

Міністерство охорони здоров'я України
Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ОШОВСЬКИЙ ВІКТОР ІВАНОВИЧ

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

ДИСЕРТАЦІЯ

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

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



В. І. Ошовський

Науковий консультант: Жук С.І., доктор медичних наук, професор

Київ 2021

АНОТАЦІЯ

Ошовський В.І. Комплексна оцінка стану плода з метою оптимізації внутрішньоутробних втручань. – На правах рукопису.

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

Дисертація присвячена пошуку шляхів зниження перинатальної захворюваності та смертності в групі високого перинатального ризику шляхом удосконалення прогнозування можливих ускладнень, а також неінвазивних та інвазивних методів оцінки й моніторингу стану плода: актографії, доплерографії, кардіотокографії, фетоскопії, амніоцентезу.

Для глибшого розуміння патогенезу внутрішньоутробної асфіксії в експериментальному дослідженні проаналізовано процеси поглинання глюкози в стані гострої та хронічної гіпоксемії плода на тваринній моделі (21 плід овець породи Rhön). Проведено експериментальне дослідження якості та технічних характеристик інструментарію, що застосовується для інвазії в амніотичну порожнину, та удосконалено методологію його застосування, а саме оптоволоконного фетоскопа діаметром 1/1,2 мм, з подальшим клінічним застосуванням у 24 випадках синдрому міжблизнюкового перетікання, та пункційних голок діаметром 26/29G, з подальшим клінічним застосуванням при 83 діагностичних амніоцентезах.

Для оптимізації актографії проведено дослідження циркадних ритмів плода у 300 вагітних. Запропонований згідно з отриманими результатами метод оцінки рухової активності вивчено у рандомізованому контрольованому дослідженні з залученням 240 пацієток з факторами ризику плацентарної дисфункції. Проведено порівняння комп'ютеризованої та бальної оцінки кардіотокографії у ретроспективній когорті 340 пацієток, прооперованих у зв'язку з діагнозом дистресу плода. Проведено ретроспективне когортне дослідження перебігу вагітностей, пологів та післяпологового періоду в 782 пацієток із групи високого перинатального ризику для з'ясування факторів

несприятливих наслідків та побудови прогностичної моделі плодових втрат і ангіоплацентарних ускладнень.

На основі отриманих результатів розроблено семантичний підхід до інтерпретації КТГ, нові критерії оцінки внутрішньоутробного стану, зокрема: індекс варіабельності (співвідношення епізодів низької та високої варіабельності ритму), кардіоваскулярні індекси, що поєднують дані КТГ та УЗД (співвідношення короткострокової варіабельності серцевого ритму та пульсаційних індексів у венозній протоці плода, маткових артеріях, артеріях пуповини). На наступному етапі створено алгоритми супроводу для різних клінічних сценаріїв у групі високого перинатального ризику.

Проведено проспективне когортне дослідження ефективності запропонованого алгоритму супроводу вагітностей у 580 пацієнток з групи високого перинатального ризику щодо зменшення перинатальних втрат та покращення неонатального результату.

На підставі отриманих результатів експериментальних і клінічних досліджень, статистичної обробки одержаних результатів порівняно з відповідними показниками контрольних груп ми дійшли таких висновків:

важка гостра гіпоксемія плода призводить до зменшення плацентарного кровотоку ($235,5 \pm 168,5$ мл/хв відносно $414,5 \pm 112,3$ мл/хв при нормоксемії, $p=0,034$), не змінюючи кровоток у пуповині (пульсаційний індекс: $1,16 \pm 0,14$ відносно $1,57 \pm 1,2$ нормоксемії, $p \geq 0,05$), підвищує споживання глюкози міокардом (у 2,6 раз у порівнянні з нормоксемічними ($p = 0,019$), без істотного впливу на поглинання глюкози плацентомами, мозком та печінкою ($p \geq 0,05$).

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

Використання оптоволоконного фетоскопа діаметром 1/1,2 мм у порівнянні з лінзовим фетоскопом діаметром 2 мм здатне зменшити площу дефекту в амніотичних мембранах (перерізи троакара 2,65 мм² та 11,27 мм² відповідно, $p < 0,05$), не впливає на площу полів візуалізації (ідентичні і складають 706,5 мм²), здатне знизити частоту постопераційних ускладнень і покращити перинатальні результати у плодів із синдромом міжблизнюкового перетікання (83,3% виживаності обох плодів порівняно з 75,5% у групі фетоскопа діаметром 2,0 мм), незначуще впливаючи на тривалість процедури ($39,80 \pm 14,67$ хв. у порівнянні з $28,09 \pm 12,46$; $p \geq 0,05$).

Використання пункційних голок діаметром 26G та 29G після перорального наводнення пацієнтки, при дотриманні куту вколювання в проміжку 45°-70°, використання вакуумного шприца об'ємом 60 мл та Luer-Lock магістралі діаметром від 3 мм здатне забезпечити достатньо швидкий та надійний забір амніотичної рідини, знизити частоту післяопераційних ускладнень ($p < 0,05$).

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

Фактори, пов'язані з ризиком ангіоплацентарного ускладнення, включають: прееклампсію при попередній вагітності, концентрацію PAPP-A (MoM), концентрацію вільної β -ХГЛ (MoM) у II триместрі, концентрацію АФП (MoM) у II триместрі, середній ПІ в маткових артеріях у 28 тижнів вагітності, епізоди високої варіабельності в 28 тижнів вагітності,

співвідношення STV/П у веноній протоці в III триместрі вагітності, співвідношення епізодів високої варіабельності/епізодів низької варіабельності в III триместрі вагітності. Модель, побудована на зазначених ознаках, дозволяє з чутливістю 65,2% (95% ДІ 52,4% – 76,5%), специфічністю 74,0% (95% ДІ 70,6% – 77,3%) прогнозувати ризик АПУ. Циркадні ритми мають схожі тенденції у більшості плодів і характеризуються трьома піками бадьорості, що супроводжуються інтенсифікацією рухової та емоційної активності. Підрахунок рухів плода у вечірній пік бадьорості (між 19:00 та 23:00) покращує можливості раннього виявлення клінічних проявів плацентарної дисфункції (СШ 5,06 [1,11 - 23,03]) і здається оптимальним з точки зору моніторингової логістики щодо застосування додаткових методів оцінки внутрішньоутробного стану.

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

Застосування розроблених алгоритмів, що включили запропоновані у ході дослідження інновації, а саме: мультифакторну прогностичну модель, тонкий інструментарій для інвазивних втручань, модифікований спосіб актографії, семантичний підхід у кардіотокографії, впровадження нових комбінованих критеріїв оцінки стану плода (індекс варіабельності, кардіо-васкулярний індекс), – дозволило покращити діагностику пізніх форм затримки росту (СШ 4,14 [1,42 – 12,09], $p = 0,009$), знизити частоту ургентних кесаревих розтинів (СШ 1,61 [1,03–2,49], $p = 0,046$) та зменшити перинатальну смертність (СШ 4,89 [1,09–21,3], $p = 0,041$) за рахунок зниження антенатальних втрат (СШ 2,2 [1,06–4,378], $p = 0,045$).

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

Таким чином, наукова новизна полягає в тому, що на підставі проведених експериментальних досліджень виявлено відмінності в метаболічних процесах у стані гострої та хронічної гіпоксемії плода; проведено дослідження якості та технічних характеристик ультратонкого інструментарію, що застосовується для інвазії в амніотичну порожнину, а саме оптоволоконного фетоскопа діаметром 1/1,2 мм та пункційних голок діаметром 26/29G; розроблено та доведено ефективність оптимізованого методу актографії з урахуванням циркадних ритмів плода; розроблено та доведено ефективність семантичного підходу до інтерпретації кардіотокографічних даних; запропоновано та доведено значущість нових комбінованих критеріїв оцінки внутрішньоутробного стану, зокрема: індексу варіабельності (співвідношення епізодів низької та високої варіабельності ритму), кардіоваскулярного індексу (співвідношення короткострокової варіабельності серцевого ритму та пульсаційного індексу у венозній протоці плода).

Окрім того, удосконалені підходи до прогнозування перинатальних втрат шляхом розроблення мультифакторної моделі, яка об'єднує анамнестичні, лабораторні, ехоскопічні та кардіотокографічні показники; моніторинг плода за допомогою комплексної програми, яка включає біохімічний, актографічний, кардіотокографічний та ехоскопічний методи; методологію застосування пункційних голок діаметром 26/29G; підходи до

супроводу пацієток з високим рівнем співвідношення sFlt-1/ PlGF.

Також подальшого розвитку отримали такі напрямки: виявлення факторів, котрі сприяють виникненню перинтальних втрат і ангіо-плацентарних ускладнень, та оцінка ступеня їхнього впливу; розробка інтерактивних моделей для оптимізації прийняття рішень лікарями та комунікації з пацієнтами.

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

SUMMARY

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

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

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

For a deeper understanding of the pathogenesis of intrauterine asphyxia an experimental study of the processes of glucose uptake in acute and chronic fetal hypoxemia (21 fetuses of Rhön sheep) was hold. During the next step an experimental study of the quality and technical characteristics of the fetal medicine invasive instruments were analyzed. The methodology of using fiber-optic fetoscope (diameter of 1/1.2 mm) was improved and successfully implemented in 24 cases of TTTS. The technique of amniocentesis with 26 / 29G puncture needles was optimized and tested in 83 diagnostic procedures.

To optimize actography, a study of circadian rhythms of the fetus in 300

pregnant women was performed. The method of estimating motor activity proposed according to the obtained results was studied in a randomized controlled study involving 240 patients with risk factors for placental dysfunction. A comparison of computerized and score assessments of cardiotocography in a retrospective cohort of 340 patients delivered by cesarean section because of fetal distress was performed. A retrospective cohort study of pregnancy course, childbirth, and the postpartum period in 782 high-perinatal risk patients aiming to construct a prognostic model of fetal loss was hold.

Based on the obtained results, a semantic approach to CTG interpretation was developed. New criteria for assessing the fetal condition, in particular: index of variability (ratio of low and high rhythm variability episodes), cardiovascular indices combining CTG and ultrasound data (ratio of short-term variability and pulsatility index in venous duct, in uterine arteries, in umbilical arteries). At the next stage algorithms of care for different clinical scenarios in the high perinatal risk group were developed. A prospective cohort study of the effectiveness of the proposed algorithms aiming to reduce perinatal loss and improve neonatal outcome in 580 patients at high perinatal risk was performed.

Based on the obtained results of experimental and clinical studies, statistical processing of the obtained results, we came to the following conclusions: severe acute hypoxemia of the fetus leads to a decrease in placental blood flow ($235,5 \pm 168,5$ ml/min vs $414,5 \pm 112,3$ ml/min in normoxemia, $p = 0,034$), without changing the blood flow in the umbilical cord (pulsation index: $1,16 \pm 0,14$ vs $1,57 \pm 1,2$ normoxemia, $p \geq 0,05$), increases myocardial glucose intake (2,6 times compared with normoxemic ($p = 0,019$), without a significant effect on glucose uptake by placentas, brain and liver ($p \geq 0,05$).

Chronic hypoxemia of sheep fetus after fetoscopic coagulation of placental vessels leads to a decrease in umbilical cord blood flow (pulsation index: $1,67 \pm 0,12$ vs $1,06 \pm 0,18$ in normoxemia; $p = 0,018$), without changing the blood flow in the venous duct (pulsation index): $1,16 \pm 0,14$ vs $1,06 \pm 0,18$ normoxemia; $p \geq 0,05$), increases glucose uptake by brain structures (3,8 times compared with normoxemic

($p = 0,02$), without significant effects on glucose and hepatic glucose uptake ($p \geq 0,05$).

The use of a fiber-optic fetoscope with a diameter of 1/1,2 mm in comparison with a lens fetoscope (diameter of 2 mm) can reduce the defect area in amniotic membranes (trocar cross sections 2,65 mm² and 11,27 mm², respectively, $p < 0,05$), does not affect the area imaging fields (identical and corresponds to 706,5 mm²), which can reduce the incidence of postoperative complications and improve perinatal outcomes in fetuses with TTTS (83,3% survival of both fetuses compared to 75.5% in the fetoscope group with a diameter of 2,0 mm).

The use of 26G/29G puncture needles for diagnostic amniocentesis after oral flooding of the patient, maintaining the angle of injection between 45°-70°, the use of a vacuum syringe with a volume of 60 ml and Luer-Lock line with a diameter of 3 mm can provide sufficiently fast and reliable amniotic fluid uptake and reduce the incidence of postoperative complications ($p < 0,05$).

Factors associated with the risk of perinatal loss include: the presence of chronic hypertension, preeclampsia in previous pregnancies, type of fertilization (natural or artificial), the concentration of PAPP-A (MoM), the concentration of free β -HCG (MoM) in the second trimester of pregnancy, the average PI in the uterine arteries at 28-30 weeks of pregnancy, PI in the middle cerebral arteries at 28-30 weeks of pregnancy, episodes of low fetal heart rate variability in the third trimester of pregnancy, episodes of high fetal heart rate variability in the third trimester of pregnancy. The model based on the selected features allows with a sensitivity of 73,1% (95% CI 52,2% - 88,4%) and a specificity of 72,7% (95% CI 69,3% - 75,9%) to predict the risk of perinatal losses.

Factors associated with the risk of angioplacental complications include: preeclampsia in previous pregnancies, PAPP-A (MoM), free β -HCG (MoM) in the second trimester, AFP (MoM) in the second trimester, mean PI in uterine arteries at 28 weeks of gestation, episodes of high variability at 28 weeks of gestation, STV / PI ratio in the venous duct in the third trimester of pregnancy, ratio of episodes of high variability / episodes of low variability in the third trimester of pregnancy. The model,

built on the selected features allows to predict the risk of angioplacental complication with a sensitivity of 65,2% (95% CI 52,4% - 76,5%), specificity 74,0% (95% CI 70,6% - 77,3%). Circadian rhythms have similar tendencies in most fetuses and are characterized by three peaks of vigor, accompanied by an intensification of motor and emotional activity. Counting fetal movements in the evening peak of activity (between 19:00 and 23:00) improves the possibility of early detection of clinical manifestations of placental dysfunction (OR 5.06 [1,11 – 23,03]) and seems optimal in terms of monitoring logistics.

Changes in the results of fetal cardiotocography with computerized analysis compared with the Fisher score were more often related to the unfavorable neonatal course in the absence of significant differences in the condition of the fetus at birth, namely: more frequent and longer stay in the intensive care unit (OR 3,6 [1,38-9,08]), intubation / mechanical ventilation (OR 3,2 [1,3 – 7,8]) and intraventricular hemorrhage (OR 3,25 [1,4 – 7,1]), $p < 0,01$.

Application of the developed algorithms, which included the innovations proposed during the study, namely: multifactorial prognostic model, tools for invasive interventions, modified method of actography, semantic approach in cardiotocography, introduction of new combined criteria for assessing fetal condition (index of variation), allowed to improve the diagnosis of late forms of growth retardation (OR 4,14 [1,42 – 12,09], $p = 0,009$), to reduce the frequency of emergency cesarean sections (OR 1,61 [1,03 – 2,49], $p = 0,046$) and to reduce perinatal mortality (OR 4,89 [1,09– 21,3], $p = 0,041$) due to the reduction of antenatal losses (OR 2,2 [1,06–4,38], $p = 0,045$).

The sFlt-1 / PlGF ratio is a reliable clinically important predictor of angiogenic catastrophes, which in the case of numerical values less than 10 indicates an increased risk of placental dysfunction in the next month. The sFlt-1 / PlGF ratio ≥ 655 is probably not a reliable cut-off value for predicting adverse perinatal outcomes in women with clinical signs of preeclampsia and is therefore of limited value for stratification of risk groups. The study found a tendency for a sharp deterioration in perinatal outcomes in women with a sFlt-1 / PlGF ratio of more than 850.

Thus, the scientific novelty is based on the fact that metabolic processes in acute and chronic hypoxemia of the fetus were revealed; a study of the quality and technical characteristics of instruments used for invasion to the amniotic cavity, namely fiberoptic fetoscope with a diameter of 1 / 1,2 mm and puncture needles with a diameter of 26 / 29G was performed; the efficiency of the optimized method of actography (taking into account circadian rhythms of a fetus) was developed; the effectiveness of the semantic approach to the interpretation of cardiographic data was proved; the importance of new combined criteria for assessing the fetal condition, in particular: index of variability (ratio of episodes of low and high rhythm variability), cardiovascular index (ratio of short-term variability of heart rate and pulsation index in venous duct) were successfully tested and implemented.

In addition, approaches to predicting perinatal losses by developing a multifactor model that combines anamnestic, laboratory, ultrasound, and cardiotocographic parameters were improved; fetal monitoring using a comprehensive program that includes biochemical, actographic, cardiotocographic and ultrasound methods was developed; methodology for using puncture needles with a diameter of 26 / 29G was created; approach to accompanying patients with a high level of sFlt-1 / PlGF ratio was introduced.

The following areas have also been further developed: identification of factors that contribute to the occurrence of perinatal losses and angioplacental complications and assessment of the degree of their impact; development of interactive models to optimize decision-making by doctors and communication with patients.

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

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Жук СІ, Ошовський ВІ. Акушерські аспекти резус-конфліктної вагітності: діагностика, лікування, шляхи профілактики. Здоровье женщины. 2010;7:88–91. *(Здобувачем самостійно проведено аналіз та систематизацію літературних даних, підготовлено статтю до друку).*
2. Tchirikov M, Oshovskyu V, Steetskamp J, Falkert A, Huber G, Entezami M. Neonatal outcome using ultrathin fetoscope for laser coagulation in twin-to-twin-transfusion syndrome. J Perinat Med. 2011;39(6):725–30. *(Здобувач самостійно провів аналіз літературних даних, особисто проаналізував ефективність застосованої лікувальної методики, систематизував отримані результати, написав основні розділи статті, підготував статтю до друку).*
3. Жук СІ, Ошовський ВІ, Парпалей ЄІ, Ошовська ІО. Вроджена діафрагмальна грижа, патофізіологія та допомога в епоху мікроінвазивної хірургії плода. Здоровье женщины. 2011;5:107–10. *(Здобувачем самостійно проведено аналіз та систематизацію літературних даних, підготовлено статтю до друку).*
4. Tchirikov M, Arnold C, Oshovskyu V, Heinrich UR, Thäle V. Three years' experience of using a 29-gauge atraumatic needle for amniocentesis. J Perinat Med. 2012;40(4):413–7. *(Здобувач самостійно провів аналіз літературних даних, особисто проаналізував ефективність застосованої діагностичної методики, систематизував отримані результати, написав основні розділи статті, підготував статтю до друку).*
5. Tchirikov M, Oshovskyu V, Steetskamp J, Thäle V. Neonatal outcome following long-distance air travel for fetoscopic laser coagulation treatment of twin-to-twin transfusion syndrome. Int J Gynaecol Obstet. 2012;117(3):260–3. *(Здобувач самостійно провів аналіз літературних даних, особисто*

- проаналізував ефективність застосованої лікувальної методики, систематизував отримані результати, написав основні розділи статті, підготував статтю до друку).*
6. Жук СІ, Ошовський ВІ, Ошовська ІО, Мельник ОВ. Фето-фетальний трансфузійний синдром: етіопатогенез, діагностика, лікування та розродження. *Здоровье женщины*. 2011;3(59):193–6. *(Здобувачем самостійно проведено аналіз та систематизацію літературних даних, підготовлено статтю до друку).*
 7. Веропотвелян НП, Ошовский ВІ, Бондаренко АА, Гладкая ОН, Усенко ТВ, Пивнев МС. Редкий случай материнского зеркального синдрома при неиммунной водянке плода, вызванной аномалией сосудов пуповины. *Здоровье женщины*. 2013;2:142–8. *(Здобувачем самостійно проведено частковий аналіз та систематизацію літературних даних, участь у підготованні статті до друку).*
 8. Жук СІ, Ошовський ВІ, Соловей ОГ. Особливості рухової активності у плодів у ІІІ триместрі вагітності: результати проспективного когортного дослідження. *Здоровье женщины*. 2017;5:66–8. *(Здобувач особисто проаналізував ефективність застосованої діагностичної методики, систематизував отримані результати, сформулював висновки, написав основні розділи статті).*
 9. Ошовский ВІ. Результаты сравнения компьютеризированной и визуальной оценок кардиотокограммы в диагностике дистресса плода во время беременности. *Репродуктивная медицина (Казахстан)*. 2017;1:34–7.
 10. Ошовський ВІ. Особливості поглинання глюкози в тканинах плода при гострій гіпоксії. *Вісник ВНМУ імені М.І. Пирогова*. 2017; 21(1):247–52.
 11. Ошовський ВІ, Соловей ОГ. Результати дослідження ефективності актографії у групі ризику плацентарної дисфункції в ІІІ триместрі вагітності. *Здоровье женщины*. 2017;6:107–10. *(Здобувач особисто проаналізував ефективність застосованої діагностичної методики,*

систематизував отримані результати, сформулював висновки, написав основні розділи статті).

12. Жук СІ, Ошовський ВІ. Проспективне обсерваційне дослідження застосування ультратонкої голки для амніоцентезу: первинні результати. *Здоров'є жінчини*. 2017;1:127–30. *(Здобувач особисто проаналізував ефективність застосованої діагностичної методики, систематизував отримані результати, сформулював висновки, написав основні розділи статті).*
13. Ошовський ВІ. Шляхи оптимізації моніторингу хронічної та гострої гіпоксемії плода: чи можливий поступ? *Здоров'є жінчини*. 2018;10(136):48–50.
14. Ошовський ВІ. Особливості поглинання глюкози в тканинах плода при хронічній гіпоксії. *Вісник ВНМУ імені М.І. Пирогова*. 2018;22(1):29–32.
15. Ошовський ВІ. Результати порівняльного дослідження оптичного поля лінзового та фіброволоконних фетоскопів. *Здоров'є жінчини*. 2018;3:51–4.
16. Ошовський ВІ. Резус-конфлікт під час вагітності: що потрібно знати. *Репродуктивна ендокринологія*. 2019;1:2–4.
17. Ошовський ВІ. Вивчення зв'язку параметрів розширеного комплексного пренатального скринінгу першого триместру вагітності з підвищеним ризиком найпоширеніших анеуплоїдій. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2020;10:33–6.
18. Ошовський ВІ. Результати ретроспективного когортного дослідження перебігу вагітностей, пологів та післяпологового періоду у пацієнток з групи високого перинатального ризику для виявлення факторів несприятливих наслідків та побудови прогностичної моделі плодкових втрат. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2021;2:34–40.
19. Ошовський ВІ. Результати проспективного когортного дослідження ефективності алгоритму супроводу вагітностей у пацієнток з групи високого перинатального ризику щодо зменшення перинатальних втрат

- та покращення неонатального результату. Сімейна медицина. 2021;2:46–50.
20. Oshovsky V, Mylytsia K. Case Report: Extremely early intrauterine growth restriction with dramatic sFlt-1/PlGF ratio. *Gazz Med Ital – Arch Sci Med.* 2021; 180(2) 96-98. *(Здобувачем проведено аналіз отриманих даних та співставлення їх з даними літератури, оформлення та подання статті до друку).*
21. Oshovsky V, Arbuzova S, Nikolenko M, Poliakova Y. Pregnancy outcomes in women with extremely high sFlt-1/PlGF ratio: case series. *J Womens Health Care Manage.* 2021;2(2):117–9. DOI: 10.47275/2692-0948-117. *(Здобувачем проведено аналіз отриманих даних та співставлення їх з даними літератури, оформлення та подання статті до друку).*
22. Ошовський ВІ, Ніколенко МІ, Полякова ЄМ. Результати вагітностей у пацієнток з надзвичайно високим співвідношенням sFlt-1/PlGF: серія клінічних випадків. *Репродуктивне здоров'я жінки.* 2021;1:17–20. *(Здобувачем проведено аналіз отриманих даних та співставлення їх з даними літератури, оформлення та подання статті до друку).*

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

23. Oshovsky V. Fetal membranes regeneration: mission possible? Abstracts of the 61st Meeting of Nobel Laureates dedicated to Physiology and Medicine, June 26–July 1, 2011, Lindau/Germany. p. 18 (тези).
24. Ошовський ВІ. Українські нотатки на Європейських манжетах: XII-й Світовий Конгрес з Медицини Плода (Marbella). *З турботою про жінку.* 2013;8:10–1.
25. Ошовський ВІ. Пейзаж, намальований морем: XIII-й Світовий Конгрес Fetal Medicine Foundation (Ніцца). *З турботою про жінку.* 2014:6:24–6.

26. Ошовський ВІ. Небо над Берліном: NESA DAYS - щорічна конференція Нової Європейською Асоціації Хірургії. З турботою про жінку. 2015;8:54–6.
27. Ошовський ВІ. Вроджені вади серця: Актуальні акушерські питання. XII Український форум вроджених вад серця: «Перший семінар з фетальної кардіології». Матеріали конференції, 26-27 жовтня 2017 р., м.Київ: с.12 (тези).
28. Ошовський ВІ. Шляхи профілактики передчасних пологів після інвазивних внутрішньоутробних втручань. Міжнародний симпозіум Української асоціації репродуктивної медицини "Теорія та практика репродукції людини". Матеріали конференції 25-27 травня 2017 р., м. Чернівці: с. 11 (тези).
29. Ошовський ВІ. From Ljubljana з любов'ю: XVI-й Світовий Конгрес Fetal Medicine Foundation (Любляна). З турботою про жінку. 2017;8:17–8.
30. Ошовський В.І. Раціональна кардіотокографія: від симптому до синдрому. Східно-Європейські Зустрічі професіоналів з материнсько-плодової медицини. Матеріали конференції 17-18 квітня 2017 р., м. Київ: с. 35-6 (тези).

Видання, які додатково відображують наукові результати дисертації

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

34. Жук СІ, Ошовський ВІ, Марущак ОВ, Парпалей ЄІ. Успішна внутрішньоутробна гемотрансфузія. Клінічний випадок. Жіночий лікар. 2012;5:24–5.
35. Жук СІ, Ошовський ВІ, Парпалей ЄІ. Інфравезикальна обструкція: діагностика та корекція. Перший український досвід. З турботою про жінку. 2013;8:30–3.
36. Ошовський ВІ. Зайвий привід для дистресу. З турботою про жінку. 2013;9:44–5.
37. Жук СІ, Ошовський ВІ. Успішна EXIT-процедура при білатеральному гідротораксі. З турботою про жінку. 2013;2:26–7.
38. Жук СІ, Ошовський ВІ. Фетальна медицина, українські реалії. Здоров'я України. 2014;1:28–9.
39. Ошовський В, Калінчук А. Кистозно-аденоматозна вада легень: дерево, що квітне по-різному. З турботою про жінку. 2015;5:17–9.
40. Ошовський В. Два в одному: запитання і відповіді ведення багатоплодової вагітності. З турботою про жінку. 2015;1:7–8.
41. Ошовський ВІ, Калінчук АМ. Задні уретральні клапани: патогенез, діагностика та сучасний менеджмент. *Ob&Gyn Ultrasound Fetal Med.* 2018;1.[Інтернет].Доступно:<https://extempore.info/component/content/article/9-journal/1235-zadni-uretralni-klapany-patohenez-diahnostyka-ta-suchasnyi-menedzhment.html?Itemid=357>.
42. Ошовський ВІ, Вовчек А. Імунологічні конфлікти: що потрібно знати. *Здоров'я України.* 2018;12:2–3.
43. Ошовський ВІ, Антоненко НМ. Аберрантная правая подключичная артерия: расставляем акценты. *Ob&Gyn Ultrasound Fetal Med.* 2019;2. [Інтернет]. Доступно: <https://extempore.info/component/content/article/9-journal/1929-aberrantnaya-pravaya-podklyuchichnaya-arteriya-rasstavlyаем-aktsenty.html?Itemid=357>.

44. Oshovsky V, Poliakova Y. A rare case of spontaneous pneumothorax, pneumomediastinum and subcutaneous emphysema in the II stage of labour. *Int J Surg Case Rep.* 2020; 70:130–2.
45. Oshovsky V, Antonenko N. Prenatal perineal findings and possible clinical scenario. *Репродуктивне здоров'я жінки.* 2021;1:29–32.
46. Ошовський ВІ, Антоненко НМ. Истинные узлы пуповины: где границы наших возможностей. *Ob&Gyn Ultrasound Fetal Med.* 2018;2.
[Интернет]. Доступно:<https://extempore.info/component/content/article/9-journal/1566-istinnye-uzly-pupoviny-gde-granitsy-nashikh-vozmozhnostej.html?Itemid=357>.

ЗМІСТ

ВСТУП	24
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОГНОЗУВАННЯ, ДІАГНОСТИКИ, ТА МОНІТОРИНГУ СТАНУ ПЛОДА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	33
1.1. Сучасні можливості медицини плода.....	33
1.2. Анатомія та фізіологія амніотичних мембран і патогенез передчасного розриву при недоношеній вагітності.....	46
1.3. Сучасний погляд на прогнозування ускладнень з боку матері та плода	52
1.4. Патофізіологія внутрішньотробої гіпоксемії та ацидемії.....	60
1.5. Діагностика патологічних станів плода	65
 РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	 75
2.1. Загальна характеристика клінічних спостережень.....	75
2.2. Загальноклінічні методи дослідження	94
2.3. Лабораторні методи дослідження.....	94
2.4. Інструментальні методи дослідження.....	97
2.5. Статистичні методи дослідження.....	98
 РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ МЕТАБОЛІЗМУ ГЛЮКОЗИ В ПЛОДІВ ОВЕЦЬ У СТАНІ ГОСТРОЇ ТА ХРОНІЧНОЇ ГІПОКСЕМІЇ	 100
3.1.1 Підготовчий етап експеримента для вивчення метаболізму глюкози в умовах гострої гіпоксемії на плодах овець	100
3.1.2 Результати експеримента моделювання гострої гіпоксемії.....	105
3.2.1 Підготовчий етап експеримента для вивчення метаболізму глюкози в умовах хронічної гіпоксемії на плодах овець	108
3.2.2 Результати експеримента моделювання хронічної гіпоксемії....	109
3.3. Обґрунтування нових критеріїв моніторингу стану плода.....	111

РОЗДІЛ 4. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ХАРАКТЕРИСТИК ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ ВНУТРІШНЬОУТРОБНИХ ВТРУЧАНЬ З МЕТОЮ ЙОГО ОПТИМІЗАЦІЇ ТА РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ ЗАПРОПОНОВАНИХ ЗМІН.....	116
4.1. Експериментальне обґрунтування можливості і доцільності зменшення діаметра фетоскопічного інструментарію.....	116
4.2. Клінічне застосування фіброволоконного фетоскопа при лікуванні синдрому міжблизнюкового перетікання	121
4.3. Експериментальне обґрунтування можливості і доцільності зменшення діаметра пункційної голки.....	126
4.4. Клінічне застосування голок діаметром 26G та 29G.....	129
РОЗДІЛ 5. ВИВЧЕННЯ ПРЕДИКТОРІВ ПЕРИНАТАЛЬНИХ ВТРАТ: РЕТРОСПЕКТИВНЕ КОГОРТНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	137
5.1 Перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду.....	137
5.2. Прогнозування ризику перинатальних втрат: побудова моделі...	152
5.3. Прогнозування ризику ангіоплацентарного ускладнення: побудова математичної моделі.....	156
РОЗДІЛ 6. ОБґРУНТУВАННЯ КОМПЛЕКСНОЇ МОНІТОРИНГОВОЇ ПРОГРАМИ ДЛЯ ВАГІТНОСТІ ВИСОКОГО РИЗИКУ	162
6.1. Результати експериментальних досліджень та побудова мультифакторної прогностичної моделі.....	162
6.2. Аргументація застосування додаткових біохімічних показників та лабораторних тестів	163
6.3 Результати вивчення тенденцій рухової активності плодів протягом доби: проспективне когортне дослідження циркадних ритмів та трендів актографії	167
6.4. Результати рандомізованого контрольованого дослідження ефективності фіксації рухів у піки емоційної активності плода	171
6.5. Результати ретроспективного когортного дослідження комп'ютеризованої КТГ та бальної оцінки НСТ.....	174
6.6. Оптимізація актографічного та кардіотокографічного методів....	178

РОЗДІЛ 7. РЕЗУЛЬТАТИ ЗАСТОСУВАННЯ КОМПЛЕКСНОГО РОЗШИРЕНОГО МОНІТОРИНГУ ПЛЮДІВ ІЗ ГРУПИ ВИСОКОГО ПЕРИНАТАЛЬНОГО РИЗИКУ: ПРОСПЕКТИВНЕ КОГОРТНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	190
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	217
ВИСНОВКИ.....	247
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	251
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	255
ДОДАТОК А.....	286
ДОДАТОК Б.....	292

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

BE	– буферні основи
EXIT	– ex utero intrapartum treatment
FISH	– fluorescence in situ hybridisation (флюоресцентна гібридизація)
PLGF	– placental growth factor (фактор росту плаценти)
sFlt-1	– розчинна тирозинкіназа (soluble fms-like tyrosine kinase)
STV	– short-term variability, «коротка варіабельність»
VEGF	– vascular endothelial growth factor
АПУ	– ангіо-плацентарне ускладнення
АТФ	– аденозинтрифосфат
АФП	– альфа-фетопротеїн
БПП	– біофізичний профіль плода
ВАІТ	– відділення анестезіології та інтенсивної терапії
ВВР	– вроджена вада розвитку
ВДМ	– висота стояння дна матки
ВР	– співвідношення ризиків
ВШК	– внутрішньошлунчкові крововиливи
ДІ	– 95% довірчий інтервал
ДЦП	– дитячий церебральний параліч
ЗРП	– затримка росту плода
КТГ	– кардіотокографія
ЛКПА	– лазерна коагуляція плацентарних анастомозів
МВК	– максимальний вертикальний карман
МРТ	– магнітно-резонансна томографія
МСБ	– маркерні сироваткові білки
НСТ	– нестресовий тест
ПЕ	– прееклампсія
ПІ	– пульсаційний індекс
ПЛР	– полімеразно-ланцюгова реакція

ПРПО	– передчасний розрив плодових оболонок
РДС	– респіраторний дистрес-синдром
СОЛГ	– співвідношенні окружності легень і голівки
СРП	– серцевий ритм плода
УЗД	– ультразвукове дослідження
ФДГ	– 18F-фтордезоксіглюкоза
ФФТС	– фето-фетальний трансфузійний синдром
ЦНС	– центральна нервова система
ЧСС	– частота серцевих скорочень
яПРПО	– ятрогенний передчасний розрив плодових оболонок
β -ХГЛ	– бета-хоріонічний гонадотропін
МПК	– матково-плацентарний кровоплин
ФПК	– фетоплацентарний кровоплин
СМА	– середня мозкова артерія
ВП	– венозна протока
ЕВВ	– епізоди високої варіабельності
ЕНВ	– епізоди низької варіабельності
ІМТ	– індекс маси тіла
ПВНРП	– передчасне відшарування нормально розташованої плаценти
СШ	– співвідношення шансів (OR)
ШВЛ	– штучна вентиляція легень

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Материнсько-плодова медицина є сучасним розділом акушерства, що швидко розвивається та захоплює нові позиції у багатьох невирішених питаннях перинатології. Україна не є винятком з цього загальносвітового процесу. Застосування під час вагітності 2D і 3D-ехографії, МРТ та інвазивних досліджень дозволяє діагностувати внутрішньоутробну патологію на ранніх стадіях розвитку [11, 67, 68, 90].

Досвід останніх років продемонстрував, що вчасна діагностика, корекція та моніторинг первинного чи вторинного ураження плода, а також пов'язаних з цим процесів, здатні попередити або зменшити шкоду від патологічного процесу [253, 295, 300]. При деяких станах втручання бажано відкласти до пологів, у інших випадках – лікування під час вагітності має переваги.

Міжнародними товариствами фетальної медицини розроблені критерії для застосування такого роду втручань: наявність точного діагнозу і шансів на покращення прогнозу; наявність експериментальних чи клінічних даних про ефективність втручання у внутрішньоутробному періоді та його безпеку [78, 147, 158]. До внутрішньоутробних втручань належать діагностичні процедури (амніоцентез, біопсія ворсин хоріону), медикаментозна терапія і профілактика (лікування інфекцій плода, профілактика дихальних розладів, магnezіальна нейропротекція), фетальна хірургія (лазерна коагуляція плацентарних анастомозів при фето-фетальному трансфузійному синдромі; балонна трахеальна оклюзія при вродженій діафрагмальній килі; везико-амніотичне шунтування при обструктивній уропатії); фетальні трансфузії (переливання відмитих еритроцитів при гемолітичній анемії важкого ступеня) [110, 131, 133, 156].

Однак рівень безпеки та ефективності внутрішньоутробних втручань залишається ще недостатньо високим. Основними причинами є обмежені можливості контролю стану плода з групи ризику гіпоксемії, ризик

передчасного розриву плодових оболонок і недоношеності після втручань в амніотичну порожнину, неможливість радикальної корекції патології до розродження [74, 175, 273, 289].

Окрім того, одним із найважливіших чинників, що впливає на плід та фето-плацентарний комплекс, є стан матері. Наявність екстрагенітальної патології, обтяжений соматичний анамнез, надлишкова маса тіла, метаболічні розлади, шкідливі практики здатні призвести до патології інвазії трофобласта і, як наслідок, бути передумовами клінічної реалізації плацентарної дисфункції (пreekлампсія, затримка росту плода, передчасні пологи), що в свою чергу зменшує користь від пренатальних втручань та ускладнює адекватний фетальний моніторинг [13, 32, 33].

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

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

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

Завдання дослідження:

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

оптимізований спосіб актографії для залучення до комплексу розширеного моніторингу стану плода в складі запропонованих алгоритмів супроводу.

8. Порівняти ефективність наявних підходів до кардіотокографії плода в ретроспективному дослідженні та інтегрувати оптимальну модель кардіотокографії до розробленого комплексу розширеного моніторингу стану плода в складі запропонованих алгоритмів супроводу.
9. На підставі результатів експериментальних та клінічних досліджень розробити алгоритми супроводу плодів залежно від прогнозу, отриманого згідно з мультифакторною моделлю, і порівняти результати вагітності в групі високого перинатального ризику при застосуванні запропонованих алгоритмів супроводу та традиційних способів ведення у проспективному когортному дослідженні.
10. На основі результатів клінічних досліджень вивчити значущість та потенційну роль співвідношення sFlt-1/PlGF у прогнозуванні ангіо-плацентарних ускладнень.
11. На основі даних експериментальних та клінічних досліджень сформулювати та представити концепцію розширеного моніторингу стану плода в групі високого перинатального ризику для профілактики перинатальних втрат.

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

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

Методи дослідження: експериментальні дослідження на тваринах та біологічних тканинах, загальноклінічні, лабораторні (біохімічні, генетичні),

клініко-інструментальні (ультразвуковий, кардіотокографічний, ендоскопічний), статистичні.

Наукова новизна дослідження полягає в концептуальному вирішенні проблеми наукового обґрунтування комплексного підходу до прогнозування, діагностики та моніторингу стану плода та запропонованому способі зменшення перинатальних втрат.

Вперше:

- на підставі проведених експериментальних досліджень виявлено відмінності у метаболічних процесах у стані гострої та хронічної гіпоксемії плода;
- проведено дослідження якості та технічних характеристик ультратонкого інструментарію, що застосовується для інвазії в амніотичну порожнину, а саме фіброволоконного фетоскопа діаметром 1/1,2 мм та пункційних голок діаметром 26/29G;
- розроблено та доведено ефективність оптимізованого методу актографії з урахуванням циркадних ритмів плода;
- розроблено та доведено ефективність семантичного підходу до інтерпретації кардіотокографічних даних;
- запропоновано та доведено значущість нових комбінованих критеріїв оцінки внутрішньоутробного стану, зокрема: індексу варіабельності (співвідношення епізодів низької та високої варіабельності ритму), кардіоваскулярних індексів (співвідношення короткострокової варіабельності серцевого ритму та пульсаційного індексу у венозній протоці плода, пульсаційного індексу в артеріях пуповини, пульсаційного індексу в маткових артеріях).

Удосконалені:

- підходи до прогнозування перинатальних втрат шляхом розроблення мультифакторної моделі, яка об'єднує анамнестичні, лабораторні, доплерографічні та кардіотокографічні показники;
- моніторинг плода за допомогою комплексної програми, котра

включає біохімічний, актографічний, кардіотокографічний та доплерографічний методи;

- методологія застосування пункційних голок діаметром 26/29G;
- підходи до супроводу пацієток з високим рівнем співвідношення sFlt-1/ PlGF.

Отримали подальшого розвитку:

- виявлення факторів, що сприяють виникненню перинатальних втрат і ангіоплацентарних ускладнень, та оцінка ступеня їхнього впливу;
- розробка інтерактивних моделей для оптимізації прийняття рішень лікарями та комунікації з пацієнтами.

Практичне значення полягає в можливості зменшити рівень перинатальної захворюваності і смертності шляхом впровадження в клінічну практику мультифакторної прогностичної моделі виникнення перинатальних втрат та комплексної програми розширеного моніторингу стану плода, а також у здатності знизити частоту ускладнень після проведення інвазивних внутрішньоутробних втручань шляхом використання інструментарію малого діаметра й удосконалення техніки виконання процедур.

Окрім того, запропоновані концепції дозволять:

- комплексно урахувати антенатальні фактори перинатального ризику на різних етапах вагітності та забезпечувати адекватну акушерську тактику і своєчасні раціональні клінічні рішення;
- оптимізувати пренатальне консультування вагітних з ризиком перинатальних ускладнень та забезпечити адекватну комунікацію і логістику у випадку виникнення загрозливих станів матері чи плода;
- удосконалити відбір контингенту пацієток для своєчасного скерування до перинатальних центрів або спеціалізованих закладів;
- покращити клінічну взаємодію фахівців суміжних спеціальностей і забезпечити адекватне наступництво надання допомоги вагітним, плодам та новонародженим.

Отримані протягом виконання дисертації дані та досвід стануть основою для подальших науково-практичних розробок і впровадження в практику лікувально-профілактичних закладів акушерсько-гінекологічного профілю України інноваційних методів дослідження. Матеріали дисертації можуть використовуватися під час навчання фахівців: акушер-гінекологів, перинатологів, спеціалістів з ультразвукової діагностики.

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

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

Роботу виконано на кафедрі акушерства, гінекології та медицини плода (завідувач кафедри — доктор медичних наук, професор С. І. Жук) НУОЗУ імені П.Л.Шупика (ректор — чл.-кор. НАМН, доктор медичних наук, професор

Ю.В. Вороненко), на клінічних базах: КПН «Київський міський пологовий будинок № 2» (директор — к. мед. наук С.М. Сальніков), КНП «Перинатальний центр міста Києва» (директор — к. мед. наук Біла В.В.), медичного центру ТОВ «Уніклініка» (головний лікар – Ошовська І.О.). Лабораторні дослідження проведено в лабораторії Клініки генетики репродукції «Вікторія» (керівник лабораторного відділення к.мед.н, доцент Бадюк В.В.), Медико-генетичного центру «Геном» (директор – д.мед.н. Ніколенко М.І.). Експериментальні дослідження на тваринах проведено у віварії Центру мікроінвазивної і фетальної хірургії Університетської клініки Університету Іоганна Гутенберга (м.Майнц, Німеччина) (директор —професор Michael Tchirikov). Усім учасникам цієї роботи дисертант висловлює щирю подяку.

Апробація результатів дисертації. Апробація роботи проведена на міжкафедральному семінарі профільних кафедр: кафедри акушерства, гінекології та перинатології; кафедри акушерства, гінекології та репродуктології, кафедри акушерства, гінекології та медицини плода; акушерства і гінекології № 1 НУОЗУ імені П. Л. Шупика, проведеного відповідно до наказу НУОЗУ імені П. Л. Шупика від 10.02.2021 № 717.

Основні положення роботи повідомлено та обговорено на таких заходах: Міжнародний саміт HEALTH HUB «Вагітність та пологи високого ризику» (16-17 жовтня, 2020 року, Київ); Східно-Європейські зустрічі професіоналів: Звичні втрати вагітності (Київ, 2-3 жовтня, 2020 року); Фахова школа «Професійний розвиток лікарів-акушерів-гінекологів: протоколи, інновації та практичний досвід», МедЕксперт (Київ, 5 березня, 2020); «Східно-Європейські Зустрічі професіоналів: Звичні втрати вагітності» (Київ, 21 вересня, 2019 року); «Східно-Європейські Зустрічі професіоналів з материнсько-плодової медицини» (Київ, 17 травня, 2019 року); «Східно-Європейські зустрічі професіоналів з материнсько-плодової медицини» (Київ, 17 травня, 2017 року); Міжнародний конгрес «Репродуктивне здоров'я: мультидисциплінарний підхід у безперервному розвитку лікарів» (28 квітня, Київ, 2017 року); «Симпозіум Української Асоціації репродуктивної

медицини» (Чернівці, 25.05.2017); «Східно-Європейські зустрічі професіоналів з невиношування» (Київ, 15 вересня, 2017); XII Український форум вроджених вад серця: «Перший семінар з фетальної кардіології» (Київ, 26-27 жовтня 2017 р.); З'їзд асоціації акушерів-гінекологів Німеччини (Халле-Салле, червень 2012); Конференція Німецько-Російської академії акушерства та гінекології (Майнц, травень, 2011); З'їзд Української асоціації перинатології (м.Київ, 2012); Науково-практичний симпозіум з міжнародною участю «Актуальні питання здоров'я матері, плода та новонародженого» (16 травня, 2013, м. Вінниця); доповіді в рамках циклу семінарів МОЗ України «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології» за темою «Сучасні можливості фетальної медицини», місця проведення: Харків, 1 березня 2012; Одеса, 28 березня 2012; Сімферополь, 29 березня 2012; Донецьк, 10 квітня 2012; Вінниця, 3 жовтня 2012; Дніпропетровськ, 08 листопада 2012.

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

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 293 сторінках друкованого тексту і складається з анотації, вступу, аналізу сучасного стану проблем материнсько-плодової медицини, розділу «Матеріали і методи дослідження», п'яти розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який налічує 301 посилання (79 кирилицею, 222 латиницею), 2 додатки. Роботу проілюстровано 53 таблицями, 45 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОГНОЗУВАННЯ, ДІАГНОСТИКИ ТА МОНІТОРИНГУ СТАНУ ПЛОДА (огляд літератури)

1.1. Сучасні можливості медицини плода

За останні 50 років фетальна медицина перетворилася з невизначеної концепції в самостійну розвинену галузь медицини [84]. Краще розуміння ембріології та розвитку плода в поєднанні з появою неінвазивних методів візуалізації з високою роздільною здатністю призвели до принципових змін у мисленні про сам плід як про пацієнта. Реалізація та розвиток цього напрямку вимагають інтеграції знань, умінь і досвіду різних фахівців: акушерів, лікарів УЗД, генетиків, анестезіологів, хірургів, неонатологів та інших [5]. Зокрема, нові досягнення в методах візуалізації дозволили клініцистам проводити ранню і точну діагностику аномалій плода. З більш ранньою та точною діагностикою багатьох вроджених вад вікно можливостей для втручання розширилось [2, 231].

Фетальна терапія націлена на певні стани, які несуть значний ризик для плода, при яких можна очікувати, що пренатальне втручання значно поліпшить результат. Щоб бути впевненим, що захворювання відповідає цим основним критеріям, необхідна точна пренатальна діагностика і прогностична оцінка [197, 232]. Тож, ретельна оцінка плода є насамперед частиною визначення відповідних кандидатів для фетальної терапії. Адекватний моніторинг стану плода дозволяє обрати оптимальний час проведення процедури. Терміни втручання не повинні бути настільки ранніми, щоб загрожувати плоду, ані настільки пізніми, щоб зробити його марним. Зрештою, головною метою моніторингу стану плода перед проведенням внутрішньоутробного втручання залишається не допустити розвиток гіпоксії та метаболічного ацидозу плода.

У випадках спостереження за вагітністю з нормальним перебігом та у разі отримання нормальних показників функціональних та лабораторних

тестів, а також за відсутності факторів ризику несприятливих перинатальних наслідків наразі використовують методи рутинного моніторингу стану плода, котрі передбачають спостереження за його руховою активністю та гравідограму [121]. В інших випадках застосовують методи розширеної оцінки (розширеного моніторингу) стану плода, які включають кардіотокографію (КТГ), STV- аналіз, біофізичний профіль плода (БПП), доплерометрію кровоплину в судинах плода.

Методи, котрі застосовуються для антенатальної діагностики, розділяються на непрямі, коли об'єктом дослідження є вагітна жінка, і прямі, коли досліджується сам плід. Останні можуть бути інвазивними і неінвазивними [1]. Основними неінвазивними методами є ультразвукове дослідження (УЗД) та магнітно-резонансна томографія (МРТ).

Протягом останніх десятиліть «золотим стандартом» моніторингу стану плода під час вагітності стала КТГ. Цей метод є доступним і безпечним, проте при майже 100% чутливості має досить низьку специфічність, котра, згідно з даними різних дослідників, становить 50-75% [62]. Це означає, що коректне використання та правильна інтерпретація результатів КТГ дозволяють виявити всі випадки порушень функціонального стану плода, проте низька специфічність цього методу обумовлює високу частку хибнопозитивних результатів моніторингу. Так, на думку ряду авторів, тривалий моніторинг може призводити до підвищення частоти абдомінальних розроджень в інтересах плода без зниження рівня перинатальної смертності [7, 103]. Застосування додаткових методів діагностики стану плода дозволяє підвищити частоту сприятливих результатів, знижуючи ризик невиправданого оперативного розродження [12, 14].

Значення моторно-кардіального рефлексу як поєднаної реакції серцево-судинної та нервової систем у відповідь на ворухіння плода було встановлено в 50-х роках минулого століття, коли з'явилися перші публікації стосовно прогностичної ролі відсутності цього рефлексу або його низької амплітуди як

критерію порушення функціонального стану плода [61]. Пізніше цей феномен отримав у літературі назву «нестресовий тест».

Широке впровадження КТГ у практичне акушерство сприяло зниженню перинатальної захворюваності та смертності. За останні роки було отримано переконливі дані про те, що найбільш частою формою дистрес-синдрому плода є гіпоксія, на тлі якої у нього накопичується молочна кислота і розвивається ацидемія. Останню можна запідозрити за характерними аномальними кардіотокограмами. На жаль, патологічний характер кривої не завжди вказує на гіпоксію [64, 139]. При цьому найбільшу складність представляють криві, що знаходяться в так званій «сірій» зоні між очевидно нормальними кривими і явно аномальними [143, 150].

У переважній більшості країн світу УЗД застосовують в якості основного скринінгового методу діагностики і спостереження за перебігом вагітності в терміни 10-14, 20-24 і 32-34 тижнів вагітності, що дозволяє виявити у вагітних патологію плода та сформувати групи ризику [69].

Дані, отримані рядом авторів, свідчать про високу діагностичну цінність УЗД в пренатальній діагностиці ВВР (понад 80-90% вад розвитку плода можуть бути виявлені під час вагітності). Так, згідно з даними К.Ф. Юсупова та співавт. (2006), чутливість УЗД у виявленні ВВР в різних клініках становить від 20 до 97% [71]. Заснований на результатах вивчення 1356 випадків ВВР аналіз дозволяє зробити висновок, що значна частина грубої патології розвитку плода може бути виявлена в I триместрі при дотриманні термінів обстеження та всіх вимог скринінгового протоколу оцінки анатомії плода [35]. Тим не менш, незважаючи на організацію системи спостереження за вагітними з використанням УЗД, залишається високою частота народження дітей з вродженими вадами розвитку, особливо центральної нервової системи (ЦНС) [69]. Так, загальна частота всіх ВВР становить 5,5%, з них близько 25% – вади розвитку центральної нервової системи [4]. В цьому аспекті додаткову до отриманої при УЗД інформації, можуть надати результати МРТ плода, перші повідомлення про використання якої у вагітних з'явилися у 80-ті роки

минулого століття. F.W. Smith et al. (1983) і D. Thickman et al. (1984) вперше описали пренатальну МРТ діагностику [69]. У другому і третьому триместрах вагітності використання МРТ покращує діагностику вад ЦНС і дає можливість уточнити діагноз при патології кори великих півкуль, серединних структур головного мозку, задньої черепної ямки та порушеннях ліквородинаміки [70, 76].

На теперішній час МРТ є єдиним неінвазивним методом, котрий дозволяє прижиттєво внутрішньоутробно з найбільш ранніх етапів розвитку плода досліджувати мікроструктуру білої речовини головного мозку [296]. МРТ дозволяє проводити оцінку провідної системи нейрональних сполучень і мікроструктуру головного мозку, котрі забезпечують структурну інтеграцію та функціональну специфікацію мозкових систем [262]. Переважна більшість учених погоджуються, що дифузійно-тензорна МРТ, котра відображає процеси мієлінізації білої речовини головного мозку плода, є інформативною у виявленні патології [27, 202, 262]. При цьому, на думку ряду авторів, оптимальним об'єктом для вивчення розвитку білої речовини головного мозку є недоношена новонароджена дитина (24-26 тижні гестації) [135]. Незважаючи на це, МРТ-дослідження раннього постнатального періоду є нечисленними [115, 135, 238, 261, 262, 278].

Згідно з даними A. Meoded et al. (2011) і C. Mitter et al. (2015) метод МРТ є інформативним і перспективним не лише для оцінки мієлінізації білої речовини, але й у діагностиці патології розвитку головного мозку плода, зокрема агенезії мозолистого тіла, множинних вад розвитку, синдрому Жубера, мальформацій головного мозку тощо [196, 202].

Незважаючи на високу ефективність сучасних неінвазивних методів діагностики, досить повна інформація про каріотип плода, біохімічні та генотипові особливості його клітин може бути отримана тільки завдяки дослідженням безпосередньо тканин самого плода або його провізорних органів (плаценти, хоріона), відібраних інвазивних шляхом [1, 34].

Епоха пренатальної інвазивної діагностики бере початок у 50-х роках минулого століття. У 1952 році Bevis виконав амніоцентез плода з гемолітичною анемією при алоїмунній сенсibiliзації. Чотири роки по тому Fuchs і Rees вперше за допомогою амніоцентезу визначили стать плода, виділивши у фетальних клітинах статеві хромосоми. Каріотипування культивованих амніотичних клітин вперше було описано в 1966 році Steele and Greg. Новаторами у використанні ворсин хоріону для каріотипування були Hannemann and Mohr у 1968 році.

Амніоцентез – це забір навколоплідної рідини шляхом проколювання амніотичних оболонок, який наразі здійснюється через передню черевну стінку вагітної жінки. Метою цієї процедури є виявлення хромосомних аномалій і генетичних мутацій, однак амніотична рідина може бути також використана для діагностики дефекту нервової трубки (*ДНТ*). Амніоцентез виконується під контролем УЗД, починаючи з 15 тижнів вагітності (оптимальні терміни – 15-17 тижнів), хоча технічно виконання амніоцентезу є можливим з 11-ти тижнів гестації. Використання методу раніше 15-ти тижнів пов'язано з підвищеним ризиком переривання вагітності (6%) і редуційних вад кінцівок. Інформативність і точність методу наближається до 100%.

Незважаючи на те, що до 16-го тижня вагітності амніотична рідина містить велику кількість клітин (більше 200 тис / мл), культивувати, як правило, вдається незначну їх частину (3-4 клітини). Типізація досліджуваних клітин вказує на їх зв'язок з амніоном і сечостатевим трактом плода.

Ефективність культивування клітин на середовищах до 15 тижнів відносно невисока. У більш пізніх термінах вагітності, з 24-32-го тижня, здатність клітин утворювати колонії зменшується практично в 2 рази.

Нові методи, такі як полімеразно-ланцюгова реакція, ПЛР (polymerase chain reaction – PCR) і метод флюоресцентної гібридизації *in situ* – FISH (flourescence *in situ* hybridisation), дозволяють отримати результат протягом доби. Розробку і використання цих молекулярно-біологічних технік – ПЛР і FISH – сміливо можна назвати проривом у пренатальній діагностиці. Наразі

доступним є дослідження ДНК фетальних клітин, виділених з материнської крові.

За даними різних досліджень, найбільш частими можливими ризиками амніоцентезу є спонтанний аборт (від 0,5% до 1,0%), кров'янисті виділення зі статевих шляхів після процедури, розвиток інфекції, розрив плодових оболонок і пошкодження або втрата плода [76]. Ризик переривання вагітності внаслідок амніоцентезу в провідних пренатальних центрах становить 1/400. При необхідності каріотипування в більш ранні терміни вагітності перевага віддається хоріонбіопсії.

Біопсія хоріону – це отримання під контролем УЗД зразка тканини хоріона шляхом пункції матки через передню черевну стінку або через піхву і шийку матки біопсійними щипцями або аспіраційним катетером. Вибір методу залежить від особливостей розташування хоріона. Метою хоріонбіопсії є виявлення хромосомних хвороб, встановлення носійства хромосомних аберацій, тестування на моногенні хвороби. Оптимальним терміном проведення процедури є 7-16 тижні гестації.

Більш надійним методом інвазивної діагностики в порівнянні з хоріонбіопсією, згідно з результатами досліджень, є кордоцентез. Останній на сьогоднішній день є одним із найбільш часто використовуваних методів інвазивної діагностики в сучасній фетальній медицині, особливо при оцінці гематологічних розладів плода. Тим не менш, більшість дослідників дійшли висновку, що потреба в проведенні кордоцентезу істотно зменшилася [268, 280]. Проте, ця процедура, як і раніше, має свої показання, а саме: 1) гематологічне дослідження плода на специфічні захворювання, такі як, наприклад, таласемія в центрах, де менш інвазивні методики відсутні або недоступні; 2) підтвердження та моніторинг анемії плода, запідозрені при наявності прискореної пікової систолічної швидкості кровоплину в середній мозковій артерії (MCA-PSV) або ознак водянки плода, та використання для внутрішньоутробного переливання крові; 3) необхідність швидкого хромосомного або іншого генетичного тестування на пізніх етапах

допологового догляду, наприклад, у випадках структурних відхилень при детальному ультразвуковому дослідженні або ранній затримці росту плода; 4) інші специфічні показання, зокрема підтвердження та спостереження за анемією плода внаслідок резус-ізоімунізації або парвовірусної інфекції у випадках з високим рівнем МСА-PSV [89, 280, 281].

Кордоцентез, безумовно, є надзвичайно корисним методом діагностики, проте може бути пов'язаний з низкою ускладнень, такими як кровотеча з місця пункції, брадикардія плода, хоріонамніоніт, гематома пуповини і, найнебезпечніше, переривання вагітності [89]. Згідно з різними даними, частота фатальних втрат протягом 2 тижнів від моменту виконання кордоцентезу становить 1-4% [173, 268, 282]: при нормальному розвитку плода – до 1%, при структурних аномаліях – до 7%, при затримці розвитку плода – до 14% [29].

Таким чином, впровадження в клінічну практику нових технологій та методів моніторингу стану плода, ранньої та якісної діагностики ВВР стало базовим підґрунтям розвитку фетальної терапії як в Україні, так і в усьому світі. Зокрема, діагностувати внутрішньоутробну патологію плода дозволяє використання 2D і 3D-ехографії, МРТ та інвазивних досліджень. При деяких станах плода лікування відкладається до пологів, в інших – корекція під час вагітності стає пріоритетом, тобто плід стає пацієнтом.

Фетальна терапія може включати як медикаментозне, так і хірургічне лікування, що проводиться до народження плода. Обидва підходи спрямовані на досягнення пренатального вирішення проблеми, полегшення важких порушень розвитку, оптимізацію переходу плода до позаматкового життя [2]. Практично в усіх випадках пренатального втручання корекція продовжується і після народження.

Лікарські препарати у більшості випадків необхідні при внутрішньоутробній інфекції та порушеннях ритму серця плода. Вони надходять до плода через плаценту, тому їх безпосереднє введення в тканини плода не потрібне. Таким чином, варіантами транспорту ліків до плода є

трансплацентарний (від матері), інфузія безпосередньо в амніотичну рідину, внутрішньом'язова ін'єкція чи введення препарату в вену пуповини плода [28]. Інфузія препаратів у порожнину амніона або трансфузія крові через пупкову вену або вену печінки плода виконують голками 18G або 20G, що мінімізує ризик ускладнень. Слід зауважити, що існують патологічні стани плода, котрі технічно не можуть бути скоректовані без забезпечення відповідного доступу до плода шляхом гістеротомії або ендоскопії.

Медикаментозне лікування порушень ритму серця плода або внутрішньоутробної інфекції дозволяє не тільки зберегти вагітність, але й запобігти виникненню важких порушень гемодинаміки плода [3, 4].

Найбільш часто використовуваним методом фетальної терапії є антенатальна профілактика респіраторного дистрес-синдрому (РДС) кортикостероїдними препаратами для прискорення дозрівання легень плода, котра використовується з 1972 року [239]. Зазвичай їх призначають жінкам із ризиком передчасних пологів у вигляді двох ін'єкцій через певний інтервал.

За даними АСОГ (2016), при безсумнівному ризику розродження протягом 7 днів можливим є проведення терапії глюкокортикоїдами з 23 тижнів вагітності [75]. Призначення профілактики РДС після 34 тижнів вагітності здійснюється індивідуально [75, 144, 245]

Станом на 2020 рік існують 27 масштабних досліджень, що були проведені в 21 країні світу, за участю 11272 жінок та 11925 немовлят [194]. Згідно з даними E. McGoldrick et al. (2020), надійні докази свідчать, що кортикостероїди знижують перинатальну та неонатальну смертність, зменшують частоту синдрому дихальних розладів, мало або зовсім не впливають на вагу дітей при народженні [194]. Кортикостероїди також, ймовірно, зменшують ризик крововиливів у мозок та затримку розвитку в більш старшому віці [194]. Результати дослідження щодо проведення профілактики РДС плода у 52 пологових стаціонарах Австралії та Нової Зеландії показали, що 89% цих стаціонарів мають клінічні настанови, котрі включають рекомендації щодо одного курсу кортикостероїдів, 37% щодо

повторного курсу/курсів та 41% щодо застосування кортикостероїдів до термінового розродження шляхом планового кесаревого розтину [195].

Одним з перспективних методів медикаментозної фетальної терапії, котрий показав свою ефективність щодо покращення наслідків передчасних пологів, є застосування магнію сульфату для зменшення ризику дитячого церебрального паралічу (ДЦП) у дітей при термінах гестації з 24 до 32 тижнів гестації [75, 86]. За даними K.F. Brookfield et al. (2017) частота ДЦП у дітей, що отримали нейропротекцію магнію сульфатом, становить 3,6% і, відповідно, 6,4% для контрольної групи [96]. R. Berger, S. Suder (2015) показали, що число жінок із ризиком передчасних пологів, яким необхідна нейропротекція плода для запобігання одного випадку ДЦП, залежить від терміну вагітності: 52 пацієнтки – до 34-го тижня гестації та 29 вагітних – до 28-го тижня [86]. При цьому встановлено, що магнію сульфат не ефективний для пролонгування вагітності, зниження мертвонароджень і неонатальної смертності, важкої неонатальної захворюваності [75, 298].

Також до медикаментозної фетальної терапії слід віднести профілактику інфікування матки та впливу інфекції на організм плода та новонародженого. Інфекції новонароджених зустрічаються рідко, але потенційно можуть надати серйозної шкоди і, як наслідок, призвести до госпіталізації у відділення інтенсивної терапії новонароджених [292]. Показаннями до антибактеріальної терапії є: наявність у результатах посіву з цервікального каналу умовно-патогенної флори в концентрації більше 10^6 / КОЕ; особливо важливим є виявлення стрептококу групи В [75, 160]; наявність патогенної флори, виявленої при дослідженні вмісту піхви [75, 160]; бактеріальний вагіноз [75, 160]; наявність в результатах посівів сечі умовно-патогенної флори в концентрації більше 10^5 / КОЕ [75, 160]; передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО) при передчасних пологах [75]. Встановлено, що ризик розвитку ДЦП за умов розвитку хоріоамніоніту у матері становить 1,9% [86]. Проведення антибактеріальної терапії при наявному хоріоамніоніті є

необхідним для попередження генералізованої інфекції, однак не знижує частоту ДЦП та інфікування плода [86].

Більшість сучасних рандомізованих досліджень не продемонстрували переваги антибактеріальної терапії в умовах збережених навколоплідних вод у разі передчасних пологів [75], за виключенням призначення антибіотиків у випадках передчасного розриву плодових оболонок або носійства стрептококу групи В [75].

Метааналіз чотирьох рандомізованих контрольованих досліджень за участю 2639 вагітних жінок із терміном вагітності 36 і більше тижнів не виявив відмінностей між лікуванням антибіотиками і плацебо або відсутністю антибіотикотерапії для зниження ризику РДС, інфекції або сепсису у немовлят [292]. Отже, сучасні дослідження демонструють, що за наявності цілих навколоплодових оболонок і відсутності інфікованості стрептококом групи В, системна антибактеріальна терапія як один із медикаментозних методів фетальної терапії не покращує неонатальні наслідки.

Останні роки в Україні стрімко розвивається та широко впроваджується в практику фетальна хірургія. В останній можна виділити основні напрямки, що розрізняються за ступенем інвазивної агресії, радикальністю, методами візуального контролю, термінами проведення, варіантами доступу: процедура EXIT з подальшим хірургічним лікуванням новонародженого, відкрита та малоінвазивна (закрита) хірургія плода [147]. Метою фетальної хірургії є зниження рівня неонатальної захворюваності та смертності, а також зведення до мінімуму шкоди, спричиненими вродженими вадами розвитку [5].

Станами, котрі можуть бути скореговані до народження дитини, є такі:

- фето-фетальний трансфузійний синдром (ФФТС) при монохоріальний двійні;
- вроджена діафрагмальна кила при співвідношенні окружності легень і голівки <1 ;
- обструктивна уропатія, яка веде в разі відсутності втручання до ниркової недостатності та легеневої гіпоплазії через ангідрамніон;

- вроджена кістозно-аденоматозна мальформація легень;
- крижово-куприкова тератома з водяною плода;
- синдром гіпоплазії лівих відділів серця.

Внутрішньоутробні втручання мають різний ступінь складності як з точки зору технічних характеристик власне маніпуляції, так і стосовно подальшого моніторингу матері та плода (плодів), необхідного навчання та досвіду оператора, вимог системи для безпечного проведення лікування [147]. Найбільш базовий рівень – процедури з використанням голки під ультразвуковим контролем для взяття навколоплідних вод та ворсин хоріона для аналізу. Фетальна терапія, що заснована на цьому принципі, включає забір крові плода для досліджень, внутрішньоматкові трансфузії [300], встановлення шунтів при ниркових або торакальних аномаліях [131], балонну вальвулопластику при ураженнях серця [110], інтерстиціальну коагуляцію з використанням лазера або радіочастотної абляції [255, 289].

Діагностичні та лікувальні фетоскопічні процедури мають більш високий рівень складності. Враховуючи факт, що точність і безпека введення хірургічних інструментів у порожнину матки залежить від якісного ультразвукового контролю та стерильних умов, необхідне відповідне обладнання та повноцінне устаткування операційної.

Після публікації результатів рандомізованого проспективного дослідження Національного інституту здоров'я (NIH) в *New England Journal of Medicine* (2004), у якому були продемонстровані переваги лазерної коагуляції плацентарних анастомозів (ЛКПА) над амніодренажем, фетоскопічна процедура стала стандартом лікування ФФТС [253]. Фетоскопічна лазерна коагуляція плацентарних анастомозів при ФФТС є на сьогоднішній день найбільш поширеною процедурою. Ямамото et al. (2007) описують понад 1300 випадків внутрішньоутробної лазерної хірургії в різних центрах [295]. Середня виживаність при народженні після коагуляції анастомозів склала 66% (1894 на 2869).

На сьогоднішній день до фетоскопічних методів також відносять лазерну абляцію судин при фето-фетальному трансфузійному синдромі [250], оклюзію судин пуповини [241], трахеальну оклюзію балоном [158], розсічення амніотичних перетяжок [78], лазерну абляцію при обструкції нижніх сечовивідних шляхів [91], а також більш складні хірургічні процедури, наприклад, корекцію мієломенінгоцеле [244].

Найвищий рівень складності передбачає відкриту операцію на плоді, що здійснюється шляхом гістеротомії через або процедуру EXIT (*ex utero intrapartum treatment*).

Відкрита хірургія плода проводиться зазвичай із середини II триместру. Це оперативні втручання для хірургічної корекції спинномозкової розщілини, крижово-куприкової тератоми, діафрагмальної кили, кістозо-аденоматозної вади легені. Втручання виконуються на частково або повністю вилученому з порожнини матки плоді при збереженому плодово-плацентарному кровообігу з подальшим поверненням плода в матку та її ушиванням [5].

