображення поведінкової реакції на стрес матері, може бути чинником програмування антропометричних показників новонароджених.

Маніфестація ознак гіпотрофії/макросомії при вагітності, що виношується в умовах соціальних стресів, виявляється в термінах після 32 тижня вагітності, що необхідно враховувати в програмах супроводу стресової вагітності з більш раннім проведенням профілактичних заходів.

Стан новонароджених у жінок, що виношують вагітність в умовах соціальних стресів визначається способом розродження і якістю надання медичної допомоги.

Структура неонатальної захворюваності немовлят у вагітних з різним рівнем перенесеного пренатального стресу визначається особливостями перебігу вагітності.

Матеріали розділу опубліковані в роботах автора:

1. Жук С.І., Щуревська О.Д., Вітер В.П. Пренатальний стрес та його наслідки. Здоровье женщины. 2015. №1. С. 41–44.
2. Жук С.І., Щуревська О.Д. Особливості перебігу вагітності і пологів у жінок-вимушених переселенок. Здоровье женщины. 2016. №2. С. 16–19.
3. Жук С.І., Щуревська О.Д. Стрес-програмування плода. Здоровье женщины. 2017. №1. С. 116–119.
4. Жук С.И., Щуревская О.Д. Современное прогнозирование массы плода. Репродуктивная медицина (Казахстан). 2017. №1. с.7–10.
5. Жук С.І., Щуревська О.Д., Пехньо Т.В. Реалії сучасної акушерської практики. Здоровье женщины. 2017. №3. с.20–22.
6. Жук С.І., Щуревська О.Д. Макросомія плода: акушерські, психологічні та соціальні аспекти. Здоровье женщины. 2020. №7. С. 36-40.

РОЗДІЛ 7

ДОСЛІДЖЕННЯ РОЛІ ГІПОКСИЧНИХ МІКРОРНК В ПРОГРАМУВАННІ ПАТОЛОГІЇ ПЛОДА ТА НОВОНАРОДЖЕНОГО

7.1. Дослідження гіпоксичних мікроРНК в крові вагітних залежно від рівня стресу

Основним профілем роботи нашої кафедри є медицина плода, тобто раннє виявлення будь-яких факторів ризику патології майбутньої дитини і попередження чи корекція їх дії. Як ми вище зазначали, перинатальний стрес може мати численні несприятливі впливи не тільки під час гестації, а й важкопрогнозовані віддалені наслідки, що обумовлює необхідність досить серйозного їх вивчення. В своїх фундаментальних роботах Дж. Баркер (1990) описав вплив пренатального стресу (як одного з головних факторів тривоги) на індивіда у формі так званого програмування плода, що проявляється у соматичних розладах у дорослому та пізньому житті [155, 156, 157]. Таким чином, вивчення впливу стресу під час вагітності є надзвичайно важливим для медичної науки, як і дослідження акушерських, соматичних, інфекційних та інших порушень. Особливо ретельно слід вивчити механізми впливу стресу і тривоги, які виникають у матері та дитини, щоб визначити потенційні маркери стресу. Однак на сьогоднішній день такі дослідження одиничні.

Нас зацікавили опубліковані дослідження про потенційну роль у реакціях адаптації стресу та їх потенційну роль у розвитку акушерських порушень нового класу молекул - мікроРНК (miRNA).

МікроРНК- клас малих некодуючих молекул РНК, довжиною приблизно 22 (18-24) нуклеотидів, які були відкриті в 1993 році Віктором Амбросом, Розалінд Лі і Рондо Феінбом в ході дослідження гена *lin-14* в розвитку *Caenorhabditis elegans* [256, 257]. Вперше термін мікроРНК був використаний лише на початку 2000 рр. Під кінець 2015 року їх описано понад 5000 видів, в тому числі у людини - 2578 зрілих і тисяча вісімсот сімдесят дві форми-попередники. Мікро РНК

відіграють роль у більшості життєвих процесів - від запліднення до росту та розвитку, у виникненні різних розладів та у реакціях адаптації, включаючи адаптацію до стресу [126, 205, 366].

Деякі з них вільно циркулюють в крові, інші розташовуються в тканинах. Більшість досліджень проведені під час вагітності зі специфічними циркулюючими плацентарними microRNA, які знаходяться в крові матері і можуть бути маркером фізіологічних та патологічних станів фето-плацентарного комплексу. Вони є потенційно новим напрямком діагностики акушерських порушень та оцінки стану плода [86, 174].

В даний час дослідження рівнів мікроРНК при різних порушеннях є цікавою, перспективною, відносно не дослідженою та суперечливою сферою дослідження для багатьох дослідників, особливо в умовах акушерських ускладнень. Існує обмежена кількість публікацій, в яких детально описана клінічна роль кількох десятків мікро РНК. Проблема цих досліджень полягає у їх витратах та зусиллях, необхідних для виділення мікро РНК, а також необхідності перевірки досліджень загальноприйнятими методами [12, 358].

Частина мікроРНК розташована всередині тканин, і їх роль у патогенезі різних порушень вивчалася виключно на моделях тварин та внутрішньоопераційних біопсіях та розтинах людини. Інша їх частина потрапляє в біологічні рідини в результаті активного вивільнення або пасивного транспортування у складі некротичних та апоптотичних тіл, щоб полегшити їх виведення. Але більшість з них мають низьку специфічність тканин, і саме їх загальні властивості та кінцеві ефекти найчастіше описуються [62, 194, 254, 239].

Чому так багато уваги приділяється цим молекулам? Це пов'язано з функціями, які вони виконують: регуляція експресії генів, вплив на апоптоз, зниження або збільшення синтезу білка, регуляція клітинного циклу тощо, тому вони грають роль у всіх біологічних та обмінних процесах. Кожна конкретна молекула регулює конкретний каскад генів, активуючи експресію одних генів і блокуючи експресію інших. Саме це забезпечує їх різні функції на клітинному

рівні, наприклад мікро РНК -21, що приймає участь у блокуванні апоптозу, ангіогенезі, а також початку фіброзу [126, 360]. Але, у зв'язку з маловивченою механізмів дії всього класу мікроРНК, закріпило за ними назву «темної матерії біології» [238].

Найбільш добре дослідженими молекулами людини є мікроРНК-21 та 210. Крім того, miR21 - це хронологічно перша виявлена молекула мікро РНК.

Гіпоксія відіграє важливу роль у порушенні регуляції генів, а мікроРНК забезпечує стійкість до гіпоксичних клітин. MiR210 - найбільш показовий і найкраще вивчений серед 90 описаних гіпоксичних мікроРНК [175].

MiR-210 індукується гіпоксичним фактором (HIF-1 α) і модулює адаптаційні механізми при гострій периферичній ішемії, регулює окислювальний обмін, стрес окислення, мітохондріальний метаболізм, ангіогенез, репарацію ДНК та загальне функціонування клітин.

HIF-1 α відіграє певну роль у регулюванні функціонування трофобластів, він бере участь у регуляції функції трофобласта, що виражається в клітинах цитотрофобластів, і його концентрація зменшується з прогресуванням вагітності. Тому його дисрегуляція (підвищення) є маркером ускладненої вагітності [173, 174, 175, 176, 191, 206].

Mathew L.K., Simon C. M., 2009, вказують на роль надмірної експресії miR-210 для забезпечення виживання клітин під час гіпоксії за такою схемою: гіпоксія стресу \rightarrow miR-210 \rightarrow виживання \rightarrow адаптація клітин [275].

Xu J. et al., 2014, показали, що перенапруження miR -210 значно знижує апоптоз мезенхімальних стовбурових клітин під окислювальним стресом, що супроводжувалось підвищенням життєздатності клітин та активністю супероксиддисмутази та значним зниженням вмісту реакційноздатного альдегіду і малонічне виробництво реактивних видів кисню, що спричиняє помітне зниження частоти апоптозу [348].

Guodong Fu, 2013, вказує на роль мікро-РНК інформації в нормальному розвитку плаценти та патологічних станах. Регулювання розвитку залежить від

рівня напруги кисню та експресії плацентарної мікро РНК, до якої входять мікроРНК 21 та 210, а також залежить від ступеня гіпоксії [212].

Pineless c та ін. 2007 опублікував документ, в якому досліджував рівень експресії miRNA 157, з яких 153 були виявлені в тканині плаценти. Але найбільше вираження їх у жінок з преєклампсією мала мікроРНК-210. Вона знаходиться в синцитіотрофобласті, і її цільові гени відповідають за підвищення імунної відповіді, апоптозу та ліпідного обміну [193].

Massani M.A. et al., 2011, досліджували експресію 21 мікро РНК у плаценті. Вони дійшли висновку, що він спричиняє порушення регуляції ПТЕН-протеїну, що призводить до зниження децидуальної інвазії матері, зменшення міграції і, як наслідок, ВМР (затримка внутрішньоутробного зростання) плода [209].

МікроРНК 210 гальмує міграцію / інвазію ворсинчатого трофобласта, уповільнює метаболізм заліза та стероїдних гормонів та мітохондріальне дихання клітин [279, 280, 331].

Таким чином, міРНК 21 та 210 відіграють важливу роль у адаптації стресу під час вагітності та у виникненні акушерських розладів. Це визначає їх діагностичне значення при прогнозуванні та вивченні тонких механізмів регуляції різних процесів.

Тому нами було висунуто припущення і проведено дослідження потенційної ролі miR-21 та miR-210 як маркера тривожності (стресу) під час вагітності.

Ми обстежили 44 вагітних з одноплідною вагітністю в третьому триместрі (37-40 тижнів). Їм усім було проведено загальне клінічне, психологічне обстеження, а також визначався рівень мікроРНК21-3p та мікроРНК210-3p у цільній крові. З 44 проб ми отримали 39 позитивних результатів ампліфікації мікроРНК (ампліфікація-метод молекулярної біології, що дозволяє досягти суттєвого збільшення малих концентрацій певних фрагментів нуклеїнової кислоти в біологічній пробі).

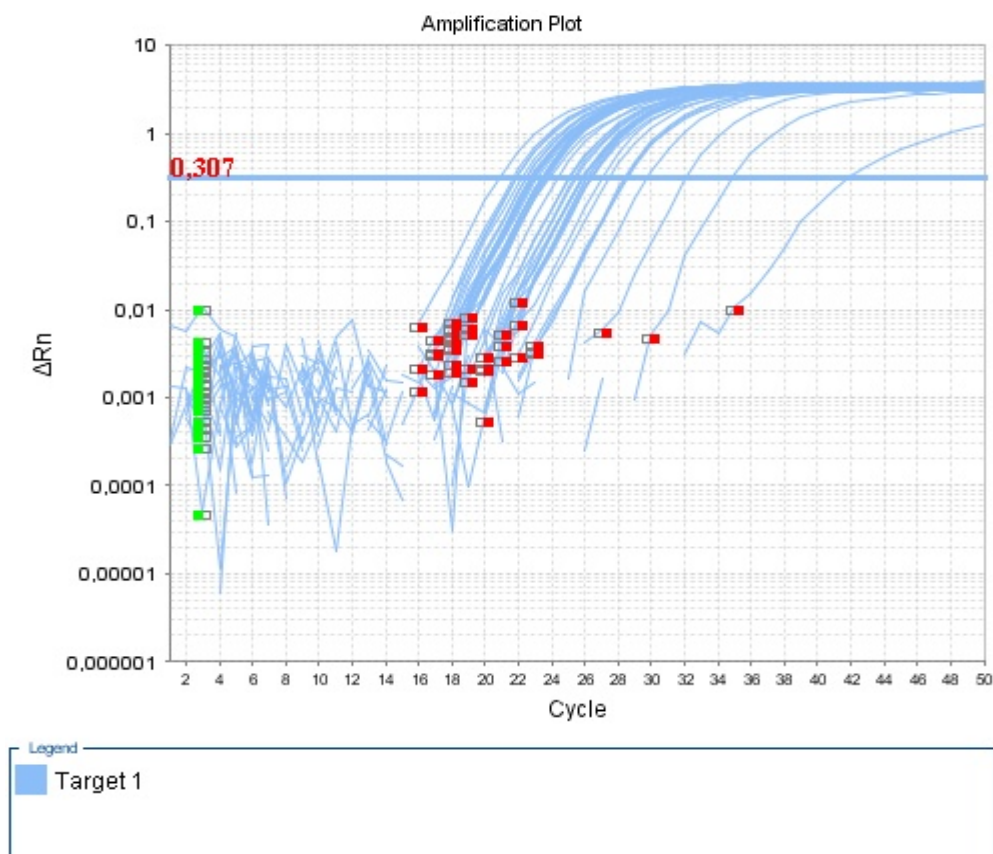


Рис 7.1. Ампліфікація мікроРНК-21.

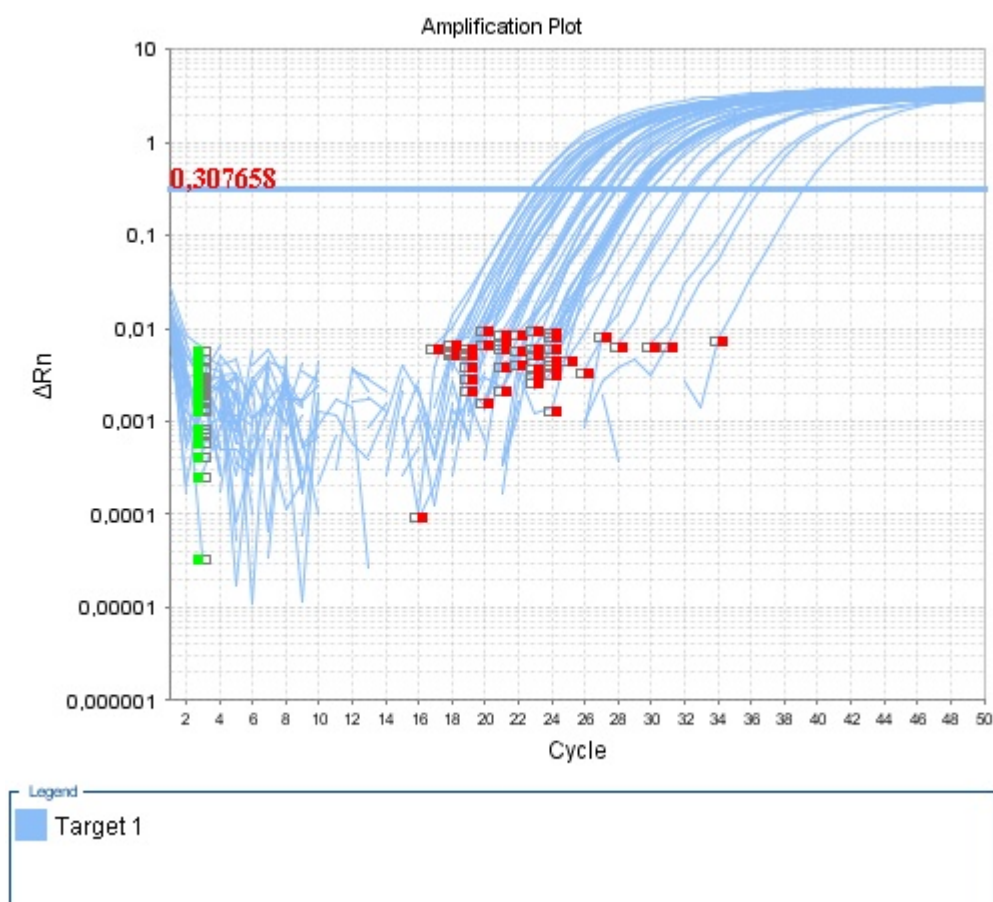


Рис 7.2. Ампліфікація мікроРНК-210.

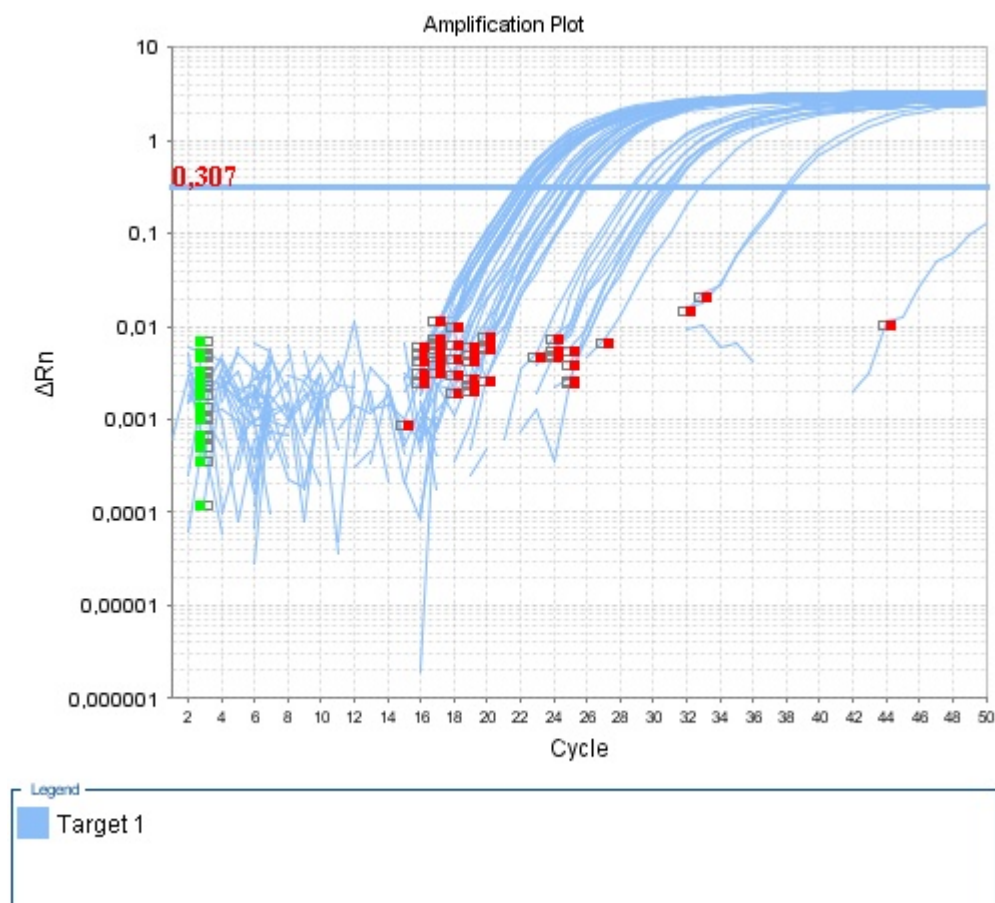


Рис. 7.3. Ампліфікація U6

Проведено порівняння рівнів мікроРНК з рівнем реактивної тривожності у обстежених жінок. Аналіз даних дослідження дає дані про однонаправлені зміни рівнів miR-21 та -210 у крові у вагітних жінок, які свідчать про їх підвищення із збільшенням рівня РТ (таблиця 7.1).

Таблиця 7.1

Значення експресії miRNA21 та 210 залежно від рівнів РТ у вагітних, $M \pm m$

Показник	1с група (низький рівень РТ), n=12	1 б група (середній рівень РТ), n=17	1а група (високий рівень РТ), n=10
miR-21, ум.о.	84,7 ± 26,12	409,2 ± 140,28 *	543,1 ± 220,038 **
miR-210, ум.о.	20,1 ± 3,77	56,5 ± 15,71 *	84,3 ± 28,48 **

Примітка. Достовірність * - $p_{1-2} < 0,05$, ** - $p_{1-3} < 0,05$.

Відповідно до отриманих даних, рівень стресу має вплив на рівень гіпоксичних мікро РНК. Вони регулюють експресію генів, які беруть участь у розвитку найважливішої акушерської патології - прееклампсії та ЗВУР (затримка внутрішньоутробного розвитку) плода, а також забезпечують всі механізми адаптації організму.

Таким чином, жінки з високим рівнем тривожності мають високий ризик акушерських та перинатальних ускладнень.

7.2. Дослідження можливої ролі гіпоксичних мікроРНК в програмуванні плода

Протягом всього часу існування медицини завжди найбільш пріоритетним напрямком вважався превентивний (предиктивний), який давав можливість спрогнозувати і попередити настання хвороби. В даний час, у зв'язку з розвитком наукових знань, його акцент зміщується на більш ранні етапи розвитку людини, а саме, внутрішньоутробний період, коли йде не тільки формування майбутнього організму, але і програмування його хвороб, які в подальшому можуть проявитися в будь-якому віці, в тому числі і у наступних поколіннях. Тому велика увага приділяється вивченню тонких механізмів розвитку можливої патології на молекулярному рівні, визначення її ранніх маркерів з метою виділення пацієнтів груп ризику, можливої оцінки тяжкості, прогнозу, відповіді на лікування того чи іншого захворювання.

На сьогоднішній день досить цікавою, перспективною, маловивченою і досить суперечливою темою для багатьох дослідників, особливо в аспекті акушерських ускладнень і можливого прогнозування подальшої патології дитини і дорослої людини, є епігенетика - дослідження мікро РНК в якості нових маркерів.

Циркулюючі мікроРНК плода є новим генетичним матеріалом, який можна виділити з крові матері і який має величезний потенціал неінвазивної пренатальної діагностики як стану плода, так і подальшої його патології [239, 325, 339, 364].

Згідно даних літератури, плацентарна експресія miR-1301 також корелює з вагою дитини при народженні і має зворотну кореляцію з систолічним і діастолічним тиском матері до пологів [307].

Макросомія відноситься до однієї з важливих причин перинатальної патології плода, яка впливає на частоту ускладнень під час вагітності та пологів, а також є причиною підвищеної схильності до дитячого ожиріння, діабету і кардіоваскулярної патології у дорослих. Jing Li і співавт. визначили аномальне підвищення експресії кластера мікроРНК-17-92 і запропонували використовувати її визначення в сироватці крові в якості маркера для виявлення та діагностики макросомії плода [341].

У літературі описана концепція «крихкого плода» - репродуктивні клітини майбутньої дитини формуються ще під час внутрішньоутробного періоду, і саме вони визначають якими будуть нащадки цього ще ненародженої дитини. Тобто стан здоров'я батьків, образ їх життя і харчування, вплив зовнішніх агресивних чинників, визначає стан здоров'я 2 наступних поколінь. Чим більше агресивних чинників діє сьогодні на організм вагітної жінки, тим вище ризик аномалій в двох наступних поколіннях [110].

Дана концепція була запропонована більше 20 років тому, але нинішні дослідження I. Mansuy, 2014 року, показують, що саме мікроРНК є одним з факторів, які забезпечують трансгенераційну епігенетичну передачу спадкової інформації наступним поколінням у ссавців, наприклад, при стресі у батьків (його наслідки можуть передаватися до 3 поколінь) [324].

Навіть харчування матері може впливати на епігенетичні регуляцію плода. Дослідницька група Chen-Yu Zhang і співавт. (2015) продемонструвала, що малі некодуючі РНК, що містяться в їжі (MIR2911- міститься в жимолості), яку вживає вагітна жінка, можуть проникнути через плаценту і регулювати експресію генів плода. Екзогенна мікроРНК рослин була виявлена в пуповинній крові людини, амніотичній рідині, а також невелика кількість мікроРНК рослин було виявлено в ембріонах тварин. Цим вони спростували класичне уявлення про те, що нуклеїнова кислота не здатна проникнути через плаценту ссавців, і зробили

висновки про те, що екзогенні малі РНК в їжі впливають не тільки на стан вагітної жінки, але і на епігенетичну регуляцію розвитку плода [325]. Раціон харчування матері впливає на плід або навіть визначає стан здоров'я плоду після народження. Дієтичні схильності або нездорові харчові звички вплинуть на здоров'я плоду, порушивши баланс трансплацентарної мікроРНК, і сприяючи розвитку захворювань у людини в дорослому віці [162, 214].

Найбільш часто в літературі описуються материнські фактори у виникненні подальшої патології плода. Але Ali B.Rodgers з співавт., 2013, показали на тваринних моделях, що за допомогою спермальної мікроРНК (miR-193, miR -204, miR 29c, miR -30a, miR -30c, miR -32, miR -375, miR -532-3p) може передаватися епігенетичне перепрограмування внаслідок перенесеного стресу у батька, викликаючи психоневрологічні розлади у потомства [299].

Стрес - дерегуляція, інфекції, недоїдання і ін. фактори у батьків є причиною розвитку патології нервової системи у дітей [42] і спрогнозувати її розвиток нам допоможуть мікроРНК. Наприклад, у розвитку шизофренії велике значення надають спадковим чинникам, але клінічні прояви даного захворювання, в основному, виявляються в дорослому віці. Colicino E. з співавт., 2016, виявили високу експресію miR-9 в невральних клітинах-попередниках і зниження в підгрупі хворих на шизофренію, рівень експресії мікро РНК-9 має високу кореляцію з регуляцією активності miR-9. Дана мікроРНК впливає на нейронну міграцію і може використовуватися в якості маркера розвитку шизофренії, ще до народження дитини [250].

МікроРНК беруть участь в розвитку серцево-судинної системи, забезпеченні скоротливості міокарда, і при деяких захворюваннях спостерігається аберрантна експресія певних мікроРНК. Наприклад, підвищена експресія miR-1, адресною субсидією для серця, пригнічує кардіоміоцити під час його ембріогенезу і провокує аритмогенез [60].

Таким чином, вивчення профілів мікроРНК під час вагітності є багатообіцяючим напрямком сучасного акушерства, оскільки відкриває широкі перспективи ранньої діагностики та прогнозування патології як матері, так і

плода, зокрема в аспекті прогнозування майбутньої програмованої патології. Їх вивчення дає можливість на молекулярному рівні вивчити і спрогнозувати багато аспектів акушерської та перинатальної патології.

При реферуванні доступної літератури, найчастіше зазначається, що наявність мікроРНК *mir-21* і *mir-210* в материнській крові корелює зі ступенем внутрішньоутробної гіпоксії плода і вони пропонуються в якості її маркерів [5, 244]. Але, ми не знайшли робіт, в яких би проводилось паралельне дослідження і матері і плода, а також було б встановлено наявність чи відсутність взаємозв'язку з масою плода, як маркерів програмування. Тому метою нашого дослідження стало визначення рівня кореляції маси плода і рівнем *mir-21*, *mir210* в материнській крові і пуповинній крові плода.

Проведено дослідження у 60 вагітних з одноплідною вагітністю дитини в третьому триместрі (37-40 тижнів), у яких після дослідження зразків материнської і плодової плазми, вдалось виділити 49 проб *mir-210* і *mir-21* з материнської плазми, 44 проб *mir-210* і 37 проб *mir-21* з пуповинної крові, що є задовільним результатом (більше 50%). Надалі проведено визначення коефіцієнту кореляції між отриманими результатами і масою плода при народженні. Отримані результати представлені на рис.7.4-7.7. [329].

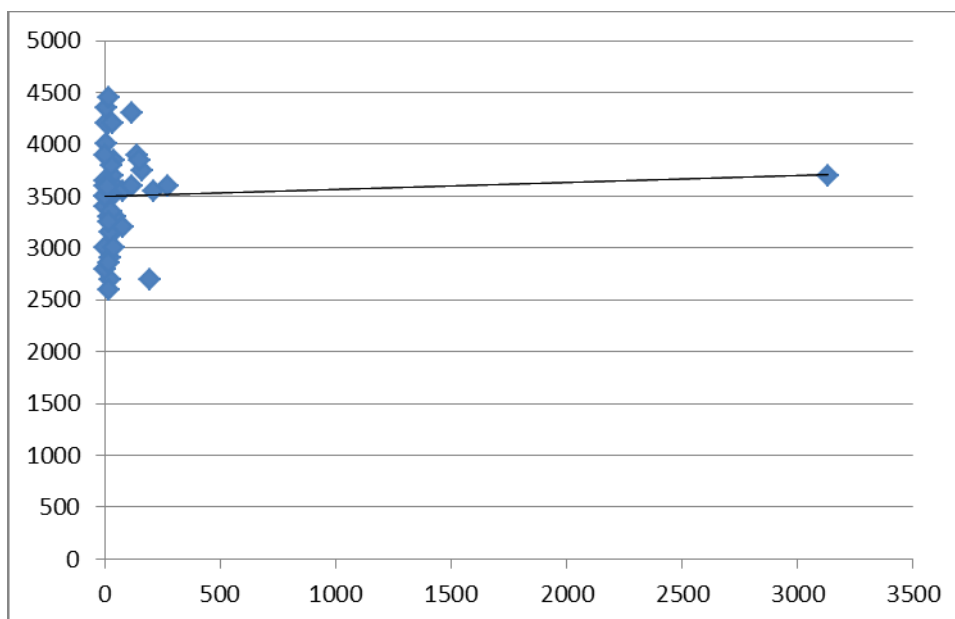


Рис. 7.4. Кореляція рівня *mir210* в материнській плазмі і маси плода

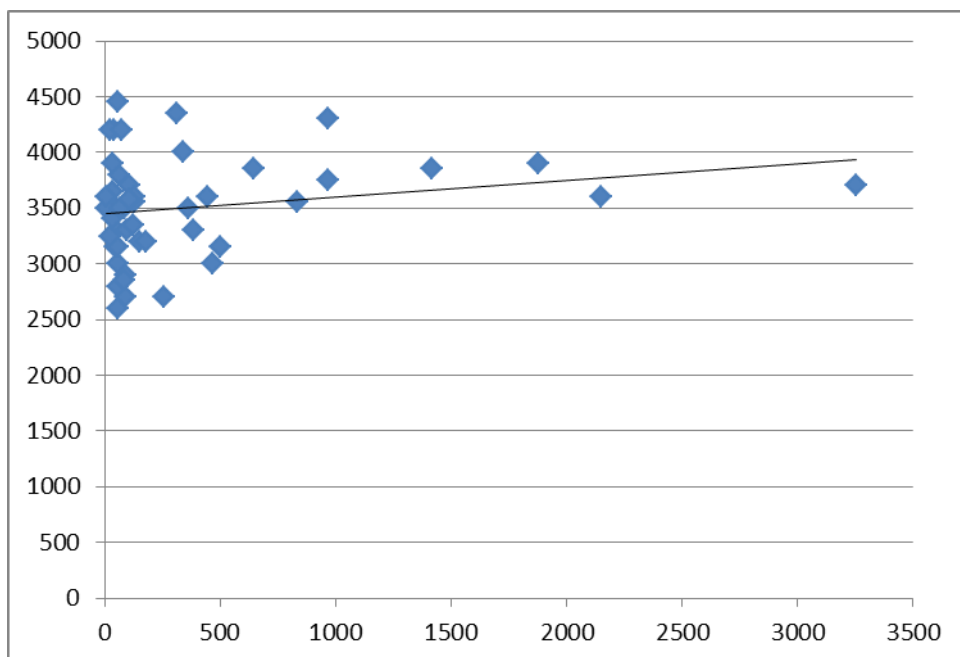


Рис. 7.5. Кореляція рівня miR21 в материнській плазмі і маси плода

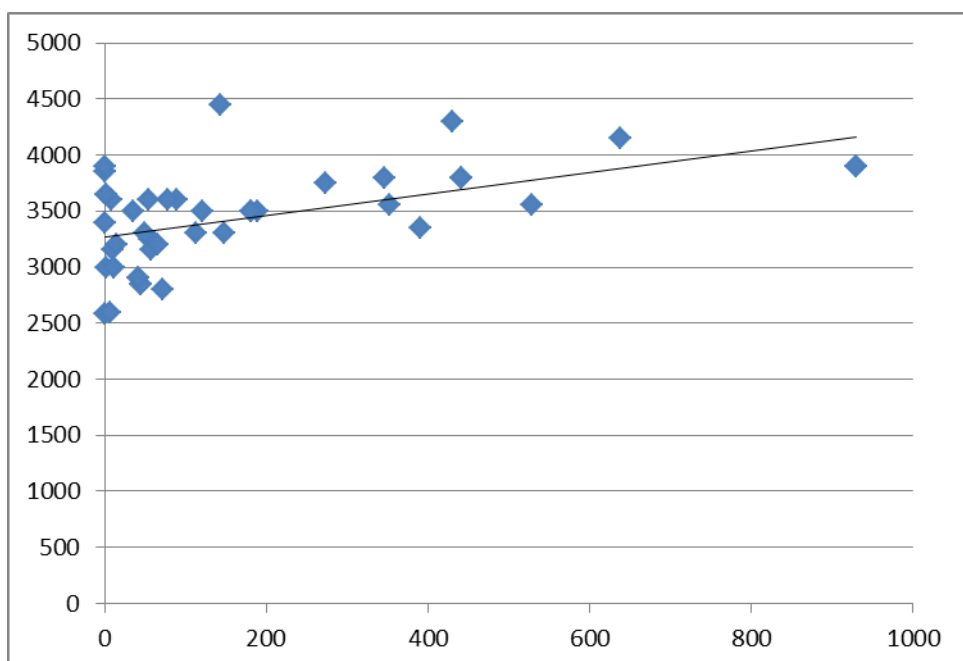


Рис. 7.6. Кореляція рівня miR210 в пуповинній крові і маси плода

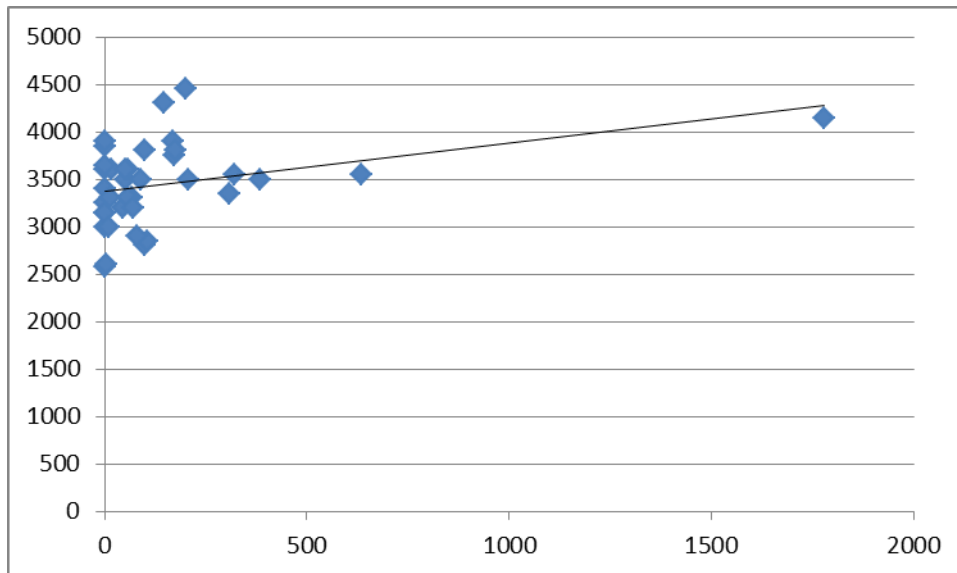


Рис. 7.7. Кореляція рівня miR21 в пуповинній крові і маси плода

Відповідно отриманих результатів, встановлено відсутність кореляції між масою плода і рівнем miR-210 в материнській плазмі ($r=0,068674$), низьку позитивну кореляцію маси плода з рівнем miR-21 в материнській плазмі ($r=0,212181$), середню позитивну кореляцію з рівнем miR-21 в пуповинній крові ($r=0,363374$) і високу позитивну кореляцію з miR-210 пуповинній крові ($r=0,528616$). Враховуючи широке розповсюдження методу ПЛР в клінічній практиці і експерименти, направлені на спрощення виділення мікроРНК, робить можливим проведення даного дослідження, але ставить питання щодо його доцільності. Наявність середньої та високої кореляції між гіпоксичними мікроРНК і його масою лише в пуповинній крові у новонародженого, і негативний результат дослідження материнської крові не дає прогностичної цінності саме щодо маси плода. Але з іншого боку, дає відповіді на певні патогенетичні питання [329].

