

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ВОРОБЕЙ ЛЮДМИЛА ІГНАТІВНА

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

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

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 відповідні джерела



Л. І. Воробей

Науковий консультант: член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри акушерства, гінекології і репродуктології Камінський В'ячеслав Володимирович

Київ – 2021

АНОТАЦІЯ

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

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

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

Для розв'язання поставлених задач комплексно обстежено 200 вагітних з ПВ в анамнезі (основна група) та 100 вагітних без ПВ в анамнезі з фізіологічним перебігом вагітності (контрольна група). Основну групу розділено на 2 підгрупи: 48 жінок з дистресом плода (підгрупа О1) та 152 пацієнтки без дистресу плода (підгрупа О2).

У вагітних з перинатальними втратами в анамнезі відмічено 3-х кратне зростання частоти дистресу плода (24,0 проти 8,0% у пацієнток без ПВ в анамнезі, $p < 0,05$).

Проведений аналіз показав, що для вагітних з перинатальними втратами в анамнезі характерний старший вік, ожиріння, погіршення соціально-побутових умов, загального стану здоров'я, обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез, ускладнення даної вагітності та пологів, гірший стан плода і новонародженого. При теперішній вагітності плацентарну дисфункцію діагностували практично у всіх жінок (97,9%), висока частота загрози

переривання вагітності (37,5%) та передчасних пологів (20,8%), прееклампсії (22,9%), зокрема тяжкої (10,4%), ЗРП (35,4%), зокрема II-III ст. (16,7%), анемії (37,5%), розродження шляхом кесаревого розтину (52,1%), дистресу плода в пологах (43,8%). Відмічено один випадок антенатальної загибелі плода та один випадок інтранатальної смертності при дистресіплода. Недоношеними були 11 (22,9%) новонароджених без внутрішньоутробного дистресу та 12 (7,9%) – після дистресу проти 5 (5,0%) в контрольній групі ($p < 0,05$). Переважна більшість дітей (76,1%) народжуються у стані асфіксії, що обумовлює високу частоту синдромів дезадаптації, найчастіші з яких – порушення ЦНС (73,9%) та дезадаптоз серцево-судинної системи (41,3%).

Встановлено, що вагітним з перинатальними втратами в анамнезі та дистресом плода притаманні суттєві порушення вегетативного статусу (оцінка симптомів синдрому вегетативної дисфункції за опитувальником Вейна склала $52,3 \pm 4,1$ бали), при цьому частота гіперсимпатикотонії (за вегетативним індексом Кердо) сягає 68,8%, а виявлена у 6,3% виражена ваготонія вказує на зрив адаптації. 43,8% пацієток відмічають значні порушення сну, у 54,2% за критеріями МКРС-3 діагностують інсомнію (25,0% пацієток відмічають проблеми зі сном, що існували ще до вагітності), у 62,5% жінок згідно анкетування за Епвордським опитувальником відмічається денна сонливість, у 47,9% – синдром обструктивного апное сну. Індивідуально-типологічні характеристики (за Л.М. Собчик) жінок з дистресом плода мають виражені ознаки дезадаптозу, в основному, за рахунок акцентуованості на таких рисах, як тривожність та агресивність. Тестування за шкалою Спілбергера–Ханіна визначило для більшості вагітних підвищений рівень як особистісної, так і ситуаційної тривожності (54,2%), при цьому доля вагітних з низьким рівнем тривожності також підвищена (18,8%). У 37,5% відмічаються прояви депресії різного рівня за шкалою Е. Бека. У більшості жінок переважають патологічні типи психологічного компонента гестаційної домінанти (методика І.В. Добрякова «Тест відносин вагітної»), серед яких перше місце займає депресивний тип. Згідно проєк-

тивної методики – тест «Фігури», переважна більшість жінок з дистресом демонструвала тривожно-амбівалентне материнське ставлення (77,1%).