EXIT-процедура (*ex utero intrapartum treatment*) – комплекс заходів, що має на меті усунення певних патологічних чинників при збереженні материнсько-плодового кровообігу з частковим або повним вилученням плода з порожнини матки [206].

Такий тип втручань базується на особливостях функціонування внутрішньоутробного плода і одночасно висуває певні вимоги щодо моніторингу стану матері та плода під час процедури та після неї, протоколу негайного реагування на такі ускладнення, як акушерська кровотеча та материнський колапс [74]. Відкриті операції на плоді найчастіше виконуються для відновлення менінгомієлоцеле [84], рідше – для видалення новоутворень легень та тератом [92].

Методика EXIT призначена для лікування обструктивних станів дихальних шляхів: великих пухлин, зокрема в ділянці ший; застосовується під час вилучення балону після трахеальної оклюзії при діафрагмальній килі тощо [102, 133, 156].

Дані методики були розроблені з урахуванням ризиків та потенційних переваг для матері, плода, новонародженого. Фетальна хірургія може бути спрямована на досягнення повного пренатального вирішення проблеми, полегшення важких порушень розвитку або оптимізації переходу плода до позаматкового життя [277].

Приклади методик, спрямованих на досягнення повного пренатального вирішення проблеми, включають трансфузію крові плода при анемії [175] і фетоскопічну лазерну когуляцію при фето-фетальному трансфузійному синдромі [114].

Прикладом лікування, яке не призводить до повного пренатального вирішення проблеми, а скоріше полегшує пренатальні пошкодження, є фетоскопічна оклюзія трахеї при важкій вродженій діафрагмальній килі. Після успішного проведення процедури для завершення лікування потрібен трансфер новонародженого до центру, що має технічні можливості і відповідний досвід корекції даної патології.

Важливість відповідної педіатричної допомоги під час пологів є особливо очевидною при таких аномаліях, як вади серця, коли основний внесок фахівця з фетальної медицини полягає в оптимізації умов пологів для полегшення хірургічного відновлення в постнатальному періоді.

Найбільш частим ускладненням фетальної хірургії є передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО). Ятрогенний ПРПО (яПРПО) виникає після 10-47% оперативних втручань і призводить до підвищення ризику передчасних пологів, погіршення показників перинатальної смертності, зменшуючи таким чином справжню користь процедури [203]. Є два можливих пояснення підвищеного ризику яПРПО після інвазивних процедур на плоді. Одним із них є фізіологічна нездатність плодових оболонок загоюватися, що продемонстровано як у дослідженнях *in vivo*, так і *in vitro*. Інша причина полягає в тому, що сепарація амніону від хоріодецидуального шару, яка відбувається при введенні інструментарію в порожнину матки, може викликати стійке розділення плодових оболонок з подальшим підтіканням

навколоплідних вод. Було зроблено кілька спроб дослідити спроможність герметиків у місці дефекту плодових оболонок *in vitro* та *in vivo*. Є дані, які свідчать про те, що децелюляризована клітинна матриця (скаффолд) могла б сприяти клітинній проліферації у місці дефекту, однак жодного способу введення чи скерування безпосередньо до місця дефекту не було описано [279].

Таким чином, основоположним для фетальної терапії є, перш за все, оцінка ризиків та потенційної користі від втручання для матері, плода, новонародженого. Фетальна терапія унікальна тим, що одночасно може бути і рятівним кругом, і паралельно загрожувати життю матері або плода.

Для кращого розуміння причин ускладнень та пошуку можливих профілактичних заходів нами проведено вивчення анатомії та фізіології амніотичних мембран і патогенезу передчасного розриву плодових оболонок при недоношеній вагітності.

1.2. Анатомія та фізіологія амніотичних мембран і патогенез передчасного розриву плодових оболонок при недоношеній вагітності

Передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО) при недоношеній вагітності (раннього ПРПО) залишається серйозною акушерською проблемою, яка ускладнює 3-4% всіх вагітностей і безпосередньо передуює 40%-50% всіх передчасних пологів [203].

Плодові оболонки складаються з амніона (внутрішній шар інтраамніотичної порожнини) і хоріона (тканина плода, що поєднана з децидуальною оболонкою матері). Ці 2 структури зв'язані між собою позаклітинним матриксом, багатим на колаген (ЕСМ). ЕСМ, що складається з білків та різних типів колагену, забезпечує архітектурну та структурну основу плодових оболонок. Амніон і хоріон за своїм походженням є тканинами плода і відіграють важливу роль у підтримці вагітності, забезпечуючи багаторівневий захист плода [292].

Розвиток амніона та хоріона починається з ембріогенезу, хоча вони і не беруть безпосередньої участі у формуванні ембріона. Формування амніохоріона як єдиної структури завершується до 12-го тижня вагітності. Склад плодових оболонок, їх здатність виробляти широкий спектр біомаркерів на різних етапах вагітності обумовлюють як позитивний вплив на зростання плода, так і на виникнення несприятливих для вагітності явищ. Крім того, клітини плідних оболонок продовжують ділитися протягом усієї вагітності, зберігаючи здатність до реплікації [113, 279].

На відміну від плаценти, плодові оболонки не беруть участі в транспорті поживних речовин. Однією з основних функцій оболонок залишається захист плода під час його росту та розвитку, зокрема, вони забезпечують механічний та імунний захист. Порушення імунних і механічних властивостей плодових оболонок уможлиблює мікробну інвазію зі статевих шляхів матері, активацію запальної відповіді, що спричиняє механічне руйнування внаслідок колагенолізу, і, відповідно, призводить до ПРПО при недоношеній вагітності.

Приблизно 70% випадків ранніх ПРПО пов'язані з інтраамніотичною інфекцією (ІАІ), що підтверджено культуральними посівами навколоплідних вод (НВ) або клінічними ознаками інфекції. Проте, ведуться дискусії, інфекція є причиною або наслідком раннього ПРПО. Гістологічні та мікробіологічні дослідження вказують на те, що вогнищева інфекція та запалення можуть відігравати основну або вторинну роль у патогенезі раннього ПРПО. Однак, бактеріальні токсини і бактеріальні ферменти, що руйнують матрикс, не розглядаються як основні медіатори раннього ПРПО з таких причин: 1) у навколоплідних водах не досягається необхідна для шкідливого впливу концентрація бактеріальних токсинів, 2) ранній ПРПО спостерігається у жінок з ІАІ через мікроорганізми, які, як відомо, не продукують протеази, 3) більшість ферментів, що руйнують бактеріальний матрикс, не мають каталітичної специфічності для розщеплення ЕСМ людини, 4) ранній ПРПО задокументований у багатьох випадках після ефективної антибактеріальної

терапії пародонтозу, бактеріального вагінозу та інтраамніотичної інфекції. Нещодавні дослідження вказують на те, що ранній ПРПО може бути пов'язаний із стерильним запаленням у плодових оболонках (запальний стан, що імітує інфекцію без ознак присутності мікробів при культуральному або молекулярному дослідженні). Інфекція при ранньому ПРПО, швидше за все, є вторинним, а не причинним явищем [195, 196, 204].

Одним із патофізіологічних чинників, який часто не враховується при ранньому ПРПО, є оксидативний стрес (ОС) з утворенням активних форм кисню (АФК) в якості медіаторів ОС. Здорова вагітність, як і інші фізіологічні стани, характеризується стабільним окислювально-відновним балансом між АФК і антиоксидантами. Було показано, що колаген є основною мішенню для АФК. *In vitro*, супероксид стимулює розщеплення фібрилярного колагену до 4-гідроксипроліну. Хоріоамніотичні колагенолітичні ферменти є вразливими до активації АФК, при цьому MMP9 пригнічується супероксиддисмутазою або попередником глутатіону N-ацетилцистеїном (Н-АЦ). Н-АЦ інгібує шлях, що активується NF-κB, і подальший метаболізм фосфоліпідів, вивільнення прозапальних цитокінів, активність протеаз у плодових оболонках. Наведені вище дані вказують на те, що ОС і запалення є основними явищами, пов'язаними з раннім ПРПО.

Деградація багатого колагеном ЕСМ, що з'єднує амніон та хоріон, є однією з ключових подій, що ведуть до розриву плідних оболонок. Цей процес опосередковується кількома MMP, кожна з яких каталізує оновлення субстрату, специфічного для типу колагену. Активність MMP регулюється в плодових оболонках за допомогою транскрипції, трансляції і посттрансляційної модифікації MMP і їх ендогенних інгібіторів, тканинспецифічних інгібіторів металопротеїназ (TIMP). Збалансована система MMP/TIMP у плодових оболонках відіграє роль як під час нормальних пологів, так і при ранньому ПРПО. Хоча ще належить чітко визначити, як цей баланс порушується при ранньому ПРПО, ясно, що протеази, пов'язані з інфекцією або запаленням, можуть активувати ендогенні

ММП у плодових оболонках, що призводить до оновлення колагену і ослаблення мембран [195, 245, 264].

Понад десятиріччя тому апоптоз плодових оболонок був описаний як патологічний механізм, пов'язаний з раннім ПРПО. Це додатково підтверджується тим фактом, що апоптоз частіше спостерігається в оболонках жінок з раннім ПРПО, ніж у жінок зі спонтанними передчасними пологамі. Класичний зразок фрагментації ДНК (який використовується для діагностики апоптозу) був отриманий у плодових оболонках жінок із раннім ПРПО. Однак апоптоз не часто пов'язаний з масивною запальною реакцією, що спостерігається при ранньому ПРПО. Крім того, фрагментація ДНК (як показує аналіз TUNEL або LmPCR), котра використовується в якості доказу апоптозу, може спостерігатися при інших формах загибелі тканин/клітин, таких як некроптоз. ОС також викликає фрагментацію ДНК у плодових оболонках. Це свідчить про неоднозначність ролі апоптозу як патологічного механізму, який призводить до раннього ПРПО [86, 196].

Генерація АФК як частина процесу створення енергії збалансована безліччю ферментативних і неферментативних антиоксидантних систем. Окислювально-відновний баланс підтримується за рахунок виробництва і подальшого видалення АФК. Клітини здатні захищати себе від ОС за рахунок налаштованої регуляції окислювально-відновного статусу за допомогою ендогенних ферментів, антиоксидантів та інших клітинних механізмів. У низькій кількості АФК необхідні для поділу і виживання клітин, передачі сигналів, імунних функцій, аутофагії і реакції на стрес. Однак, надмірний окислювально-відновний дисбаланс ставить під загрозу здатність біологічної системи детоксифікувати ці високореактивні молекули або відновлювати будь-яку шкоду, спричинену ними. Отже, перше називається оксидативний стрес, а друге - окислювальним пошкодженням. Окислювальне пошкодження, через утворення АФК, пов'язане з розвитком захворювань у дорослих, включаючи серцево-судинні хвороби, хронічне запалення, неврологічні розлади, рак [75, 86, 160].

Теломери є структурами, які розташовані на кінцях хромосом. Їх довжина поступово зменшується в міру поділу та старіння клітин. Отже, довжина теломер вважається мірою біологічного старіння. Досліджено, що оксидативний стрес здатен впливати на довжину названих структур. Аналіз довжини теломер у ДНК лейкоцитів плода (пуповинна кров) і плодових оболонок, отриманих від жінок з раннім ПРПО, показав значно меншу їх довжину в порівнянні зі зразками, відповідними до терміну гестації, отриманими від жінок зі спонтанними передчасними пологам з інтактними оболонками, особливо в зразках <34 тижнів вагітності. Довжина теломер плодових оболонок також була зменшена в цих умовах і корелювала з довжиною теломер ДНК лейкоцитів. Ці дані, що демонструють ідентичну довжину теломер при ранньому ПРПО і при нормальних доношених пологах, доводять, що зменшення довжини теломер, пов'язане з ОС, відбувається в обох випадках. Як згадувалося вище, довжина теломер є показником біологічного старіння, і це може свідчити про те, що ранній ПРПО і нормальні доношені пологи пов'язані з ОС. Старіння плодових оболонок, ймовірно, є природним і фізіологічним явищем при нормальній доношеній вагітності, однак цей процес прискорюється у відповідь на різні чинники ризику раннього ПРПО, які провокують ОС [75, 195, 204].

При доношеній вагітності ОС і наявність АФК збільшуються за допомогою таких чинників: 1) зростаючі метаболічні потреби плода, який готовий до самостійного існування, 2) виснаження антиоксидантних резервів плода, 3) відсутність змін у постачанні субстрату для задоволення зростаючих потреб плода, 4) надмірне розтягнення матки. При передчасних пологах, особливо ускладнених раннім ПРПО, накопичення ОС може відбуватися у відповідь на такі фактори ризику, як інфекція, недостатність поживних речовин (зокрема, антиоксидантів), поведінкові фактори (тютюнопаління, вживання наркотиків та алкоголю). Також у цих процесах відіграє певну роль низький або високий ІМТ. Однак протягом останніх десятиріч найбільша увага приділяється саме ятрогенному ушкодженню амніотичних оболонок під

час інвазивних внутрішньоутробних маніпуляцій. Окислювальне пошкодження, як описано вище, порушує біологічні ефекти ліпідів, білків, нуклеїнових кислот разом з іншими клітинними структурами. У плодових оболонках людини ОС викликає активацію мітоген-активованої протеїнкінази p38 (МАПК). Р38МАПК – це сімейство еволюційно збережених серин/треонінкіназ (мітоген-активованих протеїнкіназ), що сигналізують про реакцію на стрес (p38 α , β , γ , δ) [195, 196].

АФК-опосередковане фосфорилування та p38МАПК активують ефектори, p16Ink4 та p19arf, що призводить до зупинки клітинного циклу та старіння. Сенесцентні клітини є запальними і можуть зберігатися в клітинному середовищі та спричиняти подальше пошкодження тканин.

Стерильне запалення (також відоме як секреторний фенотип, асоційований зі старінням - СФАС) є ознакою старіння і характеризується в основному наявністю запальних біомаркерів, факторів росту і ферментів, що руйнують матрикс. Маркери СФАС є відомими медіаторами утеротонічної активності і широко описані в акушерській літературі.

В нещодавньому дослідженні, де оцінювалися клітинні і колагенові структури плодових оболонок за допомогою нелінійної мікроскопії при доношених і передчасних пологах, виявили розвиток мікророзривів плодових оболонок. У цьому дослідженні комбіновані методи багатофотонної автофлуоресценції (МРАМ) і генерації другої гармоніки (SHG) були застосовані для дослідження багатошарової тривимірної мікроорганізації плодових оболонок людини. Мікророзриви – це ділянки структурних змін, які, ймовірно, викликані порушеннями в клітинних шарах [204, 264].

Мікророзриви проходять через губчастий шар позаклітинного матриксу, поєднуючи його вміст з рідким колагеном ретикулярного шару. Цей зв'язок може потенційно розглядатися як канали перехресного зв'язку між шарами амніона і хоріона протягом усієї вагітності. Кількість мікророзривів значно вища в плодових оболонках жінок з раннім ПРПО на відміну від жінок зі спонтанними передчасними пологами та відповідним терміном гестації. Ці

ділянки пов'язані з масивною деградацією колагену. Вони діють як персистуючі канали для навколоплідних вод та міграції запальних клітин [195, 245, 264].

Таким чином, ранній ПРПО – це патологічний процес, в якому запально-окисний стрес відіграє головну роль. Сучасні дослідження надали молекулярні докази того, що старіння плодових оболонок у відповідь на ОС (фізіологічно при доношеній вагітності і патологічно при недоношеній) може викликати теломер-залежну активацію старіння плодових оболонок, керовану сигналом p38MAPK. Сенесценування, тобто механізм, який сприяє старінню плодових оболонок, викликає стерильне запалення, що призводить до їх ослаблення чи руйнування. Мікророзриви плодових оболонок, ймовірно, є ділянками ремоделювання тканин під час вагітності, однак, збільшення кількості та морфометрії (ширини і глибини) цих мікророзривів в оболонках при ранньому ПРПО передбачає зниження здатності оболонок до ремоделювання. Крім того, ці розриви можуть виступати в якості каналів для підтікання навколоплідних вод, міграції запальних клітин і мікробів. У випадку наявності первинного обтяженого статусу амніотичних мембран проведення інвазивних внутрішньоутробних втручань може стати як пусковим механізмом, так і самостійною причиною ПРПО при недоношеній вагітності. До сьогодні не існує надійного методу зменшення ризику ятрогенного розриву амніотичних оболонок після інвазивних втручань, а також передбачення таких ускладнень.

1.3. Сучасний погляд на прогнозування акушерських ускладнень

Беззаперечно, найважливішим завданням пренатальної діагностики є своєчасне виявлення вроджених та спадкових захворювань, отримання максимально точного прогнозу для життя і здоров'я плода. Вроджена патологія плода нерідко виникає у жінок, які не належать до групи високого ризику, не мають обтяженого акушерсько-гінекологічного та спадкового анамнезу. Ось чому важливе значення у стратифікації жінок щодо високого

ризикую вродженої і спадкової, насамперед, хромосомної патології, мають скринуючі програми, зокрема, програми біохімічного скринінгу маркерних сироваткових білків (МСБ) у крові вагітних жінок.

Пренатальний скринінг дозволяє:

- оцінити індивідуальний ризик хромосомних порушень плода;
- виділити вагітних з груп високого акушерського/перинатального ризику, насамперед, прееклампсії, ранньої та пізньої затримки розвитку плода, передчасних пологів;
- виявити жінок, яким необхідна профілактика ускладнень вагітності, що проводиться з ранніх термінів.

Для реалізації мети та завдань дисертаційного дослідження були вивчені та проаналізовані результати сучасних досліджень, в яких досліджувалися можливості прогнозування розвитку важкої плацентарної дисфункції, що маніфестує проявами прееклампсії (ПЕ). Прееклампсія, передчасне відшарування плаценти, затримка росту плода (ЗРП), невиношування вагітності належать до так званих «великих акушерських синдромів» (Great Obstetrical Syndromes), пов'язаних з аномальною плацентацією [66].

В Україні, як і в усьому світі, гіпертензивні розлади є найбільш вагомою проблемою, з якою стикаються жінки під час вагітності. При цьому згідно зі статистикою ВООЗ, тяжка ПЕ ускладнює від 2 до 8% всіх вагітностей та залишається однією з провідних причин перинатальної смертності та захворюваності (64-78%) [235]. Так, ускладненнями ПЕ з боку плода є: затримка внутрішньоутробного розвитку, дистрес-синдром, ураження головного мозку, яке згодом маніфестує проявами церебрального паралічу, епілепсія, порушення зору та слуху. Затримку росту плода діагностують у 7,4% новонароджених, а серед недоношених дітей цей показник збільшується до 17,9%. Загальна кількість новонароджених із затримкою внутрішньоутробного росту становить щорічно понад 130 000 [235].

Відомо, що у вагітних із ПЕ, як і при інших ускладненнях вагітності (гестаційний діабет, гестаційна гіпертензія, затримка росту плода, відшарування плаценти тощо) у 3,7 рази частіше розвивається гіпертензія, у 2,2 рази частіше – ішемічна хвороба серця, а сумарний ризик кардіоваскулярних захворювань протягом подальшого життя збільшується у 2,7 рази [94]. Анамнез, як основний фактор ризику ПЕ, особливо ранньої, дозволяє віднести до групи ризику не більше 45% жінок, у яких згодом виникне цей загрозливий стан.

ПЕ є результатом системної ендотеліальної дисфункції внаслідок порушення нормального формування маткових артерій [235]. 4 та 5 тижні від моменту запліднення відповідають першій хвилі інвазії трофобласта, під час якої відбувається руйнування м'язових та еластичних елементів стінок спіральних артерій матки і запускається гестаційна перебудова судин з утворенням матково-плацентарних артерій. На 15-16 тижні гестації відбувається друга хвиля інвазії цитотрофобласту. Процес може піти двома шляхами: *нормальним* із ремоделюванням спіральних артерій в низькорезистентні, дилатовані судини ($d > 5-10$ раз), що забезпечує повноцінний розвиток плаценти і ріст плода, або *патологічним*, із поверхневою інвазією та недостатнім ремоделюванням спіральних артерій. В останньому випадку судини звужені, кровоплин високорезистентний, що призводить до нерегулярної плацентарної перфузії та ішемії плаценти [235].

Повноцінне формування маткових артерій регулюється проангіогенними (сприяють росту ендотелію) та антиангіогенними біологічними речовинами. До перших належать фактор росту плаценти PlGF (placental growth factor), основним джерелом якого під час вагітності є трофобласт, та VEGF (vascular endothelial growth factor). Природним антагоністом названих факторів є розчинна тирозинкіназа sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase). У разі фізіологічної вагітності має місце баланс між ангіогенними та антиангіогенними чинниками. Синтезується певна кількість PlGF, який зв'язується з розташованими на поверхні шару ендотеліальних

клітин рецепторами Flt-1 і сприяє вазодилатації маткових артерій, у свою чергу надлишок PlGF утилізується розчинною тирозинкіназою [72].

Однак, через певні причини, що остаточно не визначені, може відбуватися посилений синтез sFlt-1 при нормальній концентрації PlGF. Виникає дисбаланс, котрий призводить до посиленого зв'язування фактора росту плаценти тирозинкіназою. Через дефіцит вільного PlGF рецептори Flt-1 не отримують необхідної кількості проангіогенного фактора, що зумовлює вазоконстрикцію, маткові артерії залишаються звуженими, а кровоплин – патологічним [72].

Описаний дисбаланс запускає каскад подальших патологічних змін, що призводить до серйозних розладів здоров'я вагітної жінки і спричиняє затримку росту плода [154].

Прогнозування розвитку плацентарної дисфункції можливе на підставі деяких клінічних параметрів змін гемодинаміки і біохімічних маркерів. Основними клінічними параметрами ризику реалізації плацентарної дисфункції вважалися такі фактори [30, 193, 208]:

- вік 35 років і більше на час пологів (збільшує ризик у 1,2 – 3 рази);
- перша вагітність (2,7-кратне збільшення ризику);
- попередня вагітність/вагітності з ПЕ (7–10-кратне збільшення ризику);
- інтервал між вагітностями < 1 року або > 6 років (1,2–1,6-кратне збільшення ризику);
- вагітності після ЕКЗ (1,8 – 2-кратне збільшення ризику), особливо при гіперестрогенній стимуляції яєчників;
- надмірна вага (2 – 4-х разове збільшення ризику);
- родинний анамнез ПЕ (доньки та сестри жінок з ПЕ мають 3–4-х разове ризик);
- раса та етнічність (1,2–1,5-х разове збільшення ризику для афро-карибських та південно-азійських жінок);
- екстрагенітальна патологія: хронічна гіпертензія (5,4-разове збільшення ризику), цукровий діабет (3,8-разове збільшення ризику), АФС (2,8-

ращове збільшення ризику), СЧВ (2,5-разове збільшення ризику), хронічні захворювання нирок (1,8-разове збільшення ризику).

Іншим напрямком досліджень є пошук та впровадження в клінічну практику біофізичних і біохімічних маркерів плацентарної дисфункції, що логічно витікають із патогенезу ПЕ. Наразі виділені такі інформативні маркери плацентарної дисфункції (додатково до анамнезу) [104, 242]:

- артеріальний тиск;
- показник пульсаційного індексу в маткових артеріях (свідчить про ступінь констрикції судин);
- рівні фактору росту плаценти PLGF, PAPP-A та sFlt-1 у сироватці крові (відтворюють баланс/дисбаланс про- та антиангіогенних речовин).

Комбінація маркерів залежить від завдань, які ставляться перед таким обстеженням: визначити, у якої вагітної може в майбутньому розвинути плацентарна дисфункція, або визначити прогноз для жінки з клінічними проявами ПЕ/затримки росту плода.

Фонд Медицини Плода (Fetal Medicine Foundation – FMF) розробив методику проведення раннього пренатального скринінгу в 11+1 - 13+6 тижнів при одноплідній вагітності з алгоритмом раннього розрахунку ризику розвитку ПЕ та затримки росту плода [229, 294], що наразі є рекомендованим *Міжнародною федерацією акушерів і гінекологів* (International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO) до впровадження в усіх країнах як масовий універсальний скринінг [122].

Алгоритм FMF проводить розрахунок індивідуальних ризиків за теорією ймовірності Байєса [263], побудованої на поєднанні вихідного ризику, що враховує материнські фактори, з отриманими результатами біофізичних і біохімічних вимірювань [229, 294].

Таким чином, при проведенні раннього пренатального скринінгу, який являє собою комбінований мультипараметричний тест, враховуємо:

- аналіз материнських характеристик (дані соматичного та родинного анамнезу), вимірювання артеріального тиску (дворазово з інтервалом на обох руках) перед забором крові у вагітної,
- УЗД (додатково вимірюється пульсаційний індекс в маткових артеріях),
- біохімічний аналіз крові (PLGF додатково до PAPP-A і вільного бета-ХГЛ),

проводиться розрахунок індивідуальних ризиків не тільки хромосомних аномалій плода (трисомії 13, 18 і 21), але й ризик розвитку ПЕ, ЗРП, передчасних пологів (за наявності довжини шийки матки) [229].

Усі розрахунки проводяться за допомогою спеціалізованих комп'ютерних програм - Astraia Software, Life Cycle, Fast Screen, View Point. Безкоштовний калькулятор для розрахунку перинатального ризику доступний на сайті <https://fetal-medicine.org/research/assess/preeclampsia>.

Граничний ризик для відбору жінок до групи ризику розвитку плацентарної дисфункції – 1/100. Жінкам із високим ризиком (1/2 – 1/100) рекомендується приймати ацетилсаліцилову кислоту [79]. Мінімальна доза наразі становить 100 мг, максимальна – 150 мг [97]. Приймають ацетилсаліцилову кислоту однократно на добу на ніч з моменту обрахунку такого ризику (11-14 тижнів) до 36 тижнів гестації [97]. Згідно останніх метааналізів прийом аспірину не призводить до підвищення ймовірності кровотеч та відшарування плаценти [117]. Вагінальні кровомазання не є протипоказанням для призначення ацетилсаліцилової кислоти [117].

У жінок із недостатнім споживанням кальцію (<800 мг/добу) рекомендовано додатковий прийом чистого кальцію в дозі 1 мг/добу або харчових добавок із кальцієм (1,5-2 мг/добу), що може знизити важкість ранньої та пізньої ПЕ [97].

Ранній початок прийому аспірину (від 100 до 150 мг до 16 тижнів) жінками з підвищеним ризиком зменшує ймовірність розвитку ранньої ПЕ та ЗРП на 60-80% [31]. На частоту виникнення пізньої ПЕ така профілактика

суттєво не впливає, рівно як і призначення аспірину в будь-якій дозі після 16 тижнів [31].

Важливо розпочати ранній прийом аспірину, цілком зрозуміло, адже ремоделювання маткових артерій закінчується до 16 тижнів.

У жінок із підвищеним ризиком розвитку ПЕ при подальших УЗД у 2-3 триместрах потрібно контролювати доплерометричні показники в маткових артеріях. Слід зазначити, що за даними В. García et al. (2016), використання доплерометрії як самостійного критерію в прогнозуванні ПЕ та ізольована оцінка анамнезу пацієнтки, показали низьку прогностичну цінність [132]. Автори наголошують, за такого підходу в оцінці ризику скринінг дозволить виявити лише одну з трьох жінок, у яких згодом виникне маніфест преєклампсії [132].

Базовим підходом у будь-якому випадку повинно бути поєднання анамнезу матері, середнього артеріального тиску, розрахунок ризику. Жінкам із підвищеним ризиком рекомендують розширити обстеження – додати PLGF, пульсаційний індекс (ПІ) в маткових артеріях. Варіантів калькулювання ризику наразі достатньо – анамнез + САТ + PAPP-A (без PLGF), анамнез + САТ + ПІ без біохімії тощо. Ціна питання – ступінь виявлення патологічного стану, який при кожній «обрізці» оптимального алгоритму буде зменшуватися (від максимального ~80% до 50%).

Розвиток плацентарної дисфункції обумовлений морфофункціональними змінами в плаценті і часто супроводжується гіпоксемією плода. Патологічний характер процесу обумовлений дисрегуляцією взаємодії про- та антиангіогенних факторів. Порушення інвазії трофобласта та ремоделювання спіральних артерій призводять до недостатньої перфузії плаценти і, як наслідок, до оксидативного стресу. Внаслідок цього плацента вивільняє надмірну кількість антиангіогенних факторів у кров матері. Під час нормального перебігу вагітності концентрація антиангіогенного фактору sFlt-1 (розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1) залишається низькою, що дозволяє точно передавати сигнали, індуковані

проангіогенними факторами VEGF (судинний ендотеліальний фактор росту) та PlGF (плацентарний фактор росту). Цей баланс має вирішальне значення для підтримки фізіологічної вазодилатації. В умовах гіперперфузії плацента збільшує синтез sFlt-1, намагаючись збільшити тиск матері та підвищити перфузію плаценти [297]. Як наслідок, рівні циркулюючих проангіогенних факторів знижуються і судинний гомеостаз змінюється у бік ендотеліальної дисфункції.

Співвідношення sFlt-1 / PlGF широко досліджується з 2004 року як діагностичний і прогностичний маркер преєклампсії та інших проявів плацентарної дисфункції. На сьогоднішній день велике проспективне клінічне дослідження «PROGNOSIS» чітко продемонструвало, що співвідношення sFlt-1 / PlGF ≥ 38 або нижче може бути використано для виключення ПЕ протягом одного тижня, незалежно від гестаційного терміну [153]. Співвідношення sFlt-1 / PlGF, яке перевищує 85 (для ранньої ПЕ, < 34 тижнів гестації) або 110 (для пізньої ПЕ, ≥ 34 тижнів), свідчить про високий ризик ПЕ, що вимагає пильного клінічного моніторингу [177, 297]. Таким чином, оцінка співвідношення sFlt-1/PlGF може мати значущу цінність у якості доповнення до традиційних методів оцінки стану матері і плода.

Виходячи з патогенезу ПЕ як дисбалансу про- та антиангіогенних факторів, додатково до стандартних ехографічних антенатальних моніторингів за доплерівськими характеристиками, використовується співвідношення sFlt-1/PlGF як прогностичний критерій вже наявної плацентарної дисфункції у 2-3 триместрах [177, 297]. Цей тест рекомендується призначати на 24-38 тижні гестації жінкам із наявними ознаками і симптомами преєклампсії/ЗРП плода та безсимптомним жінкам із групи традиційного високого ризику розвитку ПЕ/ЗРП. Результати проведеного тестування дозволяють диференціювати ПЕ від інших гіпертонічних станів, уточнити тяжкість процесу у жінок із симптомами преєклампсії/ознаками ЗРП плода, вибрати адекватну тактику ведення вагітності і пологів.

Таким чином, слід визнати, що наразі відбувається переосмислення системи профілактики плацентарної дисфункції (ПЕ) в бік персоналізованого підходу. Ацетилсаліцилова кислота буде ефективно працювати там, де вона дійсно потрібна. Отже, комбінований скринінг і оцінка індивідуального ризику навіть у жінок, що входять до традиційних груп ризику, є раціональною опцією.

1.4. Патолофізіологія внутрішньоутробної гіпоксемії та ацидемії

Фізіологічна гіпоксемія є нормальною частиною внутрішньоутробного життя плода і може відігравати важливу роль в основних ембріональних процесах, таких як ангиогенез, гематопоез, хондрогенез і розвиток плаценти. Однак, неадекватна відповідь плода на інтранатальну гіпоксемию асоціюється з підвищеною частотою виникнення асфіксії з важкими формами метаболічного ацидозу під час пологів і можливою неврологічною захворюваністю та смертністю новонароджених [85, 174, 179, 233, 283, 290, 291].

Розуміння нормальної фізіології плода та процесу пологів, а також знання про можливі патолофізіологічні механізми, є вирішальними для розуміння та інтерпретації моніторингу серцебиття плода та інших способів спостереження, які використовуються під час пологів для діагностики загрозливих станів плода. Завдяки цьому ми можемо покращити індивідуальну тактику ведення пологів, тим самим зменшити ризик розвитку асфіксії під час народження та можливого пошкодження плода [180].

Перед оглядом сучасної інформації про фізіологічну реакцію плода на гостру перинатальну гіпоксію, на нашу думку, слід наголосити на важливості трактування термінів. Спочатку недостатня оксигенація плода призводить до *гіпоксемії*. Насиченість кисню в артеріальній крові падає, але функція клітин і органів зазвичай не знижується. Якщо ж рівень кисню продовжує зменшуватися, розвивається *гіпоксія*, котра є станом зменшеної напруги кисню та подальшого анаеробного метаболізму переважно у периферичних

тканинах. Тож, внутрішньоутробну гіпоксію слід розглядати як відносний дефіцит парціального тиску кисню для матері, плаценти або плода в результаті порушеного балансу доставки та споживання кисню. Враховуючи, що доставка кисню та метаболічний попит зростають з розвитком плаценти та плода, аномальний розвиток судин плаценти зменшує нормальне кровопостачання та створює умови для зменшення надходження кисню та поживних речовин до плода [105, 151, 159, 200].

Розрізняють *гіпоксемічну* гіпоксію, котра є наслідком зниження плацентарної перфузії материнської крові із зменшенням концентрації кисню в артеріальній крові плода; *анемічну* форму, при якій зменшується вміст кисню в артеріальній крові плода через низьку концентрацію гемоглобіну плода та *ішемічну* гіпоксію через зниження надходження крові до тканин плода [180, 198, 286].

Коли тканини зазнають впливу зниженого рівня кисню, вони втрачають здатність до ефективного окисного фосфорилування. Як наслідок, клітини переходять від аеробного до анаеробного метаболізму. Це призводить до енергонеефективного стану з виснаженням резервів аденозинтрифосфату (АТФ), накопиченням молочної кислоти та іонів водню (тобто ацидозу) та зниженням клітинних функцій [166, 227, 240, 257]. АТФ-залежний натрієво-калієвий насос не працює, і обмін іонів через клітинну мембрану порушується, ініціюючи каскадні реакції, що приводять до пошкодження клітин та некрозу.

Ацидоз є важливим наслідком клітинної гіпоксії. Розчини, які при температурі 25°C мають рН менше 7, вважаються кислими, тоді як ті, що мають рН більше 7 – основними або лужними. Розчини з рН=7 вважаються нейтральними, тому що концентрація іонів гідроксонію у таких розчинах дорівнює концентрації іонів гідроксиду [142, 264].

Нормальний рівень рН артеріальної крові варіює між 7,35-7,43 [264]. Значення рН менші за 6,8 та більше ніж 7,8 не сумісні з життям. Тому надзвичайно важливо підтримувати рівень рН у межах норми. Для цього організм має декілька буферних систем, що реагують на зміни у концентрації

водню, такі як бікарбонатна система, фосфати, гемоглобін та інші білки плазми [142, 264].

Іони водню в організмі при нормальних, фізіологічних умовах одержуються з діоксиду вуглецю, органічних кислот, таких як жирні та кетонові кислоти, та неорганічних кислот, таких як фосфорна кислота. Легені усувають велику кількість кислот, вироблених в організмі, за рахунок дуже ефективної екскреції вуглекислого газу. У меншій та повільнішій мірі нирки також сприяють підтримці кислотно-основного балансу шляхом клубочкової фільтрації кислих аніонів, канальцевої секреції іонів водню та реабсорбції бікарбонат-іонів [142, 264].

Порушення кислотно-основної рівноваги виникає, якщо кислотно-основний баланс зсувається за межі норми. Термін ацидоз використовується коли концентрація іонів водню в крові збільшується, а рН артеріальної крові зменшується нижче 7,35. Ацидоз також класифікується відповідно до причини зміни рН. Респіраторні порушення кислотно-основної рівноваги є результатом неефективної екскреції діоксиду вуглецю легеньми, тоді як усі інші порушення вважаються метаболічними розладами кислотно-основної рівноваги. Метаболічний ацидоз часто є результатом зміни ємності буферних систем крові і вимірюється як концентрація бікарбонату у кровообігу [142, 264].

Надлишок буферних основ (BE) є вираженням метаболічного компоненту розладів кислотно-основної рівноваги. BE визначається як кількість сильної кислоти, яку необхідно додати до кожного літра повністю насиченої киснем крові для повернення рН до рівня 7.4 при температурі 37° C та парціальним тиском вуглекислого газу 5,3 кПа. Значення BE у крові зазвичай становить від 3 до -3 [264]. При метаболічному ацидозі має місце негативний BE, що є ознакою зниження рівня бікарбонатів.

І рН, і BE корисні для вимірювання ступеня метаболічного ацидозу плода, який може виникнути під час пологів. Незважаючи на те, що найчастіше використовується рН, це не найкращий параметр для оцінки

кумулятивного впливу перинатальної гіпоксії, оскільки його логарифмічна шкала не забезпечує лінійне вимірювання збільшення кислотності. Зміна рівня рН з 7,0 до 6,9 пов'язана з майже вдвічі більшою зміною концентрації іонів водню в порівнянні зі зміною рН від 7,3 до 7,2. Натомість ВЕ змінюється лінійно до збільшення кількості метаболічних кислот і, крім того, корегується з урахуванням зміни парціального тиску вуглекислого газу. З іншого боку, на рН впливають не тільки метаболічні, але й респіраторні зміни [77, 240].

Важливим механізмом забезпечення адекватної оксигенації плода є підтримання високих показників кровообігу в тканинах плода. Це є результатом високого серцевого викиду плода, головним чином за рахунок швидкого серцевого ритму плода. Також важливу роль відіграє оптимізований газообмін через велику дихальну поверхню, тобто плаценту, як і поліпшення транспортування кисню за допомогою гематологічних адаптацій, а саме: високої концентрації гемоглобіну плода, збільшення здатності до зв'язування кисню та зсув кривої дисоціації гемоглобіну вліво, в результаті чого підвищується спорідненість кисню в крові. Ще одним важливим механізмом адекватної оксигенації плода в утробі матері та після пологів є точне та складне регулювання серцевого ритму плода (СРП).

Хеморецептори в аорті та сонних артеріях контролюють зміни концентрації кисню, вуглекислого газу та іонів водню. Будь-які зміни артеріального тиску реєструються барорецепторами в аортальній дузі та сонній артерії. Ці рецептори, разом з мозковими серцево-судинними центрами, надають вегетативній нервовій системі інформацію про стан кровообігу та дихання, що допомагає регулювати СРП відповідно до потреб організму.

СРП регулюється вегетативною нервовою системою. Синоатріальні та атріальні вузли шлуночків є основними місцями утворення та проведення імпульсів у серці, а при прогресуванні гестаційного терміну СРП зменшується через збільшення парасимпатичної імпульсації блукального нерва на ці вузли. Симпатична нервова система іннервує серце плода за допомогою нервів,

розподілених по всьому міокарду, тим самим збільшуючи СРП. Катехоламіни надниркових залоз, такі як адреналін і норадреналін, мають той же стимулюючий ефект. Однак швидкі (30-180 секунд) підйоми або падіння СРП, як правило, зумовлені зміною імпульсації блукаючого нерва до серця, а не ефектом посилення симпатичної імпульсації, оскільки останній є більш повільним способом зміни СРП.

Уповільнення СРП є першою реакцією плода на низький рівень кисню. Ця брадикардія є загально-опосередкованою реакцією хеморецепторів, яка виглядає як децелерації при проведенні кардіотокографії (КТГ). Цей прямий ефект на скорочення матки під час пологів є абсолютно нормальним, зокрема під час другого періоду пологів. Брадикардія розглядається як захисна реакція, оскільки вона допомагає знизити роботу міокарда і тим самим зменшує кисневі потреби серця.

Хоча СРП плода під час епізодів гіпоксії знижується, артеріальний тиск підвищується. Це пов'язано з периферичною вазоконстрикцією, ще одним важливим механізмом захисту плода, оскільки він перенаправляє кров від периферичних тканин до центральних органів, таких як мозок, серце і надниркові залози. Завдяки цьому підтримується адекватне напруження кисню у найбільш вразливих органах, що дозволяє їм продовжувати працювати аеробно, тоді як більш стійкі периферичні тканини переходять до анаеробного метаболізму. Перерозподіл крові є результатом вивільнення катехоламінів, таких як адреналін і норадреналін, викликаним фізіологічним стресом під час пологів, і гіпоксією, що посилюється. Через деякий час, однак, поступове вивільнення катехоламінів поступово змушує СРП повертатися до базального ритму чи до легкої тахікардії. Це дозволяє підтримувати артеріальний тиск, отже периферична вазоконстрикція зменшується, а перфузія у периферичних органах збільшується [85, 192, 213, 233, 257, 290].

Використання стандартизованих пренатальних прогностичних маркерів має вирішальне значення для виявлення погіршення стану плода до ступеня, що відповідає критеріям проведення фетальної терапії.

Рухова активність є простим доступним маркером стану плода, який може оцінювати вагітна жінка, приймаючи таким чином безпосередню участь у фетальному моніторингу. Материнське відчуття поступового зменшення рухів є важливою ознакою, котре може свідчити про ввімкнення компенсаторних реакцій внутрішньоутробного гомеостазу.

Рухова активність поряд із акцелераціями і високою варіабельністю частоти серцевих скорочень (ЧСС) характеризують активний період, котрий є провідним під час оцінки стану плода методом КТГ. Останній, як вже було зазначено вище, є стандартним методом дослідження функціонального стану плода з 32-34 тижнів гестації до доношеного строку та в пологах.

КТГ є найбільш поширеною акушерської процедурою в розвинених країнах, але існують слабкі докази корисних ефектів як для матері, так і для дитини [240]. КТГ має чутливість 85% з відповідною високою прогностичною цінністю негативного результату при визначенні відсутності ацидозу плода [7, 9, 12, 107, 212]. Проте специфічність та прогностична цінність позитивного результату у визначенні зміни СРП дуже низька [290]. Аналіз ST-сегмента ЕКГ плода дозволяє збільшити специфічність діагностики.

Слід відзначити, що жоден з методів спостереження за станом плода фактично не контролює рівень кисню в мозку. КТГ та STAN лише надають інформацію про серце. Отже, слід зазначити, що на теперішній час у нас немає методів прямого визначення гіпоксії та метаболічного ацидозу у плода.

1.5. Діагностика патологічних станів плода

Основним принципом сучасного акушерства є забезпечення успішного результату вагітності та пологів для матері та плода/новонародженого, необхідною та обов'язковою умовою чого є оцінка та моніторинг стану плода в антенатальний період.

Методи рутинного моніторингу стану плода включають спостереження за його руховою активністю та гравідограму. Ці методи застосовують при спостереженні за вагітністю з нормальним перебігом та за умови отримання

нормальних показників функціональних та лабораторних тестів, а також у разі відсутності факторів ризику несприятливих перинатальних наслідків [121].

Зниження плацентарної перфузії, розвиток фетального ацидозу асоціюються зі зменшенням числа рухів плода [93]. Це явище є основою для актографії – моніторингу матір'ю рухів плода, або так званого тесту підрахунку кількості рухів плода. Цей метод моніторингу не вимагає застосування складних технологій і є доступним для всіх жінок.

Основною метою оцінки рухової активності плода є віднесення його до одного з трьох типів: 1) здоровий плід; 2) структурно нормальний плід з патологією, котра потребує інтенсивного моніторингу або розродження; 3) аномальний плід. Плоди з нормальною активністю з 6 і більше рухами протягом 2-х годин майже завжди є здоровими. Жінки, які повідомляють про зменшення рухової активності плода, навіть при збереженні 6 рухів, потребують проведення інших досліджень стану плода, насамперед, для зменшення тривоги жінки. Таким пацієнткам зазвичай призначають додаткові дослідження: інтервальні нестресові тести або УЗД для оцінки об'єму навколоплідних вод, визначення маси плода, доплерівське дослідження.

Згідно з даними досліджень різних авторів, плоди з анатомічними вадами часто мають аномальну рухову активність. Так, E. Sadovsky et al. (1981) показали, що зниження рухів було виявлено у 16,5% плодів з вадами розвитку [248]. Rayburn і Barr презентували дані, що у 28% аномальних плодів мало місце зниження частоти рухів порівняно з 4% плодів, у яких не було жодних аномалій [236]. Таким чином, зниження рухової активності у плодів, анатомічна будова яких не контролювалася за допомогою УЗД, потребує перевірки для виключення вад розвитку.

Оцінка рухової активності плода може здійснюватися вагітною двома способами [128, 137]:

1) загальне відчуття рухової активності за принципом - «звичайна», «більша, ніж зазвичай», «менша, ніж зазвичай». Такий спосіб рекомендують

здоровим вагітним жінкам, які не мають факторів ризику несприятливих перинатальних наслідків;

2) підрахунок кількості рухів плода за певний проміжок часу, що слід рекомендувати, якщо вагітна відчуває зменшення рухової активності плода.

Щоденний підрахунок рухів плода, починаючи з 26 тижня, має проводитись усіма вагітними, які мають фактори ризику несприятливих перинатальних наслідків.

Найбільш поширеними методами підрахунку рухів плода є підрахунок 6 рухів за 2 години та підрахунок 10 рухів за 12 годин.

Сучасні дослідження, за винятком A. Grant et al. (1989) [137], демонструють, що незалежно від методу підрахунку рухів плода, використання цієї стратегії асоціюється зі зменшенням рівня мертвонароджуваності, при цьому докази переваги одного методу над іншим наразі відсутні [204, 211, 224, 226, 248, 258, 285].

Метааналіз J.F. Froen (2004) дозволив зробити висновки, що при вагітностях високого ступеня ризику зі зниженням числа рухів плода збільшується частота смертності (відношення ризиків – ВР 44; 95% довірчий інтервал – ДІ 22,3-86,8); ЗРП (ВР 6,34; 95% ДІ 4,19-9,58); оцінка за шкалою Апгар <7 на 5-ій хвилині (ВР 10,2; 95% ДІ 5,99-17,3), необхідності проведення термінових пологів (ВР 9,4; 95% ДІ 5,04-17,5), а також спостерігається тенденція до зниження антенатальної смертності у жінок із низьким акушерським ризиком у групах підрахунку рухів плода [128]. Тим не менш, згідно із даними найбільшого на сьогоднішній день РКД з вивчення цієї методики: можливість запобігти одному мертвонародженню, передбачає виконання підрахунку рухів плода 1250 жінками [137]. Слід зазначити, однак, що при прискіпливому розгляді цього дослідження виникло кілька методологічних питань, які ставлять під сумнів достовірність отриманих висновків.

Гравідограма – це метод, який широко використовують для виявлення малих для гестаційного віку плодів при одноплідній вагітності

шляхом вимірювання висоти стояння дна матки (ВДМ) [83]. Згідно з літературними джерелами, чутливість цього показника варіюється між 62% і 86% і навіть 95%. При порівнянні чутливості вимірювання ВДМ і чутливості ультразвукової оцінки окружності живота плода як скринінг-тесту на визначення малих для гестаційного віку плодів при одноплідній вагітності значних відмінностей виявлено не було (76% і 83%, відповідно).

Існує низка ситуацій, які потребують проведення розширеного моніторингу стану плода, який буде включати КТГ, STV-аналіз, біофізичний профіль плода (БПП), доплерометрію кровоплину в судинах плода. Рішення щодо розширення оцінки стану плода має прийматися індивідуально, з урахуванням наявних факторів ризику, котрі пов'язані з конкретною вагітністю [155].

Нестресовий тест виконується в антенатальний період, коли матка не напружена, тобто плід не піддається стресу від маткових скорочень. Незважаючи на широке застосування антенатальної КТГ у клінічній практиці, існує мало доказів того, що антенатальний нестресовий тест (НСТ) може скоротити рівень перинатальної захворюваності чи смертності [225]. Навпаки, 4 сліпих рандомізованих дослідження оцінки ефективності NST виявили тенденцію до збільшення перинатальної смертності в групі КТГ (ВР 2,85; 95% ДІ 0,99-7,12) [225]. Таким чином, існує потреба у подальшому з'ясуванні клінічної цінності NST [82, 199].

НСТ слід застосовувати у вагітних середнього і високого перинатального ризику, у разі ускладненого перебігу вагітності. Проведення КТГ вагітним без підозри на плацентарну недостатність і гіпоксію плода, а також у випадках вагітності з низьким перинатальним ризиком є недоцільним.

У більшості випадків нормальні результати NST прогнозують хороші перинатальні наслідки – прогностична цінність негативного результату тесту становить 99% впродовж одного тижня після тестування [119]. Згідно даних T.R. Johnson et al. (1998) проведення NST із урахуванням акцелерацій, котрі відповідають критеріям норми, є достатнім для оцінки стану плода і не вимагає

будь-яких інших досліджень [157]. Натомість, якщо у плода не спостерігаються достатні акцелерації після 40 хвилин тестування, потрібно прийняти рішення про проведення УЗД з метою оцінки об'єму навколоплідних вод (максимальний вертикальний карман – МВК), БПП та біометрії плода (відповідність розмірів плода терміну гестації).

Наразі не існує переконливих доказів щодо частоти проведення НСТ. Для більшості вагітностей його слід проводити один раз на тиждень (за умови, що стан матері та плода залишається стабільним) за винятком жінок з інсулінозалежним цукровим діабетом або з перенесеною вагітністю, в цьому випадку тести рекомендуються, принаймні, два рази на тиждень [82, 199].

КТГ – метод оцінки функціонального стану плода та тяжкості антенатального або інтранатального дистресу плода під час вагітності та в пологах, заснований на аналізі частоти серцевих скорочень у спокої, при руховій активності плода, скорочувальної діяльності матки. Основною метою методу КТГ є оцінка змін ЧСС плода у відповідь на гіпоксію. Тим не менш, результат аналізу кожного конкретного запису під час вагітності відображає ступінь порушень функціонального стану плода на момент дослідження і лише побічно вказує на наявність гіпоксії на тлі фетоплацентарної дисфункції.

Сучасні фетальні монітори дозволяють реєструвати ЧСС плода/плодів з одночасною реєстрацією рухової активності та реєстрацією скорочувальної діяльності матки. Ряд дослідників показали, що проміжок часу, за який у плода не спостерігаються акцелерації, тісно пов'язаний із загрозою для плода. Так, якщо акцелерації не спостерігаються протягом понад 80 хв, то плід, швидше за все, є скомпрометованим, і відсутність акцелерацій буде спостерігатися й надалі [98, 172].

На теперішній час існують два методи оцінки параметрів КТГ. Метод візуальної оцінки КТГ, коли акушер сам розраховує значення параметрів і, використовуючи свої знання і досвід, робить висновки про функціональний стан плода/плодів. Запис КТГ можна проводити з 23-го тижня вагітності, однак, слід пам'ятати, що візуальний аналіз КТГ для оцінки стану плода

ефективний тільки після 32 тижнів вагітності. Результати спостережень свідчать, що в таких термінах високий базальний рівень ЧСС (верхня межа норми), низька варіабельність, відсутність акцелерацій або їх низька амплітуда – 10 ударів/хв, часті децелерації, які в терміні до 25-26 тижнів при відсутності інших ознак неблагополуччя не є переконливим предиктором гіпоксії. У міру дозрівання нервової і серцево-судинної системи знижується кількість децелерацій, варіабельність встановлюється в межах нормальних значень і збільшується частота акцелерацій. У терміні гестації 30-ти та більше тижнів варіабельність вище 5 ударів/хв поєднується з появою циклічності, децелерації істотно зменшуються за тривалістю, частотою та зникають. Після 32-33 тижнів вагітності ступінь зрілості регуляторних механізмів СРП майже відповідає таким у доношеного плода. Таким чином, на думку більшості дослідників, при застосуванні візуальної кількісної оцінки параметрів КТГ надавати достовірний висновок про тяжкість антенатального дистресу плода можна тільки після 32-34 тижнів гестації.

Існує значна кількість джерел, де зазначається необхідність проведення вагітним із ризиком перинатальної патології моніторингу за станом плода один раз на 2-3 тижні до 32 тижнів, та кожні 10-14 днів при відсутності ознак антенатального дистресу плода після 32 тижнів гестації. При виявленні початкових ознак гіпоксії плода (критерії Девіса – Редмана не дотримані, але $STV > 4,0$) слід передбачити можливість проведення КТГ моніторингу не рідше, ніж 2 рази на тиждень. При встановленні стійкого порушення стану плода (однозначні результати аналізу КТГ не менше, ніж у трьох дослідженнях – критерії Девіса–Редмана не дотримані і $STV < 4,0$) - доцільна госпіталізація вагітної в акушерський стаціонар.

Достовірність розрахунку параметрів та аналізу КТГ у чималому ступені залежить від організації процесу КТГ-моніторингу, зокрема, вибору приміщення, в якому будуть проводитися кардіотокографічні дослідження, оцінки стану вагітної, вибору додаткових методів дослідження, тестів і послідовності їх проведення, часу доби і періодичності КТГ-моніторингу. Так,

згідно з даними різних дослідників, розбіжності при аналізі кардіотокограм варіюють від 37 до 75%, а відмінності в трактуванні результатів при першій і другій оцінці досягають 28%. У разі аналізу сумнівних кривих розбіжності становлять біля 60%, а загальна частота помилкових діагнозів – до 75% [106, 139, 225].

Суб'єктивність оцінки кардіотокограм може бути значно зменшена шляхом використання комп'ютерного розрахунку параметрів та аналізу КТГ для оцінки функціонального стану плода. Так, численні дослідження 1985-1998 років показали достовірно більшу ефективність кількісного методу обробки ритмограм порівняно з їх візуальною оцінкою. Крім цього, завдяки автоматизованим системам став можливим розрахунок цілого ряду показників, котрі підвищують точність оцінки стану плода. До таких показників належить показник STV (short-term variability, «короткострокова варіабельність»). Це показник різниці між середнім пульсовим інтервалом, котрий зареєстрований протягом попереднього та наступного проміжку, рівного 1/16 хв. У нормі цей показник варіює між 5 та 10 мсек. Показник STV заслуговує на особливу увагу, оскільки він є інтегральним показником, який відображає ступінь тяжкості метаболічного ацидозу та гіпоксії плода.

Результати клінічних випробувань показали, що STV є більш точним і достовірним критерієм у визначенні ступеня тяжкості метаболічної ацидемії плода.

У терміні менше 33-34 тижнів гестації і $STV = < 4,0$ або при терміні 35-36 тижнів і $STV < 3,5$ рекомендується спостереження в умовах стаціонару.

Наявність нормальних даних нестресового тесту на тлі зменшеної рухової активності плода, наявність факторів ризику несприятливих перинатальних наслідків та/або підозра на полі/олігогідрамніон та малий для гестаційного віку плід (за даними гравідограми), $STV 4,0-3,5$ мсек (ацидемія, порушення кровоплину, функціональні зміни в плаценті) або атипові чи ненормальні результати STV нестресового тесту $3,49-3,0$ мсек (ацидоз, органічні зміни в плаценті) є показаннями для проведення УЗД плода.

УЗД дозволяє одночасно оцінити кілька поведінкових і фізіологічних параметрів плода. Оцінка поточного стану плода називається БФП. Тривалість такої оцінки складає 30 хв, до неї входять спостереження за дихальними рухами плода, тонусом і рухами його тіла, а також визначення об'єму амніотичної рідини [108, 188].

Результати досліджень вказують на те, що низька оцінка біофізичного профілю асоціюється з більш частим виявленням ацидозу у плода [188, 288], перинатальною захворюваністю, смертністю [111, 188] та церебральним паралічем [191]. Ці докази II рівня достовірності обґрунтовують доцільність застосування біофізичного профілю для оцінки стану плода в антенатальний період.

Деякі клініки застосовують модифікований БФП як основний метод допологового скринінгу. Модифікований БФП передбачає виконання НСТ та ІАР (>5 см вважається достатнім). Якщо будь-яка оцінка є сумнівною, тоді проводиться повне дослідження БФП. Однак, існує мало доказів II рівня доказовості на підтримку цього підходу [207].

Результати метааналізу J.G. Lalor et al (2008) продемонстрували, що БПП у вагітних високого ризику має високу прогностичну цінність негативного результату (близько 82%) [167]. Це означає, що метод добре виявляє норму або компенсацію. Таким чином, у разі нормальних значень БПП (понад 6 балів) ймовірність того, що стан плода в нормі, є високою.

Допплерометрія кровоплину в маткових артеріях – це неінвазивний метод оцінки опору судин, що живлять плаценту. Допплерометрія кровоплину в судинах матки може бути проведена на 17-22 тижні гестації під час деталізованого структурного ультразвукового скринінгу у жінок з факторами ризику несприятливих перинатальних наслідків. Як показали систематичні огляди, доплерометрична оцінка гемодинаміки вагітних з групи високого ризику, має вагоме клінічне значення та знижує показники перинатальної смертності [145, 146, 214, 299]. Результати цих досліджень продемонстрували, що приблизно у 1% вагітних групи ризику спостерігаються

аномальний опір маткових артерій і/або дикротична виїмка після 26 тижня вагітності; ймовірність розвитку гестаційної гіпертензії та/або ЗРП у цих вагітностях зростає у 4-8 разів; нормальний пульсаційний індекс маткових артерій або індекс їх резистентності значно знижує ймовірність виникнення таких ускладнень (негативна прогностична цінність коливається від 80 до 99%) [145, 146, 214, 299]. Дані про застосування доплерівського скринінгу маткових артерій у популяції низького ризику не впливають на показники перинатальних або материнських результатів і тому є менш обґрунтованими. Тим не менше, навіть у цій популяції аномальний (позитивний) результат доплерівського дослідження маткової артерії є кращим предиктором виникнення гестаційної гіпертензії, ніж будь-які інші фактори (наприклад, вік, раса, зріст, вага, куріння, гестаційна гіпертензія тощо).

Плацентарна дисфункція (матково-плацентарна дезадаптація) пов'язана зі зміною резистентності кровоплину в матковій, плацентарній і фетальній судинній мережі. У цих вагітних виявляється підвищена резистентність в маткових артеріях і в артерії пуповини, плід адаптується, активно перерозподіляючи кровоплин у напрямку важливих органів.

Ряд рандомізованих досліджень з використанням доплерометрії в судинах пуповини для оцінки ризику плацентарної недостатності показали покращення перинатальних наслідків. Крім того, кокранівський метааналіз J.P. Neilson et al. (1996) щодо використання доплерометрії пуповинної артерії при вагітності з факторами ризику несприятливих перинатальних наслідків демонструє явне зниження перинатальної смертності для анатомічно нормальних плодів [210]. Згідно результатів численних рандомізованих контрольованих досліджень, на теперішній час доплерометрія кровоплину в судинах пуповини є єдиною формою оцінки та спостереження за станом плода, котра має доведену ефективність у зниженні перинатальної смертності [130, 210].

Вазодилатація церебральних судин плода може виявлятися зниженням пульсаційного індексу середньої мозкової артерії. На сьогоднішній день

цереброплацентарне відношення є найбільш перспективним маркером для виявлення плодів з групи ризику на пізніх термінах вагітності, однак його клінічне застосування на сьогоднішній день не стандартизоване.

Дослідження останніх років показали, що адекватний моніторинг стану плода є можливим, однак, пошук оптимальних маркерів триває. Незалежні ультразвукові та кардіотокографічні критерії залишаються недосконалими, тому все більше уваги приділяється пошуку нових, оптимальних методів оцінки стану плода.

Резюме. По мірі того як продовжують розвиватися діагностичні та хірургічні методи материнсько-плодової медицини, зростає роль фетальної терапії при патологічних станах, діагностованих пренатально. Майбутнє фетальної терапії рухається до малоінвазивного лікування. З розвитком хірургічних і анестезіологічних методів та технологій значний прогрес може бути досягнутий при переході від лікування вже наявних загроз для життя плода до випереджувальних дій, що є можливим винятково за умови безпеки внутрішньоутробної інвазії та наявності адекватних критеріїв моніторингу стану плода, що дозволяли б вчасно розпізнати потенційну загрозу та сформувати адекватний індивідуалізований супровід. Отже, враховуючи все викладене вище, невирішеними на даний момент питаннями залишаються:

- 1) шляхи профілактики розриву амніотичних оболонок після втручань в амніотичній порожнині;
- 2) шляхи профілактики передчасних пологів після втручань в амніотичній порожнині;
- 3) шляхи адекватного контролю внутрішньоутробного стану плодів із групи високого перинатального ризику.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика експериментальних та клінічних спостережень

Для виконання поставлених у роботі завдань передбачено такі етапи:

- а) експериментальне вивчення метаболічних процесів поглинання глюкози при гострій та хронічній гіпоксемії у плодів овець породи Rhön;
- б) експериментальне вивчення характеристик інструментарію для внутрішньоутробних втручань (фетоскопи, пункційні голки) з метою його оптимізації;
- в) ретроспективне когортне дослідження застосування лінзового та оптоволоконного фетоскопів для лазерної коагуляції плацентарних анастомозів при синдромі міжблизнюкового перетікання;
- г) проспективне когортне дослідження застосування голок діаметром 26/29G для діагностичного амніоцентезу;
- д) ретроспективне когортне дослідження перебігу вагітностей, пологів та післяпологового періоду в пацієток з групи високого перинатального ризику для з'ясування факторів несприятливих наслідків та побудови прогностичної моделі плодових втрат;
- е) проспективне когортне дослідження циркадних ритмів та трендів рухової активності плода;
- є) рандомізоване контрольоване дослідження ефективності нового способу актографії для діагностики клінічних проявів плацентарної дисфункції;
- ж) ретроспективне когортне дослідження для порівняння комп'ютеризованої КТГ та бальної оцінки нестресового тесту в діагностиці дистресу плода;
- з) проспективне когортне дослідження ефективності запропонованого алгоритму супроводу вагітностей у пацієток з групи високого перинатального ризику щодо зменшення перинатальних втрат та покращення неонатального результату.

2.1.1. Експериментальне вивчення метаболічних процесів при гострій та хронічній гіпоксемії у плодів овець породи Rhön

Експериментальну частину дисертаційної роботи проведено на 21 плоді овець породи Rhön, між 105 і 135 днями вагітності (середній гестаційний вік 121 ± 6 днів) на базі віварію Центру мікроінвазивної і фетальної хірургії Університетської клініки Університету Іоганна Гутенберга (м.Майнц, Німеччина) з 2010 по 2011 рік.

Експерименти на тваринах були проведені відповідно до Загальних принципів експериментів на тваринах, згідно з положеннями Європейської Конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (м. Страсбург, 1986), що погоджено з комітетом з біоетики Університетської клініки Університету Іоганна Гутенберга (м.Майнц, Німеччина). Догляд за тваринами відбувався відповідно до вказівок інституційного комітету (протокол BGBI. I S. 2156 від 04.11.99) і місцевих органів радіаційної безпеки.

Дослідження було складовою частиною проекту Deutsche Forschungsgemeinschaft Projekt TC 2/4-2: "Investigation of glucose uptake with PET-CT on a fetal sheep model under acute and chronic hypoxia" та персональної стипендіальної програми, наданої Deutscher Akademischer Austauschdienst (2010-2011).

Завданням експерименту було моделювання гострої та хронічної гіпоксемії плодів з подальшим вивченням відносного поглинання F-18-фтордеоксіглюкози (ФДГ) в плаценті, мозку, серці та печінці нормоксемічних і гіпоксемічних плодів овець за допомогою ПЕТ-КТ [217, 276] (табл. 2.1). Для забору крові плода, з метою аналізу газового складу та вимірювання концентрації ФДГ застосовувався ехоскопічно-контрольований кордоцентез. Окрім того, проводилося порівняння вітальних та доплерографічних параметрів плодів, а також коефіцієнтів поглинання ФДГ в умовах нормоксемії та гіпоксемії.

Таблиця 2.1

**Дизайн експериментального дослідження на плодах овець
для моделювання гострої та хронічної гіпоксемії**

Групи тварин (плоди овець між 105 і 135 днями вагітності)		
Група I (5 плодів без моделювання гіпоксемії)	Група II (5 плодів з моделюванням гострої гіпоксемії)	Група III (11 плодів з моделюванням хронічної гіпоксемії)
Премедикація: 0,25 мг/кг ксилазіна в/м. Барбітурат 1,0 г в/в, інтубація. Положення вівцематки на боці на грілці (39° C). Вентилювання 1,0-1,5% ізофлураном у стандартній комбінації газу O ² /N ² O(2:1). Катетеризація однієї з вушних артерій.		
Виконувана процедура		
Спостереження	Моделювання гострої гіпоксемії: зниження рівню кисню у вентиляційній газовій суміші. Утримання артеріального насичення киснем крові матері на постійному рівні 75%	Моделювання хронічної гіпоксемії: за 14 діб до очікуваного ПЕТ-КТ аналізу вагітним тваринам проведена фетоскопічна лазерна коагуляція поверхневих судин котиледонів плаценти
У всіх групах досліджено: <ul style="list-style-type: none"> • вітальні та доплерографічні параметри плода • газовий склад крові та концентрацію ФДГ • відносне поглинання ФДГ в мозку, серці та печінці плода на основі підсумованих зображень протягом 40-60 хвилин, з використанням визначеного вручну досліджуваного об'єму (ДО), співставленого з середнім рівнем поглинання ФДГ у плаценті за допомогою позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) 		

Найбільш часто застосовуваним кількісним методом у клінічній інтерпретації поглинання ФДГ є стандартне значення поглинання (СЗП), яке можна розрахувати, використовуючи концентрацію ФДГ у нормованій (референтній) тканині з урахуванням маси тіла пацієнта. Отримане число є мірою ступеня поглинання ФДГ у будь-якому органі. Для нашого випробування ми використовували графічний аналіз Гедде-Патлака. Для цього отримано динамічні дані

щодо концентрацій ФДГ у тканинах плода та периферійній крові вагітної тварини.

Графік Гедде-Патлака описується виразом (2.1):

$$\frac{C_{Tissue}(t)}{C_P(t)} = K \frac{\int_0^t C_P(\tau) d\tau}{C_P(t)} + V \quad (2.1)$$

Активність ФДГ у тканинах плода співвідноситься з активністю ФДГ плазми та розподіляється згідно з часовими показниками. Для динамічних систем із необоротними складовими графічне зображення після достатнього часу рівноваги набуває форми прямої, зручної для інтерпретації. Цей факт є важливим, оскільки отримання безперервних даних при проведенні ПЕТ у плодів є вкрай важким технічним завданням.

Коефіцієнт K_i лінійної фази являє собою швидкість передачі ФДГ від матері до плода (кількість накопиченого в тканинах маркера по відношенню до кількості маркера, яка була доступна в плазмі). Було вирішено використувати саме його як максимально точний показник поглинання ФДГ тканинами плода з крові вагітної тварини (рис 2.1).

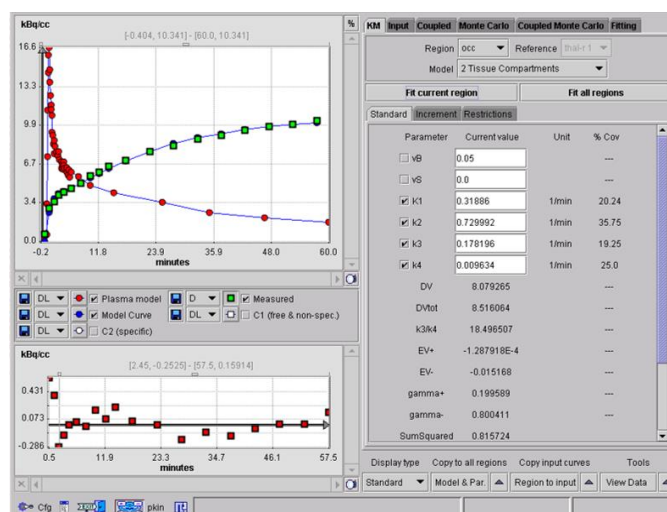


Рис. 2.1. Приклад побудови графіку кривої поглинання ФДГ під час ПЕТ

Відносне поглинання ФДГ в мозку, серці та печінці плода визначали на основі підсумованих зображень, отриманих протягом 40-60 хвилин, з використанням визначеного вручну досліджуваного об'єму (ДО), співставленого з середнім рівнем поглинання ФДГ у плаценті [217, 276]. Для отримання ПЕТ-КТ зображення використовувалася повнокільцева система високої роздільної здатності Gemini GXL 10 (Philips, Ейндховен, Нідерланди). Для корекції анатомічної орієнтації використовувався комп'ютерний томограф (120 кВ, 40 mAs), після чого розпочинався процес динамічної ПЕТ загальною тривалістю 60 хвилин (6*20 секунд, 6*30 секунд, 5*1 хвилин, 5*2 хвилин, 8*5 хвилин) у 3-вимірному режимі з одночасною ін'єкцією ФДГ (близько 300 MBq) у зовнішню яремну вену тварини. Зображення були реконструйовані шляхом використання алгоритму реконструкції 3D-RAMLA у програмному забезпеченні сканера з параметрами за замовчуванням. Просторова роздільна здатність реконструйованих зображень складала близько 9 мм на рівні повної ширини половинної амплітуди.