На підставі численних досліджень було встановлено, певні мікроРНК, які також називають ангиомікроРНК, грають важливу роль в плацентарному ангиогенезі. Серед них було показано, що miR-21, miR-20a і miR-210 індукують ангиогенез, тоді як miR-16, miR-34a і miR-222 інгібують ангиогенез. У плаценті miR-20a і miR-34a були ідентифіковані при ремоделюванні спіральних артерій,

miR-16 в сигнальному шляху фактора росту ендотелію судин і miR-210 в міграції і інвазії трофобласта. У разі дисбалансу між про- і антиангіогенними факторами, може відбутися збільшення або зменшення просвіту кровоносних судин, що може привести до ненормального розвитку плаценти. Крім того, оксидативний стрес залучений в дисфункцію судин плаценти [269, 238, 301, 315]. Вищезазначені мікроРНК залучені в фундаментальні біологічні процеси, такі як запалення (miR-21), регуляція клітинного циклу (miR-21, miR-210), апоптоз (miR-21), окислювальний стрес (miR-210) і клітинне старіння (miR-21, miR-210) [62, 234, 354].

Таким чином, наявність кореляції ангіомікроРНК -21 і -210 саме в пуповинній крові з масою плода може свідчити про ступінь плацентарної дисфункції, що є ключовим в плані результату завершення вагітності і подальшого прогнозу для дитини.

Практично всі наявні дослідження в даному напрямку проводяться з плацентарною тканиною і при маловагових плодах (затримка внутрішньоутробного розвитку плода). Але результати досить протирічні. Наприклад, Cindrova-Davies T. зі співавторами визначають підвищену експресію miR-21 у випадках поєднання прееклампсії і ЗВУР [318]. В той же час, знижену експресію плацентарних *miR-21* у поєднанні з *miR-16* визначали Массані, М. А. зі співав. у дітей з вкрай низькою масою при народженні. Більш того, саме одночасне зниження їх рівня має більший прогностичний результат, ніж просто низька експресія кожного з них окремо, що припускає аддитивний ефект [359].

Zhang, J. зі співавторами виявили підвищення експресію miR-21, але в макросомній плаценті у порівнянні з контрольними зразками [359]. Jiang, H. зі співав. припускають, що його активація в плаценті може викликати макросомію шляхом стимуляції клітинного диференціювання і проліферації [325]. miR-21 регулює диференціювання і проліферацію адипоцитів, і його експресія позитивно корелює з індексом маси тіла [315]. Тобто дослідження miR-21 дає змогу оцінювати комплексний вплив багатьох факторів, переважно плацентарного походження, на масу плода.

Визначення ж циркулюючих мікроРНК, в крові матері або плода, набагато спрощує дослідження і підвищує його діагностичну цінність.

Плацента визначає ріст і розвиток плода, а розвиток плаценти знаходиться в жорсткій регуляції напруження кисню. Індукований гіпоксією фактор 1α (HIF1 α) відіграє важливу роль в контролі оксигенації плаценти [6, 234, 239, 285]. HIF безпосередньо спрямований на судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF), головний регулятор ангіогенезу. MiR-210 був одним з перших гіпоксамірів, виявлених як пряма транскрипційна мішень HIF.

У нормоксичних умовах miR-210 експресується на низьких рівнях, особливо в певних типах клітин, таких як ендотеліальні клітини. При впливі гіпоксії транскрипція miR-210 динамічно активується у всіх відомих типах клітин ссавців, перш за все за допомогою взаємодії HIF-1 α . MiR-210 також знижує потребу в клітинній енергії, викликаючи зупинку зростання гіпоксичних клітин шляхом впливу на фактор транскрипції E2F (E2F3), регулятора клітинного циклу, який не регулюється безпосередньо транскрипцією за допомогою HIF [234, 360].

HIF1 α не тільки індукує експресію miRNA -210, але, в свою чергу, було показано, що ця miRNA пригнічує HIF1 α . При гіпоксії визначається експресія HIF1 α і деяких із її генів-мішеней/miRNA -210 і їх асоціація з параметрами росту плода. Експресія miR-210 залишається на досить постійному рівні протягом здорової вагітності [126, 208, 212, 280].

МікроРНК плацентарного походження визначаються в крові матері. Рівень гіпоксичних мікроРНК в материнському кровотоці, зокрема miR-210, корелює з ацидемічним статусом плодів з ЗВУР, при гострій гіпоксії плода в II періоді пологів, і хронічній гіпоксії при передчасному розродженні плодів з ЗВУР [174, 175, 191, 269].

7.3. Оцінка гіпоксичних мікроРНК в пуповинній крові плода як маркера пологового стресу

Вище описано безліч стресорів, які класифікуються в залежності від етіологічного фактора: радіаційний, психоемоційний, психосоціальний,

перинатальний і ін. Але цей поділ є досить умовним в зв'язку з тісним взаємозв'язком і взаємозумовленістю багатьох чинників. На особливу увагу серед них заслуговує так званий перинатальний стрес. Він багато в чому забезпечує результат вагітності та пологів, а також може визначати прогноз подальшого здоров'я дитини [1, 6, 8].

Пологи є фізіологічним стресором для дитини, який супроводжується рефлекторними і автоматичними реакціями. Вони забезпечують його адаптацію до виниклих несприятливих умов. Первинно виникає перерозподіл кровотоку, збільшення серцевого викиду, зміна збудливості дихального центру. В разі тривалого впливу несприятливих факторів або декомпенсації захисних механізмів виникають глибокі метаболічні порушення, які можуть стати причиною летального результату або інвалідизації дитини.

Одним з патогенетичних механізмів впливу стресу на організм, в зв'язку зі зростанням навантаження на нього, підвищеною потребою в кисні і його надмірною витратою, є ступінь гіпоксії в пологах.

Тому основний вектор сучасних досліджень в даній області спрямований на вивчення шляхів реалізації стресу на всіх рівнях для правильної і якісної оцінки ступеня напруги адаптаційних реакцій, а також своєчасної діагностики дистресу.

Найбільш поширеним маркером дистресу плода і стану новонародженого в клінічній практиці є дослідження рН його крові. Але цей показник лише поверхово відображає метаболічні порушення, які мають місце в даному випадку, в той час як дерегуляція може бути на рівні генів. У зв'язку з цим виникає необхідність вивчення більш тонких патогенетичних механізмів розвитку цього процесу [3].

Тому метою даного дослідження стало визначення miR-210 і miR-21 в пуповинній крові для дослідження епігенетичних механізмів регуляції гіпоксії / асфіксії плода та оцінки їх потенційної діагностичної та прогностичної ролі при дистресі плода. Нами було проведено дослідження експресії гіпоксичних мікроРНК (miR-21 і miR-210), а також рівня рН пуповинної крові 50 новонароджених, взятої на першій хвилині після народження. Після проведення

дослідження рівня мікроРНК в сироватці пуповинної крові новонароджених, з яких отримано позитивні результати у 38 зразках, рівень кореляції яких порівняли з рівнем рН даних зразків.

Отримані результати представлені на діаграмах 7.8 і 7.9.

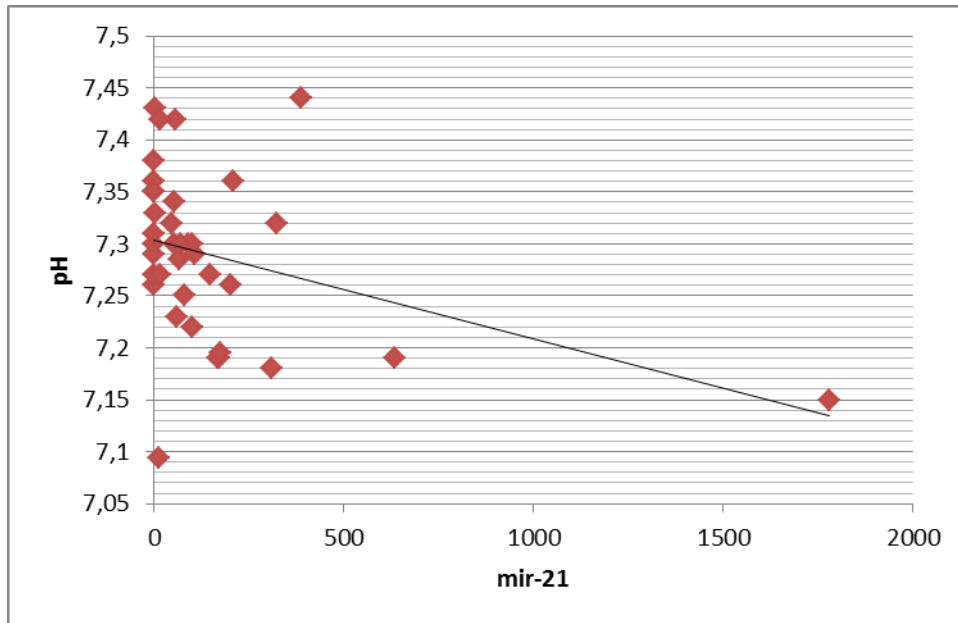


Рис. 7.8. Кореляція рівня mir-21 і рН пуповинної крові новонароджених

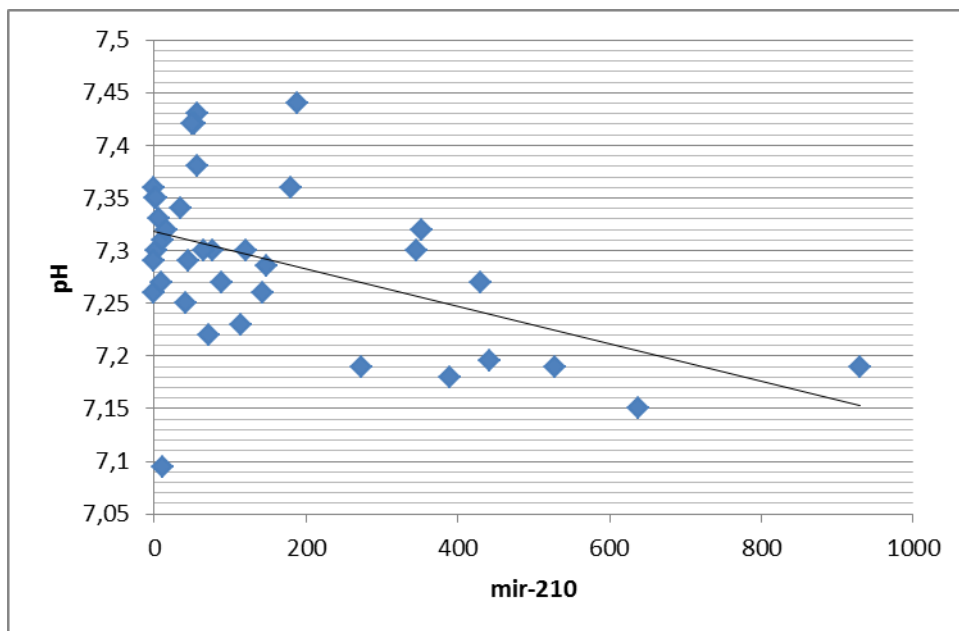


Рис. 7.9. Кореляція рівня mir-210 і рН пуповинної крові новонароджених

Отримані результати свідчать про низьку кореляцію рівня miR-210 ($r=0,2225$) і miR-21 ($r=0,1326$) і рН пуповинної крові новонароджених.

рН - один з основних параметрів кислотно-лужного стану крові. Вперше було запропоновано в ролі маркера перенесеного гіпоксичного стресу плодом під час пологів James зі співавторами ще в 1958 році, але до цих пір використовується для контролю показників життєдіяльності плода та новонародженого, безпосередньо відображаючи ступінь його гіпоксії / асфіксії [294]. рН пуповинної крові є досить чутливим показником, моніторинг якого досить легко проводити. Але його концентрація не відображає ступінь і рівень органічних уражень клітин і тканин.

Стресові стероїди, згідно описаного в літературі геномного шляху впливу на клітину, після з'єднання з агоністом утворюють рецепторний комплекс, який переноситься в ядро і реалізує дію глюкокортикоїдів за рахунок конформаційних змін в рецепторі і його дисоціації з белоксвязиваючого комплексу. Комплекс димера рецептора зі стероїдів зв'язується в ядрі з гормон - відповідальним елементом в ДНК і ініціює транскрипцію гена. Після трансляції відповідної тРНК синтезується специфічний білок, який і викликає гормон-індуковані зміни в клітинах - їх мембранах, метаболізмі, гомеостазі. Геномні ефекти глюкокортикоїдів реалізуються через годину-дві [310, 342].

Епігенетичні ефекти, які забезпечують мікроРНК, не змінюють структуру ДНК. Вони змінюють активність генів. Ці процеси в даний час знаходяться на етапі вивчення, і можуть відбуватися з більш високою швидкістю.

Обрані для дослідження мікроРНК (miR-210 і miR-21) є справжніми гіпоксичними мікроРНК. Їх дисрегуляція визначає ускладнений перебіг вагітності [198, 331, 339, 348], тому вся доступна література представляє результати їх визначення в крові матері. Але визначення даних гіпоксичних мікроРНК безпосередньо в пуповинній крові у новонародженого і їх ролі у виникненні патології, на момент проведення даного дослідження не було опубліковано.

Kiernan E.A., Smith S.M., Mitchell G.S. et al., (2016) обговорюють можливу роль дисрегуляції експресії мікро РНК в мікроглії та інших клітинах ЦНС при

хронічній інтермітуючій гіпоксії [243]. Оскільки одним з основних органів-мішеней перенесеної гіпоксії / асфіксії є головний мозок, і в подальшому можуть мати місце неврологічні розлади у кожній трьохсотій дитини, аж до церебрального паралічу [170, 184, 197], мікроРНК можуть відображати ступінь органічних уражень плода. МікроРНК є доступними для визначення в біологічних рідинах.

Гіпоксичні мікроРНК не є тканиноспецифічними і можуть виділятися при патологічних процесах в плаценті, міокарді та інших тканинах як реакція на низький вміст O₂. Це їх властивість використовується для комплексної оцінки фето-плацентарного комплексу при різних ускладненнях вагітності. Whitehead C.L. і Tong S. (2014 року) виявили високу кореляцію між рівнем mir-210 і mir-21 в крові матері і рівнем гіпоксії внутрішньоутробного плода [175].

Проведене дослідження показує протилежноспрямовану динаміку рівня рН пуповинної крові плода і рівня гіпоксичних мікроРНК, але з низьким коефіцієнтом кореляції. Можна зробити висновок, що це є наслідком того, що рівень ацидозу більше дозволяє оцінити гостру гіпоксію, а мікроРНК відображають пролонговані стани хронічної гіпоксії, для їх дисрегуляції потрібна більша часова експозиція.

МікроРНК є абсолютно новими молекулами, які, на сьогоднішній день знаходяться на етапі вивчення. Всі отримані результати їх досліджень з різних країн збираються до єдиної світової бази miRbase для того, щоб потім робити узагальнюючі висновки. При реферуванні доступної літератури ми не знайшли інформації щодо швидкості їх синтезу, накопичення і виділення в кровоносне русло. Тому для відповіді на поставлені питання, можливо, необхідно продовжувати проводити подальший моніторинг гіпоксичних мікроРНК в динаміці після народження дитини з зіставленням отриманих результатів та клінічної картини у більшій вибірці пацієнтів.

Таким чином, визначення мікроРНК mir-210 і mir-21 є потенційно важливим напрямком клінічної практики в ролі можливих маркерів перенесеної

гіпоксії, а також її ступеня і наслідків. Але на даному етапі їх не можна рекомендувати в якості маркера гострих гіпоксичних станів.

Резюме. Рівень тривожності при вагітності корелює з рівнем гіпоксичних мікро-РНК.

Ступінь епігенетичних порушень в фето-плацентарному комплексі відображається високим рівнем кореляції мікроРНК 21 і 210 в пуповинній крові з масою плода. Це може свідчити про плацентарну дисфункцію, що є ключовим в плані результату завершення вагітності і подальшого прогнозу для дитини. Відсутність кореляції між масою плода і рівнем гіпоксичних мікроРНК в материнській крові свідчить про низьку прогностичну цінність даного дослідження, особливо при ЗРП.

Визначення гіпоксичних мікроРНК в пуповинній крові плода як маркера пологового стресу показує протилежноспрямовану динаміку рівня рН пуповинної крові плода і рівня гіпоксичних мікроРНК, але з низьким коефіцієнтом кореляції. Ми вважаємо, що це є наслідком того, що рівень ацидозу більше дозволяє оцінити гостру гіпоксію, а мікроРНК відображають пролонговані стани. Але з іншого боку, дане дослідження дає відповіді на певні патогенетичні питання: органічні порушення, як реакція дезадаптації на стрес, ведуть до зміни епігенетичної регуляції клітин, що надалі може реалізуватись у виникненні програмованої перинатальної патології.

Матеріали розділу опубліковані в роботах автора:

1. Zhuk S., Shchurevska O. MicroRNA-21.-210-modern stress markers in pregnant women. *Reproductive Health. Eastern Europe*. 2016. №5. p. 29–35.
2. Zhuk S., Shchurevska O. MicroRNA as biomarkers in prediction of fetal and pregnancy complications. *Reproductive Health. Eastern Europe*. 2017. №1. p. 74–82.
3. Zhuk S., Shchurevska O. A study of microRNA-21 and microRNA in umbilical blood as potential biological markers of fetal distress. *Reproductive Health. Eastern Europe*. 2018. №6. p. 832–837.

4. Shchurevska O., Zhuk S. Assessment of correlation between miRNAs-21-3p and -210-3p expression in maternal and umbilical cord plasma to the fetal weight at birth. *Wiadomości Lekarskie*. 2021. Vol. XXXIV .№.2 p.236-240.

5. Жук С.І. Щуревська О.Д. Кондратюк В.К, винахідники; патентовласники. Спосіб діагностики компенсаторних можливостей плода у відповідь на стрес матері: пат.126331 Україна: А61В 5/16, G01N 33/49/. u201801451; заявл.14.02.2018; опубл.11.06.2018; бюл.№11

РОЗДІЛ 8

ДОСЛІДЖЕННЯ ПСИХОНЕЙРОІМУНОЛОГІЧНИХ МЕХАНІЗМІВ ПРОГРАМУВАННЯ УСКЛАДНЕНЬ У ПЛОДА ТА НОВОНАРОДЖЕНОГО

8.1. Стан імунної системи вагітних в умовах соціальних стресів

Загальновідомим є той факт, що стрес може мати прямий вплив на стан імунної системи, з наступними системними і практично непрогнозованими наслідками. Це визначає надзвичайну актуальність даної проблеми. В сучасній медицині навіть сформувався її новий напрямок— психонейроімунологія, досягнення якої використовуються лікарями всіх спеціальностей.

Поряд з цим в акушерській практиці таких досліджень порівняно небагато і їх результати іноді суперечливі. Це пов'язано з тими особливостями фізіологічних змін періоду гестації, які відбуваються на всіх рівнях і системах організму: психологічному, ендокринному і імунному.

Зокрема, навіть в нормі будь-яка вагітність сама по собі є нормативним (адаптивним) стресором для будь-якої жінки. Він викликає перебудову її психологічного статусу відповідно до потреб кожного триместру вагітності і підготовки до пологів. Також певні зміни відбуваються в нейроендокринній і імунній системах. Загальновідомою особливістю періоду гестації є фізіологічна імуносупресія, яка, з одного боку, спрямована на захист внутрішньоутробного плода, проте, з іншого боку, робить вразливим материнський організм до дії патогенів. Всі ці три системи під час вагітності тісно взаємопов'язані. Тому дисбаланс будь-якої із вказаних ланок призводить до загальної дисрегуляції системи і виникнення патологічних станів [138].

Стресові розлади зумовлені багатокомпонентними механізмами, в тому числі і за рахунок залучення нейроімунологічних механізмів, які, на сьогоднішній день, вважаються одними з провідних, але наявні результати досліджень є досить протирічними. Це пов'язано як з різними методологічними підходами, так і можливою неспецифічністю загального адаптаційного синдрому.

Саме тому було проведено дослідження можливої ролі впливу стресорних факторів на функцію імунної системи у вагітних жінок і їх можливої ролі у виникненні ускладнень гестації.

78 вагітним в III триместрі вагітності, з них 42 вагітні жінки-вимушені переселенки з Луганської і Донецької областей (1 група), і 36 вагітних жінок з фізіологічним перебігом вагітності (2 група), було проведено імунологічні дослідження: популяційний і субпопуляційний склад лімфоцитів крові за допомогою методу непрямой імуофлуоресценції з використанням моноклональних антитіл CD3 +, CD4 +, CD8 +, обчисленням імунорегуляторного індексу CD4 + / CD8 +, CD20 + і CD16 +. Функціональну активність лімфоцитів визначали за такими показниками: проліферативна активність ліфоцитів, фагоцитарна активність лімфоцитів, активність мієлопероксидази нейтрофілів, адгезивна активність нейтрофілів і визначення ЦІК.

Як соціальні стресові фактори, так і ускладнений перебіг вагітності, можуть взаємообумовлювати і потенціювати дію один одного, запускаючи хибне коло розладів на всіх рівнях, при яких досить важко встановити і розірвати провідні патогенетичні ланки. Проте одним з головних патогенетичних механізмів є імунологічний.

Як зазначає Дегтяренко Т.В., 2015р., регуляторні механізми індивідуальної стрес-реактивності за своєю природою є саме психофізіологічними, і її ініціація є психогенною, а тому незалежно від виду стресора тільки виникнення збудження в нейроструктурах емоційного мозку та суто індивідуалізована інтерпретація інформаційних сигналів в неокортексі детермінують розгортання загального адаптаційного синдрому з подальшим залученням системи імуномодуляції [35].

Оцінивши імунологічні показники периферійної крові, ми виявили певні відмінності між двома досліджуваними групами (таблиця 8.1).

Відповідно отриманих нами даних, у вагітних обох груп мали місце зміни імунограми, які характеризувались певними особливостями у кожній групі. Зокрема, у вагітних 1 групи (вимушені переселенки), визначалась загальна лімфопенія і суттєве зростання рівню циркулюючих імунних комплексів (ЦІК).

Такі показники свідчать про стан вираженого пригнічення імунітету (лімфопенія), ускладненого перебігу вагітності, схильністю до інфекційно-запальних процесів, тяжчого перебігу і тривалої реконвалесценції [52].

Таблиця 8.1

Імунологічні показники периферійної крові вагітних обстежених груп

Показники	значення	1 група, n=42	2 група, n=36	Референтні значення
Лімфоцити	%	20,15±5,3*	24,5±5,7	28-34
	абс.величин $a \cdot 10^9$	1,5±0,4	1,6±0,4	2,0±0,24
Т-лімфоцити (CD3+)	%	71,9±7,8	76,03±6,1	68,39±1,10
	абс.величин $a \cdot 10^9$	1,2±0,3	1,2±0,3	1,15±0,38
Т-лімфоцити (CD4+)	%	45,2±6,2	46,7±9,2**	36,35±4,96
	абс.величин $a \cdot 10^9$	0,75±0,2	0,7±0,2	0,44±0,05
Т-лімфоцити (CD8+)	%	23,9±4,6	29,57±7,2**	24,61±2,91
	абс.величин $a \cdot 10^9$	0,45±0,18	0,52±0,27	0,37±0,03
Імуно- регуляторний індекс		1,8±0,67	1,74±0,96	1,47±0,2
В-лімфоцити (CD20+)	%	11,26±4,4	11,8±3,2	11,71±2,67
	абс.величин $a \cdot 10^9$	0,2±0,15	0,2±0,16	0,24±0,03

Продовження таблиці 8.1

НК-клітини (CD16+)	%	15,38±3,98	17,32±4,3**	12,97±4,57
	абс.величин $a \cdot 10^9$	0,24±0,8	0,28±0,09	0,25±0,04
Проліферативна активність лімфоцитів (РБТЛ), Спонтанна проліферація	%	3,85±2,26	5,42±2,5**	0-2
Фагоцитарна активність нейтрофілів (НСТ-тест) Спонтанна	у.о.	262,43±27,1	263,29±27,9	255,5±8,2
Активність мієлопероксидази нейтрофілів спонтанна	у.о.	15,53±5,01	15,23±4,7	18-23
Адгезивна активність нейтрофілів	%	41,13±10,0	38,10±9,6	35-55
Циркулюючі імунні комплекси (ЦК)	%	137,5±45,4*	121,67±25,9**	70-80

Примітка: *- $p_{1-3} < 0,05$, ** - $p_{2-3} < 0,05$

Стрес, згідно концепції Ганса Сельє, має 3 стадії: напруження захисних механізмів, адаптації і виснаження. Тобто, внаслідок тривалої або надсильної дії стресора виникає кортизол-індукована декомпенсація психонейроендокринної

системи з наступним пригніченням активності імунної системи, що відповідає структурі ускладнень вагітності у жінок цієї групи.

ЦіК - комплекси, що складаються з антигену, антитіл і пов'язаних з ними компонентів комплементу C3, C4, C1q. У нормі імунні комплекси, що утворилися в кровотоці, фагоцитуються і руйнуються фагоцитами і печінкою. Але при зростанні їх кількості (майже вдвічі перевищення нормативних показників), вони можуть відкладатися в тканинах, найчастіше, ендотелії кровоносних судин, ниркових клубочках і кірковому шарі нирок [119]. Це викликає активацію комплементу, локальне запалення і може бути тригером імуноопосередкованої патології, зокрема пізніх гестозів. Так, у вагітних даної групи частота преєклампсії не тільки суттєво перевищувала показники групи порівняння, але й характеризувалась наявністю атипичного перебігу і проявами рідкісних важких форм, зокрема еклампсії і ін.

Органом-мішенню для ЦіК є також плацента, яка не тільки виконує роль бар'єра від екзогенної інфекції, але й виступає як орган імунного захисту. У випадках порушення бар'єрної функції можлива не тільки дисемінація збудника в плід і розвиток внутрішньоутробної інфекції, але й розвиток інших патологічних станів плода й немовляти, пов'язаних із підвищеною антигенною стимуляцією [65, 123, 211].

У виникненні патології плода надзвичайно велику роль відіграє материнський стресовий гормон - кортизол, який шляхом безпосереднього трансферу проникає через плаценту і моделює його ріст, розвиток [216, 243, 306]. Але, викликана стресом імунна дисрегуляція під час вагітності має унікальні наслідки для здоров'я плода і у подальшому, які характеризуються не тільки ризиком розвитку порушень імунної функції у новонароджених, з підвищеною чутливістю до інфекційно-запальних процесів, а і слабшою реакцією на вакцинацію в підлітковому віці, розвитком метаболічних, когнітивних і нейроповедінкових порушень [218, 227, 230, 235, 271].

У вагітних 2 групи кількість лімфоцитів знаходилась в межах нормативних показників, проте визначалась активація числа Т-клітин (CD4 +, CD8 +, CD16+), а

також їх функціональної активності (РБТЛ), що свідчило про активацію стану Т-клітинної ланки імунітету. Рівень ЦК також дещо перевищував нормативні показники. Такі показники відповідали фазі напруженої адаптації імунної системи зі збереженням її функціональної активності, що чітко відображалось в меншій частоті і структурі ускладнень вагітності.

Провести чіткі паралелі між лабораторними показниками стану імунологічних механізмів захисту чи агресії у вагітних і конкретною патологією практично неможливо, в зв'язку з їх неспецифічністю, а також надзвичайною мінливістю і лабільністю. Проте все ж таки можна зробити висновки про імуносупресивну роль психосоціальних факторів у жінок вимушених переселенок. Це робить їх групою ризику ускладнень гестації, а також більшої чутливості до інфекційних агентів з подальшим високим ризиком розвитку і генералізації інфекційно-запальних процесів.

8.2. Дослідження рівня нейроантитіл у вагітних в умовах соціальних стресів

Як ми зазначали вище, стан стресу, з психологічної точки зору, являє собою специфічну форму відображення людиною екстремальної ситуації і відповідну модель поведінки, як реакція на нього, його сприйняття. Проте, стрес викликає не тільки поведінкові реакції у людини, а й викликає спочатку певні функціональні розлади, а надалі органічні пошкодження організму. Серед патогенетичних механізмів органічної патології і ускладнень вагітності припускають багато авторів відзначають можливу роль аутоімунних процесів [92, 119, 122, 128]. Але ступінь враження (пошкодження) центральної нервової системи проте при стресовій вагітності практично не досліджувалось. Практично немає робіт, які б вивчали взаємозв'язки під час вагітності біомаркерів ушкодження нервової тканини (аутоантитіла до основного білка мієліну, білка S-100, нейроспецифічної енолази та загального людського антигену), зокрема в аспекті стресів і емоційних реакцій вагітної жінки. Тому було провели їх визначення у 75 вагітних в III

триместрі вагітності, і проаналізували залежність їх рівня від рівня стресу (таблиця 8.2.).

Таблиця 8.2.1.

Рівень нейроаутоантитіл до мозкових антигенів залежно від рівня тривожності у вагітних обстежених груп

Група	Аутоантитіла до мозкових антигенів			
	Загальний білок мієліну	Білок S-100	Нейроспецифічна енолаза	Загальний людський мозковий антиген
1с (низький рівень РТ), n=27	28,0±3,95	10,61±1,4	25,38±1,94	29,06±2,6
1b (середній рівень РТ), n=26	28,92±5,28	10,32±1,45	25,9±2,43	29,97±2,9
1а (високий рівень РТ), n=22	29,7±2,4	10,63±2,45	26,3±2,52	30,2±2,7
референтні значення	26,05±1,50	12,60±0,25	23,10±0,35	29,00±1,50

Примітка. Достовірність $p > 0,05$.

Експресія в межах нервової тканини, в нормі практично виключає їх наявність в периферійній крові і свідчить про патологію ЦНС і гематоенцефалічного бар'єру. За даними літератури [119, 122]:

- загальний білок мієліну (ЗБМ)-один з головних білкових компонентів мієліну центральної нервової системи (ЦНС), який становить близько 30% протеїнів в мієліні. Всі відкриті властивості ЗБМ дозволяють зв'язати порушення

його метаболізму з розвитком демієлінізуючого процесу. Тому найчастіше його визначення проводили у хворих з розсіяним склерозом. Оскільки деструкція білої речовини мозку супроводжується виходом цього білка з пошкодженої тканини, його підвищений рівень є індикатором вираженості патологічного процесу [42, 128];

- білок S-100-є специфічним білком астроцитарної глії, що здатен зв'язувати Ca^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} . Він залучений в різноманітні процеси: скорочення, рухливість, клітинний ріст і диференціація, прогресія клітинного циклу, транскрипція, клітинна організація мембран і динаміка цитоскелету, захист від оксидативного пошкодження клітини, фосфорилування, секреція. Вважається, бщо білок S100 виконує, як внутрішньоклітинні, так і позаклітинні функції, а деякі з них секретуються і діють подібно цитокінам. Він виконує трофічні функції для нейронів, приймає участь в становленні основних форм вродженої поведінки, механізмах пам'яті і навчання. Також є маркером пошкодження мозку [42, 128, 211]. Використовується як для моніторингу, так і контролю за перебігом захворювання;

- нейроспецифічна енолаза (NSE)-гліколітичний нейроспецифічний ізофермент енолази, який присутній в клітинах нейроендокринного походження, нейронах головного мозку, периферичної нервової системи, еритроцитах та тромбоцитах, тому цей маркер може бути підвищеним при багатьох патологічних станах: дрібноклітинному раку легенів, нейро-ендокринних пухлинах, нейробластомі і ін. Але найчастіше зростає при швидкому руйнуванні нейронів, що використовується в діагностиці і оцінці прогнозу пошкоджень нервової системи різноманітного генезу (травматичного, ішемічного і ін.) [42, 92].