За результатами кардіоінтервалографії (оцінка варіабельності серцевого ритму за допомогою фетального монітору «Кардіолаб Бебі-Кард» НТЦ «ХАІ-Медика», Харків, Україна) стан більшості жінок оцінюється як гіперсимпатикотонія з підвищеним рівнем стресу. Зростання інтегрального показника активації регуляторних систем (ПАРС) у 2,2 рази дозволяє оцінити цей стан як гіперадаптивний. У 7,0% жінок, навпаки, відмічається різке зниження активності симпатичної нервової системи, зрив адаптації та енергодефіцит (зниження індексу напруження (ІН) менше 30, ПАРС = 9, КВР менше 1), що підтверджено розвитком дистресу плода у 78,6% цих жінок та одним випадком антенатальної загибелі плода. При дистресі плода у 54,2% жінок спостерігається гіперактивація СНС, виражене напруження регуляційних систем (ІН більше 200, ПАРС 6-7), у 41,7% – зрив адаптації (ПАРС = 8-10), тобто, значення ПАРС у 16-18 тижнів вагітності є надійним прогностичним маркером дистресу плода.

За даними кардіоінтервалографії, порушення активності регуляторних систем плода спостерігається у 74,6% жінок з ПВ в анамнезі: помірне напруження – у 44,0% випадків; виражене напруження – у 22,0%; зниження активності (зрив адаптації) – у 10,0%. Проведення автоматичного розрахунку та аналізу кардіотокограми за критеріями Dawes/Redman, виявило при дистресі плода ознаки ацидемії плода за показником $STV < 4$ у 95,8% пацієнток (проти 41,4 та 9,0% у підгрупі О2 та в контролі, $p < 0,05$), виявлені випадки (18,8%) $STV < 3$ (важкий ступінь гіпоксії).

Загальна оцінка БПП склала $4,43 \pm 0,31$ бали (проти $7,58 \pm 0,27$ та $9,92 \pm 0,05$ відповідно, $p < 0,05$). Проби Гаускнехт були менші 15 с, а у найтяжчих випадках навіть опускались до 5-7 с. Прогностично несприятливою ознакою є зниження ЦПВ ($1,11 \pm 0,21$ проти $2,13 \pm 0,26$ в контролі, $p < 0,05$). У всіх пацієнток з ПВ в анамнезі та дистресом плода виявлені гемодинамічні порушення різного ступеня.

Порівняння результатів кардіоінтервалографії плода з результатами ультрасонографії з доплерометрією та кардіотокографії свідчить, що при зриві адаптації регуляторних систем плода його дистрес діагностовано у 90,0% жінок, при вираженому напруженні – у 27,3%, при помірному напруженні – у 6,8%, при нормальному стані регуляційних систем – у 4,2% вагітних. Отже, результати кардіоінтервалографії плода можуть бути ранніми доклінічними діагностичними маркерами його дистресу.

Підвищення протягом гестації концентрації гормону кортизолу в крові вагітних з ПВ в анамнезі ($42,2 \pm 2,5$ проти $36,1 \pm 2,1$ мкг/дл у II триместрі вагітності, $p < 0,05$), найбільш виражене у жінок з дистресом плода ($46,2 \pm 2,7$ мкг/дл), є відображенням хронічного стресу. З іншого боку, з I триместру виявлена гіперактивація симпато-адреналової системи (САС). З розвитком вагітності у II триместрі відбувається подальше напруження в активності САС, яке в III триместрі призводить до її виснаження, яке у жінок з дистресом плода відображається на зниженні норадреналіну та адреналіну, а суттєве зменшення співвідношення Н/Д ($0,193 \pm 0,013$ проти $0,248 \pm 0,007$ при відсутності дистресу плода, $p < 0,05$) може вказувати на зрив адаптаційних можливостей.

Формування та розвиток фетоплацентарного комплексу у жінок з ПВ в анамнезі відбувається в умовах недостатнього гормонального забезпечення (зниження рівня в крові хоріонічного гонадотропіну, плацентарного лактогену, прогестерону та естрадіолу), особливо вираженого у вагітних, у яких пізніше розвинувся дистрес плода, що є підґрунтям для формування акушерської та перинатальної патології.