2.1.2. Експериментальне вивчення характеристик інструментарію (фетоскопи, пункційні голки) для внутрішньоутробних втручань

Дана частина роботи виконувалася на базі віварію Університетської клініки Університету Іоганна Гутенберга (м.Майнц, Німеччина) з 2010 по 2011 рік, а потім була продовжена в лабораторних умовах із застосуванням біологічних об'єктів (амніотичних оболонок, вилучених під час розроджень у пологовому відділенні). На першому етапі експериментального дослідження інструментарію було виконано порівняння візуальних характеристик зображення, отриманого класичним лінзовим фетоскопом діаметром 2.0 мм 26008AA (0°), що використовується з троакаром 2661U (2.5 x 3.6 мм, площа перерізу: 6.63 мм², Karl Storz, Tuttlingen, Німеччина), а також лінзового фетоскопа діаметром 2.0 мм 26008BUA (30°) з троакаром 2661UF (3.1 x 4.3 мм, площа перерізу: 11.27 мм², Karl Storz, Tuttlingen, Німеччина), із візуальними

характеристиками зображення, отриманого гнучкою волоконною оптикою діаметром 1.0 мм з троакарами 11510A / 11510 KD (1.3 x 2.6 мм, площа перерізу: 2.65 мм², Karl Storz, Tuttlingen, Німеччина). Вивчення відбувалося в повітряному та рідинному середовищі шляхом фото і відеофіксації зображень при моделюванні різних умов та сценаріїв освітлення (фотокамера Canon 400D, виробництва Японії).

На другому етапі нами проведено вивчення отворів, що формують голки діаметрами 22G, 24G, 26G, 29G при вколюванні в амніотичні оболонки під різними кутами в проміжку 45°-90°. Для цього амніотичні оболонки (n=20) були зібрані у жінок, розроджених шляхом операції кесаревого розтину в терміні 38-41 тиждень вагітності. У всіх жінок вагітність була неускладненою, а інфекційний статус необтяжений. Менш ніж через 5 хвилин після розродження амніотичні мембрани були очищені теплим NaCl 0,9% (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Німеччина). Кожен фрагмент був обгорнутий навколо просвіту циліндричної пластикової трубки і закріплений еластичним кільцем (рис. 2.2). Трубка мала такі характеристики: довжина 15 см; діаметр 3,5 см; отвори однакового перерізу на обох кінцях. Дві трубки з плодовими оболонками фіксували в вертикальному положенні і паралельно заповнювали амніотичною рідиною, нагрітою до 37° C або 0,9% розчином NaCl, також нагрітим до 37 ° C (рис.2.2).

Амніотична рідина була зібрана в стерильних умовах після амніодренажу під час внутрішньоутробного втручання при синдромі міжблизнюкового перетікання в терміні 18-19 тижнів вагітності. Гідростатичний тиск амніотичної рідини і 0,9% NaCl становив 10 см вод.ст.



Рис.2.2. Механічна модель оцінки властивостей амніотичних мембран

Амніотичні оболонки проколювали за допомогою голок різного діаметру (22 G, 24 G, 26 G, 29 G виробництва Somatex, Teltow, Німеччина) (рис. 2.2). Дві оболонки одночасно пунктувалися двома голками на глибину 2-3 см у центрі, де натяження було максимальним. Кути проколу становили 45° , $45^\circ-70^\circ$, $70^\circ-90^\circ$, 90° . Кожен прокол виконувався менше ніж за 1 сек.

Зображення отворів в оболонках були отримані за допомогою кольорової відеокамери (Sony 3-ccd DXC-390p, Sony Corporation, Токуо, Япон), яка була підключена до мікроскопа ZEISS (Axiovert 200, Carl Zeiss AG, Оберкохен, Німеччина) з галогенним джерелом світла. Використовувалося та фіксувалося 20-разове збільшення зображення.

2.1.3. Ретроспективне когортне дослідження застосування лінзового та оптоволоконного фетоскопів для лазерної коагуляції плацентарних анастомозів при синдромі міжблизнюкового перетікання

У представленому ретроспективному дослідженні порівнювалися результати оперативних втручань, проведених протягом 2006-2011 рр. в Центрі мікроінвазивної внутрішньоутробної хірургії Університетської клініки Університету Іоганна Гутенберга (м.Майнц, Німеччина) з використанням різних видів обладнання. Починаючи з 2010 року, після проведення експериментального обґрунтування можливості використання інструментів меншого діаметру, використовувалася винятково фіброволоконна оптика діаметром 1,0 / 1,2 мм [273].

Загалом процедуру лазерної коагуляції плацентарних анастомозів (ЛКПА) при ФФТС пройшли 77 жінок. Оптика діаметром 1,0/ 1,2 мм та 2,0 мм використовувалась у 24 та 53 випадках відповідно. Діагноз ФФТС ґрунтувався на факті вагітності монохоріальною двійнею, яка ускладнювалася багатоводдям ≥ 8 см у найглибшій вертикальній кишені потенційного реципієнта у терміні ≤ 20 тижнів вагітності (або ≥ 10 см від 20 тижнів вагітності), а також олі-

гогідрамніоном ≤ 2 см глибини вертикальної глибини басейну амніотичної рідини у передбачуваного донора. Критеріями для проведення ЛКПА були стадії ФФТС за Quintero I-IV та гестаційний вік від 16 до 26 тижнів [274].

Критеріями виключення були аномалії плода, хромосомна патологія, розрив амніотичних мембран, неконтрольовані скорочення матки та погіршення материнського стану. Усім пацієнткам з ФФТС, які відповідали зазначеним вище критеріям, була запропонована ЛКПА. Протокол для ретроспективного когортного дослідження був схвалений університетською радою з етики. Усі процедури проводилися відповідно до Гельсінської декларації прав людини. Інформована згода до втручання була отримана від кожної жінки.

Класичний оптичний об'єктив 26008AA (0°) з об'ємом 2,0 мм разом з троакаром 2661U (2,5 x 3,6 мм, площа секції: 6,63 мм², Карл Шторц, Тюттлінген, Німеччина) використовувався для плаценти, розміщеної по задній стінці. Об'єктив діаметром 2, 4 мм 26008BUA (30°) з троакаром 2661UF (3,1 x 4,3 мм, площа секції: 11,27 мм², Карл Шторц, Тюттлінген, Німеччина) - у випадках локалізації плаценти по передній стінці.

Протягом 2010-2011 років обладнання було замінено на 1,0-міліметровий гнучкий фетоскоп 11510A та вигнуту модифіковану оболонку (11510 KD) з двома робочими каналами (1,3 x 2,6 мм, площа секції: 2,65 мм², Карл Шторц, Тюттлінген, Німеччина). У 3 випадках у жінок з вираженим багатоводдям (максимальна амніотична кишеня > 300) та в 1 випадку у пацієнтки з ІМТ > 35 застосовувалася 1,2-мм оптика 11530AA з троакаром 11530 KB, що мав два робочі канали (1,6 x 2,9 мм, площа секції: 3,34 мм², Карл Шторц, Тюттлінген, Німеччина).

Увечері перед операцією та наступного дня безпосередньо перед втручанням пацієнтці призначалося 100 мг індометацину. Всі операції з фетоскопічної лазерної хірургії проводилися в операційній кімнаті в стерильних умовах під місцевою анестезією з використанням 20 мл 1% розчину Scandicain

(AstraZeneca GmbH, Wedel, Німеччина), який під впливом сонографічного контролю вводили до черевної стінки. Після виконання невеликого розрізу шкіри до 2 мм, трокар, а потім оптика вводилися (в залежності від місця розташування плаценти та вибору оператора) в амніотичну порожнину плода-реципієнта під постійним ультразвуковим контролем (Philips iU22, Philips Medical, Hamburg, Німеччина).

Судинна мережа на поверхні плаценти була ретельно обстежена з метою виявлення міжплодових анастомозів. Заварювання всіх анастомозів між близнюками на хоріальній поверхні здійснювалося за допомогою лазерного приладу Nd: YAG (Medilas Fibertom 8100, Dornier MedTech, Wessling, Німеччина) при потужності 50-60 Вт та лазерного діодного волокна (діаметром 0,7 мм). Надлишок рідини зменшували до максимальної глибини амніотичної кишені 4 см. Наприкінці процедури проводився візуальний контроль заварювання всіх анастомозів.

2.1.4. Проспективне когортне дослідження застосування голок діаметром 26/29G для діагностичного амніоцентезу

У представленому проспективному когортному дослідженні вивчалася доцільність використання голок діаметром 29 G для проведення діагностичного амніоцентезу у 80 випадках одноплодових та 3 багатоплодових вагітностей у період з серпня 2013 по серпень 2016 року на базах кафедри акушерства, гінекології та медицини плода НМАПО імені П.Л.Шупика та медичного центру «Уніклініка». Основну групу склали жінки у віці від 21 до 42 років, у терміні від 16 до 20 тижнів вагітності. Критеріями виключення були вагінальні кровотечі менше ніж за дві доби до процедури, індекс маси тіла вище 35, отримання препаратів, що містить гепарин або аспірин за 12 годин до процедури [271]. Кожна пацієнтка проходила ультразвукове дослідження з використанням приладу GE Voluson E8 для підтвердження гестаційного віку, розташування плаценти. Жінки були проінформовані про можливі ризики. Від кожної пацієнтки було отримано інформовану згоду на проведення процедури. Окрім

того, кожна пацієнтка перед амніоцентезом заповнювала спеціально розроблений опитувальник, в якому за допомогою бальної оцінки (від 1 до 10) можна було зазначити критерії загального емоційного сприйняття процедури, зокрема рівень схвильованості щодо потенційних ускладнень та впевненості у правильності вибору. Групою порівняння психологічних показників сприйняття процедури були 100 пацієток, які заповнювали ідентичні анкети перед амніоцентезом голкою діаметром 22G, що проводилися на наших клінічних базах у період 2011-2013 рр.

2.1.5. Ретроспективне когортне дослідження перебігу вагітностей у пацієток з групи високого перинатального ризику для з'ясування факторів несприятливих наслідків та побудови прогностичної моделі

Ретроспективне когортне дослідження проводилося з 2014 по 2016 рік на базі медичного центру ТОВ «Уніклініка», Медико-генетичного центру «Геном», Клініки генетики репродукції «Вікторія», КНП «Київський міський пологовий будинок №2», КНП «Перинатальний центр м.Києва». Відібрано та проаналізовано 2154 медичні картки вагітних із групи високого перинатального ризику. З них, після перевірки відповідності критеріям, у кінцевий протокол включено 782 вагітних.

Критеріями включення були: помірний (3-6 балів) або високий (≥ 7 балів) рівень ризику згідно з адаптованою шкалою антенатального ризику Alberta perinatal health program (табл.2.2) [301], одноплодова вагітність, відсутність критичних вад розвитку та хромосомних аномалій, наявність відомостей про результат вагітності, наявність результатів усіх проміжних клініко-лабораторних обстежень. Критеріями виключення були: низький рівень ризику (0-2) згідно з адаптованою шкалою антенатального ризику (Alberta perinatal health program), багатоплодова вагітність, критичні вади розвитку та хромосомні аномалії плода, відсутність повних відомостей про результат вагітності, відсутність результатів усіх проміжних клініко-лабораторних обстежень, помилки у послідовності ідентифікаторів пацієнтки.

Таблиця 2.2

Адаптована шкала перинатального ризику (антенатальний блок)

Alberta Perinatal Health Program

Частина А – Статус		Частина В – Акушерський анамнез	
Бали	Стан	Бали	Стан
1	Вік <17 років на момент пологів	3	Неонатальна загибель
2	Вік >35 років на момент пологів	3	Мертвонародження
1	Вага >91 кг	1	Викидень між 12 та 20 тижнями та маса при народженні менше 500 г.
1	Вага <45 кг	1	Пологи в терміні вагітності 20-37 тижнів
1	Зріст <152 см	2	Кесарський розтин
Цукровий діабет		1	Мала маса дитини при народженні (5 перцентиль)
1	Який контролюється за допомогою дієти	1	Велика маса дитини при народженні (95 перцентиль)
3	Який контролюється за допомогою інсуліну	1	Rh-ізоімунація – народження здорової дитини
3	Підтверджена ретинопатія	3	Rh-ізоімунація – народження дитини з гемолітичною хворобою
Захворювання серцево-судинної системи		1	Значущі вроджені вади розвитку, наприклад хромосомні аномалії, дефекти серцево-судинної, нервової системи
1	Безсимптомне (не впливає на щоденне життя)	2	Гіпертензивні розлади під час попередньої вагітності
3	Симптомне	2	Гестаційний діабет під час попередньої вагітності
Гіпертензія			
2	Артеріальний тиск 140/90 мм рт ст. або вище	1	Куріння тютюну
3	Приєм антигіпертензивних препаратів	1	Вагітність внаслідок ДРТ
2	Підтверджена хронічна хвороба нирок	1	Перша вагітність
1	Інші захворювання, наприклад епілепсія, важкий перебіг астми, системний червоний вовчак, хвороба Крона	1	Сімейний анамнез прееклампсій

Антенатальна оцінка ризику: загальна кількість балів частини А та частини В: 0-2 – низький ризик; 3-6 – помірний ризик; ≥ 7 – високий ризик, Total the scores of parts A, B. Low risk 0 - 2, moderate risk 3 - 6, and high risk ≥ 7 . Бали підсумовуються та не виключають один одного. Частина С та D були виключені, оскільки містили інформацію, що не могла бути в повній мірі відома на момент проведення прогнозування. Адаптовано з Alberta Perinatal Health Program, Suite 300 Kingsway Professional Centre, 10611 Kingsway Avenue, Edmonton, AB T5G 3C8.

У процесі виконання даної частини дисертаційної роботи нами використовувався етапний метод вивчення:

I етап – збір клініко-анамнестичної інформації, що включав знайомство з документацією пацієнтки, анамнезом, результатами загальноклінічного і акушерського огляду, вивчення даних катамнезу. Всі отримані відомості про вагітну заносилися за допомогою спеціально розробленого індивідуального паспорту до електронної бази даних. У подальшому до бази даних заносилася інформація про перебіг вагітності, відхилення від фізіологічних норм, застосування медикаментозної терапії, перебіг пологів, оперативні втручання, ускладнення, дані про новонародженого, перебіг раннього післяпологового періоду.

II етап – вивчення результатів клініко-лабораторних обстежень:

а) розширеного комплексного пренатального скринінгу першого триместру (бета-ХГЛ, рарр-А, PlGF), б) результатів біохімічного скринінгу II триместру (бета-ХГЛ, естріол, АФП).

III етап – вивчення результатів інструментальних досліджень: а) даних УЗД за протоколом, рекомендованим Фондом медицини плода, у I триместрі [252, 267], б) даних УЗД за протоколом Міжнародної спільноти ультразвуку в акушерстві та гінекології у II триместрі [90, 251], в) даних УЗД та КТГ в 28-30 тижнів та 34-36 тижнів.

IV етап – створення прогностичної моделі прогнозування перинатальних втрат та ангіо-плацентарних ускладнень. Результати даного дослідження представлені в Розділі 5.

2.1.6. Проспективне когортне дослідження циркадних ритмів та трендів рухової активності плода

У дослідження включено 300 соматично здорових пацієнток Київського міського пологового будинку №2 та медичного центру ТОВ «Уніклініка» в терміні 28 тижнів вагітності за період 2015-2016 рр. з необтяженим акушерсь-

ким анамнезом, одноплодовою фізіологічною вагітністю, що наступили в природньому циклі, з нормальними показниками результатів I та II пренатальних скринінгів.

Пацієнток забезпечено паперовими таблицями підрахунку рухів плода або електронним додатком для завантаження на телефон. Було окреслено, що рух плода – епізод активності, який супроводжується відчуттям поштовху і відокремлений в часі від попереднього не менш ніж на 5 секунд. Окрім того за 10-бальною шкалою оцінювалася сила поштовху (де 1 – ледь помітний, 10 – болісно сильний). Проведено порівняння рухів плода в часові проміжки 5-8, 8-11, 11-14, 14-17, 17-20, 20-23 годин. Окремо відмічався старт активності після періоду сну. Пацієнтки заповнювали дані таблиці протягом окреслених проміжків, зокрема: 28-32, 32-36, 36-40 тижнів вагітності.

2.1.7. Рандомізоване контрольоване пілотне дослідження ефективності нового способу актографії щодо покращення діагностики проявів плацентарної дисфункції

У рандомізованому контрольованому дослідженні взяли участь 240 вагітних у III триместрі вагітності з факторами ризику плацентарної дисфункції (табл. 2.3), випадково віднесені до однієї з двох груп. Набір пацієнток відбувся серед контингенту Київського міського пологового будинку №2 та медичного центру «Уніклініка» в терміні 26-28 тижнів вагітності протягом другого півріччя 2016 рр.

Критеріями виключення з дослідження були пацієнтки з акушерською патологією, діагностованою в II триместрі вагітності (пreekлампсія, гестаційний діабет, затримка росту плода), багатоплодовість, патологічний каріотип та вади розвитку плода. Рандомізацію проведено за допомогою програмного забезпечення, в якому генерувався список випадкового розподілу з однаковою ймовірністю в кінцевому підсумку потрапити в одну з двох груп. На момент

включення в дослідження групи були співставними за станами соматичного й репродуктивного здоров'я, спадкового анамнезу, антропометричних та лабораторних показників.

Таблиця 2.3.

Фактори ризику плацентарної дисфункції

Група ризику	Приклад
Персональний ризик	Вік старше 35 або молодше 18 років, паління, ПД в анамнезі, I майбутні пологи
Плацентарний ризик	Підвищення резистентності в маткових артеріях, патологічні біохімічні показники скринінгу II триместру
Кардіоваскулярний ризик	Гіпертензивні розлади
Тромботичний ризик	Спадкова тромбофілія, тромбози в анамнезі
Метаболічний ризик	Цукровий діабет, надмірна маса тіла

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

Метою дослідження було порівняння частоти діагностики таких станів: (I) затримка внутрішньоутробного росту плода; (II) дистрес плода; (III) олігогідрамніон; (IV) патологічний кровотік в артеріях пуповини; (V) централізація кровообігу плода; (VI) перинатальна смерть. До вторинних критеріїв порівняння належать такі: (I) оцінка за шкалою Апгар на 1 і 5 хвилинах; (II) затримка внутрішньоутробного росту плода, не діагностована до народження; (III)

кількість додаткових консультацій; (IV) використання ресурсів охорони здоров'я (наприклад, проведення додаткових записів КТГ); (V) втручання до або під час пологів (наприклад, частота кесаревого розтину).

2.1.8. Ретроспективне когортне дослідження переваг комп'ютеризованої КТГ над бальною оцінкою НСТ

Даний етап роботи проводився на базі Київського міського пологового будинку №2 за 2014-2016 роки. У число досліджуваних увійшли 340 пацієнток, які були розроджені оперативним шляхом у зв'язку з «дистресом плода під час вагітності».

Критеріями включення в когорту були: наявність відповідного діагнозу «дистрес плода під час вагітності», відсутність пологової діяльності, оперативне розродження, термін вагітності понад 34 тижні.

Під час обробки медичної документації до бази даних заносили інформацію про перебіг вагітності, акушерську та соматичну патологію, застосування медикаментозної терапії, критерії діагностики дистресу плода, дані про новонародженого, відомості про ранній післяпологовий період.

Серед новонароджених, де діагноз «дистрес» був підтверджений клінічно і лабораторно, виділено групи в залежності від типу КТГ-контролю. Зміни серцевої діяльності плода при візуальній оцінці за бальною системою Фішера (Група I) були відзначені в 184 випадках (ареактивний нестресовий тест, сума бальна оцінка 5 і менше, наявність пролонгованих децелерацій).

Зміни в реактивності серцевого ритму плода за критеріями Доуз-Редмана (Група II) були зафіксовані в 92 випадках (недотримання критеріїв фізіологічної норми, відсутність епізодів високої варіабельності, зниження значення STV менше 4,0).

2.1.9. Проспективне когортне дослідження ефективності алгоритму супроводу вагітностей у пацієток з групи високого перинатального ризику щодо зменшення перинатальних втрат та покращення неонатального результату

Проспективне когортне дослідження проводилося з 2016 по 2018 роки на базі медичного центру ТОВ «Уніклініка», Медико-генетичного центру «Геном», Клініки генетики репродукції «Вікторія», КНП «Київський міський пологовий будинок №2», КНП «Перинатальний центр м.Києва».

Критеріями включення були: помірний (3-6 балів) або високий (≥ 7 балів) рівень ризику згідно з адаптованою шкалою антенатального ризику Alberta perinatal health program (ідентично з критеріями відбору ретроспективної когорти), одноплодова вагітність, відсутність критичних вад розвитку та хромосомних аномалій, наявність відомостей про результат вагітності, наявність результатів усіх проміжних клініко-лабораторних обстежень.

Критеріями виключення були: низький рівень ризику (0-2) згідно з адаптованою шкалою антенатального ризику Alberta perinatal health program, багатоплодова вагітність, критичні вади розвитку та хромосомні аномалії плода, відсутність повних відомостей про результат вагітності, відсутність результатів усіх проміжних клініко-лабораторних обстежень.

Після перевірки відповідності критеріям, а також усунення пацієток, що перервали вагітність за медичними показаннями, або у випадку пізнього самовільного аборт, в кінцевий протокол та аналіз включено 580 вагітних.

У процесі виконання даної частини дисертаційної роботи нами використовувався етапний метод дослідження:

I етап – збір клініко-анамнестичної інформації, що включав очне знайомство з пацієнткою, анамнезом, проведення загальноклінічного і акушерського огляду. Всі отримані відомості про вагітну заносилися за допомогою спеціально розробленого індивідуального паспорту до електронної бази даних. У по-

дальшому до бази даних заносилася інформація про перебіг вагітності, відхилення від фізіологічних норм, застосування медикаментозної терапії; перебіг пологів, оперативні втручання, ускладнення; дані про новонародженого; перебіг раннього післяпологового періоду.

II етап – проведення клініко-лабораторних та інструментальних обстежень I триместру (11-14 тижнів): а) розширеного комплексного пренатального скринінгу першого триместру (бета-ХГЛ, рарр-А, PlGF); б) УЗД за протоколом, рекомендованим Фондом медицини плода (Велика Британія, Лондон), у I триместрі [252]; в) при необхідності визначення антиеритроцитарних антитіл;

III етап – проведення клініко-лабораторних та інструментальних обстежень II триместру (19-21 тиждень): а) біохімічного скринінгу II триместру (бета-ХГЛ, естріол, АФП); б) УЗД за протоколом Міжнародної спільноти ультразвуку в акушерстві та гінекології у II триместрі [251]; в) при необхідності визначення антиеритроцитарних антитіл;

IV етап – проведення клініко-лабораторних та інструментальних обстежень III триместру (26-28-30 тиждень): а) УЗД та КТГ дослідження за критеріями Доуз-Редмана; б) оцінка ризику згідно з запропонованою прогностичною моделлю та стратифікація пацієток на групи, кожній з яких відповідав спеціально розроблений алгоритм; в) при необхідності проведення визначення співвідношення sflt-1/plgf, антиеритроцитарних антитіл, фетального фібрoneктину; г) за показаннями проведення тестів Клейхауера-Бетке та Епта;

V етап – проведення клініко-лабораторних та інструментальних обстежень III триместру (32-34-36 тижнів): а) УЗД та КТГ дослідження за критеріями Доуз-Редмана; б) повторна оцінка ризику згідно з запропонованою прогностичною моделлю та за необхідністю – зміна алгоритму; в) за показаннями - визначення співвідношення sflt-1/plgf, антиеритроцитарних антитіл, фетального фібрoneктину; г) за показаннями - проведення тестів Клейхауера-Бетке та Епта;

VI етап – проведення перинатальних консилиумів з метою складання індивідуалізованого маршруту подальшого супроводу та розродження, додаткові обстеження та втручання – за показаннями.

VII етап – збір та накопичення інформації про пологи та їхній результат. Перинатальні і постнатальні результати, включаючи несприятливі сценарії (перинатальні втрати; перинатальна ацидемія, низька оцінка за Апгар 0-4 балів, меконіальна аспірація, неонатальна реанімація та / або неонатальна інтенсивна терапія, персистуючі неонатальні патологічні стани (ВШК, ПВЛ, некротизуючий ентероколіт, бронхолегенева дисплазія або неонатальний сепсис), важка постнатальна кардіореспіраторна захворюваність або інша захворюваність, що вимагала оперативних втручань), фіксувалися в електронному паспорті пацієнта з метою подальшої систематизації та вивчення.

Супровід вагітних на даному етапі відбувався згідно з розробленими алгоритмами, що були обґрунтовані експериментально та клінічно, а саме:

Алгоритм №1 для жінок з групи непідвищеного ризику перинатальної втрати (згідно з результатами розрахунку в розробленій мультифакторній моделі та відсутністю клінічних проявів сумнівного/загрозливого стану плода);

Алгоритм №2 - для жінок з групи підвищеного ризику перинатальної втрати (згідно з результатами розрахунку в розробленій мультифакторній моделі або наявністю клінічних проявів сумнівного/загрозливого стану плода).

З метою полегшення роботи лікарів з семантикою кардіотокографії розроблено телефонний додаток, що побудований за принципом інтерактивного електронного помічника (рис. 2.3).

CTGear

Термін вагітності (тижні): 31

Кількість рухів понад 10? Ні Так

Рухи: 12

Базальний ритм: 119

Акцелерацій (до 10 уд): 0

Акцелерацій (до 10 уд): 0

Децелерацій (до 20-30 уд): 0

Децелерацій (понад 30 уд): 0

ЕВВ: 0 ЕНВ: 0 STV: 4.5

ПРОАНАЛІЗУВАТИ

CTGear

Стан: Гіпоксемія?, ознаки ацидемії відсутні

Ймовірні діагнози: ЗРП, пладово-материнська кровотеча

Рекомендація: біометрія, МПК, ФПК, V max/PI СМА, тест Клейхауер-Бетке

Моніторинг: в умовах стаціонару, розглянути профілактику РДС

ПОВЕРНУТИСЬ

Рис.2.3. Додаток-асистент для інтерпретації комп'ютеризованої КТГ

Окрім того, лікарі, залучені до супроводу та лікувально-діагностичного процесу, мали доступ до розробленої багатофакторної моделі визначення ризику антенатальної загибелі плода та ризику проявів ангіоплацентарного ускладнення (рис 2.4).

	A	B	F	G	H	I	J	K
1								
2								
3	Хронічна гіпертензія (НІ-0; С -1)		1					
4	ПЕ при попередній вагітності (НІ-0; С -1)		1					
5	Запліднення (Природис-0; Не природис-1)		0					
6	RAPP A (МоМ)	0,4						
7	Вільна β -субодиниця ХГЛ (МоМ)	2			Z= 0,7802			
8	Середній РІ у маткових артеріях	2,1						
9	РІ у середній мозковій артерії	1,3						
10	Кількість епізодів високої варіабельності	3						
11	Кількість епізодів низької варіабельності	8						

	A	B	C	G	H	I	J
1							
2							
3	ПЕ при попередній вагітності (НІ-0; С -1)		0				
4	RAPP-A (МоМ)		0,4				
5	Вільна β -субодиниця ХГЛ (МоМ)		1				
6	АФП (МоМ)		1,8				Y= 0,1073
7	Середній РІ у маткових артеріях		1,5				
8	Кількість епізодів низької варіабельності		1				
9	STV/PI у венозній протоці плода		9				
10	Співвідношення ЕВВ/ЕНВ		2				

Рис.2.4. Калькулятори прогностичних моделей, реалізовані в табличному процесорі Microsoft Office Excel

З метою оптимізації актографії створено чат-бот для вагітних, куди вводяться результати підрахунку рухів у піки емоційної активності. Програма в дружній формі підтримує та заохочує вагітних, надає поради та спонукає до дій у випадках підвищеного ризику акушерських ургенцій (рис. 2.5).

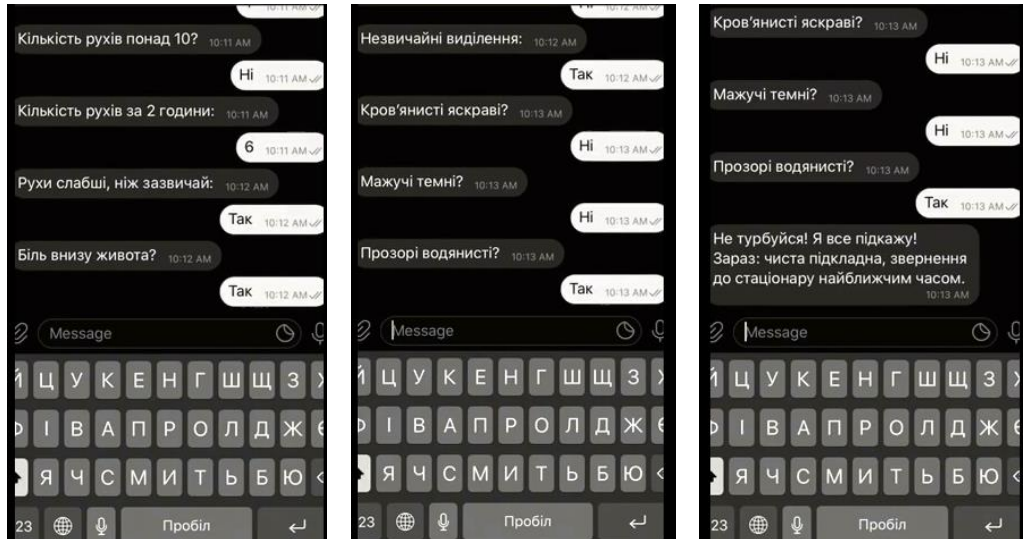


Рис.2.5. Чат-бот (інтерактивний консультант) з питань тривожних ознак під час вагітності в месенджері Telegram

2.2. Загальноклінічні методи дослідження (антропометрія, вітальні функції)

Зріст визначали у сантиметрах із точністю до десятих за допомогою ростоміру, масу тіла в кілограмах за допомогою медичних ваг. Для оцінки ступеня надлишкової маси тіла визначали індекс маси тіла (ІМТ) за формулою (L.Ibanez, 2000), який розраховували як відношення маси тіла в кілограмах до квадрату зросту, виміряному у метрах:

$$\text{ІМТ} = M/Z^2 \quad (2.2)$$

де M – маса тіла (кг), Z – зріст (м).

Артеріальний тиск визначався за методом Короткова за допомогою сертифікованого тонометра згідно з загальноприйнятою методикою [209].

2.3. Лабораторні методи дослідження

Лабораторні обстеження проводилися на базах медичного центра ТОВ «Уніклініка», Медико-генетичного центру «Геном», Клініки генетики репродукції «Вікторія».

Визначення рівнів фактору росту плаценти (PIGF), розчинної fms-подібної тирозинкінази (sfLT-1), пов'язаного з вагітністю білку плазми PAPP-A, альфа-фетопротеїну (АФП), вільної β -субодиниці хоріонічного гонадотропіну (вільний β -ХГЛ) у сироватці крові проводилося у термінах 11-38 тижнів за допомогою імунофлуоресцентного аналізу за технологією TRACE (Time Resolved Amplified Cryptate Emission). Дослідження виконували на автоматичному аналізаторі BRAHMS Kryptor Compact Plus за допомогою тест-систем виробництва BRAHMS Kryptor (Thermo Fisher Scientific, Німеччина). Використане лабораторне обладнання і реагенти повністю відповідали вимогам Постанови КМУ від 02.10.2013 №754 «Про затвердження технічного регламенту щодо медичних виробів для діагностики *in vitro*» (сертифікат відповідності № PR.117-18 від 29.10.2018).

Дослідження виконувалося згідно з інструкціями до тест-наборів. Варіація концентрацій досліджених аналітів в обстеженій вибірці складала 8-7100 пг/мл (PIGF), 70-68000 пг/мл (sfLT-1), 0,5-90 МО/л (PAPP-A), 0,3-298 нг/мл (вільний β -ХГЛ), 11-543 нг/мл (АФП). Всі біохімічні маркери були скореговані з урахуванням терміну вагітності, ваги жінки, наявності соматичних захворювань (цукровий діабет, системний червоний вовчак, антифосфоліпідний синдром), расової приналежності, паління, методу запліднення.

Корекцію проводили за допомогою комп'ютерних програм «Astraia» і «Fast Screen» (Німеччина). Рівні біохімічних маркерів виражали у вигляді складової від медіани (MoM). Граничними значеннями розмаху норми були 0,5 MoM (нижня границя) і 2,5 MoM (верхня границя).

Визначення неповних антиеритроцитарних антитіл проводилося згідно зі стандартною методикою: кров відбирається шляхом венопункції натще за допомогою системи VACUTEST (VACUTEST KIMA, Італія) у пробірку з блакитним маркуванням з антикоагулянтом 3,8% розчин цитрату натрію (0,106 моль/л) або з бузковим маркуванням К₃ЕДТА (1,6 мг на 1 мл крові) та в про-

бірку з жовтим маркування (з розподільним гелем). Для попередження згор-
тання кров ретельно перемішували з антикоагулянтом не менше 5 разів. Пере-
мішування проводили обережно, щоб не допустити гемолізу. Подальші кроки
відбувалися згідно з такою послідовністю: вносили по 50 мкл стандартних ери-
троцитів (ID-DiaCell I, II, III) у відповідні промарковані пробірки, при прове-
денні аутоконтролю додавали 50 мкл 0,8% суспензії еритроцитів; додавали 25
мкл сироватки пацієнта у кожен мікропробірку (ідентично в пробірку з ауто-
контролем); проводили інкубацію протягом 15 хв при температурі 37°C в ін-
кубаторі; відцентрифугували ID-картку у ID-центрифузі протягом 10 хви-
лин. Тест інтерпретувався як позитивний, якщо аглютиновані клітини форму-
вали червону лінію на поверхні гелю або були розосереджені в гелі, що свід-
чить про наявність антитіл в сироватці крові; як негативний – щільний осере-
док клітин на дні пробірки, свідчить про відсутність антитіл у сироватці крові
[123, 209].

Для оцінки об'єму плодово-материнської кровотечі проводився тест
Клейхауера-Бетке. Тест оснований на різному впливі NaOH та цитратного бу-
фера на фетальний та материнський гемоглобін, що дозволяє відрізнити у пре-
параті крові материнські та фетальні еритроцити і провести розрахунки. Для
тестування використовували венозну кров з ЕДТА. Мазок крові жінки та кон-
троль проводили через реактиви та висушували. Підраховувалися 2000-5000
еритроцитів з подальшим розрахунком за формулою [161, 165]:

$$\text{Клітини плода (\%)} = \frac{\text{кількість клітин плода} * 100}{\text{загальна кількість еритроцитів}} \quad (2.3)$$

Тест Леонарда Епта на верифікацію плодової кровотечі проводився згі-
дно зі стандартною методикою: збір досліджуваного матеріалу, розміщення в
різні пробірки з 5 мл 1% -ого розчину NaOH; пробірка №1 - з кров'ю з пальця
матері (контроль), №2 - з досліджуваною кров'ю. Оцінка результату проводи-

лася через 2 хвилини: якщо кров у пробірці №2 залишалася рожевою або червоною – її визначали як кров плода, якщо коричневою, жовтою або зеленкуватою – як кров материнського походження [209, 265].

Тест на фетальний фібронектин (ФФ) у цервікальному слизі визначався при вкороченні шийки матки менше 25 мм у терміні 19-26 тижнів або в більш пізньому терміні при наявності токографічних ознак загрози передчасних пологів. Критеріями проведення були відсутність кров'янистих виділень зі статевих шляхів та цілий амніотичний міхур. Тест виконувався за допомогою тест-системи «fFN Rapid» для якісного визначення ФФ у відповідності до інструкції виробника («Encode», КНР) [88, 123].

2.4. Інструментальні методи дослідження

УЗ дослідження виконувалися на апаратах Voluson E8 Expert (GE, Австрія) на базі медичного центру ТОВ «Уніклінка», що мають відповідні метрологічні сертифікати якості.

Ультразвуковий протокол I триместру відповідав рекомендаціям Фонду медицини плода (Велика Британія) і мав на меті оцінку анатомії плода, визначення маркерів хромосомних аномалій, обчислення середнього пульсаційного індексу в маткових артеріях, проведення цервікометрії [229]. Ультразвукові протоколи II та III триместрів включали фетометрію і розрахунок маси плода з перцентильною оцінкою її відносно гестаційного терміну плода за фетометричною формулою Hadlock et al., інтегрованою в акушерську програму сканера GE Voluson E8 Expert, яка використовує значення біпаріетального розміру та окружності голови, окружності живота і довжину стегнової кістки плода. Рутинно проводилася візуальна оцінка УЗ-анатомії плода, індексу амніотичної рідини (за Moore) [188, 189].

Допплерографічна оцінка включала доплерографію кровотоку в маткових артеріях (МА), артеріях пуповини (АП), оцінку басейнів СМА з розрахун-

ком ЦПІ як співвідношення РІ СМА до РІ АП, а також доплерографію венозної протоки (ВП) з визначенням РІ та візуальною оцінкою А-піку. При сенсibilізованій вагітності вимірювалися розміри печінки (ширник і довжник) та периметр селезінки шляхом функції трейсингу. Для визначення відповідності скорочень передсердь і шлуночків при підозрі на плодову аритмію застосовували М-режим [90].

НСТ проводився за допомогою комп'ютеризованої КТГ за критеріями Доуз-Редмана (з урахуванням кількості епізодів високої та низької варіабельності, короткострокової варіабельності, кількості акцелерацій (до 10 та до 15 ударів), кількість та характеристики децелерацій) на приладах Sonicaid Team, що мають відповідні метрологічні сертифікати якості. Запис відбувався щонайменше протягом 20 хвилин. За відсутності принаймні 2 акцелерацій протягом зазначеного часу надавалися додаткові 20 хвилин. Максимальна тривалість запису складала 60 хвилин. Під час проспективного дослідження застосовувався запропонований нами семантичний підхід до інтерпретації КТГ [8, 9] (Розділ 6.).

2.5. Статистичні методи дослідження

Аналіз результатів дослідження був проведений у пакеті EZR v.1.54 (R statistical software version 4.03, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) та пакеті MedStat v.5.2 (Лях Ю.Є., Гур'янов В.Г., 2003-2019).

Всі отримані кількісні анамнестичні, клінічні, лабораторні та інструментальні дані оброблені методами варіаційної статистики. Для кожного кількісного параметра були визначені: середнє значення, середнє квадратичне відхилення (δ), помилка середнього, медіана, 95% довірчий інтервал; для якісних даних - частоти (%).

Для порівняння параметричних даних (після перевірки кількісних даних на нормальний розподіл за допомогою тестів Колмогорова – Смірнова та Шапіро – Вілка) використовували метод ANOVA (для декількох груп) і t-критерій Стьюдента для 2-х незалежних вибірок.

Для порівняння непараметричних даних застосовували метод Менна-Уїтні для 2-х груп незалежних сукупностей. Порівняння залежних вибірок проводили за допомогою критерію Вілкоксона (для 2 груп).

Для порівняння гомогенності дисперсій у досліджуваних групах використовувався тест Левена. Окрім того, проводився мультифакторний дисперсійний аналіз, заснований на порівнянні внутрішньогрупових і міжгрупових дисперсій при 95%-му рівні значущості ($P < 0,05$).

Для знаходження відмінностей частот визначалися співвідношення шансів (Odds Ratio), використовували метод визначення χ^2 (Пірсона) з поправкою Йетса на безперервність, а також критерії Фішера та Крамера для визначення сили зв'язку. Статистично значущими вважалися відмінності при $p < 0,05$ (95%-й рівень значущості) і при $p < 0,01$ (99%-й рівень значущості). Зв'язок між показниками, що вивчалися, оцінювався за результатами кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнта кореляції Пірсона (r) або Спірмена (R) і подальшим встановленням його значущості за t -критерієм.

Для мультифакторного аналізу застосовувався метод логістичної регресії із визначенням критеріїв Hosmer-Lemeshov та Nagelkerke R^2 [163, 164, 263].

РОЗДІЛ 3
РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ
МЕТАБОЛІЗМУ ГЛЮКОЗИ В ПЛОДІВ ОВЕЦЬ
У СТАНІ ГОСТРОЇ ТА ХРОНІЧНОЇ ГІПОКСЕМІЇ

3.1.1. Підготовчий етап експерименту для вивчення метаболізму глюкози в умовах гострої гіпоксемії на плодах овець породи Rhön

Для даного етапу експерименту зі всієї когорти піддослідних тварин (21) залучено 10 плодів овець породи Rhön між 108 і 130 днями гестації (середній термін вагітності склав 124 ± 3 днів). Вагітних тварин було розподілено на 2 групи: 5 плодів, у яких ятрогенно викликано гостру гіпоксемію (експозиційна група), та 5 плодів, що знаходилися в стані нормоксемії (контрольна група).

Дослідження проводилося згідно з таким алгоритмом:

1. Премедикація тварин: 0,25 мг/кг ксилазіну вводилося внутрішньом'язево. Постановка постійного катетера до яремної вени, внутрішньовенне введення 1,0 г барбітурату з подальшою інтубацією. Катетеризація однієї з вушних артерій тварини (базовий забір крові для дослідження газового складу).
2. Ультразвукові вимірювання середньої швидкості кровотоку і діаметра судин в істмічній частині венозної протоки (ВП), розрахування об'ємної швидкості кровотоку.
3. Створення в експерименті моделі гострої гіпоксемії у II групі тварин (5 плодів овець). З метою розвитку материнської гіпоксемії рівень кисню у вентильованій газовій суміші був знижений. Артеріальне насичення киснем крові матері утримувалося на постійному рівні 75%, що контролювалося пульсоксиметром.
4. Проведення повторних ультразвукових вимірювань в умовах гострої гіпоксемії. Введення розчину ФДГ до катетера в яремній вені.

5. Вимірювання поглинання ФДГ у мозку, серці та печінці плода шляхом співставлення з середнім рівнем поглинання ФДГ у плацентах за допомогою позитронно-емісійної томографії (ПЕТ).
6. Проведення ехоскопічно-контрольованого кордоцентезу з метою визначення концентрації ФДГ та газового складу крові плода.
7. Вивчення впливу гострої гіпоксемії на фетоплацентарну перфузію (доплерографія вени пуповини).

Проведення ідентичних вимірювань виконувалося також у плодів без гіпоксемії (5 плодів).

Перед початком експерименту тваринам не давали їжу протягом 24 годин до початку кожної сесії ПЕТ, у той час як доступ до води був вільним. Утримання та виведення з експерименту тварин відповідало всім чинним правилам щодо догляду в умовах віварію Університетської клініки Університету Іоганна Гутенберга (м.Майнц, Німеччина).

Після проведеної премедикації (0,25 мг/кг ксилазіну внутрішньом'язево), внутрішньовенного введення 1,0 г барбітурату через зовнішній катетер у яремній вені та інтубації – вівцематки були переведені в положення лежачи на правому або лівому боці з метою запобігання стисненню нижньої порожнистої вени таким чином, щоб плоди знаходилися повністю в межах 18-ти сантиметрового осьового поля томографа.

Вівці були розміщені на грілці (39° C) весь час перебування під анестезією, щоб запобігти переохолодженню. Кожна тварина вентильовалася 1,0-1,5% ізофлураном у стандартній комбінації газу O² / N²O (2:1). Для набирання артеріальної крові під час ПЕТ була катетеризована одна з вушних артерій матері (рис. 3.1).



Рис. 3.1. Позиціонування тварини під час проведення експерименту

Для розвитку материнської гіпоксемії рівень кисню у вентиляваній газовій суміші був знижений. Артеріальне насичення киснем крові матері утримувалося на постійному рівні 75%, що контролювалося пульсоксиметром (Datex-Ohmeda 3770 пульсоксиметр, Фрайбург, Німеччина).

Ультразвукові вимірювання спочатку були проведені в умовах нормоксемії, а потім повторені в умовах гіпоксемії. Застосовано ультразвуковий прилад із системою кольорового доплерівського картування (GE LOGIQ 9, General Electric, США) з конвексним датчиком (7,5 МГц). Середня швидкість кровотоку і діаметр судин були визначені в істмічній частині венозної протоки (ВП), розраховано об'ємну швидкість кровотоку.

Проведено щонайменше три доплерівські вимірювання для обчислення середнього значення кожного параметра. Допплерографічні вимірювання проводилися з кутом інсонації 30°. Об'ємна швидкість кровотоку була отримана з урахуванням відповідного діаметра судини й інтенсивності середньої швидкості. Для оцінки фетоплацентарної перфузії був обраний прямий сегмент внутрішньочеревної частини вени пуповини плода (рис 3.2).

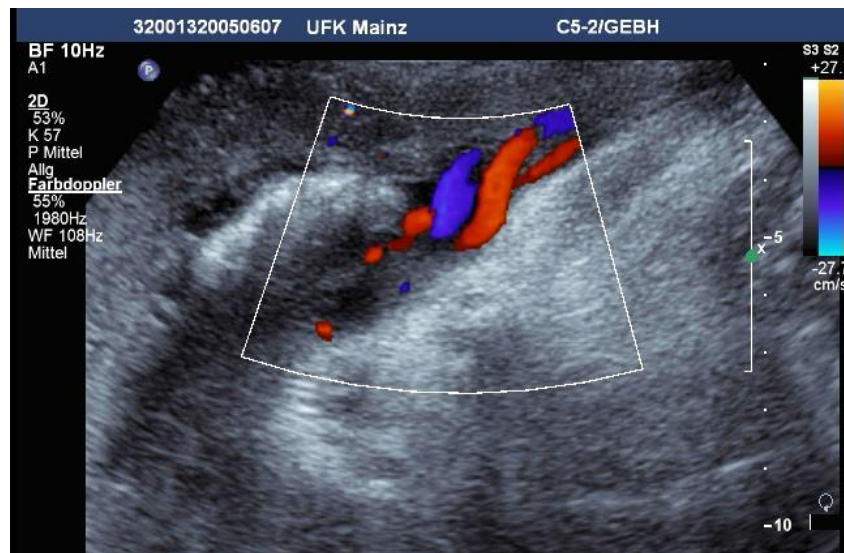


Рис 3.2. Допплерографічне картування судин пуповини плода вівці

Зразки крові відбиралися з яремної вени вручну один раз на 30 кадрів, здійснених КТ. Концентрації трейсерів у зразках крові визначалися за допомогою лічильника радіоактивності, який був перехресно калібрований із системою ПЕТ. Зразки крові плода було отримано за допомогою кордоцентезу, виконаного двічі під ультразвуковим контролем. У зразках крові плода було визначено рН, буферні основи і pO_2 до та під час гіпоксемії (рис.3.3).



Рис.3.3. Кордоцентез на тваринній моделі під контролем ехоскопії

Показники ФДГ-активності плаценти, головного мозку, серця та печінки плода розраховувалися після мануального розміщення досліджуваних об'ємів (ДО) на КТ-сканах. Подальші статичні зображення поглинання ФДГ формувалися шляхом підсумовування кадрів динамічної послідовності ПЕТ, які згідно з візуальною оцінкою не мали значного зсуву.

Коефіцієнти поглинання ФДГ були розраховані з використанням цих підсумованих зображень відносно середнього поглинання ФДГ у п'яти чітко

ідентифікованих плацентах, розташованих поблизу тіла плода, які не накладалися на інші ФДГ-поглинальні структури тварин.

Плацентами були обрані в якості опорної ділянки у зв'язку з високим рівнем поглинання ФДГ як в умовах нормоксемії, так і в умовах гіпоксемії. Візуальний огляд ПЕТ зображень, тобто візуальне порівняння поглинання ФДГ між плацентами і материнською фоновою активністю черевної порожнини, не виявив різниці між нормоксемічними та гіпоксемічними станами. КТ, ПЕТ та ПЕТ-КТ зображення органів плода і плацентом представлені на рисунку 3.4.

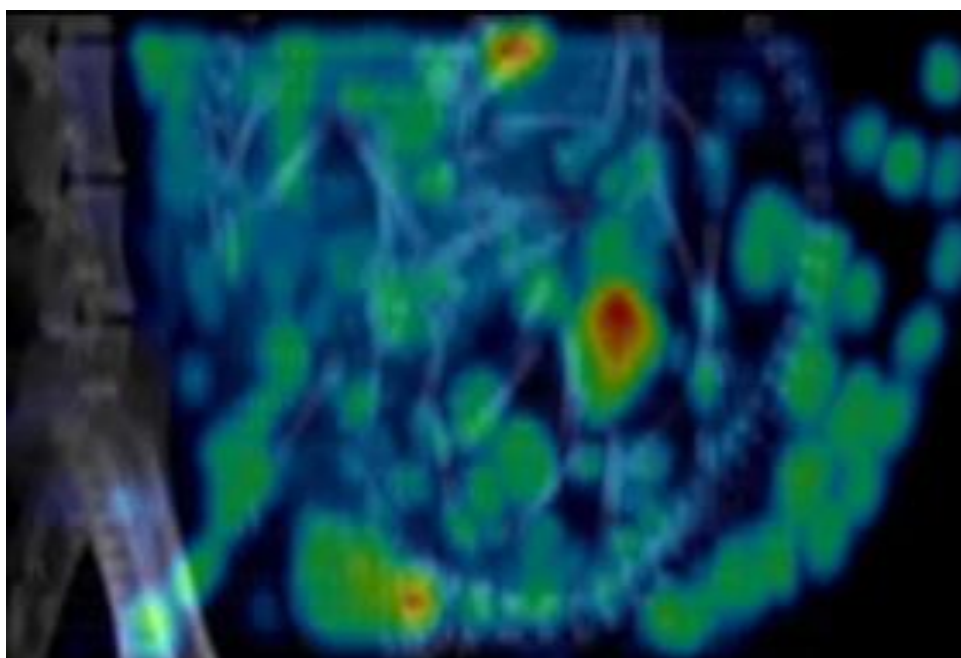


Рис. 3.4. ПЕТ-КТ сканування плода вівці у сагітальній площині після злиття зображень: мозок, хребет, печінка і множинні плаценти

Вітальні та доплерографічні параметри плода, а також коефіцієнти поглинання ФДГ при нормоксемії та в стані гострої гіпоксемії були порівняні за допомогою теста Mann-Whitney і тесту ANOVA.

3.1.2. Результати експерименту моделювання гострої гіпоксемії у плодів овець породи Rhön

Середні концентрації рівнів глюкози в крові плодів (визначення безпосередньо перед і одразу після проведення ПЕТ) склали $27,2 \pm 10,4$ мг/дл за нормоксемії ($n = 5$) та $26,9 \pm 8,4$ мг/дл при гострій гіпоксемії ($n = 5$) відповідно. Різниця не була статистично значущою ($p > 0,05$).

Рівень рН крові плода, концентрація буферних основ (БО) та парціальний тиск кисню (pO_2) були нижчими в гіпоксемічних плодів у порівнянні з нормоксемічними (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

**Середні значення показників газового складу крові
в нормоксемічних та гіпоксемічних плодів**

Параметр	Нормоксемія ($M \pm \sigma$, $n=5$)	Гіпоксемія ($M \pm \sigma$, $n=5$)	P Mann-Whitney
рН	7.27 ± 0.02	7.02 ± 0.02	0.012
БО (ммоль/л)	1.12 ± 1.9	-9.04 ± 6.35	0.003
pO_2 (mm Hg)	38.4 ± 19.2	16.1 ± 7.2	0.001

Фетоплацентарна перфузія була значуще нижчою в гіпоксемічних плодів у порівнянні з нормоксемічними: $235,5 \pm 168,5$ мл/хв та $414,5 \pm 112,3$ мл/хв відповідно ($p=0,034$). Венозна протока реагувала на гіпоксемію дилатацією (від $2,02 \pm 0,07$ мм при нормоксемії до $2,74 \pm 0,09$ мм при гіпоксемії). Об'ємне співвідношення крові, що протікає крізь венозну протоку та вену пуповини, було вищим у гіпоксемічних плодів у порівнянні з нормоксемічними: $21,5 \pm 2,41$ та $55,9 \pm 19,0$ % відповідно ($p = 0,001$).

Кровообіг у печінці плода був нижчим у гіпоксемічних плодів у порівнянні з нормоксемічними: $40,4 \pm 19,0$ % та $78,2 \pm 1,7$ % відповідно ($p = 0,0001$). Пульсаційний індекс (ПІ) в артеріях пуповини не був значуще збільшений при гіпоксемії ($1,16 \pm 0,14$ та $1,57 \pm 1,2$; $p = 0,07$) попри чітку тенденцію до зростання. ПІ у венозній протоці під час гострої гіпоксії не збільшувався ($p = 0,14$).

Криві часу активності, що відображають ФДГ при нормоксемії у крові матері, в органах плода та в плацентах, показані на рис. 3.5.

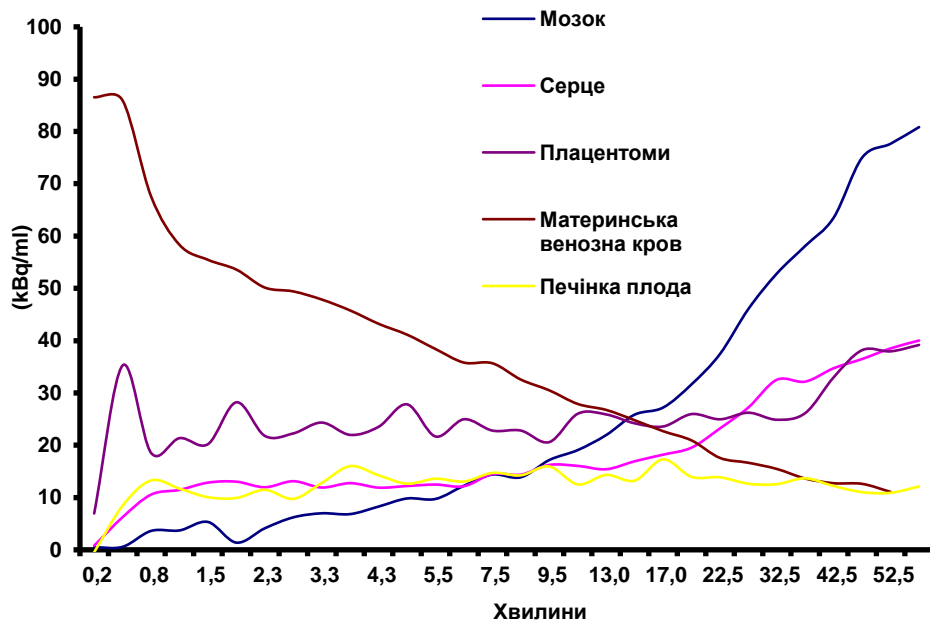


Рис. 3.5. Репрезентативний приклад кривих часу активності ФДГ при нормоксемічних умовах

Відносне поглинання ФДГ у мозку, серці та печінці плода при нормальних умовах ($n = 5$) та при гіпоксемії ($n = 5$) відображено на рис 3.6.

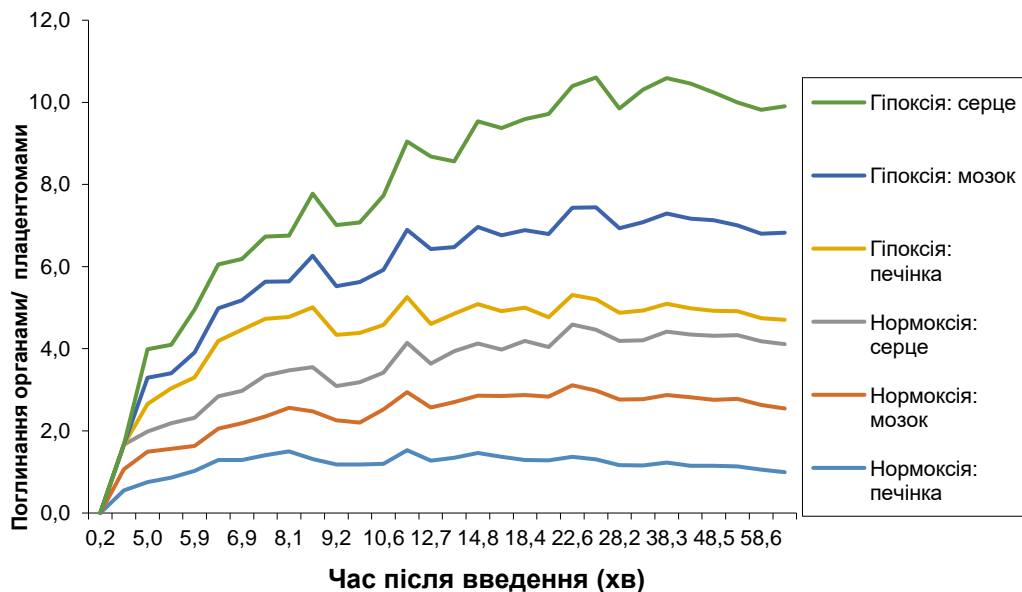


Рис. 3.6. Репрезентативний приклад поглинання глюкози (ФДГ) у мозку, серці та печінці плода під час нормоксемії та гострої гіпоксемії

У серці гіпоксемічних плодів відносно поглинання ФДГ було приблизно в 2,6 рази вище, у порівнянні з нормоксемічними ($p = 0,02$). На противагу цьому, мозок гіпоксемічних плодів не виявляв значуще більшого поглинання ФДГ у порівнянні з мозком нормоксемічних плодів ($p = 0,19$). Відносно поглинання ФДГ у печінці між двома групами також не відрізнялося ($p = 0,99$), незважаючи на зниження її перфузії згідно з доплерографією.

Таким чином, при проведенні експериментальних досліджень на плодах овець породи Rhon у стані гострої гіпоксемії виявлено, що загальна фетоплацентарна перфузія була значуще нижчою в гіпоксемічних плодів у порівнянні з нормоксемічними ($235,5 \pm 168,5$ мл/хв проти $414,5 \pm 112,3$ мл/хв відповідно), однак пульсаційний індекс в артерії пуповини значуще не відрізнявся ($1,16 \pm 0,14$ та $1,57 \pm 1,2$; $p = 0,07$). Отже, доплерографія артерій пуповини при гострій гіпоксемії не є надійним джерелом інформації про стан плода.

Незважаючи на те, що кровоплин у венозній протоці був інтенсивнішим у гіпоксемічних плодів, частка кровотоку з плаценти в печінку була зменшена наполовину (78,2% проти 40,4%). При цьому спостерігалось розширення венозної протоки ($2,02 \pm 0,07$ мм до $2,74 \pm 0,09$ мм при гіпоксемії). Можна гіпотезувати, що в такий спосіб відбувається нормалізація венозного кровотоку, що в свою чергу дає можливість забезпечити адекватне плацентарне кровопостачання і підтримувати кров'яний тиск у плацентах.

Попри описані зміни пульсаційний індекс у ВП під час гострої гіпоксемії не збільшувався ($p = 0,14$). Таким чином, доплерографія венозної протоки при гострій гіпоксемії не є надійним джерелом інформації про стан плода. Поглинання ФДГ в плаценті не було значуще змінене попри зниження фетоплацентарної перфузії. Ймовірно, у такий спосіб забезпечується виживання плода при короткотривалих стресових/гіпоксемічних ситуаціях.

Відносно поглинання ФДГ (поглинання ФДГ, поділене на середнє поглинання ФДГ у плацентах) істотно не відрізнялося в мозку та печінці плода

в гіпоксемічних і нормоксемічних умовах. Таким чином, дані органи не є «приоритетними» з точки зору компенсаторних реакцій плода в стані гострої гіпоксемії. У серці плода відносно поглинання ФДГ було приблизно в 2,6 рази вище в гіпоксемічних плодів у порівнянні з нормоксемічними ($p = 0,02$). Таким чином, можна гіпотезувати «приоритетність» даного органа в стані гострої гіпоксемії, що потенційно має перспективи в контексті оцінки його функції.

Результати експерименту можуть свідчити про те, що важка гостра гіпоксемія плода в овець при насиченні материнської крові киснем 75% призводить до швидких змін рН крові та концентрації буферних основ, зменшення фетоплацентарного і печінкового венозних кровотоків, без істотного зниження рівня надходження глюкози до цих органів (гемодинамічні зміни не корелюють з негайними метаболічними зрушеннями). Таким чином, можна гіпотезувати, що вивчення резистентності кровоплину в артеріях пуповини та венозній протоці не є надійним методом виключення ацидемії плода при гіпоксемії, що виникла гостро (без попередньої хронічної гіпоксемії). Оцінка характеристик серцевого ритму має найбільші перспективи згідно з результатами дослідження.

3.2.1. Підготовчий етап експерименту для вивчення метаболізму глюкози в умовах хронічної гіпоксемії на плодах овець породи Rhön

Для даного етапу експерименту залучено 11 плодів овець породи Rhön між 112 і 135 днями вагітності (гестаційний вік) 125 ± 4 дні ($M \pm \sigma$). В якості контролю застосовано 5 плодів із нормоксемічної групи I частини експерименту.

Для розвитку хронічної плодової гіпоксемії за 14 діб до очікуваного проведення ПЕТ-КТ вагітним тваринам виконувалася фетоскопічна лазерна коагуляція поверхневих судин котиледонів плаценти. Всі операції з фетоскопічної лазерної хірургії проводилися в операційній кімнаті в стерильних умовах та під загальною анестезією. Було застосовано фетоскоп діаметром 1,2 мм (11530AA) з вигнутим троакаром (11530 КБ) із двома робочими каналами (1,6

х 2,9 мм, площа секції: 3,34 мм², Karl Storz, Тюттлінген, Німеччина). Судинна мапа на поверхні котиледонів ретельно вивчалася з метою виявлення судин, придатних для коагуляції (в середньому до 30% поверхневої судинної мережі).

Для коагуляції використано лазерний прилад (Medilas Fibertom 8100, Dornier MedTech, Wessling, Німеччина) з потужністю 50-60 Вт, лазерні провідники діаметром 0,7 мм. Після проведення коагуляції стан плодів вивчався 1 раз на 3-4 доби за допомогою УЗД (рис 3.7).



Рис 3.7. Фетоскопічна коагуляція поверхневих судин котиледонів

У решті підготовчих та виконавчих аспектів (догляд, анестезія, технічний супровід, статистична обробка результатів) дана частина експерименту не відрізнялася від моделювання гострої гіпоксемії (підрозділ 3.1.1).

3.2.2. Результати експерименту на плодах овець для моделювання хронічної гіпоксемії

Три плоди померли протягом 1 тижня від декомпенсації хронічної гіпоксемії унаслідок перекриття принципівих судин (рис 3.8). Ці випадки не були включені до даного аналізу.



Рис. 3.8. Велика ділянка коагуляції судин внаслідок дії лазеру

Рівень рН крові в середньому був нижчим у гіпоксемічних плодів у порівнянні з нормоксемічними, однак, ці відмінності не були статистично значущими (табл. 3.2). Виявлено вірогідні зміни в парціальному тиску кисню і концентрації буферних основ (БО) зі зміщенням у бік дефіциту під час гіпоксемії.

Пульсаційний індекс в артеріях пуповини був значуще збільшений при гіпоксемії ($1,06 \pm 0,18$ та $1,67 \pm 0,12$, $p=0,018$). ПІ у венозній протоці під час хронічної гіпоксемії мав тенденцію до підвищеного ($0,62 \pm 0,25$), однак достовірно не відрізнявся від ПІ нормоксемічних плодів ($p=0,41 \pm 0,2$).

Таблиця 3.2

**Середні значення показників газового складу крові
в нормоксемічних та гіпоксемічних плодів**

Параметр	Нормоксемія ($M \pm \sigma$, $n=5$)	Гіпоксемія ($M \pm \sigma$, $n=8$)	P Mann-Whitney
pH	$7,27 \pm 0,1$	$7,19 \pm 0,24$	0,702
БО (ммоль/л)	$1,03 \pm 2,5$	$-6,75 \pm 2,42$	0,049
pO ₂ (mm Hg)	$40,4 \pm 14,1$	$22,2 \pm 9,3$	0,004

У мозкових структурах гіпоксемічних плодів відносно поглинання ФДГ було приблизно в 3,8 рази вищим ($0,019 \pm 0,005$) у порівнянні з нормоксемічними ($0,005 \pm 0,002$; $p = 0,02$). На противагу цьому, серце та печінка гіпоксемічних плодів не проявляли значущих змін у поглинанні ФДГ в порівнянні з відповідними органами нормоксемічних плодів.

Таким чином, при проведенні експериментальних досліджень на плодах овець породи Rhön у стані хронічної гіпоксемії виявлено, що зниження плацентарної перфузії призвело до значущого дефіциту буферних основ та зменшення напруги кисню в плодів, у той час як достовірного зниження рН пуповинної крові плода не відбулося. Таким чином, можна гіпотезувати щодо наявності більш високої толерантності плодів до хронічної гіпоксемії у порів-

нянні з гострою гіпоксемією, де час настання ацидемії після реалізації гіпоксичного механізму був відносно швидким. Відмічено значуще підвищення резистентності в артеріях пуповини та тенденція до збільшення опору в венозній протоці. У той час, як поглинання ФДГ в плаценті не було достовірно змінено. Відносне поглинання ФДГ істотно не відрізнялося в серці та печінці плода в гіпоксемічних і нормоксемічних умовах. Водночас, у мозкових структурах плода виявилося майже чотириразове збільшення відносного поглинання ФДГ, індуковане хронічною гіпоксемією.

На нашу думку, збільшення поглинання глюкози в мозку плода, пов'язане з важливістю централізації кровообігу при хронічній гіпоксемії – ідентичне тій, яку ми спостерігаємо в плодів із ранньою реалізацією затримки росту плодів людини. Результати експерименту можуть свідчити про те, що хронічна гіпоксемія плода в овець призводить до зменшення пуповинного і дуктального кровотоку, а також ймовірної централізації кровообігу без істотного зниження рівня надходження глюкози до печінки та серця. Зменшення насичення киснем крові плода та дефіцит буферних основ не призводить до значущої зміни її кислотності. Таким чином, моніторинг резистентності венозної протоки та артерій пуповини є перспективним напрямком для оцінки стану плода при хронічній гіпоксемії.

3.3 Обґрунтування напрямків пошуку нових критеріїв моніторингу стану плода

Оптимізація антенатального спостереження прямує шляхом заміни малоінформативних та неадекватних ситуації методів на більш ефективні і відповідні чинним обставинам та індивідуальним аспектам стану матері та плода. Тобто сукупна оцінка отриманої інформації повинна мати системний, комплексний і динамічний характер, який враховує індивідуальні особливості перебігу кожної конкретної вагітності.

В експериментальному дослідженні вивчення процесів поглинання радіофармпрепарату глюкози під час гострої гіпоксемії плода були виявлені такі

тенденції: на відміну від головного мозку та печінки, в серці плода спостерігалось майже триразове збільшення відносного поглинання глюкози. Ця знахідка передбачає прискорення локального анаеробного гліколізу під час гострої гіпоксемії. Поглинання ФДГ в плаценті не було значуще зміненим, попри зниження загальної плацентарної перфузії. Воно також істотно не відрізнялося в мозку та печінці плода в гіпоксемічних і нормоксемічних умовах. Незважаючи на те, що кровоплин у венозній протоці в уражених плодів був вищим, частка кровотоку з плаценти в печінку була зменшена наполовину (79,5% проти 41%). Таким чином, нами було підтверджено в експерименті, що вивчення кардіальних реакцій та плацентарної перфузії є пріоритетними напрямками в дослідженні стану плодів із гострою гіпоксемією на відміну від резистентності в артеріях пуповини та венозній протоці.

При хронічній гіпоксемії зниження плацентарної перфузії призвело до значущого дефіциту буферних основ та зменшення напруги кисню, але достовірного зниження рН пуповинної крові плода не відбулося. Відмічено значуще підвищення резистентності в артеріях пуповини та тенденцію до збільшення опору в венозній протоці досліджуваних плодів. На відміну від серця та печінки у мозкових структурах плода виявилось майже чотириразове збільшення відносного поглинання ФДГ, індуковане хронічною гіпоксією (рис. 3.9).

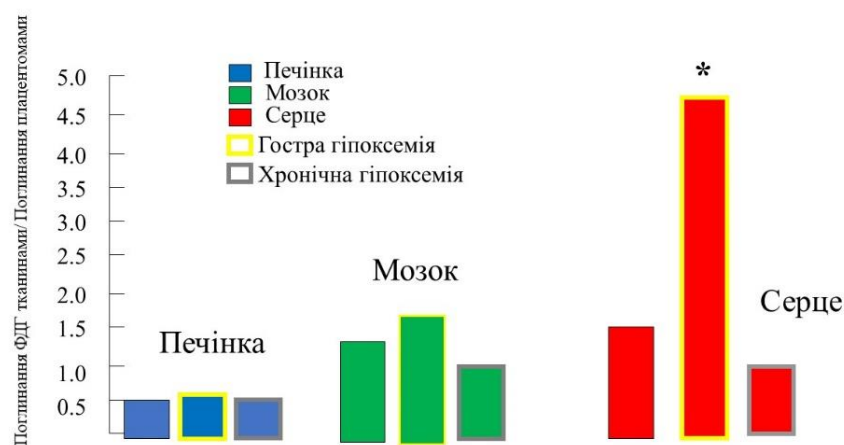


Рис. 3.9. Поглинання ФДГ органами плода при різних типах гіпоксемії

На нашу думку, збільшення поглинання глюкози мозком плода, пов'язане з важливістю централізації кровообігу при хронічній гіпоксемії, ідентичній тій, яка спостерігається в плодів із ранньою реалізацією затримки росту плодів людини. Таким чином, у ході експерименту виявлено, що вивчення резистентності в артеріях пуповини та веноній протоці матимуть найбільшу перспективу при хронічній гіпоксемії на відміну від оцінки кровоплину мозкових структур, де матимуть місце ранні компенсаторні прояви, котрі не корелюватимуть з тяжкістю гіпоксемії та ризиком ацидемії плода.