- загальний людський мозковий антиген (ЗМА)-також в цілому характеризує ступінь пошкодження ЦНС.

Незважаючи на відсутність статистично достовірної різниці між групами показників, отримані нами дані характеризують закономірну тенденцію зростання показників нейроантитіл до ЗБМ, НСЛ і ЗМА залежно від рівня тривожності: найвищий рівень в групі з високою тривожністю і найнижчий-в групі з низькою.

Звертає на себе увагу практично однаковий рівень у всіх групах антитіл до білка S-100, який значно нижчий, у порівнянні з контрольним значенням, що свідчить про збереження нейротрофічної функції.

При реферуванні літератури, ми знайшли одиничні статті про значення нейроантитіл в акушерській та перинатальній патології. Зокрема, Левченко В.Г. зі співавт.(2010р.), показали роль антитіл до основного білка мієліну в патогенезі гестозу і його прогностичну цінність в оцінці ступеня тяжкості і ризику еклампсії [122].

Gazzolo D. (2002р.) описує кореляцію між рівнем антитіл до білка S-100 і ступенем плацентарної дисфункції, зокрема ризиком народження плодів з затримкою внутрішньоутробного розвитку [213].

Т.В. Дегтяренко (2012р.) виявлено стійкі підвищені рівні антитіл до білка S-100 у вагітних з нейротропними-інфекціями в якості провідного механізму ураження нейроструктур мозку плода в антенатальний період, що веде до вродженої патології ЦНС, а надалі до затримки психічного розвитку дитини [34].

Більшість закордонних публікацій доводять значення високих рівнів нейроантитіл під час вагітності в розвитку перинатальної патології і віддалених наслідків у формуванні психо-неврологічної патології у дітей в старшому віці, що отримало назву, так званого, «материнського ефекту» [102, 151, 218, 226].

Материнські антитіла виявляються в крові плода вже з 13 тижнів вагітності. Після 30-го тижня вагітності, концентрація їх в крові плода становить приблизно 50% від циркулюючих рівнів у матері. Нейро-гемато-енцефалічний бар'єр, що активно розвивається, є вразливим до дії материнських антитіл, які можуть знаходитись в його руслі до 6 місяців після народження, що визначає їх роль у виникненні нейропатології [151, 218].

Вони можуть мати як захисну, так і руйнівну функцію. Зокрема, описана роль материнських нейроаутоантитіл в розвитку аутизму - особливо важкого розладу нервової системи людини. Більшість пацієнтів з аутичними розладами (АР) мають серйозні довічні порушення в соціальному та мовному функціонуванні, що викликає необхідність значних економічних витрат держави

на їх соціальну адаптацію і позитивну підтримку. Етіологія аутизму на сьогодні описується як поєднання генетичної гетерогенності з аутоімунними процесами. Описана роль кількох комбінацій аутонейроантитіл в патогенезі АР, і саме в цьому напрямку проводиться пошук тест-систем і ліків проти цієї недуги, так званих «блокаторів антитіл» [123, 237, 245].

Основні прояви аутистичного спектру з'являються між 2 і 5 роками життя, тобто ми не можемо в нашому дослідженні підтвердити чи заперечити вищезначене, але, враховуючи отримані нами результати, ми вважаємо за доцільне віднести жінок з високим рівнем тривожності під час вагітності до групи ризику по розвитку цієї патології.

Активність НСЕ при народженні позитивно коригує з вираженістю клінічних проявів шизотипічного діатезу у дітей із груп високого ризику, і розвитком шизофренічного процесу, що забезпечує генералізацію імунної відповіді як на рівні вродженого імунітету, так і набутого через зростання рівня аутоантитіл до нейроспецифічних антигенів- неврального фактору росту та загального білка мієліна (ЗБМ) [123].

Частота жінок, які мали підвищені показники тих чи інших нейроантитіл досягала 68% і, закономірно, була більшою в групі з високим рівнем тривожності, що свідчить про пошкодження гематоенцефалічного бар'єру і структур ЦНС (рис. 8.1).

Високі рівні нейроантитіл у вагітних і їх здатність до вільного проходження через плаценту, може свідчити про високий ризик нейрозапальних змін гліальних структур плода, що потребує їх скринінгу після народження.

Перинатальні пошкодження головного мозку плода можуть бути обумовлені генетичними, перинатальними інфекційними, травматичними, токсичними і іншими чинниками. Їх реалізація відбувається шляхом активації нейроімунних механізмів. Наявність ознак зміненого неспецифічного імунітету у вагітних з високим рівнем стресу (ЦІК, лімфопенія), активація набутого імунітету у вигляді специфічних нейроімунних реакцій є несприятливими факторами, які створюють передумови для антенатального порушення ЦНС у

внутрішньоутробної дитини. Будь-який зрив компенсаторних можливостей їх організму на етапі пологів і в постнатальний період може викликати дезадаптацію їхнього здоров'я з формуванням нейропатології або соціально-поведінкових порушень.

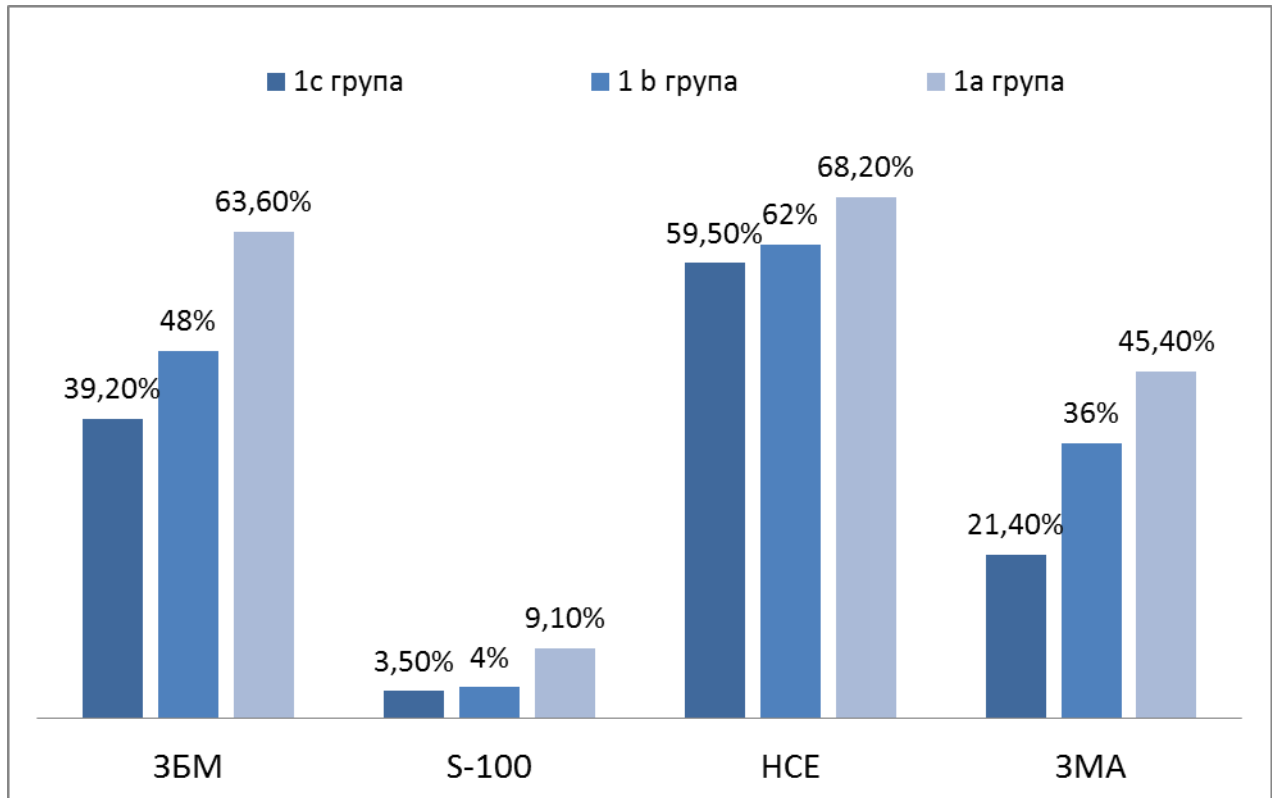


Рис. 8.1. Структура нейроантитіл в залежності від рівня тривожності вагітних.

Резюме. Таким чином, згідно отриманих даних, можна припускати органічну природу змін в ЦНС вагітних при високому рівні стресу, який надалі може реалізуватися в психо-неврологічній патології, що необхідно враховувати в роботі з цими пацієнтками.

Також доцільно виділяти вагітних з високим рівнем тривожності в групу ризику по можливій патології у їх дітей, зокрема в аспекті віддалених нервово-психічних розладів.

Матеріали розділу опубліковані автором в наступних роботах:

1. Жук С.І., Щуревська О.Д. Психологічний статус вагітних і рівень автоантитіл до нейроантигенів у III триместрі вагітності. 2016. №4. С.67-70.
2. Жук С.І., Щуревська О.Д. Нейроімунологія стресової вагітності. Здоровье женщины. 2020. №5-6. С.58- 62.
3. Щуревська О.Д. Патогенетичні аспекти ускладнень вагітності у жінок-вимушених переселенок. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки» (10-11 травня 2018р., Вінниця)-В., 2018.-с.35-38

РОЗДІЛ 9

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ МЕДИКО-ПСИХОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ У ВАГІТНИХ В УМОВАХ СОЦІАЛЬНИХ СТРЕСІВ

9.1. Алгоритм медико-психологічної корекції вагітних в умовах соціальних стресів

На сьогоднішній день напрацьовано величезний матеріал щодо особливостей роботи з вимушено переселеними особами [26, 39, 56, 59, 64, 100, 103, 163, 186, 199, 207, 297]. Дж.Беррі описано навіть стадійність процесу пристосування до нового місця: контакт, конфлікт і адаптація до інших умов проживання (інтеграція, асиміляція, сепаратизм, маргіналізація), яка має чіткі хронологічні критерії [158]. Не тільки безпосередньо мігранти, а й навіть їх потомство можуть тривало переживати наслідки цих подій. Тому розроблено психокорекційну методику роботи з ними Everstine D. і Everstine L., яка передбачає такі етапи:

- 1) стабілізацію психологічного стану;
- 2) повторне переживання травматичних подій та емоцій;
- 3) осмислення пережитого та підведення «філософської бази», яка дозволяє інтегрувати травматичний досвід і адаптуватись [204].

Відповідно вищевказаних критеріїв група пацієнток, з якою ми проводили роботу, знаходилась на перших стадіях адаптації до нового місця проживання. Крім того, вони мали особливості психологічного статусу, пов'язаного з переживанням свого нового стану-вагітності, який має свої хронологічні рамки, є динамічним, також проходить певні етапи у формуванні материнської сфери. Тому загальноприйняті методи психокорекції не були прийнятними у даної групи пацієнток.

Провівши аналіз результатів анкетування, оцінки тестів психологічного скринінгу, особливостей материнської сфери обстежених вагітних, нами було розроблено алгоритм роботи з ними. Він включав не тільки психологічну складову, а й організаційну.

Основні його складові:

1. Організаційна. Майже кожна друга з опитаних жінок була незадоволена якістю і доступністю медичної допомоги. Підґрунтям для цього міг стати інформаційний вакуум і необлаштованість побуту, в які потрапляли жінки після ато свого переїзду. Враховуючи важливу роль глобальних мереж в нашому житті, вся необхідна інформація щодо надання допомоги жінкам-переселенкам була у відкритому доступі. Крім того, згідно наказу ДОЗ м.Києва, КМПБ №2 став надавати допомогу жінкам-вимушеним переселенкам і дружинам воїнів АТО, тому було налагоджено взаємозв'язок з амбулаторними і соціальними службами з даного питання, які теж надавали відповідну інформацію і проводили їх координацію. Медичний персонал пологового будинку регулярно проходив тренінги щодо основ комунікації, консультування і комплаєнсу пацієнтів.

2. Консультативна. Після ідентифікації жінок групи ризику, з ними проводилась бесіда, в якій обговорювались можливі ризики, індивідуальний план ведення, кратність візитів, проведення додаткових досліджень, скринінгу їхнього психологічного стану, необхідність додаткових консультацій і роботи з психологом. Тривалість прийомів не була фіксованою.

3. Психологічна корекція з урахуванням виявлених відхилень. Вона була розроблена з урахуванням отриманих результатів скринінгу у вагітних-переселенок і направлена на стабілізацію їх емоційних переживань, соціально-психологічну адаптацію до зміни місця проживання і обставин, зниження рівня тривоги і релаксацію, формування позитивного настрою на майбутнє материнство, мобілізацію власних ресурсів подолання стресу.

Згідно результатів проведеного дослідження для обстежених жінок були типовими види психологічного захисту, які належать до найбільш примітивних і характерні для емоційно і особистісно незрілих осіб. Тому за основу були взяті тілесно-орієнтовані методики (релаксація, медитація, візуалізація, арт-терапія і ін.), які дозволяють відкоригувати проблему за допомогою символічно-образного рівня без занурення в її інтелектуальний аналіз.

Комплексність програми полягала в наступному: всі методи могли поєднуватись один з одним, були послідовними, системними, безпечними, доступними, підібраними з акцентом на відпрацювання індивідуально виявлених відхилень.

9.2. Вплив медико-психологічної корекції вагітних в умовах соціальних стресів на психоемоційний стан вагітних, що проживають в умовах соціальних стресів.

З метою контролю ефективності запропонованих заходів було проведено моніторинг психоемоційного стану у жінок-вимушених переселенок 1 і 3 груп, з яких 1 група не проходила психокорекційні заходи, а 3 група- проходила.

При цьому порівнювались результати дослідження рівня особистісної (рис. 9.1.) і реактивної тривожності у вагітних обох досліджуваних груп - переселенок в II і III триместрах вагітності (доношена вагітність), які встановили дещо різнонаправлену динаміку показників. У вагітних I групи спостерігалось зростання високої і середньої особистісної тривожності, а також високої реактивної (в 1,7 рази) і низької реактивної тривожності (в 1,6 рази).

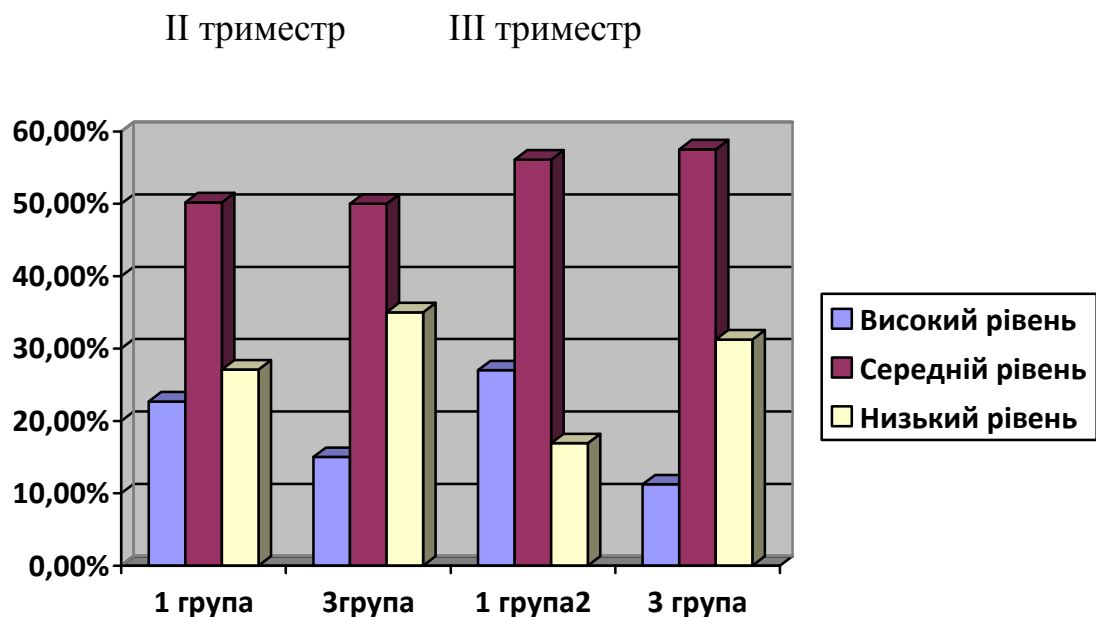


Рис. 9.1. Рівень особистісної тривожності в групах вагітних-переселенок в динаміці вагітності.

Такі показники свідчать про наростання переживань вагітних жінок в кінці вагітності не тільки в зв'язку з очікуваннями майбутніх пологів і непрогнозованістю їх результату, а й переживаннями пов'язаними з комплексом невирішених соціальних питань і можливим виникненням додаткових. Динаміка показників особистісної тривожності може бути наслідком соматизації проблем, перенесеної великої кількості ускладнень вагітності, які прогностично можуть реалізувати себе в пологах.

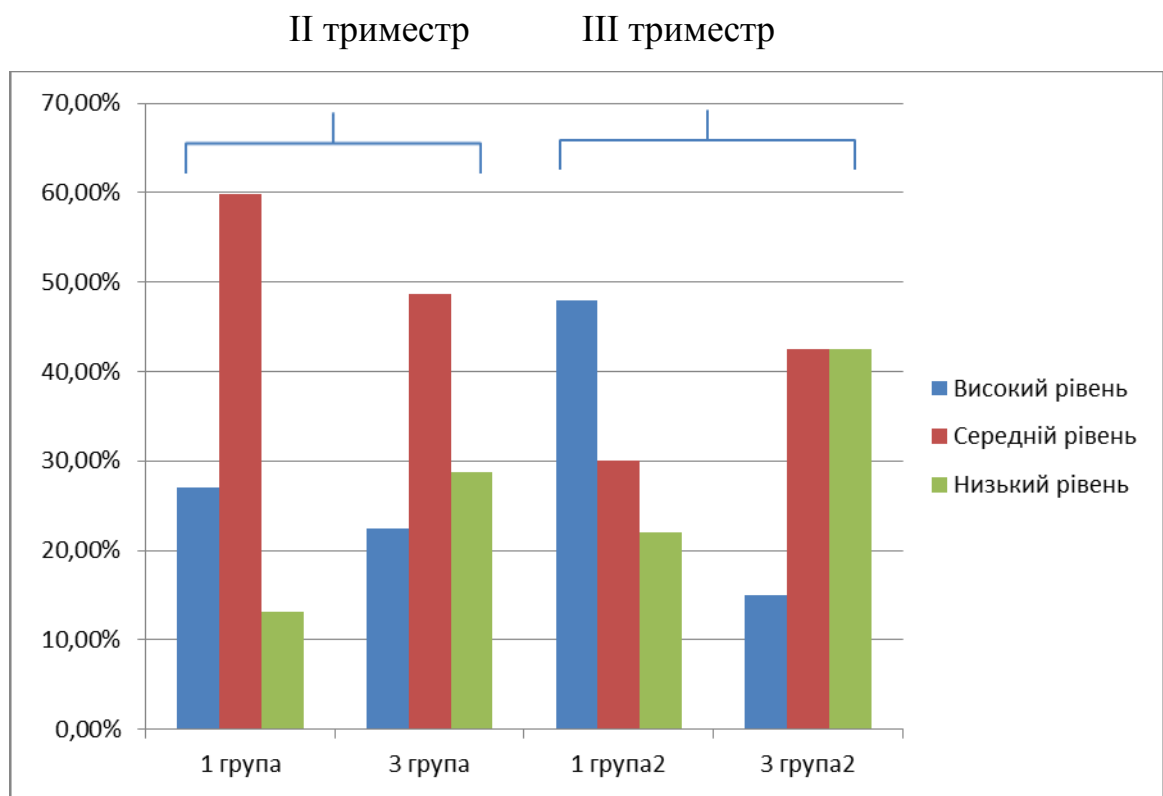


Рис 9.2. Рівень реактивної тривожності в групах вагітних-переселенок при доношеній вагітності.

Показники особистісної і реактивної тривожності у вагітних-переселенок, які проходили психокорекцію, показували однонаправлені результати: зниження реактивної і особистісної тривожності і наростання середньої і низької тривожності. Наростання рівня тривожності, переважно за рахунок середньої і низької (в 1,5 рази) свідчить стабілізацію переживань даної групи жінок перед пологами і концентрацію на підготовці до даної події. Стан помірної тривоги перед пологами є нормальним для будь-якої вагітної, оскільки це є серйозна

стресова подія. Вона є захисною і корисною для неї, показуючи, що в умовах майбутньої зміни життєвих подій ця жінка готова активно працювати для з метою пристосування до них.

Зростання рівня жінок в 3 групі з низьким рівнем тривожності при доношеній вагітності може мати різне пояснення: як захисна реакція організму перед пологами по відношенню до проблем, що мали місце, так і стан абсолютного спокою, стабільний емоційний стан, що відповідає адаптації до існуючих проблем, їх подолання, готовність стати матір'ю.

Таблиця 9.1

Механізми психологічного захисту вагітних обстежуваних груп, $M \pm m$

	1 група	3 група
Витіснення	27,25±14,8	28,3±8,7
Регресія	32,34±10,78	29,4±11,6
Заміщення	19,17±7,9	19,5±12,11
Заперечення	62,12±15,4	62,3±11,1
Проекція	36,8±17,2	37,1±9,9
Компенсація	49,17±20,2	49,5±8,9
Гіперкомпенсація (реактивні утворення)	57,5±23,01	53,4±10,8
Раціоналізація (інтелектуалізація)	65,98±14,8	64,8±12,4

Примітка. Достовірність $p > 0,05$.

При аналізі механізмів психологічного захисту (шкала Келлермана-Плутчика-Конте), як і в розділі 4, нами не було виявлено суттєвої різниці за показниками: спостерігалась однонаправлена динаміка з переважанням заперечення (невизнання ситуацій, конфліктів, ігнорування фактів і реальності), раціоналізації (псевдопояснення з метою самовиправдання і підвищення власної цінності власних неприйнятних бажань і вчинків) і гіперкомпенсації (шляхом створення протилежно спрямованої реакції або імпульсу, активації експресивної поведінки-захисний прийом соматизації тривоги).

Згідно даних літератури, психологічний захист є механізмом, який дозволяє отримати лише відносне особисте благополуччя [88]. Структура показників, отриманих нами при дослідженні може свідчити про досить тривалий хронічний характер невирішених проблем у даної категорії пацієнток, з більш ранньою їх маніфестацією (дитячий і підлітковий вік). Тому на даному етапі обстежені пацієнтки не можуть вплинути на джерело негативних переживань, яке може бути досить глибоким і його неможливо усунути, активно впливаючи на ситуацію. Але з поточними, менш значними проблемами, вони здатні справитися.

Таблиця 9.2

Оцінка якості життя (sf-36) у жінок досліджуваних груп, $M \pm m$

	1 група,	3 група,
Фізичне функціонування	63,0±16,5	71,3±11,1
Рольове фізичне функціонування	23,07±6,7	39,2±4,7*
Біль	71,07±18,8	72,4±10,2
Загальне здоров'я	74,76±10,5	81,32±13,6
Життєздатність	69,6±15,3	82,2±11,2*
Соціальне функціонування	70,55±11,9	71,2±6,9
Рольове емоційне функціонування	64,09±7,5	80,2±12,4*
Психологічне здоров'я	77,8±12,0	78,5±9,8

Примітка. Достовірність* $p_{1-3} < 0,05$

При аналізі показників оцінки якості життя, у жінок 3 групи визначалась більш оптимістична характеристика власного здоров'я: висока життєздатність, рольове емоційне функціонування і психологічне здоров'я. Це свідчить про те, що вони відчували себе здоровими, повними сил та енергії, позитивно настроєними на майбутні пологи, готовими активно в них працювати. Занизькі бали за показником рольового фізичного функціонування є захисними і нормальними для передпологового періоду, коли потрібно зменшення фізичної активності жінки і її концентрація на пологах.

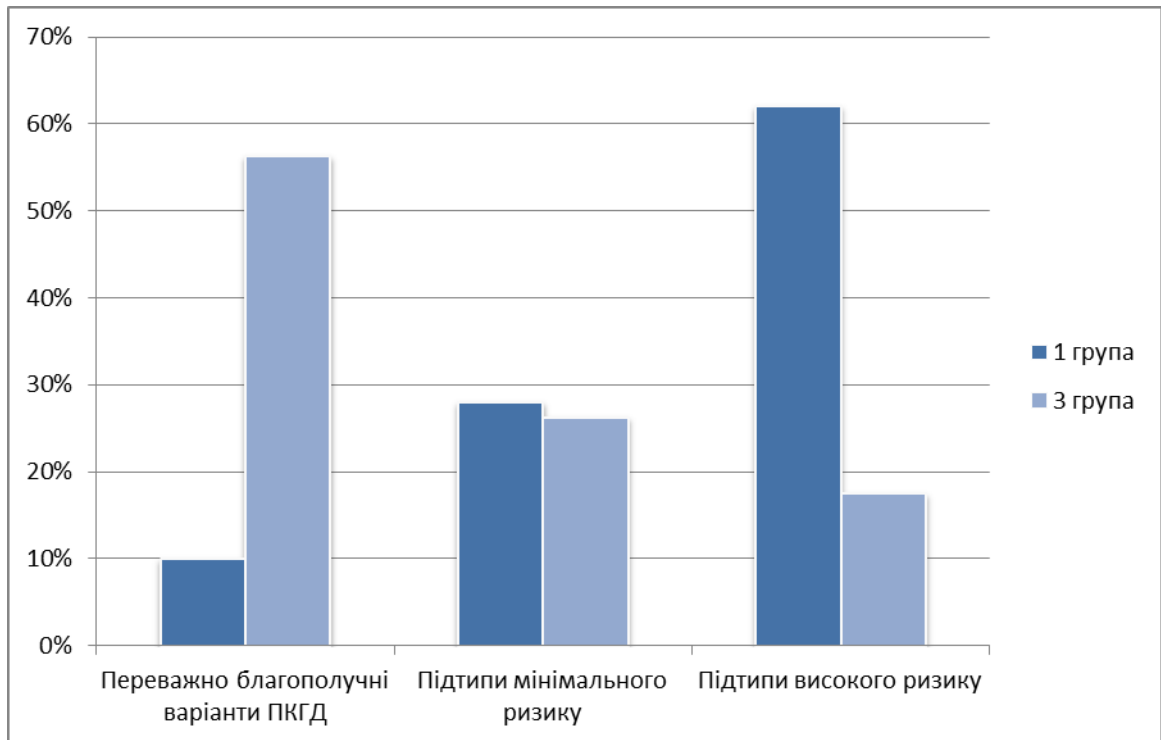


Рис. 9.3. Показники підтипів гестаційної домінанти в групах вагітних-переселенок перед пологами

Структура показників підтипів гестаційної домінанти в обох групах відповідає результатам дослідження рівня тривожності. У жінок, які пройшли курс психопрофілактики переважали показники благополучного або мінімально ризику. Це свідчить про сформованість материнської сфери в даній групі і домінанти пологів, що є критерієм правильної підготовки і готовності до них. Такі жінки були впевнені в своїх силах, були спокійними, мали впевненість в тому, що у них є підтримка близьких. Вони мали позитивний настрій на пологи, і тверду віру у те, що вони справляться з усіма проблемами і стануть гарною матір'ю, матір'ю-годувальницею.

Тобто у таких жінок встановлено стабілізацію емоційного фону і готовність до активних дій у випадку майбутнього стресу. Це є показником усвідомленої адаптації до стресової ситуації, стійким прагненням досягти поставленої мети. Така жінка відчуває свої сили не ізольовано від соціальних чинників, навпаки, вона отримує переконання, що оточуючий світ стає позитивним.

Тому, можна сказати, що жінки-вимушені переселенки, які отримали психокорекційну підготовку до пологів, переоцінюють соціальні фактори таким чином, що перестають сприймати оточуючий світ як ворожий. Такі зміни мають позитивне значення.

В обох групах практично не було чистих підтипів ГД. В групі жінок, які пройшли психопрофілактичну підготовку, присутні показники тривожного підтипу за рахунок тверджень, що стосуються їхнього відношення до майбутньої дитини. Але, оскільки у них не було депресивних підтипів, такі результати можна рахувати як середній рівень тривожності. Це, навпаки, може характеризувати їх як відповідальних майбутніх матерів, їх хвилювання в зв'язку з тим, що повинні будуть взяти на себе відповідальність за нове життя.

У жінок, які не пройшли психокорекційну підготовку, рівень благополучних підтипів був в 3,5 рази нижчий, а підтипів групи ризику – в 6,5 раз вищий. Це доводить їх психологічну неготовність до пологів і несформованість материнської сфери.

Резюме. Таким чином, запропонована методика психопрофілактичної корекції сприяє зниженню високого рівня як особистісної, так і реактивної тривожності (в 1,7 раз), зростання середньої і помірної тривожності у вагітних з високим рівнем психосоціального стресу.

Це свідчить про стабілізацію їх емоційної сфери, переосмислення свого відношення до оточуючих соціальних факторів і майбутніх пологів, сформованість правильної домінанти пологів.

9.3. Вплив медико-психологічної корекції вагітних в умовах соціальних стресів на перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду, стан внутрішньоутробного плода та новонародженого

Для клінічного підтвердження ефективності поставлених завдань ми провели аналіз впливу проведеної психокорекції на перебіг вагітності, пологів у вагітних-переселенок та стан їх новонароджених.

В попередніх розділах ми встановили основні ускладнення вагітності, в патогенезі яких великого значення набувають психосоціальні чинники (таблиця 9.3).

Таблиця 9.3

Структура ускладнень вагітності у вагітних-вимушених переселенок

Ускладнення	1 група		3 група	
	II, III триместр	Доношена вагітність	II, III триместр	Доношена вагітність
Анемія вагітних	49,3%	57,59%	51,25%	40%
Гестаційна гіпертензія	6,3%	6,3%	6,25%	6,25%
Прееклампсія	11,6%	10,6%	11,25%	8,75%
Важка прееклампсія, передчасне розродження	2,4%	-	-	-
Передчасні пологи	8,6%	-	3,7%	-
Кольпіти	38,6%	49,3%	40%	28,75%
Безсимптомна бактеріурія	19,3%	23,6%	23,75%	11,25%*
Гестаційний діабет	8,6%	9,2%	7,5%	8,75%
ЗРП/МГВП	11,1%	14,9%	11,25%	6,25%*

Примітка. Достовірність * $p_{1-2} < 0,05$.

При психологічному тестуванні було встановлено атипові реакції на стрес і неадекватні механізми психологічного захисту. В психоаналізі одним з механізмів психологічного захисту, при якому відкинуте переживання отримує соматичне відображення, називається соматизацією. Акушерські ускладнення теж багато авторів розглядають з точки зору психосоматичної медицини. [31, 77, 78]. Наявність факторів ризику, конституційна схильність і складні життєві обставини, в яких опинились вагітні-переселенки, призвели до їх емоційного афекту, вегетативної і психо-нейро-ендокринної дисрегуляції, імунних порушень і сприяли виникненню високої частоти ускладнень гестації.

Саме психічні процеси спочатку викликають функціональні, вегетативні реакції, а потім виникають фізичні симптоми хвороби. Тривожність є внутрішньопсихічною інтерпретацією вегетативних проявів з наступним формуванням патології. Гестози вагітних, гестаційний діабет, загроза переривання вагітності є саме тією патологією, в патогенезі якої доведена роль психосоматичних порушень. Але психологічний стан жінки, її поведінкові реакції можуть визначати маніфестацію, прогноз і ефективність корекції у випадку інфекційно-запальних захворювань, гестаційної анемії і діабету.

При аналізі динаміки структури даної патології протягом вагітності, звертає на себе увагу зниження на 1/3 частоти анемії вагітних, прееклампсії, і майже вдвічі кольпітів, безсимптомної бактеріурії.

Це є показником ефективності запропонованих заходів, які можна пояснити наступним чином: не можна запобігти дії психо-соціальних факторів, але можна вплинути на їх сприйняття вагітною жінкою. Також можна змінити її ставлення до її емоційного відображення відношення до себе оточуючих, провести гальмування внутрішньої конфліктної психологічної реакції на саму вагітність, переносу акценту з стану «вагітності-хвороби» на стан «вагітності-нормального виношування», тривожно-депресивних переживань за майбутнє на успішне її завершення і народження здорової дитини, фокусування на позитивних емоціях.

Як зазначалось вище, для вагітних-переселенок характерними є пізня явка і постановка на облік в жіночу консультацію, а також нерегулярне її відвідування. При впровадженні комплексу запропонованих заходів не тільки вирішувалось питання щодо індивідуальної кількості відвідувань жінкою лікаря, який веде дану вагітність, а й мало значення бажання вагітної робити це.

Слід відмітити, що вагітні-переселенки, яким проводилась психокорекція демонстрували зміну своєї поведінкової стратегії у вигляді зменшення конфліктності, сприйняття своєї активної ролі в виношуванні вагітності як абсолютно необхідної і вкрай важливої, навчанні способам саморегуляції і адекватному їх застосуванню.