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

Гіперметилування промоторної ділянки гена рецептора естрогена α (*ESR1*) в гетерозиготному стані було виявлено у 50,0% пацієток в основній групі та у жодної із пацієток контрольної групи. При розрахунку критерію

Пірсона χ^2 ($\chi^2=11,43$; $p=0,001$) виявили зв'язок гіперметилування промотору *ESR1* з дистресом плода.

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

Комплексні дослідження дозволили виділити 52 можливі фактори ризику дистресу плода. Для роботи алгоритму прогнозування відібрані найбільш інформативні незалежні показники і побудована диференційно-прогностична таблиця з 20 показників. Перевірка роботи алгоритму прогнозування показала: чутливість методики склала 83,3%, специфічність тесту – 93,8%, точність прогнозування – 90,0%.

Розроблено і впроваджено патогенетично обґрунтований комплекс заходів з акцентом профілактики на преконцепційному етапі та у I триместрі вагітності, спрямований на виявлені патогенетичні ланки, застосування якого дозволило покращити психоемоційний стан та нейровегетативну регуляцію. Відповідно покращився і загальний рівень регуляції ВНС за даними КІГ. Про покращення стану ендокринної регуляції свідчить зниження рівня кортизолу та збалансування САС, покращення гормональної функції фетоплацентарного комплексу та нормалізація мелатоніну (з $15,8 \pm 2,0$ до $36,4 \pm 2,4$ пг/мл, $p < 0,05$) і вітаміну D (з $18,3 \pm 3,6$ до $33,7 \pm 3,1$ нг/мл, $p < 0,05$).

Збалансування загального рівня регуляції ВНС плода у 71,7% жінок в динаміці лікування вказує на покращення його стану. Застосування рекомендованого комплексу у жінок з ПВ в анамнезі дозволило знизити більш, ніж у 2 рази частоту дистресу плода – до 11,7 проти 26,7% ($p < 0,05$) та частоту інших акушерських і перинатальних ускладнень.

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

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

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

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

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

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

Практичне значення одержаних результатів. Для впровадження в роботу жіночих консультацій та родопомічних закладів рекомендовано додатковий комплекс обстежень: кардіоінтервалографію вагітної з визначенням показника активності регуляторних систем ПАРС та кардіоінтервалографію плода з оцінкою його адаптаційних можливостей, оцінку психоемоційного стану та нейровегетативної регуляції вагітної (розрахунок коефіцієнту вегетативної реактивності, анкетування для виявлення синдрому вегетативної дисфункції за О.М. Вейном, розладів сну, рівня тривожності, тест «Фігури» для визначення типу ставлення до вагітності і майбутньої дитини), дослідження рівня мелатоніну та вітаміну D. Для практичного акушерства запропоновано та впроваджено алгоритм прогнозування дистресу плода та поетапний (починаючи з прекоцепції) комплекс лікувально-профілактичних заходів, спрямований на корекцію виявлених порушень та зниження частоти дистресу плода.

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

SUMMARY

Vorobey L. I. Fetal distress: mechanisms of development in women with a complicated obstetric history in violation of neurovegetative regulation. – Qualified scientific work on the rights of the manuscript.

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

The dissertation presents a new solution to the scientific problem of modern obstetrics and gynecology – reducing the incidence of fetal distress in pregnant women with a history of perinatal loss (PL) and neurovegetative regulation, which is a theoretical generalization of the mechanisms and factors contributing to fetal distress in this category patients, and on this basis the pathogenetic justification, development and implementation of treatment and prevention complex, differentiated in relation to the identified disorders.

To solve the set tasks, 200 pregnant women with a history of PV (main group) and 100 pregnant women without a history of physiology with a physiological course of pregnancy (control group) were comprehensively examined. The main group was divided into 2 subgroups: 48 women with fetal distress (subgroup O1) and 152 patients without fetal distress (subgroup O2).