Таким чином, застосування комбінованих критеріїв оцінки стану плода здатне більш адекватно відображати внутрішньоутробний стан за рахунок потужніших кореляційних зв'язків із кислотно-лужним балансом крові плода. На нашу думку, нові критерії повинні: враховувати циркуляторні та метаболічні особливості гострої та хронічної гіпоксемії; містити параметр венонного кровоплину плода (для хронічної гіпоксемії); містити параметр плацентарного кровоплину плода (для гострої гіпоксемії); включати достатньо чутливий та специфічний параметр серцевого ритму плода (для обох типів гіпоксемії); бути простим та доступним для застосування в клінічній практиці; бути мінімально операторозалежним для легшої уніфікації.

Короткострокова варіабельність (STV) є операторонезалежним комп'ютеризованим КТГ-параметром, що використовується згідно з результатами дослідження TRUFFLE для моніторингу плодів із ранньою затримкою росту [171]. Даний параметр корелює з ацидемією плода і, на нашу думку, оптимально підходить для мультипараметричної моделі як кількісний критерій, що описує ступінь виснаження міокарда та провідної системи серця плода. У якості оцінки венонного кровотоку найбільш вивченою та значущою судиною, зокрема в умовах хронічної гіпоксемії, залишається венонна протока. Для можливості оцінки індексу при двофазній спектральній кривій вважаємо за доцільне використовувати пульсаційний індекс.

Зміни у венозній протоці є доволі пізньою і нераціональною ознакою для оцінки гострої гіпоксемії, тому для такого сценарію вважаємо за доцільне застосування пульсаційного індексу в маткових артеріях як показник адекватності плацентарного кровоплину.

Пропонуємо ідентифікувати критерій як «кардіоваскулярний індекс» (КВІ) і застосовувати такі обчислювальні формули:

$$\text{КВІ}_x = \text{STV} / \text{PI (ВП)} \text{ для хронічної гіпоксемії (3.1)}$$

$$\text{КВІ}_{\text{ГМА}} = \text{STV} / \text{PI (МА)} \text{ для гострої гіпоксемії (3.2).}$$

Враховуючи факт, що доплерографія артерій пуповини є часто більш доступним методом, ніж доплерографія маткових судин, а також тенденції підвищення резистентності у плодово-плацентарному кровоплині під час гострої гіпоксемії в експериментальному дослідженні, що, однак, не продемонструвала статистичної значущості, вважаємо за доцільне дослідити альтернативний варіант індексу з використанням ПІ в артеріях пуповини:

$$\text{КВІ}_{\text{ГАП}} = \text{STV} / \text{PI (МА)} \text{ для гострої гіпоксемії (3.3).}$$

Окрім того, вважаємо за доцільне розглянути показник, що міг би об'єднати церебральний, плодовий і плацентарний кровоплини. З цієї метою пропонуємо дослідити зв'язок між співвідношенням ПІ у СМА, артеріях пуповини та середнім пульсаційним індексом у маткових артеріях. Пропонуємо ідентифікувати критерій як «церебро-плацентарно-матковий індекс» (ЦПМІ) і застосовувати таку обчислювальну формулу (з середніми значеннями пульсаційного індексу):

$$\text{ЦПМІ} = \text{PI (СМА)} / \text{PI (АП)} / \text{PI (МА)} \quad (3.4)$$

Дослідження раціональності використання цих показників було проведено в ретроспективному когортному дослідженні. Індокси, що продемонстрували кореляцію з негативними перинатальними наслідками, включено до мультифакторної моделі з подальшою верифікацією ефективності у проспективному когортному дослідженні.

Таким чином в ході дослідження з'ясовано, що комбіновані критерії моніторингу стану плода мають значні перспективи, оскільки дозволяють описувати одночасні процеси в різних органах та системах, що може дозволити виявляти невідворотні зміни раніше, ніж вивчення окремих показників. Кардіоваскулярні співвідношення з використанням короткострокової варіабельності (STV) та пульсаційних індексів у венозній протоці, маткових артеріях, артеріях пуповини чи інших судинах плода є патогенетично обґрунтованими критеріями моніторингу в групі високого перинатального ризику і потребують клінічних досліджень з метою вивчення їхньої ролі в зменшенні негативних перинатальних наслідків.

Отримані результати викладені у таких публікаціях:

1. Ошовський ВІ. Особливості поглинання глюкози в тканинах плода при гострій гіпоксії. Вісник ВНМУ імені М.І. Пирогова. 2017; 21(1):247–52.
2. Ошовський ВІ. Особливості поглинання глюкози в тканинах плода при хронічній гіпоксії. Вісник ВНМУ імені М.І. Пирогова. 2018;22(1):29–32.
3. Ошовський ВІ. Шляхи оптимізації моніторингу хронічної та гострої гіпоксемії плода: чи можливий поступ? Здоровье женщины. 2018;10(136):48–50.

РОЗДІЛ 4.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ХАРАКТЕРИСТИК ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ ВНУТРІШНЬОУТРОБНИХ ВТРУЧАНЬ ТА РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ ЗАПРОПОНОВАНИХ ЗМІН

4.1. Експериментальне обґрунтування можливості та доцільності зменшення діаметру фетоскопічного інструментарію

Чисельні дослідження порівняння результатів інвазивних пренатальних процедур, проведених інструментами різного діаметра, не виявили значущої різниці в перинатальних наслідках [114, 243]. Однак, слід відмітити, що порівняння відбувалося переважно між об'єктами відносно співставними за діаметром (наприклад, голки для амніоцентезу діаметром 20 G і 22 G). Окрім того, тривалість інвазивних процедур у таких дослідженнях була незначною (2-3 хвилини, необхідні для проведення амніоцентезу).

На нашу думку, саме зменшення розмірів отвору в амніотичних мембранах під час фетоскопії може бути ефективним методом профілактики передчасного розриву плодових оболонок після інвазивних втручань, а отже мати позитивний вплив на стан здоров'я новонароджених. З іншого боку, застосування оптики іншого типу та меншого діаметра потенційно обмежує візуалізацію операційного поля, що є серйозною перешкодою для якості процедури на етапі відсутності завершеної кривої навчання.

З технічної точки зору, заміна лінзового фетоскопа діаметром 2 мм на волоконну оптику 1,0 / 1,2 мм повинна, принаймні інтуїтивно, погіршити якість та зменшити площу зображення, отриманого з камери. Ми спробували перевірити цю гіпотезу і порівняти зображення, отримані різною оптикою в рідкому середовищі (амніотична рідина III триместру вагітності) та в повітрі, застосовуючи оптики різного діаметра (рис. 4.1).

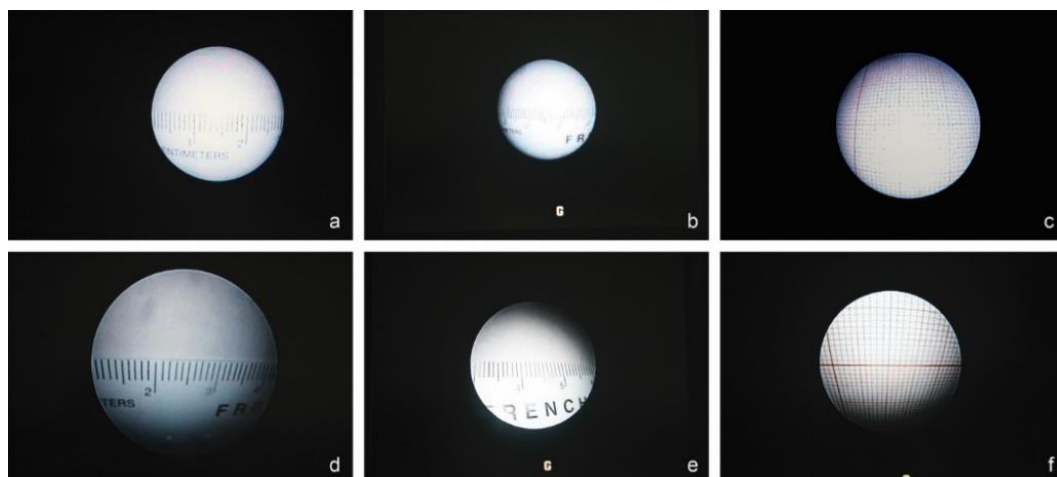


Рис. 4.1. А – оптика 1 мм без троакара, б – у троакарі, с – у троакарі на міліметровому папері; d – оптика 2 мм без троакара, е – у троакарі, f – у троакарі на міліметровому папері.

Порівняння зображень в амніотичній рідині та в повітрі показало, що зони візуалізації є практично однаковими. Наприклад, зона візуалізації на відстані 2 см до об'єкту становить $706,5 \text{ мм}^2$ для обох типів оптики (без троакарів), незважаючи на те, що світлова пляма від лінзової оптики була візуально більшою (рис. 4.2).

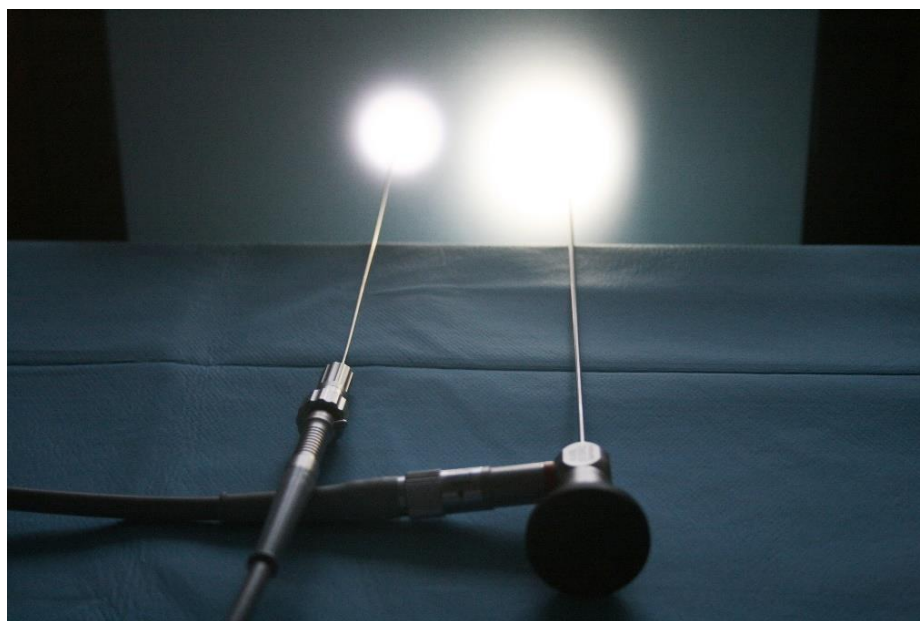


Рис. 4.2. Порівняння світлових плям оптик діаметрами 1 мм та 2 мм

Зменшення якості зображення, отриманого з фетоскопа діаметром 1,0 мм, у порівнянні з інструментом діаметром 2 мм було очікуваним (рис. 4.1). На нашу думку, погіршення було пов'язане з різними принципами отримання зображення (лінза vs фіброволокна), однак це виявилось не єдиною причиною. Було відмічено, що гнучкі троакари (діаметром 7-8 F), які застосовуються з оптикою діаметром 1,0 / 1,2 мм, можуть призводити до зменшення та усічення зображення у випадку кутового спостереження за досліджуваною зоною або навіть найменшого зміщення оптичного пристрою в троакарі (Рис 4.3).



Рис. 4.3. Зміщення світлової плями під різними кутами в гнучкій оптиці

Окрім того, зазначено, що у випадках, коли сила світла не була добре відрегульована (наприклад, інтенсивність була надмірною), з'являлася значна "сліпа зона" в центрі зображення, яку не можна побачити під час роботи в амніотичній рідині через властивості рідкого середовища. Таке часткове «осліплення» може стати значною перешкодою для оператора-початківця.

На наступному етапі нами проведено спробу вивчення розмірів отворів, що залишає троакар фетоскопа в амніотичних оболонках. Однак, на експериментальній моделі встановлено, що розміри дефекту значно перевищують первинний отвір, а геометрична форма значуще залежить від кута проколювання, інтенсивності та амплітудності маніпуляції інструментом та інших факторів, що унеможливають адекватну оцінку очікуваної площі ураження (Рис. 4.4).

Враховуючи вищезазначене, нами проведено вивчення отворів на статичних моделях (пластичний матеріал для ліплення) з метою оцінки розмірів первинного дефекту від використання троакарів різного діаметра.

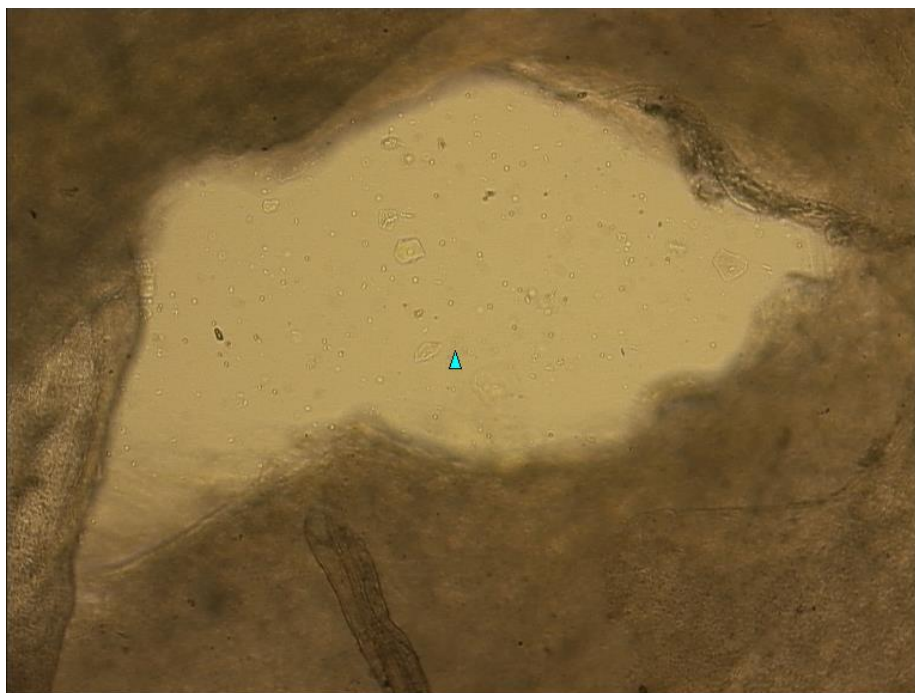


Рис.4.4. Форма дефекту після використання троакара фетоскопа (1 мм).

Продемонстровано, що очікуваний (мінімальний) розмір отвору в амніотичній оболонці від троакара 11510KD для фетоскопа діаметром 1 мм складає 2,65 мм², а від троакара 2661UF для оптики 2 мм - 11,27 мм² (рис. 4.5)

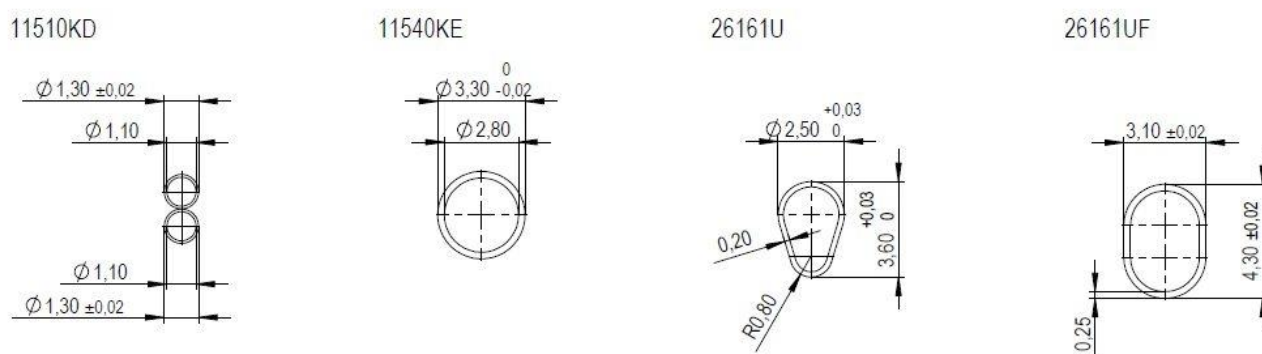


Рис. 4.5. Порівняння площі перерізів троакарів найпоширенішого фетоскопічного інструментарію

Збільшення діаметру оптики автоматично веде до непропорційно більшого зростання діаметру необхідного троакара, а отже збільшення розмірів дефекту в амніотичних мембранах. Ця різниця здається нам суттєвою в контексті потенційного ступеня травматизації плодових оболонок (рис 4.6).

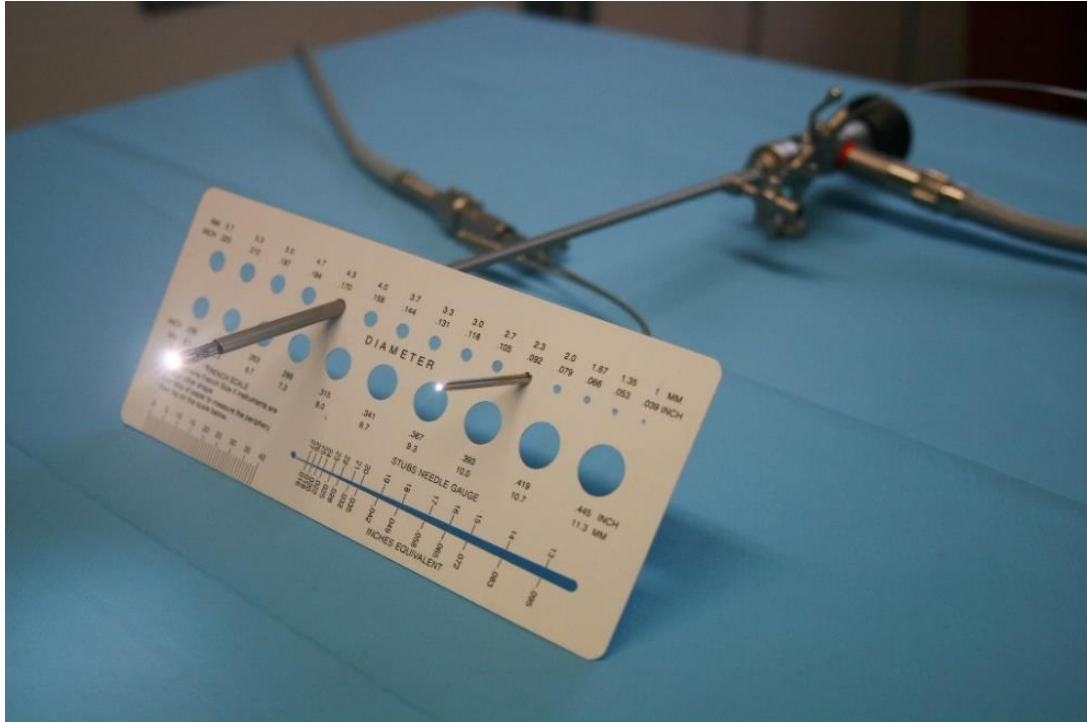


Рис 4.6. Порівняння зовнішнього перерізу троакарів для фетоскопів з діаметрами 1 мм та 2 мм

Варто також зазначити, що наявні 8-формні гнучкі троакари (діаметром 7/8 F, приміром 11510KD на рис. 4.5) не ідеально задовольняють потреби оператора через можливість витікання амніотичної рідини в порожнину очеревини по бічних заглибинах.

Аналогічно можна передбачити потрапляння крові з тканин матки та черевної стінки в амніотичну порожнину. Якщо подібні ситуації трапляються під час втручання, це може призвести до суттєвого зниження прозорості навколоплодової рідини, що, вірогідно, призведе до збільшення тривалості втручання та значної кількості технічних перешкод будь-якої процедури.

Згідно з даними літератури, амніотичні мембрани мають дуже слабкі відновлювальні здібності [113, 279]. Ймовірно, існує певний біологічний захисний механізм, забезпечений еволюційним процесом, який спрямовано на запобігання смерті вагітної внаслідок розвитку стрімкого хоріоамніоніту після загоювання пошкоджених фетальних мембран у випадку потрапляння інфекційного агенту до амніотичної порожнини.

Безумовно, розроблення нових стратегій, що дозволяють стимулювати герметизацію або спонтанні механізми репарації плодових мембран, є вкрай важливим. Однак, до тих пір, поки ефективні методики відсутні, існує необхідність починати з простих речей, спрямованих на підвищення безпеки фетоскопічних втручань.

Даний експеримент показав, що застосування фіброволоконної оптики у випадках, коли це технічно припустимо, є потенційно корисною інновацією, яка здатна зменшити розмір дефекту амніотичних оболонок, однак метод вимагає ретельного налаштування технічних параметрів.

Сформульовано такі проміжні висновки: використання ультратонких фетоскопів є перспективним напрямком у медицині плода, оскільки, не зважаючи на відносно гіршу якість зображення, площа візуалізації операційного поля є ідентичною; площа дефекту амніотичних оболонок є суттєво меншою при застосуванні фіброволоконної оптики діаметром 1 мм у порівнянні з лінзовою діаметром 2 мм за рахунок зменшення площі перерізу зовнішніх троакарів; правильне співставлення поверхонь фетоскопа та троакарів, а також налаштування сили світлового пучка дозволяє попередити негативні оптичні ефекти.

4.2. Клінічне застосування фіброволоконного фетоскопа при лікуванні синдрому міжблизнюкового перетікання

За вказаний час лазерну коагуляцію плацентарних анастомозів виконано у 77 пацієнток. Вагітні були розподілені до однієї з двох груп в залежності від типу застосованої оптики. До групи, де використовували лінзову оптику,

увійшло 53 особи; до групи, де використано фіброволоконну технологію, – 24 вагітні. Пацієнтки в обох групах були зіставними за віком, ІМТ, репродуктивним та гінекологічним анамнезом.

Середній вік гестації на момент втручання становив $147,35 \pm 12,98$ днів (І група, лінзова оптика діаметром 2 мм) та $140,47 \pm 16,38$ днів (ІІ група, фіброволоконна оптика діаметром 1,0 / 1,2 мм) ($p > 0,05$). Більшість випадків фето-фетального трансфузійного синдрому були на ІІ або ІІІ стадії за Quintero.

У групі, в якій використовувалася тонша оптика, в середньому були більш глибокі зміни відповідно до цієї класифікації ($p = 0,001$). Цей факт пояснюється тим, що протягом 2010-2012 років у Центрі фетальної та мікроінвазивної хірургії на базі Університетської клініки Університету Йогана Гутенберга (м.Майнц, Німеччина) виконувалися операції пацієнткам, що звернулися по допомогу з інших країн, іноді після несвоєчасної діагностики або неадекватного супроводу.

Під час втручання у всіх випадках (77) використовувалася техніка послідовної селективної коагуляції судинних анастомозів плаценти. В усіх випадках первинна мета внутрішньоутробної операції (перекриття 100% поверхневих анастомозів плаценти, доступних візуалізації, була досягнута). Час, необхідний для втручання з використанням оптики діаметром 1,0 / 1,2 мм, був значуще довшим і в середньому складав на 11 хвилин більше, ніж при застосуванні лінзової оптики діаметром 2 мм ($p = 0.032$). Основні дані підсумовані в таблиці 4.1.

Різниця в дренажному об'ємі амніотичної рідини в ІІ групі також пояснювалася тим, що 9 жінок прибули з-поза меж Німеччини для лікування за наявності розлогих клінічних проявів ІІІ стадії ФФТС, де попередньо отримували серійні амніотренажі. Крім того, враховуючи 8-подібну форму троакара для тонкої оптики, котра може спровокувати додатковий витік амніотичної рідини до черевної порожнини, дренавання багатоводдя проводилося більш інтенсивно.

Таблиця 4.1

Характеристики інструментарію та процедур у порівнюваних групах

Параметр	М ± σ		М ± σ		P value
	2,0 мм, (n = 53)		1,0/1,2 мм, (n = 24)		
Висота троакара	3,6 мм	4,3 мм	2,6 мм	2,9 мм	
Ширина троакара	2,5 мм	3,1 мм	1,3 мм	1,6 мм	
Вік (роки)	30,51 ± 4,5		30,11 ± 3,92		н/з
Гестаційний вік при КПА (дні)	147,35 ± 12,98		140,48 ± 16,38		н/з
Очікувана маса реципієнта (г)	461,57 ± 164,40		519,02 ± 208,57		н/з
Очікувана маса донора (г)	344,92 ± 118,81		332,11 ± 128,92		н/з
PI a,umbilicalis (реципієнт)	1,32 ± 0,52		1,48 ± 0,51		н/з
PI a,umbilicalis (донор)	1,65 ± 0,84		1,74 ± 0,58		н/з
Об'єм дренажної рідини (мл)	2425,53 ± 1241,86		1441,18 ± 684,70		н/з
Тривалість операції (хв)	28,09 ± 12,46		39,80 ± 14,67		н/з
Кількість енергії (дж)	7926,93 ± 5154,32		8011,18 ± 5890,72		н/з
Кількість анастомозів (разом)	10,50 ± 4,62		10,95 ± 4,16		н/з
Кількість анастомозів (донор>реципієнт)	7,21 ± 4,20		8,56 ± 3,98		н/з
Кількість анастомозів (реципієнт>донор)	2,58 ± 1,76		2,40 ± 3,40		н/з
Кількість анастомозів (невизначених)	1,00 ± 0,00		1,67 ± 0,52		н/з

Примітки: н/з – незначущі відмінності

Ускладнень, пов'язаних з розривом амніотичних оболонок або відшаруванням плаценти, не спостерігалось в обох групах. Ми не спостерігали жодного випадку послідовності анемії-поліцитемії або рецидиву ФФТС. Така інформація також була відсутня на етапі отримання зворотного зв'язку від лікарів, котрі скеровували пацієнтку на лікування та продовжували супровід вагітності за місцем проживання.

Основним ускладненням у післяопераційному періоді був абдомінальний біль у ділянці рани протягом перших 24 годин. Припускаємо, що цей біль пов'язаний з певною кількістю амніотичної рідини, яка могла б витекти до черевної порожнини через згадану раніше специфічну форму троакара для застосування з фіброволоконною оптикою. В усіх випадках можна було досить швидко усунути біль, заохочуючи ранню активність пацієнтки, регулярну зміну положення тіла або одну дозу неопіоїдного анальгетику.

Вживаність у групі застосування класичного фетоскопа діаметром 2 мм для лазерної коагуляції плацентарних анастомозів при фето-фетальному трансфузійному синдромі складала 94,4% (n = 50). Вживаність у групі застосування фіброволоконної оптики діаметром 1/1,2 мм з гнучким троакаром для ЛКПА при ФФТС одного плода складала 100% (n = 24). Вживання для обох плодів становило 75,5% в I групі (n = 40) та 83,3% (n = 20) у II групі. (рис. 4.7).

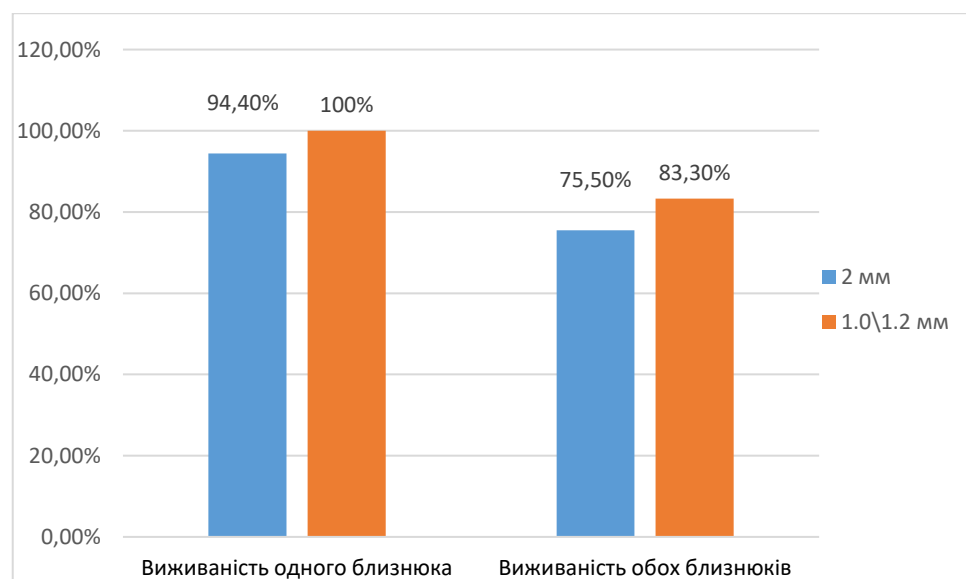


Рис.4.7. Порівняння виживаності при застосуванні лінзового та фіброволоконного фетоскопів малого діаметру

Незважаючи на те, що група, в якій використовувалася тонша оптика, мала первинно більш глибокі зміни за ступенями Quintero, тривалість вагітності та оцінки за Апгар на першій хвилині життя у плода-донора значуще відрізнялися та мали позитивні тенденції. Середні значення балів оцінки за Апгар між донорами та реципієнтами суттєво не відрізнялися (таблиця 4.2).

Таблиця 4.2

Неонатальні результати після лазерної коагуляції анастомозів

Параметр	Mean \pm SD	Mean \pm SD	P value
	2,0 мм (n = 53)	1,0/1,2 мм (n = 24)	
Гестаційний вік при народженні (дні)	226,53 \pm 28,06	247,79 \pm 17,37	0,0045
Оцінка Апгар реципієнта (I хвилина)	7,52 \pm 1,85	7,88 \pm 1,17	н/з
Оцінка Апгар реципієнта (V хвилина)	8,56 \pm 1,38	8,77 \pm 1,47	н/з
Оцінка Апгар донора (I хвилина)	6,25 \pm 2,51	7,87 \pm 1,41	0,023
Оцінка Апгар донора (V хвилина)	8,05 \pm 1,73	8,72 \pm 1,20	н/з
Маса реципієнта (г)	1845,00 \pm 670,9	2233,95 \pm 640,2	0,005
Маса донора (г)	1638,81 \pm 711,03	1991,76 \pm 787,2	н/з

Примітки: н/з – незначущі відмінності

Таким чином, у даному ретроспективному когортному дослідженні було продемонстровано можливість досягнення позитивної динаміки виживання після проведеної лазерної коагуляції плацентарних анастомозів при фето-фетальному трасфузійному синдромі, використовуючи оптику меншого діаметру: принаймні один плід виживав у 100% випадків (у порівнянні з 94,4% у групі

лінзової оптики). Обидві дитини вижили у 83,3% випадків (порівняно з 75,5% у групі лінзової оптики). Окрім того, продемонстровано значуще збільшення тривалості вагітності та покращення стану новонародженого за Апгар на 1-ій хвилині життя у групі фіброволоконної оптики, попри збільшення тривалості оперативного внутрішньоутробного втручання.

4.3. Експериментальне обґрунтування можливості і доцільності зменшення діаметру пункційної голки для пренатальних інвазивних втручань

Пункція амніотичної порожнини в II триместрі є відносно безпечним методом, що було продемонстровано в багатьох попередніх дослідженнях. Втім, за даними літератури, переривання вагітності після інвазивної процедури становлять від 1% до 0,06% [112, 113]. Протягом тривалого часу проводився пошук оптимального діаметра голки, який би дозволив зменшити травмування амніотичних оболонок. Незважаючи на те, що розмір інструмента, схоже, відіграє провідну роль у формуванні ризику втрати вагітності, продемонстровано суттєвий вплив інших факторів, таких як: трансплацентарне введення голки, кут введення, численні проколювання, аномалії розвитку плода, досвід і спеціалізація лікаря [138, 195].

У 2010 році Tchirikov M. et al. опублікували результати експериментального *in vitro* порівняння застосування голок для амніоцентезу діаметром 22G та 29G, довівши перспективність даного напрямку для подальшого вивчення [271]. Зокрема, продемонстровано значущу різницю в розмірах отвору амніотичних мембран та інтенсивності «підтікання» ділянки проколювання на користь ультратонкої голки [271, 272].

В описаній методиці використано кут входження до амніотичної порожнини, що складає 45°, котрий є ідеальним з точки зору потенційного перекриття амніальної та хоріальної пластинок за рахунок сил внутрішнього натягу в ділянці ятрогенного дефекту з формуванням «дуплікатури». Наявність такого

перекриття забезпечує кращу герметичність амніотичної порожнини, ніж повне зяяння отвору, здатного поширюватися з часом та потенційно ставати входними воротами для висхідної чи гематогенної інфекції. У нашій роботі ми отримали підтвердження цього спостереження (рис 4.8).

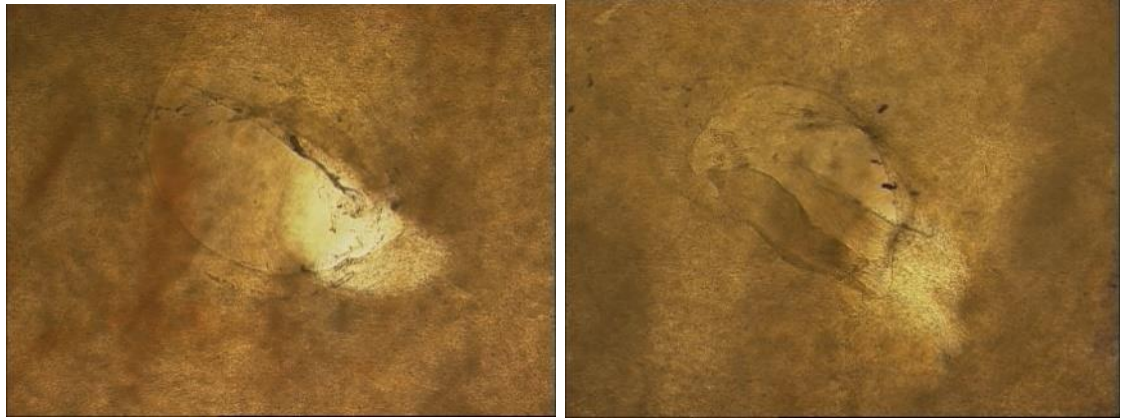


Рис 4.8. «Міграція» внутрішньоболонкових пластинок амніотичних мембран. Зб.×20.

У ході роботи нами проведено спробу експериментального тестування можливості й доцільності входження до амніотичної порожнини під більшими кутами, оскільки кут 45° , попри максимальні переваги, часто є недосяжним у зв'язку з антропометричними даними пацієнтки, особливостями вагітної матки, розташуванням плаценти та плодових структур.

При проколюванні оболонок під кутом 90° (або в проміжку 70° - 90°), незалежно від діаметра голки, повного нашарування не відбувалося (рис. 4.9).

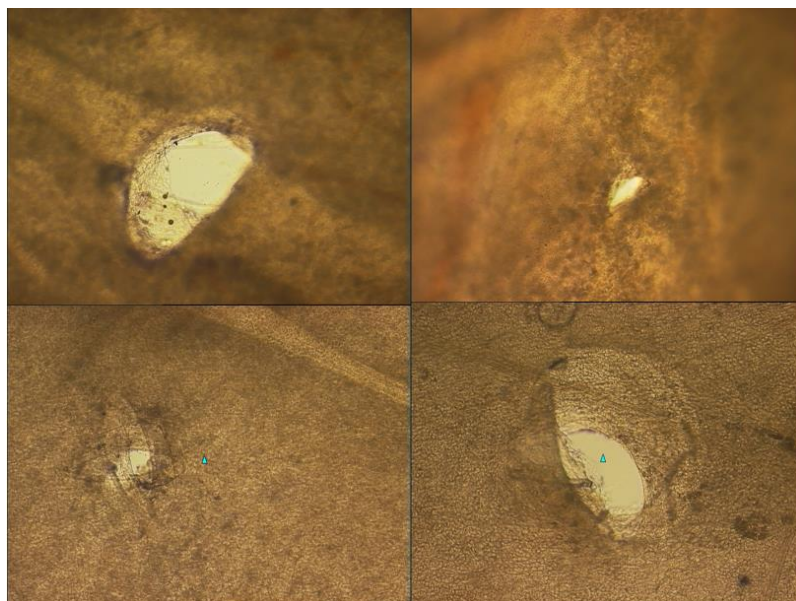


Рис. 4.9. Отвори після застосування голок під кутом 90° . Зб.×20.

При проколюванні оболонок під кутом 45° через короткий час після вилучення голок 24G, 26G, 29G спостерігалось повне нашарування амніотичної і хоріонічної оболонок. Після застосування голки діаметром 22G також мали місце схожі тенденції, але меншою мірою в зв'язку з більшим розміром отвору. Попри зменшення зяяння протягом 1 хвилини повного перекриття пластинок не відбувалося (рис 4.10).

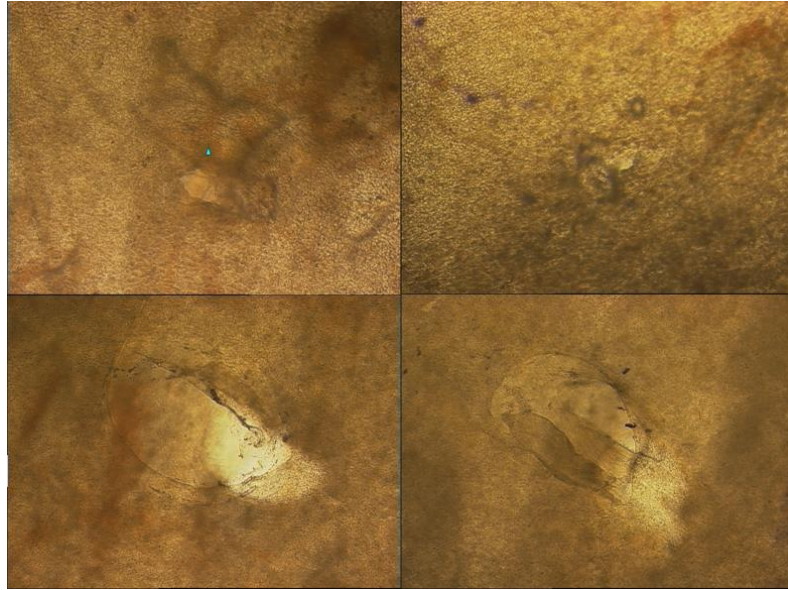


Рис. 4.10. Отвори після застосування голок під кутом 45° . 36×20 .

При проколюванні оболонок під кутом в проміжку $45^\circ - 70^\circ$ через короткий час після вилучення голок 24G, 26G, 29G також спостерігалось практично повне нашарування амніотичної і хоріонічної пластинок (Рис 4.11).

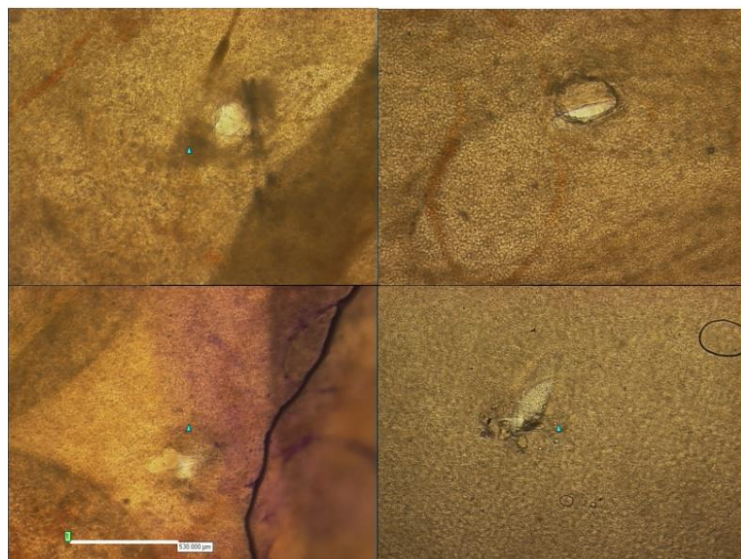


Рисунок 4.11. Отвори після застосування голок в проміжку $45^\circ - 70^\circ$. 36×20 .

Таким чином, в експериментальному дослідженні було продемонстровано, що у випадку відсутності ідеальних умов для застосування голки діаметром 29G під кутом 45° , використання менших голок та/або зміна кута в проміжку 45° - 70° здається припустимим з точки зору захисту амніотичних мембран від наскрізного травмування.

4.4 Клінічне застосування голок діаметром 26G та 29G

Отримані внаслідок експерименту дані про потенційні переваги голок меншого діаметру для проведення інвазивної пренатальної діагностики стали підґрунтям зміни клінічної практики в Центрі мікроінвазивної внутрішньоутробної хірургії Університетської клініки Університету Іоганна Гутенберга (м.Майнц, Німеччина). Зокрема, було продемонстровано, що отвір у плодових оболонках після проколу голкою 29G у 36 разів менше, ніж отвір після проколу голкою діаметром 22G, а підтікання амніотичної рідини відбувається в 61 раз менш інтенсивно. Окрім того, гострення голки 29G щадно розшаровує плодові оболонки та забезпечує меншу травматизацію міометрію, що є важливим для зниження ймовірності кровотечі у випадку пошкодження судини [271].

Протягом 2010-2012 років проведено 306 інвазивних втручань з використанням модифікованої методики за М.Тchirikov і продемонстровано безпечність та ряд переваг такої інновації. Результати ретроспективного когортного дослідження опубліковані нами у 2012 році [269].

Однак, попри вдалі результати апробації, деякі аспекти потребували вдосконалення. У нашій роботі ми спробували запропонувати варіанти вирішення наявних уразливостей методу.

Враховуючи результати експерименту та зазначений клінічний досвід, нами були визначені основні практичні перешкоди застосування голок для інвазивної пренатальної діагностики меншого діаметру, ніж стандартні (20-22G), зокрема:

- 1) подовжена тривалість процедури при використанні голки 29G в порівнянні з голкою діаметром 22G, а отже потенційний ризик збільшення розмірів отвору в амніотичній мембрані за рахунок бічних зсувів руки оператора;
- 2) ризик перекриття просвіту голки гетерогенним вмістом амніотичної рідини (формування ембола з нерозчинених часток);
- 3) складність проведення процедури за наявності щільного підшкірного шару жирової тканини (ризик згинання голки, недостатня довжина троакара).

З метою вирішення зазначених проблем нами запропоновано ряд модифікацій техніки амніоцентезу, які, на нашу думку, здатні зменшити вплив окреслених перешкод, а саме:

а) інтенсивне пероральне наводнення пацієнтки напередодні процедури з облігатним спорожненням сечового міхура перед інвазією (за даними літератури це здатне збільшити кількість амніотичної рідини та зменшити її в'язкість) [152];

б) застосування вакуумного шприца більшого об'єму (60 мл) та провідника більшого діаметра (3 мм) з метою прискорення потрапляння рідини до вакуумної системи (порівняння обладнання представлено на рисунку 4.12);

в) у випадку наявності несприятливих умов для пункції голкою діаметром 29G (виражена підшкірна клітковина, щільна шкіра) використання голок діаметром 24G або 26G без чіткого дотримання кута вколювання 45° (згідно з даними експерименту кут в межах $45^\circ - 70^\circ$ при використанні тонких голок не мав значущих недоліків щодо формування вхідного отвору в амніальному та хоріальному шарах мембран).

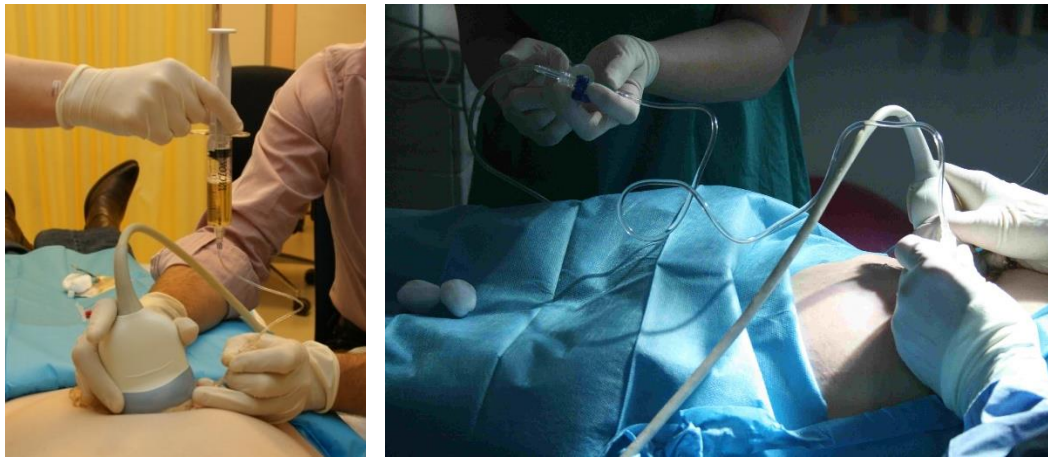


Рис. 4.12. Амніоцентез голкою 29G із застосуванням провідників різного діаметру (0,9 vs 2,5 мм) і вакуумних систем різної ємності (20 vs 60 мл)

Для перевірки раціональності запропонованих кроків проведено проспективне когортне дослідження 80 випадків одноплодових та 3 багатоплодових вагітностей, під час яких проводився амніоцентез у період з серпня 2013 по серпень 2016 року на базах кафедри акушерства, гінекології та медицини плода НМАПО імені П.Л.Шупика та медичного центру «Уніклініка». Усі амніоцентези проводилися атравматичною пункційною голкою 29G (зовнішній переріз: 0,34 мм, довжина: 103 мм) з «олівцевим» типом гострення. Частині пацієнок, що первинно були відібрані для групи з голкою 29G, виконано процедуру голкою діаметром 26G згідно з підходом, що наведений вище. Ці жінки не були включені до аналізу.

Мандрен діаметром 23G (0,6 мм x 38 мм) використовувався для введення голки 29 G у міометрій, щоб уникнути її згинання. За 2-4 години до процедури пацієнтки були проінструктовані випивати по 200 мл чистої води кожні 15 хвилин. Процедура проходила згідно з такими етапами.

Етап 1: шкіру живота дезінфікували, наносили стерильний ультразвуковий гель.

Етап 2: в режимі реального часу під контролем ультразвуку обиралося місце введення голки за допомогою техніки «вільної руки».

Етап 3: 23G-голку-провідник вводили в черевну порожнину та тіло матки під кутом 45° , поки кінчик голки не входив принаймні на дві третини міометрію. Перфорація хоріо-амніотичної мембрани провідником суворо уникалася.

Етап 4: голка провідник фіксувалася четвертим і п'ятим пальцями. Голка 29G швидким рухом вводилася крізь провідник, протинаючи хоріо-амніотичну мембрану під кутом 45° за допомогою першого та другого пальців. Трансплацентарне введення голки завжди уникалося (Рис 4.13).

Етап 5: після усунення жорсткого провідника до голки фіксувався гнучкий адаптер діаметром 2,5 мм, під'єднаний до вакуумного шприца системи VacLok з замком типу Luer ємністю 60 мл.

Етап 6: вакуум створювався підтягуванням та фіксацією поршня. Шприц розміщувався на підготовленій горизонтальній поверхні для зменшення бічного зсування подовжувального провідника.

Етап 7. після завершення наповнення шприца під дією вакууму та від'єднання адаптера голку 29G та мандрен 23G вилучали.

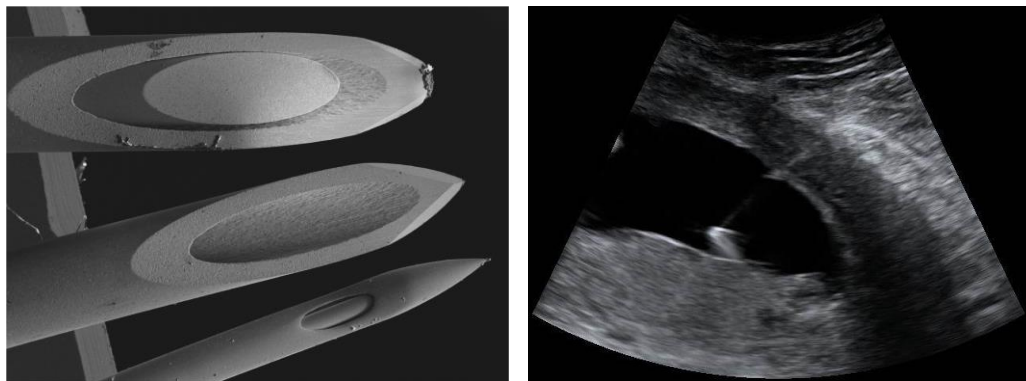


Рис. 4.13. Вістря голок 20G (0,84 мм Ø) /22G (0,64 мм Ø) /29 G (0,34 мм Ø). 3б.х20 (ліворуч). Візуалізація голки 29G в амніотичній порожнині (праворуч)

Ультразвукове дослідження проводили одразу після процедури і через 24-48 годин після амніоцентезу для контролю серцевої діяльності та виявлення можливих ускладнень. Ускладненням вважалася подія, яка сталася протягом 7 днів після амніоцентезу та могла мати зв'язок з його проведенням.

Показання до інвазивної пренатальної діагностики представлені в таблиці 4.3. Деякі пацієнтки мали поєднані показання.

Таблиця 4.3

Показання до проведення амніоцентезу в основній групі

Показання до інвазивної пренатальної діагностики	Загальна кількість жінок (N = 83)	
	Абс.	%
Підвищений ризик анеуплоїдії за результатами скринінгу I триместру	31	37,3
Вік матері (понад 35 років)	19	22,9
Патологічні ультразвукові знахідки	17	20,4
Позитивний сімейний анамнез щодо вроджених вад розвитку	11	13,3
Захворювання матері	4	4,8
Занепокоєння батьків	1	1,2

Середній термін вагітності склав $16,9 \pm 0,8$ тижнів. Середня тривалість процедури складала $3,5 \pm 0,12$ хвилини, а міжквартильний інтервал знаходився в межах 3-4 хвилин. У стандартній методиці (при використанні шприца об'ємом 20 мл та подовжувача діаметром 0,9 мм) міжквартильний інтервал відповідав проміжку 4-5 хвилин [271]. Кількість відібраної амніотичної рідини коливалася в межах від 15 до 17 мл. У 76 випадках (91,5%) колір рідини був солом'яно-жовтий, прозорий. Коричневий відтінок спостерігався в 5 (0,6%) випадках. Лише у двох випадках відмічено домішки крові (0,3%).

У всіх об'ємах амніотичної рідини була достатня кількість клітин плода для визначення каріотипу. У 8 плодів (9,6%) виявлено патологічні зміни в кількості хромосом (7 трисомій 21-ої хромосоми, 1 трисомія 18-ої хромосоми).

Процедура в цілому переносилася жінками добре. Жодного випадку скарг щодо значного болю чи вираженого дискомфорту не зафіксовано. В одному випадку діагностовано брадикардію плода, що тривала декілька хвилин і потім спонтанно минула. Протягом 7 діб не зафіксовано жодного ускладнення.

Пацієнтки відмічали, що інформація про голку мінімального діаметру, котра розшаровує оболонки без суттєвої травматизації, яка була надана під час первинної консультації, значуще зменшила хвилювання перед процедурою у порівнянні з попереднім досвідом застосування голки більшого діаметра (таб. 4.4).

Таблиця 4.4.

**Відмінності показників сприйняття процедури амніоцентезу
в залежності від діаметра пункційної голки**

№	Критерій порівняння	Група 29G (N=83)	Група 22G (N=100)	Mann- Whitney P
		M±s, бали	M±s, бали	
1.	Ступінь схвильованості щодо можливих ускладнень	6,9 ± 0,34 **	7,8 ± 0,45	0,019
2.	Рівень упевненості в правильності вибору процедури	7,9 ± 0,46	7,3 ± 0,32 *	0,022

Примітки.

У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і стандартні квадратичні відхилення (s).

Виходячи з обмеженої кількості проведених нами процедур, не можна стверджувати, що використання голки діаметром 29G призводить до зменшення кількості ускладнень (існує потреба в подальших дослідженнях із залученнях більшої кількості учасниць), однак, жодного ускладнення при застосуванні не відмічено, що у порівнянні з даними літератури свідчить на користь позитивних тенденцій перебігу постпункційного періоду.

Таким чином, дане проспективне когортне дослідження використання голки 29G у 83 амніоцентезах продемонструвало, що метод є адекватною альтернативою застосування голок більшого діаметру, які з точки зору принципів інвазивного втручання мають вищий ушкоджувальний потенціал, а запропонована оптимізація дозволила скоротити час забору рідини за рахунок зменшення її в'язкості та прискорення потрапляння до вакуумної системи більшого діаметра, і зменшити хвилювання жінки перед процедурою пренатальної інвазивної діагностики.

Отримані результати викладені у таких публікаціях:

1. Tchirikov M, Oshovsky V, Steetskamp J, Falkert A, Huber G, Entezami M. Neonatal outcome using ultrathin fetoscope for laser coagulation in twin-to-twin-transfusion syndrome. J Perinat Med. 2011;39(6):725–30. *(Здобувач самостійно провів аналіз літературних даних, особисто проаналізував ефективність застосованої лікувальної методики, систематизував отримані результати, написав основні розділи статті, підготував статтю до друку).*
2. Tchirikov M, Arnold C, Oshovsky V, Heinrich UR, Thäle V. Three years' experience of using a 29-gauge atraumatic needle for amniocentesis. J Perinat Med. 2012;40(4):413–7. *(Здобувач самостійно провів аналіз літературних даних, особисто проаналізував ефективність застосованої діагностичної методики, систематизував отримані результати, написав основні розділи статті, підготував статтю до друку).*
3. Tchirikov M, Oshovsky V, Steetskamp J, Thäle V. Neonatal outcome following long-distance air travel for fetoscopic laser coagulation treatment of twin-to-twin transfusion syndrome. Int J Gynaecol Obstet. 2012;117(3):260–3. *(Здобувач самостійно провів аналіз літературних даних, особисто проаналізував ефективність застосованої лікувальної методики, систематизував отримані результати, написав основні розділи статті, підготував статтю до друку).*

4. Жук СІ, Ошовський ВІ, Ошовська ІО, Мельник ОВ. Фето-фетальний трансфузійний синдром: етіопатогенез, діагностика, лікування та розродження. *Здоровье женщины*. 2011;3(59):193–6. *(Здобувачем самостійно проведено аналіз та систематизацію літературних даних, підготовлено статтю до друку)*.
5. Ошовський ВІ. Результати порівняльного дослідження оптичного поля лінзового та фіброволокняних фетоскопів. *Здоровье женщины*. 2018;3:51–4.
6. Жук СІ, Ошовський ВІ. Проспективне обсерваційне дослідження застосування ультратонкої голки для амніоцентезу: первинні результати. *Здоровье женщины*. 2017;1:127–30. *(Здобувач особисто проаналізував ефективність застосованої діагностичної методики, систематизував отримані результати, сформулював висновки, написав основні розділи статті)*.

РОЗДІЛ 5

РЕЗУЛЬТАТИ РЕТРОСПЕКТИВНОГО КОГОРТНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ
ПРЕДИКТОРІВ ПЕРИНАТАЛЬНИХ ВТРАТ**5.1 Перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду**

Вік жінок, включених до ретроспективної когорти, знаходився в межах від 18 до 45 років (у середньому ($M \pm \sigma$) – $32,04 \pm 5,31$ років, медіана (Me) становила 32 роки, а інтерквартильний інтервал P_{25} - P_{75} знаходився в діапазоні 28-36 років). Розподіл пацієнок за віком наведено в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Розподіл жінок ретроспективної когорти за віком

Вік, роки	Загальна кількість жінок (n=782)	
	абс.	%
<20	3	0,4
20-29	259	33,1
30-39	452	57,8
>40	68	8,7

Половина з аналізованих жінок народжували вперше, у решти 391 вагітних (50,1%) відбулися повторні пологи, з них: у 312 (39,9%) учасниць ретроспективного дослідження були другі пологи, у 62 (7,9%) – треті, у 12 (1,5%) – четверті, у 5 (0,6%) – п'яті та більше. Рубець на матці після попереднього кесаревого розтину мали 36 (4,6%) жінок. Розподіл вагітних у когорті за паритетом представлено на рисунку 5.1.

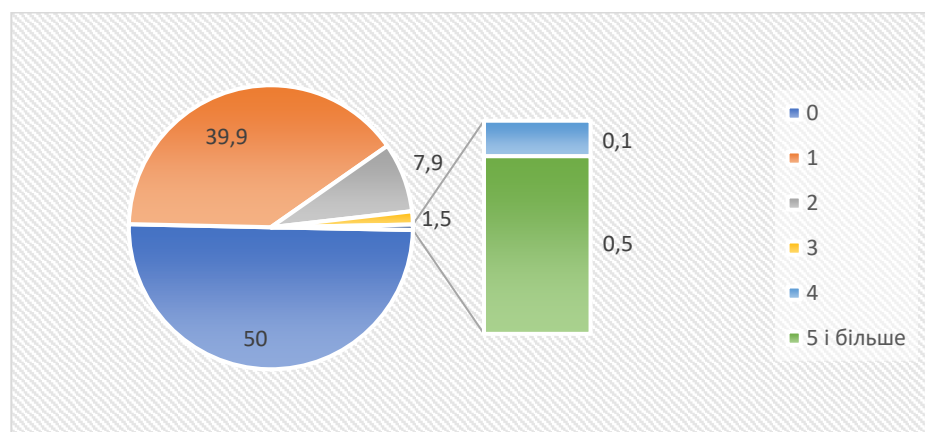


Рис. 5.1. Розподіл жінок популяційної когорти за паритетом (n=782)

У процесі вивчення акушерського анамнезу отримано дані про те, що першовагітними були 318 (40,7%) пацієнток. Принаймні одну вагітність в анамнезі мали 464 жінки з когорти, що становило відповідно 59,3%, з них: другу вагітність – 158 (20,2%) жінок, а для 306 (39,1%) пацієнток дана вагітність була третьою і більше. У 43 (5,5%) жінок вагітність наступила в результаті використання допоміжних репродуктивних технологій.

Обтяжений репродуктивний анамнез мали 270 (35,1%) жінок у групі ретроспективного дослідження. Зокрема 102 жінки мали в анамнезі щонайменше один штучний аборт (13,0%), 118 жінок (15,1%) перенесли самовільні викидні (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Репродуктивний анамнез у жінок ретроспективної когорти

Параметр	Загальна кількість жінок (n=782)	
	абс.	%
Першовагітні	318	40,7
Повторновагітні	464	59,3
Високий паритет (понад 3 пологів)	17	2,2
Аборти в анамнезі	102	13,0
1-2	91	11,6
3 і більше	11	1,4
Аборти в анамнезі в терміні до 12 тижнів	90	11,5
1-2	79	10,1
3 і більше	11	1,4
Аборти в анамнезі в терміні 13-22 тижні	16	2,0
1-2	15	1,9
3 і більше	1	0,1
Самовільні викидні	118	15,1
1-2	110	14,1
3 і більше	8	1,0
Самовільні викидні	118	15,1
в терміні до 12 тижнів	100	12,8
в терміні 12 і більше тижнів	18	2,3
Завмерлі вагітності	18	2,3
в терміні до 12 тижнів	15	1,9
в терміні 12 і більше тижнів	3	0,4
Рубець на матці після кесаревого розтину	36	4,6

Перинатальні втрати, як антенатальна, інтранатальна та неонатальна смерть, мали місце у 36 (5,0%) учасниць аналізованої когорти. Так, відомості щодо антенатальної загибелі плода в попередніх вагітностях отримано від 15 (1,9%) пацієнток, з них 5 (0,6%) у термінах 22-36 тижнів гестації та 10 (1,2%) у термінах понад 36 тижнів, інтранатальної загибелі – від 3 (0,3%), з них 1 (0,1%) у жінок в термінах до 37 тижнів вагітності та 2 (0,2%) в термінах 37 і більше тижнів. Анамнестичні дані про ранню неонатальну смертність мали 18 (2,3%) жінок аналізованої когорти, з яких 14 (1,8%) випадків відбулися в термінах до 37 тижнів вагітності, а 4 (0,5%) – в термінах 37 і більше тижнів (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Перинатальні наслідки попередніх вагітностей у жінок ретроспективної когорти

Параметр	Загальна кількість жінок (n=782)	
	абс.	%
Антенатальна загибель плода	15	2,3
в терміні 22-36 тижнів	5	0,6
в терміні 37 і більше тижнів	10	1,2
Інтранатальна загибель плода	3	0,3
в терміні до 37 тижнів	1	0,1
в терміні 37 і більше тижнів	2	0,2
Рання неонатальна смертність	18	2,3
у терміні до 37 тижнів	14	1,8
у терміні 37 і більше тижнів	4	0,5

Із акушерського анамнезу також з'ясовано, що 46 (5,9%) обстежуваних жінок мали преєклампсію при попередній вагітності, а 55 (7,0%) респонденток народжували в попередніх пологах малих для гестаційного віку плодів (МГВП, менше 10 перцентилію).

Серед екстрагенітальних захворювань в анамнезі найчастіше зустрічалися такі: цукровий діабет I типу у 4 (0,5%) та II типу у 3 (0,4%) жінок, хронічна гіпертензія – у 37 (4,7%), системний червоний вовчак – у 1 (0,1%), антифосфоліпідний синдром – у 5 (0,6%), антиеритроцитарна сенсibiliзація – 64 (8,2%).

Зведені дані щодо результатів антропометрії та показників вітальних функцій на момент взяття жінок на облік із приводу даної вагітності представлено в таблиці 5.4.

Таблиця 5.4

**Антропометричні показники та вітальні функції жінок
ретроспективної когорти (n=782)**

Показник	Одиниці виміру	Значення показника	
		М±σ	абс. (%)
Маса	кг	65,38±14,4	—
Зріст	м	162,9±6,9	—
ІМТ	кг/м ²	24,05±12,62	—
<18,4		—	54 (6,9)
18,5–24,9		—	497 (63,6)
25–29,9		—	148 (18,9)
30–34,9		—	56 (7,2)
35–39,9		—	22 (2,8)
>40		—	5 (0,6)
Середній артеріальний тиск	мм рт.ст.	80,84±10,37	—

Примітки: в таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (М) і стандартне відхилення (σ).

Середні значення досліджуваних показників первинного моніторингу стану плода в терміні гестації 11⁺⁰ – 13⁺⁶ тижнів наведено в таблиці 5.5.

При проведенні аналізу результатів пренатального скринінгу I триместру вагітності (термін обстеження 11⁺⁰ – 13⁺⁶ тижнів гестації) у жінок

ретроспективної когорти середній показник ($M \pm \sigma$) *пульсаційного індексу* (ПІ) в *маткових артеріях* (ПІ МА) був $1,69 \pm 0,45$, що відповідало в середньому $1,04 \pm 0,28$ МоМ. Середні рівні вільної β -субодиниці хоріонічного гонадотропіну людини (β -ХГЛ), PAPP-A та PIGF складали відповідно $1,29 \pm 0,97$ МоМ, $1,24 \pm 0,64$ МоМ і $0,9 \pm 0,46$ МоМ (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Результати пренатального скринінгу в терміні 11⁺⁰–13⁺⁶ тижнів

Показник	Отриманий результат
Пульсаційний індекс в маткових артеріях M \pm σ розкид значень Me P ₂₅ -P ₇₅	 $1,69 \pm 0,45$ $0,57-3,13$ $1,68$ $1,35-2,0$
Пульсаційний індекс в маткових артеріях, МоМ M \pm σ розкид значень Me P ₂₅ -P ₇₅	 $1,04 \pm 0,28$ $0,34-2,03$ $1,03$ $0,84-1,23$
Вільна β -субодиниця хоріонічного гонадотропіну людини, МоМ M \pm σ розкид значень Me P ₂₅ -P ₇₅	 $1,29 \pm 0,97$ $0,23-8,91$ $0,98$ $0,65-1,6$
PAPP-A, МоМ M \pm σ розкид значень Me P ₂₅ -P ₇₅	 $1,24 \pm 0,64$ $0,05-4,92$ $1,11$ $0,79-1,52$
PIGF, МоМ M \pm σ розкид значень Me P ₂₅ -P ₇₅	 $0,9 \pm 0,46$ $0-4$ $0,78$ $0,63-1,04$

Примітки: в таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ), розкид значень (мінімальне та максимальне значення відповідного показника), медіани (Me) та інтерквартильні розмахи (25-й та 75-й процентилі) (P₂₅-P₇₅).

При проведенні комплексного розширеного пренатального скринінгу I триместру встановлено, що підвищений ризик прееклампсії ($\geq 1:100$) до 34 тижнів вагітності мав місце у 37 пацієток з 778 (4,75%); підвищений ризик прееклампсії до 37 тижнів ($\geq 1:100$) вагітності – у 64 пацієток з 712 (8,98); підвищений ризик ЗРП ($\geq 1:100$) – у 51 пацієтки з 778 (6,55%); підвищений ризик передчасних пологів ($\geq 1:100$) виявлено у 16 з 782 (2,04%).

Аналіз результатів пренатального скринінгу II триместру вагітності (термін обстеження 18-21 тижнів гестації) у залучених жінок показав, що середній показник ПІ МА ($M \pm \sigma$) складав $1,14 \pm 0,34$, пульсаційний індекс в артерії пуповини (ПІ АП) – $1,3 \pm 0,24$. Середні рівні вільної β -субодиниці хоріонічного гонадотропіну людини (β -ХГЛ), альфа-фетопротеїну (АФП) та естріолу були відповідно $1,55 \pm 0,67$ МоМ, $1,49 \pm 0,6$ МоМ і $1,5 \pm 0,58$ МоМ (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Результати моніторингу в терміні гестації 18-21 тижнів (n=782)

Показник	Отриманий результат
Пульсаційний індекс в маткових артеріях M $\pm\sigma$ розкид значень Me P ₂₅ -P ₇₅	$1,14 \pm 0,34$ 0,6-2,9 1,12 0,86-1,36
Пульсаційний індекс в артеріях пуповини M $\pm\sigma$ розкид значень Me P ₂₅ -P ₇₅	$1,3 \pm 0,24$ 0,9-2,1 1,3 1,1-1,49
Вільна β -субодиниця хоріонічного гонадотропіну людини, МоМ M $\pm\sigma$ розкид значень Me P ₂₅ -P ₇₅	$1,55 \pm 0,67$ 0,33-5,2 1,5 1,02-2,05

Показник	Отриманий результат
Альфа-фетопротеїн, МоМ	
М±σ	1,49±0,6
розкид значень	0,22-4,0
Me	1,45
P ₂₅ -P ₇₅	0,96-1,98
Естріол, МоМ	
М±σ	1,5±0,58
розкид значень	0,5-2,5
Me	1,5
P ₂₅ -P ₇₅	0,99-2,0

Примітки: в таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (М) і середні квадратичні відхилення (σ), розкид значень (мінімальне та максимальне значення відповідного показника), медіани (Me) та інтерквартильні розмахи (25-й та 75-й процентилі) (P₂₅-P₇₅).

Згідно з даними проміжного ультразвукового дослідження III триместру (термін обстеження 28-30 тижнів гестації) у залучених жінок середній показник III МА (М±σ) складав 0,86±0,33, III АП – 1,15±0,26, індекс амніотичної рідини (IAP) – 151,9±39,63, III в середніх мозкових артеріях (III СМА) – 1,23±0,33, III у вензній протоці (III ВП) – 0,45±0,19. Середні показники STV, епізодів високої та низької варіабельності серцевого ритму плода – EBV та ENB – були відповідно 6,48±1,47, 6,75±2,93 і 0,08±0,38 (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

Результати моніторингу стану плода у терміні гестації 28-30 тижнів

Показник	Отриманий результат
Пульсаційний індекс в маткових артеріях	
М±σ	0,86±0,33
розкид значень	0,5-2,8
Me	0,82
P ₂₅ -P ₇₅	0,65-0,96
Пульсаційний індекс в артеріях пуповини	
М±σ	1,15±0,26
розкид значень	0,57-2,13
Me	1,67
P ₂₅ -P ₇₅	0,81-1,28

Показник	Отриманий результат
<i>Індекс амніотичної рідини</i>	
М±σ	151,9±39,63
розкид значень	80,0-220,0
Me	153,5
P ₂₅ -P ₇₅	118,0-186,0
Пульсаційний індекс у середніх мозкових артеріях	
М±σ	1,23±0,33
розкид значень	0,6-2,2
Me	1,3
P ₂₅ -P ₇₅	0,9-1,8
Пульсаційний індекс у венозній протоці	
М±σ	0,45±0,19
розкид значень	0,3-1,1
Me	0,52
P ₂₅ -P ₇₅	0,57-0,73
STV	
М±σ	6,48±1,47
розкид значень	3,0-9,0
Me	6,5
P ₂₅ -P ₇₅	5,2-7,8
Епізоди високої варіабельності серцевого ритму плода	
М±σ	6,75±2,93
розкид значень	0-12,0
Me	7,00
P ₂₅ -P ₇₅	4,0-9,0
Епізоди низької варіабельності серцевого ритму плода	
М±σ	0,14±0,65
розкид значень	0-17
Me	0
P ₂₅ -P ₇₅	0-0

Примітки: наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (М) і середні квадратичні відхилення (σ), розкид значень, медіани (Me) та інтерквартильні розмахи (25-й та 75-й процентилі) (P₂₅-P₇₅).