Тобто можна зробити висновок про нормалізацію психоемоційного статусу вагітних-вимушених переселенок, їх мотиваційної і когнітивно-поведінкової складових під впливом запропонованих заходів, результатом якого стало зменшення частоти ускладненого перебігу вагітності.

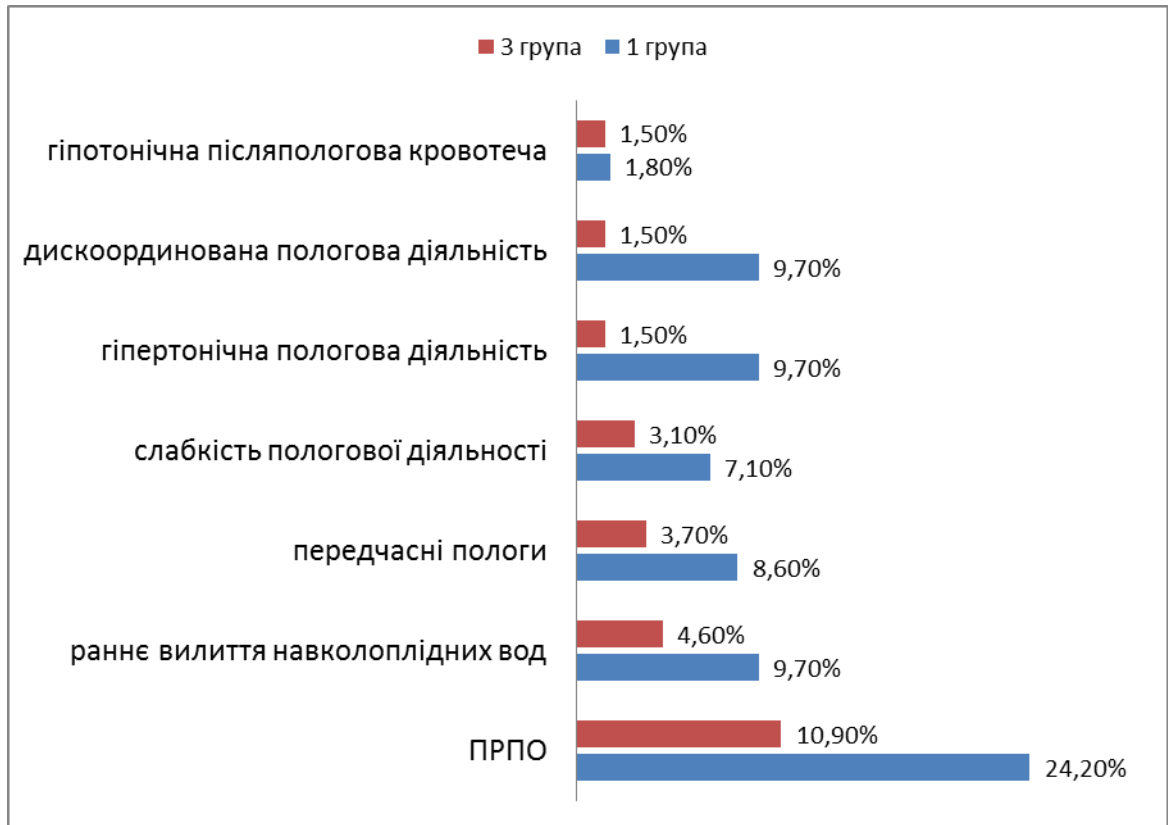


Рис. 9.4. Характеристика ускладнень вагінальних пологів в групах дослідження.

Правильно проведена допологова підготовка, своєчасна і адекватна санація вогнищ інфекції, корекція інших ускладнень вагітності відображені в характеристиці структури пологів. Зокрема, вдвічі знизилась частота несвоєчасного вилиття навколоплідних вод, акушерського травматизму. Зросла частота фізіологічних пологів до 81,25%, а показники оперативних втручань практично відповідають рекомендованим, причому за рахунок зменшення ургентних кесаревих розтинів.

Частота ускладнень в пологах зменшилась майже вдвічі.

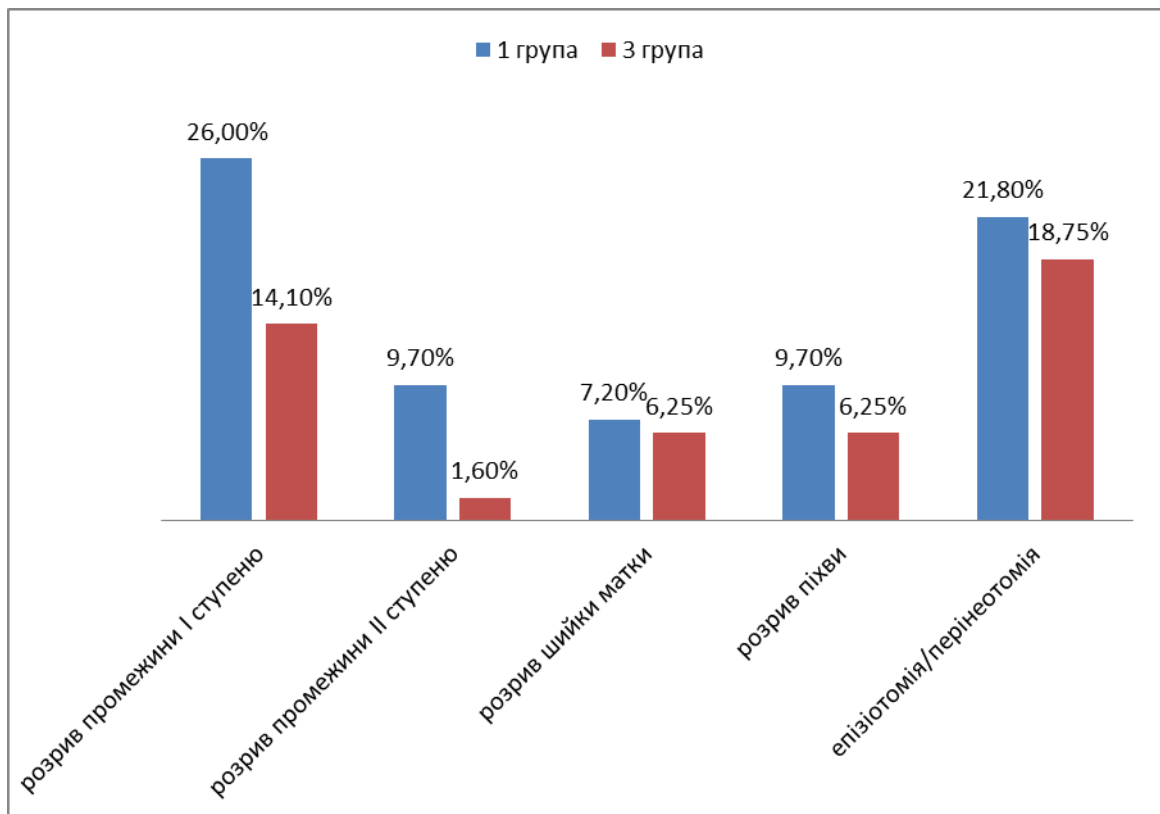


Рис. 9.5. Структура акушерського травматизму в пологах у жінок-переселенок.

Сформована правильна домінанта пологів забезпечує відповідальне ставлення до свого стану, адекватно, без зайвої тривоги реагування на будь-які проблеми, що можуть виникати під час пологів і їх долати. Програма психокорекційної підготовки, яку проходили жінки 3 групи, сприяла не тільки зміні їхнього психологічного статусу, а й гармонізації стосунків з близькимим. Вагітність, що протікає на фоні соціальних стресів може посилювати негаразди з сім'ї і призвести до сепарації.

Проте в 3 групі 81,25% пологи були партнерськими-дієвий спосіб покращення результатів пологів. Сімейні пологи додатково зменшують рівень тривожності роділь, страху, надають відчуття впевненості у своїх силах, покращують комплаєнс з медичним персоналом.

Пологи завжди супроводжуються больовими відчуттями. Але патогенез пологового болю досить складний, і багато в чому визначається ступенем його

сприйняття. Емоційний компонент роділлі може або його посилювати, або знижувати. Сформованість пологової домінанти, помірний рівень тривоги, настрій на пологи як на «нормативну подію», активна робота самої жінки з розумінням процесу пологів і володінням прийомами релаксації, правильного дихання, аутотренінгу і ін. дозволили зменшити кількість медикаментозних втручань в пологах в 3 групі (ЕДА застосовувалась лише в 9,3% випадків).

Рівень болю-це завжди суб'єктивне відчуття, яке не завжди відповідає об'єктивним чинникам. За даними оцінки візуально-аналогової шкали жінки 1 групи в 59,6% випадків відчували надмірно сильний біль, 40,4%-помірний біль, в той час як у жінок 3 групи ці показники становили 28,6%-нестерпний біль, а в 71,4%-помірний або легкий. Середні показники болю в 1 групі склали 7,9 балів, а в 3 групі- 4,7 балів, що також є показником ефективності заходів, які проводились.

80% обстежених жінок в обох групах були впершенароджуючими. Перші пологи при їх несприятливому завершенні (кесарів розтин), стресовому перебігу, неприємних емоційних переживаннях жінки можуть стати причиною тяжкої психічної травми, яка називається психотравма пологів. Надалі такі жінки мають проблеми в короткотривалій і віддаленій перспективі, деякі навіть категорично не хочуть вагітніти знову, щоб не проходити повторно через ці переживання. Тому гармонійний перебіг пологів у жінок 3 групи, наявність партнерської підтримки, менша частота ускладнень в пологах і оперативних втручань є дієвою профілактикою подальших психологічних проблем у них в майбутньому.

Епідуральна анестезія застосовується не тільки з метою знеболення пологів, а й для корекції аномалій пологової діяльності, в генезі яких також суттєву роль відіграють психоемоційні чинники, які вносять дисбаланс в систему психонейроендокринної регуляції. В групі жінок, що пройшли психокорекційну підготовку, спостерігається закономірне зниження цих показників, причому в 2 рази слабкості пологової діяльності і 6 раз - дискоординованої пологової діяльності.

Менша частота аномалій пологової діяльності також стала однією з причин збільшення кількості пологів через природні пологові шляхи.

Своєчасно проліковані вогнища інфекції, нормалізація психоемоційного стану жінки

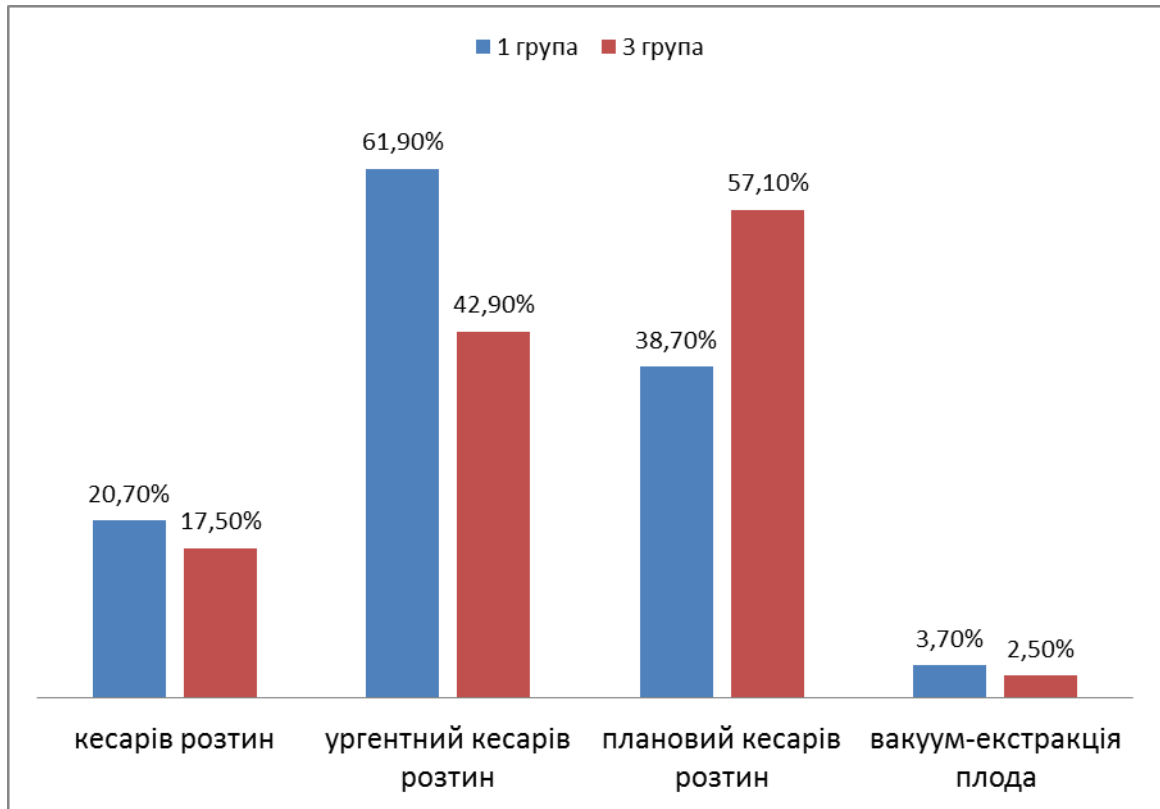


Рис. 9.6. Структура оперативних пологів в групах дослідження.

Кількість операцій кесаревого розтину в 3 групі практично відповідає рекомендованим доказовою медициною, а їх структура відрізняється від групи вагітних переселенок, які не проходили психокорекцію, переважанням в 1,5 рази планових оперативних втручань.

Частота операцій кесарева розтину може бути маркером соціального неблагополуччя, внаслідок якого погіршується здоров'я матері і плода. В інтересах їх збереження, і проводиться це втручання.

Серед причин високої частоти кесаревих розтинів на перше місце виходять ургентні показання з боку плода. Тому нормалізація перебігу вагітності, стану

внутрішньоутробної дитини стає резервом покращення перинатальних результатів.

Середній рівень крововтрати при оперативних втручаннях і при фізіологічних пологах суттєво не відрізнявся між групами.

Всі жінки в обох групах народили живих немовлят. Статистично достовірної різниці за масою між групами не було: $3246,34 \pm 248,54$ г в 1 групі і $3412,25 \pm 221,32$ г в 3 групі. Але структура масових показників у жінок, що проходили психопрофілактику відрізнялась у порівнянні з 1 групою: в 1,7 раз менше немовлят мали масу менше 3000 г, а також в 1,5 рази зменшилась частота немовлят з макросомією.

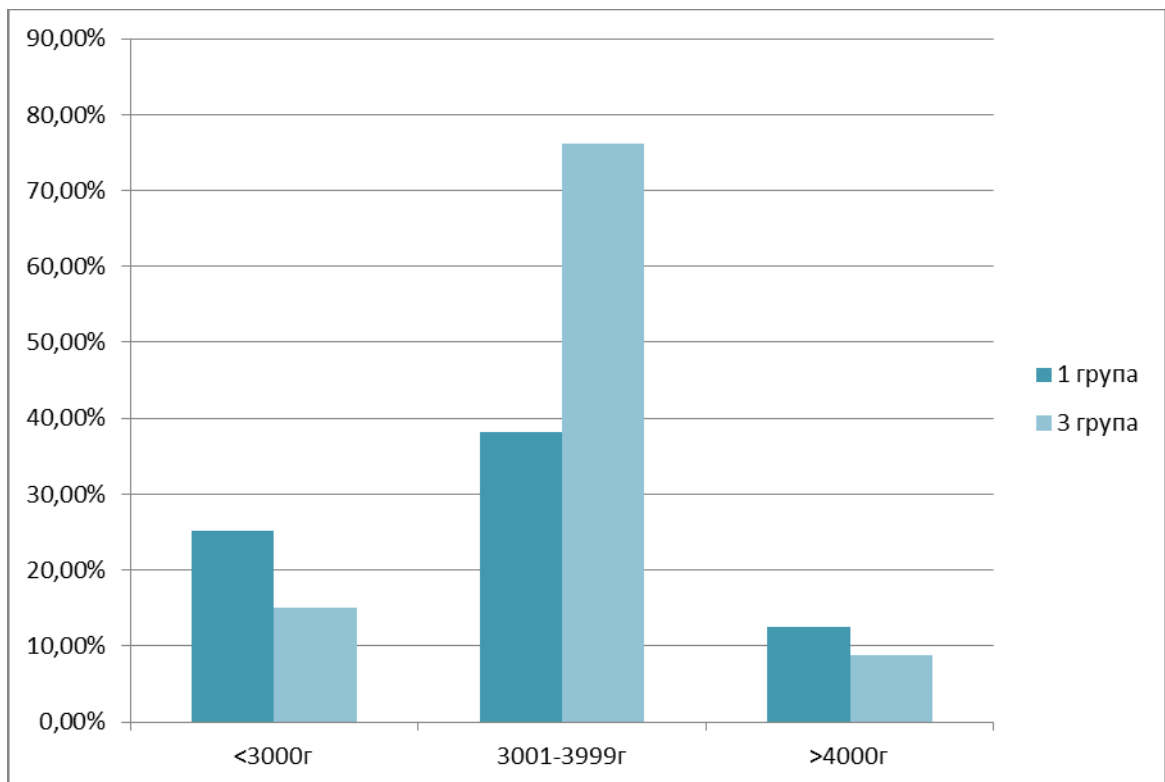


Рис. 9.7. Структура показників маси новонароджених у вагітних обстежених груп.

Вкрай висока увага до частки маловагових дітей обумовлена причинами їх народження (недоношеність, плацентарна дисфункція) і віддаленими несприятливими прогнозами для них. Дослідження Wadhwa 1993 показує, що чим

менша маса при народженні, тим менша маса білої речовини головного мозку, що корелює з нервово-поведінковими розладами в подальшому [334].

При аналізі причин народження дітей з малою масою у жінок 3 групи на перший план вийшла плацентарна дисфункція або конституціональні фактори. Зменшення частоти малових недоношених новонароджених за рахунок зменшення частоти передчасних пологів обумовлює для них кращий прогноз. Це також може бути показником ефективності психокорекційних заходів у жінок-переселенок.

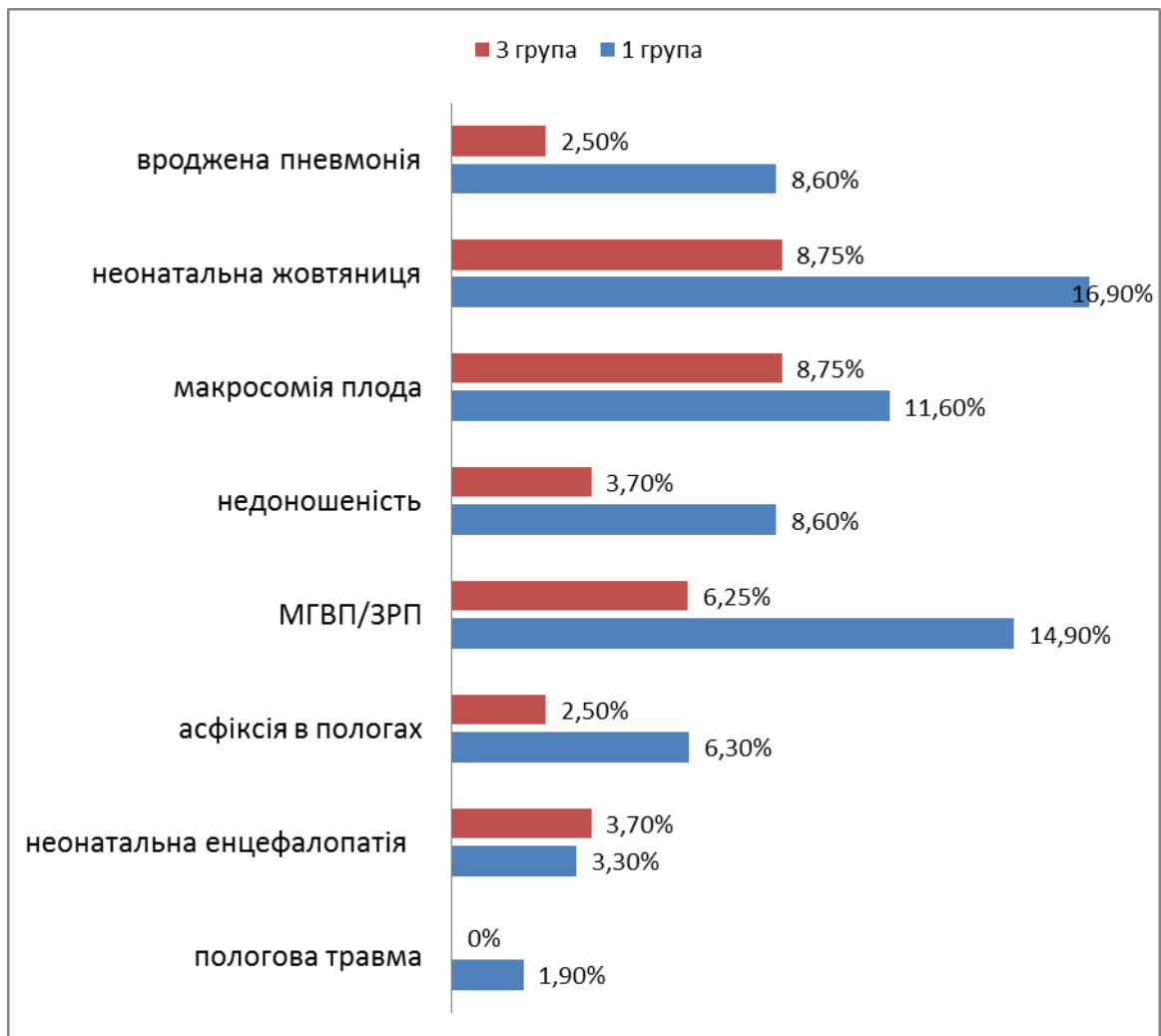


Рис. 9.8. Структура перинатальної захворюваності в групах дослідження.

Аналіз структури перинатальної патології у жінок переселенок показує покращення показників, зокрема зменшення перинатальної захворюваності з 18% до 8,75%, зменшення частоти інфекційних неонатальних ускладнень, попередження пологового травматизму.

Резюме. Проведення запропонованої психопрофілактичної корекції сприяє зниженню високого рівня як особистісної, так і реактивної тривожності (в 1,7 раз), зростання рівня середньої і помірної тривожності, сприяє стабілізації емоційного фону і готовності до активних дій під час пологів.

Переважання середньої і низької тривожності (в 1,5 рази) свідчить стабілізацію переживань даної групи жінок перед пологами і концентрацію на підготовці до даної події. Також визначається переважання благополучних підтипів в 3,5 рази, і зниження підтипів групи ризику в 6,5 раз, що свідчить про їх психологічну готовність до пологів і сформованість материнської сфери.

Нормалізація психоемоційного статусу вагітних-вимушених переселенок, їх мотиваційної і когнітивно-поведінкової складових під впливом запропонованих заходів веде до зменшення частоти ускладненого перебігу вагітності: зниження на 1/3 частоти анемії вагітних, прееклампсії, і майже вдвічі кольпітів, безсимптомної бактеріурії.

Правильно проведена допологова підготовка, яка мала соціально-сімейно-орієнтований характер, дозволила покращити і гармонізувати стосунки в сім'ї, що мало відображення в зростанні на 1/3 частоти партнерських пологів. Це є одним з суттєвих способів соціальної підтримки і корекції, який дозволяє знизити кількість ускладнених пологів, покращити емоційне сприйняття пологового процесу, зменшити відчуття болю і попередити розвиток післяпологових психологічних порушень.

Показником ефективності у даної групи також є зростання частоти фізіологічних пологів – до 81,25%, зменшення операцій кесарів розтин до 17,5%

(з переважанням в їх структурі планових операцій (51,9%), зниження частоти аномалій пологової діяльності (в 2 рази слабкості пологової діяльності і 6 разів - дискоординованої пологової діяльності), кількості медикаментозних втручань в пологах (ЕДА застосовувалась лише в 9,3% випадків проти 42,5%), зменшення в 1,7 раз кількості гіпотрофічних і в 1,5 раз макросомних немовлят), зменшення перинатальної захворюваності з 18% до 8,75%, і попередження пологового травматизму.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проблема збереження й зміцнення здоров'я населення за всіх часів була однією із ключових у суспільстві. Здоров'я нації – це показник цивілізованості держави, що відображає рівень її соціально-економічного розвитку, головний критерій доцільності та ефективності всіх сфер діяльності людини. Наразі загальна тенденція погіршення здоров'я населення в Україні набула просто загрозливого рівня. Це зумовлено збідненням значної частини населення, погіршенням екологічної ситуації, розповсюдженням руйнівних стереотипів поведінки, зниженням доступності до якісних медичних послуг і ін. [13, 35, 38, 56, 98].

Найбільш гостро соціальні, економічні, екологічні та політичні обставини в країні відображаються на вагітних жінках і їх майбутніх дітях, визначаючи прогноз здоров'я кількох майбутніх поколінь.

Загальновідомо, що більшість ускладнень гестаційного процесу мають багатофакторну природу, проте ступінь впливу різних факторів із часом змінюється, що є прямим відображенням зв'язку здоров'я людини з негативними явищами природного, соціального, економічного, духовного вимірів. Зокрема, в XXI столітті в загальній структурі захворюваності людини зростає рівень патології, детермінованої психологічною дезадаптацією до стресогенних умов оточуючого середовища. І це, в свою чергу, передбачає обрання нових пріоритетів первинної профілактики патології людини, зміщення акценту на психотерапевтичні підходи і практики, а в контексті ускладнень вагітності — на використання психокорекційних технологій у прегравідарній підготовці [90, 288].

Таким чином, метою даної дисертаційної роботи стало зниження частоти ускладнень з боку матері, плода та новонародженого у жінок, що знаходяться під впливом соціальних стресів, шляхом удосконалення медичного супроводу та розробки індивідуальних лікувально-профілактичних заходів, на підставі комплексного клінічного та психологічного обстеження.

Було висунуто наступні робочі гіпотези:

-вагітні з високим рівнем психосоціального стресу, є групою ризику не тільки ускладненого перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду, а й погіршення перинатальних результатів.

- ускладнений перебіг вагітності має програмуючий вплив на стан внутрішньоутробного плода, визначаючи, в подальшому зростання ризику віддалених наслідків у подальшому житті.

- запропонована нами програма психологічної корекції у вагітних повинна покращити психоемоційний стан жінок, зменшити кількість ускладнень вагітності та пологів, покращити перинатальні результати.

Проведена робота складалась з ретроспективного і проспективного етапів.

В якості вагітних групи ризику високого рівня психосоціального стресу ми виділили жінок-вимушених переселенок з Луганської та Донецької областей. З метою поглибленого вивчення особливостей перебігу вагітності і пологів у даної групи пацієнток, виділення груп ризику, ми проаналізували ретроспективно 532 історії пологів вагітних-вимушених переселенок, які були розроджені в КМПБ №2 протягом 2014-2016 років.

Проведений аналіз продемонстрував високу частоту ускладненого перебігу вагітності (у 92,2%) за рахунок гестаційної анемії (57,8%), кольпітів (40,58%), безсимптомної бактеріурії (23,67%), загрози передчасних пологів (22,2%), ГРВІ (20,3% жінок), гіпертензивних розладів (10%). Така структура мала чітке соціально-обумовлене підґрунтя: зміна умов проживання і харчування, недостатня інформаційна підтримка і медичне забезпечення, відсутність повноцінної прегравідарної підготовки, несвоєчасна постановка на облік з приводу вагітності (кожен 4 випадок), нерегулярне відвідування жіночої консультації (кожна 2 вагітна).

Хронічний стрес і значна питома вага ускладнень вагітності стали причиною високої частоти оперативних пологів (23,5%) і ускладненого перебігу пологів у 87,2%, в визначили їх структуру: 32,5% - раннє вилиття навколоплідних вод, 32,5% - травми пологових шляхів, 26,4% - ПРПО.

Дані аналогічних ретроспективних досліджень в різних країнах разюче відрізняються.

Наприклад, D. Tang зі співав., 2019р., констатують кращі результати репродуктивної діяльності мігрантів та їхніх немовлят, ніж у місцевих жителів, називаючи це «ефектом здорового мігранта». Його суть полягає в тому, що, хоча мігранти, як правило, мають нижчий соціально-економічний статус та труднощі у доступі до медичних послуг, їхній стан здоров'я, як правило, кращий, ніж у місцевих жителів. Це пояснюється наступним чином:

- міграція - це вибірковий процес, у якого більш здорові люди мають більші можливості для пересування.

- мігранти, швидше за все, недооцінюють вплив та наслідки потенційно несприятливих станів здоров'я, оскільки вони, як правило, мають обмежений доступ до соціальних та медичних послуг і можуть не мати періодичних медичних оглядів.

- коли мігранти хворіють, деякі мігранти повертаються на місце свого проживання [199].

Але, жінки-мігрантки, яких ми досліджували, вимушено покинули своє місце проживання в зв'язку з військовими діями. Тому вони є різнорідними за своїм станом здоров'я, соціо-демографічними показниками, економічним статусом, що визначило відмінності в отриманих результатах.

L. Raquier зі співавт., 2020, досліджуючи особливості здоров'я мігранток в Бельгії, встановили меншу частоту гестаційного діабету, меншу загальну кількість ускладнень вагітності, однакову частоту гіпертензивних розладів, ПВНПП, кесаревих розтинів, післяпологових кровотеч, проте більшу частоту запальних синдромів, аномалій пологової діяльності та більш важких розривів промежини [297].

Almeida зі співав., 2014, при ретроспективному дослідженні роділь-мігранток в Португалії, встановили пізні звернення по допологовий нагляд, високу частоту ускладнень пологів, вищу частоту кесаревих розтинів, розривів промежини, післяпологових кровотеч [148].

Bakken K. S. зі співав., 2014, при порівнянні пологів у відділеннях низького ризику Норвегії, встановив підвищений ризик у жінок-мігранток оперативних вагінальних пологів, післяпологових кровотеч, меконіальних навколоплідних вод, епізіотомії, ургентних кесаревих розтинів, низького балу новонароджених за шкалою Апгар [152].

Тобто загальним висновком нашого ретроспективного дослідження і даних літератури є те, що результати вагітності і пологів жінок-мігранток мають свої особливості, відмінні для кожної країни. Але спільним для них є те, що вони є групою високого акушерського ризику, і потребують розробки індивідуалізованих протоколів ведення з урахуванням регіональної структури ускладнень і їх психологічних характеристик.

Основним результатом вагітності є народження здорової дитини. Організм жінки і фето-плацентарний комплекс володіють захисними певними ресурсами щодо захисту внутрішньоутробного плода. Проте при хронічному стресі, високій тривожності, активація гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи викликає зміни гормонального гомеостазу організму жінки і її внутрішньоутробної дитини, змінює активність імунної системи, інактивує захисні ферментні механізми, виснажує захисні поведінкові реакції або активує атипові патологічні реакції, що веде до виникнення акушерських і плодових ускладнень. Їх результатом є або передчасне народження, або народження прогностично хворої дитини. Тому маркером перенесеного перинатального стресу і «віддзеркаленням» вищевказаних ускладнень вважають антропометричні показники новонароджених, зокрема питома вага мало- і великовагових дітей.

`` Великі життєві події `` мають кореляцію з ростом плода або вагою тіла при народженні, тоді як показники `` сприйняття стресу `` мають незначний ефект. Однак "хронічні стресові фактори" є найбільш надійними предикторами ваги при народженні [195, 196, 197].

Результати мета-аналізу 88 проспективних дослідженнях, опублікованих між 1970 і 2012 рр. стосовно зв'язку між пренатальним стресом матері та вагою

новонароджених та гестаційним віком, показали суттєву залежність. Стрес та тривожність під час вагітності модерують загальний ефект. [272]

При аналізі антропометричних показників новонароджених-вимушених переселенок, встановлено наступні особливості: 27,5%-маловагові діти і 12,5%-макросомні. Також була встановлена чітка залежність такої структури з аліментарними факторами, як показником соціального неблагополуччя, одним з маркерів якого є гестаційна анемія.

Маса плода є фенотиповою ознакою, яка залежить від генотипу. Але вона є досить пластичною, оскільки ріст, проліферація і диференціація клітин і тканин плода може змінюватись у вразливі періоди розвитку під впливом патології матері, реакції адаптації чи дезадаптації на стрес, дії чинників оточуючого середовища. Особливого значення в даному контексті набуває харчування вагітної жінки, яке визначається її матеріальним статусом, доступністю і якісним складом продуктів, харчовою поведінкою. Соціальний стрес і харчування взаємопов'язані і можуть взаємообумовлювати один одного.

Серед зовнішніх факторів, які також мають значення в наборі маси тіла плода, обов'язково потрібно враховувати фактор сезонності. Згідно отриманих даних найменша частота маловагових дітей народжується восени, після літнього періоду доступних продуктів. Chodick G. зі співав., 2007 теж встановили сезонний характер ваги при народженні, пік якого був у липні та мінімальний в січні. Але, крім сезонності якісного складу продуктів, серед причин таких масових показників плодів, вказує ще й на тривалість сонячного дня [324].