In pregnant women with a history of perinatal losses, there was a 3-fold increase in the incidence of fetal distress (24.0% vs. 8.0% in patients without a history of PV, $p < 0.05$).

The analysis showed that pregnant women with a history of perinatal loss are characterized by older age, obesity, deteriorating social conditions, general health, burdened obstetric and gynecological history, complications of current pregnancy and childbirth, worse condition of the fetus and newborn. In current pregnancy, placental dysfunction is diagnosed in almost women (97.9%), a high frequency of threatened abortion (37.5%) and premature birth (20.8%), preeclampsia (22.9%), including severe (10, 4%), IUGR (35.4%), in particular II-III centuries. (16.7%), anemia (37.5%), delivery by cesarean section (52.1%),

fetal distress in childbirth (43.8%). One case of antenatal fetal death and one case of intranatal mortality in fetal distress were noted. 11 (22.9%) newborns were born prematurely without intrauterine distress and 12 (7.9%) – after distress against 5 (5.0%) in the control group ($p < 0.05$). The vast majority of children (76.1%) are born in a state of asphyxia, which causes a high frequency of maladaptation syndromes, the most common of which are CNS disorders (73.9%) and dysadaptation of the cardiovascular system (41.3%).

It was found that pregnant women with a history of perinatal loss and fetal distress are characterized by significant disorders of autonomic status (assessment of symptoms of autonomic dysfunction syndrome according to the A.M. Wayne questionnaire was 52.3 ± 4.1 points), with a frequency of hypersympathicotonia (according to the autonomic index). 8%, and expressed in 6.3% expressed vagotonia indicates a failure of adaptation. 43.8% of patients report significant sleep disturbances, 54.2% of ICSD – 3 criteria diagnose insomnia (25.0% of patients report sleep problems that existed before pregnancy), 62.5% of women according to the Epworth survey the questionnaire noted daytime drowsiness, in 47.9% – obstructive sleep apnea syndrome. Individual-typological characteristics (according to L.M. Sobchik) of women with fetal distress have pronounced signs of disadaptation, mainly due to the emphasis on such traits as anxiety and aggression. Spielberg–Hanin testing revealed an increased level of both personal and situational anxiety for most pregnant women (54.2%), while the proportion of pregnant women with low anxiety was also increased (18.8%). In 37.5% there are manifestations of depression of various levels on the scale of E. Beck. In most women, the predominant pathological types of the psychological component of gestational dominance (I.V. Dobryakov's method «Test of pregnant relations»), among which the first place is occupied by the depressive type. According to the projective method – the «Figure» test, the vast majority of women with distress showed an anxious-ambivalent maternal attitude (77.1%).

According to the results of cardiointervalography (assessment of heart rate variability using a fetal monitor «Cardiolab Baby-Card» STC «HAI-Medica»,

Kharkiv, Ukraine) the condition of most women is assessed as hypersympathicotonia with high levels of stress. The 2.2-fold increase in the integrated adaptation index of regulatory systems (IARS) allows us to assess this condition as hyperadaptive. In 7.0% of women, on the contrary, there is a sharp decrease in the activity of the sympathetic nervous system, failure of adaptation and energy deficit (decrease in stress index IS less than 30, IARS = 9, CVR less than 1), which is confirmed by fetal distress in 78.6% of these women and 1 case of antenatal fetal death. With fetal distress in 54.2% of women there is hyperactivation of the SNS, severe stress of regulatory systems (IS more than 200, IARS 6-7), in 41.7% – failure of adaptation (IARS = 8-10), is the value of IARS in 16- 18 weeks of pregnancy is a reliable prognostic marker of fetal distress.