Нами здійснено розрахунок співвідношення ряду показників моніторингу стану плода в терміні гестації 28-30 тижнів, запропонованих та обґрунтованих у експериментальному дослідженні.

Як видно з таблиці 5.8, значення отриманих коефіцієнтів склали в середньому ($M \pm \sigma$): STV/ПІ ВП $10,17 \pm 2,8$, ЕВВ/ЕНВ $7,53 \pm 3,07$, ПІ СМА/ПІ АП $1,73 \pm 0,51$, цереброплацентарний індекс (ЦПІ)/ПІ МА $2,42 \pm 0,82$.

Таблиця 5.8

**Співвідношення показників моніторингу стану плода в терміні гестації
28-30 тижнів (n=782)**

Показник	Отриманий результат
STV/ПІ ВП	
$M \pm \sigma$	$10,17 \pm 2,8$
розкид значень	3,33-17,65
Me	9,88
$P_{25}-P_{75}$	7,97-12,08
ЕВВ/ЕНВ	
$M \pm \sigma$	$7,53 \pm 3,07$
розкид значень	0,5-13,0
Me	7,58
$P_{25}-P_{75}$	5,0-10,0
ПІ СМА/ПІ АП	
$M \pm \sigma$	$1,73 \pm 0,51$
розкид значень	0,8-3,5
Me	1,8
$P_{25}-P_{75}$	0,8-1,9
ЦПІ /ПІ МА	
$M \pm \sigma$	$2,42 \pm 0,82$
розкид значень	0,6-5,2
Me	2,6
$P_{25}-P_{75}$	1,2-2,8

Примітки: в таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ), розкид значень (мінімальне та максимальне значення відповідного показника), медіани (Me) та інтерквартильні розмахи (25-й та 75-й процентилі) ($P_{25}-P_{75}$).

Передчасні пологи в терміні до 34 тижнів гестації відбулися у 25 вагітних ретроспективної когорти, що склало 3,2%. У решти 757 учасниць дослідження нами проведено чергове заплановане обстеження в терміні гестації 34-36 тижнів. Згідно з отриманими результатами середній показник ($M \pm \sigma$) ПІ МА був $0,75 \pm 0,24$, ПІ АП – $0,79 \pm 0,23$, ІАР – $123,8 \pm 32,03$, ПІ СМА – $1,44 \pm 0,27$, ПІ ВП – $0,45 \pm 0,12$. Середні показники STV, EBV та ENB склали відповідно $6,38 \pm 1,48$, $6,84 \pm 2,84$ та $0,09 \pm 0,68$ (табл. 5.9).

Таблиця 5.9

Результати моніторингу стану плода у терміні 34-36 тижнів (n=758)

Показник	Отриманий результат
Пульсаційний індекс в маткових артеріях	
$M \pm \sigma$	$0,75 \pm 0,24$
розкид значень	0,5-2,2
Me	0,74
$P_{25}-P_{75}$	0,61-0,84
Пульсаційний індекс в артеріях пуповини	
$M \pm \sigma$	$0,79 \pm 0,23$
розкид значень	0,5-1,6
Me	0,89
$P_{25}-P_{75}$	0,64-0,85
<i>Індекс амніотичної рідини</i>	
$M \pm \sigma$	$123,8 \pm 32,03$
розкид значень	70,0-270,0
Me	135,0
$P_{25}-P_{75}$	94,75-151,25
Пульсаційний індекс у СМА	
$M \pm \sigma$	$1,44 \pm 0,27$
розкид значень	0,8-2,3
Me	1,56
$P_{25}-P_{75}$	1,21-1,63

Показник	Отриманий результат
Пульсаційний індекс у венозній протоці	
М±σ	0,45±0,12
розкид значень	0,3-1,2
Me	0,49
P ₂₅ -P ₇₅	0,32-0,49
STV	
М±σ	6,38±1,48
розкид значень	3,0-9,0
Me	6,3
P ₂₅ -P ₇₅	5,0-7,7
Епізоди високої варіабельності серцевого ритму плода	
М±σ	6,84±2,84
розкид значень	0-12,0
Me	7,0
P ₂₅ -P ₇₅	5,0-9,0
Епізоди низької варіабельності серцевого ритму плода	
М±σ	0,09±0,68
розкид значень	0-13,0
Me	0
P ₂₅ -P ₇₅	0-0

Примітки: в таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (М) і середні квадратичні відхилення (σ), розкид значень (мінімальне та максимальне значення відповідного показника), медіани (Me) та інтерквартильні розмахи (25-й та 75-й процентилі) (P₂₅-P₇₅).

Середні значення запропонованих нами співвідношень показників моніторингу стану плода в терміні гестації 34-36 тижнів наведені в табл. 5.10.

Таблиця 5.10

**Співвідношення показників моніторингу стану плода
у терміні гестації 34-36 тижнів (n=757)**

Показник	Отриманий результат
STV/ПІ ВП	
М±σ	13,56±4,64
розкид значень	2,16-28,17
Me	12,96
P ₂₅ -P ₇₅	9,91-16,36
ЕВВ/ЕНВ	
М±σ	7,73±2,96
розкид значень	0,3-13,0
Me	8,0
P ₂₅ -P ₇₅	5,38-10,0
ПІ СМА/ПІ АП	
М±σ	1,96±0,57
розкид значень	0,8-3,8
Me	1,9
P ₂₅ -P ₇₅	1,5-2,3
ЦПІ /ПІ МА	
М±σ	2,77±1,02
розкид значень	0,5-7,0
Me	2,6
P ₂₅ -P ₇₅	2,1-3,3

Примітки: в таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (М) і середні квадратичні відхилення (σ), розкид значень (мінімальне та максимальне значення відповідного показника), медіани (Me) та інтерквартильні розмахи (25-й та 75-й процентилі) (P₂₅-P₇₅).

Неускладнений перебіг вагітності в жінок ретроспективної когорти спостерігався у 599 (76,5%) випадках. Дані щодо ускладнень, які виникли під час вагітностей у жінок досліджуваної групи, систематизовано та проаналізовано. Гестаційний діабет розвинувся у 5,6% (44/782) вагітних. Малий для гестаційного віку плід (без ознак затримки росту плода) відмічено у 5,75% (45/782) вагітних. Рання ЗРП діагностована в 1,91% (15/782) вагітних, пізня ЗРП – у 3,83% (30/782) жінок. HELLP-синдром ускладнив перебіг 0,25% (2/782) вагітностей, жировий гепатоз – виник у 0,12% (1/782). Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти спостерігалось у 1,02% (8/782). Прееклампсія середнього або важкого ступеня зареєстрована в 4,6% (36/782). В 1 випадку перебіг прееклампсії ускладнився нападом еклампсії, що відповідало 0,12% (1/782) жінок. Структуру ускладнень представлено в таблиці 5.11.

Таблиця 5.11

**Структура та частота ускладнень перебігу вагітності у жінок
ретроспективної когорти**

Нозологічна одиниця	Загальна кількість жінок (n=782)	
	абс.	%
Гестаційний діабет	44	5,6
Прееклампсія	36	4,6
Еклампсія	1	0,1
HELLP-синдром	2	0,3
Жировий гепатоз вагітних	1	0,1
Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти	8	1,0
Малий для гестаційного віку плід	45	5,8
Рання затримка росту плода	15	1,9
Пізня затримка росту плода	30	3,8

Частота передчасних пологів до 34 тижнів вагітності склала 3,1% (25/782). Пологи до 37 тижнів вагітності відбулися в 4,34% (34/782) жінок.

Розподіл вагітних у ретроспективній когорті за терміном розродження (<34 тижнів, <37 тижнів, >37 тижнів) представлено на рисунку 5.2.

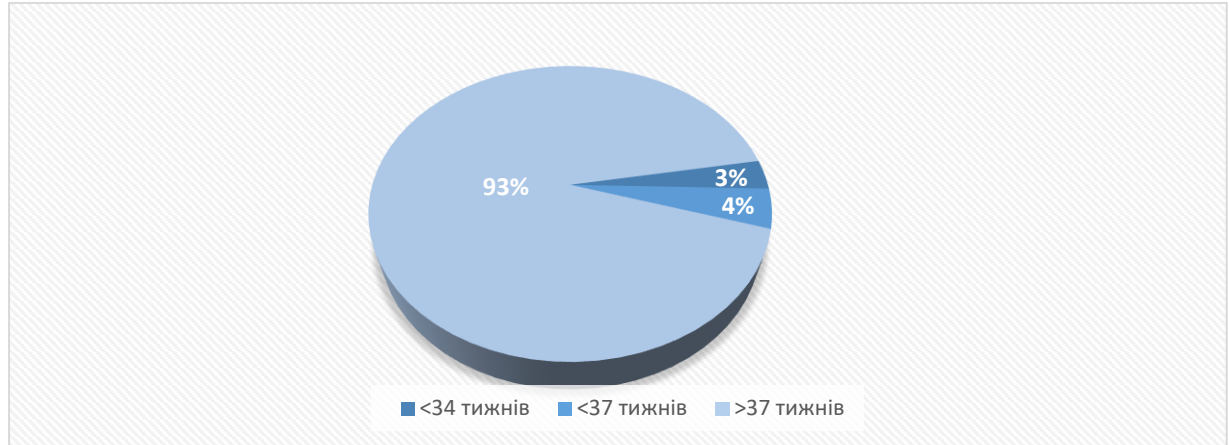


Рис. 5.2. Розподіл жінок ретроспективної когорти за терміном розродження

На діаграмі видно, що в ретроспективній когорті понад 92,5% вагітних були розродженні в терміні 37 і більше тижнів гестації.

Розродження шляхом кесаревого розтину відбулося в 115 випадках (14,7%). У 50 випадках (6,4%) операція кесаревого розтину проходила в плановому порядку, у 65 (8,3%) – в ургентному. У 39 (5%) випадках показанням до оперативного розродження був гострий дистрес плода.

Аntenатальна загибель плода наступила в 11 (1,4%) випадках: по одному випадку в термінах <34 тижнів та <37 тижнів гестації, решта 9 випадків – у термінах >37 тижнів. Інтранатальна загибель двох плодів (0,3%) була обумовлена гострою асфіксією на фоні плацентарної недостатності. В ранньому неонатальному періоді загинуло 14 (1,8%) новонароджених.

Госпіталізація новонародженого до відділення інтенсивної терапії протягом 7 перших діб зареєстрована в 64 (8,2%) випадках. Потреба в ШВЛ констатована в 3,96% (31/782) новонароджених. Узагальнені відомості щодо наслідків пологів для плода/новонародженого представлено в таблиці 5.12.

Таблиця 5.12

**Структура та частота наслідків пологів для плода/новонародженого
ретроспективної когорти**

Нозологічна одиниця	Загальна кількість жінок (n=782)	
	абс.	%
Аntenатальна загибель плода	11	1,4
Інтранатальна загибель плода	2	0,3
Госпіталізація новонародженого до відділення інтенсивної терапії	64	8,2
Потреба у проведенні ШВЛ новонародженому	31	4,0
Рання неонатальна смертність	14	1,8
Внутрішньошлунчкові крововиливи	10	1,2
Бронхолегенева дисплазія	7	1,0
Некротизуючий ентероколіт	5	0,6

5.2 Прогнозування ризику перинатальних втрат: побудова моделі

При проведенні аналізу зв'язку ризику перинатальних втрат (антенатальна загибель, інтранатальна загибель, рання неонатальна смерть) з факторними ознаками використано метод побудови та аналізу багатфакторних моделей логістичної регресії. Аналіз проводився в групі 755 пацієнток (частину жінок виключено через неповноту даних), серед яких у 729 пацієнток результуюча змінна відповідала $Z=0$ (дитина жива) та 26 пацієнток, у яких мала місце перинатальна втрата (результуюча змінна $Z=1$).

В якості потенційних факторів ризику розглянуто 33 показники: вік матері, антенатальна загибель плода в анамнезі, маса тіла, зріст, наявність цукрового діабету, хронічної гіпертензії, антифосфоліпідного синдрому, преєклампсія при попередній вагітності, народження малого для гестаційного віку плода в минулому, тип запліднення, середній ПІ маткових артерій (MoM), концентрація вільної β -ХГЛ (MoM) в I триместрі, концентрація PAPP-A (MoM), концентрація PlGF (MoM), середній артеріальний тиск, концентрація

вільної β -ХГЛ (МоМ) у II триместрі, концентрація АФП (МоМ) у II триместрі, концентрація естріолу (МоМ) у II триместрі, середній ПІ у маткових артеріях в II триместрі вагітності, ПІ у артеріях пуповини у II триместрі вагітності (18-22 тижні), середній ПІ у маткових артеріях у 28-30 тижнів вагітності, ПІ в артеріях пуповини в 28-30 тижнів вагітності, індекс амніотичної рідини в 28-30 тижнів вагітності, ПІ в середній мозковій артерії у 28-30 тижнів вагітності, ПІ у венозній протоці в 28-30 тижнів вагітності, STV у 28-30 тижнів вагітності, епізоди високої варіабельності серцевого ритму в 28-30 тижнів вагітності, епізоди низької варіабельності серцевого ритму в 34-36 тижнів вагітності, співвідношення STV/ПІ у венозній протоці в 34-36 тижнів вагітності, співвідношення епізодів високої варіабельності/епізодів низької варіабельності в 34-36 тижнів вагітності, співвідношення ПІ в середній мозковій артерії/ПІ в артерії пуповини в 34-36 тижнів, співвідношення церебро-плацентарного індексу/середнього ПІ в маткових артеріях у 34-36 тижнів вагітності.

Для відбору сукупності факторних ознак, пов'язаних з ризиком перинатальної втрати, використано метод покрокового включення/виключення (Stepwise з критичним порогом включення $p < 0,1$ та виключення $p > 0,2$). При проведенні аналізу відібрано 9 ознак: наявність хронічної гіпертензії, преєклампсія при попередній вагітності, метод запліднення, концентрація РАРР-А (МоМ), концентрація вільної β -ХГЛ (МоМ) у II триместрі вагітності, середній ПІ в маткових артеріях у 28-30 тижнів вагітності, ПІ в середній мозковій артерії у 28-30 тижнів вагітності, епізоди низької варіабельності в III триместрі, співвідношення ПІ в середній мозковій артерії/ПІ в артерії пуповини в III триместрі.

Модель, побудована на виділеному наборі ознак, адекватна ($\chi^2 = 48,1$ при 9 ступенях свободи, $p < 0,001$) та може бути виражена формулою (5.1):

$$\text{Ln}\left(\frac{Z}{1-Z}\right) = -4,86 - 1,73 * X_1 + 1,50 * X_2 + 1,30 * X_3 + 0,39 * X_4 + 0,71 * X_5 + 2,47 * X_6 + 2,19 * X_7 - 2,33 * X_8 + 1,18 * X_9$$

(5.1),

де Z – результуюча змінна оцінки ризику перинатальної втрати, X_1 – дорівнює 1 при наявності хронічної гіпертензії, X_2 – дорівнює 1 при наявності преєклампсії при попередній вагітності, X_3 – дорівнює 1 при заплідненні внаслідок ДРТ, X_4 – значення показника концентрації РАРР-А (МоМ), X_5 – значення показника концентрації вільної β -ХГЛ (МоМ) в II триместрі, X_6 – значення показника середній ПІ в маткових артеріях у 28-30 тижнів вагітності, X_7 – значення показника ПІ в середній мозковій артерії у 28-30 тижнів вагітності, X_8 – значення показника епізоди низької варіабельності в III триместрі, X_9 – значення співвідношення ПІ в середній мозковій артерії та ПІ в артерії пуповини в III триместрі пацієнтки.

На рисунку 5.3 представлено криву операційних характеристик моделі.

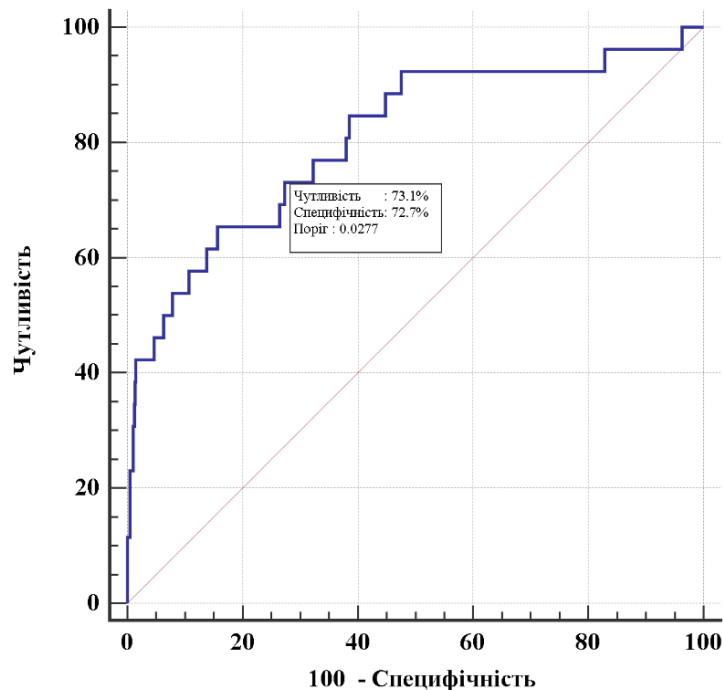


Рис. 5.3. ROC-крива 9-ти факторної моделі прогнозування ризику перинатальної втрати

Площа під кривою операційних характеристик (рис. 5.3) $AUC = 0,81$ (95% ДІ 0,78–0,84), що свідчить про добру вираженість зв'язку ризику перинатальних втрат з наступними факторами ризику: наявність хронічної гіпертензії, наявність преєклампсії при попередній вагітності, тип запліднення, концентрація РАРР-А (МоМ), концентрація вільної β -ХГЛ

(МоМ) у II триместрі, середній III у маткових артеріях у 28 тижнів вагітності, III в середній мозковій артерії у 28 тижнів вагітності, епізоди низької варіабельності серцевого ритму в III триместрі, епізоди високої варіабельності серцевого ритму плода в III триместрі. У таблиці 5.13 представлено аналіз коефіцієнтів побудованої 8-ми факторної моделі прогнозування ризику перинатальної втрати.

Таблиця 5.13

**Коефіцієнти 9-ти факторної моделі логістичної регресії
прогнозування ризику перинатальної втрати**

Факторна ознака		Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значимості p відмінності коефіцієнту моделі від «0»	Співвідношення шансів, СШ (95% ДІ)
Хронічна гіпертензія	Немає	Референтний		
	Є	-1,73±1,04	0,10	–
Прееклампсія при попередній вагітності	Немає	Референтний		
	Є	1,50±0,64	0,02	4,46 (1,26–15,8)
Запліднення	Природне	Референтний		
	ДРТ	1,30±0,60	0,03	3,68 (1,13–12,0)
Концентрація PAPP-A (МоМ)		0,39±0,29	0,17	–
Концентрація вільної β -ХГЛ (МоМ) в II триместрі		0,71±0,26	0,006	2,03 (1,23–3,37)
Середній III у МА у 28-30 тижнів вагітності		2,47±0,64	<0,001	11,8 (3,33–42,0)
III у СМА у 28 тижнів		-2,19±0,77	0,004	0,11 (0,02–0,51)
Епізоди високої варіабельності		-2,33±0,95	0,01	0,10 (0,02–0,62)
Епізоди низької варіабельності		1,18±0,43	0,006	3,25 (1,39–7,60)

При проведенні аналізу виявлено статистично значуще ($p < 0,05$) зростання ризику перинатальної втрати за наявності прееклампсії у попередній вагітності, заплідненні внаслідок ДРТ, у випадку збільшення показників концентрації вільної β -ХГЛ (МоМ) у II триместрі вагітності,

середнього ПІ в маткових артеріях у 28-30 тижнів вагітності, кількості епізодів низької варіабельності (див. показники СШ у таблиці 5.13) та стандартизації за іншими факторами ризику.

При зростанні показників ПІ в середній мозковій артерії у 28 тижнів вагітності та кількості епізодів високої варіабельності ризик перинатальних втрат знижується (див. показники СШ у таблиці 5.13).

При виборі критичного порогу прийняття рішення $Z_{\text{крит.}} = 0,0277$ (рис. 5.4) чутливість 9-ти факторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику перинатальних втрат складає 73,1% (95% ДІ 52,2% – 88,4%), специфічність моделі – 72,7% (95% ДІ 69,3% – 75,9%), прогностична значущість позитивного результату моделі – 8,7% (95% ДІ 6,8% – 11,0%), прогностична значущість негативного результату моделі – 98,7% (95% ДІ 97,6% – 99,3%).

Таким чином, у випадку перевищення показника $Z > Z_{\text{крит.}}$ прогнозується високий ризик перинатальних втрат (ризик складає 8,7% та майже утричі перевищує середню частоту загибелі дитини – 3,4%).

Для проведення розрахунку ризику перинатальної втрати в рамках розробленої моделі було створено додаток, що реалізований у середовищі табличного процесора Excel. На рисунку 5.4 наведено інтерфейс системи прогнозування.

	A	B	F	G	H	I	J	K
1								
2								
3	Хронічна гіпертензія (Ні-0; Є -1)	1						
4	ПЕ при попередній вагітності (Ні-0; Є -1)	1						
5	Запліднення (Природне-0; Не природне-1)	0						
6	PAPP A (МоМ)	0,4		Z= 0,7802				
7	Вільна β-субодиниця ХГЛ (МоМ)	2		Високий ризик				
8	Середній РІ у маткових артеріях	2,1						
9	РІ у середній мозковій артерії	1,3						
10	Кількість епізодів високої варіабельності	3						
11	Кількість епізодів низької варіабельності	8						

Рис. 5.4. Інтерфейс системи прогнозування ризику перинатальних втрат

Для формування прогнозу і розрахунку ризику перинатальних втрат у відповідні комірки системи прогнозування необхідно ввести значення обраних змінних та натиснути клавішу «Enter». Модель є максимально зручною та простою в користуванні, не потребує при цьому спеціального програмного забезпечення окрім базового пакета Microsoft Office.

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

5.3 Прогнозування ризику ангіоплацентарного ускладнення: побудова математичної моделі

У понятті ангіоплацентарного ускладнення (АПУ) нами об'єднані патологічні стани другої половини вагітності, що пов'язані з порушенням ангіогенезом плаценти або неадекватною кардіоваскулярною адаптацією організму вагітної, а саме: рання ЗРП, пізня ЗРП, HELLP-синдром, жировий гепатоз вагітних, ПВНРП, преєклампсія середнього та важкого ступенів та еклампсія. Окрім того, слід зазначити, що АПУ є основною причиною необхідності ургентного розродження в інтересах матері чи плода, в тому числі оперативного.

При проведенні аналізу зв'язку ризику АПУ з факторними ознаками використано метод побудови та аналізу багатofакторних моделей логістичної регресії. Аналіз проводився в групі 755 пацієнток, з них «випадок не мав

місця» у 689 пацієнток (результуюча змінна $Y=0$) та «мав місце» у 66 пацієнток (результуюча змінна $Y=1$). В якості факторів ризику аналіз проводився для 33 найбільш математично та клінічно перспективних показників: вік матері, антенатальна загибель плода в анамнезі, маса тіла вагітної, зріст вагітної, наявність цукрового діабету, хронічної гіпертензії, антифосфоліпідного синдрому, преєклампсія середнього чи важкого ступенів при попередній вагітності, народження малого для гестаційного віку плода в минулому, тип запліднення (штучне чи природне), середній ПІ маткових артерій (MoM), концентрація вільної β -ХГЛ (MoM) у I триместрі, концентрація PAPP-A (MoM), концентрація PlGF (MoM), середній артеріальний тиск, концентрація вільної β -ХГЛ (MoM) у II триместрі, концентрація АФП (MoM) в II триместрі, концентрація естріолу (MoM) у II триместрі, середній ПІ у маткових артеріях у II триместрі вагітності, ПІ в артеріях пуповини в II триместрі вагітності, середній ПІ у маткових артеріях у 28-30 тижнів вагітності, ПІ в артеріях пуповини в 28-30 тижнів вагітності, індекс амніотичної рідини, ПІ в середній мозковій артерії у 28-30 тижнів вагітності, ПІ в венозній протоці в 28-30 тижнів вагітності, STV у 28-30 тижнів вагітності, епізоди високої варіабельності серцевого ритму плода в 28-30 тижнів вагітності, епізоди низької варіабельності серцевого ритму в III триместрі вагітності, співвідношення STV/ПІ у венозній протоці в III триместрі вагітності, співвідношення епізодів високої варіабельності/епізодів низької варіабельності в III триместрі вагітності, співвідношення ПІ в середній мозковій артерії/ПІ в артерії пуповини в III триместрі, співвідношення церебро-плацентарного індексу/середнього ПІ в маткових артеріях у III триместрі вагітності та інші параметри.

Для відбору сукупності факторних ознак, пов'язаних з ризиком АПУ, використано метод покрокового включення/виключення (Stepwise з критичним порогом включення $p < 0,1$ та виключення $p > 0,2$). При проведенні аналізу відібрано 8 ознак: преєклампсія при попередній вагітності, концентрація PAPP-A (MoM), концентрація вільної β -ХГЛ (MoM) у II

триместрі вагітності, концентрація АФП (МоМ) у II триместрі вагітності, середній ПІ в маткових артеріях у 28 тижнів вагітності, епізоди високої варіабельності у 28 тижнів вагітності, співвідношення STV/ПІ в веноній протоці в III триместрі вагітності, співвідношення епізодів високої варіабельності/епізодів низької варіабельності в III триместрі вагітності. Модель, побудована на виділеному наборі ознак, адекватна ($\chi^2= 84,5$ при 8 ступенях свободи, $p<0,001$) та може бути виражена формулою (5.2):

$$\ln\left(\frac{Y}{1-Y}\right) = -5,70 + 0,75 * X1 - 0,39 * X2 + 0,40 * X3 + 0,36 * X4 + 1,47 * X5 + 0,39 * X6 + 0,08 * X7 - 0,34 * X8 \quad (5.2),$$

де Y – результуюча змінна оцінки ризику АПУ, $X1$ – дорівнює 1 при преєклампсії під час попередньої вагітності, $X2$ – значення показника концентрація РАРР-А (МоМ), $X3$ – значення показника концентрація вільної β -ХГЛ (МоМ) у II триместрі вагітності, $X4$ – значення показника концентрація АФП (МоМ) у II триместрі вагітності, $X5$ – значення показника середній ПІ в маткових артеріях в 28 тижнів вагітності, $X6$ – значення показника епізоди високої варіабельності в 28 тижнів вагітності, $X7$ – значення показника співвідношення STV/ПІ в веноній протоці в III триместрі вагітності, $X8$ – значення показника співвідношення епізодів високої варіабельності/епізодів низької варіабельності в III триместрі вагітності пацієнтки. На рисунку 5.5 представлено криву операційних характеристик моделі.

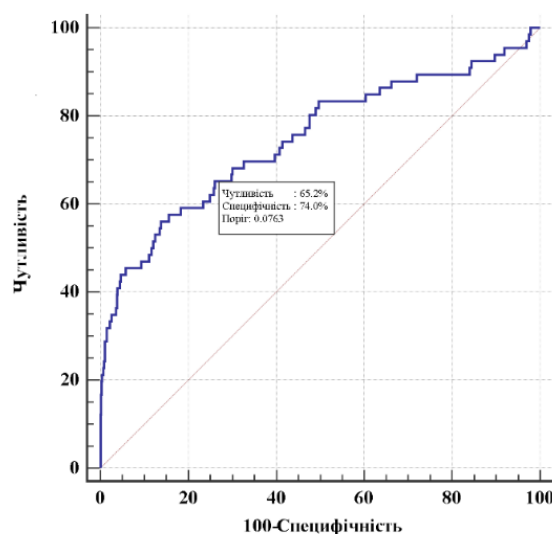


Рис.5.5. ROC-крива 8-ми факторної моделі прогнозування ризику АПУ

Площа під кривою операційних характеристик (рис. 5.5) AUC= 0,75 (95% ДІ 0,72–0,78), що свідчить про зв'язок середнього ступені вираженості ризику АПУ з такими факторами: прееклампія при попередній вагітності, концентрація РАРР-А (МоМ), концентрація вільної β-ХГЛ (МоМ) в II триместрі вагітності, концентрація АФП (МоМ) в II триместрі вагітності, середній ПІ в маткових артеріях в 28 тижнів вагітності, епізоди високої варіабельності в 28 тижнів вагітності, співвідношення STV/ПІ в веноній протоці в III триместрі вагітності, співвідношення епізодів високої варіабельності/епізодів низької варіабельності в III триместрі вагітності. В таблиці 5.14 представлено аналіз коефіцієнтів побудованої 8-ми факторної моделі прогнозування ризику АПУ.

Таблиця 5.14

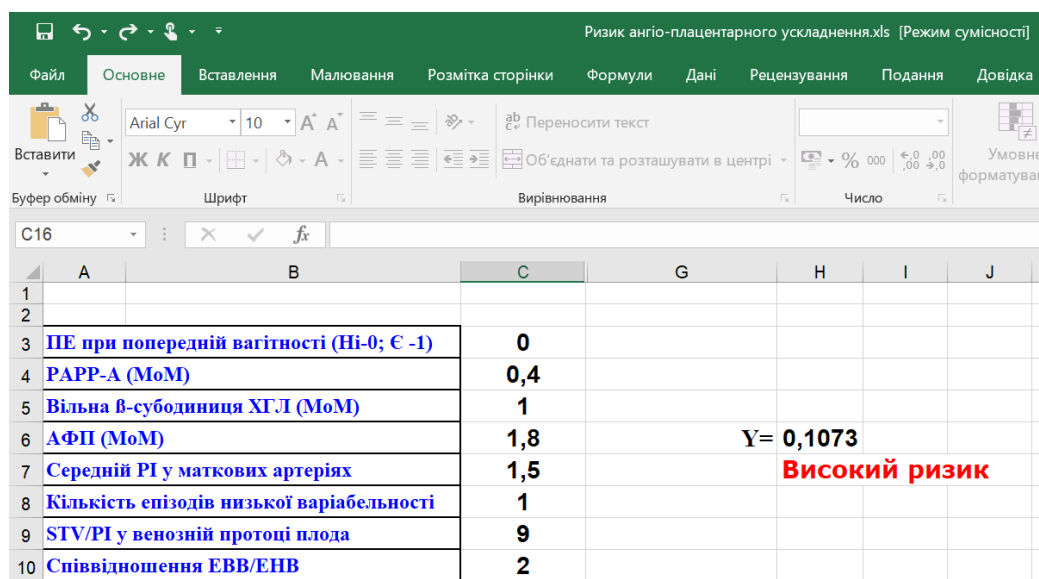
Коефіцієнти 8-ми факторної моделі прогнозування ризику АПУ

Факторна ознака		Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значущості p відмінності коефіцієнту моделі від «0»	Співвідношення шансів, СШ (95% ДІ)
Прееклампія при попередній вагітності	Немає	Референтний		
	Є	0,75±0,47	0,11	–
Концентрація РАРР-А (МоМ)		-0,39±0,26	0,14	–
Концентрація вільної β-ХГЛ (МоМ) у II триместрі		0,40±0,20	0,04	1,50 (1,01–2,22)
Концентрація АФП (МоМ)		0,26±0,23	0,11	–
Середній ПІ в маткових артеріях у 28 тижнів		1,47±0,33	<0,001	4,35 (2,26–8,37)
Епізоди низької варіабельності в 28 тижнів		0,39±0,10	<0,001	1,48 (1,21–1,82)
Співвідношення STV/ПІ у ВП в III триместрі		0,08±0,05	0,10	–
Співвідношення ЕВВ/ЕНВ в III триместрі		-0,33±0,10	<0,001	0,71 (0,59–0,86)

При проведенні аналізу виявлено статистично значуще ($p < 0,05$) зростання ризику АПУ при збільшенні показників концентрації вільної β -ХГЛ (МоМ) у II триместрі, середнього ПІ в маткових артеріях у 28 тижнів, епізодів низької варіабельності в 28 тижнів (див. показники СШ у Таблиці 5.14) при стандартизації за іншими факторами ризику. При зростанні показника співвідношення епізодів високої варіабельності/епізодів низької варіабельності в III триместрі ризик АПУ знижується (показники СШ наведено в таблиці 5.14).

При виборі критичного порогу прийняття рішення $Y_{\text{крит.}} = 0,0763$ (рис. 5.5) чутливість 8-ми факторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику АПУ складає 65,2% (95% ДІ 52,4% – 76,5%), специфічність моделі – 74,0% (95% ДІ 70,6% – 77,3%), прогностична значущість позитивного результату моделі – 19,0% (95% ДІ 15,8% – 22,7%), прогностична значущість негативного результату моделі – 95,5% (95% ДІ 93,9% – 96,7%). Таким чином, при прогнозуванні ризику АПУ при перевищенні для породіллі показника $Y > Y_{\text{крит.}}$ прогнозується високий ризик АПУ (ризик складає 19% та більше ніж у два рази вище середньої частоти АПУ – 8,7%).

Для проведення розрахунку ризику АПУ в рамках розробленої моделі було створено додаток, що реалізований у середовищі табличного процесора Excel. На рисунку 5.6 наведено інтерфейс системи прогнозування.



	A	B	C	G	H	I	J
1							
2							
3		ПЕ при попередній вагітності (Ні-0; Є -1)	0				
4		PAPP-A (МоМ)	0,4				
5		Вільна В-субодинія ХГЛ (МоМ)	1				
6		АФП (МоМ)	1,8		Y = 0,1073		
7		Середній ПІ у маткових артеріях	1,5		Високий ризик		
8		Кількість епізодів низької варіабельності	1				
9		STV/PI у венозній протоці плода	9				
10		Співвідношення ЕВВ/ЕНВ	2				

Рис. 5.6. Інтерфейс системи прогнозування ангіоплацентарного ускладнення

Для формування прогнозу і розрахунку ризику перинатальних втрат у відповідні комірки системи прогнозування необхідно ввести значення обраних змінних та натиснути клавішу «Enter». Модель є максимально зручною та простою в користуванні, не потребує спеціального програмного забезпечення окрім базового пакета Microsoft Office.

Таким чином, у ході дослідження визначено ознаки, пов'язані з ризиком АПУ: прееклампсія при попередній вагітності, концентрація РАРР-А (МоМ), концентрація вільної β -ХГЛ (МоМ) у II триместрі, концентрація АФП (МоМ) у II триместрі, середній ПІ в маткових артеріях у 28 тижнів вагітності, епізоди високої варіабельності в 28 тижнів вагітності, співвідношення STV/ПІ в венозній протоці в III триместрі вагітності, співвідношення епізодів високої варіабельності/епізодів низької варіабельності в III триместрі вагітності.

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

Отримані результати викладені у таких публікаціях:

1. Ошовський ВІ. Вивчення зв'язку параметрів розширеного комплексного пренатального скринінгу першого триместру вагітності з підвищеним ризиком найпоширеніших анеуплоїдій. Репродуктивне здоров'я жінки. 2020;10:33–6.
2. Ошовський ВІ. Результати ретроспективного когортного дослідження перебігу вагітностей, пологів та післяпологового періоду у пацієнток з групи високого перинатального ризику для виявлення факторів несприятливих наслідків та побудови прогностичної моделі плодових втрат. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;2:34–40.

РОЗДІЛ 6

ОБҐРУНТУВАННЯ КОМПЛЕКСНОЇ МОНІТОРИНГОВОЇ ПРОГРАМИ ДЛЯ ОДНОПЛОДОВОЇ ВАҐІТНОСТІ ВИСОКОГО РИЗИКУ

6.1. Результати експериментальних досліджень та побудова мультифакторної прогностичної моделі

На першому етапі дослідження шляхом експерименту на тваринах було з'ясовано, що доплерографічні зміни не мають чіткої кореляції з метаболічними процесами, які відбуваються в стані хронічної та гострої гіпоксемії плода, отже ефективність моніторингу з застосуванням винятково доплерографічних методів не може надати достатню клінічну інформацію на ранніх етапах реалізації патології. Висловлено гіпотезу, що прогнозування та оцінка шляхом додавання інших клінічних, лабораторних та інструментальних методів здатна оптимізувати моніторинг з метою профілактики перинатальних втрат.

Так, зокрема, запропонований в результаті експериментального етапу «кардіоваскулярний індекс» для моніторингу хронічної гіпоксемії ($KBI_x = STV/PI$ (ВП)) продемонстрував максимальну ефективність у прогнозуванні ангіоплацентарних ускладнень і був включений до 8-ми факторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику АПУ на основі даних ретроспективного когортного дослідження.

Запропонований «кардіоваскулярний індекс» для моніторингу гострої гіпоксемії ($KBI_r = STV / PI$ (АП)) та «церебро-плацентарно-матковий індекс» ($ЦПМІ = PI$ (СМА) / PI (АП) / PI (МА)) не були включені до прогностичної моделі, однак теж продемонстрували кореляцію з виникненням перинатальних втрат та інших акушерських ускладнень.

Виходячи з результатів ретроспективного когортного дослідження, вважаємо, що факторами, котрі мають бути обов'язково включені до діагностичної частини алгоритму супроводу вагітних з групи високого перинатального ризику, є:

а) анамнестичні дані: наявність хронічної гіпертензії, преєклампсія при попередній вагітності, тип запліднення (природне чи штучне);

б) лабораторні дані: концентрація PAPP-A, концентрація вільної β -ХГЛ у II триместрі, концентрація АФП у II триместрі; в) доплерографічні: середній ПІ в маткових артеріях у 28-30 тижнів вагітності, ПІ в середніх мозкових артеріях в 28-30 тижнів вагітності;

г) кардіотокографічні: епізоди низької варіабельності серцевого ритму плода в III триместрі вагітності, епізоди високої варіабельності серцевого ритму плода в III триместрі вагітності, співвідношення STV/ПІ у венозній протоці в III триместрі вагітності, співвідношення епізодів високої варіабельності/епізодів низької варіабельності в III триместрі вагітності.

6.2. Аргументація застосування додаткових біохімічних показників та лабораторних тестів

Виявлені значущі біохімічні маркери водночас є доведеними факторами предикції преєклампсії (ПЕ) як одного з проявів плацентарної дисфункції. Попри те, що етіологія ПЕ до кінця не вивчена, гіпотезується, що вона виникає саме через порушення плацентації на початку вагітності. Порушення інвазії трофобласта та ремоделювання спіральних артерій призводить до недостатньої перфузії плаценти і, як наслідок, до оксидативного стресу [96]. Внаслідок цього, плацента вивільняє велику кількість антиангіогенних факторів у кровоплин матері [104, 122]. Під час нормального перебігу вагітності концентрація антиангіогенного фактора sFlt-1 (розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1) залишається низькою, що дозволяє точно передавати сигнали, індуковані проангіогенними факторами VEGF (судинний ендотеліальний фактор росту) та PlGF (плацентарний фактор росту). Цей баланс має вирішальне значення для підтримки фізіологічної вазодилатації. В умовах гіперперфузії плацента збільшує синтез sFlt-1, намагаючись збільшити тиск матері та підвищити перфузію плаценти. Як наслідок, рівні циркулюючих проангіогенних факторів знижуються і судинний гомеостаз змінюється,

викликаючи ендотеліальну дисфункцію, яка призводить до гіпертензії, протеїнурії та інших поліорганичних проявів ПЕ у матері [154, 193]. Вимірювання артеріального тиску та протеїнурії вважаються золотим стандартом діагностики преєклампсії, хоча вони не дозволяють прогнозувати несприятливі наслідки вагітності з достатньою точністю [235]. З клінічної точки зору, гіпертензія та протеїнурія не завжди відображають тяжкість захворювання.

Співвідношення sFlt-1 / PlGF широко досліджується з 2004 року як діагностичний і прогностичний маркер преєклампсії та інших проявів плацентарної дисфункції. На сьогоднішній день велике проспективне клінічне дослідження «PROGNOSIS» чітко продемонструвало, що співвідношення sFlt-1/PlGF ≥ 38 або нижче може бути використано для виключення ПЕ протягом одного тижня, незалежно від гестаційного віку [151]. Співвідношення sFlt-1/PlGF, яке перевищує 85 (для ранньої ПЕ, < 34 тижнів гестації) або 110 (для пізньої ПЕ, ≥ 34 тижнів), свідчить про високий ризик ПЕ, що вимагає пильного клінічного моніторингу [166]. У 2012 році Verlohren et al. повідомили, що співвідношення sFlt-1/PlGF вище 655 дозволяє ідентифікувати жінок з високим ризиком неминучого передчасного розродження до 34 тижнів вагітності, котрі, виходячи з зазначеного, потребують ретельного моніторингу та медичного догляду [287, 297]. Таким чином, оцінка співвідношення sFlt-1/PlGF може мати велику додаткову цінність при використанні в якості доповнення традиційних методів оцінки.

Точне прогнозування виникнення ПЕ має велике значення, оскільки важкі прояви можуть привести до погіршення стану як матері, так і плода. Основною метою вичікувальної тактики при ПЕ є поліпшення перинатальних наслідків за рахунок відтермінування пологів, що, у свою чергу, знижує неонатальну захворюваність та смертність. Враховуючи вище зазначене, вважаємо за доцільне і необхідне включити sFlt-1/PlGF у алгоритм супроводу вагітних з групи високого ризику.

Перинатальні наслідки для більшості плодових патологій мають пряму залежність від терміну пологів, саме тому профілактика передчасного народження є критично важливою, особливо в групі ризику внутрішньоутробних втручань. Трансвагінальне ультразвукове дослідження, яке дозволяє визначити структурні зміни шийки матки, і тест на *фетальний фібронектин* (ФФ) дають можливість виявити жінок, які мають високий ризик розвитку спонтанних передчасних пологів. З іншого боку, якщо довжина шийки матки ≥ 25 мм і тест на фібронектин негативний після 24 тижнів, ризик передчасних пологів є низьким з 95% негативної прогностичної цінності (якщо тест на фібронектин негативний і довжина шийки матки ≥ 15 мм, ризик пологів протягом наступних семи днів зменшується до $\leq 1\%$) [88].

Висока прогностична цінність негативних результатів даних тестів (тест на фібронектин негативний, довжина цервікального каналу при трансвагінальному скануванні $>2,5$ см), – це може бути критерієм для припустимості інвазивного втручання або підставою уникнення неаргументованої токолітичної терапії. Таким чином, включення зазначених тестів до алгоритмів супроводу жінок із групи високого перинатального ризику є раціональним.

Інвазивні внутрішньоутробні втручання пов'язані з підвищеним ризиком масивної плодово-материнської кровотечі (ПМК). ПМК ≥ 20 процентів від плодового циркуляторного об'єму асоціюється з підвищенням смертності та важкістю захворюваності [291]. За даними літератури, при рутинному тестуванні резус-негативних жінок частота ПМК понад 80 мл після пологів складає від 1/1146 до 1/1429 пологів. Реальна очікувана частота виникнення складає 0,3% зі значним внеском до перинатальних втрат. O'Leary et al. продемонстрували, що 4,1% серед 828 нормальних анатомічно мертвонароджених з масою понад 500 г мали масивну ПМК. У серії зі 134 випадків ПМК (>50 мл) 33% мали зниження рухів як основний симптом. 17 – відсутність рухів, серед них: вижили 6, антенатально загинули – 5, постнатально – ще 5 (доля 1 невідома). За даними канадської групи з 26

спостережень - 46% мали віддалені неврологічні наслідки у віці до 2 років [161]. Тест Клейхауера–Бетке є стандартним методом розрахунку фетально-материнської трансфузії. Він заснований на різниці в стійкості фетального гемоглобіну до кислот у порівнянні з гемоглобіном дорослої людини. Беручи до уваги високу ймовірність діагностичних та лікувальних внутрішньоутробних втручань, вважаємо за необхідне включити даний тест до алгоритму супроводу з метою профілактики плодових втрат та покращення перинатальних наслідків.

Окрім того, ПМК піднімає питання ризику антиеритроцитарної сенсibiлізації. Згідно з настановами RCOG (2019) всі вагітні мають проходити тести на скринінг антиеритроцитарних IgG (незалежно від D-статуса) для визначення початкового ризику розвитку анемії (8-12 тижнів та 27-28 тижнів до введення анти-D-глобуліну). Важливо зазначити, що на сьогодні описані випадки важкої гемолітичної хвороби плода загалом за 43-ма антигенами, що зустрічаються не менше ніж у 1 відсотка пацієток. Найчастіше викликають гемоліз: Rh (anti-D, anti-E, anti-c); Kell (anti-K); Duffy (anti-Fya). Наявність антитіл проти одного антиеритроцитарного антигену підвищує ризик появи антитіл проти інших систем. При позитивному результаті скринінгу має бути проведена ідентифікація антитіл та переоцінка ризику можливих ускладнень. При визначенні клінічно значущих антитіл рекомендовано визначення фенотипу батька плода, більш інтенсивний моніторинг та додаткові обстеження фахівцем з медицини плода (до 20 тижнів) [141].

Іншим значущим ускладненням фетальних втручань є плодова кровотеча з судин пуповини чи їхніх оболонкових відгалужень. Тест на диференційну діагностику джерела вагінальної кровотечі під час вагітності був запропонований в 1955 р. Леонардом Елтом. Тест базується на тому, що гемоглобін матері і гемоглобін плода, розміщені в розчині луку, реагують по-різному [123]. Цей тест не дозволяє точно визначити джерело кровотечі, проте він суттєво звужує рамки клінічного пошуку.

Так, кровотечу плода можуть викликати такі чинники: відшарування плаценти (крайове або масивне); кровотеча з передлеглої плаценти; травма плода (інвазивні втручання, ДТП, поранення); розрив плацентарної судини / судини пуповини (гематома пуповини); розрив судин амніотичних оболонок (*vasa praevia*). Кровотеча материнського походження може виникнути внаслідок таких причин: відшарування плаценти; кров'яністі виділення зі статевих шляхів у першому періоді пологів (можуть бути особливо рясні у первісток); масивна травма шийки (розрив рубця або наслідок запалення); травма, розрив стінки піхви; розрив варикозно розширеної вени; інфекція тканини піхви; розрив матки; кров'яністі виділення зі статевих шляхів у першому періоді пологів (можуть бути особливо рясні у первісток). Беручи до уваги доступність і простоту теста, вважаємо за потрібне обов'язкове включення його до алгоритмів супроводу.

6.3 Результати вивчення тенденцій рухової активності плодів протягом доби: проспективне когортне дослідження циркадних ритмів та трендів актографії

Рухова активність є простим доступним маркером стану плода, який може оцінювати вагітна жінка, приймаючи таким чином безпосередню участь у фетальному моніторингу. Материнське відчуття поступового зменшення рухів є важливою ознакою і може свідчити про ввімкнення компенсаторних реакцій внутрішньоутробного гомеостазу. Так, за даними літератури зниження активності плода може передувати таким станам, як затримка внутрішньоутробного росту плода, передчасні пологи, антенатальна загибель. Отже, своєчасне інформування жінкою лікаря про зниження рухової активності плода дозволяє прийняти своєчасні діагностичні або лікувальні заходи [187, 204, 211].

Виходячи з гіпотези, що підрахунок рухів плода слід проводити в піки емоційної активності, коли тривалість та кількість епізодів сну є найменшою, на першому етапі нашого дослідження ми вивчили тенденції рухової активності плодів під час фізіологічної вагітності.

У дослідженні взяли участь 300 соматично здорових пацієнток Київського міського пологового будинку №2 та медичного центру ТОВ «Уніклініка» в терміні 28 тижнів.

Серед 300 рекрутованих пацієнток 292 мали фізіологічну доношену вагітність (97,3 %) та фізіологічні термінові пологи. Фінальна кількість одиниць спостереження була відкоригована наприкінці з урахуванням 8 (2,7 %) жінок, що народили передчасно. Група пацієнток на момент включення в дослідження була гомогенною за станом соматичного й репродуктивного здоров'я, спадковим анамнезом, антропометричними та лабораторними показниками.

Загальними тенденціями рухової активності плода в 28-32 тижні вагітності (табл. 6.1) можна вважати наявність ранкового (8-11) та вечірнього (20-23) піків рухової активності, що характеризуються збільшенням частоти поштовхів, сила яких залишається помірною, ймовірно, в зв'язку з відносно невеликою масою плода.

Таблиця 6.1.

Рухова активність плодів у терміні 28-32 тижнів

Проміжок (години)	Кількість поштовхів (число за годину) M±σ	Середній показник сили (бали) M±σ
5-8	6,28±2,6	5,02±3,6
8-11	11,14±3,9	5,14±2,1
11-14	7,04±4,6	5,05±3,4
14-17	4,37 ±2,5	4,32±2,5
17-20	7,12±4,3	4,21±2,8
20-23	18,14±3,2 *	6,12±1,32

Примітки: в таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ).

* - рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою, найближчою за значенням групою $p < 0,05$.

У проміжку 32-36 тижнів вагітності зберігається періодизація, ідентична попередньому періоду, однак, слід відмітити суттєве збільшення сили поштовхів особливо в вечірній час (табл. 6.2).

Окрім того, занотовано, що паралельне ультразвукове спостереження в даному періоді вагітності фіксувало більш виражені зміни плодової міміки та інших ознак збільшення емоційності (нетипових мілких та амплітудних рухів) у порівнянні з терміном 28-32 тижні гестації.

Таблиця 6.2

Рухова активність плодів у терміні 32-36 тижнів

Проміжок (години)	Кількість поштовхів (число за годину) M±σ	Середній показник сили (бали) M±σ
5-8	12,28±8,6	5,02±3,6
8-11	10,14±5,9	7,14±2,1
11-14	11,04±3,6	5,05±3,4
14-17	6,37 ±2,6	5,32±2,5
17-20	18,12±4,2	7,21±2,8
20-23	22,14±7,4*	8,12±1,32

Примітки: в таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ).

* - рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою, найближчою за значенням групою $p \leq 0,05$.

Як видно з таблиці 6.3, наприкінці вагітності відмічалось поступове зменшення частоти, сили та амплітуди поштовхів. Однак, тенденція до періодизації сплесків активності залишається сталою. Ехоскопічна візуалізація плодової міміки в даному періоді є більш затрудненою.

Таблиця 6.3.

Рухова активність плодів у терміні 36-40 тижнів

Проміжок (години)	Кількість поштовхів (число за годину) M±σ	Середній показник сили (бали) M±σ
5-8	9,28±1,2	5,02±3,6
8-11	8,14±3,2	5,14±2,1
11-14	7,04±2,1	5,05±3,4
14-17	10,37 ±3,9	4,32±2,5
17-20	11,12±5,1	5,12±2,8
20-23	17,14±4,6 *	6,23±2,12

Примітки: в таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (s).

* - рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою, найближчою за значенням групою $p < 0,05$.

Подібні тенденції є радше очікуваними і пов'язані з більшою кількістю навколоплодової рідини та меншими розмірами плода в терміні до 36 тижнів вагітності, що призводить до більш амплітудних та сильних поштовхів.

Таким чином, найвищий рівень рухової активності плодів відмічено в проміжку 26-30 тижнів гестації; найбільша кількість поштовхів у досліджувані терміни фіксувалася в період 20:00-23:00, незалежно від терміну вагітності, що визначено нами вечірнім піком рухової активності плода; старт інтенсивних рухів плода починався найчастіше після 20:00; найнижчий рівень частоти рухів спостерігався у проміжку 14:00-17:00; найсильніші поштовхи реєструвалися в 32-36 тижнів. Наступним кроком досліджень для зниження перинатальної захворюваності та смертності є оптимізація методики підрахунку рухової активності плода, враховуючи тенденції актограми, актуальні для нашої популяції та способу життя сучасної жінки.

6.4. Результати рандомізованого контрольованого дослідження ефективності фіксації рухів у піки емоційної активності плода

Методи актографічного моніторингу можна розділити на дві групи: формальний підрахунок рухів плода з заданими межами або суб'єктивна оцінка вагітною рухової активності (більше чи менше, ніж завжди). З іншого боку, немає жодних переконливих доказів того, що будь-який з них може знизити перинатальну захворюваність і смертність. Навіть більш точний, формальний підрахунок рухів плода, ставиться під сумнів серед багатьох фахівців. Критики даного методу наголошують, що перманентна актографія може викликати у пацієнтки «психологічний стрес» і стати причиною частих необґрунтованих консультацій, а іноді навіть акушерських втручань (індукція пологів, кесарів розтин) [93, 128, 137, 176, 178].

Розвиток плацентарної дисфункції (ПД) обумовлений морфофункціональними змінами в плаценті і часто супроводжується гіпоксемією плода та затримкою його росту, що є однією з основних причин перинатальної захворюваності та смертності. При поглибленні гіпоксемії збільшується частка анаеробного гліколізу, що зменшує кількість АТФ у крові плода, а отже вимагає ергономічного метаболізму.

На нашу думку, актографія в групі ризику плацентарної дисфункції може бути ефективним методом профілактики антенатальної загибелі плода та покращення показників здоров'я новонароджених. Для перевірки даної гіпотези нами проведено рандомізоване контрольоване дослідження, в якому взяли участь 240 пацієнток у III триместрі вагітності з факторами ризику плацентарної дисфункції, що були розділені на 2 групи залежно від способу актографії: «пасивна, епізодична» vs «активна, щоденна» (детальний дизайн - Розділ 2.). В результаті порівняння частоти ускладнень між групами значущих відмінностей не виявлено (табл. 6.4).

Таблиця 6.4.

Частота досліджуваних явищ у I та II групах

Критерій	Група I (115)	Група II (125)	СШ та ДІ (95%)
	абс.	абс.	
Підвищення резистентності в артеріях пуповини	22**	19	0,795 [0,41 - 1,54]
ОлігогіDRAMніон	17**	14	0,38 [0,35 – 1,62]
ЗРП (загальна кількість)	13**	18	0,38 [0,59 - 12,71]
ЗРП, не діагностована до народження	2*	11	5,06 [1,11 - 23,03]
Дистрес плода	9**	12	0,167 [0,05 - 0,57]

Примітки: * - значущі відмінності показників, порівняно з іншою групою; ** - незначущі відмінності показників, порівняно з іншою групою.

Частота затримки росту плода не відрізнялася між групами (таблиця 6.4), проте такий діагноз частіше виставлявся антенатально і своєчасно в групі щоденної актографії, ніж у контрольній групі (СШ 5,06 [1,11 - 23,03]).

Частота додаткових консультацій у зв'язку з підвищеною материнською стурбованістю щодо рухової активності плода не відрізнялася між групами: 15 (13,0%) в групі втручання, в порівнянні з 13 (10,4%) у контрольній групі (RR: 1,2 (95% ДІ 0.9-1.7); $p = 0,228$).

Під час консультацій у зв'язку зі зниженням рухової активності плода була проведена оцінка відповідності даних фетометрії гестаційному терміну вагітності. Не визначено статистично значущих відмінностей між групами щодо частоти необґрунтованих додаткових втручань (КТГ, ехоскопія, госпіталізація).

Середній гестаційний вік на момент пологів не мав значущих відмінностей між групами і складав $254 \pm 27,6$ та $258 \pm 25,9$ відповідно ($p =$

0,402). Частота індукції пологів (24; 13/11) не мала значущої різниці між групами втручання і контрольною групою: 6 (46,1%) у порівнянні з 5 (45,4%) (гестаційний вік), 5 (38,5%) проти 4 (36,3%) – показання з боку плода і 3 (15,3%) у порівнянні з 2 (18,2%) – показання з боку матері ($p = 0,173$). Частота кесарських розтинів не відрізнялася між групами і складала відповідно 21 (18,2%) та 25 (19,2%) відповідно ($p = 0,126$). Показники оцінки за шкалою Апгар значуще не відрізнялися, перинатальні втрати були відсутні.

Порівняння результатів дослідження в обох групах не надало достовірних даних про те, що підрахунок рухової активності плода в піки емоційної активності впливає на перинатальні наслідки. Для цього існують декілька пояснень. По-перше, на даний час не існує засобів лікування плацентарної дисфункції та затримки внутрішньоутробного росту плода, а площина наукового пошуку лежить у сфері профілактики даних станів. Отже, суттєво вплинути на результат може лише адекватний моніторинг та визначення оптимального терміну пологів. По-друге, клінічні рішення, що лежать в основі ургентного розродження у випадку появи несприятливих ознак з боку плода, можуть носити як позитивний (профілактика антенатальної загибелі), так і негативний характер (ятрогенна незрілість). По-третє, дане дослідження мало невелику кількість спостережень і ставило за мету лише перевірку первинної гіпотези.

Таким чином, нам не вдалося продемонструвати відмінності у рівні перинатальної смертності чи захворюваності при використанні актографії в емоційні піки рухової активності. Однак, констатовано поліпшену ідентифікацію плода з затримкою росту, маркером якого є зниження рухової активності. Антенатальне виявлення таких плодів за допомогою оцінки рухової активності полегшує та забезпечує своєчасний моніторинг, а отже потенційно може впливати на перинатальні наслідки, що потребує подальшого вивчення. Дослідження також показало: стурбованість серед фахівців охорони здоров'я щодо підрахунку рухів як економічно недоцільного і трудомісткого є

невиправданою, оскільки підрахунок рухової активності плода не призводить до більш інтенсивного використання ресурсів.

Незважаючи на те, що нам не вдалося отримати достовірне зниження показників перинатальної захворюваності та смертності в групі втручання, статистичні тенденції доводять перспективність дослідження з залученням більшої кількості одиниць спостереження. Продемонстровано, що зниження рухової активності плода є одним із маркерів затримки внутрішньоутробного росту та, ймовірно, інших загрозливих станів, що характеризуються хронічною або гострою гіпоксемією. Визначено, що підвищення материнської обізнаності щодо підрахунку рухової активності плода забезпечує оптимізацію антенатального моніторингу за рахунок потенційної актуалізації додаткових методів обстеження у жінок з групи низького ризику перинатальних ускладнень, що дозволяє зменшити кількість випадків плодової гіпоксемії, не діагностованої антенатально або діагностованої пізно. Правильне застосування зазначеної методики підрахунку рухів плода у комбінації з додатковими діагностичними методами в випадку виявлених змін має потенціал для покращення діагностичної чутливості без втрати економічної доцільності з точки зору залучених ресурсів системи охорони здоров'я.

6.5. Результати ретроспективного когортного дослідження комп'ютеризованої КТГ та бальної оцінки НСТ

З позиції сучасного акушерства, проведення КТГ при ускладненому перебігу вагітності у вагітних з групи ризику є обґрунтованим і доцільним. На сьогоднішній день існують два методи оцінки параметрів КТГ. Метод візуальної оцінки КТГ, коли акушер сам розраховує значення параметрів і, використовуючи свої знання та досвід, робить висновки стосовно функціонального стану плода, а також метод комп'ютеризованого розрахунку параметрів і аналізу КТГ. Метою нашого дослідження було порівняння цих двох методик з точки зору клінічної значущості щодо перинатальних результатів (детальний дизайн – Розділ 2.). Даний етап роботи проводився на

базі Київського міського пологового будинку №2 за 2014-2016 роки. У число досліджуваних увійшли 340 пацієнток, які були розроджені оперативним шляхом у зв'язку з «дистресом плода під час вагітності».

У ході дослідження виявлено, що в 64 випадках діагноз «дистрес плода» не був підтверджений після народження, беручи до уваги стан і вітальні функції новонародженого. У переважній кількості випадків, у «сумнівних» ситуаціях використовувалася візуальна оцінка КТГ за Фішером (56/64; 87,5%). Такі жінки не були включені до фінального аналізу, однак дане спостереження є вкрай важливим з точки зору необхідності зменшення хибнопозитивних діагнозів, які ведуть до необґрунтованих оперативних втручань.

Середній вік жінок I групи (візуальна оцінка КТГ) становив ($23,03 \pm 2,95$) років; II групи (комп'ютеризована оцінка КТГ) - ($22,85 \pm 2,64$) років. Жінки обох груп були зіставні за типом рухової активності, зайнятістю, впливом шкідливих факторів зовнішнього середовища, наявністю хімічних залежностей до настання вагітності. Відмінностей по частоті і структурі інфекційних захворювань, операцій і травм також не виявлено. I і II групи виявилися однорідними за антропометричними і лабораторними показниками, зокрема, не встановлено значущих відмінностей між масою тіла, ІМТ, окружністю стегон і талії, показниками артеріального тиску, значеннями базових лабораторних обстежень ($p > 0,05$).

Не було встановлено значущих відмінностей у тривалості гестації між I і II групами. Середній термін, який обчислювався за датою останніх місячних з контролем за даними УЗД при першому зверненні, становив у цих групах $37,2 \pm 1,4$ та $37,1 \pm 1,8$ тижнів відповідно. При порівнянні антропометричних характеристик і показників вітальних функцій новонароджених не встановлено значущих відмінностей середніх у масі тіла, зрості, статевому розподілі, кількості вроджених вад розвитку. Перебіг раннього післяпологового періоду значимо не відрізнявся ($p > 0,05$).

У таблиці 6.5 представлені результати оцінки стану новонароджених протягом перших 5 хвилин життя (відмінності між групами не значущі).

Таблиця 6.5

Базові показники стану новонароджених

Показник	I група (184)	II група (92)	Значення t_{st}
	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	
pH пуповинної крові	$7,18 \pm 0,12$	$7,11 \pm 0,11^*$	0.43
Стан за шкалою Апгар на 1' (бали)	$6,41 \pm 1,02$	$6,05 \pm 1,27^*$	0.27
Стан за шкалою Апгар на 5' (бали)	$7,81 \pm 1,07$	$7,25 \pm 1,33^*$	0.33

Примітки:

- У таблиці наведені середні арифметичні значення досліджуваних параметрів (M) та середні квадратичні відхилення (σ).
- * - рівень значущості відмінностей показників $p > 0,05$ (незначущий)

У таблиці 6.6 представлені результати порівняння основних індикаторів своєчасності розродження та наслідків для новонароджених.

Таблиця 6.6

Основні характеристики новонароджених протягом перших 72 годин

Результат/подія (частота I/II)	Відношення шансів та довірчий інтервал (95%)	p (χ^2)
Перебування у відділенні дитячої реанімації більше ніж 72 години (8/13)	3,6 [1,38- 9,08]	$p < 0,01$, (8,3)
Дихальні розлади протягом перших 24 годин (24/16)	н/з	$p > 0,05$, (0.94)
Інтубація та ШВЛ (9/13)	3,2 [1,3 – 7,8]	$p < 0,01$, (7,13)
Внутрішньошлунчкові крововиливи (ехоскопічний діагноз, 17/12)	3,25 [1,4 – 7,1]	$p < 0,01$, (9,3)
Некротизуючий виразковий коліт (5/6)	н/з	$p > 0,05$, (2.3)

Примітка: н/з – різниця не значуща

Оцінка стану плода за шкалою Фішера проводиться без урахування конкретного терміну вагітності і без урахування поведінкових реакцій плода, що часто призводить до помилкових оцінок тяжкості порушення стану плода та необґрунтованого дострокового і (або) оперативного методу розродження без зниження частоти і зміни структури перинатальної смертності.

Візуальна оцінка антенатальних кардіотокограм значною мірою є суб'єктивною. Розбіжності висновків у оцінці одних і тих самих графічних кривих між декількома експертами відзначені в досить високому відсотку - 37-78%, що є неприйнятним для діагностичного методу. Такий високий відсоток розбіжності висновків в оцінці можна частково пояснити використанням різних діагностичних критеріїв і недосконалістю візуальної інтерпретації кардіотокограм. Суб'єктивність оцінки може бути значно зменшена при використанні спеціального комп'ютерного аналізу.

Результати нашого дослідження показали, що, незважаючи на відсутність значущих відмінностей у стані плода при народженні, зміни в комп'ютеризованій оцінці частіше супроводжувалися несприятливим перинатальним результатом для новонародженого, в порівнянні з методом візуальної оцінки кардіотокограми, а саме: з тривалим перебуванням у ВРІТ, інтубацією та ШВЛ, внутрішньошлуночковими крововиливами. Такі результати можуть свідчити на користь факту, що комп'ютеризований аналіз є більш чутливим до виявлення крайньої напруги компенсаторних реакцій плода. Проте, кількість ускладнень, що виникли в досліджуваних групах змушує замислитися про застосування додаткових, можливо більш ранніх критеріїв виявлення декомпенсації плода і / або їх комбінації, з метою профілактики несприятливих наслідків.

У 2016 році С. Lees (Великобританія) представив результати багаторічного мультицентрового рандомізованого дослідження TRUFFLE, проведеного в 5 Європейських країнах, за оцінкою доплерівських критеріїв вибору оптимального терміну розродження плодів з ранньою ЗРП в терміні 26-32 тижнів гестації з урахуванням єдиної реакції різних судин на гіпоксію,

що розвивається (гіпоксемію і ацидоз). Дослідження включало також дворічне вивчення неврологічного розвитку цих дітей після народження. Як показали результати TRUFFLE, відсутність А-хвилі в веноній протоці в сукупності з даними комп'ютеризованої КТГ показала більш високі індекси чутливості і специфічності в порівнянні з ізольованою оцінкою КТГ. Такий підхід дозволив підвищити виживаність глибоко недоношених плодів з ранньою важко / ЗРП при нормальному подальшому неврологічному розвитку, тільки у 1% цих дітей був церебральний параліч. Якщо рішення про необхідність розродження ґрунтувалися винятково на оцінці STV, несприятливі перинатальні наслідки спостерігалися в 3 рази частіше [171].

Гіпотезуємо, що застосування комбінації комп'ютеризованого КТГ-моніторингу в поєднанні з доплерографічними показниками в групі розширеного антенатального моніторингу призведе до зниження частоти необґрунтованого дострокового розродження за показаннями з боку плода, а також числа новонароджених з ушкодженнями ЦНС гіпоксичного характеру і як кінцевий результат - до зниження показників перинатальної захворюваності та смертності. Первинно дана гіпотеза підтверджена в ретроспективному дослідженні включенням до мультифакторної прогностичної моделі запропонованого в експерименті «кардіоваскулярного індексу» для моніторингу хронічної гіпоксемії ($KBI_x = STV / \Pi (BP)$), що показала задовільну чутливість та специфічність у виявленні ангіолацентарних ускладнень та перинатальних втрат (розділ 5).

6.6. Оптимізація актографічного та кардіотокографічного методів

На нашу думку, актографія та комп'ютеризована кардіотокографія повинні проводитися з урахуванням циркадних ритмів плода, оскільки тестування в періоди сну здатне зменшити специфічність та чутливість цих методів. Виходячи з проведених досліджень і клінічного досвіду, вважаємо раціональним проведення підрахунку рухів плода всім вагітним із групи високого перинатального ризику після 26 тижнів протягом 2 послідовних

годин у вечірній час (19:00 – 23:00). До пояснень розробленого алгоритму увійшли такі поради: за відсутності щонайменше 10 епізодів активності (для плодів з ЗРП – 6 епізодів), пацієнтці рекомендовано проведення НСТ за критеріями протягом щонайбільше 12 годин (оптимально в ранковий пік активності з 7:00 до 10:00); відсутність рухів у вечірній час або різка зміна їх характеру є приводом для негайного звернення до акушерського стаціонару; при патологічному НСТ якнайшвидше слід оцінити базальний ритм серцевого ритму плода та стан плаценти, провести визначення БФП і доплерографію артерій пуповини; при необхідності – провести госпіталізацію до стаціонару відповідного профілю або виконати тест на материнсько-плодову кровотечу, тест Епта чи визначити співвідношення plgf/sflt.

З метою оптимізації актографії та забезпечення належного рівня інтерактивності без додаткового навантаження лікаря, нами розроблений спеціальний чат-бот в месенджері Telegram, який виконує роль електронного консультанта для пацієнтки, що проводить актографію і надає поради у випадку відхилення від типових патернів.

Суб'єктивність оцінки кардіотокограм може бути значно зменшена при використанні спеціальних комп'ютерних програм. Сьогодні в багатьох перинатальних діагностичних центрах комп'ютерний аналіз повністю витіснив візуальну оцінку. Проте, слід зауважити, що комп'ютерна програма аналізу кардіотокограми наразі не здатна повністю замінити клінічне мислення і досвід лікаря-фахівця. Окрім того, вона використовує лише рівень знань у галузі на момент створення програми, але темпи оновлення інформації постійно зростають.