Flouris A., зі співав.2009, при вивченні впливу сезону народження на розвиток плода та тривалість життя за допомогою двох незалежних баз даних усіх громадян Греції, які народились (загалом: 516 874) або померли (загалом: 554 101) між 1999 і 2003 рр. виявили значно більшу масу тіла при народженні, термін вагітності, та тривалість життя у осіб, народжених в осінньо-зимовий сезон року. Ці особи також продемонстрували статистично достовірно нижчі показники поширеності ЗРП та передчасних пологів [209].

Оскільки маса плода при народженні, хоч і досить опосередковано, але визначає ризики хронічної патології через багато років індивіда відповідно теорії Баркера, питання контролю типу харчування при стресовій вагітності, його сезонність, повинно бути предметом пильної уваги лікарів.

На проспективному етапі проводилась комплексна оцінка психологічного статусу вагітних, які проживають в умовах соціальних стресів, і дослідження можливої ролі соціальних факторів у виникненні ускладненого перебігу вагітності у них.

Психологічна адаптація жінки до фізіологічної вагітності є необхідною умовою її благополучного перебігу і завершення, а також гармонійного розвитку і здоров'я її дитини. Психологічні і біологічні перетворення її організму мають певну стадійність і взаємообумовленість. Соціальні фактори вносять дисбаланс в цю систему і можуть стати кризою, що створює передумови для формування різних патологічних станів, розладів материнської емоційної сфери, проблем нерво-психічного розвитку плода.

Результати проведених досліджень виявили у 76,67% вагітних-вимушених переселенок - високий та середній рівень психосоціального стресу за шкалою Холмса-Раге проти 43,3% в групі вагітних, які мали фізіологічний перебіг вагітності. Це є передумовою для соматизації психологічних проблем і маніфестації патології. За Н.П.Коваленко, 2002р. «Нав'язливі негативні емоції мають свої соматичні відображення в тілі людини і проявляються через накопичення нервового напруження, збій роботи конкретних органів, в даному випадку через роботу генітального апарату, репродуктивної функції [61].

Група вагітних з високим рівнем соціального стресу характеризувалась високим рівнем реактивної тривожності (27,7% проти 13,3%). Це не можна розцінювати виключно як реакцію на свою патологію, а є саме реакцією на стрес, і безпосереднім проявом рівня стресу у них. Такі жінки характеризуються невпевненістю в собі і своїх силах, перебільшенням небезпеки навколо і постійним її очікуванням, підозрілістю і боязню оточуючих, що вносить

дисгармонію в стосунки з близькими, особливо з чоловіками. Як зазначає Кузнецова В.І., 2016р. «відносини визначають дії, реакції і переживання людини, вони є рушійною силою особистості. В системі відносин людини є ієрархія панівних і підлеглих відносин. Ця система постійно змінюється, розвивається, але певну роль відіграють відносини між людьми, і перш за все ставлення матері до своєї дитини. Вагітність є складною життєвою ситуацією, що зачіпає всі аспекти життя жінки, яка зумовлює глибокі зміни самосвідомості, ставлення до себе, інших, світу. Інтенсивні емоційні переживання жінок ускладнюють як відносини з іншими, так і процес виношування дитини, перебіг пологів і подальші дитячо-батьківські відносини» [73, 106, 225].

У випадку соціальних стресів найбільшого значення набуває підтримка найближчого оточення, зокрема чоловіків. С. Razurel зі співав., 2017, зазначають, що чим більшу підтримку отримували жінки від своїх партнерів, тим менше депресивних симптомів та підвищеного рівня тривожності вони відмічали навіть у надзвичайних стресових умовах. Задоволення підтримкою матерів посилювало їхнє почуття компетентності. Перинатальний стрес пов'язаний з психологічним здоров'ям матерів, але соціальна підтримка може модулювати ці наслідки [317]. Високий рівень тривожності вагітних переселенок був однією з причин напружених стосунків в сім'ї. Тому для оптимізації стосунків, відновлення взаєморозуміння обов'язково повинна проводитись психопрофілактична робота з сім'єю в цілому, з корекцією виявлених проблем.

Більшість сучасних досліджень стосуються віддалених наслідків високої пренатальної тривожності матері для немовлят, дітей та підлітків. Найчастіше її пов'язують з психічними порушеннями у нащадків [202, 274, 303], затримкою нейророзвитку [235], гіршим розумовим розвитком та мовними здібностями у віці 2 років [335], з підвищеною ймовірністю проблемної поведінки в ранньому дитинстві [290] інтерналізацією поведінки маленьких дітей 6 років [291]. Діти старшого віку також частіше мають гіршу увагу та концентрацію уваги, якщо їх мати переживала серйозні життєві події під час вагітності [222].

Крім віддалених наслідків високого рівня реактивної тривожності у вагітних з високим рівнем стресу, вона має безпосередні негативні ефекти на перебіг вагітності. Найбільшим із проведених досліджень, було проспективне дослідження, проведене М. S. Kramer в 2009. Проаналізувавши 4 885 народжень, було встановлено, що жінки з високим ступенем тривожності під час вагітності мали в 1,5 рази більший ризик розвитку передчасних пологів, контролюючи соціально-демографічні коваріати, медичні та акушерські ризики [248].

При аналізі можливої ролі стресу (реактивна тривожність) на частоту ускладнень, було виявлено наступне: у жінок з високою тривожністю частіше визначалась загроза переривання вагітності (ЗПВ) -26,6%, безсимптомна бактеріурія (28,7%), ГРВІ(18,1%), прееклампсія (5,3%), гестаційний діабет (3,2%).

При цьому мали місце зміни інших функціональних психоемоційних показників, зокрема, якості життя, що проявлялось у них зниженням показників як фізичного (фізичне функціонування, рольове фізичне функціонування), так і психологічного (соціальне функціонування і рольове емоційне функціонування) компонентів. Тобто, за абсолютно однакової клінічної картини захворювання ці пацієнтки мали більш низьку працездатність і знижений емоційний фон, а також надмірну сенситивність до своїх соматичних відчуттів, гіперболізації будь-яких негативних симптомів. Оскільки якість життя за своєю природою має соціально-психологічну природу, такі характеристики є соціально-обумовленими.

Вищезазначена патологія є абсолютно різноманітна за своєю етіологією і має багаточисельні ланки патогенезу, які включають в себе генетичну схильність, гормональні порушення, дію інфекційних і токсичних патогенів і ін. Але їх висока питома вага у вагітних-переселенок може бути обумовлена тригерною потенціуючою дією стресових факторів через ефекторні системи і поведінкові механізми.

Система несвідомого психологічного захисту у обстежених жінок характеризувалась наявністю негативних варіантів, які лише видозмінювали її сприйняття проблеми, заперечували або блокували її усвідомлення, в той час як повинні були змінити поведінку для її подолання. Тобто, такі жінки не були готові

до активних дій: при декларуванні своїх надмірних переживань за своє здоров'я і здоров'я майбутньої дитини, досить часто вони не просто не прагнули прикладати жодних зусиль щоб щось змінити. Причини такої поведінки найчастіше пов'язані з особистісною незрілістю особи, витоки якої можуть бути обумовлені давніми невіршеними проблемами.

При дослідженні сукупності механізмів психічної саморегуляції, які включаються у жінки при настанні вагітності, і спрямовані на збереження гестації та створення умов для розвитку майбутньої дитини, ми виявили в групі вагітних з високим рівнем стресу переважання сумнівних підтипів гестаційної домінанти і патологічні підтипи гестаційної домінанти з тривожним і депресивним компонентом. Це також могло бути підґрунтям для ускладненого перебігу вагітності і майбутніх пологів, оскільки свідчить про функціональну неспроможність організму під впливом нестабільного психоемоційного статусу.

За Г.Філіпповою (2002) внутрішні конфлікти (зокрема, конфлікт в материнській сфері) вирішуються за допомогою неадекватного механізму соматизації, що поєднується з наявними захворюваннями репродуктивної системи і створює «слабкість органу» (по З. Фрейду), а саме - порушення репродуктивної функції (гестоз, невиношування, патологія дитини без порушення здоров'я матері) [131].

Несформованість материнської сфери нами була продемонстрована на прикладі прееклампсії: при наростанні ступеня прееклампсії у жінок визначалось переважання тривожного і депресивного ПКГД і відсутність оптимального і ейфорійного типів. 60% вагітних-переселенок з прееклампсією мали підтипи, які вимагали консультації і подальшої з ними роботи психологів. Таким чином, наявність ускладненого перебігу вагітності не можна розглядати і коригувати виключно за акушерськими алгоритмами роботи.

Практично всі дослідники до групи психологічного ризику відносять жінок виключно з високим рівнем реактивної тривожності. Але проведений нами аналіз дозволив виділити ще одну групу ризику щодо ускладнень в перинатальний період - жінки з низьким рівнем тривожності. Такі пацієнтки не виконували

призначень, не прислухались до рекомендацій щодо способу життя і лікування наявної патології, мали низькі емоційно-вольові характеристики. Низький рівень тривожності був характерний для жінок з істеричними рисами характеру, супроводжувався підвищеним настроєм, легковажним та безвідповідальним ставленням до вагітності, наявністю шкідливих звичок.

В описі результатів оцінки шкали Спілбергера-Ханіна, вкрай низький рівень тривожності характеризується як ареаактивний, депресивний стан, з низьким рівнем мотивацій, активне витіснення особою високої тривоги з метою показати себе в "кращому світлі" [74]. За Р.Сабировою, 2016р. низький рівень тривожності може бути обумовлений потенційними труднощами в соціальній взаємодії, важливістю таких сфер як професійна діяльність і конфлікти з партнером [117]. Тому наявність низького рівня реактивної тривожності у жінок з високим рівнем стресу може бути неправильно трактоване, створюючи хибне враження благополучної вагітності.

Пологи через природні пологові шляхи у роділь-вимушених переселенок мали 3 основні характеристики: швидкі (стрімкі) пологи з високим рівнем акушерського травматизму (травми промежини) і медикалізації пологів(ЕДА). Вищеописані характеристики обумовлені таким варіантом аномалій пологової діяльності як гіпертонічна дисфункція матки.

При реферуванні доступної літератури, що присвячена вивченню впливу стресу на характер пологової діяльності, ми виявили, що всі автори відмічають гіпотонічну дисфункцію пологової діяльності [11, 197, 217, 236, 253].

Вони пов'язують це з надактивацією симпатичної нервової системи, що веде до виділення адреналіну та норадреналіну, які зв'язуючись з β -адренергічними рецепторами на клітинах гладкої мускулатури міометрія викликають порушення координованих маткових скорочень. Додатковим патогенетичним механізмом вважають індуковане кортизолом підвищення рівня лептину, холестерину та вільних жирних кислот, які гальмують скорочення міометрію і знижують його чутливість до окситоцину [263]. Групою ризику є

«зрілі» впершонароджуючі жінки, які внаслідок дії стресорів мають патологічну надмірну прибавку маси тіла.

Практично всі роботи розглядають причини такої пологової діяльності виключно через призму порушеної нейроендокринної регуляції з кортизол-індукованим гальмуванням пологової діяльності. Проте ми знайшли і альтернативні варіанти, пов'язані з психонейроімунною регуляцією, які відповідають отриманим нами результатам.

Навіть в нормі вагітність асоціюється із слабкою, але стійкою системною запальною реакцією. За результатами досліджень Warning J. C. зі співав. 2011, після стресового впливу на клітини, вивільняються і зв'язують рецептори на поверхні незрілих імунних клітин, сигнальні молекулярні структури, пов'язані з небезпекою. До таких молекул відноситься і молекула АТФ, яка присутня у високих концентраціях у всіх клітинах і швидко вивільняється з клітини після впливу травми або окислювального стресу. Помірне вивільнення АТФ має імунодепресивну протизапальну дію. Підвищений рівень вивільненого АТФ активує низькоафінний рецептор P2X7, спричиняючи масове вивільнення прозапальних факторів, включаючи IL1B, IL18, IL6 та TNF, та активні форми кисню, і може включати активацію запального процесу [351].

Також АТФ є молекулою, що забезпечує енергією всі процеси життєдіяльності, в тому числі і механічну роботу, роботу м'язів, що може реалізуватись надмірною пологовою діяльністю.

Особливості психонейроімунологічного статусу обстежених жінок, імуносупресія, висока частота інфекційних ускладнень вагітності, що супроводжується активацією прозапальних цитокінів, які активують циклооксигеназу та утворення простагландинів, є тригерами початку і особливостей пологової діяльності у жінок з високим рівнем стресу і страхом пологів. Іншими факторами, що теж визначають тривалість пологової діяльності, стали висока частота медикалізації пологів і застосування регіонарних методів знеболення.

За Siw A., 2002, вік роділь, їх рівень страху і болі позитивно корелюють з тривалістю пологів і частотою застосування епідуральної анестезії. [328]. Соціодемографічні показники обстежених нами жінок і особливості їхнього психоемоційного статусу перед пологами стали причинами вищевказаних закономірностей.

Структура патологічних пологів мали особливості залежно від психоемоційного стану обстежених жінок. Зокрема, у вагітних з високим рівнем стресу, серед показань до оперативного розродження на 1-й план вийшли перинатальні показання з боку плода (дистрес плода і макросомія), як відображення ускладненого перебігу вагітності внаслідок реалізації соціо-економічних та медико-біологічних факторів на стан внутрішньоутробної дитини, що призвело до зриву адаптаційних реакцій на інтранатальному етапі.

Неможливість використання резерву для зниження кесаревих розтинів в цій групі за рахунок спроб вагінальних пологів при тазовому передлежанні і оперованій матці стало ще однією з причин високої питомої частоти патологічних пологів. Це свідчить про недостатню психологічну готовність даної категорії пацієнток до пологів, вкрай високий рівень тривожності за своє майбутнє, який межує зі страхом і депресією.

Наші дані узгоджуються з даними інших авторів, які рівень тривожності матері під час вагітності, порушення її настрою можуть стати одним з важливих предикторів зростання частоти ургентних і елективних кесаревих розтинів, зокрема з урахуванням вибору жінки [302].

Висока частота патологічних пологів, психологічний дискомфорт протягом вагітності, несформованість домінанти вагітності і наступної домінанти лактації, переважання підтипів високого ризику гестаційної домінанти в групі жінок з високим рівнем стресу, порівняно з жінками контрольної групи, стали причиною відстроченого раннього прикладання до грудей до 3 діб 14% випадків, проти 6% відповідно. Причому, не фізичний, а саме психологічний статус породіллі став визначальним в становленні лактації.

Humenick S.S. зі співав., 2003, констатують, що психологічний статус жінок на етапі пологів, грудного вигодовування та досвіду раннього виховання дітей часто трактується як окремі сфери догляду за вагітними [236].

Насправді, все більше доказів показують взаємообумовлений вплив на здоров'я матерів і немовлят пренатального соціального стресу. Наявність оптимальної соціальної підтримки пов'язана з позитивними результатами пологів і післяпологового періоду, а пренатальний стрес / депресія - з негативними результатами пологів і післяпологового періоду, в тому числі і грудного вигодовування [178, 197, 226, 237].

Деякі автори саме взаємозв'язок між стресом матері та грудним вигодовуванням відносять до довгострокових наслідків пренатального стресу. Оскільки стрес-матері, як правило, рідше починають грудне вигодовування або годують грудьми своїх дітей, мають асоціацію між підвищеним фізіологічним стресом та зниженою лактацією [201].

Встановлення саме довгострокових ефектів такого порушеного грудного годування пов'язана з тим, що змінене під дією пренатального стресу внутрішньоутробне середовище веде до формування певних адаптативних реакцій плода, які після народження є пластичними. Вони можуть компенсуватись раціональним постнатальним вигодовуванням, що дозволяє протидіяти епігенетичним ефектам, відкоригувати порушений мікробіоценоз та сформувати правильну материнсько-дитячу взаємодію.

S. English зі співав., 2020р., встановили, що при гіпогалактії рівень кортизолу і інші нейроендокринні порушення не визначають рівень вироблення молока. Психологічний статус жінки, високий рівень стресу і тривожності, які визначають особливості поведінки жінки корелюють з даним порушенням [201].

Вища питома вага функціональних розладів травлення у новонароджених: аерофагія (заковтування надлишкового повітря, з послідуєчим його відригуванням), кольки і метеоризм, були також характерними для групи жінок з високим рівнем стресу. Це можна розглядати як динамічні сигнали ефектів материнського стресу на її немовля.

Хроніострес матері, її спосіб життя і наявність патології веде до функціональних, а потім морфологічних змін в органах і системах внутрішньоутробного плода, викликаючи їх дезадаптацію. Антропометричні показники плодів є віддзеркаленням цих процесів. Середня маса новонароджених в групі жінок з високим рівнем стресу склав- $3246,34 \pm 248,54$ г, і $3487 \pm 362,48$ г в 2 групі.

Вся доступна література, присвячена вивченню ефектів пренатального стресу на плід, узгоджується з теорією Д.Баркера (1990р.), який констатує зростання народження виключно маловагових дітей з несприятливим прогнозом в подальшому [157].

Проте, відповідно отриманих результатів дослідження, у вагітних з хроніостресом, в порівнянні з вагітними з низьким рівнем стресу, спостерігались різнонаправлені тенденції: збільшення частоти як маловагових, так і макросомних немовлят, які також відносились до групи високого перинатального і акушерського ризику. Це можна розглядати з точки зору адаптивної пластичності плода у відповідь на психосоціальний стрес матері.

Основним гормоном, який визначає ступінь диференціації і морфофункціональної зрілості органів і систем, тривалість вагітності, є кортизол. При соціальному стресі у вагітних більше змінюються їх емоційні характеристики з підвищенням рівня тривожності, або появи депресії. Це веде до різних поведінкових реакцій, які мобілізують кардинально інші адаптативні реакції організму матері і плода з формуванням зміненого фенотипу, як гіпотрофічного, так і макросомного.

Дійсно, звертає на себе увагу досить суттєвий відсоток гіпотрофічних новонароджених у жінок з високим рівнем стресу, причому народження дітей з малою масою частіше відбувалось у жінок з високим рівнем тривожності при доношеній вагітності (майже у кожної 5 жінки), а не в зв'язку з недоношеністю. В групах з середньою і низькою тривожністю частіше маловагові діти народжувались при передчасних пологах. Але загальне співвідношення недоношених новонароджених до маловагових доношених новонароджених 1:1,8,

що вказує на суттєву роль материнських психоемоційних факторів в якості патогенетичних механізмів ускладненого перебігу вагітності і плацентарної дисфункції.

Великовагові діти з масою більшою 4000 теж частіше народжувались у жінок з високим рівнем тривожності (20%), проте патогенетичні механізми, що призводили до макросомії були іншими.

Стресори викликають емоційні реакції і поведінкові реакції, однією з яких є харчова поведінка людини. Крім того, одним з чинників, який визначає характер харчування людини, є рівень його матеріального забезпечення, що теж відноситься до соціальних стресових факторів. Особливості харчування вагітних жінок (нераціональне, неповноцінне), прогресування гіподинамії з терміном вагітності визначило не тільки патологічну прибавку маси у цих жінок в III триместрі вагітності, так і стало однією з причин макросомії або «дефіцитного гіпотрофічного фенотипу».

Харчовий статус матері при стресі є важливим фактором, оскільки може визначати ефект програмування фенотипу дитини. Перш за все, він включає в себе зміну обмінних процесів її організму, з потенціюванням або дефіцитних ускладнень вагітності або дезадаптації метаболічних захворювань - порушення толерантності до вуглеводів. Паралельно запускаються нейроендокринні механізми регуляції плацентарних і плодових гормонів, які визначають його фенотипову адаптативну пластичність залежно від терміну вагітності, ступеню компенсації і метаболічної залежності.

Маніфестація ознак гіпотрофії/макросомії в обстежених нами групах виявлялась частіше в термінах після 32 тижня вагітності, що необхідно враховувати в скринінгових програмах при моніторингу перебігу вагітності. Отримані результати дослідження не дозволяють встановити конкретний «критичний термін вагітності». Поява таких клінічних чи ультразвукових ознак зміненого фенотипу плода є наслідком реакцій дезадаптації на ранніх термінах вагітності.

Контроль прибавки маси тіла вагітних, якості і кількості їх «емоційного харчування», з консультуванням щодо оптимізації раціону повинні бути обов'язковими у вагітних з високим рівнем стресу.

Короткотривалі ефекти антропометричних результатів вагітності реалізуються, як правило, вже в пологах: дистрес плода (зрив енергетичної і метаболічної адаптації), транзиторні порушення вуглеводного обміну і ін. Проте такі реакції є спільними як для маловагових, так і макросомних плодів. Тому не можна ототожнювати пренатальний стрес тільки з народженням маловагових плодів.

Реакції адаптації у плода, як і у матері є неспецифічними і полягають в мобілізації глюкози для вироблення енергії, зміні утилізації кисню з наступними морфофункціональними проявами. Гормоном, що визначає рівень метаболізму глюкози, є інсулін. Інсуліноподібний фактор росту (ІПФР) залежить від характеру харчування матері і визначає ріст і розвиток плода.

При дефіцитному харчуванні матері захисні механізми включають адаптивне зменшення метаболізму глюкози і перехід на інші субстрати, зокрема амінокислоти і білок, що веде до зменшення траєкторії його росту. Проте паралельно знижується синтез рівень інсуліну і ІПФР. Пригнічення синтезу анаболічних гормонів і метаболізму в периферійних тканинах, веде до зростання рівня контрінсулярних гормонів, що ще більше створює передумови для інсулінорезистентності.

При надлишковому харчуванні також має місце інсулінорезистентність у плода внаслідок надмірного надходження материнської глюкози через плаценту, що веде до надактивації підшлункової залози плода з розвитком гіперінсулінемії для утилізації надмірної кількості субстрату з подальшим розвитком макросомії.

Таким чином, інсулінорезистентність при пренатальному стресі є ключовим механізмом програмування патології як у маловагових, так і макросомних плодів. Тому обидві групи новонароджених у вагітних є групою ризику метаболічних порушень в подальшому. Антропометричні показники новонароджених є

відображенням фенотипової адаптативної пластичності внутрішньоутробного плода у відповідь на стрес матері.

Поведінкові реакції на стрес вагітних описуються через нейроендокринні ланки патогенезу, які є зворотніми і короткотривалими. Зокрема, вони можуть реалізуватись через нейротрансмітери за рахунок збільшення дофамінових рецепторів D₂-типу в лімбічних зонах, зменшення вивільнення дофаміну після стимуляції в префронтальній корі і збільшення вивільнення норадреналіну в тій же області мозку [296].

Але, як відомо, стрес на певному етапі може викликати органічні порушення, які опосередковуються імунною системою. Оскільки досліджень ступеня органічних порушень при стресовій вагітності практично немає, ми дослідили нейро-аутоімунні патогенетичні механізми стресу.

Хоча, статистично достовірної різниці між групами з різним рівнем стресу за показниками нейроантитіл не було, вони мали однонаправлену тенденцію до зростання залежно від рівня тривожності. Нейроантитіла проявляють свої агресивні властивості не тільки по відношенню до ЦНС вагітних жінок, оскільки вони вільно проникають через плаценту і концентрація їх в крові плода становить 50% концентрації в крові матері.

Частота жінок, які мали підвищені показники тих чи інших нейроантитіл досягала 68%, особливо в групі з високим рівнем тривожності. Їх мішенню є мікроглія, яка не має неврального походження. Вона являє собою клітини імунного нагляду гемопоетичного походження, що колонізує ранній ембріональний нейроепітелій та фагоцитозні апоптотичні залишки розвитку. Ці імунні клітини модулюють васкуляризацію, виживання нейронів, а також формування та функціонування синапсів, частково завдяки своїй реакції та секреції на широкий спектр цитокінів. В зв'язку з нейральною регуляцією ендокринної системи, нейроантитіла можуть мати ендокринні ефекти [192].

Таким чином, одним з патогенетичних механізмів реалізації стресового впливу на організм людини є індукція нейроантитіл, які мають негативний вплив і

на матір і на нейророзвиток плода. Це надалі може реалізуватися в психоневрологічній патології не тільки жінок, і їх новонароджених.

Не тільки фізичні, а й стійкі поведінкові і нейропсихічні розлади у дитячому і зрілому віці є наслідком перенесеного пренатального стресу, який може опосередковуватись нейроімунним органічним ураженням центральної нервової системи.

Плід, що розвивається при стресі в прозапальному середовищі, значно більш сприйнятливий до подальшого розвитку саме порушень нервового розвитку. Вважається, що така підвищена сприйнятливність є наслідком специфічних змін в анатомії мозку, які виникають внаслідок надмірного впливу на мозок плода цитокінів. Хоріоамніоніт, запалення оболонок плода внаслідок бактеріальної інфекції, пов'язують із широкими кортикальними та підкірковими змінами у дітей, що народилися передчасно. Одним з особливо потужних станів, що викликає посилене запальне середовище під час гестації, є ожиріння матері, яке асоціюється з дефіцитом результатів нейророзвитку в дитинстві та дорослому віці, включаючи дефіцит уваги / гіперактивність [202, 296]. Тому надмірна прибавка маси тіла вагітних, як одна з реакцій на стрес, проковує не тільки розвиток макросомії плода, а й подальші порушення нервово-психічного розвитку.

Саме імунна система є основною стрес-реалізуючою системою «швидкого реагування» організму і відіграє ключову роль в патогенезі багатьох ускладнень. Структури центрального апарату регуляції імунної системи локалізовані в гіпоталамусі і топічно збігаються з центральними структурами стрес-системи. Це визначає її ключову роль у розвитку стресорної імунопатології [15].

При аналізі показників імунограми в групі вагітних з високим рівнем стресу визначалась загальна лімфопенія і суттєве зростання рівню циркулюючих імунних комплексів (ЦК). Такі показники свідчать про стан вираженого пригнічення імунітету (лімфопенія), ускладненого перебігу вагітності, схильністю до інфекційно-запальних процесів, тяжчого перебігу і тривалої реконвалесценції.

У вагітних контрольної групи групи кількість лімфоцитів знаходилась в межах нормативних показників, проте визначалась активація числа Т-клітин (CD4+, CD8+, CD16+), а також їх функціональної активності (РБТЛ), що свідчило про активацію стану Т-клітинної ланки імунітету. Рівень ЦК перевищував нормативні показники, але значно менше у порівнянні з 1 групою. Ці показники відповідають фазі напруженої адаптації імунної системи зі збереженням її функціональної активності, що чітко відображалось особливостях перебігу їхньої вагітності, і не є кортизол-індукованими.

До завдань дослідження не включалось проводити оцінку мікробіоти вагітних з високим рівнем стресу. Але чільне місце інфекційно-запальних процесів в структурі ускладнень вагітності, пологів, післяпологового періоду свідчить про ключову роль імуносупресії внаслідок дії стресу. Дані літератури свідчать про надзвичайну серйозність зміненої мікробіоти під час гестації, навіть при відсутності активних запальних процесів, оскільки нормальна мікрофлора кишківника матері тісно взаємодіє з її імунною системою і забезпечує правильний нейророзвиток плода [161, 170, 311, 319].

Іншими авторами також було показано, що пренатальний дистрес пригнічує активність лімфоцитів імунної системи [334], змінює баланс цитокінів, підвищує сприйнятливність організму до інфекції [182] та знижує рівень прогестерону, що визначає тривалість і прогноз вагітності [299].

Таким чином, отримані результати дослідження свідчать про те, що патогенез основних ускладнень вагітності, пологів і післяпологового періоду може бути обумовлений як прямою дією стресу (імуноефекторна дія кортизолу і продукція нейроантитіл), так і опосередковано через більшу сприйнятливність до інфекцій внаслідок імуносупресії, хронічного запального процесу, пов'язаного з особливостями харчування і поведінки пацієнток. Залучення агресивних нейроімунних механізмів в патогенез стресового впливу під час гестації обумовлює необхідність подальшого моніторингу новонароджених від роділь з

високим рівнем тривожності, зокрема в аспекті віддалених нервово-психічних розладів.

Патогенез імуно-опосередкованих реакцій вагітних на стрес ми представили на рис.1.

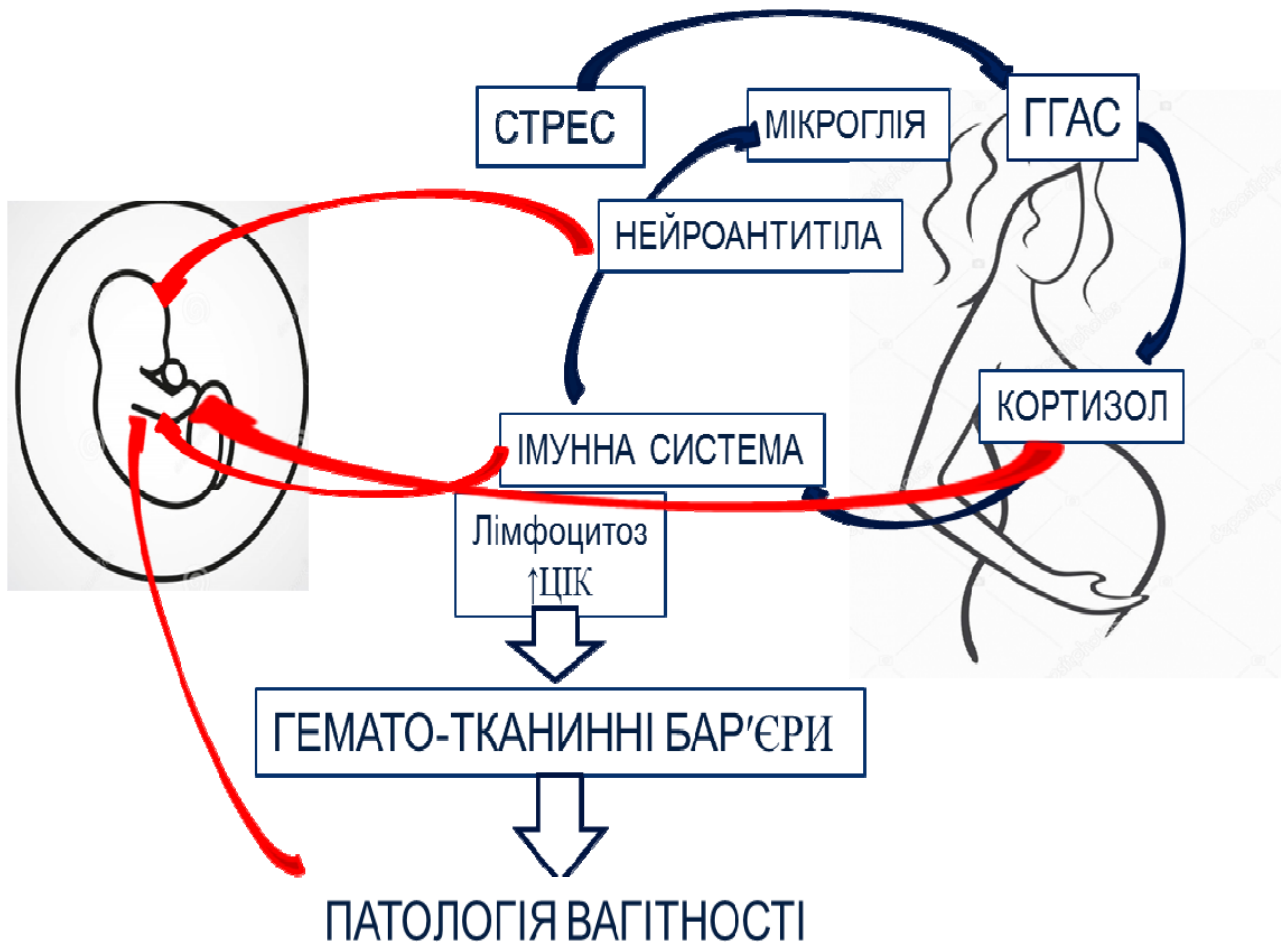


Рис. 1. Психонейроімунологія стресової вагітності.

Дослідження на тваринах допомогли змодельовати наслідки перенесеного стресу матері на програмування майбутньої патології їх нащадків. Вони стали поштовхом для розвитку нового напрямку досліджень - поведінкової епігенетики, яка дозволяє отримати відповіді на питання щодо природи взаємодії генів та середовища під час розвитку. Зокрема вивчаються епігенетичні механізми, які опосередковують психічні захворювання матері в перинатальний період на внутрішньоутробний плід [277].

Передача генетичної інформації між поколіннями може моделюватись епігенетичними механізмами, які забезпечуються мікро-РНК. Вони змінюють активність генів, не змінюючи структуру ДНК. Стрес володіє програмуючим впливом на внутрішньоутробний плід, змінюючи його нейробіологію, поведінку та метаболізм в періоди активної пластичності.

В даній роботі вперше в Україні було проведено дослідження рівня мікро-РНК при стресовій вагітності в материнській і пуповинній крові, а також їх можливої ролі в патогенезі ускладнень. Вибір саме гіпоксичних мікроРНК був обумовлений тим, що в реакції адаптації організму першочергова роль належить гіпоксії. Гіпоксія визначає ріст і диференціацію внутрішньоутробних тканин, визначаючи фенотип плода, та його нейророзвиток в зв'язку з найбільшою чутливістю і залежністю від рівня O_2 головного мозку.

Відповідно отриманих даних рівень тривожності при вагітності корелює з рівнем мікро-РНК 21 і 210. Це свідчить про залучення епігенетичних механізмів деметилування ДНК, які контролюють специфічну транскрипцію мікроРНК до стрес-реакцій організму, зміну експресії генів для забезпечення механізмів неспецифічної адаптації організму, а також ризик розвитку ускладнень вагітності - преєклампсії та затримки внутрішньоутробного розвитку плода. Мікро-РНК 21 і 210 можна використовувати в якості маркера перенесеного стресу.