According to cardiointervalography, the violation of the activity of the regulatory systems of the fetus is observed in 74.6% of women with a history of PL: moderate stress – in 44.0% of cases; expressed tension – in 22.0%; decrease in activity (failure of adaptation) – by 10.0%. Carrying out automatic calculation and analysis of the cardiotocogram according to Dawes/Redman criteria, revealed signs of fetal acidemia in fetal distress according to $STV < 4$ in 95.8% of patients (against 41.4 and 9.0% in subgroup O2 and in control, $p < 0, 05$), identified cases (18.8%) of $STV < 3$ (severe hypoxia). The overall FBPP score was 4.43 ± 0.31 points (against 7.58 ± 0.27 and 9.92 ± 0.05 , respectively, $p < 0.05$). Gausknecht samples were less than 15 s, and in the most severe cases even dropped to 5-7 s. A prognostically unfavorable sign is a decrease in CPR (1.11 ± 0.21 vs. 2.13 ± 0.26 in the control, $p < 0.05$). All patients with a history of PL and fetal distress revealed hemodynamic disorders of varying degrees.

Comparison of the results of cardiointervalography of the fetus with the results of ultrasonography with Doppler and cardiotocography shows that when the adaptation of the regulatory systems of the fetus, its distress is diagnosed in 90.0% of women, with severe stress – in 27.3%, with moderate stress – in 6.8%, in the normal state of regulatory systems – in 4.2% of pregnant women. Therefore, the results of fetal cardiointervalography may be early preclinical diagnostic markers of its distress.

Increased during gestation the concentration of the hormone cortisol in the blood of pregnant women with a history of PL (42.2 ± 2.5 vs. 36.1 ± 2.1 $\mu\text{g/dl}$ in the second trimester of pregnancy, $p < 0.05$), most pronounced in women with distress fetus (46.2 ± 2.7 $\mu\text{g/dL}$), is a reflection of chronic stress. On the other hand, hyperactivation of the sympatho-adrenal system (SAS) was detected from the first trimester. With the development of pregnancy in the second trimester there is a further stress in the activity of SAS, which in the third trimester leads to its depletion, which in women with fetal distress is reflected in a decrease in norepinephrine and adrenaline, and a significant decrease in N/A (0.193 ± 0.013 vs. 0.248 ± 0.007 in the absence of fetal distress, $p < 0.05$) may indicate a failure of adaptive capacity.

The formation and development of feto-placental complex in women with a history of PV occurs in conditions of insufficient hormonal supply (decreased blood levels of chorionic gonadotropin, placental lactogen, progesterone and estradiol), especially in pregnant women who later developed fetal distress. for the formation of obstetric and perinatal pathology. It is established that in women with a history of PL and fetal distress, pregnancy occurs and develops in conditions of relative hypomelatonina (17.2 ± 1.7 pg/ml against 27.2 ± 2.3 and 31.6 ± 1.3 pg/ml in the O2 subgroup and in the control, $p < 0.05$) and reduction or deficiency of vitamin D (19.1 ± 0.12 vs. 30.8 ± 2.7 and 31.4 ± 3.2 , respectively, $p < 0.05$).

Hypermethylation of the promoter region of the estrogen receptor gene α *ESR1* in the heterozygous state was detected in 57.1% of patients in the main group and in none of the patients in the control group. When calculating χ^2 ($\chi^2 = 4.49$, $p = 0.035$) found the connection of hypermethylation of the *ESR1* promoter with fetal distress.

In 70% of placentas of women with PL in the anamnesis there is a decrease in its thickness, weight and size, ischemic heart attacks, unevenly expressed edema in the intervillous space, a significant increase in fibrinoid in the form of large foci, in 30.0% of placentas in the decidual layer there is focal hemorrhage vessels, small foci of hemorrhage, mainly around the vessels, in 20.0% revealed the processes of

thrombosis in the arterial vessels of the decidual membrane with heart attacks. Increased expression of the mesenchymal marker of vimentin from 2 to 3 points, along with the characteristic degenerative changes in the structures of the placenta is a reflection of a violation of protein metabolism. The expression level of the cell adhesion factor CD31 in the vast majority of cases is 3 points, which indicates an increase in placental angiogenesis. Increased VEGF expression disrupts the balance of angiogenesis factors, exacerbates placental ischemia, induces endothelial dysfunction. Comprehensive studies have identified 52 possible risk factors for fetal distress. The most informative independent indicators were selected for the operation of the forecasting algorithm and a differential forecasting table of 20 indicators was constructed. Checking the prediction algorithm showed: the sensitivity of the method was 83.3%, the specificity of the test – 93.8%, the accuracy of prediction – 90.0%.