Комп'ютерний висновок з аналізу даних КТГ-моніторингу - це не діагноз, а лише нульова гіпотеза, інформація для роздумів і прийняття лікарського рішення. До того ж, у зв'язку з високою вартістю обладнання, монітори, які оснащені функцією комп'ютеризованого аналізу КТГ, не є широко розповсюдженими в Україні. Беручи до уваги вищесказане, з метою оптимізації кардіотокографії як методу діагностики патологічного стану і

скерування клінічного пошуку, нами запропоновано новий, «семантичний підхід» до аналізу КТГ.

Для оцінки кардіотокограм традиційно використовуються такі показники: базальна частота серцевих скорочень, варіабельність базального ритму, включаючи наявність акцелерацій і децелерацій, а також характер відповідної реакції на ворушіння плода (нестресовий тест) і окремі особливості серцевих ритмів. На першому етапі при стартовій оцінці КТГ-плівки пропонується виявляти ознаки добробуту/загрози для плода. «Фізіологічний» стан плода (добробут) характеризується фактом, що основні параметри КТГ відповідають їх нормативним значенням (нормальний базальний ритм та рухова активність плода, достатня осциляторність кривої, адекватна варіабельність і наявність акцелерацій).

До «тривожних ознак» слід віднести наявність тахікардії або брадикардії, втрату/згладжування осциляторності, зменшення варіабельності, синусоїдальний ритм та наявність децелерацій. При виявленні «тривожних ознак» під час запису КТГ важливо надати відповіді на такі питання: а) плід увімкнув компенсаторні/економні реакції; б) на якій стадії компенсаторних реакцій перебуває плід; в) чи є у плода ознаки гіпоксемії/ацидемії.

Розберемо запропонований підхід на прикладі уповільненого серцевого ритму. Брадикардією називається серцевий ритм плода, при якому базальна частота протягом 10 і більше хвилин знаходиться нижче 120 уд./хв. До брадикардії не належать падіння серцевого ритму нижче 120 уд./хв. під час децелерацій. Базова частота серцевих скорочень плода регулюється парасимпатичною нервовою системою. Парасимпатична система завершує розвиток дещо пізніше, а, отже, недоношений плід, як правило, має вищі вихідні показники базального серцевого ритму (більш схильний до тахікардії). І навпаки, при доношеній/переношеній вагітності нижчі показники базального ритму є очікуваними.

Базова брадикардія за наявності рухів плода, нормальної варіабельності серцевого ритму, присутності акцелерацій та відсутності децелерацій може

бути варіантом норми при доношеній / перенесеній вагітності, обвитті / притисканні пуповини або низько розташованій голівці плода як реакція на активацію барорецепторів, що реалізують свій вплив через систему діафрагмального нерва (зменшення частоти серцевих скорочень, зріла плодова реакція). Однак, при відсутності достатньої кількості рухів плода, порушенні варіабельності серцевого ритму, незадовільній осциляторності КТГ-кривої брадикардія здатна бути ознакою плацентарної дисфункції, гіпоксемії плода, вади серця плода (гетеротаксії, транспозиції), аритмії плода (АВ-блокада, синдром подовженого QT), інфекційного ураження плода (міокардит) або може бути вторинною щодо материнських факторів (гіпотермія, прийом препаратів, системні захворювання). Потенційними кроками при виявленні брадикардії плода є термометрія матері, загальний аналіз крові та визначення с-реактивного протеїну, проведення УЗД для виключення гідроперикарду, визначення біофізичного профілю плода, доплерометрії, визначення anti-Ro/SSA та anti-La/SSB для виключення аутоімунних причин та проведення тесту Клейхауера–Бетке (Рис 6.1).

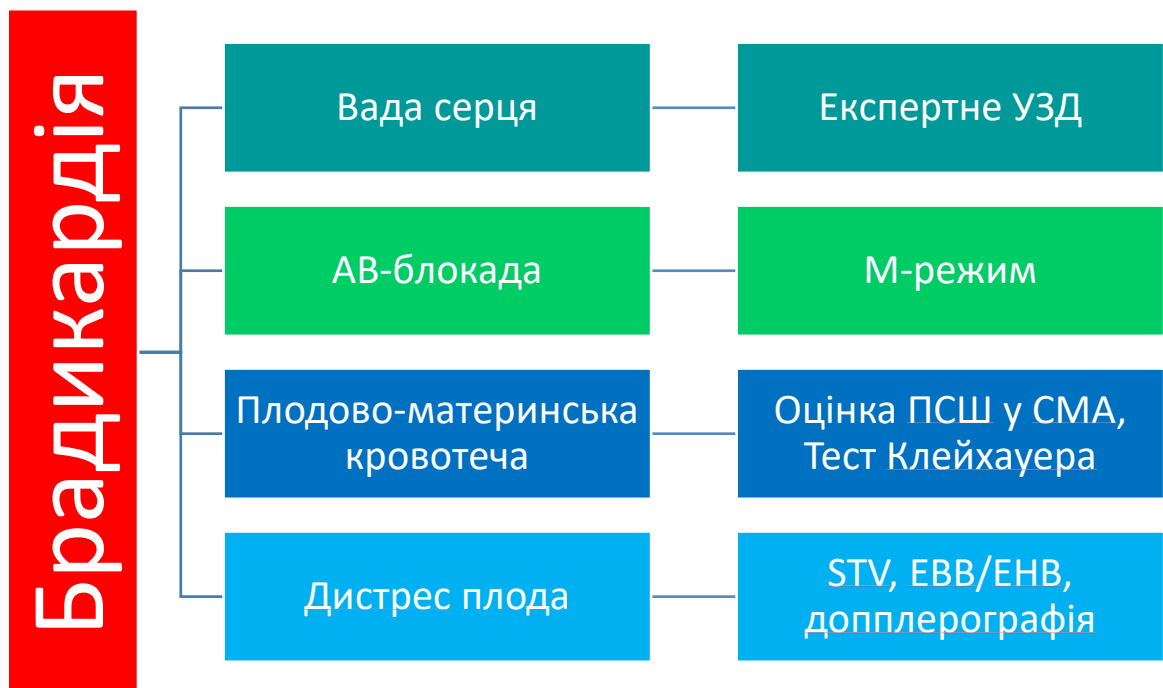


Рис. 6.1. Приклад «семантичного підходу» до КТГ

У свою чергу фетальні КТГ-симптоми можуть об'єднуватися в фетальні синдроми, які включають не тільки показники НСТ, але й додаткові фактори, зокрема: типові скарги, клінічні прояви, ехоскопічні ознаки (рис 6.2).



Рис. 6.2. Приклад «синдромального підходу» до КТГ

Окрім того, враховуючи дані ретроспективного дослідження, нами встановлено, що кожен патологічний стан плода має власний КТГ-профіль, що в багатьох випадках може стати клінічним орієнтиром для діагностичного пошуку. Так, наприклад, плоди з хронічною гіпоксемією при ЗРП спочатку матимуть нормальні КТГ-патерни. Послідовними етапами прогресування будуть зменшення/зникнення акцелерацій, зменшення кількості рухів, зниження варіабельності ритму, погранична брадикардія та поява спонтанних децелерацій (рис 6.3).



Рис.6.3. Стадійність КТГ-патернів при ЗРП

При анемії плода, характерними є такі поступові зміни: погранична тахікардія, знижена варіабельність ритму, синусоїдний ритм та відсутність децелерацій (рис 6.4).

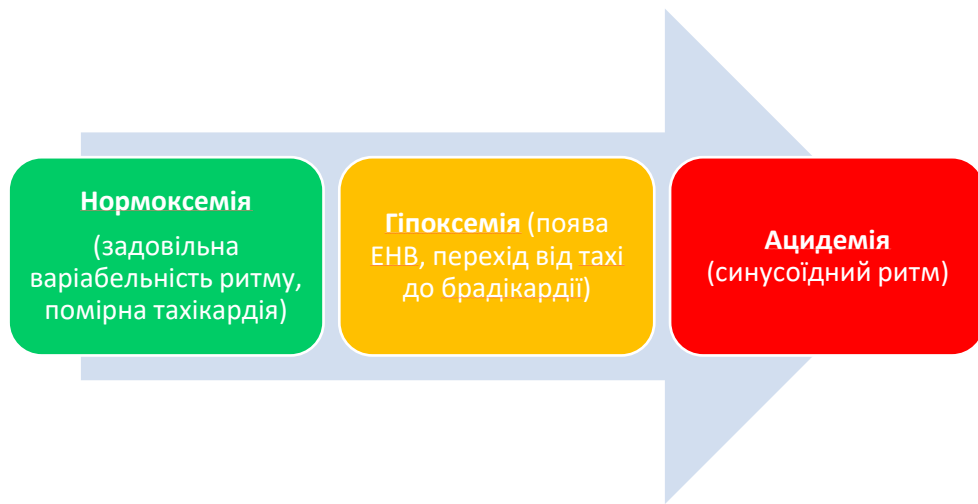


Рис.6.4. Стадійність КТГ-патернів при анемії плода

Аналогічні схеми, розроблені для всіх тривожних чи зловісних патернів кардіотокографії, лягли в основу спеціального телефонного додатку, що допомагає лікарям приймати рішення у випадку виявлення несприятливих знахідок під час проведення НСТ.

6.7. Запропоновані алгоритми супроводу залежно від факторів ризику та прогнозу згідно з мультифакторною моделлю

Беручи до уваги огляд літератури, результати експериментального дослідження, результати ретроспективного когортного дослідження та трьох пілотних допоміжних досліджень, гіпотезуємо, що алгоритми супроводу повинні базуватися на мультифакторному прогнозуванні, комбінативному підході до моніторингу (анамнестичний, лабораторний, актографічний, доплерографічний, кардіотокографічний методи) та адекватних щадних терапевтичних кроках.

За наявності факторів ризику та/або відхиленнях у результатах комплексного пренатального скринінгу першого триместру чи змін біохімічних параметрів другого триместру, при відсутності

антиеритроцитарної сенсибілізації, значущої екстрагенітальної патології та нормальних ехоскопічних показників II триместру, рекомендовано додати до стандартного моніторингу проміжне УЗД та КТГ плода в 28-30 тижнів вагітності для виключення ранніх форм плацентарної дисфункції та визначення ризиків ангіоплацентарних ускладнень і перинатальних втрат за мультифакторною прогностичною моделлю.

За відсутності патологічних знахідок проміжного УЗД та за умови не підвищеного ризику АПУ/перинатальних втрат, наступна ехоскопія повинна бути проведена в терміні 34-36 тижнів (Алгоритм №1, рис 6.5).

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

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

підрахунок рухів плода в піки емоційної активності), а також ретельний моніторинг материнських параметрів (Алгоритм №2, рис. 6.6).

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

За наявності у вагітної антиеритроцитарних антитіл до розширеного ехоскопічного моніторингу додаються контроль пікової систолічної швидкості в середніх мозкових артеріях, оцінка ІАР, товщини плаценти, порожнин плода на предмет вільної рідини, розмірів гепато-спленального комплексу з кратністю, що відповідає вищезазначеним принципам.

При підвищенні швидкості кровотоку понад 1,5 МоМ або появі вільної рідини до 32-34 тижнів вагітності рекомендовано проведення кордоцентезу з метою визначення потреби у внутрішньоутробному переливанні (після 34 тижня рекомендовано ургентне розродження з подальшим замінним переливанням відмитих еритроцитів).

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

Алгоритм моніторингу плода для прогнозування перинатальних втрат №1

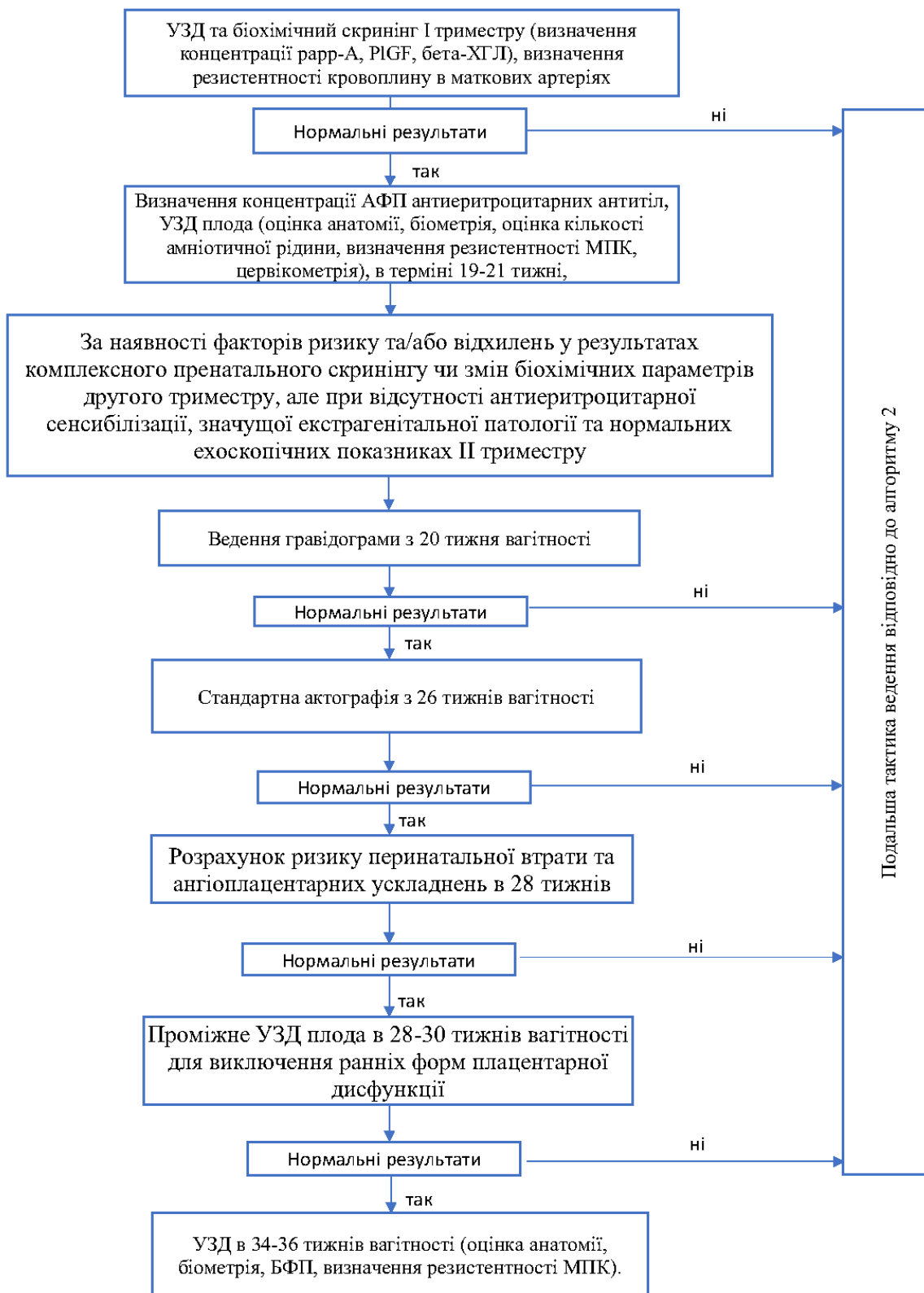


Рис.6.5. Алгоритм №1 моніторингу плода при підвищеному ризику перинатальних втрат

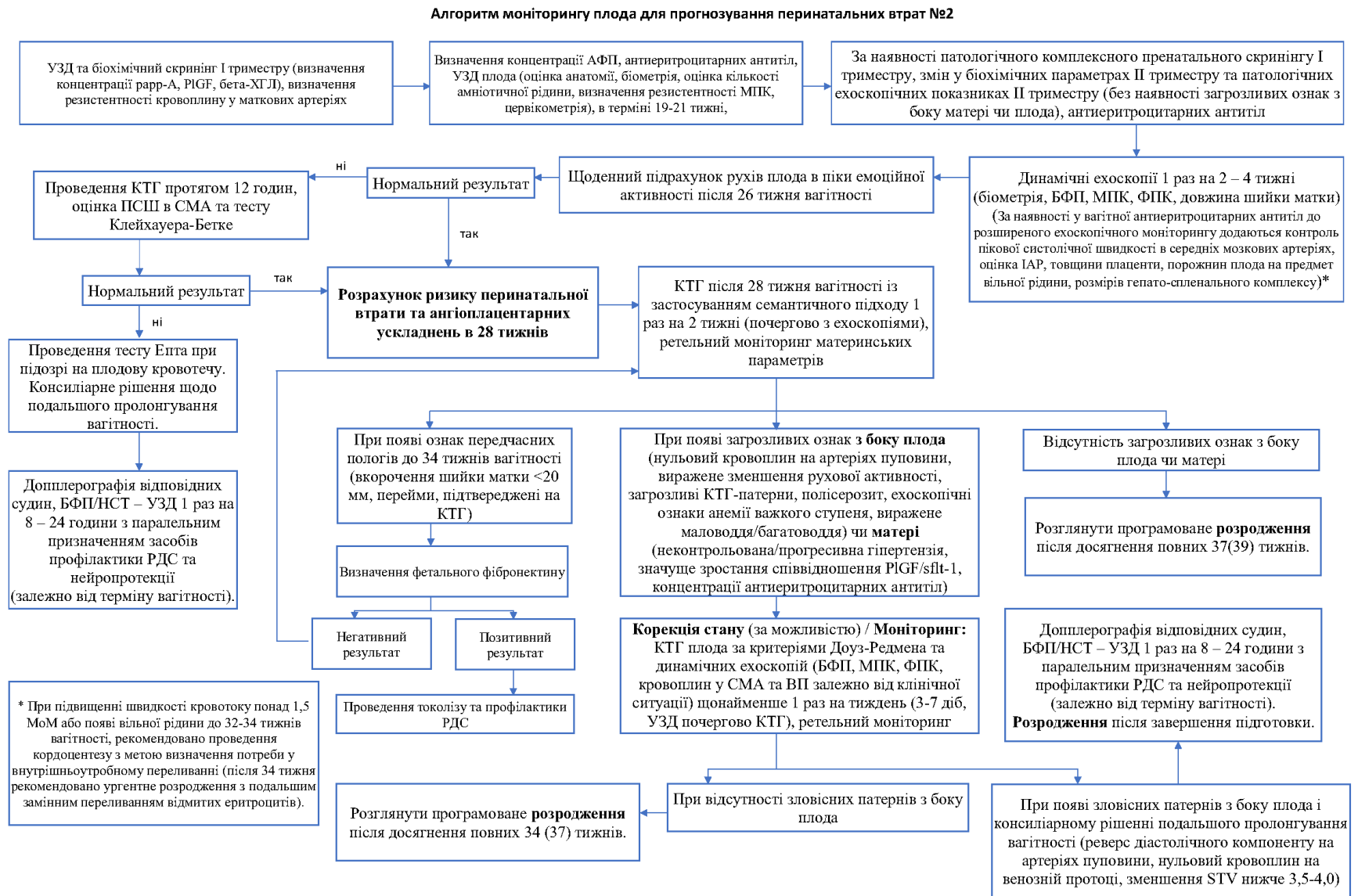


Рис.6.6. Алгоритм №2 моніторингу плода при підвищеному ризику перинатальних втрат та клінічній маніфестації

Отримані результати та висновки викладені в таких публікаціях:

1. Жук СІ, Ошовський ВІ, Соловей ОГ. Особливості рухової активності у плодів у III триместрі вагітності: результати проспективного когортного дослідження. *Здоровье женщины*. 2017;5:66–8. *(Здобувач особисто проаналізував ефективність застосованої діагностичної методики, систематизував отримані результати, сформулював висновки, написав основні розділи статті).*
2. Ошовський ВІ. Результаты сравнения компьютеризированной и визуальной оценок кардиотокограммы в диагностике дистресса плода во время беременности. *Репродуктивная медицина (Казахстан)*. 2017;1:34–7.
3. Ошовський ВІ, Соловей ОГ. Результаты дослідження ефективності актографії у групі ризику плацентарної дисфункції в III триместрі вагітності. *Здоровье женщины*. 2017;6:107–10. *(Здобувач особисто проаналізував ефективність застосованої діагностичної методики, систематизував отримані результати, сформулював висновки, написав основні розділи статті).*
4. Ошовський ВІ. Шляхи оптимізації моніторингу хронічної та гострої гіпоксемії плода: чи можливий поступ? *Здоровье женщины*. 2018;10(136):48–50.
5. Ошовський ВІ. Резус-конфлікт під час вагітності: що потрібно знати. *Репродуктивна ендокринологія*. 2019;1:2–4.
6. Жук СІ, Ошовський ВІ. Акушерські аспекти резус-конфліктної вагітності: діагностика, лікування, шляхи профілактики. *Здоровье женщины*. 2010;7:88–91. *(Здобувачем самостійно проведено аналіз та систематизацію літературних даних, підготовлено статтю до друку).*
7. Жук СІ, Ошовський ВІ, Парпалей ЄІ, Ошовська ІО. Вроджена діафрагмальна грижа, патофізіологія та допомога в епоху мікроінвазивної хірургії плода. *Здоровье женщины*. 2011;5:107–10.

- (Здобувачем самостійно проведено аналіз та систематизацію літературних даних, підготовлено статтю до друку).*
8. Жук СІ, Ошовський ВІ. Акушерські аспекти реуз-конфліктної вагітності: діагностика, лікування, профілактика. Методичні рекомендації. Київ; 2012. 18 с. *(Здобувачем самостійно проведено аналіз та систематизацію літературних даних, представлено результати власної клінічної практики, написано основні розділи методичних рекомендацій).*
 9. Веропотвелян НП, Ошовский ВИ, Бондаренко АА, Гладкая ОН, Усенко ТВ, Пивнев МС. Редкий случай материнского зеркального синдрома при неиммунной водянке плода, вызванной аномалией сосудов пуповины. Здоровье женщины. 2013;2:142–8. *(Здобувачем самостійно проведено частковий аналіз та систематизацію літературних даних, участь у підготуванні статті до друку).*
 10. Жук СІ, Ошовський ВІ, Хорошаєва НЄ, Марущак ОВ, Парпалей ЄІ, Мельник ЮМ. Досвід успішної фетальної гемотрансфузії при ранніх проявах гемолітичної хвороби плода. З турботою про жінку. 2012;7:58–9.
 11. Жук СІ, Ошовський ВІ, Марущак ОВ, Парпалей ЄІ. Успішна внутрішньоутробна гемотрансфузія. Клінічний випадок. Жіночий лікар. 2012;5:24–5.
 12. Жук СІ, Ошовський ВІ, Парпалей ЄІ. Інфравезикальна обструкція: діагностика та корекція. Перший український досвід. З турботою про жінку. 2013;8:30–3.
 13. Жук СІ, Ошовський ВІ. Успішна EXIT-процедура при білатеральному гідротораксі. З турботою про жінку. 2013;2:26–7.

РОЗДІЛ 7
РЕЗУЛЬТАТИ ЗАСТОСУВАННЯ КОМПЛЕКСНОГО
РОЗШИРЕНОГО МОНІТОРИНГУ ПЛОДІВ З ГРУПИ ВИСОКОГО
ПЕРИНАТАЛЬНОГО РИЗИКУ: ПРОСПЕКТИВНЕ КОГОРТНЕ
ДОСЛІДЖЕННЯ

Вік жінок, включених до проспективної когорти, знаходився в межах від 19 до 44 років (у середньому ($M \pm \sigma$) – $33,02 \pm 4,29$ років, медіана (Me) становила 32,5 років, а інтерквартильний інтервал $P_{25}-P_{75}$ знаходився у діапазоні 28-36 років). Віковий розподіл пацієток представлено в таблиці 7.1.

Таблиця 7.1

Розподіл жінок проспективної когорти за віком

Вік, роки	Загальна кількість жінок (n=580)	
	абс.	%
<20	4	0,7
20-29	240	41,3
30-39	292	50,3
>40	44	7,5

270 жінок народжували вперше (46,5%), у решти 310 (53,44%) вагітних відбулися повторні пологи, з них: у 240 (41,4%) учасниць проспективного дослідження були другі пологи, у 55 (9,5%) – треті, у 15 (2,6%) – четверті. Рубець на матці після попереднього кесаревого розтину мали 28 (4,8%) жінок. Розподіл вагітних у когорті за паритетом представлено на рисунку 7.1.

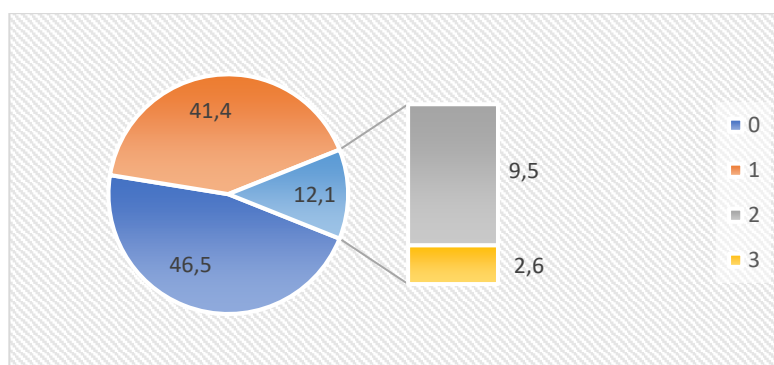


Рис. 7.1. Розподіл жінок популяційної когорти за паритетом (n=580).

У процесі вивчення акушерського анамнезу отримано дані про те, що першовагітними були 228 (39,3%). Принаймні одну вагітність у анамнезі мали 352 жінки з когорти, що становило відповідно 60,6%, з них: дана вагітність була другою для 116 (20,0%) жінок, а для 242 (41,7%) пацієнток дана вагітність була третьою та більше. У 31 (5,3%) жінки вагітність наступила в результаті використання допоміжних репродуктивних технологій.

Обтяжений репродуктивний анамнез мали 174 (30,0%) жінки в групі проспективного дослідження. Зокрема, 60 жінок мали в анамнезі щонайменше один штучний аборт (10,3%), 84 жінки (14,4%) перенесли самовільні викидні (табл. 7.2).

Таблиця 7.2

Репродуктивний анамнез у жінок проспективної когорти

Параметр	Загальна кількість жінок (n=580)	
	абс.	%
Першовагітні	228	39,9
Повторновагітні	352	60,6
Аборти в анамнезі	60	10,3
1-2	50	8,6
3 і більше	10	1,7
Аборти в анамнезі в терміні до 12 тижнів	48	8,2
1-2	42	7,2
3 і більше	6	1,0
Аборти в анамнезі в терміні 13-22 тижні	12	2,0
1-2	12	2,0
3 і більше	-	-
Самовільні викидні	84	14,4
1-2	67	11,5
3 і більше	17	2,9
Самовільні викидні в терміні до 12 тижнів	84	14,4
в терміні до 12 тижнів	65	11,2
в терміні 12 і більше тижнів	19	3,2
Завмерлі вагітності	12	2,0
в терміні до 12 тижнів	9	1,5
в терміні 12 і більше тижнів	3	0,5
Рубець на матці після кесаревого розтину	28	4,8

Перинатальні втрати, зокрема: антенатальна, інтранатальна та неонатальна смерть, мали місце в 33 (5,6%) учасниць аналізованої когорти. Так, відомості щодо антенатальної загибелі плода в попередніх вагітностях отримано від 14 (2,4%) пацієнток, з них 5 (0,8%) у термінах 22-36 тижнів гестації та 9 (1,5%) у термінах понад 36 тижнів, інтранатальної загибелі – від 2 (0,3%), з них 1 (0,1%) у жінок в термінах до 37 тижнів вагітності та 1 (0,1%) у термінах 37 і більше тижнів. Анамнестичні дані про ранню неонатальну смертність мали 17 (3,1%) жінок аналізованої когорти, з яких 12 (2,0%) випадків відбулися в термінах до 37 тижнів вагітності, а 5 (0,8%) – у термінах 37 і більше тижнів (табл. 7.3).

Таблиця 7.3

**Перинатальні наслідки попередніх вагітностей
у жінок проспективної когорти**

Параметр	Загальна кількість жінок (n=580)	
	абс.	%
Антенатальна загибель плода	14	2,4
в терміні 22-36 тижнів	5	0,8
в терміні 37 і більше тижнів	9	1,5
Інтранатальна загибель плода	2	0,2
в терміні до 37 тижнів	1	0,1
в терміні 37 і більше тижнів	1	0,1
Рання неонатальна смертність	17	3,1
в терміні до 37 тижнів	12	2,0
в терміні 37 і більше тижнів	5	0,8

Із акушерського анамнезу також з'ясовано, що 40 (6,8%) обстежуваних жінок мали прееклампсію при попередній вагітності, а 52 (8,9%) респондентки народжували в попередніх пологах малих для гестаційного віку плодів (МГВП, менше 10 перцентилю).

Серед екстрагенітальних захворювань в анамнезі найчастіше зустрічалися такі: цукровий діабет 1 типу у 3 (0,6%) та 2 типу у 3 (0,5%) жінок, хронічна гіпертензія – у 37 (6,4%), системний червоний вовчак – у 1 (0,17%), антифосфоліпідний синдром – у 3 (0,5%), антиеритроцитарна сенсibiliзація – у 54 (9,3%).

Зведені дані щодо результатів антропометрії та показників вітальних функцій на момент взяття жінок на облік із приводу даної вагітності представлено в таблиці 7.4.

Таблиця 7.4

**Антропометричні показники та вітальні функції жінок
проспективної когорти (n=580)**

Показник	Одиниці виміру	Значення показника	
		M±σ	абс. (%)
Маса	кг	62,36±15,2	—
Зріст	м	164,2±7,7	—
ІМТ	кг/м ²	23,82±11,87	—
<18,4		—	38 (6,5)
18,5–24,9		—	340 (58,6)
25–29,9		—	135 (23,2)
30–34,9		—	45 (7,7)
35–39,9		—	20 (3,4)
>40		—	2 (0,3)
Середній артеріальний тиск	мм рт.ст.	82,45±8,45	—

Примітка. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і стандартне квадратичне відхилення (σ).

Середні значення досліджуваних показників первинного моніторингу стану плода у терміні гестації 11+0 – 13+6 тижнів наведено в таблиці 7.5.

При проведенні аналізу результатів пренатального скринінгу I триместру вагітності (термін обстеження 11+0 – 13+6 тижнів гестації) у жінок проспективної когорти середній показник ($M \pm \sigma$) *пульсаційного індексу (PII) у маткових артеріях (PII MA)* був $1,56 \pm 0,37$, що відповідало в середньому $1,17 \pm 0,35$ МоМ. Середні рівні вільної β -субодиниці хоріонічного гонадотропіну людини (β -ХГЛ), PAPP-A та PlGF склали відповідно $1,34 \pm 0,56$ МоМ, $1,29 \pm 0,85$ МоМ і $0,95 \pm 0,64$ МоМ (табл. 7.5).

Таблиця 7.5

Результати моніторингу стану плода в терміні 11⁺⁰ – 13⁺⁶ тижнів

Показник	Отриманий результат
Пульсаційний індекс у маткових артеріях M±σ розкид значень Me P ₂₅ -P ₇₅	$1,56 \pm 0,37$ 0,52-3,52 1,54 1,38-2,1
Пульсаційний індекс у маткових артеріях, MoM M±σ розкид значень Me P ₂₅ -P ₇₅	$1,17 \pm 0,35$ 0,42-2,21 1,2 0,76-1,34
Вільний β -ХГЛ, МоМ M±σ розкид значень Me P ₂₅ -P ₇₅	$1,34 \pm 0,56$ 0,29-7,65 1,12 0,72-1,56
PAPP-A, МоМ M±σ розкид значень Me P ₂₅ -P ₇₅	$1,29 \pm 0,85$ 0,14-5,65 1,36 0,85-1,76
PlGF, МоМ M±σ розкид значень Me P ₂₅ -P ₇₅	$0,95 \pm 0,64$ 0,2-3,1 0,89 0,73-1,12

При проведенні комплексного розширеного пренатального скринінгу I триместру встановлено, що підвищений ризик прееклампсії ($\geq 1:100$) до 34 тижнів вагітності мав місце у 28 пацієток з 580 (4,8%); підвищений ризик прееклампсії ($\geq 1:100$) до 37 тижнів вагітності – у 46 пацієток з 580 (7,9%); підвищений ризик ЗРП ($\geq 1:100$) – у 51 пацієтки з 580 (8,7%); підвищений ризик передчасних пологів ($\geq 1:100$) виявлено у 28 з 580 (4,1%).

Аналіз результатів пренатального скринінгу II триместру вагітності (термін обстеження 18-21 тижнів гестації) у залучених жінок показав, що середній показник ПІ МА ($M \pm \sigma$) складав $1,02 \pm 0,44$, пульсаційний індекс в артерії пуповини (ПІ АП) – $1,25 \pm 0,24$. Середні рівні вільної β -субодиниці хоріонічного гонадотропіну людини (β -ХГЛ), альфа-фетопротеїну (АФП) та естріолу були відповідно $1,25 \pm 0,58$ МоМ, $1,44 \pm 0,34$ МоМ і $1,38 \pm 0,52$ МоМ (табл. 7.6).

Таблиця 7.6

Результати моніторингу в терміні гестації 18-21 тижнів (n=580)

Показник	Отриманий результат
Пульсаційний індекс в маткових артеріях M \pm σ розкид значень Me P ₂₅ -P ₇₅	$1,02 \pm 0,44$ 0,5-2,5 1,12 0,91-1,32
Пульсаційний індекс в артеріях пуповини M \pm σ розкид значень Me P ₂₅ -P ₇₅	$1,25 \pm 0,24$ 0,8-2,0 1,4 1,1-1,56
Вільний β -ХГЛ, МоМ M \pm σ розкид значень Me P ₂₅ -P ₇₅	$1,25 \pm 0,58$ 0,43-9,1 1,3 1,12-2,15
Альфа-фетопротеїн, МоМ M \pm σ розкид значень Me P ₂₅ -P ₇₅	$1,44 \pm 0,34$ 0,32-4,2 1,5 0,96-1,98

Показник	Отриманий результат
Естріол, МоМ	1,38±0,52
М±σ	0,7-3,9
розкид значень	1,6
Me	1,15-1,9
P ₂₅ -P ₇₅	

Примітки: в таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (М) і середні квадратичні відхилення (σ), розкид значень (мінімальне та максимальне значення відповідного показника), медіани (Me) та інтерквартильні розмахи (25-й та 75-й процентилі) (P₂₅-P₇₅).

Згідно з даними пренатального скринінгу III триместру вагітності (термін обстеження 28-30 тижнів гестації) у залучених жінок середній показник ПІ МА (М±σ) складав 0,76±0,23, ПІ АП – 1,32±0,26, індекс амніотичної рідини (IAP) – 160,2±25,63, ПІ в середніх мозкових артеріях (ПІ СМА) – 1,15±0,43, ПІ у вензній протоці (ПІ ВП) – 0,42±0,16.

Середні показники STV, епізодів високої та низької варіабельності серцевого ритму плода – ЕВВ та ЕНВ – були відповідно 7,48±1,35, 25±1,82 і 0,12±0,55 (табл. 7.7).

Таблиця 7.7

Результати моніторингу стану плода в терміні гестації 28-30 тижнів

Показник	Отриманий результат
Пульсаційний індекс в маткових артеріях	
М±σ	0,76±0,23
розкид значень	0,4-2,6
Me	0,8
P ₂₅ -P ₇₅	0,62-0,86
Пульсаційний індекс в артеріях пуповини	
М±σ	1,32±0,26
розкид значень	0,57-1,95
Me	1,45
P ₂₅ -P ₇₅	0,95-1,38
Індекс амніотичної рідини	
М±σ	160,2±25,63
розкид значень	75,0-240,0
Me	145
P ₂₅ -P ₇₅	118,0-175,0

Показник	Отриманий результат
Пульсаційний індекс в середніх мозкових артеріях M±σ розкид значень Me P ₂₅ -P ₇₅	1,15±0,43 0,5-1,7 1,3 0,9-1,5
Пульсаційний індекс у венозній протоці M±σ розкид значень Me P ₂₅ -P ₇₅	0,42±0,16 0,3-1,1 0,45 0,57-0,73
STV M±σ розкид значень Me P ₂₅ -P ₇₅	7,48±1,35 3,5-12,0 7,5 5,2-7,9
Епізоди високої варіабельності серцевого ритму M±σ розкид значень Me P ₂₅ -P ₇₅	8,25±1,82 0-16,0 8,0 4,0-10,0
Епізоди низької варіабельності серцевого ритму M±σ розкид значень Me P ₂₅ -P ₇₅	0,12±0,55 0-24,0 0 0-0

Примітки: в таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ), розкид значень (мінімальне та максимальне значення відповідного показника), медіани (Me) та інтерквартильні розмахи (25-й та 75-й процентилі) (P₂₅-P₇₅).

Нами здійснено розрахунок співвідношення ряду показників моніторингу стану плода у терміні гестації 28-30 тижнів, запропонованих та обґрунтованих у експериментальному дослідженні. Як видно з таблиці 7.8, значення отриманих коефіцієнтів моніторингу стану плода склали в

середньому ($M \pm \sigma$): STV/ПІ ВП $9,35 \pm 2,85$, ЕВВ/ЕНВ $6,51 \pm 2,02$, ПІ СМА/ПІ АП $1,65 \pm 0,41$, цереброплацентарний індекс (ЦПІ) /ПІ МА $2,33 \pm 0,91$.

Таблиця 7.8

**Співвідношення показників моніторингу стану плода в терміні гестації
28-30 тижнів (n=580)**

Показник	Отриманий результат
STV/ПІ ВП	
$M \pm \sigma$	$9,35 \pm 2,85$
розкид значень	4,2-18,6
Me	9,88
$P_{25}-P_{75}$	7,75-11,25
ЕВВ/ЕНВ	
$M \pm \sigma$	$6,51 \pm 2,02$
розкид значень	0,6-12,5
Me	6,45
$P_{25}-P_{75}$	5,2-10,0
ПІ СМА/ПІ АП	
$M \pm \sigma$	$1,65 \pm 0,41$
розкид значень	0,75-2,9
Me	1,7
$P_{25}-P_{75}$	0,45-1,85
ЦПІ /ПІ МА	
$M \pm \sigma$	$2,33 \pm 0,91$
розкид значень	0,5-4,9
Me	2,4
$P_{25}-P_{75}$	1,4-2,6

Примітки: в таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ), розкид значень (мінімальне та максимальне значення відповідного показника), медіани (Me) та інтерквартильні розмахи (25-й та 75-й процентилі) ($P_{25}-P_{75}$).

Передчасні пологи в терміні до 34 тижнів гестації відбулися у 30 вагітних проспективної когорти, що склало 5,1%. У решти 550 учасниць дослідження нами проведено чергове заплановане обстеження в терміні гестації 34-36 тижнів. Згідно з отриманими результатами середній показник ($M \pm \sigma$) ПІ МА був $0,65 \pm 0,32$, ПІ АП – $0,87 \pm 0,19$, IAP – $123,8 \pm 32,03$, ПІ СМА –

1,32±0,21, ПІ ВП – 0,39±0,11. Середні показники STV, EBВ та ENВ були відповідно 7,45±1,82, 8,55±1,95 та 00,6±0,95 (табл. 7.9).

Таблиця 7.9

Результати моніторингу стану плода в терміні гестації 34-36 тижнів

Показник	Отриманий результат
Пульсаційний індекс в маткових артеріях	
М±σ	0,65±0,32
розкид значень	0,4-2,1
Me	0,78
P ₂₅ -P ₇₅	0,55-0,84
Пульсаційний індекс в артеріях пуповини	
М±σ	0,87±0,19
розкид значень	0,45-1,55
Me	0,8
P ₂₅ -P ₇₅	0,54-0,96
<i>Індекс амніотичної рідини</i>	
М±σ	136,5±25,41
розкид значень	56,0-248,0
Me	138,0
P ₂₅ -P ₇₅	94,75-151,25
Пульсаційний індекс в середніх мозкових артеріях	
М±σ	1,32±0,21
розкид значень	0,7-2,4
Me	1,43
P ₂₅ -P ₇₅	1,21-1,53
Пульсаційний індекс у веноній протоці	
М±σ	0,39±0,11
розкид значень	0,3-1,3
Me	0,36
P ₂₅ -P ₇₅	0,28-0,44
STV	
М±σ	7,45±1,82
розкид значень	3,5-11,4
Me	7,5
P ₂₅ -P ₇₅	5,5-8,5

Показник	Отриманий результат
Епізоди високої варіабельності серцевого ритму плода	
М±σ	8,55±1,95
розкид значень	0-14,0
Me	8,0
P ₂₅ -P ₇₅	5,5-9,2
Епізоди низької варіабельності серцевого ритму плода	
М±σ	0,6±0,95
розкид значень	0-17,0
Me	0
P ₂₅ -P ₇₅	0-0

Примітки: в таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (М) і середні квадратичні відхилення (σ), розкид значень (мінімальне та максимальне значення відповідного показника), медіани (Me) та інтерквартильні розмахи (25-й та 75-й процентилі) (P₂₅-P₇₅).

Середні значення запропонованих нами співвідношень моніторингу стану плода в терміні гестації 34-36 тижнів наведені в таблиці 7.10.

Таблиця 7.10

**Співвідношення показників моніторингу стану плода
в терміні гестації 34-36 тижнів (n=550)**

Показник	Отриманий результат
STV/ПІ ВП	
М±σ	12,45±3,38
розкид значень	2,03-25,43
Me	13,5
P ₂₅ -P ₇₅	8,55-15,42
ЕВВ/ЕНВ	
М±σ	8,52±2,45
розкид значень	0,4-11,5
Me	9,2
P ₂₅ -P ₇₅	5,5-9,85

Показник	Отриманий результат
ПІ СМА/ПІ АП $M \pm \sigma$ розкид значень Me $P_{25}-P_{75}$	 $1,88 \pm 0,55$ 0,9-3,5 1,95 1,4-2,4
ЦПІ /ПІ МА $M \pm \sigma$ розкид значень Me $P_{25}-P_{75}$	 $2,57 \pm 1,06$ 0,8-6,5 2,4 2,2-3,1

Примітки: у таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ), розкид значень (мінімальне та максимальне значення відповідного показника), медіани (Me) та інтерквартильні розмахи (25-й та 75-й процентилі) ($P_{25}-P_{75}$).

Згідно з запропонованим алгоритмом, у пацієток з клінічними проявами плацентарної дисфункції проводилося визначення рівнів фактора росту плаценти (PIGF) та розчинної fms-подібної тирозинкінази (sfLT-1). Тестування виконано у 128 вагітних жінок у термінах 18-39 тижнів.

Варіація концентрацій досліджених аналітів у обстеженій вибірці склала 8-7100 пг/мл (PIGF), 70-68000 пг/мл (sfLT-1). Ці результати були використані для розрахунку співвідношення sFlt-1/PIGF.

Необхідність розродження пацієнтки у зв'язку з материнською чи плодовою причиною відповідно до розподілу показників співвідношення представлено в таблиці 7.11. Як видно з таблиці 7.11, пацієнтки, які мали значення співвідношення sFlt-1/PIGF менше за 10, в жодному випадку не потребували ургентного розродження протягом 30 діб попри наявність клінічних ознак плацентарної дисфункції.

Таблиця 7.11.

Розподіл значень співвідношення sFlt-1/PlGF

Показник співвідношення sFlt-1/PlGF	Загальна кількість жінок (n=128)		Необхідність розродження (до 30 діб)	
	абс.	%	абс.	%
<10 (група інтересу)	31	24,2	0	0
< 38 (стандартна група)	43	33,5	4	9,3
38-85 (38-110 після 34)	32	25,0	8	25,0
110 – 201 (стандартна)	25	19,5	8	32,0
201 – 650 (стандартна)	16	12,5	7	37,5
>650 (стандартна група)	12	9,3	8	66,6
>850 (група інтересу)	8	6,2	7	100

Пацієнтки, що мали цифровий показник співвідношення понад 850, були занесені до групи подальшого вивчення. Детальні клінічні профілі пацієнток представлені в таблиці 7.12. Середній вік вагітних складав $28,4 \pm 4$ роки. Середній гестаційний термін під час проведення дослідження - 26 ± 5 тижнів. Більшість вагітних мали прояви ЗРП та/або прееклампсії на момент проведення дослідження.

У всіх пацієнток (8, 100%) невдовзі розвинулися ознаки акушерської ангіоплацентарної катастрофи, яка потребувала негайного розродження (у 2 пацієнток вагітність була завершена до 22 тижня вагітності, на підставі чого вони були виключені з основного масиву).

Середній час від проведення аналізу до пологів складав 10,25 днів. У 50% вагітних термінове розродження потребувалося протягом 48 годин після проведення аналізу. Сприятливі неонатальні результати були відмічені у 37,5% жінок.

Таблиця 7.12.

**Базові клінічні характеристики пацієнток
з вкрай високим рівнем sFlt/PIGF**

№	Вік	Термін вагітності	Ознаки прееклампсії	Ознаки ЗРП	Співвідношення sFlt/PIGF	Проміжок між результатами аналізу та розродженням	Показання до розродження	Неонатальні результати
1	30	24	Так 160/100	Так	1631	21 день	Відшарування плаценти	Рання неонатальна загибель
2	34	21	Ні	Так	885	2 дні	Важка прееклампсія	Аntenатальна загибель плода
3	24	29	Так 170/110	Ні	2048	1 день	Еклампсія	Дитина здорова
4	29	34	Так 140/100	Ні	1152	14 днів	Еклампсія	Дитина здорова
5	34	32	Так 170/100	Ні	2312	1 день	Відшарування плаценти	Дитина здорова
6	26	21	Ні	Так	2888	2 дні	Важка прееклампсія	Рання неонатальна загибель
7	23	23	Ні	Так	1992	7 днів	Важка прееклампсія	Рання неонатальна загибель
8	27	26	Ні	Так	1069	34 дні	Важка прееклампсія	Аntenатальна загибель плода

Перебіг вагітності без загрозливих для життя матері та плода ускладнень спостерігався в 435 випадках (75% проспективної когорти). Дані щодо ускладнень, які виникли під час вагітностей, у досліджуваній групі систематизовано та проаналізовано (табл. 7,13).

Гестаційний діабет розвинувся у 5,5% (32/580) вагітних. Малий для гестаційного віку плід (без ознак затримки росту плода) відмічено у 5,7% (33/580) вагітних. Рання ЗРП розвинулась у 1,89% (11/580) вагітних. Пізня ЗРП – у 3,79% (22/580) жінок.

Недіагностовані випадки пізньої ЗРП склали 0,68% (4/580). Спостерігалися по 1 випадку HELLP синдрому – 0,1% (1/580) та інтрапечінкового холестазу – 0,2% (2/580). Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти виникло у 0,51% (3/580). Прееклампсія - у 4,82% (28/580). Випадків еклампсії не було.

Таблиця 7.13

**Структура та частота ускладнень перебігу вагітності у жінок
проспективної когорти**

Нозологічна одиниця	Загальна кількість жінок (n=580)	
	абс.	%
Гестаційний діабет	32	5,5
Прееклампсія	28	4,8
Еклампсія	-	-
HELLP-синдром	1	0,1
Інтрапечінковий холестааз	2	0,2
Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти	3	0,5
Малий для гестаційного віку плід	33	5,7
Рання затримка росту плода	11	1,9
Пізня затримка росту плода	22	3,8
Анемія плода важкого ступеня	8	1,3
Неімунна водянка плода	2	0,3

Високий ризик перинатальної втрати згідно з розробленою прогностичною моделлю було визначено у 190 пацієток (32,7%). Високий ризик ангіоплацентарного ускладнення визначено у 218 (37,5%) пацієток. 174 особи були спільними для обох груп (30%). Чутливість та специфічність моделі АПУ, як такої, що об'єднує переважну частку групи перинатального ризику, представлено в таблиці 7.13.

Таблиця 7.13

Чутливість та специфічність моделі ангіоплацентарних ускладнень

Результат	Реалізація АПУ	Відсутність реалізації	Чутливість	Специфічність
Високий ризик АПУ	65	153	74,7%	68,9%
Непідвищений ризик АПУ	22	337		
Разом	87	490		

Як видно з таблиці, тестування прогностичної моделі на проспективній когорті продемонструвало задовільні показники чутливості та специфічності прогнозування, що відповідали первинним очікуванням на етапі теоретичного розроблення.

Протягом спостереження за проспективною когортою було проведено 99 тестів на фетальний фібрoneктин. Результати застосування представлено в таблиці 7.14.

Таблиця 7.14

Чутливість та специфічність тесту на фетальний фібрoneктин

Результат	Позитивний	Негативний	Чутливість	Специфічність
Передчасні пологи (7 діб) – «так»	23	3	79,3%	95,7%
Передчасні пологи (7 діб) – «ні»	6	67		
Разом	29	70		

Як видно з таблиці, показники чутливості та специфічності тесту підтверджують раціональність застосування тесту в клінічній практиці.

Протягом спостереження за проспективною когортою було проведено 25 тестів Клейхауера – Бетке. Основним показанням до застосування були зміни в показниках актографії. Результати застосування представлено в таблиці 7.15.

Таблиця 7.15

**Чутливість та специфічність тесту Клейхауера-Бетке
(зміни в актографії)**

Результат за ТКБ	Масивна МПК	Відсутність масивної МПК	Чутливість	Специфічність
ПСШ у СМА понад 1,5 МоМ – «так»	7	1	63,6%	92,9%
ПСШ у СМА понад 1,5 МоМ – «ні»	4	13		
Разом	11	14		

Як видно з таблиці 7.15, тест має помірну чутливість, але високу специфічність, що суттєво допомагає в процесі диференційної діагностики.

Протягом спостереження за проспективною когортою було проведено 26 тестів Епта. Результати застосування представлено в таблиці 7.16.

Таблиця 7.16

Чутливість та специфічність тесту Епта на джерело кровотечі

Результат	Плодова	Материнська	Чутливість	Специфічність
Плодова кровотеча – «так»	4	2	100 %	91,7%
Плодова кровотеча – «ні»	0	22		
Разом	4	24		

Як видно з таблиці 7.16, показники чутливості та специфічності даного тесту прямують до максимальних, отже, цілком задовольняють потреби клінічної практики.

Під час даної вагітності у пацієнток проспективної когорти виконано 19 діагностичних та 27 лікувальних інвазивних втручань (додаткові 6 випадків інвазивної діагностики були виключені з аналізу, беручи до увагу діагностування хромосомних аномалій плода). Структуру та показання представлено в таблиці 7.17.

Таблиця 7.17

Структура інвазивних втручань у пацієток проспективної когорти

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

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

На рисунку 7.2. представлені приклади внутрішньоутробних втручань.



Рис.7.2. Приклади внутрішньоутробних втручань:

- а) внутрішньоутробна трансфузія відмитих еритроцитів при важкій анемії плода; б) везіко-амніальне шунтування при синдромі задніх уретральних клапанів; в) дренаж хілотораксу при збереженні плацентарного кровообігу; г) амніодренаж при гострому багатоводді

Частота передчасних пологів до 34 тижнів вагітності склала 5,1% (30/580). Пологи до 37 тижнів вагітності відбулися у 7,2% (42/580) жінок.

Розподіл вагітних у ретроспективній когорті за терміном розродження (<34 тижнів, <37 тижнів, >37 тижнів) представлено на рисунку 7.3.

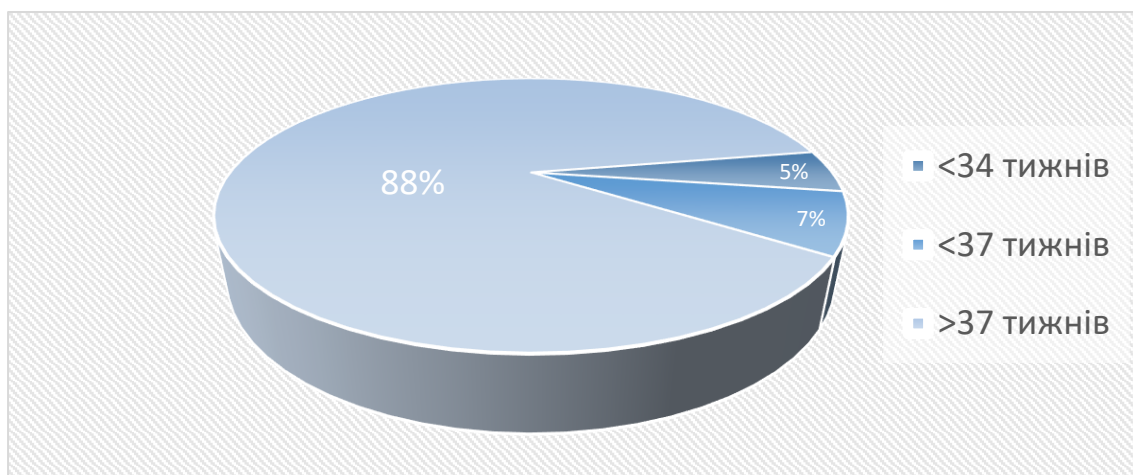


Рис. 7.3. Розподіл жінок проспективної когорти за терміном розродження

Виходячи з діаграми, в проспективній когорті понад 87,7% вагітних були розроджені в терміні 37 і більше тижнів гестації. Розродження шляхом кесаревого розтину відбулося в 102 випадках (17,5%). У 71 випадку (12,2%) операція кесаревого розтину проходила в плановому порядку, у 31 (5,3%) – в ургентному. У 36 (6,1%) випадках показанням до оперативного розродження був дистрес плода.

Аntenатальна загибель плода настала в 2 (1,37%) випадках: по одному випадку в термінах <34 тижнів та <37 тижнів гестації. Випадків інтранатальної загибелі не було. В ранньому неонатальному періоді загинуло 8 (1,37%) новонароджених. Госпіталізація новонародженого до відділення інтенсивної терапії протягом 7 перших діб зареєстрована в 62 (10,6%) випадках. Потреба у ШВЛ констатована у 3,6% (21/580) новонароджених. Внутрішньошлуночкові крововиливи діагностовані у 6 новонароджених (1%), бронхолегенева дисплазія – 5 (0,8%), некротизуючий коліт – 3 випадків (0,5%). Узагальнені відомості щодо наслідків пологів для плода/новонародженого представлено в таблиці 7.15.

Таблиця 7.15

Структура та частота наслідків пологів для плода/новонародженого

Нозологічна одиниця	Загальна кількість жінок (n=580)	
	абс.	%
Аntenатальна загибель плода	2	0,3
Інтранатальна загибель плода	0	-
Госпіталізація новонародженого до відділення інтенсивної терапії	62	10,6
Потреба у проведенні ШВЛ новонародженому	21	3,6
Рання неонатальна смерть	8	1,4
Внутрішньошлуночкові крововиливи	6	1,0
Бронхолегенева дисплазія	5	0,8
Некротизуючий ентероколіт	3	0,5

Проведено вивчення запропонованих у ході експериментального дослідження кардіоваскулярних індексів (співвідношення STV та пульсаційного індексу в артеріях пуповини, маткових артеріях) у групах антенатальної загибелі та встановленого діагнозу «дистрес плода під час вагітності».

Для аналізу відбиралися індекси, що були виміряні в третьому триместрі (між 28 та 41 тижнями вагітності), які передували події або завершували послідовність динамічного спостереження. Загальна кількість учасників груп модифікована, враховуючи той факт, що частина пацієнток вибула з дослідження на момент проведення контрольних вимірювань та розрахунку кардіоваскулярних індексів (передчасні пологи).

У таблиці 7.16 наведено середні значення кардіоваскулярних індексів у залежності від наявності чи відсутності діагнозу «дистрес плода під час вагітності».

Таблиця 7.16

Кардіоваскулярні індекси в групі дистресу плода

Показник	Дистрес плода (n=24)	Відсутність дистресу (n=543)	Mann–Whitney U test (p)
	M±σ [95%ДІ]	M±σ [95%ДІ]	
STV/ПІ АП	3.91±1.80 [3.15-4.68]	6,7±2,27 [6.51-6.89]	0.0001
STV/ПІ МА	3.67±2.68 [2.53-4.8]	8.94±3.07 [8.68-9.2]	0.0001

Як видно з таблиці 7.16, наявні значущі відмінності середніх значень співвідношень між зазначеними групами.

У таблиці 7.17 наведено середні значення кардіоваскулярних індексів у залежності від наявності чи відсутності діагнозу «антенатальна загибель плода».

Таблиця 7.17

Кардіоваскулярні індекси в групі антенатальної загибелі

Показник	Антенатальна загибель (n=11)	Відсутність (n=556)	Mann–Whitney U test (p)
	M±σ [95%ДІ]	M±σ [95%ДІ]	
STV/ПІ АП	4.31±1.3 [3.43-5.19]	6,63±2,21 [6.43-6.82]	0.0001
STV/ПІ МА	4.76±1.68 [3.53-5.89]	8.79±3.2 [8.53-9.07]	0.0001

Як видно з таблиці 7.17, наявні значущі відмінності середніх значень співвідношень між зазначеними групами.

На рисунку 7.4 представлено категоріальний розподіл показників STV/ПІ АП та STV/ПІ МА у групі поєднання двох досліджуваних попередньо підгруп: антенатальної загибелі та дистресу плода під час вагітності. Графічне зображення чітко демонструє тенденції до більш низьких показників у групах реалізованої та потенційної загроз життю та здоров'ю плода.

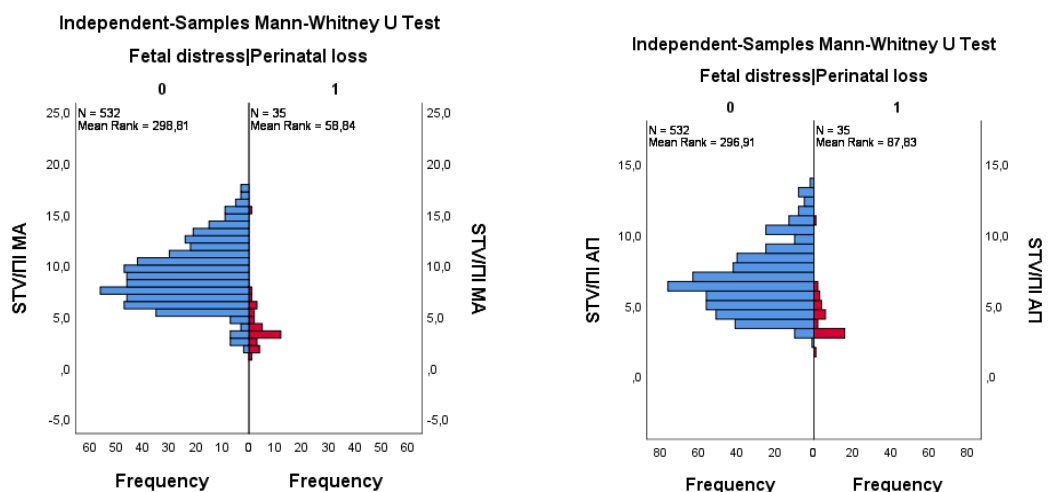


Рис. 7.4. Категоріальний розподіл значень показників STV/ПІ МА та STV/ПІ АП у групі поєднання випадків дистресу плода антенатальної втрати

З метою оцінки співставності груп (проспективна та ретроспективна когорти), що обрані за ідентичними критеріями згідно з модифікованою шкалою антенатального ризику [301], на момент включення в дослідження проведено їх порівняльний аналіз щодо антропометричних показників, вітальних функцій, стану соматичного й репродуктивного здоров'я, спадкового анамнезу та основних факторів ризику.

Жінки обох груп були зіставні за віком, типом рухової активності, впливу шкідливих чинників зовнішнього середовища, наявністю хімічних залежностей, а також за принциповими антропометричними та анамнестичними показниками. Зокрема, не встановлено значущих відмінностей за кількістю балів за обраною шкалою, віком, масою тіла, ІМТ, показниками артеріального тиску. Підсумовані дані представлено в таблиці 7.16.

Таблиця 7.16

Визначення співставності досліджуваних когорт

Показник	РК	ПК	t _{st}	p
	(N=782)	(N=580)		
	M±σ	M±σ		
Вік (роки)	32,04±5,31	33,02±4,29	0,09	0,46
ІМТ	24,05±12,62	23,82±11,87	1,06	0,16
Середній АТ (мм рт.ст.)	80,84±10,37	82,45±8,45	0,33	0,37
Кількість балів за шкалою перинатального ризику	4,2±1,1	4,4±0,9	1,13	0,14

Окрім того, пацієнтки ретроспективної та проспективної когорт були зіставними за репродуктивним анамнезом (табл..7.17).

Таблиця 7.17

Визначення зіставності когорт (частоти)

Показник	РК (N=782)	ПК (N=580)	χ^2	p
	Абс. / %	Абс. / %		
Перші пологи	391/50	270/46,5	1,6	0.20
Перша вагітність	318/40,7	228/39,3	1,3	0,25
Обтяжений репродуктивний анамнез	270/35,1	174/30,0	3,1	0,07
Перинатальні втрати	36/5	33/5,6	0,6	0,43

Таким чином, при порівнянні соматичного та репродуктивного анамнезу і частоти наявних факторів перинатального ризику у пацієнток ретроспективної та проспективної когорт значущих відмінностей не виявлено ($p \geq 0,05$).

Беручи до уваги зіставність груп, що формувалися за ідентичними критеріями і не мають відмінностей за принциповими показниками, нами проведено порівняння перебігу вагітності між ретроспективною когортою та когортою жінок, супровід яких відбувався згідно з оптимізованим моніторингом. Основні результати представлено в таблиці 7.18.

Таблиця 7.18.

Характеристики перебігу вагітності в порівнюваних когортах

Результат	РК (782)	ПК (580)	РК (782)	ПК (580)	СШ ДІ (95%)	χ^2 (p)
	Частота	Частота	Абс.	Абс.		
Рання ЗРП	1,91%	1,89%	15	11	1,0116 [0,47– 2,19]	0,03 (0,862)
Пізня ЗРП	3,83%	3,79%	30	22	1,0118 [0,59– 1,74]	0,01 (0,921)
Недіагностована пізня ЗРП	2,8%	0,68%	22	4	4,143 [1,42– 12,12]	6,85 (0,008)
ПВНРП	1,02%	0,51%	8	3	1,9879 [0,53– 7,53]	0,13 (0,718)

Результат	РК (782) Частота	ПК (580) Частота	РК (782) Абс.	ПК (580) Абс.	СШ ДІ (95%)	χ^2 (p)
Дистрес плода	4,98%	4,82%	39	28	1,0348 [0,63– 1,71]	0,02 (0,887)
Передчасні пологи до 34 т,	3,06%	4,8%	24	28	0,6242 [0,36– 1,09]	2,35 (0,125)
Передчасні пологи до 37 т,	4,34%	7,2%	34	36	0,6869 [0,42– 1,11]	1,99 (0,158)
Плановий кесарів розтин	6,39%	12,2%	50	71	0,4671 [0,36– 0,71]	15,54 (<0,001)
Ургентний кесарів розтин	8,3%	5,34%	65	31	1,5996 [1,03– 2,49]	3,97 (0,046)
Кесарів розтин (разом)	14,7%	17,5%	115	102	0,808 [0,66– 1,067]	1,85 (0,173)

З наведеного в таблиці 7.18 порівняльного аналізу робимо висновки, що впровадження комплексного підходу дозволило покращити діагностику пізніх форм затримки росту (СШ 4,14 [1,42– 12,09], $p=0,009$) та знизити частоту ургентних кесарських розтинів (СШ 1,61 [1,03 – 2,49], $p=0,046$).

Відмічено значуще збільшення частоти планових кесарських розтинів ($p<0,0001$) без впливу на загальну кількість оперативних розроджень ($p=0,173$). Підсумування результатів вагітності та пологів наведено в таблиці 7.19.

Таблиця 7.19.

Характеристики результатів вагітності в порівнюваних когортах

Результат	РК (782) Частота	ПК (580) Частота	РК (782) Абс.	ПК (580) Абс.	СШ ДІ (95%)	χ^2 (p)
Аntenатальна Втрата	1,66%	0,34%	13	2	4,8856 [1,09– 21,28]	4,17 (0,041)
Інтранатальна втрата	0,25%	-	2	0	NA	NA

Результат	РК (782) Частота	ПК (580) Частота	РК (782) Абс.	ПК (580) Абс.	СШ ДІ (95%)	χ^2 (p)
Рання неонатальна втрата	1,79%	1,37%	14	8	1,3034 [0,54– 3,13]	0,14 (0,708)
Перинатальні втрати (разом)	3,7%	1,72%	29	10	2,1952 [1,06– 4,38]	4,03 (0,045)
Супровід на ШВЛ	3,96%	3,6%	31	21	1,0988 [0,63– 1,94]	0,03 (0,863)
Потрапляння до ВАІТ	8,18%	10,6%	64	62	0,7447 [0,52– 1,08]	2,2 (0,138)
Персистуючі неонатальні патологічні стани (ВШК, НК, БЛД)	2,8%	2,4%	22	14	0,85 [0,43– 1,49]	0,20 (0,653)

З наведеного в таблиці 7.18 порівняльного аналізу робимо висновки, що впровадження комплексного підходу дозволило зменшити перинатальну смертність (СШ 4,89 [1,09–21,3], $p=0.041$) за рахунок зниження антенатальних втрат (СШ 2,2 [1,06– 4,38], $p=0,045$).

Звертають увагу статистично незначущі тенденції до збільшення частоти передчасних пологів та потрапляння до ВАІТ. Дане спостереження можна пояснити кращою антенатальною діагностикою загрозливих станів плода і збільшенням частоти активної акушерської тактики, що в свою чергу впливає на кількість недоношених дітей, залучення неонатальної служби, а отже інтенсифікацію навантаження на ВАІТ. Водночас, підвищення частоти персистуючих неонатальних патологічних станів (внутрішньошлуночкові крововиливи, некротизуючий коліт, бронхо-легенева дисплазія) не відмічено (СШ 0.85 [0.43– 1.49], $p=0,653$).

Отримані результати викладені в таких публікаціях:

1. Ошовський ВІ. Результати проспективного когортного дослідження ефективності алгоритму супроводу вагітностей у пацієнток з групи високого перинатального ризику щодо зменшення перинатальних втрат та покращення неонатального результату. Сімейна медицина. 2021;2:46–50.
2. Oshovsky V, Mylytsia K. Case Report: Extremely early intrauterine growth restriction with dramatic sFlt-1/PlGF ratio. Gazz Med Ital – Arch Sci Med. 2021; 180(2) 96-98. *(Здобувачем проведено аналіз отриманих даних та співставлення їх з даними літератури, оформлення та подання статті до друку).*
3. Oshovsky V, Arbuzova S, Nikolenko M, Poliakova Y. Pregnancy outcomes in women with extremely high sFlt-1/PlGF ratio: case series. J Womens Health Care Manage. 2021;2(2):117–9. DOI: 10.47275/2692-0948-117. *(Здобувачем проведено аналіз отриманих даних та співставлення їх з даними літератури, оформлення та подання статті до друку).*
4. Ошовський ВІ, Ніколенко МІ, Полякова ЄМ. Результати вагітностей у пацієнток з надзвичайно високим співвідношенням sFlt-1/PlGF: серія клінічних випадків. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;1:17–20. *(Здобувачем проведено аналіз отриманих даних та співставлення їх з даними літератури, оформлення та подання статті до друку).*

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Завдання, які стоять перед сучасною перинатологією, давно вийшли за межі зменшення перинатальної захворюваності та смертності. Загальний прогрес у медицині, зокрема в акушерстві та неонатології, драматично розширив бачення традиційної проблематики. Так, сьогодні ми говоримо про сприятливе фетальне програмування стану здоров'я в дорослому житті, прогнозування патофізіологічних схильностей за допомогою повного геномного секвенування, неінвазивну пренатальну діагностику моногенних захворювань, доімплантаційне тестування, відкриту фетальну хірургію та багато інших напрямків, що стрімко увійшли та за короткий час повністю змінили світогляд у материнсько-плодовій медицині.

З іншого боку, попри видатний поступ і очікувані позитивні зміни, відсутність належно підготованого ґрунту для подібних інновацій загальмовують їх адекватну імплементацію до щоденної клінічної практики. Реальний еволюційний стрибок неможливий без повноцінного забезпечення базових потреб сфери, яка все ще містить низку невирішених питань, шкідливих стереотипів, застарілих підходів.

Частина з окреслених проблем ми спробували вирішити в межах нашої дисертаційної роботи. Основними об'єктами зацікавленості були такі питання: чи існує можливість зменшити частоту ятрогенного розриву амніотичних оболонок та передчасних пологів після діагностичних та лікувальних інвазивних втручань; в який спосіб максимально ефективно можна спрогнозувати перинатальні втрати; як забезпечити надійний моніторинг внутрішньоутробного стану плода з групи високого перинатального ризику.