Вищевказані гіпоксичні мікроРНК змінюють функцію мітохондрій, пригнічуючи їх дихання, знижують потреби в клітинній енергії, виступають регуляторами росту клітин через фактор транскрипції E2F (E2F3). Клітини, які зазнають низького рівня кисню, починають гальмувати відновлення ДНК через білки RAD52 і RAD23B для збереження енергетичних ресурсів [285].

Такі ефекти гіпоксичних мікроРНК мають захисний ефект для клітин дорослого організму, проте можуть запускати негативні ефекти для плода, обмежуючи його ріст, що є ключовим в формуванні економного фенотипу і програмуванні патології у відповідь на стрес.

Доступна реферуванню література з даного питання пропонує використовувати дослідження гіпоксичних мікроРНК в якості прогностичного

маркера стану плода і його маси [146, 174, 239, 278, 315, 331, 348]. Проте в нашому дослідженні було встановлено відсутність кореляції між масою плода і рівнем miR-210 в материнській плазмі ($r=0,068674$), низьку позитивну кореляцію маси плода з рівнем miR-21 в материнській плазмі ($r=0,212181$), середню позитивну кореляцію з рівнем miR-21 в пуповинній крові ($r= 0,363374$) і високу позитивну кореляцію з miR-210 пуповинній крові ($r= 0,528616$).

Наявність середньої та високої кореляції між гіпоксичними мікроРНК і його масою лише в пуповинній крові у новонародженого, і негативний результат дослідження материнської крові не дає нам прогностичної цінності саме щодо маси плода, особливо при ЗРП. Але з іншого боку, дає відповіді на певні патогенетичні питання: наявність кореляції ангиомікроРНК 21 і 210 саме в плодовій крові з масою плода може свідчити про ступінь плацентарної дисфункції, що є ключовим в плані результату завершення вагітності і подальшого прогнозу для дитини. Рівень гіпоксичних мікроРНК в крові матері є неспецифічним і відображає її власні адаптаційні реакції.

В дисертаційному дослідженні було висунуто припущення, що гіпоксія в пологах також може бути значущим патофізіологічним стимулом, який веде до змін у експресії генів та мікроРНК. Отримані результати свідчать про протилежно направлену динаміку рівня рН пуповинної крові плода і рівня гіпоксичних мікроРНК під дією пологового стресу, але з низьким коефіцієнтом кореляції. Це може бути наслідком того, що рівень ацидозу більше дозволяє оцінити гостру гіпоксію, яка не завжди супроводжується пошкодженням клітин.

Функція гіпоксичних мікроРНК опосередковується через індукований гіпоксією фактор (HIF α), який виконує роль критичного датчика кисню та регулятора гіпоксичної адаптаційної реакції [285]. Тому мікроРНК можуть відображати пролонговані стани, як реакцію довготривалої адаптації у відповідь на гіпоксію, яка через ядерні процеси регулює клітинний цикл та апоптоз. Їх зростання після перенесеного ацидозу в пологах буде свідчити не скільки про функціональні, а більше про структурні порушення в тканинах організму, що

вимагатиме більшої уваги до таких дітей в подальшому з метою контролю їх стану і віддалених наслідків.

Патогенез епігенетичного програмування пренатальної патології ми представили на рис.2.



Рис. 2. Схема патогенезу програмування патології плода під дією стресу.

Таким чином, результати проведеного дослідження доводять роль пренатального стресу в реакціях негайного і тривалого типу, які створюють передумови для програмування патології матері і плода.

Психосоціальний стрес має несприятливий вплив на перебіг вагітності і пологів жінок-переселенок, і потребує розробки для них моделі індивідуальної допомоги, яка повинна виходити за рамки стандартного ведення.

Вона повинна включати організаційні (забезпечення якісної і доступної медичної допомоги), консультативні і психокорекційні заходи (соціально-психологічна адаптація і стабілізацію їх емоційних переживань) з метою ранньої модифікації факторів ризику, профілактики їх дії і вибору раціональної стратегії подолання.

Проведення запропонованої психопрофілактичної корекції сприяло покращенню її психологічного стану за рахунок зниження високого рівня як особистісної, так і реактивної тривожності (в 1,7 раз), зростання рівня середньої і помірної тривожності. Це відповідало стабілізації емоційного фону і сформованості активних навиків роботи в пологах. Переважання середньої і низької тривожності (в 1,5 рази) свідчило про стабілізацію переживань у даних жінок перед пологами і концентрацію на підготовці до даної події. Також визначалось переважання благополучних підтипів в 3,5 рази, і зниження підтипів групи ризику в 6,5 раз, що характеризувало їх психологічну готовність до пологів і сформованість материнської сфери.

Нормалізація психоемоційного статусу вагітних-вимушених переселенок, їх мотиваційної і когнітивно-поведінкової складових під впливом запропонованих заходів мала відображення в зменшенні частоти ускладненого перебігу вагітності: зниженні на 1/3 частоти анемії вагітних, прееклампсії, і майже вдвічі інфекційно-запальних ускладнень вагітності.

Суттєвого зниження частоти передчасних пологів у категорії даних жінок під впливом запропонованих заходів не спостерігалось, що може свідчити про більш широке коло причин даної патології, її поліетіологічність. Згідно даних літератури, рівень передчасних народжень зростає у більшості країн, незважаючи на прогресивне знання факторів ризику та механізмів, пов'язаних з передчасними пологами, та впровадження багатьох заходів з охорони здоров'я та медичної допомоги, спрямованих на їх зменшення [219].

N. Dole зі співав., 2003 р. при дослідженні зв'язку між високим рівнем тривожності, і частотою передчасних пологів встановили, що їх питома вага зменшується тоді, коли це стосується лише жінок, які не мають супутніх

захворювань [273]. Тому отримані показники відповідають результатам інших досліджень.

Незважаючи на основний акцент в роботі на психологічне благополуччя саме вагітної жінки, велике значення мала її соціальна підтримка, яка могла модулювати ці наслідки. Особливо це стосувалось партнерів, тобто підтримки сімейної пари в цілому, формуванню правильного комплаєнсу. Більшість досліджень показують основний або буферний ефект соціальної підтримки на зниження частоти виникнення ускладнень пологів [178, 229]. Важливість різних видів підтримки змінюється зі зміною потреб жінок, коли вони переходять від вагітності до пологів та пологів, а потім до післяпологового періоду. Під час вагітності емоційна та відчутна підтримка з боку подружжя та інших осіб пов'язана з психічним самопочуттям майбутньої матері. Крім того, інформаційна підтримка у формі пренатальних занять пов'язана зі зменшенням фізичних ускладнень матері під час пологів та покращенням фізичного та психічного здоров'я після пологів. Матері, які мають підтримку супутника під час пологів, мають менше ускладнень при пологах і менше післяпологової депресії [217].

Показником ефективності у даної групи стало зростання частоти фізіологічних пологів – до 81,25%, зменшення операцій кесарів розтин до 17,5% (з переважанням в їх структурі планових операцій (51,9%), зниження частоти аномалій пологової діяльності (в 2 рази слабкості пологової діяльності і 6 раз - дискоординованої пологової діяльності), кількості медикаментозних втручань в пологах (ЕДА застосовувалась лише в 9,3% випадків проти 42,5%), зменшення в 1,7 раз кількості гіпотрофічних і в 1,5 раз макросомних немовлят), зменшення перинатальної захворюваності з 18% до 8,75%, і попередження пологового травматизму.

Якісним відображенням одного функціональних інструментів нормалізації емоційного стану жінок стала частота партнерських пологів, яка зросла на 1/3 - до 81,25%. Наявність близької людини в пологах, до якої існує беззаперечна довіра, дозволяє отримати додаткову дієву підтримку при даній стресовій події, що забезпечує покращення їх результатів.

Таким чином, результати проведеного дослідження показують негативний вплив перенесеного психосоціального стресу на емоційний стан вагітної жінки, її поведінкові реакції і можливі психосоматичні реакції, які реалізуються в ускладненому перебігу вагітності та плода. Ранній скринінг факторів ризику, проведення профілактичної психокорекційної роботи і модифікація способу життя, є ефективним психосоціальним ресурсом в покращенні показників здоров'я і прогнозу вагітності та пологів.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне обґрунтування і практичне вирішення серйозної проблеми акушерства щодо зниження частоти ускладнень з боку матері, плода та новонародженого у жінок, що перебувають під впливом соціальних стресів, шляхом удосконалення медичного супроводу та розробки індивідуальних лікувально-профілактичних заходів, на підставі комплексного клінічного та психологічного обстеження.

1. Психосоціальний стрес є причиною ускладненого перебігу вагітності у (92,2%) і пологів (87,2%).

2. Висока частота ускладнень вагітності, а також їх структура (гестаційна анемія - 57,8%, кольпіти - 40,58%, безсимптомна бактеріурія - 23,67%, загроза передчасних пологів - 22,2%, ГРВІ - 20,3%, гіпертензивні розлади - 10%) ведуть до зростання частоти патологічних пологів (23,5%) і обумовлює особливості структури ускладнень (швидкі/стрімкі пологи з високим рівнем акушерського травматизму).

3. Порушення психоемоційного стану жінок, вагітність яких перебігає на фоні психосоціального стресу, характеризується високим рівнем особистісної (22,7%) і реактивної тривожності (27%), зниженням показників як фізичного (фізичне функціонування, рольове фізичне функціонування), так і психологічного (соціальне і емоційне функціонування) компонентів реагування на стрес, наявністю у 30% випадків патологічних підтипів гестаційної домінанти з тривожним і депресивним компонентами, атиповими реакціями на стрес (раціоналізація, заперечення, гіперкомпенсація). «Маскою» психопатології є соматоформна вегетативна дисфункція (18,6%).

4. Встановлено безпосередній взаємозв'язок між рівнем тривожності і ступенем акушерських ускладнень, серед яких нами було виділено 2 групи ризику жінок - з високим (75,5%) і низьким рівнем (53,5%) реактивної тривожності. Висока питома вага ускладнень у цих вагітних обумовлена особливостями їх психологічного статусу, який характеризується неправильним сприйняттям

більшості ситуацій як потенційно небезпечних з надмірними неадекватними реакціями на них (при високому рівні РТ) або занадто легковажним ставленням до свого стану, пасивним типом поведінкових реакцій з метою витіснення особою високого рівня тривоги у жінок з низьким рівнем РТ.

5. Психонейроімунологічні порушення (лімфоцитопенія $20,15 \pm 5,3\%$, високий рівень ЦК $137,5 \pm 45,4\%$) визначають патогенез ускладненого перебігу вагітності, схильність до інфекційно-запальних реакцій, порушень гемато-тканинних бар'єрів. У вагітних з високим рівнем стресу має місце підвищення рівня нейроантитіл, зокрема у 68% вагітних - до НСЕ, у 63,6% - до ЗБМ, у 45,4% - до ЗМА, що свідчить про органічне ураження структур нервової системи.

6. Рівень гіпоксичних мікро-РНК 21 і 210 підвищується залежно від рівня реактивної тривожності. Це дозволяє використовувати їх в якості епігенетичних маркерів стресу, оскільки вони регулюють експресію генів, які приймають участь в механізмах неспецифічної адаптації організму.

7. Ступінь епігенетичних порушень в фето-плацентарному комплексі відображається високим рівнем кореляції miR-210 ($r = 0,528616$) і середнім рівнем позитивної кореляції рівня miR-21 ($r = 0,363374$) у пуповинній крові з масою плода, що вказує на ключову роль плацентарної дисфункції в плані результату завершення вагітності і подальшого прогнозу для дитини. Відсутність кореляції між масою плода і рівнем miR-210 ($r = 0,068674$), а також низька позитивна кореляція маси плода з рівнем miR-21 ($r = 0,212181$) в материнській плазмі свідчить про низьку прогностичну цінність даного дослідження, особливо при ЗВУР.

8. Визначення гіпоксичних мікроРНК в пуповинній крові плода, як маркера пологового стресу, демонструє протилежноспрямовану динаміку рівня рН пуповинної крові плода і рівня гіпоксичних мікроРНК, з низьким коефіцієнтом кореляції рівня miR-210 ($r = 0,2225$) і miR-21 ($r = 0,1326$). Це свідчить про те, що рівень ацидозу (рН) відповідає гострій гіпоксії, а мікроРНК відображають пролонговані стани при хронічній гіпоксії.

9. Науково обґрунтовано та розроблено систему комплексної профілактики та корекції акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних жінок та породіль у вигляді організаційних (налагодження взаємозв'язку з амбулаторними і соціальними службами, інформаційна та координаційна робота і ін.), консультативних (скринінгове обстеження вагітних, моніторинг їх психологічного статусу з розробкою індивідуальних програм ведення) і психотерапевтичних заходів. Своєчасна і адекватна корекція ускладнень вагітності, правильно проведена допологова підготовка з застосуванням психокорекційних заходів сприяє нормалізації психоемоційного статусу вагітних, його мотиваційної і когнітивно-поведінкової складових, результатом чого є зменшення частоти ускладненого перебігу вагітності, пологів та покращення перинатальних результатів.

10. При оцінці ефективності запропонованого алгоритму встановлено зменшення частоти ускладненого перебігу вагітності (зниження на 1/3 частоти анемії вагітних, прееклампсії, і майже вдвічі кольпітів, безсимптомної бактеріурії), зростання частоти фізіологічних пологів – до 81,25%, зменшення операцій кесарів розтин до 17,5% (з переважанням в їх структурі планових операцій - 51,9%), зниження частоти аномалій пологової діяльності (в 2 рази слабкості пологової діяльності і в 6 раз - дискоординованої пологової діяльності), кількості медикаментозних втручань в пологах (частота застосування ЕДА - 9,3%), зменшення в 1,7 раз кількості гіпотрофічних і в 1,5 раз макросомних немовлят, зменшення перинатальної захворюваності з 18% до 8,75%, і попередження пологового травматизму

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Ведення вагітності в умовах соціальних стресів повинно бути персоніфікованим і відповідати критеріям ведення вагітності високого ризику.
2. Програма моніторингу перебігу вагітності повинна бути комплексною, мультидисциплінарною, з залученням фахівців, що володіють навичками психологічного супроводу.
3. Комплексне обстеження під час вагітності повинно включати тести психологічного скринінгу з оцінкою рівня перенесеного стресу, стресостійкості, механізмів психологічного захисту і оцінку особливостей материнської сфери.
4. Алгоритм роботи з жінками, що виношують вагітність в умовах соціальних стресів повинен бути комплексним, послідовним, включати наступні кроки:
 - a. Організаційний-забезпечення якісної і доступної медичної допомоги, починаючи з прегравідарного етапу, інформаційна підтримка;
 - b. Консультативний-обговорення ризиків, вироблення індивідуального плану ведення вагітності, який повинен включати когнітивну і мотиваційну складову;
 - c. Психологічна корекція, направлена на соціально-психологічну адаптацію і підготовку до майбутніх пологів з використанням технік відповідно методичних вказівок для лікарів « Підтримка вагітності в умовах соціальних стресів».
5. Програма психологічного супроводу повинна бути сімейно-орієнтованою, з залученням партнерів (чоловіків) як найбільш ефективної моделі соціальної підтримки.
6. Психологічна робота повинна бути направлена не тільки на стабілізацію емоційного статусу вагітних, а й модифікацію способу життя, харчової поведінки.

7. Новонароджені жінок, які виношували вагітність в умовах соціальних стресів є групою ризику програмованої патології в постнатальний період, основним критерієм ризику якої при народженні є їх антропометричні показники. Програма медичного супроводу вагітності в умовах соціальних стресів повинна включати профілактичні і скринінгові заходи щодо попередження народження дітей з властивостями адаптивного фенотипу (маловагові і макросомні плоди).
8. Немовлята роділь, що виношували вагітність в умовах соціальних стресів, потребують проведення скринінгу і моніторингу нейророзвитку, психологічного консультування в динаміці.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ:

1. Абрамченко В.В., Кузьминых Т.У. Профилактика нервно-психических нарушений у недоношенных детей. *Перинатальная психология и нервно-психическое развитие детей*: сб. материалов конф., г.Санкт-Петербург, 25-27 мая 2001г. СПб.: МППУ, 2001. С. 260.
2. Абрамченко В.В., Кабаев Р.С., Чикобаева Ф.Д. Репродуктивное здоровье общества: сборник научных трудов членов Российской ассоциации перинатальной психологии и медицины/ под ред. Коваленко Н.П. СПб.: ИПТП, 2006. С. 190.
3. Акушерство та гінекологія: у 4 т.: національний підручник/ під заг.ред. акад. НАМН України, проф. В.М. Запорожана. Т.1: Акушерство. К.: ВСВ «Медицина», 2013. 1032 с.
4. Андреева Т.В., Кунижева С.С. Анализ регуляторных РНК, связанных с развитием мозга. М.: Цифровичок, 2012. 42 с.
5. Анищенко О.О. До проблеми психологічного реагування жінки на виявлені ускладнення вагітності. *Актуальні проблеми психології*/ за ред. С.Д. Максименко. К.: Інститут психології ім.Г.С. Костюка НАПН України, 2009. С. 130–134.
6. Анчева І.А. Психопрофілактика стресу під час вагітності та пологів. *Здоровье женщины*. 2017. №35. С.32-34.
7. Астахов В.М., Быцыева И.В., Пузь И.В. Методы психодиагностики индивидуально-психологических особенностей женщин в акушерско-гинекологической. Донецк: Норд-Пресс, 2010. 199 с.
8. Барабой В.А., Резніков О.Г. Фізіологія, біохімія і психологія стресу. К.: Інтерсервіс, 2013. 314с.
9. Батуев А.С. Биосоциальная природа материнства и раннего детства. СПб.: СПбГУ, 2007. 372с.
10. Бацилева О.В. Особливості психоемоційного стану жінок з перенесеною вагітністю. *Проблеми сучасної психології*. 2015. №27. С.34–47.

11. Бенюк В.О., Никонюк Т.Р. Комплексний підхід до лікування слабкості пологової діяльності у роділь з патологічним перебігом прелімінарного періоду (Оглядова стаття). *Здоровье женщины*. 2016. №9. С.11–15.
12. Березин А.Е., Кремзер А.А. Потенциальная диагностическая и прогностическая роль микроРНК как биологических маркеров возникновения и прогрессирования сердечной недостаточности. *Серце і судини*. 2014. №3. С.93–101.
13. Бойчук Ю.Д. Загальна теорія здоров'я та здоров'язбереження. Харків: Рожко С.Г, 2017. 488 с.
14. Боровикова Н.В. Хрестоматия по перинатальной психологии: психология беременности, родов и послеродового периода. М.: УРАО, 2005. 328 с.
15. Боярчук О.Д. Біохімія стресу: навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. Луганськ: Вид-во ДЗ «ЛНУ імені Тараса Шевченка», 2013. 177 с.
16. Брехман Г.И. Тазовое предлежание плода как генетико-психологический феномен. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2015. №4. С.26-31.
17. Брехман Г.И., Ягав Р., Гонопольський М.Х. Пренатальний стресс как фактор риска возникновения шизофрении и биполярного аффективного расстройства. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2010. №1. С.23-29.
18. Брехман Г.И. Перинатальная психология: открывающиеся возможности. *Перинатальная психология в родовспоможении: Сборник материалов межрегиональной конф., Санкт-Петербург, 20-22 мая 1997г.* СПб.: Глория, 1997. С.8-9.
19. Булах В.П. Стрес та його вплив на організм. *Медсестринство*. 2014. №3. С.10-15
20. Вайсерман А.М. Роль эпигенетических механизмов в «раннем» программировании возрастзависимых заболеваний. *Проблемы старения и долголетия*. 2009. №2. С. 202–210.

21. Васильева В.В., Авруцкая В.В. Особенности психоэмоционального статуса у женщин при физиологической и осложненной беременности и программа их психологического сопровождения. *Психологический журнал*. 2008. №3. С.110-119.
22. Ващенко І.В., Даниленко Н.В. Ускладнення вагітності з точки зору психосоматичного підходу. *Вісник ХНПУ ім.Г.Г.Сковороди*. Харків: ХНПУ, 2009. №32. С.24-33.
23. Вдовиченко Ю.П., Жук С.І., Щуревська О.Д. Підтримка вагітності в умовах соціальних стресів (методичні вказівки для лікарів). Київ: Прінт-Лайн, 2014. 64 с.
24. Верни Т. Тайная жизнь ребенка до рождения. М.: ЦРК «Аква», 1994. 212с.
25. Внеклеточные нуклеиновые кислоты как маркеры опухолевого роста/ Кондратова В.Н. и др. *Российский биотерапевтический журнал*. 2012. №3. С.3–10.
26. Волинець Л.С., Грудій М.А., Мельник Л.А. Психосоціальна допомога внутрішньо переміщеним дітям, їхнім батькам та сім'ям з дітьми зі Сходу України: посіб. для практиків соціальної сфери/ за ред. Л.С. Волинець. Київ: ТОВ «Видавничий дім «Калита», 2015. 72 с.
27. Володин Н.Н. Перинатальная психология и психиатрия. Москва: Академия, 2009. 304 с.
28. Геодакян В. Мальчик или девочка. Соотношение полов-величина, регулируемая природой. *Наука и жизнь*. 1965. №1. С.55-58.
29. Гмошинская М.В. Факторы, влияющие на лактацию. *Вопросы современной педиатрии*. 2013. №2. С.139–141.
30. Гржибовский А., Бигрен Л., Теддер Ю. Внутривнутробное программирование хронических заболеваний взрослых. *Экология человека*. 2003. №5. С.14–22.
31. Григорьева Е.С. Роль личностных особенностей женщины в возникновении патологии беременности(обзор современных исследований).

Психология телесности: Теоретические и практические исследования. 2011. № 4. С.177-185.

32. Грон Е.А. Генетические и психологические аспекты невынашивания беременности: автореф. дисс. канд. мед.наук: 14.01.01. Москва, 2004. 22 с.

33. Грон Е.А. Психологические детерминанты невынашивания беременности. *Журнал практического психолога.* 2003. №4-5. С.109-119.

34. Дегтяренко Т.В. Роль епігеномних факторів в патогенезі пренатального ураження спеціалізованих систем мозку. Збірник наукових праць Кам'янець-Подільського Національного педагогічного університету ім. Івана Огієнка. Кам'янець-Подільський: Медобори-2006, 2012. Вип.12. с. 69–77.

35. Дегтяренко Т.В., Щербанюк-Чокан О.А. Психосоціальний стрес: чинники та особистісні детермінанти. *Наука і освіта.* 2015. №10. С.22–26.

36. Дзгоева Ф.Х. Питание во внутриутробный период жизни: фетальное программирование метаболического синдрома. *Ожирение и метаболизм.* 2015. №12. С.10–17.

37. Добряков И.В. Перинатальная психология. СПб.: Питер, 2010. 234 с.

38. Дудіна О.О. Сучасний стан захворюваності вагітних і новонароджених. *Україна: здоров'я нації.* 2013. №2. С.13-19.

39. Жабченко І.А., Тертична-Телюк С.В., Корнієць Н.Г. Перинатальні аспекти збереження вагітності на тлі хронічного стресу. *Репродуктивна ендокринологія.* 2019. №1. С.29–34. DOI:<http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2018.45.29-33>

40. Жук С.І., Щуревська О.Д., Вітер В.П. Психологічні аспекти невиношування вагітності (огляд літератури). *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* 2011. № 2. С.132–136.

41. Жук С.І., Щуревська О.Д., Вітер В.П. Пренатальний стрес та його наслідки. *Здоров'я жінки.* 2015. №1. С.41–44.

42. Жук С.І., Щуревська О.Д. Психологічний статус вагітних і рівень автоантитіл до нейроантигенів у III триместрі. *Здоров'я жінки.* 2016. №4. С.67-70. URL: [doi 10.15574/HW.2016.110.67](https://doi.org/10.15574/HW.2016.110.67)

43. Жук С.І., Щуревська О.Д. Вплив рівня тривожності під час вагітності на формування материнської домінанти у вагітних. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шурика*. 2016.№25. С. 33–39.
44. Жук С.І., Щуревська О.Д. Особливості перебігу вагітності і пологів у жінок-вимушених переселенок. *Здоровье женщины*. 2016. №2.С.16–19.
45. Жук С.І., Щуревська О.Д. Психосоціальні аспекти загрози передчасних пологів. *Здоровье женщины*. 2016. №6. С.86–89.
46. Жук С.І., Щуревська О.Д. Гестоз з точки зору перинатальної психології. *Здоровье женщины*. 2017. №5. С.35–37.
47. Жук С.І., Щуревська О.Д.Стрес-програмування плода. *Здоровье женщины*. 2017. №1. С. 116–119.
48. Жук С.И., Щуревская О.Д. Современное прогнозирование массы плода. *Репродуктивная медицина*. 2017. №1.С.7–10.
49. Жук С.І., Щуревська О.Д., Пехньо Т.В. Реалії сучасної акушерської практики. *Здоровье женщины*. 2017. №3. С.20–22.
50. Жук С.І., Щуревська О.Д. Психосоціальні аспекти пологів. *Здоровье женщины*. 2018. №6. С.15–18.
51. Жук С.І., Щуревська О.Д. Кесарів розтин при стрес-скомпрометованій вагітності. *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України*. 2018. №1. С.85–90.
52. Жук С.І., Щуревська О.Д., Кондратюк В.К., винахідники; патентовласники. Спосіб діагностики компенсаторних можливостей плода у відповідь на стрес матері: пат.126331 Україна: А61В 5/16, G01N 33/49/u201801451; заявл.14.02.2018; опубл.11.06.2018; бюл.№11
53. Жук С.І., Щуревська О.Д. Психологічні фактори становлення лактації. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шурика*. 2019. №34. С. 5–13.
54. Жук С.І., Щуревська О.Д. Нейроімунологія стресової вагітності. *Здоровье женщины*. 2020. №5-6. С.58- 62. URL: doi 10.15574/HW.2020.151-152.58

55. Жук С.І., Щуревська О.Д. Макросомія плода: акушерські, психологічні та соціальні аспекти. *Здоровье женщины*. 2020. №7. С.36-40. URL: DOI 10.15574/HW.2020.153.36
56. Зарубінський О. Діти війни (дослідження проблем дитинства в Україні за умов військової агресії). Київ: УІДЕ, 2015. 31с.
57. Захаров А.И. Происхождение детских неврозов и психотерапии. М.: ЭКСМОПресс, 2000. 448 с.
58. Змановская Е.В. Современный психоанализ: теория и практика. СПб: Питер, 2011. 500с.
59. Кісарчук З.Г. Психологічна допомога пострадалим внаслідок стресових подій: досвід, узагальнення, висновки. *Збірник наукових праць Інституту психології імені Г.П.Косюка НАПН України*. 2015. №11. С.8-33.
60. Коваленко В.М. Стрес і серцево-судинні захворювання: сучасний стан проблеми. *Український кардіологічний журнал*. 2015. №1. С.4-10.
61. Коваленко Н.П. Психопрофілактика и психокоррекция женщин в период беременности и родов: перинатальная психология, медико-социальные проблемы. СПб: Ювента, 2002. 318 с.
62. Коваленко В.Н., Кучменко Е.Б., Мхитарян Л.С. Роль одиночных нуклеотидных полиморфизмов и микроРНК в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы (обзор литературы). *Журнал НАМН України*. 2014. №1. С.62–73.
63. Коваленко В.М., Корнацький В.М. Стрес і хвороби системи кровообігу. Посібник. К., 2015. 354 с.
64. Кокун О.М., Агаєв Н.А., Пішко І.О. Основи психологічної допомоги військовослужбовцям в умовах бойових дій: Методичний посібник. Київ: НДЦ ГП ЗСУ, 2015. 170 с.
65. Коляченко Е.С., Михайлов А.В., Чеснокова Н.П. Значение недостаточности механизмов защиты и факторов неспецифической резистентности матери и плода в патогенезе внутриутробного инфицирования плода. *Успехи современного естествознания*. 2003. №11. С.26–30.

66. Коренева Ю. Психологічне ставлення до материнства ц ускладнені психостани вагітної жінки: теоретико-емпіричний аналіз проблеми. *Психологічні перспективи*. 2019. №32. С.149–161. DOI: <https://doi.org/10/29038/2227-1376-2018-32-149-161>
67. Корниенко Д.С., Радостева А.Г., Харламова Т.М. Психология семьи. Основы перинатальной психологии и психологии родительства: учеб. пособие. Пермь: Перм. гос. нац. исслед. ун-т., 2018. 93 с.
68. Костенко И. В. Личностные особенности у беременных с различной степенью тяжести гестоза. *Фундаментальные исследования*. 2013. №3. С.317–320.
69. Костерина Е.М. Психологическое сопровождение потери беременности. *Перинатальная психология и психология родительства*. 2004. №2. №94-107.
70. Костюк А.Л., Жук С.І. Прогнозування невиношування вагітності. *Вісник Вінницького державного медичного університету*. 2001. №1. С.130-132.
71. Кришталь Е.В., Маркова М.В. Бесплодие супружеской пары в аспекте медицинской психологии. *Медицинская психология*. 2008. №1. С.17–22.
72. Крюкова Т.Л., Сапоровская М.В., Куфтяк Е.В. Психология семьи: жизненные трудности и совладание с ними. СПб.:Изд-во:Речь, 2005. 240 с.
73. Кузнецова В.І. Рекомендації щодо організації психологічної допомоги жінкам з ускладненим перебігом вагітності. *Вісник ХНУ ім. В.Н. Каразіна. Серія «Психологія»*. 2010. №11. С.154-159.
74. Куприянов Р.В., Кузьмина Ю.М. Психодиагностика стресса: практикум. Казань: КНИТУ, 2012. 212 с.
75. Куфтяк Е.В. Преждевременные роды и женщина: социально-психологические аспекты. *Перинатальная психология и психология родительства*. 2005. №2. С.81-91.
76. Лазарус Р. Теория стресса и психофизиологические исследования. Ленинград: Лениздат, 1970. 202 с.
77. Ланцбург М.Е., Крысанова Т.В., Соловьева Е.В. Исследования психосоматических аспектов гинекологических и андрологических заболеваний и

бесплодия: Обзор современных зарубежных исследований. *Современная зарубежная психология*. 2016. №2. С.62–72.

78. Ласая Е.В. Невротические и соматоформные расстройства у беременных. *Медицинские новости*. 2003. №5. С.3-7.

79. Линде В.А., Татарова Н.А. Эпидемиологические аспекты невынашивания беременности (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2006. 36. С.89-93.

80. Логачев М.Ф., Ширяева Т.Ю. Синдром пренатальной задержки роста и внутриутробное программирование его отдаленных гормонально-метаболических последствий. *Проблемы эндокринологии*. 2010. №6. С. 32–40.

81. Лохина Е.В. Особенности психо-эмоционального состояния беременных и формирование психологического компонента гестационной доминанты в третьем триместре беременности. *Современные проблемы науки и образования*. 2013. №2. С.23

82. Малышева Т.А., Брехман Г.И. Стресс беременных женщин и неправильные предлежания плода. Пренатальный ребенок и Общество. Материалы 17-го Всемирного Конгресса Международного Общества Пренатальной и Перинатальной Психологии и Медицины (ISPPM), г.Москва, 20-24 мая 2007г.М., 2007. с. 32

83. Мальгина Г.Б. Стресс и беременность: перинатальные аспекты. Екатеринбург: Чароид, 2002. 107 с.

84. Мальована Ю. Сімейні фактори формування материнської сфери у жінок із загрозою переривання вагітності: автореф.дис. ... психол.наук: 19.00.04. Київ, 2006. 20 с.

85. Міністерство соціальної політики. Внутрішньопереміщені особи. Обліковано 1 459 462 внутрішньо переміщені особи.2021. URL: <https://www.msp.gov.ua/news/19614.html>.

86. МикроРНК как важные диагностические предвестники развития акушерской патологии/ Н.В. Низяева и др. *Вестник РАМН*. 2015. №70. С. 484–492.

87. Мисюк М.Н., Коваленко Е.С. Тревожность и страхи как проявление эмоциональной сферы беременных женщин. Материалы XVII международной научно-практической конференции «Управление в социальных и экономических системах», Минск, 2-6 июня 2008г. Минск: МИУ, 2008.с.413-415.
88. Михальська Ю.А. Особливості механізмів психологічного захисту особистості. *Проблеми сучасної психології*. 2015. №30. С.417-422.
89. Мухамедрахимов Р.Ж. Формы взаимодействия матери и младенца. *Вопросы психологии*. 1994. №6. С.16-22.
90. Назаренко Л.Г. Роль стану психоемоційної сфери вагітної жінки при нормальному і ускладненому гестаційному процесі (огляд літератури). *Жіночий лікар*. 2013. №3. С.42-46.
91. Назарова Л.Г., Дьоміна О.В. Преморбідний фон та психічний стан жінок при невиношуванні. *Вісник СумДУ*. 2008. №2. С.79–81.
92. Некоторые иммунологические показатели у детей с задержкой психомоторного развития вследствие перинатального поражения центральной нервной системы гипоксически-ишемического генеза/ Каримова Х.М. и др. *Педиатрическая фармакология*. 2011. №3. С.57–62.
93. Нетребенко О.К. Метаболическое программирование в антенатальный период. *Современная педиатрия*. 2013. №1. С.96-101.
94. Нечаева М.А., Беребин М.А. Методика «Тип отношения к беременности»: технология разработки, психометрические характеристики. *Вестник ЮурГУ*. 2011. №11. С. 66–76.
95. Носкова О.В. Особенности тревожного состояния женщин при беременности и его психокоррекция. *Медицинская психология*. 2008. №3. С.52-56.
96. Носкова О., Чурилов А., Литвинова Е. Особенности психо-профилактических и психокоррекционных мероприятий тревожных состояний во время беременности. *Вестник гигиены и эпидемиологии*. 2017. №3. С.240–243.
97. Овчарова Р. Родительство как психологический феномен: учеб. пособие. М.: Моск. психолого-социальный ин-т, 2006. 496 с.