A pathogenetically substantiated set of measures with an emphasis on prevention at the preconception stage and in the first trimester of pregnancy has been developed and implemented, aimed at identifying pathogenetic links, the use of which has improved psycho-emotional state and neuro-vegetative regulation. Accordingly, the general level of regulation of the VNS has improved according to the KIG. The improvement of endocrine regulation is evidenced by a decrease in cortisol levels and balance of SAS, improvement of hormonal function of the fetoplacental complex and normalization of melatonin (from 15.8 ± 2.0 to 36.4 ± 2.4 pg/ml, $p < 0.05$) and vitamin D (from 18.3 ± 3.6 to 33.7 ± 3.1 ng/ml, $p < 0.05$).

Balancing the overall level of regulation of fetal VNS in 71.7% of women in the dynamics of treatment indicates an improvement in its condition. The use of the recommended complex in women with a history of PL allowed to reduce more than 2 times the incidence of fetal distress to 11.7% vs. 26.7% ($p < 0.05$) and the incidence of other obstetric and perinatal complications.

Scientific novelty of the obtained results. For the first time in Ukraine, a high frequency of fetal distress with perinatal losses in the history of a pregnant woman, which is 24.0%.

A new concept of the mechanism of fetal distress in perinatal loss in the anamnesis is presented, which consists in defining chronic stress as a trigger of psycho-emotional and neuro-vegetative disorders, which, in turn, cause overstrain of regulatory systems until their depletion and failure in severe cases. which against the background of hormonal disorders leads to the formation of placental insufficiency and fetal distress.

It was shown for the first time that pregnant women with a history of perinatal losses and fetal distress are characterized by severe autonomic dysfunction syndrome, significant sleep disturbances, anxiety and aggression, manifestations of depression of varying degrees, hypersympathicotonia according to the assessment of heart rate variability. Disorders of hormonal adaptation (increased cortisol, stress, and then depletion of the sympatho-adrenal system, as indicated by an increase and then a decrease in adrenaline, noradrenaline and dopamine, insufficient progesterone saturation) in hypomelatonina and vitamin D deficiency is the background for placental dysfunction, confirmed by morphological and immunohistochemical (increased expression of vimentin, CD31 and VEGF) changes in placental structures.

It was first shown that the results of fetal cardiointervalography after 32 weeks of pregnancy, along with Doppler and cardiotocography data can be early preclinical diagnostic markers of its distress.

New risk factors for fetal distress in the history of perinatal losses have been identified, among which the leading place is occupied by indicators of neuro-autonomic disorders and cardiointervalography, which is confirmed mathematically (the highest informativeness of the integrated indicator of regulatory systems – IARS). Based on the 20 most informative indicators, a new algorithm for predicting fetal distress with a history of perinatal losses has been developed.

The comprehensive research created theoretical preconditions for the development of a new pathogenetically sound set of measures with medical support, mandatory psychological support, psychocorrection, additional diagnostic

and prognostic studies with an emphasis on prevention at the preconception stage and in the first trimester of pregnancy.

The practical significance of the obtained results. An additional set of examinations is recommended for the implementation of women's consultations and maternity hospitals: cardiointervalography of the pregnant woman to determine the rate of activation of IARS regulatory systems and cardiointervalography of the fetus with assessment of its adaptive capacity, assessment of psycho-emotional state and neuro-vegetative regulation of pregnancy. for the detection of autonomic dysfunction syndrome according to A.M. Wayne, sleep disorders, anxiety levels, test «Figures» to determine the type of attitude to pregnancy and the unborn child), the study of melatonin and vitamin D. For practical obstetrics proposed and implemented an algorithm for predicting fetal distress and a step-by-step (starting with preconception) set of treatment and prevention measures aimed at correcting the identified disorders and reducing the frequency of fetal distress.