Для реалізації поставленої у дисертаційній роботі мети та завдань нами проведено серію досліджень, що включили експеримент на тваринах та біологічних матеріалах, а також ряд послідовних клінічних досліджень, зокрема:

- а) експериментальне вивчення метаболічних процесів при гострій та хронічній гіпоксемії, що дозволило запропонувати нові комбіновані критерії оцінки стану плода;
- б) експериментальне вивчення характеристик інструментарію для внутрішньоутробних втручань з метою його оптимізації та клінічне випробування запропонованих змін;
- в) ретроспективне когортне дослідження перебігу вагітностей, пологів та післяпологового періоду в пацієток із групи високого перинатального ризику для з'ясування факторів несприятливих наслідків та побудови прогностичної моделі плодових втрат і ангіоплацентарних ускладнень;
- г) проспективне когортне дослідження циркадних ритмів та трендів рухової активності плода з метою оптимізації актографії;
- д) рандомізоване контрольоване дослідження ефективності нового способу актографії для покращення діагностики проявів плацентарної дисфункції;
- е) ретроспективне когортне дослідження для порівняння ефективності комп'ютеризованої кардіотокографії та бальної оцінки нестресового тесту щодо виявлення діагностики дистресу плода;
- є) проспективне когортне дослідження ефективності запропонованого алгоритму супроводу вагітностей у пацієток з групи високого перинатального ризику щодо зменшення перинатальних втрат та покращення неонатального результату.

Експериментальну частину дисертаційної роботи проведено на 21 плоді овець породи Rhön, між 105 і 135 днями вагітності (середній гестаційний вік 121 ± 6 днів) на базі віварію Центру мікроінвазивної і фетальної хірургії Університетської клініки Університету Іоганна Гутенберга (м.Майнц, Німеччина) з 2010 по 2011 рік. Експерименти на тваринах були проведені відповідно до Загальних принципів експериментів на тваринах, згідно з положеннями Європейської Конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (м. Страсбург, 1986), що погоджено з комітетом з біоетики Університетської

клініки Університету Іоганна Гутенберга (м.Майнц, Німеччина). Догляд за тваринами та виведення з експерименту відбувалися відповідно до вказівок інституційного комітету (протокол BGBI. I S. 2156 від 04.11.99) і місцевих органів радіаційної безпеки.

Завданням експерименту було моделювання гострої та хронічної гіпоксемії плодів з подальшим вивченням відносного поглинання F-18-фтордеоксіглюкози (ФДГ) у плаценті, мозку, серці та печінці нормоксемічних і гіпоксемічних плодів овець за допомогою ПЕТ-КТ.

Для експериментального дослідження метаболізму глюкози в умовах гострої гіпоксемії залучено 10 плодів овець породи Rhön між 108 і 130 днями гестації (середній термін вагітності склав 124 ± 3 днів). Вагітних тварин розподілено на 2 групи: 5 плодів, у яких ятрогенно викликано гостру гіпоксемію (експозиційна група), та 5 плодів, що знаходилися в стані нормоксемії (контрольна група). Після проведення ультразвукових обстежень та попередньої підготовки тварини (премедикації, катетеризації, анестезії, інтубації) рівень кисню у вентильованій газовій суміші був знижений. Артеріальне насичення киснем крові матері утримувалося на постійному рівні 75%, що контролювалося пульсоксиметром.

Наступним кроком проводилися повторні ультразвукові вимірювання та введення розчину ФДГ до катетеру в яремній вені, з метою оцінки поглинання ФДГ в мозку, серці та печінці плода шляхом співставлення з середнім рівнем поглинання ФДГ у плацентах за допомогою позитронно-емісійної томографії (ПЕТ). Важливим етапом було проведення ехоскопічно-контрольованого кордоцентезу з метою визначення концентрації ФДГ та газового складу крові плода. Ідентичні вимірювання відбувалися у плодів без гіпоксемії.

У результаті даного етапу експерименту виявлено, що загальна фето-плацентарна перфузія була значуще нижчою в гіпоксемічних плодів у порівнянні з нормоксемічними ($235,5 \pm 168,5$ мл/хв та $414,5 \pm 112,3$ мл/хв відповідно). Пульсаційний індекс в артеріях пуповини мав чітку тенденцію до

зростання, однак значуще не відрізнявся ($1,16 \pm 0,14$ та $1,57 \pm 1,2$; $p = 0,07$). Незважаючи на те, що кровоплин у венозній протоці був інтенсивнішим у гіпоксемічних плодів, частка кровотоку з плаценти в печінку була зменшена наполовину (78,2% проти 40,4%). При цьому спостерігалось розширення венозної протоки при гіпоксемії ($2,02 \pm 0,07$ мм до $2,74 \pm 0,09$ мм). Можна гіпотезувати, що в такий спосіб відбувається нормалізація венозного кровоплину як реакція на підвищену резистентність току крові в судинах печінки плода. Такі зміни, в свою чергу, надають можливість забезпечити адекватне плацентарне кровопостачання і підтримувати кров'яний тиск у плацентах. Пульсаційний індекс у ВП під час гострої гіпоксемії не збільшувався ($p = 0,14$).

Поглинання ФДГ в плаценті не було значуще змінено попри зниження фетоплацентарної перфузії. Відносне поглинання ФДГ (співвідношення поглинання ФДГ питомим органом та середнього поглинання ФДГ плацентами) істотно не відрізнялося в мозку та печінці плода в гіпоксемічних і нормоксемічних умовах. У серці плода відносне поглинання ФДГ було приблизно в 2,6 рази вище в гіпоксемічних плодів у порівнянні з нормоксемічними ($p = 0,02$). Таким чином, можна гіпотезувати пріоритетність даного органу для плода в стані гострої гіпоксемії, що потенційно має перспективи в контексті оцінки його функції.

Результати експерименту можуть свідчити про те, що важка гостра гіпоксемія плода в овець при насиченні материнської крові киснем 75% призводить до швидких змін рН крові та концентрації буферних основ, зменшення плацентарного і печінкового венозних кровотоків без істотного зниження рівня надходження глюкози до мозку та печінки (гемодинамічні зміни не корелюють з негайними метаболічними зрушеннями). Як результат описаних спостережень було зроблено висновок, що стандартні доплерографічні методи оцінки стану плода (вивчення резистентності кровоплину в артеріях пуповини та венозній протоці) не є надійним методом

виключення ацидемії плода при гострій реалізації патологічного процесу. Висловлено припущення, що оцінка серцевого ритму (можливо в комбінації з параметрами плацентарної перфузії) володітиме найбільшими перспективами в групі гострої гіпоксемії щодо моніторингу з метою профілактики перинатальних втрат.

На наступному етапі експерименту вивчено метаболічні зміни в органах плода в стані хронічної гіпоксемії, для чого залучено 11 плодів овець породи Rhön (2 з котрих із двійні), між 112 і 135 днями вагітності (гестаційний вік) 125 ± 4 дні ($M \pm \delta$). В якості контролю досліджено 5 плодів із нормоксемічної групи I частини експерименту.

Для розвитку хронічної плодової гіпоксемії, за 14 діб до очікуваного ПЕТ-КТ аналізу, вагітним тваринам виконувалася фетоскопічна лазерна коагуляція поверхневих судин котиледонів плаценти. Всі операції з фетоскопічної лазерної хірургії проводилися в операційній кімнаті при стерильних умовах та під загальною анестезією. Три плоди померли протягом 1 тижня від декомпенсації хронічної гіпоксемії внаслідок перекриття принципових судин. Ці випадки не були включені до даного аналізу.

Середній рівень рН крові був нижчим у гіпоксемічних плодів, однак, ці відмінності не були статистично значущими в порівнянні з нормоксемічними. Виявлено вірогідні зміни в парціальному тиску кисню і концентрації буферних основ зі зміщенням у бік дефіциту під час гіпоксемії. Пульсаційний індекс у артеріях пуповини був значуще збільшений в уражених плодів ($1,06 \pm 0,18$ та $1,67 \pm 0,12$, $p=0,018$). ІІ у венозній протоці під час хронічної гіпоксемії мав тенденцію до підвищеного ($0,62 \pm 0,25$), однак достовірно не відрізнявся від нормоксемічних плодів ($p=0,41 \pm 0,2$).

У мозкових структурах – відносне поглинання ФДГ було приблизно в 3,8 рази вище в гіпоксемічних плодів ($0,019 \pm 0,005$) у порівнянні з нормоксемічними ($0,005 \pm 0,002$; $p = 0,02$). На противагу цьому, серце та

печінка уражених плодів не демонстрували значущих змін у поглинанні ФДГ у порівнянні з мозком нормоксемічних плодів.

Таким чином, у стані хронічної гіпоксемії зниження плацентарної перфузії призвело до значущого дефіциту буферних основ та зменшення напруги кисню у плодів, у той час як достовірного зниження рН пуповинної крові плода не відбулося. Відмічено значуще підвищення резистентності в артеріях пуповини та тенденція до збільшення опору в венозній протоці. При цьому, поглинання ФДГ в плаценті не було достовірно змінено. Відносне поглинання ФДГ істотно не відрізнялося в серці та печінці плода в гіпоксемічних і нормоксемічних умовах. Водночас у мозкових структурах плода виявилось майже чотириразове збільшення відносного поглинання ФДГ, індуковане хронічною гіпоксемією. На нашу думку, збільшення поглинання глюкози в мозку плода пов'язане з важливістю централізації кровообігу при хронічній гіпоксемії – ідентичну тій, яку ми спостерігаємо в плодів із ранньою реалізацією затримки росту плодів людини.

Результати експерименту можуть свідчити про те, що хронічна гіпоксемія плода в овець призводить до зменшення пуповинного і дуктального кровотоків, а також ймовірної централізації кровообігу, без істотного зниження рівня надходження глюкози до печінки та серця. Зменшення насичення киснем крові плода та дефіцит буферних основ не призводить до значущої зміни її рН. Таким чином, висловлено припущення, що моніторинг резистентності венозної протоки та артерії пуповини можуть бути перспективним напрямком для оцінки стану плода при хронічній гіпоксемії з метою попередження перинатальних втрат.

Отже, на експериментальних тваринних моделях було обґрунтовано, що вивчення кардіальних реакції та плацентарної перфузії є пріоритетними напрямками в оцінці стану плодів з гострою гіпоксемією, на відміну від резистентності в артеріях пуповини та венозній протоці, які будуть самостійно

достатньо інформативні лише при хронічній гіпоксемії. Оцінка кровоплину мозкових структур при хронічній гіпоксемії є малоперспективною, оскільки не корелюватиме з тяжкістю гіпоксемії та ризиком ацидемії плода. Важливою знахідкою є той факт, що у стані гострої гіпоксемії інтенсифікації поглинання мозковими структурами глюкози не відбувалося, що може пояснити наявність низької толерантності до зменшення концентрації кисню та швидкого розвитку ацидемії у плодів даної групи. В якості проміжного висновку може бути зазначено крайню важливість спрямування клінічних зусиль на прогнозування та профілактику гострої гіпоксемії у нормоксемічних плодів з метою постнатальної інвалідизації за рахунок гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС.

На основі літературних даних та результатів власних досліджень нами були запропоновані комбіновані критерії оцінки стану плода, що є патогенетично обґрунтованими щодо адекватного відображення внутрішньоутробного стану плода, а саме: «кардіоваскулярні індекси» (КВІ) для хронічної ($KVI_x = STV / \Pi$ (ВП)) та гострої гіпоксемії ($KVI_{\text{гма}} = STV / \Pi$ (у маткових артеріях) або $KVI_{\text{гап}} = STV / \Pi$ (в артеріях пуповини)).

Окрім того, було визнано за доцільне розглянути показник, що міг би об'єднати церебральний, плодовий і плацентарний кровоплини. З цієї метою запропоновано дослідити зв'язок між співвідношенням Π у СМА, артеріях пуповини, середнім пульсаційним індексом у маткових артеріях. Запропоновано «церебро-плацентарно-матковий індекс» (ЦПМІ), який обчислюється за формулою: $\text{ЦПМІ} = \text{PI (СМА)} / \text{PI (АП)} / \text{PI (МА)}$.

За результатами ретроспективного когортного дослідження КВІ для хронічної гіпоксемії (з урахуванням STV та пульсаційного індексу у венозній протоці) продемонстрував свою значущість і увійшов до мультифакторної моделі ангіоплацентарних ускладнень. При подальшій верифікації у проспективному когортному дослідженні кардіоваскулярні індекси

продемонстрували значущі відмінності середніх показників у групі антенатальної загибелі та дистресу плода.

Наступна частина роботи була присвячена оптимізації інструментарію для інвазивних внутрішньоутробних втручань і виконувалася паралельно з дослідженням метаболізму глюкози в плодів овець у стані гострої та хронічної гіпоксемії на базі віварію Університетської клініки Університету Іоганна Гутенберга (м.Майнц, Німеччина) з 2010 по 2011 рік, а згодом була продовжена в лабораторних умовах із застосуванням біологічних об'єктів (амніотичних оболонок, вилучених під час розроджень у пологовому відділенні).

Клінічне випробування інструментарію з застосуванням оптимізованих за результатами досліджень технік відбувалося в Цетрі мікроінвазивної і фетальної хірургії Університетської клініки Університету Іоганна Гутенберга (м.Майнц, Німеччина), на базі КНП «Київський міський пологовий будинок №2», КНП «Перинатальний центр м.Києва», Медичного центру ТОВ «Уніклініка» (м. Київ), Клініки генетики репродукції «Вікторія» (м. Київ).

На першому етапі проведено порівняння візуальних характеристик класичного лінзового фетоскопа діаметром 2,0 мм з гнучкою волоконною оптикою діаметром 1,0 мм. Порівняння зображень, отриманих у повітрі та в амніотичній рідині, показало, що зони візуалізації фетоскопів є практично однаковими. Наприклад, зона візуалізації на відстані 2 см до об'єкту становить $706,5 \text{ мм}^2$ для обох типів оптики (без троакарів). Зменшення якості зображення, отриманого з фетоскопа діаметром 1,0 мм у порівнянні з інструментом діаметром 2 мм, було очікуваним. На нашу думку, погіршення було пов'язане з різними принципами отримання зображення (лінза vs фіброволокна), однак це виявилось не єдиною причиною. Відмічено, що гнучкі троакари, які застосовуються з оптикою діаметром 1,0 / 1,2 мм, можуть призводити до зменшення та усічення зображення у випадку кутового спостереження або навіть найменшого зміщення оптичного пристрою в троакарі. Окрім того, зазначено, що у випадках, коли сила світла не була добре

відрегульована (наприклад, інтенсивність була надмірною), з'являлася значна "сліпа зона" в центрі зображення, яку не можна побачити при роботі в амніотичній рідині, через властивості рідкого середовища. Таке часткове «осліплення» може стати значною перешкодою для оператора-початківця.

Варто також наголосити, що наявні гнучкі троакари з 8-подібним перерізом (діаметром 7/8 F) неідеально задовольняють потреби оператора через можливість витікання амніотичної рідини в черевну порожнину по бічних заглибинах. Аналогічно можна передбачити проходження крові з тканин матки та черевної стінки в амніотичну порожнину. Якщо подібні ситуації трапляються під час втручання, це може призвести до суттєвого зниження прозорості навколоплодової рідини, що вірогідно призведе до збільшення тривалості втручання та значної кількості технічних перешкод для будь-якої процедури.

Збільшення діаметру оптики автоматично веде до непропорційно більшого зростання діаметра необхідного троакара. Продемонстровано, що очікуваний (мінімальний) розмір отвору в амніотичній оболонці від троакара 11510 KD для фетоскопа діаметром 1 мм складає 2,65 мм², а від троакара 2661UF для оптики 2 мм - 11,27 мм² (4-разове збільшення дефекту за площею). Ця різниця здається нам критично суттєвою в контексті потенційного ступеня травматизації плодових оболонок.

Передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО) виявився однією з основних ускладнень фетоскопічної хірургії. Природна здатність фетальних оболонок до відновлення після пошкодження є обмеженою. Оскільки мембрани плодів людини не інервуються та дуже погано васкуляризуються, типова реакція загоєння рани, яка включає запалення, утворення рубців та регенерацію тканин, як це описано для шкіри та багатьох інших органів, зустрічається рідко. Результати, отримані при експериментах на мавпах та вівцях підтверджують, що мембрани плода мають дуже обмежену здатність до загоювання. Протягом останніх років запропоновано велику кількість

герметиків для дефектів амніотичних оболонок, проте в даний час не доведено ані безпеку, ані ефективність цих методів лікування [112, 205].

Встановлено, що існує зв'язок між розміром вхідного отвору та швидкістю настання ПРПО як ускладнення фетоскопічної хірургії. Роботи на приматах показали, що збільшення розмірів травми матки збільшує рівень післяопераційної м'язової активності міометрію, що є фактором ризику амніорексії [113, 247].

Безумовно, розроблення нових стратегій, що дозволяють стимулювати герметизацію або спонтанні механізми репарації плодових мембран, є вкрай важливим. Однак, до тих пір, поки ефективні методики відсутні, ймовірно існує необхідність починати з простих речей, спрямованих на підвищення безпеки фетоскопічних втручань. Даний експеримент показав, що застосування ультратонкої волоконної оптики є потенційно корисною інновацією, але вимагає ретельного налаштування технічних параметрів (характеристики освітлення, співставність поверхонь інструментів, функціональність затульних фіксуєчих механізмів).

Починаючи з 2010 року, після проведення експериментального обґрунтування можливості використання інструментів меншого діаметру, в Центрі мікроінвазивної внутрішньоутробної хірургії Університетської клініки Університету Іоганна Гутенберга (м.Майнц, Німеччина) використовувалася винятково фіброволоконна оптика діаметром 1,0/1,2 мм. Найчастішим лікувальним втручанням була лазерна коагуляція плацентарних анастомозів (ЛКПА) при фето-фетальному трансфузійному синдромі (ФФТС).

Проведено порівняння результатів ЛКПА в залежності від типу застосованої оптики. Вживаність у групі використання класичного фетоскопа діаметром 2 мм для ЛКПА при ФФТС складала 94,4% (n = 50), у той час як у групі застосування фіброволоконної оптики склала для одного плода 100% (n = 24). Вживання для обох плодів становило 75,5% у I групі (n = 40) та 83,3% (n = 20) у II групі. Таким чином, у даному дослідженні була продемонстрована

можливість досягнення позитивної динаміки виживання після КПА при ФФТС за рахунок використання оптики діаметром 1 / 1,2 мм. Окрім того, в групі тонкої оптики продемонстровано статистично значуще пролонгування вагітності ($247,79 \pm 17,37$ vs $226,53 \pm 28,06$; $p=0,0045$), більшу масу плода-реципієнта при народженні ($2233,95 \pm 640,2$ vs $1845,00 \pm 670,9$; $p=0,0049$), вищий показник оцінки за шкалою Апгар ($7,87 \pm 1,41$ vs $6,25 \pm 2,5$; $p=0,023$) у порівнянні з групою лінзової оптики.

Слід підкреслити, що досвід оператора відіграє велику роль в успіху фетоскопічних втручань незалежно від діаметра інструмента. Згідно з даними літератури від 15 до 30% анастомозів, котрі мають бути заварені, пропускаються, навіть якщо використовується оптичний лінзовий пристрій діаметром 2,0 мм [250, 295]. Очевидно, що зниження якості зображення при застосуванні ультратонкої оптики може негативно впливати на кінцеві результати операції та її тривалість (у нашому дослідженні ми спостерігали подовження втручання в середньому на 11 хвилин; $p=0,031$). Однак, механічне прискорення під час ЛКПА є неприпустимим, оскільки завжди слід інвестувати достатньо часу, щоб уникнути пропуску плацентарних анастомозів з метою профілактики рецидивів ФФТС або синдрому анемії-поліцитемії.

На нашу думку, оператор повинен починати працювати з фетоскопом діаметром 1 мм лише після завершення кривої навчання з класичною 2 мм оптикою. З іншого боку, можна припустити, що продовження використання лінзової оптики досвідченим оператором може призвести до подальшого поліпшення якості втручань, оскільки хірург отримуватиме дедалі більший досвід. Втім, беручи до уваги той факт, що діаметр отвору в амніотичній мембрані після хірургічного або діагностичного втручання може бути безпосередньо пов'язаний з ризиком передчасного розриву амніотичних мембран, ми віримо, що згодом буде знайдено компроміс між мінімальним діаметром інструмента та прийнятною якістю фетоскопічного зображення.

На наступному етапі дослідження інструментарію для інвазивних процедур нами проведено експериментальне тестування можливостей оптимізації використання пункційних голок діаметром 26/29G (кути входження, техніка, додаткові пристосування). Були зібрані амніотичні оболонки жінок, розроджених шляхом операції кесарів розтин в терміні 38-41 тижні вагітності, і створено лабораторні муляжи «напружених оболонок» згідно з методикою, описаною в розділі «Матеріали і методи». Критерієм задовільного результату було візуальне нашарування амніальної та хоріальної пластинок плодових оболонок, що візуалізувалося в мікроскоп при 20-разовому збільшенні та фіксувалося підключеною до нього камерою.

При проколюванні оболонок під кутом 90° (або в проміжку 70° - 90°), незалежно від діаметра голки, повного нашарування амніальної та хоріальної пластинок не відбувалося. При проколюванні оболонок під кутом 45° через короткий час після вилучення голок 24G, 26G, 29G спостерігалось повне візуальне нашарування амніальної та хоріальної пластинок. Після застосування голки діаметром 22G також мали місце схожі тенденції, але меншою мірою, оскільки спостерігався певний дефіцит тканин у зв'язку з більшим розміром отвору. При проколюванні оболонок під кутом у проміжку 45° - 70° через короткий час після вилучення голок 24G, 26G, 29G також спостерігалось практично повне нашарування амніотичної і хоріонічної оболонок.

Таким чином, в експериментальному дослідженні було продемонстровано, що у випадку відсутності ідеальних умов для застосування голки діаметром 29G під кутом 45° (розташування плаценти та пуповини, підшкірна жирова клітковина, рубець на черевній стінці вагітної), застосування менших голок та/або зміна кута в проміжку 45° - 70° є цілком обґрунтованим кроком з позицій прагнення зменшити травмування амніотичних мембран.

Отримані внаслідок експерименту дані про потенційні переваги голок меншого діаметру для проведення інвазивної пренатальної діагностики лягли

в основу зміни клінічної практики в Центрі мікроінвазивної внутрішньоутробної хірургії Університетської клініки Університету Іоганна Гутенберга (м.Майнц, Німеччина). Протягом 2010-2012 років проведено 306 інвазивних втручань за модифікованою методикою за М.Tchirikov і продемонстровано безпечність та ряд переваг такої інновації [271, 272].

З урахуванням результатів експерименту та клінічного досвіду, нами були визначені основні практичні перешкоди для застосування ультратонких голок для інвазивної пренатальної діагностики: подовжена тривалість процедури в порівнянні з використанням голки діаметром 22G, а отже потенційний ризик збільшення розмірів отвору в амніотичній мембрані; ризик перекриття просвіту голки гетерогенним вмістом амніотичної рідини (формування ембола з нерозчинених часток); складність проведення процедури за наявності щільного підшкірного шару жирової тканини (ризик згинання голки, недостатня довжина троакара).

З метою вирішення зазначених проблем нами запропоновано ряд модифікацій техніки амніоцентезу, які, на нашу думку, здатні зменшити вплив окреслених перешкод, а саме: а) інтенсивне пероральне наводнення пацієнтки напередодні процедури з облігатним спорожненням сечового міхура перед інвазією (за даними літератури це здатне збільшити кількість амніотичної рідини та зменшити її в'язкість); б) застосування вакуумного шприца більшого об'єму (60 мл) та провідника більшого діаметра, з метою прискорення потрапляння рідини до вакуумної системи; в) у випадку наявності несприятливих умов для пункції голкою діаметром 29G використання голок діаметром 24G або 26G без чіткого дотримання кута вколювання 45° (згідно з даними експерименту кут в межах 45° - 70° при використанні тонких голок не мав значущих недоліків щодо формування вхідного отвору в амніальному та хоріальному шарах мембран).

Для перевірки раціональності запропонованих кроків проведено проспективне когортне дослідження 80 випадків одноплодових та 3 багатоплодових вагітностей, під час яких проводився амніоцентез голками

діаметром 26G або 29G у період з серпня 2013 по серпень 2016 року на базах кафедри акушерства, гінекології та медицини плода НУОЗУ імені П.Л.Шупика та медичного центру «Уніклініка».

Середній термін вагітності склав $16,9 \pm 0,8$ тижнів. Середня тривалість процедури складала $3,5 \pm 0,12$ хвилини, а міжквартильний інтервал знаходився в межах 3-4 хвилин, у той час як міжквартильний інтервал при використанні шприца об'ємом 20 мл та подовжувача діаметром 0,9 мм під час попередньої клінічної апробації лежав у проміжку 4-5 хвилин [271]. Кількість відібраної амніотичної рідини коливалася в межах від 15 до 17 мл. У 76 випадках (91,5%) колір рідини був солом'яно-жовтий, прозорий. Коричневий відтінок спостерігався в 5 (0,6%) випадках. Лише в двох випадках відмічено домішки крові (0,3%).

У всіх об'ємах амніотичної рідини була достатня кількість клітин плода для визначення каріотипу. У 8 плодів виявлено патологічні зміни в кількості хромосом. Процедура переносилася жінками добре. Протягом 7 діб не зафіксовано жодного ускладнення. Відмічено, що інформація про голку мінімального діаметра, котра розшаровує оболонки без суттєвої травматизації, яка була надана під час первинної консультації, значуще зменшила середні показники бальної оцінки ступеня схвильованості перед процедурою у порівнянні з досвідом застосування голки більшого діаметра ($6,9 \pm 0,34$ проти $7,8 \pm 0,45$; $p=0,019$).

Таким чином, дане проспективне когортне дослідження використання голки 29G у 83 амніоцентезах продемонструвало, що метод є адекватною альтернативою застосування голок більшого діаметра, які з точки зору принципів інвазивного втручання володіють вищим ушкоджуючим потенціалом, а запропонована оптимізація дозволила скоротити час забору рідини за рахунок зменшення її в'язкості та прискорення потрапляння до вакуумної системи більшого діаметра, і зменшити хвилювання жінки перед процедурою пренатальної інвазивної діагностики.

Наступним етапом дослідження була побудова мультифакторної прогностичної моделі прогнозування перинатальних втрат. З цією метою з 2014 по 2016 роки на базі медичного центру ТОВ «Уніклініка», Медико-генетичного центру «Геном», Клініки генетики репродукції «Вікторія», КНП «Київський міський пологовий будинок №2», КНП «Перинатальний центр м.Києва» проведено ретроспективне когортне дослідження. Відібрано та проаналізовано 2154 медичні картки вагітних з групи високого перинатального ризику. З них, після перевірки відповідності критеріям, у кінцевий протокол включено 782 вагітних.

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

Критеріями виключення були: низький рівень ризику (0-2) згідно з адаптованою шкалою антенатального ризику (Alberta perinatal health program), багатоплодова вагітність, критичні вади розвитку та хромосомні аномалії плода, відсутність повних відомостей про результат вагітності, відсутність результатів усіх проміжних клініко-лабораторних обстежень.

При проведенні аналізу результатів пренатального скринінгу I триместру вагітності (термін обстеження 11^{+0} – 13^{+6} тижнів гестації) у жінок ретроспективної когорти середній показник ($M \pm \sigma$) пульсаційного індексу (ПІ) в маткових артеріях (ПІ МА) був $1,69 \pm 0,45$, що відповідало в середньому $1,04 \pm 0,28$ МоМ. Середні рівні вільної β -субодиниці хоріонічного гонадотропіну людини (β -ХГЛ), PAPP-A та PlGF складали відповідно $1,29 \pm 0,97$ МоМ, $1,24 \pm 0,64$ МоМ і $0,9 \pm 0,46$ МоМ.

При проведенні комплексного розширеного пренатального скринінгу I триместру встановлено, що підвищений ризик прееклампсії ($\geq 1:100$) до 34 тижнів вагітності мав місце в 37 пацієток з 778 (4,75%); підвищений ризик

пreeклампсії до 37 тижнів ($\geq 1:100$) вагітності – у 64 пацієток з 712 (8,98); підвищений ризик ЗРП ($\geq 1:100$) – у 51 пацієтки з 778 (6,55%); підвищений ризик передчасних пологів ($\geq 1:100$) виявлено у 16 з 782 (2,04%).

Аналіз результатів пренатального скринінгу II триместру вагітності (термін обстеження 18-21 тиждень гестації) у залучених жінок показав, що середній показник ПІ МА ($M \pm \sigma$) складав $1,14 \pm 0,34$, пульсаційний індекс в артерії пуповини (ПІ АП) – $1,3 \pm 0,24$. Середні рівні вільної β -субодиноци хоріонічного гонадотропіну людини (β ХГЛ), альфа-фетопротеїну (АФП) та естріолу були відповідно $1,55 \pm 0,67$ МоМ, $1,49 \pm 0,6$ МоМ і $1,5 \pm 0,58$ МоМ.

Згідно з даними проміжного ультразвукового дослідження III триместру (термін обстеження 28-30 тижнів гестації) середній показник ПІ МА ($M \pm \sigma$) складав $0,86 \pm 0,33$, ПІ АП – $1,15 \pm 0,26$, індекс амніотичної рідини (ІАР) – $151,9 \pm 39,63$, ПІ в середніх мозкових артеріях (ПІ СМА) – $1,23 \pm 0,33$, ПІ у венозній протоці (ПІ ВП) – $0,45 \pm 0,19$. Середні показники STV, епізодів високої та низької варіабельності серцевого ритму плода – ЕВВ та ЕНВ – були відповідно $6,48 \pm 1,47$, $6,75 \pm 2,93$ і $0,08 \pm 0,38$. Значення запропонованих коефіцієнтів склали в середньому ($M \pm \sigma$): STV/ПІ ВП $10,17 \pm 2,8$, ЕВВ/ЕНВ $7,53 \pm 3,07$, ПІ СМА/ПІ АП $1,73 \pm 0,51$, цереброплацентарний індекс (ЦПІ)/ПІ МА $2,42 \pm 0,82$.

Передчасні пологи в терміні до 34 тижнів гестації відбулися у 25 вагітних ретроспективної когорти, що склало 3,2%.

У решти 757 учасниць дослідження нами проведено чергове заплановане обстеження в терміні гестації 34-36 тижнів. Згідно з отриманими результатами середній показник ($M \pm \sigma$) ПІ МА був $0,75 \pm 0,24$, ПІ АП – $0,79 \pm 0,23$, ІАР – $123,8 \pm 32,03$, ПІ СМА – $1,44 \pm 0,27$, ПІ ВП – $0,45 \pm 0,12$. Середні показники STV, ЕВВ та ЕНВ склали відповідно $6,38 \pm 1,48$, $6,84 \pm 2,84$ та $0,09 \pm 0,68$.

Неускладнений перебіг вагітності в жінок ретроспективної когорти спостерігався в 599 (76,5%) випадках. Дані щодо ускладнень, які виникли під час вагітностей у досліджуваної групи, систематизовано та проаналізовано. Гестаційний діабет розвинувся у 5,6% (44/782) вагітних. Малий для

гестаційного віку плід (без ознак затримки росту плода) відмічено в 5,75% (45/782) вагітних. Рання ЗРП діагностована в 1,91% (15/782) вагітних, пізня ЗРП – у 3,83% (30/782) жінок. HELLP-синдром ускладнив перебіг 0,25% (2/782) вагітностей, жировий гепатоз виник у 0,12% (1/782). Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти спостерігалось у 1,02% (8/782). Преєклампсія середнього або важкого ступеню зареєстрована у 4,6% (36/782). В 1 випадку перебіг преєклампсії ускладнився нападом еклампсії, що відповідало 0,12% (1/782) випадків. Пологи до 37 тижнів вагітності відбулися в 4,34% (34/782) жінок.

Розродження шляхом кесаревого розтину відбулося в 115 випадках (14,7%). У 50 випадках (6,4%) операція кесаревого розтину проходила в плановому порядку, у 65 (8,3%) – в ургентному. У 39 (5%) випадках показанням до оперативного розродження був гострий дистрес плода.

Аntenатальна загибель плода настигла в 11 (1,4%) випадках: по одному випадку в термінах <34 тижнів та <37 тижнів гестації, решта 9 випадків – у термінах >37 тижнів. Інтранатальна загибель двох плодів (0,3%) була обумовлена гострою асфіксією на фоні плацентарної недостатності. В ранньому неонатальному періоді загинуло 14 (1,8%) новонароджених.

Госпіталізація новонародженого до відділення інтенсивної терапії протягом 7 перших діб зареєстрована в 64 (8,2%) випадках. Потреба у ШВЛ констатована у 3,96% (31/782) новонароджених.

При проведенні аналізу зв'язку ризику перинатальних втрат (антенатальна загибель, інтранатальна загибель, рання неонатальна смерть) з факторними ознаками використано метод побудови та аналізу багатофакторних моделей логістичної регресії. Визначено ознаки, пов'язані з ризиком перинатальної втрати: наявність хронічної гіпертензії, преєклампсія при попередній вагітності, тип запліднення (природне чи штучне), концентрація PAPP-A (MoM), концентрація вільної β-ХГЛ (MoM) у II триместрі вагітності, середній ПІ у маткових артеріях у 28-30 тижнів вагітності, ПІ в середніх мозкових артеріях у 28-30 тижнів вагітності, епізоди

низької варіабельності серцевого ритму плода в III триместрі вагітності, епізоди високої варіабельності серцевого ритму плода в III триместрі вагітності. Модель, побудована на виділених ознаках, дозволяє з чутливістю 73,1% (95% ДІ 52,2% – 88,4%) та специфічністю 72,7% (95% ДІ 69,3% – 75,9%) прогнозувати ризик перинатальної втрати.

Окрім того, визначено ознаки, пов'язані з ризиком ангіоплацентарних ускладнень, що в свою чергу можуть призводити до акушерських ургенцій з боку матері та плода: прееклампсія при попередній вагітності, концентрація РАРР-А (МоМ), концентрація вільної β -ХГЛ (МоМ) в II триместрі, концентрація АФП (МоМ) у II триместрі, середній ПІ в маткових артеріях у 28 тижнів вагітності, епізоди високої варіабельності в 28 тижнів вагітності, співвідношення STV/ПІ в веноній протоці в III триместрі вагітності, співвідношення епізодів високої варіабельності/епізодів низької варіабельності в III триместрі вагітності. Модель, побудована на виділених ознаках, дозволяє з чутливістю 65,2% (95% ДІ 52,4% – 76,5%), специфічністю 74,0% (95% ДІ 70,6% – 77,3%) прогнозувати ризик АПУ.

Виходячи з результатів ретроспективного когортного дослідження, факторами, що мають бути обов'язково включені до діагностичної частини алгоритму супроводу вагітних з групи високого перинатального ризику є:

а) анамнестичні дані: наявність хронічної гіпертензії, прееклампсія при попередній вагітності, тип запліднення (природне чи штучне);

б) лабораторні дані: концентрація РАРР-А, концентрація вільної β -ХГЛ у II триместрі, концентрація АФП у II триместрі; в) доплерографічні: середній ПІ в маткових артеріях у 28-30 тижнів вагітності, ПІ в середніх мозкових артеріях в 28-30 тижнів вагітності;

г) кардіотокографічні дані: епізоди низької варіабельності серцевого ритму плода в III триместрі вагітності, епізоди високої варіабельності серцевого ритму плода в III триместрі вагітності, співвідношення STV/ПІ в веноній протоці в III триместрі вагітності, співвідношення епізодів високої

варіабельності/епізодів низької варіабельності в III триместрі вагітності. Окрім того, беручи до уваги потенційні інвазивні втручання, аргументовано необхідність застосування: тесту на фетальний фібрoneктин, співвідношення sFlt- 1/PlGF, тесту Клейхауера– Бетке для оцінки фетально-материнської трансфузії, тест Епта на визначення плодової кровотечі.

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

Наступним кроком досліджень була оптимізація методики підрахунку рухової активності плода, враховуючи тенденції актограми, актуальні для нашої популяції та способу життя сучасної жінки. У ході дослідження, що включило 240 пацієток з факторами ризику плацентарної дисфункції у III триместрі вагітності, виявлено, що підвищення материнської обізнаності про рухову активність плода забезпечує оптимізацію антенатального моніторингу за рахунок потенційної актуалізації додаткових методів обстеження у жінок з групи низького ризику перинатальних ускладнень, що дозволяє зменшити кількість випадків плодової гіпоксемії недіагностованої антенатально або діагностованої пізно. Так, діагноз затримки росту плода частіше виставлявся антенатально і своєчасно в групі щоденної актографії, ніж у контрольній групі (СШ 5,06 [1,11 - 23,03]). Розроблено та впроваджено чат-бот для вагітних у месенджері Telegram, куди вводяться результати підрахунку рухів у піки емоційної активності. Програма підтримує та заохочує вагітних, надає поради та спонукає до дій у випадках підвищеного ризику акушерських ургенцій

Наступний етап роботи проводився на базі КНП «Київський міський пологовий будинок №2» у 2014-2016 роках. У число досліджуваних увійшли 340 пацієток, які були розроджені оперативним шляхом у зв'язку з

«дистресом плода під час вагітності». Порівняння висновків бальної і комп'ютеризованої оцінки НСТ показали, що незважаючи на відсутність значущих відмінностей у стані плода при народженні, зміни в комп'ютеризованій оцінці частіше супроводжувалися несприятливим перинатальним результатом для новонародженого в порівнянні з методом візуальної оцінки кардіотокограми, а саме: з тривалим перебуванням у ВРІТ (СШ 3,6 ДІ [1,38- 9,08]; $p < 0,01$), інтубацією та ШВЛ (СШ 3,2 ДІ [1,3 – 7,8], $p < 0,01$), внутрішньошлуночковими крововиливами (СШ 3,25 ДІ [1,4 – 7,1], $p < 0,01$). Такі результати можуть свідчити на користь факту, що комп'ютеризований аналіз є більш чутливим до виявлення крайньої напруги компенсаторних реакцій плода.

Для оптимізації інтерпретації КТГ розроблено та впроваджено семантичний підхід до НСТ, в основі якого лежать три основні кроки: а) детекція ознак добробуту / тривоги (КТГ-симптому); б) у випадку наявності тривожної ознаки – оцінка наявності клінічного поєднання (КТГ-синдрому); в) встановлення ступеня та етапу компенсаторних реакцій плода, що буде покладено в основу подальшого клінічного рішення. Індивідуалізовані маршрути створено для всіх тривожних чи сумнівних/зловісних патернів кардіотокографії, які лягли в основу спеціального телефонного додатка, котрий допомагає приймати рішення у випадку виявлення несприятливих знахідок під час проведення НСТ.

Беручи до уваги огляд літератури, результати експериментального дослідження, результати ретроспективного когортного дослідження та трьох пілотних допоміжних досліджень, нами були сформульовані алгоритми супроводу, що базувалися на мультифакторному прогнозуванні, комбінативному підході до моніторингу (анамнестичний, лабораторний, актографічний, доплерографічний, кардіотокографічний методи) та адекватному щадному супроводі (інвазивна діагностика та лікування, підготовка до передчасних пологів, своєчасне розродження). Той чи інший

алгоритм використовувався згідно з результатами розрахунку ризику за мультифакторною прогностичною моделлю.

У цілому, модель добре зарекомендувала себе в ході наступного етапу (проспективного когортного дослідження, в якому взяли участь 580 жінок, відібраних за аналогічними критеріями, що й ретроспективна когорта). Проспективне когортне дослідження проводилося з 2016 по 2018 роки на базі медичного центру ТОВ «Уніклініка», Медико-генетичного центру «Геном», Клініки генетики репродукції «Вікторія», КНП «Київський міський пологовий будинок №2», КНП «Перинатальний центр м.Києва».

Супровід вагітності відбувався згідно з оптимізованими схемами, що базувалися на даних експериментального, репрспективного когортного та трьох допоміжних досліджень оптимізації актографічного й кардіотокографічного методів.

Вік жінок, включених до проспективної когорти, знаходився в межах від 19 до 44 років (у середньому ($M \pm \sigma$) – $33,02 \pm 4,29$ років, медіана (Me) становила 32,5 років, а інтерквартильний інтервал $P_{25}-P_{75}$ знаходився у діапазоні 28-36 років). 270 жінок народжували вперше (46,5%), у решти 310 (53,44%) вагітних відбулися повторні пологи, з них: у 240 (41,4%) учасниць проспективного дослідження були другі пологи, у 55 (9,5%) – треті, у 15 (2,6%) – четверті. Рубець на матці після попереднього кесаревого розтину мали 28 (4,8%) жінок. У процесі вивчення акушерського анамнезу отримано дані про те, що першовагітними були 228 (39,3%). Принаймні одну вагітність у анамнезі мали 352 жінки із когорти, що становило відповідно 60,6%, з них: дана вагітність була другою для 116 (20,0%) жінок, а для 242 (41,7%) пацієнток дана вагітність була третьою та більше. У 31 (5,3%) жінки вагітність наступила в результаті використання допоміжних репродуктивних технологій.

Обтяжений репродуктивний анамнез мали 174 (30,0%) жінки в групі проспективного дослідження. Зокрема, 60 жінок мали в анамнезі щонайменше один штучний аборт (10,3%), 84 жінки (14,4%) перенесли самовільні викидні. Перинатальні втрати, зокрема антенатальна, інтранатальна та неонатальна

смерть, мали місце в 33 (5,6%) учасниць аналізованої когорти. Так, відомості щодо антенатальної загибелі плода в попередніх вагітностях отримано від 14 (2,4%) пацієнток, з них 5 (0,8%) у термінах 22-36 тижнів гестації та 9 (1,5%) у термінах понад 36 тижнів, інтранатальної загибелі – від 2 (0,3%), з них 1 (0,1%) у жінок в термінах до 37 тижнів вагітності та 1 (0,1%) в термінах 37 і більше тижнів. Анамнестичні дані про ранню неонатальну смертність мали 17 (3,1%) жінок аналізованої когорти, з яких 12 (2,0%) випадків відбулися в термінах до 37 тижнів вагітності, а 5 (0,8%) – в термінах 37 і більше тижнів.

Із акушерського анамнезу також з'ясовано, що 40 (6,8%) обстежуваних жінок мали прееклампсію при попередній вагітності, а 52 (8,9%) респондентки народжували в попередніх пологах малих для гестаційного віку плодів (МГВП, менше 10 процентиля).

Серед екстрагенітальних захворювань в анамнезі найчастіше зустрічалися такі: цукровий діабет 1 типу у 3 (0,6%) та 2 типу у 3 (0,5%) жінок, хронічна гіпертензія – у 37 (6,4%), системний червоний вовчак – у 1 (0,17%), антифосфоліпідний синдром – у 3 (0,5%), антиеритроцитарна сенсibiliзація – у 54 (9,3%).

При проведенні аналізу результатів пренатального скринінгу I триместру вагітності (термін обстеження 11+0 – 13+6 тижнів гестації) у жінок проспективної когорти середній показник ($M \pm \sigma$) пульсаційного індексу (ПІ) у маткових артеріях (ПІ МА) був $1,56 \pm 0,37$, що відповідало в середньому $1,17 \pm 0,35$ МоМ. Середні рівні вільної β -ХГЛ, PAPP-A та PlGF склали відповідно $1,34 \pm 0,56$ МоМ, $1,29 \pm 0,85$ МоМ і $0,95 \pm 0,64$ МоМ.

При проведенні комплексного розширеного пренатального скринінгу I триместру встановлено, що підвищений ризик прееклампсії ($\geq 1:100$) до 34 тижнів вагітності мав місце в 28 пацієнток з 580 (4,8%); підвищений ризик прееклампсії до 37 тижнів ($\geq 1:100$) вагітності - у 46 пацієнток з 580 (7,9%); підвищений ризик ЗРП ($\geq 1:100$) - у 51 пацієнтки з 580 (8,7%); підвищений ризик передчасних пологів ($\geq 1:100$) виявлено у 28 з 580 (4,1%).

Аналіз результатів пренатального скринінгу II триместру вагітності (термін обстеження 18-21 тижнів гестації) у залучених жінок показав, що середній показник ПІ МА ($M \pm \sigma$) складав $1,02 \pm 0,44$, пульсаційний індекс в артерії пуповини (ПІ АП) – $1,25 \pm 0,24$. Середні рівні вільної β -субодиниці хоріонічного гонадотропіну людини (β -ХГЛ), альфа-фетопротеїну (АФП) та естріолу були відповідно $1,25 \pm 0,58$ МоМ, $1,44 \pm 0,34$ МоМ і $1,38 \pm 0,52$ МоМ.

Згідно з даними пренатального скринінгу III триместру вагітності (термін обстеження 28-30 тижнів гестації) у залучених жінок середній показник ПІ МА ($M \pm \sigma$) складав $0,76 \pm 0,23$, ПІ АП – $1,32 \pm 0,26$, індекс амніотичної рідини (ІАР) – $160,2 \pm 25,63$, ПІ в середніх мозкових артеріях (ПІ СМА) – $1,15 \pm 0,43$, ПІ у венозній протоці (ПІ ВП) – $0,42 \pm 0,16$.

Середні показники STV, епізодів високої та низької варіабельності серцевого ритму плода – ЕВВ та ЕНВ – були відповідно $7,48 \pm 1,35$, $25 \pm 1,82$ і $0,12 \pm 0,55$. Нами здійснено розрахунок співвідношення ряду показників моніторингу стану плода в терміні гестації 28-30 тижнів, запропонованих та обґрунтованих у експериментальному дослідженні. Значення отриманих коефіцієнтів моніторингу стану плода склали в середньому ($M \pm \sigma$): STV/ПІ ВП $9,35 \pm 2,85$, ЕВВ/ЕНВ $6,51 \pm 2,02$, ПІ СМА/ПІ АП $1,65 \pm 0,41$, цереброплацентарний індекс (ЦПІ) /ПІ МА $2,33 \pm 0,91$.

Передчасні пологи в терміні до 34 тижнів гестації відбулися у 30 вагітних проспективної когорти, що склало 5,1%. У решти 550 учасниць дослідження нами проведено чергове заплановане обстеження в терміні гестації 34-36 тижнів. Згідно з отриманими результатами середній показник ($M \pm \sigma$) ПІ МА був $0,65 \pm 0,32$, ПІ АП – $0,87 \pm 0,19$, ІАР – $123,8 \pm 32,03$, ПІ СМА – $1,32 \pm 0,21$, ПІ ВП – $0,39 \pm 0,11$. Середні показники STV, ЕВВ та ЕНВ були відповідно $7,45 \pm 1,82$, $8,55 \pm 1,95$ та $0,6 \pm 0,95$.

Згідно з запропонованим алгоритмом, у пацієнток з клінічними проявами плацентарної дисфункції проводилося визначення рівнів фактора росту плаценти (PlGF) та розчинної fms-подібної тирозинкінази (sfLT-1). Так, тестування виконано у 128 вагітних жінок у термінах 18-39 тижнів.

Варіація концентрацій досліджених аналітів в обстеженій вибірці склала 8-7100 пг/мл (PlGF), 70-68000 пг/мл (sfLT-1). Ці результати були використані для розрахунку співвідношення sFlt-1/PlGF.

Пацієнтки, які мали значення співвідношення sFlt-1/PlGF менше за 10, в жодному випадку не потребували ургентного розродження протягом 30 діб попри наявність клінічних ознак плацентарної дисфункції.

Пацієнтки, що мали цифровий показник співвідношення понад 850, були занесені до групи подальшого вивчення. Середній вік вагітних склав 28,4±4 роки. Середній гестаційний термін під час проведення дослідження - 26±5 тижнів. Більшість вагітних мали прояви ЗРП та/або преєклампсії на момент проведення дослідження. У всіх пацієнток (8, 100%) невдовзі розвинулися ознаки акушерської ангіоплацентарної катастрофи, яка потребувала негайного розродження (у 2 пацієнток вагітність була завершена до 22 тижня вагітності, на підставі чого вони були виключені з основного масиву). Середній час від проведення аналізу до пологів склав 10,25 днів. У 50% вагітних термінове розродження потребувалося протягом 48 годин після проведення аналізу. Сприятливі неонатальні результати були відмічені у 37,5% жінок.

Перебіг вагітності без загрозливих для життя матері та плода ускладнень спостерігався в 435 випадках (75% проспективної когорти). Гестаційний діабет розвинувся у 5,5% (32/580) вагітних. Малий для гестаційного віку плід (без ознак затримки росту плода) відмічено у 5,7% (33/580) вагітних. Рання ЗРП розвинулась у 1,89% (11/580) вагітних. Пізня ЗРП – у 3,79% (22/580) жінок.

Недіагностовані випадки пізньої ЗРП склали 0,68% (4/580). Спостерігалися по 1 випадку HELLP синдрому 0,1% (1/580) та інтрапечінкового холестазу – 0,2% (2/580). Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти виникло у 0,51% (3/580). Преєклампсія - у 4,82% (28/580). Випадків еклампсії не було.

Високий ризик перинатальної втрати згідно з розробленою прогностичною моделлю було визначено у 190 пацієнток (32,7%). Високий

ризик ангіоплацентарного ускладнення визначено у 218 (37,5%) пацієнток. 174 особи були спільними для обох груп (30%). Чутливість та специфічність моделі АПУ, як такої, що об'єднує переважну частку групи перинатального ризику, склали відповідно 74,7% та 68,9%.

Протягом спостереження за проспективною когортою було проведено 99 тестів на фетальний фібронектин. Показники чутливості та специфічності тесту склали 79,3% та 95,7% відповідно. Протягом спостереження за проспективною когортою було проведено 25 тестів Клейхауера – Бетке. Основним показанням до застосування були зміни в показниках актографії. Показники чутливості та специфічності тесту склали 63,6% та 92,9% відповідно. Протягом спостереження за проспективною когортою було проведено 26 тестів Епта. Показники чутливості та специфічності тесту склали 100 % та 91,7% відповідно.

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

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

Частота передчасних пологів до 34 тижнів вагітності склала 5,1% (30/580). Пологи до 37 тижнів вагітності відбулися у 7,2% (42/580) жінок.

Розродження шляхом кесаревого розтину відбулося в 102 випадках (17,5%). У 71 випадку (12,2%) операція кесаревого розтину проходила в плановому порядку, у 31 (5,3%) – в ургентному. У 36 (6,1%) випадках показанням до оперативного розродження був дистрес плода.

Аntenатальна загибель плода настала в 2 (1,37%) випадках: по одному випадку в термінах <34 тижнів та <37 тижнів гестації. Випадків інтранатальної загибелі не було. В ранньому неонатальному періоді загинуло 8 (1,37%) новонароджених.

Госпіталізація новонародженого до відділення інтенсивної терапії протягом 7 перших діб зареєстрована в 62 (10,6%) випадках. Потреба у ШВЛ, констатована у 3,6% (21/580) новонароджених. Внутрішньошлуночкові крововиливи діагностовані у 6 новонароджених (1%), бронхолегенева дисплазія – у 5 (0,8%), некротизуючий коліт – у 3 випадках (0,5%).

Проведено вивчення запропонованих у ході експериментального дослідження кардіоваскулярних індексів (співвідношення STV та пульсаційного індексу в артеріях пуповини, маткових артеріях) у групах антенатальної загибелі та встановленого діагнозу «дистрес плода під час вагітності».

Для аналізу відбиралися індекси, що були виміряні в третьому триместрі (між 28 та 41 тижнями вагітності), які передували події або завершували послідовність динамічного спостереження. Загальна кількість учасників груп модифікована, враховуючи той факт, що частина пацієнток вибула з дослідження на момент проведення контрольних вимірювань та розрахунку кардіоваскулярних індексів (передчасні пологи). Продемонстровано наявні значущі відмінності середніх значень співвідношень між зазначеними групами (0.0001).

З метою оцінки співставності груп (проспективна та ретроспективна когорти), що обрані за ідентичними критеріями згідно з модифікованою шкалою антенатального ризику [301], на момент включення в дослідження проведено їх порівняльний аналіз щодо антропометричних показників, вітальних функцій, стану соматичного й репродуктивного здоров'я, спадкового анамнезу та основних факторів ризику.

Беручи до уваги зіставність груп, що формувалися за ідентичними критеріями і не мали відмінностей за принциповими показниками, нами проведено порівняння перебігу вагітності між ретроспективною когортою та

когортою жінок, супровід яких відбувався згідно з оптимізованим моніторингом.

Впровадження комплексного підходу дозволило покращити діагностику пізніх форм затримки росту (СШ 4,14 [1,42– 12,09], $p=0,009$) та знизити частоту ургентних кесарських розтинів (СШ 1,61 [1,03– 2,49], $p=0,046$). Відмічено значуще збільшення частоти планових кесарських розтинів ($p<0,0001$, без впливу на загальну кількість оперативних розроджень; $p=0,173$). Окрім того, продемонстровано зменшення перинатальної смертності (СШ 4,89 [1,09– 21,3], $p=0,041$) за рахунок зниження антенатальних втрат (СШ 2,2 [1,06– 4,378], $p=0,045$).

Звертають увагу статистично незначущі тенденції до збільшення частоти передчасних пологів та потрапляння до ВАІТ. Дане спостереження можна пояснити кращою антенатальною діагностикою загрозливих станів плода і збільшенням частоти активної акушерської тактики, що в свою чергу впливає на кількість недоношених дітей, залучення неонатальної служби, а отже, інтенсифікацію навантаження на ВАІТ. Водночас підвищення частоти персистуючих неонатальних патологічних станів (внутрішньошлуночкові крововиливи, некротизуючий коліт, бронхо-легенева дисплазія) не відмічено (СШ 0,85 [0,43– 1,49], $p=0,653$).

Таким чином, у ході нашої роботи встановлено, що концепція універсального супроводу групи високого перинатального ризику повинна базуватися на адекватній оцінці ризиків на момент входження до вагітності, формулюванні адекватного прогнозу можливих ускладнень, раціональному моніторингу потенційних змін, своєчасній діагностиці та максимально ефективному, але водночас щадному втручанні (рис 8.3).



Рис.8.3. Концепція універсального супроводу групи високого ризику

Адекватний розширений моніторинг повинен об'єднувати доплерографічні, кардіотокографічні, актографічні та лабораторні методи, кожен з яких матиме чітку визначену мету в комбінованому підході оцінки стану плода (рис 8.4).



Рис.8.4. Концепція розширеного моніторингу стану плода

Таким чином, результати нашого дослідження пропонують можливе вирішення актуальної та складної проблеми сучасного акушерства, а саме оптимізацію супроводу плодів з групи високого ризику, і можуть стати основою для подальшого удосконалення внутрішньоутробної діагностики та лікування. Формування релевантного прогнозу для кожної вагітності на основі мультифакторних моделей, адекватний підбір пацієток для внутрішньоутробних втручань, застосування тонкого інструментарію для інвазивних процедур, створення індивідуалізованих маршрутів супроводу вагітності та моніторингу стану плода, що включатимуть біохімічні, інструментальні та клінічні методи обстеження, проведення перинатальних консилиумів – є основою раціонального супроводу в групі ризику перинатальних втрат. Впровадження сучасних технологій, таких як аналітичні системи пошуку клінічних рішень, засновані на принципах машинного навчання, а також системи інтерактивної пацієнт-орієнтованої взаємодії з елементами штучного інтелекту, є реальним, доцільним і перспективним напрямком у сфері фетального моніторингу.

Зважаючи на обмежені можливості одноцентрового дослідження подальше вивчення ролі мультифакторного прогнозування перинатальних втрат, використання інструментарію для інвазивних втручань мінімального діаметра, запропонованих кардіоваскулярних індексів, оптимізованого способу актографії у піки емоційної активності плода, семантичного підходу в кардіотокографії, є доцільним та необхідним для включення цих аспектів до акушерських протоколів супроводу вагітності високого перинатального ризику.

ВИСНОВКИ

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

1. Важка гостра гіпоксемія у плодів овець призводить до зменшення фетоплацентарної перфузії ($235,5 \pm 168,5$ мл/хв відносно $414,5 \pm 112,3$ мл/хв при нормоксемії, $p=0,034$), підвищує споживання глюкози міокардом (у 2,6 разів у порівнянні з нормоксемічними плодами ($p = 0,019$) без істотного впливу на поглинання глюкози плацентомами, мозком та печінкою ($p \geq 0,05$), у той час як доплерографічні зміни кровоплину в пуповині були незначущими (пульсаційний індекс: $1,16 \pm 0,14$ відносно $1,57 \pm 1,2$ нормоксемії, $p \geq 0,05$).

2. Хронічна гіпоксемія у плодів овець після фетоскопічної коагуляції судин плаценти призводить до значущого підвищення резистентності в артеріях пуповини (пульсаційний індекс: $1,67 \pm 0,12$ відносно $1,06 \pm 0,18$ при нормоксемії; $p=0,018$), не змінюючи кровоплин у венозній протоці (пульсаційний індекс: $1,16 \pm 0,14$ відносно $1,06 \pm 0,18$ нормоксемії; $p \geq 0,05$), та підвищує споживання глюкози мозковими структурами в 3,8 разів у порівнянні з нормоксемічними плодами ($p = 0,02$) без достовірного впливу на поглинання глюкози серцем та печінкою ($p \geq 0,05$).

3. Використання фіброволоконного фетоскопа діаметром 1/1,2 мм у порівнянні з лінзовим фетоскопом діаметром 2 мм здатне зменшити площу дефекту в амніотичних мембранах (перерізи троакара $2,65 \text{ мм}^2$ та $11,27 \text{ мм}^2$ відповідно, $p < 0,05$), не впливає на площу полів візуалізації (ідентичні і складають $706,5 \text{ мм}^2$) та дозволяє забезпечити статистично значуще пролон-

гування вагітності ($247,79 \pm 17,37$ діб vs $226,53 \pm 28,06$ діб; $p=0,005$), більшу масу плода-реципієнта при народженні ($2233,95 \pm 640,2$ г vs $1845,00 \pm 670,9$ г; $p=0,005$), вищий показник бальної оцінки за шкалою Апгар для плода-донора ($7,87 \pm 1,41$ vs $6,25 \pm 2,5$; $p=0,023$) після лазерної коагуляції плацентарних анастомозів при ФФТС.

4. Використання пункційних голок діаметром 26G та 29G при дотриманні куту вколювання в проміжку 45° - 70° забезпечило адекватне співставлення амніальної та хоріальної пластинок у ділянці ятрогенного дефекту в умовах експерименту, а при клінічному застосуванні з вакуумним шприцом об'ємом 60 мл та Luer-Lock магістраллю діаметром 3 мм, після перорального наводнення пацієнтки, дозволило достатньо швидко ($3,5 \pm 0,12$ хвилини) та надійно проводити забір 15-17 мл амніотичної рідини за відсутності післяопераційних ускладнень та при зменшеному рівні хвилювань пацієнтки ($p=0,019$).

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

6. Фактори, пов'язані з ризиком ангіоплацентарного ускладнення, включають: преєклампсію при попередній вагітності, концентрацію PAPP-A (MoM), концентрацію вільної β -ХГЛ (MoM) в II триместрі, концентрацію АФП (MoM) в II триместрі, середній ПІ в маткових артеріях у 28 тижнів ва-

гітності, епізоди високої варіабельності у 28 тижнів вагітності, співвідношення STV/ПІ у веноній протоці в ІІІ триместрі вагітності, співвідношення епізодів високої варіабельності/епізодів низької варіабельності в ІІІ триместрі вагітності. Модель, побудована на виділених ознаках, дозволяє з чутливістю 65,2% (95% ДІ 52,4% – 76,5%), специфічністю 74,0% (95% ДІ 70,6% – 77,3%) прогнозувати ризик АПУ.

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

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

9. Застосування розроблених алгоритмів, що включили запропоновані в ході дослідження інновації, а саме: мультифакторну прогностичну модель, тонкий інструментарій для інвазивних втручань, модифікований спосіб актографії, семантичний підхід у кардіотокографії, впровадження нових комбінованих критеріїв оцінки стану плода (індекс варіабельності, кардіоваскулярний індекс), дозволило покращити діагностику пізніх форм затримки росту (СШ 4,14 [1,42 – 12,09], $p = 0,009$), знизити частоту ургентних кесаревих розтинів (СШ 1,61 [1,03 – 2,49], $p = 0,046$) та зменшити перинатальну смерт-

ність (СШ 4,89 [1,09–21,3], $p=0.041$) за рахунок зниження антенатальних втрат (СШ 2,2 [1,06–4,38], $p=0,045$).

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

11. Формування релевантного прогнозу для кожної вагітності на основі мультифакторних моделей, адекватний підбір пацієток для внутрішньоутробних втручань, застосування тонкого інструментарію для інвазивних процедур, створення індивідуалізованих маршрутів супроводу вагітності та моніторингу стану плода, що включатимуть біохімічні, інструментальні та клінічні методи обстеження, проведення перинатальних консилиумів – є основою раціонального супроводу у групі ризику перинатальних втрат. Впровадження сучасних технологій, таких як аналітичні системи пошуку клінічних рішень, засновані на принципах машинного навчання, а також системи інтерактивної пацієнт-орієнтованої взаємодії з елементами штучного інтелекту, є реальним, доцільним і перспективним напрямком у сфері фетального моніторингу групи високого перинатального ризику.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

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

кровоплину в маткових артеріях у I триместрі та відхилень у концентраціях бета-ХГЛ, рарр-А, PlGF, раціональним є стандартний моніторинг, що включатиме визначення концентрації АФП, антиеритроцитарних антитіл, УЗД плода (оцінка анатомії, біометрія, оцінка кількості амніотичної рідини, визначення резистентності МПК, цервікометрія) в терміні 19-21 тижнів, ведення гравідограми з 20 тижня вагітності, стандартну актографію з 26 тижнів, УЗД в 32-34 тижні вагітності (біометрія, БФП, визначення резистентності МПК).

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

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

7. При появі загрозливих ознак з боку плода (нульовий кровоплин на артеріях пуповини, виражене зменшення рухової активності, загрозливі КТГ-патерни, полісерозит, ехоскопічні ознаки анемії важкого ступеня) чи матері (неконтрольована/прогресивна гіпертензія, значуще зростання співвідношення PlGF/sflt-1, концентрації антиеритроцитарних антитіл) рекомендовано проведення КТГ плода за критеріями Доуз–Редмена із застосуванням семантичного підходу та динамічних ультразвукових досліджень (БФП, МПК, ФПК, кровоплин у СМА та ВП у залежності від клінічної ситуації) щонайменше 1 раз на тиждень (3-7 діб, УЗД почергово з КТГ), щоденний підрахунок рухів плода в піки емоційної активності), а також ретельний моніторинг материнських параметрів.
8. При появі зловісних патернів з боку плода і консиліарному рішенні подальшого пролонгування вагітності (реверс діастолічного компоненту на артеріях пуповини, нульовий кровоплин на венозній протоці, зменшення STV нижче 3,5-4,0) рекомендовано проведення доплерографії відповідних судин, БФП/НСТ – УЗД 1 раз на 8 – 24 години з паралельним призначенням засобів профілактики РДС та нейропротекції (залежно від терміну вагітності).
9. При оцінці стану плода з групи високого перинатального ризику використання кардіоваскулярних індексів, що поєднують показники КТГ та УЗД, є обґрунтованим та доцільним, зокрема, цифрові значення співвідношень STV/ПІ МА або STV/ПІ АП менше за «5» після 32 тижня вагітності, згідно з результатами нашого дослідження, є показаннями для комплексної переоцінки стану плода і подальшого розширеного моніторингу.
10. За наявності у вагітної антиеритроцитарних антитіл, незалежно від її реузус-статусу, до розширеного ультразвукового моніторингу додаються контроль пікової систолічної швидкості в середніх мозкових артеріях, оцінка ІАР, товщини плаценти, порожнин плода на предмет вільної рідини, розмі-

рів гепато-спленального комплексу з кратністю, що відповідає вищезазначеним принципам. При підвищенні швидкості кровотоку понад 1,5 МоМ або появі вільної рідини до 32-34 тижнів вагітності проведення кордоцентезу з метою визначення потреби у внутрішньоутробному переливанні відмитих еритроцитів є доцільним.

11. Співвідношення $sFlt-1/PlGF \geq 850$ суттєво підвищує ризик необхідності розродження протягом найближчих 3-7 діб і вимагає індивідуалізованого моніторингу стану вагітної та плода в умовах стаціонару, а також консиліарного розгляду необхідності профілактики РДС та доцільності нейропротекції плода. Співвідношення $sFlt-1/PlGF \leq 38$ свідчить на користь помірному ризику ангіоплацентарного ускладнення протягом 30 діб (менше 10% згідно з нашими даними). У випадку підозри на реалізацію плацентарної дисфункції (МГВП, гіпертензія вагітних) при значенні співвідношення $sFlt-1/PlGF \leq 10$ доцільно розглянути інші потенційні причини таких проявів, оскільки ймовірність виснаження плацентарного потенціалу є низькою.

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

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Баранов В.С. Прикладное и фундаментальное направления пренатальной диагностики / В.С. Баранов, Э.К. Айламазян // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т.LXI, №3. – С.54-60.
2. Башмакова Н. В., Косовцова Н. В. Фетальная хирургия: достижения и проблемы // Доктор.Ру. 2017. 13 (142) — 14 (143). С. 31–36.
3. Бокерия Е.Л. Фетальные и неонатальные аритмии (клиника, диагностика, лечение): Автореф. дис. докт. мед. наук. М.; 2012. 48 с.
4. Бокерия Л.А., И.Н. Ступаков, Н.М. Зайченко, Р.Г. Гудукова. Врожденные аномалии (пороки развития) в Российской Федерации. Дет. больница. — 2003. — №1. — С.7–14.
5. Веропотвелян Н.П., Е.П. Смородская. Современные направления фетальной хирургии и особенности проведения анестезиологического пособия. Здоровье женщины №3 (79)/2013:107-118
6. Веропотвелян НП, Ошовский ВИ, Бондаренко АА, Гладкая ОН, Усенко ТВ, Пивнев МС. Редкий случай материнского зеркального синдрома при неиммунной водянке плода, вызванной аномалией сосудов пуповины. Здоровье женщины. 2013;2:142–8.
7. Воробей Л. І. Особливості моніторингу стану плода у вагітних з обтяженим акушерським анамнезом. Health of woman. 2017.6(122):111–114.
8. Воскресенский СЛ. Оценка состояния плода. Кардиотокография. Допплерометрия. Биофизический профиль: учебн. пособие. Минск: Книжный Дом; 2004. 304 с.
9. Воскресенский, С.Л. Кардиотокография в антенатальном периоде: учеб.-метод. пособие / С. Л. Воскресенский, Е. Н. Зеленко. – Минск: БелМАПО, 2011. - 59 с.
- 10.Голота ВЯ, Бенюк ВО, Тагайчинова СВ. Медико-соціальні аспекти багатопліддя. Український медичний часопис. 2004;5:103–5.

- 11.Гордієнко ІЮ, Гребініченко ГО, Тарапурава ОМ, Величко АВ, Нікітчина ТВ. Аналіз даних комплексного пренатального обстеження при вродженій діафрагмальній килі у плода. Перинатология и педиатрия. 2018;4:22–7.
- 12.Демидов В.Н., Воронкова М.А., Вахтеркина К.Г., Демидов А.В. Новые диагностические возможности антенатального фетального монитора отечественного производства. Акушерство и гинекология. 2018;(8):143–150.
- 13.Диндар ОА, Бенюк ВО, Никонюк ТР. Прогнозування перинатальних ускладнень у жінок із ожирінням і метаболічним синдромом. Здоровье женщины. 2016;4:163–7.
- 14.Еремина О.В., Долгушина Н.В., Баев О.Р. Клинико-экономическая эффективность прямой электрокардиографии с ST-анализом в оценке состояния плода. Акушерство и гинекология. 2016;(4):49–55.
- 15.Жук СІ, Ошовський ВІ, Марущак ОВ, Парпалей ЄІ. Успішна внутрішньоутробна гемотрансфузія. Клінічний випадок. Жіночий лікар. 2012;5:24–5.
- 16.Жук СІ, Ошовський ВІ, Ошовська ІО, Мельник ОВ. Сучасні підходи до етіопатогенезу, діагностики, лікування та розродження жінок при фето-фетальному трансфузійному синдромі. Жіночий лікар. 211;35(3):5–8.
- 17.Жук СІ, Ошовський ВІ, Ошовська ІО, Мельник ОВ. Фето-фетальний трансфузійний синдром: етіопатогенез, діагностика, лікування та розродження. Здоровье женщины. 2011;3(59):193–6.
- 18.Жук СІ, Ошовський ВІ, Парпалей ЄІ, Ошовська ІО. Вроджена діафрагмальна грижа, патофізіологія та допомога в епоху мікроінвазивної хірургії плода. Здоровье женщины. 2011;5:107–10.
19. Жук СІ, Ошовський ВІ, Парпалей ЄІ. Инфравезикальна обструкція: діагностика та корекція. Перший український досвід. З турботою про жінку. 2013;8:30–3.
- 20.Жук СІ, Ошовський ВІ, Соловей ОГ. Особливості рухової активності у плодів у ІІІ триместрі вагітності: результати проспективного когортного

- дослідження. Здоровье женщины. 2017;5:66–8.
21. Жук СІ, Ошовський ВІ, Хорошаєва НЄ, Марущак ОВ, Парпалей ЄІ, Мельник ЮМ. Досвід успішної фетальної гемотрансфузії при ранніх проявах гемолітичної хвороби плода. З турботою про жінку. 2012;7:58–9.
 22. Жук СІ, Ошовський ВІ. Акушерські аспекти резус-конфліктної вагітності: діагностика, лікування, шляхи профілактики. Здоровье женщины. 2010;7:88–91.
 23. Жук СІ, Ошовський ВІ. Акушерські аспекти резус-конфліктної вагітності: діагностика, лікування, профілактика. Методичні рекомендації. Київ; 2012. 18 с.
 24. Жук СІ, Ошовський ВІ. Проспективне обсерваційне дослідження застосування ультратонкої голки для амніоцентезу: первинні результати. Здоровье женщины. 2017;1:127–30.
 25. Жук СІ, Ошовський ВІ. Успішна EXIT-процедура при білатеральному гідротораксі. З турботою про жінку. 2013;2:26–7.
 26. Жук СІ, Ошовський ВІ. Фетальна медицина, українські реалії. Здоров'я України. 2014;1:28–9.
 27. Коростышевская А.М., Савелов А.А., Цыденова Д.В., Василькив Л.М., Тулупов А.А. Количественный анализ структурной зрелости головного мозга плода по данным диффузионно-взвешенной МРТ. Вестн. Новосиб. гос. ун-та. Серия: Биология, клиническая медицина. 2015; 13 (4) 27–32.
 28. Костюков К.В., К.А. Гладкова, В.А. Сакало, Р.Г. Шмаков, Н.К. Тетрашвили, А.И. Гус. Медицина плода: обзор литературы и опыт Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова. Гинекология № 11 (166), 2019:35-43
 29. Макаренко С.Н. Проблемы пренатальной диагностики внутриутробных пороков развития плода / С.Н. Макаренко // Современ. аспекты решения медико-соц. проблем репродуктивного здоровья женщин. – Самара: «СамГМУ». – 2010. – С.101-105.