98. Осадчук С.В., Щуревська О.Д. Вплив важких металів на формування гестаційних ускладнень. *Здоровье женщины*. 2010. №8. С.90-94.
99. Оспанова Т.С. Опыт изучения качества жизни в пропедевтической клинике. Харьков: ХНМУ, 2017. 112 с
100. Осьодло В. Особисті чинники подолання кризових ситуацій в особливих умовах. *Проблеми екстремальної та кризової психології*. 2013. №14. С.44–47.
101. Пайнз Д. Бессознательное использование своего тела женщиной. СПб.: ВЕИП, 1997. 198с.
102. Пауэр М.Л., Шулькин Д. Рождение ребенка, дистресс и риск болезней. М.: Триада-Х, 2010. 264 с.
103. Плескач Б.В., Уркаєв В.С. Особливості психотерапевтичних стосунків з вимушено переселеними особами. *Актуальні проблеми психології: Збірник наукових праць Інституту психології імені Г.С.Костюка АН України*. 2015. №11. С.74–88.
104. Полякова О.О., Ушакова Я.В. Влияние стресса на психологические особенности беременных женщин. *Огарев-online*. 2014. №1. URL: <http://journal.mrsu.ru/arts/vliyanie-stressa-na-psikhologicheskie-osobennosti-beremennykh-zhenshhin>
105. Прохоров В.Н. Перинатальная психология: значение, проблемы и пути их решения. *Вестник института семьи: Периодический научно-практический журнал*. 2009. №3. С. 74.
106. Психогенные стресс-зависимые нарушения менструального цикла: роль негормональной коррекции. Медицинский алфавит/ И.В. Кузнецова и др. *Современная гинекология*. 2017. №10. С. 46–50.
107. Радзинский В.Е. Патология пуповины. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2011. 96 с.
108. Рабовалюк Л.Н. Выделение подтипов ПКГД на основе теста отношений беременной И. В. Добрякова. *Сборники конференций НИЦ Социосфера*. 2012. №18. С.124-136.

109. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: Изд-во журнала Status Praesens, 2011. 688с.

110. Радзинский В.Е. Первичная профилактика врождённых пороков развития. Информационный бюллетень. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. 17 с.

111. Радостева А.Г. Личностные характеристики беременных женщин в зависимости от возрастных и социально-демографических различий. *Фундаментальные исследования. Психологические науки*. 2012. №11. С.1149-1153.

112. Райгородский Д.Я. Психология и психоанализ беременности. Учебное пособие по психологии материнства. Для факультетов: психологических, медицинских и социальной работы. Самара: Издательский Дом БАХРАХ-М, 2003. 784 с.

113. Резников А.Г., Пишак В.П., Носенко Н.Д. Пренатальный стресс и нейроэндокринная патология. Черновцы: Медакадемия, 2004. 320 с

114. Резников А.Г. Патогенетический базис профилактики пренатального стресса. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2008. №1. С.16-21.

115. Резніков О.Г. Перинатальне програмування розладів ендокринних функцій і поведінки. К. : Наукова думка, 2019. 271 с

116. Рудник В.Т. Анемия у вагітних: вплив на перебіг вагітності і стан кровотворення. *Буковинський медичний вісник*. 2012. №4. С.141-145.

117. Сабирова Р.Ш., Нургалиева С.М. Исследование взаимосвязи между ценностью ребенка и тревожностью беременных женщин. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016. №5-4. С. 636-639

118. Селин А.В., Суббота Е.Н., Савостиков В.А. Психологические особенности социального опыта беременных женщин с психосоматическими расстройствами. *Международный студенческий вестник*. 2015. №6. С.169–172.

119. Сергеева С.П. Цитокины и ответ иммунной системы в условиях острого нарушения мозгового кровообращения. *Вестник ВГМУ*. 2009. №1. С. 1–15.

120. Сергієнко Л.Ю. Аберації гормональної забезпеченості плода — причина ендокринних та гормональнозалежних хвороб у дорослому віці: проблеми ендокринної патології. *Медичний науково-практичний журнал*. 2009. №4. С. 42–56.
121. Скрипніков А.М., Герасименко Л.О., Ісаков Р.І. Перинатальна психологія. К.: Медкнига, 2017. 168 с.
122. Содержание комплексов основного белка миелина с антителами класса G в сыворотке крови при нормальной беременности и гестозе/ В.Г. Левченко и др. *Медицинская иммунология*. 2010. №1. С.155–160.
123. Состояние врожденного и приобретенного иммунитета у детей с психотическими формами расстройств аутистического спектра/ Ключник Т.П. и др. *Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова*. 2011. №8. С.41–45.
124. Тарасюк О.К. Психосоматичні порушення у вагітних з загрозою переривання вагітності, які страждали безпліддям: автореф.дис. ... психол.наук: 19.00.04. Вінниця, 2008. 22 с.
125. Татарчук Т.Ф. Стресс и репродуктивная функция женщины. *Международный эндокринологический журнал*. 2006. №3. С.2-9.
126. Тимофеева А.В., Гусар В.А., Прозоровская К.Н. Идентификация ассоциированных с преэклампсией микроРНК методом глубокого секвенирования и количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени. *Акушерство и гинекология*. 2016. №2. С. 60-70.
127. Тітаренко Д.С. Захисні механізми психіки людини. *Проблеми екстремальної та кризової психології*. 2009. №6. С.182-192.
128. Ткаченко О.В., Петрова У.М. Деякі клініко-неврологічні характеристики і показники рівня антитіл до нейоантигенів в гострому періоді поєднаної краніо-фаціальної травми. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім.П.Л.Шутика*. 2015. №24(2). С. 292–296.
129. Тютюнник В.Л., Михайлова О.И., Чухарева Н.А. Психоэмоциональные расстройства при беременности. Необходимость их коррекции. *РМЖ*. 2015. №29. С. 77–81.

130. Фещенко Ю.І., Мостовой Ю.М., Бабійчук Ю.В. Процедура адаптації міжнародного опитувальника оцінки якості в Україні. Досвід застосування у хворих з бронхіальною астмою. *Український пульмонологічний журнал*. 2002. №3. С.9–11.
131. Филиппова Г.Г. Психология материнства: Учебное пособие. М.: Изд-во Института Психотерапии, 2002. 240с.
132. Филиппова Г.Г. Исследование психологических особенностей переживания беременности у женщин с патологией беременности. Перинатальная психология и медицина, психосоматические расстройства в акушерстве, гинекологии, педиатрии и терапии. Материалы Всероссийской конференции; г.Иваново, 6–8 июня 2001г. Иваново, 2001.С.4–11.
133. Фрейд З. Психоанализ и детские неврозы . СПб., 2000.70с.
134. Хломов К.Д., Ениколопов В.Н. Влияние психоэмоциональных и индивидуально-характерологических особенностей на течение беременности у женщин с угрозой прерывания. *Сибирский психологический журнал*. 2007. №26. С.148-153.
135. Ходаківська О.М. Психологічний вплив стресу на вагітність жінки і на взаємини молодого подружжя. *Збірник наукових праць К-ПНУ ім.І.Огієнка Інституту психології ім.Г.С.Костюка НАПН України*.2011. №13. С.586-595.
136. Ходжаев А.В., Царева Н.В. Особенности психоэмоционального реагирования. *Военная медицина*. 2015. №1. С.140-142
137. Циганчук Т.В. Роль механізмів психологічного захисту в структурі емоційного інтелекту. *Педагогічний процес: теорія і практика (серія: Психологія)*. 2018. №3. С. 63–66.
138. Чайка В. К., Бабенко О.М., Єрмаченко А.О. Імунобіологія вагітності (огляд літератури). «*Новости медицины и фармации*» *Акушерство, гинекология, репродуктология*. 2009. №275. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/8483>.

139. Часнык В.Г., Солодкова И.В., Аврусин С.Л. Влияние патологии беременности на характеристики ритмической деятельности сердца у ребёнка. *Экология человека*. 2009. №5. С. 54–60.
140. Чумакова Г.Н., Щукина Е.Г., Макарова А.А.. Влияние тревожности за ребенка во время беременности . *Экология человека*. 2006. №7. С. 47–53.
141. Шевченко В., Мольченко Д. Психологічні особливості впливу ситуативної тривожності на ефективність публічного виступу. *Науковий вісник МНУ ім.В.О.Сухомлинського. Психологічні науки*. 2016. №1. С. 229–235.
142. Щуревська О.Д., Жук С.І. Рівень тривожності вагітних в аспекті акушерських ускладнень. *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України*. 2016. №1. С. 117–122.
143. Щуревська О.Д. Патогенетичні аспекти ускладнень вагітності у жінок-вимушених переселенок. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки» (10-11 травня 2018р., Вінниця). 2018. С. 35-38.
144. Aarnoudse-Moens C., Smidts D., Oosterlaan J. Executive function in very preterm children at early school age. *Journal of Abnormal Children Psychology*. 2009. №37. p. 981–993.
145. Aarnoudse-Moens C.S., Weisglas-Kuperus N., van Goudoever J. Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. *Pediatrics*. 2009. №124. p. 717–728.
146. Adelman D.M. , Gertsenstein M, Nagy A. Placental cell fates are regulated in vivo by HIF-mediated hypoxia responses. *Genes and Development*. 2000. №14. p. 3191–3203. URL: doi: 10.1101/gad.853700.
147. Alexander B.T., Dasinger J.H., Intapad S. Fetal programming and cardiovascular pathology. *Comprehensive Physiology*. 2015. №5. p. 997–1025. URL: doi: 10.1002/cphy.c140036.
148. Almeida L. M., Santos C. C., Caldas J. P. Obstetric care in a migrant population with free access to health care. *Obstetrics and Gynecology*. 2014. №126. p. 244–247. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2014.03.023>

149. Antenatal care. Report of a technical working group. World Health Organization Department of Reproductive Health and Research. Geneva. 2004. № 10. URL: <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/monitoring/9789241596145/en/>

150. Araneta M., Kamens D., Zau A. Conception and pregnancy during the Persian Gulf War: The risk to women veterans. *Annals of epidemiology*. 2004. p. 412–417.

151. Autism-specific maternal autoantibodies recognize critical proteins in developing brain/ Braunschweig D. et al. *Translation Psychiatry*. 2013. №7. p. 1–9. URL: <https://doi.org/10.1038/tp.2013.50>

152. Bakken K.S., Skjeldal O. H., Stray-Pedersen B. Higher risk for adverse obstetric outcomes among immigrants of African and Asian descent: a comparison study at a low-risk maternity hospital in Norway. *Birth*. 2015. №42. p. 132–40. URL: doi: 10.1111/birt.12165

153. Bale T.L. Lifetime stress experience: transgenerational epigenetics and germ cell programming. *Dialogues Clin Neurosci*. 2014. №16(3). p.297-305. doi: 10.31887/DCNS.2014.16.3/tbale

154. Balistreri C.R. Fetal programming as the cause of all the evils in adult humans: atherosclerosis and coronary heart disease included. *Cardiovascular Medicine*. 2020. URL: <https://doi.org/10.4414/cvm.2020.02113>.

155. Barker D.J. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ*. 1990. №301.p.6761. doi: 10.1136/bmj.301.6761.1111.

156. Barker D.J. The developmental origins of chronic adult disease. *Acta Paediatrica*. 2004. №93. p. 26–33.

157. Barker D. The origins of the developmental origins theory. *Journal of Internal Medicine*. 2007. №261. p. 412–417.

158. Baker D., Osmond C., Kajantie E.E., Eriksson J. Growth and chronic disease: findings in the Helsinki Birth Cohort. *Annals Human Biology*. 2009. №36. p. 445–458.

159. Barouki R., Gluckman P. D., Grandjean P. Developmental origins of non-communicable disease: implications for research and public health. *Environmental Health*. 11:42. Published 2012 Jun 27. 2012. URL: 1476-069X-11-42.
160. Bateson P., Barker D., Clutton-Brock T. Developmental plasticity and human health. *Nature*. 2004. №430. p. 419–421.
161. Benza S., Liamputtong P. Pregnancy, childbirth and motherhood: A meta-synthesis of the lived experiences of immigrant women. *Midwifery*. 2014. №30. p. 575–584.
162. Bernal A.J., Jirtle R.L. Epigenomic disruption: the effects of early developmental exposures. *Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology*. 2010. №88. p.938–944.
163. Berry J. A psychology of immigration. *Journal of Social Issues*. 2001. №57. p. 615–631
164. Bertram C.E., Hanson M.A.. Prenatal programming of postnatal endocrine responses by glucocorticoids. *Reproduction*. 2002. №124. p. 459–467.
165. Biomarkers of oxidative stress and antioxidant status in children born small for gestational age: evidence of lipid peroxidation/ M.C.Franco et al. *Pediatrics Research*. 2007. №62. p. 204–208. DOI: 10.1203/pdr.0b013e3180986d04
166. Cardoso P.J., Pazo P.A. Eating behavior disorders in pregnancy: a review. *Psicologia: Reflexão e Crítica*. 2012. №25. p. 139–146. URL: <https://doi.org/10.1590/S0102-79722012000100017>
167. Chan J.C., Nugent B.M., Bale T.L. Parental Advisory: Maternal and Paternal Stress Can Impact Offspring Neurodevelopment. *Biological Psychiatry*. 2018. №83. p. 886–894. DOI: 10.1016/j.biopsych.2017.10.005
168. Chatoor I. Feeding disorders of Infants and Toddlers. *Child and Adolescent Psychiatric Clinic*. 2002. №11. p. 163–183.
169. Chodick G., Shalev V., Goren I., Inskip P. D..Seasonality in birth weight in Israel: new evidence suggests several global patterns and different etiologies. *Annals of Epidemiology*. 2007. №17. p. 440–446. URL: doi: 10.1016/j.annepidem.2006.10.013

170. Christian L. Psychoneuroimmunology in pregnancy: immune pathways linking stress with maternal health, adverse birth outcomes, and fetal development. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2012. №36. p.350–361. URL: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.07.005>
171. Chronic stress and low birth weight neonates in a low-income population of women/ A.E. Borders et al. *Obstetrics and Gynecology*. 2007. №109. p. 331–338. URL: doi: 10.1097/01.AOG.0000250535.97920.b5.
172. Chronic Stress and Glucocorticoids: From Neuronal Plasticity to Neurodegeneration/ A.J. Rodrigues et al. *Hindawi Publishing Corporation*. 2016.URL: <https://doi.org/10.1155/2016/6391686>
173. Circulating chromosome 19 miRNA cluster microRNAs in pregnant women with severe pre-eclampsia/Miura K. Et al. *Journal Obstetrics and Gynaecology Research*. 2015. №41. p. 1526–1532. DOI: 10.1111/jog.12749
174. Circulating MicroRNAs as Clinical Biomarkers in the Predictions of Pregnancy Complications / Tsochandaridis M. et al. *BioMed Research International*. 2015. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/294954>.
175. Circulating MicroRNAs in Maternal Blood as Potential Biomarkers for Fetal Hypoxia In-Utero/Whitehead CL. et al. *PLoS ONE*. 2013. URL: e78487. doi:10.1371/journal.pone.0078487.
176. Circulating Placental RNA in Maternal Plasma Is Associated with a Preponderance of 5' mRNA Fragments: Implications for Noninvasive Prenatal Diagnosis and Monitoring / Wong BC. Et al. *Clinical Chemistry*. 2005. №51. p. 1786–1795.
177. Cohen S., Tyrrell D., Smith A. Psychological stress and susceptibility to the common cold. *The New England Journal of Medicine*. 1991. №325. p. 606–612. URL: doi: 10.1056/NEJM199108293250903
178. Collins N. L., Dunkel-Schetter C., Lobel M. Social support in pregnancy: psychosocial correlates of birth outcomes and postpartum depression. *Journal of personality and social psychology*. 1993. №65. p. 1243–1258. URL: doi: 10.1037//0022-3514.65.6.1243.

179. Conrad R., Schablewski J., Schilling G., Liedtke R. Worsening of symptoms of bulimia nervosa during pregnancy. *Psychosomatics*. 2003. №44. p. 76–78. DOI: 10.1176/appi.psy.44.1.76
180. Cooke R., Foulder-Hughes L. Growth impairment in the very preterm and cognitive and motor performance at 7 years. *Archives of Disease in Childhood*. 2003. №6. p. 482–487.
181. Cortical Thinning and Neuropsychiatric Outcomes in Children Exposed to Prenatal Adversity: A Role for Placental CRH?/ C.A. Sandman et al. *The American Journal of Psychiatry*. 2018. URL: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16121433>.
182. Coussons-Read M.E. Effects of prenatal stress on pregnancy and human development: mechanisms and pathways. *Obstetric medicine*. 2013. №6(2). p.52-57. URL: doi: 10.1177/1753495X12473751
183. Crow S.J., Agras W. S., Crosby R. Eating disorder symptoms in pregnancy: a prospective study. *International Journal of Eating Disorders*. 2008. №41. p. 277–279.
184. Cytokine Dysregulation, Inflammation and Well-Being/ I. Elenkov et al . *Neuroimmunomodulation*. 2005. №12. p. 255–269. doi: 10.1159/000087104.
185. Da Costa D., Dritsa M., Larouche J., Brender W. Psychosocial predictors of labor/delivery complications and infant birth weight: a prospective multivariate study. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*. 2000. №21. p. 137–148. DOI: 10.3109/01674820009075621
186. Davis A. Wartime women giving birth: Narratives of pregnancy and childbirth, Britain c. 1939–1960 . *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*. 2014. №47. p. 257–266. DOI: 10.1016/j.shpsc.2013.11.007
187. Davis E.P., Sandman C.A. The timing of prenatal exposure to maternal cortisol and psychosocial stress is associated with human infant cognitive development. *Child Development*. 2010. №81. p. 131–148.

188. Davis E.P., Glynn L.M., Waffarn F., Sandman C.A. Prenatal maternal stress programs infant stress regulation. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2011. №52. p. 119–129. DOI: 10.1111/j.1469-7610.2010.02314.x
189. Decreased miR-143 and increased miR-21 placental expression levels are associated with macrosomia. / Zhang J. et al. *Molecular Medicine Reports*. 2016. №13. p. 3273–3280. DOI: 10.3892/mmr.2016.4892
190. Dejin-Karlsson E. Psychosocial factors, lifestyle, and fetal growth: The added value of both pre- and post-natal assessments. *European Journal of Public Health*. 2003. №13. p. 210–217.
191. Detection and characterization of placental microRNAs in maternal plasma/ S.S. Chim et al. *Clin Chem*. 2008. №54. p. 482–490. URL: doi: 10.1373/clinchem.2007.097972
192. Deverman B.E., Patterson P.H. Cytokines and CNS Development. *Neuron*. 2009. №64. p. 61–78.
193. Distinct subsets of microRNAs are expressed differentially in the human placentas of patients with preeclampsia/ Pineles B.L. et al. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2007. №196. p. 1–6. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.01.008
194. Dong F. , Zhang Y., Xia F. Genome-wide miRNA profiling of villus and decidua of recurrent spontaneous abortion patients. *Reproduction*. 2014. №148. p. 33–41.
195. Dunkel-Schetter C. Stress processes in pregnancy and preterm birth. *Current Directions in Psychological Science*. 2009. №18(4). p.205-209.
196. Dunkel Schetter C. Psychological science on pregnancy: stress processes, biopsychosocial models, and emerging research issues. *Annu Rev Psychol*. 2011. №62. p.531-58. doi:10.1146/annurev.psych.031809.130727. PMID: 21126184.
197. Dunkel Schetter C., Tanner L. Anxiety, depression and stress in pregnancy: implications for mothers, children, research, and practice. *Current opinion in psychiatry*. 2012. №25 (2). p. 141–148. doi: 10.1097/YCO.0b013e3283503680

198. Effect of labor on plasma concentrations and postpartum clearance of cell-free, pregnancy-associated, placenta-specific microRNAs. / Miura K. et al. *Prenatal Diagnostics*. 2015. №35. p. 44–50.

199. Effects of Migration on Infant and Maternal Health in China / D. Tang et al. *The Journal of Health Care Organization, Provision, and Financing*. 2019. URL: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0046958019884189#articleCitationDownloadContainer>

200. Elliott-Sale K.J., Graham A., Hanley S. Modern dietary guidelines for healthy pregnancy; maximising maternal and foetal outcomes and limiting excessive gestational weight gain. *European Journal of Sport Sciency*. 2019. №19. p. 62–70. doi: 10.1080/17461391.2018.1476591.

201. English S., Wright I., Ashburn V. Prenatal anxiety, breastfeeding and child growth and puberty: linking evolutionary models with human cohort studies. *Annals of Human Biology*. 2020. №47. p. 106–115. doi: 10.1080/03014460.2020.1751286

202. Entringer S., Buss C., Wadhwa P.D. Prenatal stress, development, health and disease risk: A psychobiological perspective-2015 Curt Richter Award Paper. *Psychoneuroendocrinology*. 2015. №62. p.366–375. URL: doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.08.019

203. Epel E., Lapidus R., McEwen B., Brownell K. Stress may add bite to appetite in women: a laboratory study of stress-induced cortisol and eating behavior. *Psychoneuroendocrinology*. 2001. №26. p.37–49. DOI: 10.1016/s0306-4530(00)00035-4

204. Everstine D.S., Everstine L. *The Trauma Response: Treatment for Emotional Injury*. New York City: W. W. Norton, 1993. 229 p.

205. Export of microRNAs and microRNA-protective protein by mammalian cells / Wang K. et al. *Nucleic Acids Research*. 2010. №38. p. 7248–7259.

206. Fajersztajn L., Veras M.M. Hypoxia: From Placental Development to Fetal Programming. *Birth Defects Research*. 2017. №109. p. 1377–1385. DOI: 10.1002/bdr2.1142

207. Fair F., Raben L., Watson H. Migrant women's experiences of pregnancy, childbirth and maternity care in European countries: A systematic review. *PLoS One*. 2020. URL: journal.pone.0228378.
208. Farina A. The Role of RNAs and microRNAs in Non-Invasive Prenatal Diagnosis. *Journal of Clinical Medicine*. 2014. №3. p. 440–452. DOI: 10.3390/jcm3020440
209. Flouris A., Spiropoulos Y., Sakellariou G., Koutedakis Y. Effect of Seasonal Programming on Fetal Development and Longevity: Links with Environmental Temperature. *American journal of human biology : the official journal of the Human Biology Council*. 2009. №21. p. 214–216.
210. Fowden A.L., Giussani D.A., Forhead A.J. Intrauterine Programming of Physiological Systems: Causes and Consequences. *Physiology*. 2006. № 1. p. 29–37. doi: 10.1152/physiol.00050.2005.
211. Friel L.A., Romero R., Edwin S . The calcium binding protein, S100B, is increased in the amniotic fluid of women with intra-amniotic infection/inflammation and preterm labor with intact or ruptured membranes . *Journal of Perinatal Medicine*. 2007. №5. p. 385–393.
212. Fu G., Brkić J., Hayder H, Peng C. MicroRNAs in Human Placental Development and Pregnancy Complications. *International Journal of Molecular Sciences*. 2013. №14. p. 5519–5544.
213. Gazzolo D., Bruschetti M., Di Iorio R. Maternal nitric oxide supplementation decreases cord blood S100B in intrauterine growth-retarded fetuses. *Clinical chemistry*. 2002. №4. p. 647–650.
214. Giorgia S., Fernandez A.V., Ana H.B. Eating Disorders During Gestation: Implications for Mother's Health, Fetal Outcomes, and Epigenetic Changes. *Front. Pediatrics*. 2020. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2020.00587/full>.
215. Gitau R., Fisk N.M., Glover V. Maternal stress in pregnancy and its effect on the human foetus: An overview of research findings. *Stress*. 2001. №4. p. 195–203. doi: 10.3109/10253890109035018.

216. Gitau R., Fisk N., Teixeira J. Fetal hypothalamic-pituitary-adrenal stress responses to invasive procedures are independent of maternal responses. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001. №86. p. 104–109. doi: 10.1210/jcem.86.1.7090.
217. Gjerdingen D.K., Froberg D. G., Fontaine P. The effects of social support on women's health during pregnancy, labor and delivery, and the postpartum period. *Family Medicine*. 1991. №23. p. 370–375.
218. Goines P., Van de Water J. The Immune System's Role in the Biology of Autism. *Current Opinion in Neurology*. 2010. №2.-p.111-117. doi: 10.1097/WCO.0b013e3283373514
219. Goldenberg R.L. Culhane J.F., Iams J.D., Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008. №371. p. 75–84. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60074-4.
220. González-Ochoa R., Sánchez-Rodríguez E.N., Chavarría A. Evaluating Stress during Pregnancy: Do We Have the Right Conceptions and the Correct Tools to Assess It? *Journal of Pregnancy*. 2018. URL: <https://doi.org/10.1155/2018/4857065>.
221. Gourounti K., Karpathiotaki N., Vaslamatzis G. Psychosocial stress in HighRisk Pregnancy. *International Archives of Medicine*. 2015. №95. p. 1–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.3823/1694>
222. Gutteling B.M., C. de Weerth, Zandbelt N. Does maternal prenatal stress adversely affect the child's learning and memory at age six? *J Abnorm Child Psychol*. 2006. №34. p. 789–98.
223. Gyllenhammer L.E., Entringer S., Buss C., Wadhwa P.D. Developmental programming of mitochondrial biology: a conceptual framework and review. *Proc. R. Soc. B*. 28720192713. 2020. URL: <http://doi.org/10.1098/rspb.2019.2713>.
224. Hales C.N., Barker D.J. The thrifty phenotype hypothesis. *British Medical Bulletin*. 2001. №60. p. 5–20.
225. Hanada N., Matsuzaki M., Ota E. Psychosocial and educational interventions in latent phase or early labour for improving birth outcomes. *Cochrane*

Database of Systematic Reviews 2015, Issue 2. Art. No.: CD011516. 2015. DOI: 10.1002/14651858.CD011516.

226. Hansen D., Lou H.C., Olsen J. Serious life events and congenital malformations: a national study with complete follow up. *The Lancet*. 2000. №356. p. 875–880.

227. Hantsoo L., Kornfield S., Anguera M.C., Epperson C.N. Inflammation: A Proposed Intermediary Between Maternal Stress and Offspring Neuropsychiatric Risk. *Biological Psychiatry: Celebrating 50 Years*. 2019. №85. p. 97–106. doi: 10.1016/j.biopsych.2018.08.018.

228. Hardy D., Yang K. The expression of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 is induced during trophoblast differentiation: effects of hypoxia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2002. №87. p. 3696–3701. doi: 10.1210/jcem.87.8.8720.

229. Hedegaard M., Henriksen T. B., Secher N.J., Hatch M.C. Do stressful life events affect duration of gestation and risk of preterm delivery? *Epidemiology*. 1996. №7. p. 339–345. doi: 10.1097/00001648-199607000-00001.

230. Higher risk of offspring schizophrenia following antenatal maternal exposure to severe adverse life events / Kashan A.S. et al. *Archives of General Psychiatry*. 2008. №65. p. 146–152. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2007.20

231. Hobel C., Culhane J. Role of Psychosocial and Nutritional Stress on Poor Pregnancy Outcome. *The Journal of Nutrition*. 2003. № 133. p.1709–1717. URL: <https://doi.org/10.1093/jn/133.5.1709S>

232. How the selfish brain organizes its supply and demand/ B.Hitze et al. *Front Neuroenergetics*. 2010. №2. p. 7. DOI: 10.3389/fnene.2010.00007

233. Huizink A.C., Mulder E.J., Buitelaar J.K. Prenatal stress and risk for psychopathology: specific effects or induction of general susceptibility? *Psychological Bulletin*. 2004. №130. p. 115–142.

234. Huang Xin, Ding L, Bennewith K. Hypoxia inducible mir-210 regulates normoxic gene expression involved in tumor initiation. *Molecular Cell*. 2009. №35. p. 856–867.
235. Huizink A. C., Robles de Medina P. G., Mulder E. J. Stress during pregnancy is associated with developmental outcome in infancy. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2003. №44. p. 810–818.
236. Humenick S.S., Howell O.S.. Perinatal experiences: the association of stress, childbearing, breastfeeding, and early mothering. *Journal of Perinatal Education*. 2003. №12(3). p.16-41.
237. Hyperactivity and attention deficits in mice with decreased levels of stress-inducible phosphoprotein 1 (STIP1) / F.H Beraldo et al. *Disease Models and Mechanisms*. 2015. №8. p. 1457–1466. URL: doi: 10.1242/dmm.022525(дата звернення: 01.11.2015).
238. Iaconetti C, Gareri C, Polimeni A, CiroIndolfi. Non-CodingRNAs. The “DarkMatter” of Cardiovascular Pathophysiology . *International Journal of Molecular Science*. 2013. №14.p. 19987–20018.
239. Identification of pregnancy-associated microRNAs in maternal plasma/ Miura K. et al. *Clinical Chemistry*. 2010. №56. p. 1767–1771. DOI: 10.1373/clinchem.2010.147660
240. Implication of sperm RNAs in transgenerational inheritance of the effects of early trauma in mice/ K. Gapp et al. *Nat Neurosci*. 2014. №5. p. 667–669. doi: 10.1038/nn.3695
241. Jing Li, Chen L., Tang Q. The role, mechanism and potentially novel biomarker of microRNA-17-92 cluster in macrosomia. *Scientific Reports* | 5:17212 |. 2017. DOI: 10.1038/srep17212.
242. Kertes D. A., Kamin H. S., Hughes D. A. Prenatal Maternal Stress Predicts Methylation of Genes Regulating the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical System in Mothers and Newborns in the Democratic Republic of Congo. *Child Dev*. 2016. №87. p. 61–72.

243. Kiernan E. A., Smith S. M., Mitchell G. S., Watters, J. J. Mechanisms of microglial activation in models of inflammation and hypoxia: implications for chronic intermittent hypoxia. *Journal of Physiology*. 2016. №594. p.1563–1577. doi: 10.1113/JP271502.

244. Kim Y.J., Hwang S.H., Cho H.H. MicroRNA 21 regulates the proliferation of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells and high-fat diet-induced obesity alters microRNA 21 expression in white adipose tissues. *Journal of Cellular Physiology*. 2012. №2. p.183-193.

245. Kinney D., Munir K. M., Crowley D. J., Miller. A. M. Prenatal stress and risk for autism. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2008. №32. p. 1519–1532. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2008.06.004

246. Kirel B., Tekin N., Tekin B. Cord blood leptin levels: relationship to body weight, body mass index, sex and insulin and cortisol levels of maternal-newborn pairs at delivery. *Journal of Pediatrics Endocrinology and Metabolism*. 2000. №1. p. 71–77. doi: 10.1515/jpem.2000.13.1.71.

247. Kobayashi S., Hanada N., Matsuzaki M. Assessment and support during early labour for improving birth outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 4. Art.No.:CD011516*. 2017. DOI:10.1002/14651858.CD011516.pub2. (дата звернення: 20.04.2017).

248. Kramer M. S., Lydon J., Seguin L. Stress pathways to spontaneous preterm birth: the role of stressors, psychological distress, and stress hormones. *American Journal of Epidemiology*. 2009. №169. p. 367–371.

249. Kurjak A., Chervenak F. Textbook of perinatal medicine. *CRC Press*. 2006. URL: <https://doi.org/10.3109/9781439814697>.

250. Kwon E.J., Kim YJ. What is fetal programming?: a lifetime health is under the control of in utero health. *Obstetrics and Gynecology Sciency*. 2017. №60(6).p.506-519.

251. Lakshmi V., Nath N., Muneyyirci-Delale O. Characterization of 11b-hydroxysteroid dehydrogenase of human placenta: evidence for the existence of two

species of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 1993. №45. p. 391–397.

252. Langley-Evans S.C. Fetal Nutrition and Adult Disease: Programming of Chronic Disease through Fetal Exposure to Undernutrition. Experimental models of hypertension and cardiovascular disease. Wallingford: CABI, 2004. 129 p.

253. Laursen M., Hedegaard M., Johansen C. Fear of childbirth: predictors and temporal changes among nulliparous women in the Danish National Birth Cohort. *An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2008. №115(3). p.354-60. doi: 10.1111/j.1471-0528.2007.01583.x. PMID: 18190372.

254. Law A.Y., Lai K.P., Lui W.C. Histone deacetylase inhibitor-induced cellular apoptosis involves stanniocalcin-1 activation. *Exp Cell Res.*. 2008. №314. p. 2975–2984.

255. Lazarus R.S. Human Behavior and Environment. Boston: Springer, MA. 1977. URL : https://doi.org/10.1007/978-1-4684-0808-9_3.