30. Маланина Е.Н., Медведев М.В. Комбинированный скрининг преэклампсии в 11—14 недель беременности: литературный обзор современных методов прогнозирования и профилактики тяжелых гестозов // Пренат. диаг. — 2011. — № 3. — С. 197—207.
31. Медведев Б.И., Сюдюкова Е.Г., Сашенков С.Л. ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ПРЕЭКЛАМПСИИ // Современные проблемы науки и образования. — 2017. — № 2.
32. Медведь В.И., Дуда Е.М. Преэклампсия в клинике экстрагенитальной патологии. Почки. 2013;3(5):36–8.
33. Медведь В.И. Беременность – ассоциированная патология. Жіночий лікар. 2012;2:8–14.
34. Мельникова В.Ю., Додхоева М.Ф. Современные методы пренатальной диагностики и профилактики врождённых пороков развития центральной нервной системы плода. НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ «ВЕСТНИК АВИЦЕННЫ» №1, ЯНВАРЬ-МАРТ 2016 г.
35. Орехова Е.В. Наш опыт диагностики врождённых пороков развития при первом ультразвуковом скрининговом исследовании / Е.В. Орехова и [др.] // Обмен опытом. — 2011. — Т.10, № 4. — С.305-308.
36. Ошовський В, Калінчук А. Кистозно-аденоматозна вада легень: дерево, що квітне по-різному. З турботою про жінку. 2015;5:17–9.
37. Ошовський В. Два в одному: запитання і відповіді ведення багатоплодової вагітності. З турботою про жінку. 2015;1:7–8.
38. Ошовський В.І. Вроджені вади серця: Актуальні акушерські питання. XII Український форум вроджених вад серця: «Перший семінар з фетальної кардіології», (матеріали конференції, 26-27 жовтня 2017 р., м.Київ): с.12 (тези).
39. Ошовський В.І. Рациональна кардіотокографія: від симптому до синдрому. Східно-Європейські Зустрічі професіоналів з материнсько-плодової медицини, (матеріали конференції 17-18 квітня 2017 р., м. Київ): р. 35-6 (тези).

40. Ошовський ВІ, Антоненко НМ. Абберрантная правая подключичная артерия: расставляем акценты. *Ob&Gyn Ultrasound Fetal Med.* 2019;2. [Интернет]. Доступно: <https://extempore.info/component/content/article/9-journal/1929-aberrantnaya-pravaya-podklyuchichnaya-arteriya-rasstavlyаем-aktsenty.html?Itemid=357>.
41. Ошовський ВІ, Антоненко НМ. Истинные узлы пуповины: где границы наших возможностей. *Ob&Gyn Ultrasound Fetal Med.* 2018;2. [Интернет]. Доступно: <https://extempore.info/component/content/article/9-journal/1566-istinnye-uzly-pupoviny-gde-granitsy-nashikhvozhnostej.html?Itemid=357>.
42. Ошовський ВІ, Вовчек А. Імунологічні конфлікти: що потрібно знати. *Здоров'я України.* 2018;12:2–3.
43. Ошовський ВІ, Калинчук АМ. Задні уретральні клапани: патогенез, діагностика та сучасний менеджмент. *Ob&Gyn Ultrasound Fetal Med.* 2018;1. [Интернет]. Доступно: <https://extempore.info/component/content/article/9-journal/1235-zadni-uretralni-klapany-patohenez-diahnostyka-ta-suchasnyimenedzhment.html?Itemid=357>.
44. Ошовський ВІ, Ніколенко МІ, Полякова ЄМ. Результати вагітностей у пацієток з надзвичайно високим співвідношенням sFlt-1/PIGF: серія клінічних випадків. *Репродуктивне здоров'я жінки.* 2021;1:68–70.
45. Ошовський ВІ, Соловей ОГ. Результати дослідження ефективності актографії у групі ризику плацентарної дисфункції в III триместрі вагітності. *Здоров'я жінки.* 2017;6:107–10.
46. Ошовський ВІ, Шляхи профілактики передчасних пологів після інвазивних внутрішньоутробних втручань. Міжнародний симпозіум Української асоціації репродуктивної медицини "Теорія та практика репродукції людини", (матеріали конференції 25-27 травня 2017 р. м. Чернівці): р. 11.
47. Ошовський ВІ. From Ljubljana з любов'ю: XVI-й Світовий Конгрес Fetal Medicine Foundation (Любляна). *З турботою про жінку.* 2017;8:17–8 (тези).
48. Ошовський ВІ. Вивчення зв'язку параметрів розширеного комплексного пренатального скринінгу першого триместру вагітності з підвищеним

- ризиком найпоширеніших анеуплоїдій. Репродуктивне здоров'я жінки. 2020;10:33–6.
49. Ошовський ВІ. Зайвий привід для дистресу. З турботою про жінку. 2013;9:44–5.
50. Ошовський ВІ. Небо над Берліном: NESА DAYS - щорічна конференція Нової Європейською Асоціації Хірургії. З турботою про жінку. 2015;8:54–6.
51. Ошовський ВІ. Особливості поглинання глюкози в тканинах плода при гострій гіпоксії. Вісник ВНМУ імені М.І. Пирогова. 2017; 21(1):247–52.
52. Ошовський ВІ. Особливості поглинання глюкози в тканинах плода при хронічного гіпоксії. Вісник ВНМУ імені М.І. Пирогова. 2018;22(1):29–32.
53. Ошовський ВІ. Пейзаж, намальований морем: XIII-й Світовий Конгрес Fetal Medicine Foundation (Ніцца). З турботою про жінку. 2014;6:24–6.
54. Ошовський ВІ. Результати порівняльного дослідження оптичного поля лінзового та фіброволокняних фетоскопів. Здоров'я жінки. 2018;3:51–4.
55. Ошовський ВІ. Результати проспективного когортного дослідження ефективності алгоритму супроводу вагітностей у пацієнок з групи високого перинатального ризику щодо зменшення перинатальних втрат та покращення неонатального результату. Сімейна медицина. 2021;1:46–50.
56. Ошовський ВІ. Результати ретроспективного когортного дослідження перебігу вагітностей, пологів та післяпологового періоду у пацієнок з групи високого перинатального ризику для виявлення факторів несприятливих наслідків та побудови прогностичної моделі плодних втрат. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;2:34–40.
57. Ошовський ВІ. Результати сравнения компьютеризированной и визуальной оценок кардиотокограммы в диагностике дистресса плода во время беременности. Репродуктивная медицина (Казахстан). 2017;1:34–7.

- 58.Ошовський ВІ. Резус-конфлікт під час вагітності: що потрібно знати. Репродуктивна ендокринологія. 2019;1:2–4.
- 59.Ошовський ВІ. Українські нотатки на Європейських манжетах: XII-й Світовий Конгрес з Медицини Плода (Marbella). З турботою про жінку. 2013;8:10–1 (тези).
- 60.Ошовський ВІ. Шляхи оптимізації моніторингу хронічної та гострої гіпоксемії плода: чи можливий поступ? Здоровье женщины. 2018;10(136):48–50.
- 61.Павлова Н.Г. Антенатальная кардиотокография — проблемы и возможности. Ж. акушерства и женских болезней 2015 ТОМ LXIV ВЫПУСК 2: 64-8.
- 62.Павлова Н.Г., Коган И.Ю., Константинова Н.Н., Айламазян Э.К., ред. Кардиотокография: учебно-методическое пособие. СПб.: Изд-во Н-Л; 2009.
- 63.Пирогова ВІ, Ошуркевич ОЄ, Стадник ОА, Козловський ІВ. Ультрасонографія в акушерстві: навч. Посібник. Львів: Компакт-ЛВ; 2005. 96 с.
- 64.Приходько А.М., Романов А.Ю., Тысячный О.В., Гапаева М.Д., Баев О.Р. Современные принципы кардиотокографии в родах. Медицинский совет. 2020;(3):90–97.
- 65.Provenzale J.M., Liang L., DeLong D., White L.E. Diffusion tensor imaging assessment of brain white matter maturation during the first postnatal year. A JR Am J Roentgenol 189: 476–486.
- 66.Романенко Т.Г. , Т.М. Ігнатюк, О.М. Суліменко, Н.В. Єсип Прогнозування прееклампсії (Огляд літератури). Здоровье женщины №3 (139)/2019:87-100.
- 67.Сафонова ИИ, Лукьянова ИС. Доказательная медицина и роль третьего ультразвукового скрининга в выявлении фетоплацентарной патологии (обзор литературных и веб-источников). Здоровье женщины. 2013;3:56–61.

- 68.Сафонова ИН. Антенатальные доплерографические мониторинги при беременности высокого перинатального риска: обзор современной литературы. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2014;8:2–12.
- 69.Чувашова О.Ю. Роль магниторезонансной томографии в пренатальной диагностике врожденных пороков развития центральной нервной системы. Український нейрохірургічний журнал, 2014, №4:37-45.
- 70.Шерстнева О.В. Пренатальная ультразвуковая диагностика врождённых пороков развития центральной нервной системы / О.В.Шерстнева // Журнал «Медицинский совет». - 2012. - № 1. - С.31-37.
- 71.Юсупов К.Ф., М.М. Ибатулин, И.М. Михайлов, В.О. Панов.МРТ в антенатальной диагностике аномалий внутриутробного плода. Радиология — Практика. — 2006. — №2. — С.24–42.
- 72.Ahmed A, Rezai H, Broadway-Stringer S. Evidence-Based Revised View of the Pathophysiology of Preeclampsia. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:355-374.
- 73.Allanson ER, Muller M, Pattinson RC. Causes of perinatal mortality and associated maternal complications in a South African province: challenges in predicting poor outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15:37.
- 74.Al-Refai A, Ryan G, Van Mieghem T. Maternal risks of fetal therapy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2017 Apr;29(2):80-84.
- 75.American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on practice bulletins-obstetrics: Practice bulletin No. 171: Management of preterm labor. *Obstet Gynecol* 2016; 128 (4): 155–64.
- 76.Andrade C.S. Malformations of cortical development / C.S. Andrade [et al.] // *Arq Neuropsiquiatr*. – 2011. – V.69. №1, – P.130-138.
- 77.Armstrong L, Stenson BJ. Use of umbilical cord blood gas analysis in the assessment of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007; 92: F430-F434.
- 78.Assaf R, Llanes A, Chmait R. In utero release of constriction amniotic bands via blunt dissection. *Fetal Pediatr Pathol*. 2012 Feb;31(1):25-9.
- 79.Atallah A, Lecarpentier E, Goffinet F, Doret-Dion M, Gaucherand P, Tsatsaris V. Aspirin for Prevention of Preeclampsia. *Drugs*. 2017 Nov;77(17):1819-1831.

80. Athanasiadis AP, Pantazis K, Goulis DG, Chatzigeorgiou K, Vaitis V, Assimakopoulos E, et al. Comparison between 20G and 22G needle for second trimester amniocentesis in terms of technical aspects and short-term complications. *Prenat Diagn.* 2009;29:761–5.
81. Backes CH, Markham K, Moorehead P, Cordero L, Nankervis CA, Giannone PJ. Maternal preeclampsia and neonatal outcomes. *J Pregnancy.* 2011;2011:214365.
82. Barrett JM, Salyer SL, Boehm FH. The nonstress test: an evaluation of 1,000 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141(2):153–7.
83. Belizán J et al. Diagnosis of intrauterine growth retardation by a simple clinical method: measurement of uterine height. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1978, 131,643–646.
84. Bence CM, Wagner AJ. Ex utero intrapartum treatment (EXIT) procedures. *Semin Pediatr Surg.* 2019 Aug;28(4):150820
85. Bennet L, Gunn AJ. The fetal heart rate response to hypoxia: insights from animal models. *Clin Perinatol.* 2009; 36: 655-672.
86. Berger R, Abele H, Bahlmann F, et al. Prevention and therapy of preterm birth: Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry Number 015/025, February 2019): Part 1 with recommendations on the epidemiology, etiology, prediction, primary and secondary prevention of preterm birth. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2019; 79 (8): 800–12.
87. Berger-2 R, Suder S. Neuroprotection in preterm infants. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 257139.
88. Berghella V, Saccone G. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;7(7):CD006843.
89. Berry SM, Stone J, Norton ME, Johnson D, Berghella V. Fetal blood sampling. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209: 170-180.
90. Bhide A, Acharya G, Bilardo CM, Brezinka C, Cafici D, Hernandez-Andrade E, et al. ISUOG practice guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(2):233–9.

91. Bildau J, Enzensberger C, Degenhardt J, Kawecki A, Tenzer A, Kohl T, Stressig R, Ritgen J, Utsch B, Axt-Fliedner R. Lower urinary tract obstruction (LUTO)-clinical picture, prenatal diagnostics and therapeutic options. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2014 Feb;218(1):18-26.
92. Bilgin F, Cekmen N, Ugur Y, Kurt E, Güngör S, Atabek C. Congenital Cervical Teratoma: Anaesthetic Management (The EXIT Procedure). *Indian J Anaesth.* 2009 Dec;53(6):678-82.
93. Bocking AD. Assessment of fetal heart rate and fetal movements in detecting oxygen deprivation in-utero. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;110 Suppl 1:S108-S112.
94. Bokslag A, van Weissenbruch M, Mol BW, de Groot CJ. Preeclampsia; short and long-term consequences for mother and neonate. *Early Hum Dev.* 2016 Nov;102:47-50.
95. Boyle A, Preslar JP, Hogue CJ, Silver RM, Reddy UM, Goldenberg RL, et al. Route of delivery in women with stillbirth: results from the Stillbirth Collaborative Research Network. *Obstet Gynecol* 2017;129:693–8.
96. Brookfield KF, Elkomy M, Su F, et al. Optimization of maternal magnesium sulfate administration for fetal neuroprotection: application of a prospectively constructed pharmacokinetic model to the beam cohort. *The Journal of Clinical Pharmacology* 2017; 57 (11): 1419–24. DOI: 10.1002/jcph. 941.
97. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, Hall DR, Warren CE, Adoyi G, Ishaku S; International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice
98. Brown R, Patrick J. The nonstress test: how long is enough? *Am J Obstet Gynecol* 1981;141(6):646–51.
99. Bukowski R, Carpenter M, Conway D, Coustan D, Dudley DJ, Goldenberg RL, et al. Causes of Death Among Stillbirths. *JAMA.* 2011;306(22):2459–68. Stillbirth Collaborative Research Network Writing Group. Association between

- stillbirth and risk factors known at pregnancy confirmation. *JAMA*. 2011;306(22):2469–79.
100. Bukowski R, Hansen NI, Pinar H, et al. Altered fetal growth, placental abnormalities, and stillbirth. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182874.
101. Bukowski R, Hansen NI, Willinger M, Reddy UM, Parker CB, Pinar H, et al. Fetal growth and risk of stillbirth: a population-based case-control study. *PLoS medicine*. 2014;11(4):e1001633
102. Butler CR, Maughan EF, Pandya P, Hewitt R. Ex utero intrapartum treatment (EXIT) for upper airway obstruction. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 Apr;25(2):119-126.
103. Carbonne B., Nguyen A. Fetal scalp blood sampling for pH and lactate measurement during labour. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2008;37(Suppl 1):65–7
104. Chaemsaihong P, Sahota DS, Poon LC. First trimester preeclampsia screening and prediction. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Jul 16:S0002-9378(20)30741-9.
105. Chang E. Preterm birth and the role of neuroprotection. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015; 15: 347. doi: 10.1186/s12884-015-0785-8
106. Chen CY, Chen JC, Yu C, Lin CW. A comparative study of a new cardiotocography analysis program. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2009;2009:2567–70.
107. Clark SL, Hamilton EF, Garite TJ, Timmins A, Warrick PA, Smith S. The limits of electronic fetal heart rate monitoring in the prevention of neonatal metabolic acidemia. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(2):163.e1–6.
108. Cohn HE, Sacks EJ, Heymann MA, Rudolph AM. Cardiovascular responses to hypoxemia and acidemia in fetal lambs. *Am J Obstet Gynecol* 1974;120(6):817–24
109. Conway DL, Hansen NI, Dudley DJ, Parker CB, Reddy UM, Silver RM, et al. An algorithm for the estimation of gestational age at the time of fetal death. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2013;27(2):145–57.

110. Crystal MA, Freud LR. Fetal aortic valvuloplasty to prevent progression to hypoplastic left heart syndrome in utero. *Birth Defects Res.* 2019 May 1;111(8):389-394.
111. Dayal AK, Manning FA, Berck DJ, Mussalli GM, Avila C, Harman CR, et al. Fetal death after normal biophysical profile score: An eighteen-year experience. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(5 Pt 1):1231–6.
112. Devlieger R, Gratacos E, Ardon H, Vanstraelen S, Deprest J. Factors influencing the flow rate through a surgical defect in human fetal membranes. *Prenat Diagn.* 2002;22(3):201–5.
113. Devlieger R, Millar LK, Bryant-Greenwood G, Lewi, Deprest JA. Fetal membrane healing after spontaneous and iatrogenic membrane rupture: a review of current evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:1512–20.
114. Diehl W, Diemert A, Grasso D, Sehner S, Wegscheider K, Hecher K. Fetoscopic laser coagulation in 1020 pregnancies with twin-twin transfusion syndrome demonstrates improvement in double-twin survival rate. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Dec;50(6):728-735.
115. Dubois J., Dehaene-Lambertz G., Perrin M., Mangin J. F., Cointepas Y., Duchesnay E. et al. Asynchrony of the early maturation of white matter bundles in healthy infants: quantitative landmarks revealed noninvasively by diffusion tensor imaging. *Hum Brain Mapp* 29: 14-27.
116. Dudley DJ, Goldenberg R, Conway D, et al. *A New System for Determining the Causes of Stillbirth.* 2010;116(2, Part 1):254–260.
117. Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Oct 30;2019(10):CD004659.
118. Edelstone DI, Rudolph AM, Heymann MA. Effects of hypoxemia and decreasing umbilical flow liver and ductus venosus blood flows in fetal lambs. *Am J Physiol.* 1980;238:H656–63.

119. Electronic fetal heart rate monitoring: research guidelines for interpretation. National Institute of Child Health and Human Development Research Planning Workshop. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177(6):1385–90.
120. Enakpene CA, Omigbodun AO, Arowojolu AO. Perinatal mortality following umbilical cord prolapse. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2006;95(1):44–45.
121. Fetal Health Surveillance: Antepartum and Intrapartum Consensus Guideline. SOGC. No. 197 (Replaces No. 90 and No. 112), *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. Volume 29, Number 9, September 2007
122. FIGO First Trimester Preeclampsia Screening Guidelines: Prevention Using Clinical Information and Biomarkers.
123. Fischbach FT, Dunning MB. A manual of laboratory and diagnostic tests. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009; p. 297–8.
124. Flenady V, Koopmans L, Middleton P, Smith GC, Duke W, Erwich JJ, et al. Stillbirths: the way forward in high-income countries. *Lancet*. 2011;377:1703–17.
125. Flake AW. Prenatal intervention: Ethical considerations for life-threatening and non-life-threatening anomalies. *Semin Pediatr Surg*. 2001;10:212–221.
126. Fretts R. Stillbirth epidemiology, risk factors, and opportunities for stillbirth prevention. *Clin Obstet Gynecol* 2010;53:588–96.
127. Frøen JF, Cacciatore J, McClure EM, Kuti O, Jokhio AH, Islam M, et al. Stillbirths: why they matter. *Lancet*. 2011;377:1353–66.
128. Froen JF. A kick from within—fetal movement counting and the cancelled progress in antenatal care. *J Perinat Med* 2004;32(1):13–24.
129. Fyfe R, Murray H. Comparison of induction of labour regimes for termination of pregnancy, with and without mifepristone, from 20 to 41 weeks gestation. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2017;57:604–8.
130. Gagnon R, Van den Hof M. The use of fetal Doppler in obstetrics. SOGC Clinical Practice Guideline No. 130, July 2003. *J Obstet Gynaecol Can* 2003;25:601–7

131. Gallardo Gaona JM, Guzmán Huerta ME, Acevedo Gallegos S, Velázquez Torres B, Zapien Ovando AL. Thoracoamniotic shunts and thoracocentesis in fetal therapy. *Ginecol Obstet Mex.* 2005 Nov;73(11):579-90.
132. García B, Llurba E, Valle L, GómezRoig MD, Juan M, Pérez-Matos C, Fernández M, García-Hernández JA, AlijotasReig J, Higuera MT, Calero I, Goya M, Pérez-Hoyos S, Carreras E, Cabero L. Do knowledge of uterine artery resistance in the second trimester and targeted surveillance improve maternal and perinatal outcome? UTOPIA study: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Jun;47(6):680-9.
133. García-Díaz L, Chimenea A, de Agustín JC, Pavón A, Antiñolo G. Ex-Utero Intrapartum Treatment (EXIT): indications and outcome in fetal cervical and oropharyngeal masses. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020 Oct 7;20(1):598.
134. Ghi T, Sotiriadis A, Calda P, Da Silva Costa F, Raine-Fenning N, Alfirevic Z, et al; International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG). ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(2):256–68.
135. Gilmore J.H., Lin W., Corouge I., Vetsa Y. S., Smith J. K., Kang C. et al. Early postnatal development of corpus callosum and corticospinal white matter assessed with quantitative tractography. *AJNR Am J Neuroradiol* 28:1789–1795.
136. Graham M, Peterson LM, Hayward RM. Comparison of simplified quantitative analyses of FDG uptake. *Nucl Med Biol.* 2000;27(7):647–55.
137. Grant A, Elbourne D, Valentin L, Alexander S. Routine formal fetal movement counting and risk of antepartum late death in normally formed singletons. *Lancet* 1989;2(8659):345–9.
138. Gratacós E, Devlieger R, Decaluwé H, Wu J, Nicolini U, Deprest JA. Is the angle of needle insertion influencing the created defect in human fetal membranes? Evaluation of the agreement between specialists' opinions and ex vivo observations. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(3):646–9.

139. Grivell R.M., Alfirevic Z., Gyte G.M.L., Devane D. Antenatal cardiotocography for fetal assessment. *Cochrane Systematic Review*. 2015;(9):CD007863.
140. Gutin I. In BMI we trust: reframing the body mass index as a measure of health. *Soc Theory Health*. 2018;16(3):256–71.
141. Guideline No. 65 (Green-top): The Management of Women with Red Cell Antibodies during Pregnancy. First published: 16 July 2014. <https://doi.org/10.1111/tog>.
142. Guyton AC, Hall JE. Regulation of acidbase balance. In: Guyton AC, Hall JE, editors. *Textbook of Medical Physiology*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p. 383-401.
143. Guzman E.R., Vintzileos A.M., Martins et al. The efficacy of individual computer heart rate indices in detecting acidemia at birth in growth-restricted fetuses. *Obstet.Gynecol*. 1996; 87: 969–4.
144. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, et al. Antenatal betamethasone for women at risk for late preterm delivery. *N Engl J Med* 2016; 374 (14): 1311–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1516783.
145. Harrington K, Fayyad A, Thakur V, Aquilina J. The value of uterine artery Doppler in the prediction of uteroplacental complications in multiparous women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23(1):50–5.
146. Harrington-2 K, Cooper D, Lees C, Hecher K, Campbell S. Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of pre-eclampsia, placental abruption or delivery of a small-for-gestational-age baby. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7(3):182–8.
147. Harrison M.R. Fetal surgery: Trials, tribulations, and turf// *Journal of Pediatric Surgery* Volume 38, Issue 3 , Pages 275–282, March 2003.
148. Healy AJ, Malone FD, Sullivan LM, Porter TF, Luthy DA, Comstock CH, et al. Early access to prenatal care: implications for racial disparity in perinatal mortality. *FASTER Trial Research Consortium. Obstet Gynecol* 2006;107:625–31.

149. Heazell AEP, Siassakos D, Blencowe H, Burden C, Bhutta ZA, Cacciatore J, et al. Stillbirths: economic and psychosocial consequences. *Lancet*. 2016;387:604–16. Aminu M, Unkels R, Mdegela M, Utz B, Adaji S, van den Broek N. Causes of and factors associated with stillbirth in low- and middle-income countries: a systematic literature review. *BJOG*. 2014;121:141–53.
150. Hensen G.L., Dawes G.S., Redman C.W.G. Antenatal fetal heart-rate variability in relation to fetal acid-base status at caesarean section. *Br.J. Obstet. Gynaecol.* 1983; 88: 792–802.
151. Herraiz I, Llurba E, Verlohren S, Galindo A; Spanish Group for the Study of Angiogenic Markers in Preeclampsia. Update on the Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia with the Aid of the sFlt-1/ PlGF Ratio in Singleton Pregnancies. *Fetal Diagn Ther.* 2018;43(2):81-89.
152. Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM, Novikova N. Maternal hydration for increasing amniotic fluid volume in oligohydramnios and normal amniotic fluid volume. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 1. Art. No.: CD000134.
153. Hund M, Allegranza D, Schoedl M, Dilba P, Verhagen-Kamerbeek W, Stepan H. Multicenter prospective clinical study to evaluate the prediction of short-term outcome in pregnant women with suspected preeclampsia (PROGNOSIS): study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14:324.
154. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, Tita ATN, Oparil S. Preeclampsia- Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Oct 6;76(14):1690-1702.
155. James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B. High risk pregnancy: management options. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006.
156. Jiang S, Yang C, Bent J, Yang CJ, Gangar M, Nassar M, Suskin B, Dar P. Ex utero intrapartum treatment (EXIT) for fetal neck masses: A tertiary center experience and literature review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2019 Dec;127:109642.

157. Johnson TR, Paine LL, Strobino DM, Witter FR. Population differences affect the interpretation of fetal nonstress test results *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179(3-pt 1):779–83.
158. Jordan EJ, et al. Radiologic assessment of fetal tracheal balloon occlusion. *Clin Imaging*. 2017. PMID: 27951457
159. Joseph J. Volpea. Placental assessment provides insight into mechanisms and timing of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine* 12 (2019) 113–116 DOI:10.3233/NPM-190270
160. Kayem G, Lorthe E, Doret M. Management of preterm labor. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2016; 45 (10): 1364– 73. DOI: 10.1016/j. jgyn. 2016.09.029. Epub 2016 Oct 24.
161. Kim YA, Makar RS. Detection of fetomaternal hemorrhage. *Am J Hematol*. 2012;87(4):417–23.
162. Krivokapich J, Huang SC, Selin CE, Phelps ME. Fluorodeoxyglucose rate constants, lumped constant, and glucose metabolic rate in rabbit heart. *Am J Physiol*. 1987;252:H777–87.
163. Krousel-Wood MA, Chambers RB, Muntner P. Clinicians' guide to statistics for medical practice and research: part I. *Ochsner J*. 2006;6(2):68–83.
164. Krousel-Wood MA, Chambers RB, Muntner P. Clinicians' guide to statistics for medical practice and research: part II. *Ochsner J*. 2007;7(1):3–7.
165. Kulkarni A, Powel J, Aziz M, et al. Vasa Previa: Prenatal Diagnosis and Outcomes: Thirty-five Cases From a Single Maternal-Fetal Medicine Practice. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2018;37(4):1017–1024.
166. Lecarpentier É, Vieillefosse S, Haddad B, Fournier T, Leguy MC, Guibourdenche J, Tsatsaris V. Placental growth factor (PlGF) and sFlt-1 during pregnancy: physiology, assay and interest in preeclampsia. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2016 Jun 1;74(3):259-67.
167. Lalor JG, Fawole B, Alfirevic Z, Devane D. Biophysical profile for fetal assessment in high risk pregnancies. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1.

168. Lamont K, Scott NW, Jones GT, Bhattacharya S. Risk of recurrent stillbirth: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015;350:h3080.
169. Lawn JE, Blencowe H, Pattinson R, Cousens S, Kumar R, Ibiebele I, et al. Stillbirths: Where? When? Why? How to make the data count? *Lancet*. 2011;377:1448–63.
170. Lawn JE, Blencowe H, Waiswa P, Amouzou A, Mathers C, Hogan D, et al. Stillbirths: rates, risk factors, and acceleration towards 2030. *Lancet*. 2016;387(10018):587–603.
171. Lees CC, Marlow N, et. al. TRUFFLE study group. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial.
172. Leveno KJ, Williams ML, DePalma RT, Whalley PJ. Perinatal outcome in the absence of antepartum fetal heart rate acceleration. *Obstet Gynecol* 1983;61(3):347–55.
173. Liao C, Wei J, Li Q, Li L, Li J, Li D. Efficacy and safety of cordocentesis for prenatal diagnosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 93: 13-17.
174. Liljestrom L, Wikstrom AK, Agren J, Jonsson M. Antepartum risk factors for moderate to severe neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: a Swedish national cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018;97(5):615–23.
175. Lindenburg IT, van Kamp IL, Oepkes D. Intrauterine blood transfusion: current indications and associated risks. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36(4):263-71.
176. Liston RM, Cohen AW, Mennuti MT, Gabbe SG. Antepartum fetal evaluation by maternal perception of fetal movement. *Obstet Gynecol*. 1982;60:424–42.
177. Liu Y, Zhao Y, Yu A, Zhao B, Gao Y, Niu H. Diagnostic accuracy of the soluble Fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio for preeclampsia: a meta-analysis based on 20 studies. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292:507-18.

178. Lobb MO, Beazley JM, Haddad NG. A controlled study of daily movement counts in the prevention of stillbirths. *J Obstet Gynaecol.* 1985;6:87–91.
179. Locatelli Anna Locatelli^{1*}, Laura Lambicchi , Maddalena Incerti , Francesca Bonati, Massimo Ferdico, Silvia Malguzzi, Ferruccio Torcasio, Patrizia Calzi, Tiziana Varisco and Giuseppe. Is perinatal asphyxia predictable? *BMC Pregnancy and Childbirth* (2020) 20(1):186
180. Lundgren C, Brudin L, Wanby AS, Blomberg M. Ante-and intrapartum risk factors for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31:1595–601.
181. Ma'ayeh M, McClennen E, Chamchad D, Geary M, Brest N, Gerson A. Hypercoiling of the umbilical cord in uncomplicated singleton pregnancies. *Journal of perinatal medicine.* 2018;46(6):593–598.
182. MacDorman MF, Gregory EC. Fetal and perinatal mortality: United States, 2013. *Natl Vital Stat Rep* 2015;64:1–24.
183. MacDorman MF, Gregory EC. Fetal and Perinatal Mortality: United States, 2013. *National vital statistics reports: from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System.* 2015;64(8):1–24.
184. MacDorman MF, Kirmeyer SE, Wilson EC. Fetal and perinatal mortality, United States, 2006. *National vital statistics reports: from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System.* 2012;60(8):1–22.
185. Malcus P, Bjorklund L J, Lilja M, Teleman P, Laurini R. Massive fetomaternal hemorrhage: diagnosis by cardiotocography, Doppler ultrasonography and ST waveform analysis of fetal electrocardiography. *Fetal Diagn Ther.* 2006;21:8–12.
186. Mandujano A, Waters TP, Myers SA. The risk of fetal death: current concepts of best gestational age for delivery. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2013;208(3):207 e1-8.

187. Mangesi L, Hofmeyr GJ, Smith V, Smyth RMD. Fetal movement counting for assessment of fetal wellbeing. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(10):CD004909.
188. Manning FA, Snijders R, Harman CR, Nicolaides K, Menticoglou S, Morrison I. Fetal biophysical profile score. VI. Correlation with antepartum umbilical venous fetal pH. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169(4):755–63.
189. Manning-1 FA. Dynamic ultrasound-based fetal assessment: the fetal biophysical profile score. *Clin Obstet Gynecol* 1995;38(1):26–44.
190. Manning-3 FA. Fetal biophysical profile: a critical appraisal. *Clin Obstet Gynecol* 2002;45(4):975–85.
191. Manning-2 FA, Bondaji N, Harman CR, Casiro O, Menticoglou S, Morrison I, et al. Fetal assessment based on fetal biophysical profile scoring. VIII. The incidence of cerebral palsy intested and untested perinates. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178(4):696–706.
192. Martin CB Jr. Normal fetal physiology and behaviour, and adaptive responses with hypoxemia. *Semin Perinatol.* 2008; 32: 239-242.
193. Mayrink J, Costa ML, Cecatti JG. Preeclampsia in 2018: Revisiting Concepts, Physiopathology, and Prediction. *ScientificWorldJournal.* 2018 Dec 6;2018:6268276.
194. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Dec 25;12:CD004454.
195. Menon R Preterm Prelabor Rupture of the Membranes: A Disease of the Fetal Membranes *Semin Perinatol.* 2017 November ; 41(7): 409–419.
196. Menon R, Fortunato SJ. Infection and the role of inflammation in preterm premature rupture of the membranes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007; 21(3):467–478.
197. Merz E, Pashaj S. Advantages of 3D ultrasound in the assessment of fetal abnormalities. *J Perinat Med.* 2017;45(6):643-650.

198. Millar LJ, Shi L, Hoerder-Suabedissen A, Molnar Z. Neonatal Hypoxia Ischaemia: Mechanisms, Models, and Therapeutic Challenges. *Front Cell Neurosci.* 2017;11:78
199. Miller JM, Horger EO. Antepartum heart rate testing in diabetic pregnancy. *J Reprod Med* 1985;30(7):515–8
200. Mir IN, Johnson-Welch SF, Nelson DB, Brown LS, Rosenfeld CR, Chalak LF. Placental pathology is associated with severity of neonatal encephalopathy and adverse developmental outcomes following hypothermia. *Am J Obstet Gynecol.* (2015) 213:849.e1–7.
201. Mittal A, Nanda S, Sen J. Antenatal umbilical coiling index as a predictor of perinatal outcome. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;291(4):763–768.
202. Mitter C., Jakab A., Brugger P., Ricken G., Gruber G., Bette lheim D. et al. Validation of in utero tractography of human fetal commissural and internal capsule fibers with histological structure tensor analysis. *Front Neuroanat.* 2015; 9: 164
203. Moore RM, Mansour JM, Redline RW, Mercer BM, Moore JJ. The physiology of fetal membrane rupture: insight gained from the determination of physical properties. *Placenta.* 2006;27:1037–51.
204. Moore TR, Piacquadio K. A prospective evaluation of fetal movement screening to reduce the incidence of antepartum fetal death. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160(5 Pt 1):1075–80.
205. Mogami H, Hari Kishore A, Akgul Y, Word RA. Healing of Preterm Ruptured Fetal Membranes. *Sci Rep.* 2017;7(1):13139.
206. Mychalishka GB, Bealor JF, Graf JL, et al. Operating on placental support: the ex utero intrapartum treatment (EXIT) procedure. *J Pediatr Surg* 1997; 32:227–30
207. Nageotte MP, Towers CV, Asrat T, Freeman RK. Perinatal outcome with the modified biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170(6):1672–6.

208. Nardozza LM, Caetano AC, Zamarian AC, Mazzola JB, Silva CP, Marçal VM, Lobo TF, Peixoto AB, Araujo Júnior E. Fetal growth restriction: current knowledge
209. National Collaboration Centre for Women's and Children's Health. Antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman. London: RCOG Press; 2003; p. 105–6.
210. Neilson JP, Alfirevic Z. Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies[Cochrane review]. In: Cochrane Database of Systematic Reviews 1996 Issue 4. Chichester(UK): John Wiley & Sons, Ltd; 1996.
211. Neldam S. Fetal movements as an indicator of fetal well-being. Dan Med Bull 1983;30(4):274–8.
212. Nelson KB, Sartwelle TP, Rouse DJ. Electronic fetal monitoring, cerebral palsy, and caesarean section: assumptions versus evidence. BMJ. 2016; 355: i6405.
213. Neoventa. Fosterovervåking og STanalyse. Mölndal: Neoventa Medical AB; 2007.
214. Newnham JP, Patterson LL, James IR, Diepeveen DA, Reid SE. An evaluation of the efficacy of Doppler flow velocity waveform analysis as a screening test in pregnancy. Am J ObstetGynecol 1990;162(2):403–10.
215. Niederstrasser SL, Hammer K, Möllers M, Falkenberg MK, Schmidt R, Steinhard J, et al. Fetal loss following invasive prenatal testing: a comparison of transabdominal chorionic villus sampling, transcervical chorionic villus sampling and amniocentesis. J Perinat Med. 2017;45(2):193–8.
216. Ohno Y, Terauchi M, Tamakoshi K. *Perinatal outcomes of abnormal umbilical coiling according to a modified umbilical coiling index.* 2016;42(11):1457–1463.
217. Okamura K, Tanigawara S, Shintaku Y, Watanabe T, Endoh H, Akiyama N, et al. Alteration of FHR pattern and cerebral metabolic rate of glucose of the fetus measured by positron emission tomography during progress of acidemia.

- The significance of overshoot acceleration in FHR. *J Perinat Med*. 1989;17:289–95.
218. Oshovsky V, Antonenko N. Prenatal perineal findings and possible clinical scenario. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2021;1:58–60.
219. Oshovsky V, Arbuzova S, Nikolenko M, Poliakova Y. Pregnancy outcomes in women with extremely high sFlt-1/PIGF ratio: case series. *J Womens Health Care Manage*. 2021;2(2):117–9. DOI: 10.47275/2692-0948-117.
220. Oshovsky V, Mylytsia K. Case Report: Extremely early intrauterine growth restriction with dramatic sFlt-1/PIGF ratio. *Gazz Med Ital – Arch Sci Med*. 2021; 180(2) 96-98.
221. Oshovsky V, Poliakova Y. A rare case of spontaneous pneumothorax, pneumomediastinum and subcutaneous emphysema in the II stage of labour. *Int J Surg Case Rep*. 2020; 70:130–2.
222. Oshovsky V. Fetal membranes regeneration: mission possible? Abstracts of the 61st Meeting of Nobel Laureates dedicated to Physiology and Medicine, June 26–July 1, 2011, Lindau/Germany. p. 18 (тези).
223. Parker CB, Hogue CJ, Koch MA, Willinger M, Reddy UM, Thorsten VR, et al. Stillbirth Collaborative Research Network: design, methods and recruitment experience. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2011;25(5):425–35.
224. Patrick J, Fetherston W, Vick H, Voegelin R. Human fetal breathing movements and gross fetal body movements at weeks 34 to 35 of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1978;130(6):693–9.
225. Pattison N, McCowan L. Cardiotocography for antepartum fetal assessment [Cochrane review]. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999 Issue 1. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd; 1999.
226. Pearson JF, Weaver JB. Fetal activity and fetal wellbeing: an evaluation. *Br Med J* 1976 May 29;1(6021):1305–7.
227. Perlman JM. Summary proceedings from the neurology group on hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 2006; 117: S28-S33.

228. Pinar H, Koch MA, Hawkins H, Heim-Hall J, Shehata B, Thorsten VR, et al. The Stillbirth Collaborative Research Network (SCRN) placental and umbilical cord examination protocol. *American journal of perinatology*. 2011;28(10):781–92.
229. Poon L.C., Syngelaki A., Akolekar R., Lai J., Nicolaides K.H. Combined screening for preeclampsia and small for gestational age at 11–13 weeks // *Fetal Diagn. Ther.* 2013. V. 33. No. 1. P. 16–27.
230. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on preeclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;145(Suppl 1):1–33.
231. Practice bulletin No. 175: ultrasound in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2016;128:e241-256.
232. Prickett K, Javia L. Fetal evaluation and airway management. *Clin Perinatol.* 2018;45(4):609-628
233. Pulgar VM, Zhang J, Massmann GA, Figueroa JP. Mild chronic hypoxia modifies the fetal sheep neural and cardiovascular responses to repeated umbilical cord occlusion. *Brain res.* 2007; 1176: 18
234. Qureshi ZU, Millum J, Blencowe H, Kelley M, Fottrell E, Lawn JE, et al. Stillbirth should be given greater priority on the global health agenda. *BMJ.* 2015;351:h4620
235. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res.* 2019 Mar 29;124(7):1094-1112.
236. Rayburn WF, Barr M. Activity patterns in malformed fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142(8):1045–8.
237. Reddy UM, Laughon SK, Sun L, Troendle J, Willinger M, Zhang J. Prepregnancy risk factors for antepartum stillbirth in the United States. *Obstet Gynecol* 2010;116:1119–26.

238. Righini A., Doneda C., Parazzini C., Arrigoni F., Matta U., Triulzi F. Diffusion tensor imaging of early changes in corpus callosum after acute cerebral hemisphere lesions in newborns. *Neuroradiology*. 52: 1025-1035
239. Roberts D., Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 3; CD004454.
240. Ross MG. Labor and fetal heart rate decelerations: relation to fetal metabolic acidosis. *Clin Obstet Gynecol*. 2011; 54: 74-82.
241. Rossi AC, D'Addario V. Umbilical cord occlusion for selective feticide in complicated monochorionic twins: a systematic review of literature. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Feb;200(2):123-9.
242. Roubalová L, Vojtěch J, Feyereisl J, Krofta L, Skřivánek A, Marková I, Lošan P, Pilka R, Lubušský M. First-trimester screening for preeclampsia. *Ceska Gynekol*. 2019 Summer;84(5):361-370.
243. Ruano R, Brizot Mde L, Liao AW, Zugaib M. Selective fetoscopic laser photocoagulation of superficial placental anastomoses for the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. *Clinics*. 2009;64:91–6.
244. Ruano R, Daniels DJ, Ahn ES, Ibirogba ER, Lu VM, Snyder KA, Trinidad MC, Carey WA, Colby CE, Kolbe AB, Arendt KW, Segura L, Sviggum HP, Qureshi MY, Famuyide A, Terzic A. In Utero Restoration of Hindbrain Herniation in Fetal Myelomeningocele as Part of Prenatal Regenerative Therapy Program at Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc*. 2020 Apr;95(4):738-746.
245. Rundell K, Panchal B. Preterm labor: prevention and management. *Am Fam Physician* 2017; 95 (6): 366–72.
246. Saastad E, Froen JF. Reduced fetal movements – clinical management, recommendations and information. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2005;125(19):2627–30.
247. Sacco A, Van der Veecken L, Bagshaw E, et al. Maternal complications following open and fetoscopic fetal surgery: A systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn*. 2019;39(4):251-268.

248. Sadovsky E, Rabinowitz R, Yaffe H. Decreased fetal movements and fetal malformations. *J Fetal Med* 1981;1:62.
249. Sadovsky-2 E, Weinstein D, Even Y. Antepartum fetal evaluation by assessment of fetal heartrate and fetal movements. *Int J Gynaecol Obstet* 1981;19(1):21–6.
250. Sago H, Ishii K, Sugibayashi R, Ozawa K, Sumie M, Wada S. Fetoscopic laser photocoagulation for twin-twin transfusion syndrome. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018 May;44(5):831-839.
251. Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, Bilardo C, Hernandez-Andrade E, Johnsen SL, et al; ISUOG Clinical Standards Committee. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37(1):116–26.
252. Salomon LJ, Alfirevic Z, Bilardo CM, Chalouhi GE, Ghi T, Kagan KO, et al. ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(1):102–13.
253. Senat MV, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med.* 2004 Jul 8;351(2):136-44.
254. Sergent F, Lefevre A, Verspyck E, Marpeau L. Decreased fetal movements in the third trimester: what to do. *Gynecol Obstet Fertil.* 2005;33(11):861–9.
255. Shi XM, Rao TZ, Liu Q, Fang LY, Shi LS, Huang HM, Wu J. Perinatal outcomes and influencing factors following radiofrequency ablation in multiple pregnancies. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2019 Nov 25;54(11):736-740.
256. Shimoji K, Ravasi L, Schmidt K, Soto-Montenegro ML, Esaki T, Seidel J, et al. Measurement of cerebral glucose metabolic rates in the anesthetized rat by dynamic scanning with ¹⁸F-FDG, the ATLAS small animal PET scanner, and arterial blood sampling. *J Nucl Med.* 2004;45(4):665–72.
257. Singer D. Neonatal tolerance to hypoxia: a comparative physiological approach. *Comp BiochemPhysiol A Mol Integr Physiol.* 1999; 123: 221-234.

258. Smith CV, Davis SA, Rayburn WF. Patients' acceptance of monitoring fetal movement. A randomized comparison of charting techniques. *J Reprod Med* 1992;37(2):144–6.
259. Smith GC, Fretts RC. Stillbirth. *Lancet*. 2007;370(9600):1715–25. Flenady V, Koopmans L, Middleton P, Froen JF, Smith GC, Gibbons K, et al. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2011;377(9774):1331–40.
260. Smith GC, Shah I, White IR, Pell JP, Dobbie R. Previous preeclampsia, preterm delivery, and delivery of a small for gestational age infant and the risk of unexplained stillbirth in the second pregnancy: a retrospective cohort study, Scotland, 1992-2001. *Am J Epidemiol* 2007;165:194–202.
261. Soman S., Kasprian G., Schopf V., Berger-Kulemann V., Nemeč U., Mitter C. et al. Advanced fetal MRI: Diffusion tensor imaging, spectroscopy, dynamic MRI, resting state functional MRI *Journal of Pediatric Neuroradiology*. 2012; 1 (3): 225-251.
262. Song L., Mishra V., Ouyang M., Peng Q., Slinger M., Liu S. et al. Human Fetal Brain Connectome: Structural Network Development from Middle Fetal Stage to Birth. *Front. Neurosci.*2017;11:561.
263. Spiegelhalter D.J., Myles J.P., Jones D.R., Abrams K.R. Bayesian methods in health technology assessment: a review // *Health Technol. Assess.* 2000. V. 4. No. 38. P. 1–130.
264. Smith JA, Park S, Krause JS, Banik NL. Oxidative stress, DNA damage, and the telomeric complex as therapeutic targets in acute neurodegeneration. *Neurochem Int*. 2013; 62(5):764–775.
265. Sullivan EA, Javid N, Duncombe G, et al. Vasa Previa Diagnosis, Clinical Practice, and Outcomes in Australia. *Obstet Gynecol*. 2017;130(3):591–598.
266. Surkan PJ, Stephansson O, Dickman PW, Cnattingius S. Previous preterm and small-for-gestational-age births and the subsequent risk of stillbirth. *N Engl J Med* 2004;350:777–85.

267. Syngelaki A, Hammami A, Bower S, Zidere V, Akolekar R, Nicolaides KH. Diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities on routine ultrasound examination at 11–13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54(4):468–76.
268. Tanvisut R, Wanapirak C, Piyamongkol W, Sirichotiyakul S, Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S, Traisrisilp K, Jatavan P, Tongsong T. Cordocentesis-associated fetal loss and risk factors: single-center experience with 6650 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56: 664–671
269. Tchirikov M, Arnold C, Oshovskyy V, Heinrich UR, Thäle V. Three years' experience of using a 29-gauge atraumatic needle for amniocentesis. *J Perinat Med.* 2012;40(4):413–7.
270. Tchirikov M, Eisermann K, Rybakowski C, Schroder HJ. Doppler ultrasound evaluation of ductus venosus blood flow during acute hypoxemia in fetal lambs. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;11:426–31.
271. Tchirikov M, Gatopoulos G, Steetskamp J, Heinrich UR, Brieger J, Heidner K, et al. A 29-gauge atraumatic needle for amniocentesis. *J Perinat Med.* 2011;39(4):431–5.
272. Tchirikov M, Hecher K, Deprest J, Zikulnig L, Devlieger R, Schroder HJ. Doppler ultrasound measurements in the central circulation of anesthetized fetal sheep during obstruction of umbilical-placental blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18:656–61.
273. Tchirikov M, Oshovskyy V, Steetskamp J, Falkert A, Huber G, Entezami M. Neonatal outcome using ultrathin fetoscope for laser coagulation in twin-to-twin-transfusion syndrome. *J Perinat Med.* 2011;39(6):725–30.
274. Tchirikov M, Oshovskyy V, Steetskamp J, Thäle V. Neonatal outcome following long-distance air travel for fetoscopic laser coagulation treatment of twin-to-twin transfusion syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012;117(3):260–3.
275. Tchirikov M, Strohner M, Scholz A. Cardiac output and blood flow volume redistribution during acute maternal hypoxia in fetal sheep. *J Perinat Med.* 2010;38(4):387–92.

276. Tchirikov M, Tchirikov M, Buchert R, Wilke F, Brenner W. Glucose uptake in the placenta, fetal brain, heart and liver related to blood flow redistribution during acute hypoxia. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011;37(8):979–85.
277. Tiblad E, Ek S, Kublickas M, Lindgren P. Invasive fetal therapy. *Lakartidningen.* 2017 Aug 29;114:ELXE.
278. Tocchio S., Kline-Fath B., Kanal E., Schmithorst V., Panigrahy A. MRI Evaluation and Safety in the Developing Brain. *Semin Perinatol.* 2015; 39(2): 73-104.
279. Toda A, Okabe M, Yoshida T, Nikaido T. The potential of amniotic membrane/amnion-derived cells for regeneration of various tissues. *J Pharmacol Sci.* 2007;105:215–28.
280. Tongsong T, Wanapirak C, Luewan S; coauthors. Reply: cordocentesis in modern fetal medicine. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 Nov;56(5):792.
281. Tongsong-2 T, Wanapirak C, Kunavikatikul C, Sirirchotiyakul S, Piyamongkol W, Chanprapaph P. Cordocentesis at 16-24 weeks of gestation: experience of 1,320 cases. *Prenat Diagn* 2000; 20: 224-228.
282. Tongsong-3 T, Wanapirak C, Kunavikatikul C, Sirirchotiyakul S, Piyamongkol W, Chanprapaph P. Fetal loss rate associated with cordocentesis at midgestation. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 719-723.
283. Turner J.M., Mitchell M.D., Kumar S.S. The physiology of intrapartum fetal compromise at term // *AJOG. Expert Reviews.* V.222, Issue 1, P. 17-26, January 01, 2020. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.07.032>
284. Umbilical Cord Abnormalities and Stillbirth MacDorman MF, Gregory EC. Fetal and Perinatal Mortality: United States, 2013. *Natl Vital Stat Rep.* 2015;64(8):1–24.
285. Valentin L, Lofgren O, Marsal K, Gullberg B. Subjective recording of fetal movements. I. Limits acceptability in normal pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984;63(3):2238.
286. Vannuccini S., Bocchi K., Filiberto M. Diagnosis of Fetal Distress // In book *Neonatology.* 2018. 105-127.

287. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Moertl M, Zeisler H, Calda P, Holzgreve W, Galindo A, Engels T, Denk B. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Jan;206(1):58.e1-8.
288. Vintzileos AM, Fleming AD, Scorza WE, Wolf EJ, Balducci J, Campbell WA, et al. Relationship between fetal biophysical activities and umbilical cord blood gas values. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165(3):707–13.
289. Wegrzyn P, Borowski D, Nowacka E, Bomba-Opoń D, Kosińska-Kaczyńska K, Kociszewska-Najman B, Wielgoś M. Interstitial laser coagulation in Twin Reversed Arterial Perfusion sequence. *Ginekol Pol*. 2012 Nov;83(11):865-70
290. Westgate JA, Wibbens B, Bennet L, Wassink G, Parer JT, Gunn AJ. The intra partum deceleration_in center stage: a physiologic approach to the interpretation of fetal heart rate changes in labor. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 197: 236.e1-236.e11
291. Wylie BJ, D'Alton ME. Fetomaternal hemorrhage. *Obstet Gynecol*. 2010 May;115(5):1039-1051.
292. Wojcieszek AM, Stock OM, Flenady V. Antibiotics for prelabour rupture of membranes at or near term. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Oct 29;(10):CD001807.
293. Wright D, Wright A, Nicolaides KH. The competing risk approach for prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(1):12–23.e7.
294. Wright D., Akolekar R., Syngelaki A., Poon L.C., Nicolaides K.H. A competing risks model in early screening for preeclampsia // *Fetal Diagn. Ther.* 2012. V. 32. No. 3. P. 171–178.
295. Yamamoto M, Ville Y. Laser treatment in twin-to-twin transfusion syndrome. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2007 Dec;12(6):450-7.
296. Zanin. E., Ranjeva J.-P., Confort-Gouny S., Guye M., Denis D., Cozzone P. et al. White matter maturation of normal human fetal brain. An in vivo diffusion tensor tractography study *Brain Behav*. 2011; 1 (2): 95–108.

297. Zeisler H., Llurba E., Chantraine F., Vatish M., Staff A.C., Sennström M. et al. Predictive value of the sFlt1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374(1): 13–22.
298. Zeng X, Xue Y, Tian Q, et al. Effects and safety of magnesium sulfate on neuroprotection: a meta-analysis based on prisma guidelines. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95 (1): 2451.
299. Zimmermann P, Eirio V, Koskinen J, Kujansuu E, Ranta T. Doppler assessment of the uterine and uteroplacental circulation in the second trimester in pregnancies at high risk for pre-eclampsia and/or intrauterine growth retardation: comparison and correlation between different Doppler parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9(5):330-8.
300. 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.
301. Al-Hindi MY, Al Sayari TA, Al Solami R, Al Baiti AK, Alnemri JA, Mirza IM, et al. Association of antenatal risk score with maternal and neonatal mortality and morbidity. *Cureus.* 2020;12(12):e12230.

Додаток А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Жук СІ, Ошовський ВІ. Акушерські аспекти реус-конфліктної вагітності: діагностика, лікування, шляхи профілактики. Здоров'є жінки. 2010;7:88–91. *(Здобувачем самостійно проведено аналіз та систематизацію літературних даних, підготовлено статтю до друку).*
2. Tchirikov M, Oshovsky V, Steetskamp J, Falkert A, Huber G, Entezami M. Neonatal outcome using ultrathin fetoscope for laser coagulation in twin-to-twin-transfusion syndrome. J Perinat Med. 2011;39(6):725–30. *(Здобувач самостійно провів аналіз літературних даних, особисто проаналізував ефективність застосованої лікувальної методики, систематизував отримані результати, написав основні розділи статті, підготував статтю до друку).*
3. Жук СІ, Ошовський ВІ, Парпалей ЄІ, Ошовська ІО. Вроджена діафрагмальна грижа, патофізіологія та допомога в епоху мікроінвазивної хірургії плода. Здоров'є жінки. 2011;5:107–10. *(Здобувачем самостійно проведено аналіз та систематизацію літературних даних, підготовлено статтю до друку).*
4. Tchirikov M, Arnold C, Oshovsky V, Heinrich UR, Thäle V. Three years' experience of using a 29-gauge atraumatic needle for amniocentesis. J Perinat Med. 2012;40(4):413–7. *(Здобувач самостійно провів аналіз літературних даних, особисто проаналізував ефективність застосованої діагностичної методики, систематизував отримані результати, написав основні розділи статті, підготував статтю до друку).*
5. Tchirikov M, Oshovsky V, Steetskamp J, Thäle V. Neonatal outcome following long-distance air travel for fetoscopic laser coagulation treatment of twin-to-twin transfusion syndrome. Int J Gynaecol Obstet. 2012;117(3):260–3. *(Здобувач самостійно провів аналіз літературних даних, особисто проаналізував ефективність застосованої лікувальної методики,*

систематизував отримані результати, написав основні розділи статті, підготував статтю до друку).

6. Жук СІ, Ошовський ВІ, Ошовська ІО, Мельник ОВ. Фето-фетальний трансфузійний синдром: етіопатогенез, діагностика, лікування та розродження. *Здоровье женщины*. 2011;3(59):193–6. *(Здобувачем самостійно проведено аналіз та систематизацію літературних даних, підготовлено статтю до друку).*
7. Веропотвелян НІ, Ошовский ВІ, Бондаренко АА, Гладкая ОН, Усенко ТВ, Пивнев МС. Редкий случай материнского зеркального синдрома при неиммунной водянке плода, вызванной аномалией сосудов пуповины. *Здоровье женщины*. 2013;2:142–8. *(Здобувачем самостійно проведено частковий аналіз та систематизацію літературних даних, участь у підготованні статті до друку).*
8. Жук СІ, Ошовський ВІ, Соловей ОГ. Особливості рухової активності у плодів у ІІІ триместрі вагітності: результати проспективного когортного дослідження. *Здоровье женщины*. 2017;5:66–8. *(Здобувач особисто проаналізував ефективність застосованої діагностичної методики, систематизував отримані результати, сформулював висновки, написав основні розділи статті).*
9. Ошовський ВІ. Результаты сравнения компьютеризированной и визуальной оценок кардиотокограммы в диагностике дистресса плода во время беременности. *Репродуктивная медицина (Казахстан)*. 2017;1:34–7.
10. Ошовський ВІ. Особливості поглинання глюкози в тканинах плода при гострій гіпоксії. *Вісник ВНМУ імені М.І. Пирогова*. 2017; 21(1):247–52.
11. Ошовський ВІ, Соловей ОГ. Результаты дослідження ефективності актографії у групі ризику плацентарної дисфункції в ІІІ триместрі вагітності. *Здоровье женщины*. 2017;6:107–10. *(Здобувач особисто проаналізував ефективність застосованої діагностичної методики, систематизував отримані результати, сформулював висновки, написав*

основні розділи статті).

12. Жук СІ, Ошовський ВІ. Проспективне обсерваційне дослідження застосування ультратонкої голки для амніоцентезу: первинні результати. *Здоров'є жінчини*. 2017;1:127–30. *(Здобувач особисто проаналізував ефективність застосованої діагностичної методики, систематизував отримані результати, сформулював висновки, написав основні розділи статті).*
13. Ошовський ВІ. Шляхи оптимізації моніторингу хронічної та гострої гіпоксемії плода: чи можливий поступ? *Здоров'є жінчини*. 2018;10(136):48–50.
14. Ошовський ВІ. Особливості поглинання глюкози в тканинах плода при хронічного гіпоксії. *Вісник ВНМУ імені М.І. Пирогова*. 2018;22(1):29–32.
15. Ошовський ВІ. Результати порівняльного дослідження оптичного поля лінзового та фіброволокняних фетоскопів. *Здоров'є жінчини*. 2018;3:51–4.
16. Ошовський ВІ. Резус-конфлікт під час вагітності: що потрібно знати. *Репродуктивна ендокринологія*. 2019;1:2–4.
17. Ошовський ВІ. Вивчення зв'язку параметрів розширеного комплексного пренатального скринінгу першого триместру вагітності з підвищеним ризиком найпоширеніших анеуплоїдій. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2020;10:33–6.
18. Ошовський ВІ. Результати ретроспективного когортного дослідження перебігу вагітностей, пологів та післяпологового періоду у пацієнток з групи високого перинатального ризику для виявлення факторів несприятливих наслідків та побудови прогностичної моделі плодових втрат. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2021;2:34–40.
19. Ошовський ВІ. Результати проспективного когортного дослідження ефективності алгоритму супроводу вагітностей у пацієнток з групи

- високого перинатального ризику щодо зменшення перинатальних втрат та покращення неонатального результату. *Сімейна медицина*. 2021;2:46–50.
20. Oshovsky V, Mylytsia K. Case Report: Extremely early intrauterine growth restriction with dramatic sFlt-1/PlGF ratio. *Gazz Med Ital – Arch Sci Med*. 2021; 180(2) 96-98. *(Здобувачем проведено аналіз отриманих даних та співставлення їх з даними літератури, оформлення та подання статті до друку)*.
21. Oshovsky V, Arbuzova S, Nikolenko M, Poliakova Y. Pregnancy outcomes in women with extremely high sFlt-1/PlGF ratio: case series. *J Womens Health Care Manage*. 2021;2(2):117–9. DOI: 10.47275/2692-0948-117. *(Здобувачем проведено аналіз отриманих даних та співставлення їх з даними літератури, оформлення та подання статті до друку)*.
22. Ошовський ВІ, Ніколенко МІ, Полякова ЄМ. Результати вагітностей у пацієнок з надзвичайно високим співвідношенням sFlt-1/PlGF: серія клінічних випадків. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2021;1:17–20. *(Здобувачем проведено аналіз отриманих даних та співставлення їх з даними літератури, оформлення та подання статті до друку)*.
- Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації***
23. Oshovsky V. Fetal membranes regeneration: mission possible? Abstracts of the 61st Meeting of Nobel Laureates dedicated to Physiology and Medicine, June 26–July 1, 2011, Lindau/Germany. p. 18 (тези).
24. Ошовський ВІ. Українські нотатки на Європейських манжетах: XII-й Світовий Конгрес з Медицини Плода (Marbella). *З турботою про жінку*. 2013;8:10–1.
25. Ошовський ВІ. Пейзаж, намальований морем: XIII-й Світовий Конгрес Fetal Medicine Foundation (Ніцца). *З турботою про жінку*. 2014:6:24–6.
26. Ошовський ВІ. Небо над Берліном: NESA DAYS - щорічна конференція Нової Європейською Асоціації Хірургії. *З турботою про жінку*. 2015;8:54–6.

27. Ошовський В.І. Вроджені вади серця: Актуальні акушерські питання. XII Український форум вроджених вад серця: «Перший семінар з фетальної кардіології», (матеріали конференції, 26-27 жовтня 2017 р., м.Київ): с.12 (тези).
28. Ошовський ВІ, Шляхи профілактики передчасних пологів після інвазивних внутрішньоутробних втручань. Міжнародний симпозіум Української асоціації репродуктивної медицини "Теорія та практика репродукції людини", (матеріали конференції 25-27 травня 2017 р. м. Чернівці): р. 11 (тези).
29. Ошовський ВІ. From Ljubljana з любов'ю: XVI-й Світовий Конгрес Fetal Medicine Foundation (Любляна). З турботою про жінку. 2017;8:17–8.
30. Ошовський В.І. Раціональна кардіотокографія: від симптому до синдрому. Східно-Європейські Зустрічі професіоналів з материнсько-плодової медицини, (матеріали конференції 17-18 квітня 2017 р., м. Київ): р. 35-6 (тези).

Видання, які додатково відображують наукові результати дисертації

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

35. Жук СІ, Ошовський ВІ, Парпалей ЄІ. Інфравезикальна обструкція: діагностика та корекція. Перший український досвід. З турботою про жінку. 2013;8:30–3.
36. Ошовський ВІ. Зайвий привід для дистресу. З турботою про жінку. 2013;9:44–5.
37. Жук СІ, Ошовський ВІ. Успішна EXIT-процедура при білатеральному гідротораксі. З турботою про жінку. 2013;2:26–7.
38. Жук СІ, Ошовський ВІ. Фетальна медицина, українські реалії. Здоров'я України. 2014;1:28–9.
39. Ошовський В, Калінчук А. Кистозно-аденоматозна вада легень: дерево, що квітне по-різному. З турботою про жінку. 2015;5:17–9.
40. Ошовський В. Два в одному: запитання і відповіді ведення багатоплодової вагітності. З турботою про жінку. 2015;1:7–8.
41. Ошовський ВІ, Калінчук АМ. Задні уретральні клапани: патогенез, діагностика та сучасний менеджмент. *Ob&Gyn Ultrasound Fetal Med.* 2018;1.[Інтернет].Доступно:<https://extempore.info/component/content/article/9-journal/1235-zadni-uretralni-klapany-patohenez-diahnostyka-ta-suchasnyi-menedzhment.html?Itemid=357>.
42. Ошовський ВІ, Вовчек А. Імунологічні конфлікти: що потрібно знати. *Здоров'я України.* 2018;12:2–3.
43. Ошовський ВІ, Антоненко НМ. Аберрантная правая подключичная артерия: расставляем акценты. *Ob&Gyn Ultrasound Fetal Med.* 2019;2.
44. Oshovsky V, Poliakova Y. A rare case of spontaneous pneumothorax, pneumomediastinum and subcutaneous emphysema in the II stage of labour. *Int J Surg Case Rep.* 2020; 70:130–2.
45. Oshovsky V, Antonenko N. Prenatal perineal findings and possible clinical scenario. *Репродуктивне здоров'я жінки.* 2021;1:29–32.
46. Ошовський ВІ, Антоненко НМ. Истинные узлы пуповины: где границы наших возможностей. *Ob&Gyn Ultrasound Fetal Med.* 2018;2.

Додаток Б

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на:

- Міжнародний саміт HEALTH HUB «Вагітність та пологи високого ризику» (16-17 жовтня, 2020 року, Київ); доповідь «*Резус-конфлікт: нові виклики*»;
- Східно-Європейські зустрічі професіоналів: «Звичні втрати вагітності» (Київ, 2-3 жовтня, 2020 року); доповідь «*Шляхи зменшення втрат III триместру*»;
- Фахова школа «Професійний розвиток лікарів-акушерів-гінекологів: протоколи, інновації та практичний досвід», МедЕксперт (Київ, 5 березня, 2020); доповідь «*Материнсько-плодова кровотеча: прихована загроза*»;
- Східно-Європейські зустрічі професіоналів: «Звичні втрати вагітності» (Київ, 21 вересня, 2019 року); доповідь: «*Передчасні пологи: чи можемо ми насправді зменшити частоту?*»;
- Східно-Європейські зустрічі професіоналів: «Материнсько-плодова медицина» (Київ, 17 травня, 2019 року); доповідь «*Мало-, багатоводдя: розумні кроки у правильний час*»;
- Східно-Європейські зустрічі професіоналів: «Материнсько-плодова медицина» (Київ, 17 травня, 2017 року); доповідь «*Моніторинг стану плода: пункти неповернення*»;
- Міжнародний конгрес «Репродуктивне здоров'я: мультидисциплінарний підхід у безперервному розвитку лікарів» (28 квітня, Київ, 2017 року); доповідь «*Семантичний підхід до кардіотокографії*»;
- Симпозіум Української Асоціації репродуктивної медицини (Чернівці, 25.05.2017); доповідь «*Передчасні пологи: де ми наразі?*»;

- Східно-Європейські зустрічі професіоналів «Звичні втрати вагітності» (Київ, 15 вересня, 2017); доповідь «Затримка росту плода: стратифікація ризиків і диверсифікація підходів»;
- XII Український форум вроджених вад серця: «Перший семінар з фетальної кардіології» (Київ, 26-27 жовтня 2017 р.); доповідь «Оптимізація розродження плодів із вадами серця»;
- З'їзд асоціації акушерів-гінекологів Німеччини (Халле-Салле, червень 2012); доповідь „*Neuralrohrdefekte: Chirurgische Intervention und langfristige postnatale Prognose*“;
- Конференція Німецько-Російської академії акушерства та гінекології (Майнц, травень, 2011); доповідь „*Indikationen zur Amnioinfusion am Humanfeten“ und praktische Durchführung am Schafmodell per Live-Schaltung*»;
- Науково-практичний симпозіум з міжнародною участю «Актуальні питання здоров'я матері, плода та новонародженого» (16 травня, 2013, м. Вінниця); доповідь «Шляхи профілактики втрат при затримці росту плода»;
- доповіді в рамках циклу семінарів МОЗ України та НУОЗУ імені П.Л.Шупика: «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології» за темою: «Сучасні можливості фетальної медицини», міста проведення: Харків, 1 березня 2012; Одеса, 28 березня 2012; Сімферополь, 29 березня, 2012; Донецьк, 10 квітня, 2012; Вінниця, 3 жовтня 2012; Дніпропетровськ, 08 листопада, 2012.