256. Lee R.C. , Feinbaum R.L., Ambros V.. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*. 1993. №75. p. 843–854..

257. Lee H., Chen C.Y., Au L.C. Single point mutation of microRNA may cause butterfly effect on alteration of global gene expression. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2011. №404. p. 1065–1069. DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.12.114

258. Leinweber J., Creedy D. K., Rowe H. Responses to birth trauma and prevalence of posttraumatic stress among Australian midwives. *Women and Birth*. 2017. №30. p. 40–45. DOI: 10.1016/j.wombi.2016.06.006

259. Li X.Y., Jiang Y., Hu N. Prevalence and characteristic of overweight and obesity among adults in China, 2010. *Zhonghua Yu Fang YiXue Za Zhi*. 2012. №46. p. 683–686.

260. Long-term exposure to black carbon, cognition and single nucleotide polymorphisms in microRNA processing genes in older men/ E. Colicino et al.

Environmental International. 2016. №88. p. 86–93. URL: doi: 10.1016/j.envint.2015.12.014

261. Lo Sauro C., Ravaldi C., Cabras P. L. Stress, hypothalamic-pituitary-adrenal axis and eating disorders. *Neuropsychobiology*. 2008. №57. p. 95–115. DOI: 10.1159/000138912

262. Love C, David R.J., Rankin K.M., Collins J.W. Jr.. Exploring weathering: effects of lifelong economic environment and maternal age on low birth weight, small for gestational age, and preterm birth in African-American and white women. *American Journal of Epidemiology*. 2010. №172. p. 127–134. DOI: 10.1093/aje/kwq109

263. Lowe N., Corwin E. A model of relationship of acute maternal stress and obesity to uterine dystocia. Researchgate. Wiley Online Library. 2010. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/j.jmwh.2007.03.003>

264. Lupien S.J., McEwen B.S., Gunnar M.R., Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*. 2009. №10. p. 434–445.

265. Maccani M.A., Padbury J.F., Marsit C.J. miR-16 and miR-21 expression in the placenta is associated with fetal growth. *PloS one*. 2011. URL: e21210. doi:10.1371/journal.pone.0021210.

266. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis/ V. Flenady et al. *Lancet*. 2011. №377. p. 1331–1340. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62233-7.

267. Marciniak A., Patro-Maeyza J., Kimber-Trojna E. Fetal programming of the metabolic syndrome. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2017. №56. p. 133–138.

268. Maternal and fetal genetic contribution to gestational weight gain/ Warrington N. et al. *International Journal of Obesity*. 2018. №42. p. 775–784. DOI: 10.1038/ijo.2017.248

269. Maternal cigarette smoking during pregnancy is associated with downregulation of miR-16, miR-21, and miR-146a in the placenta. Maccani M.A. et al. *Epigenetics*. 2010. №5. p.583–589. DOI: 10.4161/epi.5.7.12762

270. Maternal hypertensive disorders during pregnancy: adaptive functioning and psychiatric and psychological problems of the older offspring / S. Tuovinen et al. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2014. №12. p. 1482–1491.

271. Maternal prenatal stress phenotypes associate with fetal neurodevelopment and birth outcomes /K. Walsh et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2019. №116. p. 23996–24005.

272. Maternal prenatal stress and infant birth weight and gestational age: A meta-analysis of prospective studies/ E. Bussieres E. et al. *Developmental Review*. 2015. №36.p. 179–199. URL: <https://doi.org/10.1016/j.dr.2015.04.001>

273. Maternal Stress and Preterm Birth/ N.Dole et al. *American Journal of Epidemiology*. 2003. №157. p. 14–24. DOI: 10.1093/aje/kwfl76

274. Maternal stress during pregnancy predicts cognitive ability and fearfulness in infancy/ K. Bergman et al. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2007. №46. p.1454–1463. URL: doi: 10.1097/chi.0b013e31814a62f6.

275. Mathew L., Mathew L, Simon S. mir-210: A Sensor for Hypoxic Stress during Tumorigenesis. *Molecular Cell*. 2015. Vol. 6. №35. p.737–738. doi: 10.1016/j.molcel.2009.09.008

276. McCarty R. The Alarm Phase and the General Adaptation Syndrome: Two Aspects of Selye's Inconsistent Legacy. *Stress: Concepts, Cognition, Emotion, and Behavior*. Handbook of Stress Series. London: Academic Press, an imprint of Elsevie, 2016. 502p.

277. Meltzer-Brody S. New insights into perinatal depression: pathogenesis and treatment during pregnancy and postpartum. *Dialogues Clin Neurosci*. 2011. №13(1). p.89-100

278. MiR-205 silences MED1 in hypoxic primary human trophoblasts/ Mouillet J.F. et al. *FASEB*. 2010. №24. p. 2030–2039. DOI: 10.1096/fj.09-149724

279. MiR-210 targets iron sulfur cluster scaffold homologue in human trophoblast cell lines: siderosis of interstitial trophoblast as a novel pathology of

preterm preeclampsia and small for gestational age pregnancies/ Lee D.C. et al. *American Journal of Pathology*. 2011. №179. p. 590–602. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.04.035

280. MIR-210 modulates mitochondrial respiration in placenta with preeclampsia/ Muralimanoharan S. et al. *Placenta*. 2012. №33. p. 816–823. DOI: 10.1016/j.placenta.2012.07.002

281. Monder C., Lakshmi V. Corticosteroid 11 beta-dehydrogenase of rat tissues: immunological studies. *Endocrinology*. 1990. №5. p. 2435–2443.

282. Monk M., Boubelik M., Lehnert S. Temporal and regional changes in DNA methylation in the embryonic, extraembryonic and germ cell lineages during mouse embryo development. *Development*. 1987. №99. p. 371–382.

283. Mother's Pre-pregnancy BMI and Placental Candidate miRNAs: Findings from the ENVIRONAGE Birth Cohort. Tsamou M. Et al. *Scientific Reports*. 2017. №7.5548. URL: doi:10.1038/s41598-017-04026-8.

284. Myatt L. Placental adaptive responses and fetal programming. *J Physiol*. 2006. №1. p.25-30

285. Nallamshetty S., Chan S.Y., Loscalzo J. Hypoxia: a master regulator of microRNA biogenesis and activity. *Free Radical Biology and Medicine*. 2013. №64. p. 20–30.

286. Nasr E., Hassan H., Sheha E. Psychological Consequences of Hypertensive Disorders among Pregnant Women. *Scientific Research Journal (SCIRJ)*. 2016. URL: <http://www.scirj.org/papers-0916/scirj-P0916352.pdf>.

287. Nast I., Bolten M., Meinlschmidt G., Hellhammer D.H. How to Measure Prenatal Stress? A Systematic Review of Psychometric Instruments to Assess Psychosocial Stress during Pregnancy. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 2011. №4. p. 313–322.

288. National Institute for Health and Care Excellence. Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance: National Institute for Health and Care Excellence, 2014. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg192> (accessed 5 Nov 2016)]

289. Nauert R. Stress During Pregnancy May Predispose Schizophrenia. *Psych Central*. 2014.
290. Neurodevelopment of children following prenatal exposure to venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, or untreated maternal depression/ I.Nulman et al. *American Journal of Psychiatry*. 2012. №169. p.1165–74. DOI: 10.1176/appi.ajp.2012.11111721
291. O'Connor T.G., Heron J., Glover V. Antenatal anxiety predicts child behavioral/emotional problems independently of postnatal depression. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2002. №41. p. 1470–1477. DOI: 10.1097/00004583-200212000-00019
292. O'Donnell K.J., Meaney M.J. Epigenetics, Development, and Psychopathology. *Annual Review of Clinical Psychology*. 2020. №16. p. 327–350. URL: <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050718-095530>
293. Oliver M.N., Brier B.N. Time use in clinical encounters: are AfricanAmerican patients treated differently? *Journal of the National Medical Association*. 2002. № 10. p. 380–383
294. Omo-Aghoja L. Maternal and fetal acid-base chemistry: a major determinant of perinatal outcome. *Annals of Medical and Health Sciences Research*. 2014. vol. 4, no 1.p.8-17.
295. Paarlberg K., Vingerhoets A., Geijn H. Maternal Stress and Labor. Textbook of perinatal medicine. London: Taylor & Francis, 2006. p.p. 1998-2006.
296. Pallarés M. E., Antonelli M.C. Hormonal Modulation of Catecholaminergic Neurotransmission in a Prenatal Stress Model. *Perinatal Programming of Neurodevelopment*. 2015. 978p.
297. Paquier L., Barlow P., Paesmans M. Do recent immigrants have similar obstetrical care and perinatal complications as long-term residents? A retrospective exploratory cohort study in Brussels. *BMJ Open*. 2020. URL: <https://bmjopen.bmj.com/content/10/3/e029683.info>.

298. Parker V. J., Douglas A. J. Stress in early pregnancy: maternal neuro-endocrine-immune responses and effects. *Journal of Reproductive Immunology*. 2010. №85. p. 86–92.

299. Paternal stress exposure alters sperm microRNA content and reprograms offspring HPA stress axis regulation/ Rodgers A.B. et al. *Journal Neurosciency*. 2013. №33. p. 9003–9012. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0914-13.2013

300. Placental hypoxia-regulating network in relation to birth weight and ponderal index: the ENVIRONAGE Birth Cohort Study/ Vrijens K. et al. *Journal of Translational Medicine*. 2018. №2. p. 16.

301. Placental specific mRNA in the maternal circulation are globally dysregulated in pregnancies complicated by fetal growth restriction/Whitehead C.L. et al. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013. №98. p. 429–436. DOI: 10.1210/jc.2012-2468

302. Pregnancy-specific anxiety and elective cesarean section in primiparas: A cohort study in China/ Sun Y. et al. *PLoS ONE* 2019. № 14(5). URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216870>.

303. Prenatal exposure to maternal psychosocial stress and HPA axis regulation in young adults/ S. Entringer et al. *Hormones and Behavior*. 2009. №55. p. 292–298. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2008.11.006

304. Prenatal stress causes intrauterine inflammation and serotonergic dysfunction, and long-term behavioral deficits through microbe- and CCL2-dependent mechanisms/ H.J. Chen et al. *Translation Psychiatry*. 2020. 191. URL: <https://doi.org/10.1038/s41398-020-00876-5>.

305. Prenatal stress increases the obesogenic effects of a high-fat-sucrose diet in adult rats in a sex-specific manner/ Paternain L. et al. *Stress*. 2013. №2. p. 220–232. DOI: 10.3109/10253890.2012.707708

306. Phillips D.J.W., Barker D.J., Fall C.H.D. Elevated plasma cortisol concentrations: a link between low birth weight and the insulin resistance syndrome? *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1998. № 83. p. 757–760

307. Placental miR-1301 is dysregulated in early-onset preeclampsia and inversely correlated with maternal circulating leptin. /Weedon-Fekjær M.S. et al. *Placenta*. 2014. №35. p. 709–717.
308. Plagemann A. ‘Fetal programming’ and ‘functional teratogenesis’: on epigenetic mechanisms and prevention of perinatally acquired lasting health risks. *J Perinat Med*. 2004. №32. p. 297–305.
309. Potential role of circulating microRNAs as a biomarker for unexplained recurrent spontaneous abortion/ Qin W. et al. *Fertility and Sterility*. 2016. №105. p. 1247–1254. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.01.028
310. Prenatal stress and longterm consequences: implications of gluco corticoid hormones/ Maccari S. et al. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2003. №27. p. 119–127. doi: 10.1016/s0149-7634(03)00014-9.
311. Pronovost G.N., Hsiao E.Y. Perinatal interactions between the microbiome, immunity, and neurodevelopment. *Immunity*. 2019. №50. p. 18–36.
312. Psychological stress associated with diabetes during pregnancy: a pilot study/ Lydon K. et al. *Irish Medical Journal*. 2012. №105. p. 26–28
313. Psychosocial stress during pregnancy is related to adverse birth outcomes: results from a large multi-ethnic community-based birth cohort. Loomans E. et al. *European Journal of Public Health*. 2013. №23. p. 485. DOI: 10.1093/eurpub/cks097
314. Psychosocial stress moderates the relationships between oxytocin, perinatal depression, and maternal behavior. /Zelkowitz P. et al. *Hormones Behavior*. 2014. №66. p. 351–360.
315. Quantifying circulating hypoxia-induced RNA transcripts in maternal blood to determine in utero fetal hypoxic status. /Whitehead C. et al. *BMC medicine*. 2013. №11. p. 256..
316. Ray K. From fission to fusion: a perspective on the research that won the Nobel Prize in Physiology or Medicine, 2013. *Journal of Biosciences*. 2014. №39.p.3-12
317. Razurel C., Kaiser B., Antoniett J. P. Relationship between perceived perinatal stress and depressive symptoms, anxiety, and parental self-efficacy in

primiparous mothers and the role of social support. *Women & Health*. 2017. №57. p. 154–172.

318. Reduced cystathionine γ -lyase and increased miR-21 expression are associated with increased vascular resistance in growth-restricted pregnancies: hydrogen sulfide as a placental vasodilator/ T. Cindrova-Davies et al. *American Journal of Pathology*. 2013. №182. p. 1448–1458. URL: doi: 10.1016/j.ajpath.2013.01.001

319. Rege S., Graham J. The Impact of Maternal Stress on the Fetal Brain – A Summary of Key Mechanisms. *Psych Scene Hub*. 2017. URL: <https://psychscenehub.com/psychinsights/maternal-stress-and-the-fetal-brain/>.

320. Relationship between gestational diabetes mellitus and low maternal birth weight/ G. Seghiery et al. *Diabetes Care*. 2002. №25. p. 1761–1765. DOI: 10.2337/diacare.25.10.1761

321. Robinson A. Let's Talk about Stress: History of Stress Research. *Review of General Psychology*. 2018. №22. p. 334–342. URL: <https://doi.org/10.1037/gpr0000137>

322. Robson M.S. Classification of caesarean sections. *Fetal and Maternal Medicine Review*. 2001. N. 12. p. 23–39

323. San Lazaro Campillo I., Meaney S., McNamara K., O'Donoghue K. Psychological and support interventions to reduce levels of stress, anxiety or depression on women's subsequent pregnancy with a history of miscarriage: an empty systematic review. *BMJ Open*. 2017. URL: 10.1136/bmjopen-2017-017802.

324. Saab B.J., Mansuy I.M. Neuroepigenetics of memory formation and impairment: the role of microRNAs. *Neuropharmacology*. 2014. №80. p. 61–69

325. Serum MicroRNAs as Diagnostic Biomarkers for Macrosomia/ Jiang H. et al. *Reproductive Sciency*. 2015. №22. p. 664–671. URL: <https://doi.org/10.1177/1933719114561557>

326. Sex-specific associations between telomere length and candidate miRNA expression in placenta/ Tsamou M. et al. 2018. №254. URL: doi:10.1186/s12967-018-1627-z.

327. Simkin P., Ancheta R. Dysfunctional labor: general considerations. Labor Progress handbook: Early Interventions to Prevent and Treat Dystocia West Sussex: Wiley-Blackwell, 2011. 15 p.
328. Siw A., Wijma B, Lundberg U, Wijma K. Fear, pain stress hormones during labor. *Digitala Vetenskapliga Arkivet. Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*.2005. №26(2). p.153-65. doi: 10.1080/01443610400023072. PMID: 16295513.
329. Shchurevska O., Zhuk S. Assessment of correlation between miRNAs-21-3p and -210-3p expression in maternal and umbilical cord plasma to the fetal weight at birth. *Wiadomości Lekarskie*. 2021. Vol. LXXIV. №.2. p. 236-240. DOI: 10.36740/WLek202102111.
330. Schwarz J. M., McCarthy M. M.. Steroid-induced sexual differentiation of the developing brain: multiple pathways, one goal. *Journal of Neurochemistry*. 2008. №105. p. 1561–1572.
331. Small non-coding RNAs transfer through mammalian placenta and directly regulate fetal gene expression/ Jing Li et al. *Protein & Cell*. 2015. DOI: 10.1007/s13238-015-0156-2.
332. Stewart S. A., Weinberg R. A. Telomeres: Cancer to Human Aging . *Annual Review of Cell and Developmental Biology*. 2006. №22. p. 531–557. doi: 10.1146/annurev.cellbio.22.010305.104518.
333. Stillbirth: Where? When? Why? How to make the data count?/ Lawn J.E. et al. *Lancet*. 2011. №377. p. 1448–1463. DOI: 10.1203/01.pdr.0000136281.34035.44
334. Stress and preterm birth: neuroendocrine, immune/inflammatory, and vascular mechanisms. / Wadhwa P. D. et al. *Maternal and Child Health Journal*. 2001. №5. p. 119–125.
335. Stress during pregnancy affects general intellectual and language functioning in human toddlers/ Laplante D.P. et al. *Pediatr Res*. 2004. №56. p. 400–410. DOI: 10.1203/01.PDR.0000136281.34035.44

336. Stress-Related Maternal Factors During Pregnancy in Relation to Childhood Eczema: Results From the LISA Study/ S. Sausenthaler et al. *The Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2009. №19. p. 481–487.

337. The combined association of psychosocial stress and chronic hypertension with preeclampsia. / Yu Y. et al. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2013. №209. p. 438–440. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.07.003

338. The fetal origins of osteoporotic fracture/ C. Cooper et al. *Calcified Tissue International*. 2002. №70. p. 391–394. DOI: 10.1007/s00223-001-0044-z

339. The Function of TrophomiRs and Other MicroRNAs in the Human Placenta/ Y. Sadovsky et al. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015. URL:Pea023036. doi: 10.1101/cshperspect.a023036..

340. The influence of maternal prenatal and early childhood nutrition and maternal prenatal stress on offspring immune system development and neurodevelopmental disorders/ A. Marques et al. *Frontiers in Neuroscience*. 2013. №7. – p. 1–17. DOI: 10.3389/fnins.2013.00120

341. Tobin C., Murphy-Lawless J., Beck C.T. Childbirth in exile: Asylum seeking women's experience of childbirth in Ireland. *Midwifery*. 2014. №30. p. 831–838. DOI: 10.1016/j.midw.2013.07.012

342. Transfer and Metabolism of Cortisol by the Isolated Perfused Human Placenta/ Stirrat L. et al. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2018. №103. p. 640–648

343. Transgenerational Effects of Posttraumatic Stress Disorder in Babies of Mothers Exposed to the World Trade Center Attacks during Pregnancy/ Yehuda R. et al *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005. №7. p. 4115–4118. DOI: 10.1210/jc.2005-0550

344. Turner R.J., Avison W.R. Status variations in stress exposure: implications for the interpretation of research on race, socioeconomic status, and gender. *Journal of Health and Social Behavior*. 2003. №4. p.488-505.

345. Use of the Robson classification to assess caesarean section trends in 21 countries: a secondary analysis of two WHO multicountry surveys/ Vogel J. et al. *The Lancet*. 2015. №3. p. 260–270. DOI: 10.1016/S2214-109X(15)70094-X

346. Van den Akker O. Reproductive health psychology / O.B.A Van den Akker., 2012. 366 p.

347. Van den Akker O.B.A. The psychological and social consequences of miscarriage. *Expert Review of Obstetrics & Gynecology*. 2011. №6. p. 295–304. URL: <https://doi.org/10.1586/eog.11.14>

348. Variations of microRNAs in human placentas and plasma from preeclamptic pregnancy./ Xu P. et al. *Hypertensio*. 2014. №63. p. 1276–1284. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02647

349. Vianna P., Bauer M.E., Dornfeld D., Chies J.A. Distress conditions during pregnancy may lead to pre-eclampsia by increasing cortisol levels and altering lymphocyte sensitivity to glucocorticoids. *Medical Hypotheses*. 2011. №77. p. 188–191.

350. Vieten C., Astin J. Effects of a mindfulness-based intervention during pregnancy on prenatal stress and mood: Results of a pilot study. *Archives of Women's Mental Health*. 2008. №11. p. 67–74.

351. Warning J.C., McCracken S.A., Morris J. M. A balancing act: mechanisms by which the fetus avoids rejection by the maternal immune system. *Reproduction*. 2011. №141. p. 715–724.

352. Weight gain in the first week of life and overweight in adulthood: a cohort study of European American subjects fed infant formula/ Stettler N. *Circulation*. 2005. №15. p. 1897–1903. DOI: 10.1161/01.CIR.0000161797.67671.A7

353. When birth comes early: effects on nephrogenesis. M.J. Black et al. *Nephrology*. 2013. №18. p. 180–182. URL: [doi: 10.1111/nep.12028](https://doi.org/10.1111/nep.12028).

354. Whitehead C.L., Tong S. Measuring hypoxia-induced RNA in maternal blood: a new way to identify critical hypoxic fetuses in utero. *Expert reviews of molecular diagnostic*. 2014. vol.14. no5. 509-511. DOI: 10.1586/14737159.2014.915749

355. Williams C. B., Mackenzie K. C., Gahagan S. The effect of maternal obesity on the offspring. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2014. №57. p. 508–515. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000043

356. Wu Y., Lu Y., Jacobs M. Association of Prenatal Maternal Psychological Distress With Fetal Brain Growth, Metabolism, and Cortical Maturation. *JAMA Network Open*. 2020. №3(1). e1919940. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.19940. URL: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2759759>.

357. Zakharova L.A. Perinatal stress in brain programming and pathogenesis of psychoneurological disorders. *Biological Bulletin of Russian Academy of Sciences*. 2015. №42. p. 12–20.

358. Zhao Z., Zhao Q., Warrick J. Circulating microRNA miR-323-3p as a biomarker of ectopic pregnancy. *Clinical Chemistry*/ 2012. №58. p. 896–905. DOI: 10.1373/clinchem.2011.179283

359. Zhang Y., Fei M., Xue G. Elevated levels of hypoxia-inducible microRNA-210 in preeclampsia: new insights into molecular mechanisms for disease. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2012. №16. p. 249–259. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2011.01291.x

360. Zhironov I.V., Kochetov A.G., Zaseeva A.V. MicroRNA in the diagnosis of chronic heart failure: state of the problems and the results of a pilot study. *Systemic Hypertension*. 2016. №13. p. 39–46. URL: <https://syst-hypertension.ru/2075-082X/article/view/29129>

361. Zhuk S., Shchurevska O. A study of microRNA-21 and microRNA in umbilical blood as potential biological markers of fetal distress. *Reproductive Health. Eastern Europe*. 2018. №6. p. 832–837.

362. Zhuk S., Shchurevska O. Maternal psychosocial stress and labor dystocia. *Wiadomości Lekarskie*. 2020. Vol. LXXIII. №7. p. 1334–1339. DOI: 10.36740/WLek202007105.

363. Zhuk S., Shchurevska O. MicroRNA as biomarkers in prediction of fetal and pregnancy complications. *Reproductive Health. Eastern Europe*. 2017. №1. p. 74–82.

364. Zhuk S., Shchurevska O. MicroRNA-21.-210-modern stress markers in pregnant women. *Reproductive Health. Eastern Europe*. 2016. №5. p. 29–35.

365. Guideline: protecting, promoting and supporting breastfeeding in facilities providing maternity and newborn services // Geneva: World Health Organization. – 2017. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259386/9789241550086-eng.pdf;jsessionid=1E44F1D7A900075897B3D04E3AA26BC2?sequence=1>

366. Zwiers C, van Kamp I, Oepkes D, Lopriore E. Intrauterine transfusion and non-invasive treatment options for hemolytic disease of the fetus and newborn - review on current management and outcome. *Expert Rev Hematol*. 2017 Apr;10(4):337-344. <http://www.mirbase.org/index.shtml>

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Жук С. І., О. Д. Щуревська, В. П. Вітер. Пренатальний стрес та його наслідки. *Здоровье женщины*. 2015. №1. с. 41–44. (Особистий внесок-підбір і реферування літератури, оформлення статті і підготовка її до друку)
2. Zhuk S. Shchurevska O. MicroRNA-21.-210-modern stress markers in pregnant women. *Reproductive Health. Eastern Europe*. 2016. №5. p. 29–35. (Особистий внесок-підбір і реферування літератури, оформлення статті і підготовка її до друку).
3. Жук С. І., Щуревська О.Д. Психологічний статус вагітних і рівень автоантитіл до нейроантигенів у III триместрі вагітності. *Здоровье женщины*. 2016. №4. с.67-70. (Особистий внесок-підбір і реферування літератури, узагальнення результатів, оформлення статті і підготовка її до друку)
4. Щуревська О. Д., Жук. СІ. Рівень тривожності вагітних в аспекті акушерських ускладнень . *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України*. 2016. №1. С. 117–122. (Особистий внесок-набір і аналіз матеріалу, узагальнення результатів, оформлення статті і підготовка її до друку).
5. Жук С.І., Щуревська О.Д. Вплив рівня тривожності під час вагітності на формування материнської домінанти у вагітних. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика*. 2016. №25. С. 33–39. (Особистий внесок-набір і аналіз матеріалу, узагальнення результатів, оформлення статті і підготовка її до друку).
6. Жук С.І., Щуревська О.Д. Особливості перебігу вагітності і пологів у жінок-вимушених переселенок. *Здоровье женщины*. 2016. №2. С. 16–19. (Особистий внесок-набір і аналіз матеріалу, узагальнення результатів, оформлення статті і підготовка її до друку).

7. Жук С.І., Щуревська О.Д. Психосоціальні аспекти загрози передчасних пологів. *Здоров'є жінки*. 2016. №6. С. 86–89. (Особистий внесок-набір і аналіз матеріалу, узагальнення результатів, оформлення статті і підготовка її до друку).
8. Жук С.І., Щуревська О.Д. Гестоз з точки зору перинатальної психології. *Здоров'є жінки*. 2017. №5. С. 35–37. (Особистий внесок-набір і аналіз матеріалу, узагальнення результатів, оформлення статті і підготовка її до друку).
9. Жук С.І., Щуревська О.Д. Стрес-програмування плода. *Здоров'є жінки*. 2017. №1. С. 116–119. (Особистий внесок-підбір і реферування літератури, оформлення статті і підготовка її до друку).
10. Zhuk S., Shchurevska O. MicroRNA as biomarkers in prediction of fetal and pregnancy complications. *Reproductive Health. Eastern Europe*. 2017. №1. p. 74–82. (Особистий внесок-набір і аналіз матеріалу, оформлення статті і підготовка її до друку).
11. Жук С.І., Щуревська О.Д. Современное прогнозирование массы плода. *Репродуктивная медицина*. 2017. №1. С. 7–10. (Особистий внесок-набір і аналіз матеріалу, оформлення статті і підготовка її до друку).
12. Жук С.І., Щуревська О.Д., Т. В. Пехньо Реалії сучасної акушерської практики. *Здоров'є жінки*. 2017. №3. С. 20–22. (Особистий внесок-набір і аналіз матеріалу, оформлення статті і підготовка її до друку).
13. Жук С.І., Щуревська О.Д. Психосоціальні аспекти пологів. *Здоров'є жінки*. 2018. №6. С.15–18. (Особистий внесок-набір і аналіз матеріалу, оформлення статті і підготовка її до друку).
14. Zhuk S., Shchurevska O. A study of microRNA-21 and microRNA in umbilical blood as potential biological markers of fetal distress. *Reproductive Health. Eastern Europe*. 2018. №6. p. 832–837. (Особистий внесок-набір і аналіз матеріалу, узагальнення результатів, оформлення статті і підготовка її до друку).
15. Жук С.І., Щуревська О.Д. Кесарів розтин при стрес-скомпрометованій вагітності. *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України*. 2018.

№1.с.85–90. (Особистий внесок-набір і аналіз матеріалу, узагальнення результатів, оформлення статті і підготовка її до друку).

16. Жук С.І., Щуревська О.Д. Психологічні фактори становлення лактації. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. 2019. №34.с.5–13. (Особистий внесок-набір і аналіз матеріалу, оформлення статті і підготовка її до друку).

17. Жук С.І., Щуревська О.Д. Нейроімунологія стресової вагітності. Здоровье женщины. 2020. №5-6. с.58- 62.(Особистий внесок-набір і аналіз матеріалу, узагальнення результатів, оформлення статті і підготовка її до друку).

18. Жук С.І., Щуревська О.Д. Макросомія плода: акушерські, психологічні та соціальні аспекти. Здоровье женщины. 2020. №7. с. 36-40. (Особистий внесок-набір і аналіз матеріалу, оформлення статті і підготовка її до друку).

19. Zhuk S., Shchurevska O. Maternal psychosocial stress and labor dystocia. Wiadomości Lekarskie. 2020. Vol. LXXIII. №7. p. 1334–1339. (Особистий внесок-набір і аналіз матеріалу, оформлення статті і підготовка її до друку).

20. O. Shchurevska, S. Zhuk. Assessment of correlation between miRNAs-21-3p and -210-3p expression in maternal and umbilical cord plasma to the fetal weight at birth. Wiadomości Lekarskie. 2021. Vol. LXXIV. №2. p.236-240.(Особистий внесок-набір і аналіз матеріалу, узагальнення результатів, оформлення статті і підготовка її до друку).

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

21. Осадчук С. В., Щуревська О. Д. Вплив важких металів на формування гестаційних ускладнень. Здоровье женщины. 2010. № 8 (54). с.90-94. (Особистий внесок-підбір і реферування літератури, оформлення статті і підготовка її до друку).

22. Вдовиченко Ю. П. Підтримка вагітності в умовах соціальних стресів (методичні вказівки для лікарів)/ Ю. П. Вдовиченко, С. І. Жук, О. Д. Щуревська. – Київ: Прінт-Лайн, 2014. 64 с. (Особистий внесок- проведено реферування

літератури за даною проблематикою її аналіз, написання і підготовка до друку підрозділів)

23. Жук С.І., Щуревська О.Д., Вітер В.П. Психологічні аспекти невиношування вагітності. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2011. №2. С. 132–136.(Особистий внесок-підбір і реферування літератури, оформлення статті і підготовка її до друку)

24. Жук С.І., Щуревська О.Д., Кондратюк В.К., винахідники; патентовласники. Спосіб діагностики компенсаторних можливостей плода у відповідь на стрес матері: пат.126331 Україна: А61В 5/16, G01N 33/49/u201801451; заявл.14.02.2018; опубл.11.06.2018; бюл.№11

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

25. Щуревська О.Д. Патогенетичні аспекти ускладнень вагітності у жінок-вимушених переселенок. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки» (10-11 травня 2018р., Вінниця). 2018. С. 35-38.)-В., 2018.-с.35-38

Відомості про апробацію результатів дисертації**Основні положення роботи доповідалися та обговорювалися на:**

Науково-практичній конференції «Невиношування вагітності і проблеми виходжування дітей з малою масою масою тіла» м.Київ (10-11.11.11р.), тема: «Психологічні аспекти невиношування» (доповідь);

Науково-практичній конференції з міжнародною участю та Пленумі акушерів-гінекологів України «Інноваційні підходи в акушерстві, гінекології та репродуктології» (24-26.09.14р.) м.Київ, тема: «Психологічний стан сімей з перинатальними втратами» (доповідь);

Науково-практичній конференції з міжнародною участю та Пленумі ГО Асоціації акушерів-гінекологів України «Актуальні питання охорони материнства та дитинства в Україні» (24-25.09.15р.) м.Київ, тема: «Стрес матері під час вагітності: наслідки для плода і новонародженого» (доповідь);

XIV З'їзді акушерів-гінекологів України «Проблемні питання акушерства, гінекології та репродуктології в сучасних умовах» (22-23.09.16р.) м.Київ, тема: «Стан плода та перспективи здоров'я новонароджених у жінок-вимушених переселенок» (доповідь);

Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія та репродуктологія: освіта, клініка, наука» (21-22.09.17р.) м.Одеса, тема: «Подолання проблеми невиношування вагітності: психологічні механізми» (доповідь);

Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я в Україні: тенденції, досягнення, виклики та пріоритети» (20-21.09.18р.) м.Київ, тема: «Стрес-програмування плода» (доповідь);

Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання» (3-4.10.19р.) м.Київ, тема: «Епігенетика фетального програмування» (доповідь);

IV міждисциплінарному науковому конгресі з міжнародною участю «Невідкладні стани та анестезіологічне забезпечення в акушерстві, гінекології та перинатології» (6-8.11.19р.) м.Київ, тема: «Чи існують в практиці акушер-гінеколога невідкладні стани з боку плода?» (доповідь);

Науково-практичній конференції «Код жінки, або гормональна рівновага. Як гормони впливають на наше життя» (09.11.19р.) м.Київ, тема: «Внутрішньоутробне програмування здоров'я людини» (доповідь);

Фаховій тематичній школі GYN онлайн-практикуму сучасного акушер-гінеколога «Секрети майстерності від авторитетів та їх учнів» 13-14.03.2021р., м.Київ, майстер-клас та доповідь «Менеджмент стресової вагітності».

Науково-практичній конференції «Аntenатальна охорона плода в Україні» 21.11.2018р. м.Київ, тема: «Програмування плода» (доповідь);

Майстер-клас для лікарів м.Києва «Шляхи зниження перинатальних та акушерських ускладнень-гіпнопологи» 06.03.2019р.;

Першому міжнародному конгресі по перинатальній медицині «Перинатальная медицина: от семейной амбулатории до частной клиники» (26-27.04.12р., м.Київ), тема: «Партнерские роды с позиции перинатальной психологии» (стендова доповідь);

Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Доказові аспекти сучасного акушерства та гінекології» (16 березня 2018 року), тема: «Психологічна складова моніторингу вагітності у жінок-переселенок» (стендова доповідь);

Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання репродуктивної медицини в Україні» (22-23 березня 2018 року), тема: «Методи психологічної корекції вагітних з високим рівнем стресу» (стендова доповідь).