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

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Воробей ЛІ. Гестаційний гомеостаз: методи діагностики, вплив на перебіг вагітності. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2015;2(36):33-7.

2. Воробей ЛІ. Порушення нейровегетативної регуляції і вагітність: вплив на розвиток гестаційних ускладнень. Здоровье женщины. 2015;6:97-9.

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

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

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

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

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

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

9. Воробей ЛІ, Ткачук РР. Антенатальна охорона плода у вагітних з обтяженим акушерським анамнезом на фоні нейроендокринних порушень. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2017;3:351-66 (*особистий внесок автора полягає у формулюванні основної ідеї дослідження, зборі матеріалів, аналізі та узагальненні результатів дослідження, підготовці висновків*).

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

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

12. Воробей ЛІ. Сучасні аспекти діагностики патології вагітності і організації медичної допомоги вагітним з обтяженим акушерським анам-

незом. Сімейна медицина. 2017;5(73):42-8.

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

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

15. Воробей ЛІ. Диагностика нейровегетативних порушень у вагітних з перинатальними втратами в анамнезі. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2018;8(3):326-35.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

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

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

Видання, які додатково відображують наукові результати дисертації

27. Патент на корисну модель UA 131227, МПК (2018.01) A61K36/00. Спосіб лікування вагітних із вегетативною дисфункцією. В.В.Камінський, Л.І.Воробей, Р.Р.Ткачук, Яцишин Р.І., Герич П.Р.; заявник та патентовласник Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика. № u201803190; заявл. 27.03.18; опубл. 10. 10.18, Бюл. № 19 (*особистий внесок автора полягає у огляді теоретичного матеріалу, розробці матері-*

алів та методів дослідження, аналізі та узагальненні результатів дослідження).

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

ЗМІСТ

Перелік скорочень, умовних позначень, символів, одиниць та термінів	22
Вступ.....	24
Розділ 1 Сучасні погляди на проблему дистресу плода при вагітності високого ризику.....	31
1.1. Дистрес плода: визначення, наслідки, класифікація	31
1.2. Сучасні уявлення про етіологію і патогенез дистресу плода	36
1.3. Діагностика дистресу плода	42
1.4. Сучасні підходи до прогнозування дистресу плода	48
1.5. Лікування та профілактика дистресу плода	53
1.6. Роль стресу, порушень вегетативно-нервової та гуморальної регуляції у патогенезі акушерських ускладнень	55
1.7. Проблема перинатальних втрат в акушерстві	65
Розділ 2 Матеріали і методи дослідження	71
Розділ 3 Особливості перебігу вагітності, пологів, стан плода і новонародженого при дистресі плода у жінок з перинатальними втратами в анамнезі.....	93
Розділ 4 Особливості вегетативної адаптації та психоемоційного стану вагітних з перинатальними втратами в анамнезі	117
Розділ 5 Особливості регуляції вегетативної нервової системи вагітної при перинатальних втратах в анамнезі за даними варіабельності серцевого ритму	135
Розділ 6 Особливості стану плода (кардіоінтервалографія, кардіотокографія, сонографія та доплерографія) при перинатальних втратах в анамнезі матері	156
Розділ 7 Гормональна адаптація вагітних з перинатальними втратами в анамнезі	175
Розділ 8 Морфологічні та імуногістохімічні особливості структур плаценти жінок з перинатальними втратами в анамнезі.....	199

	21
Розділ 9 Прогнозування дистресу плода у жінок з перинатальними втратами в анамнезі та нейровегетативними розладами	218
Розділ 10 Патогенетично обґрунтована система ведення жінок з перинатальними втратами в анамнезі	241
Розділ 11 Аналіз і узагальнення результатів дослідження	276
Висновки	307
Практичні рекомендації	312
Список використаних джерел	314
Додатки	347

**ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ,
ОДИНИЦЬ ТА ТЕРМІНІВ**

АМо	амплітуда моди
АКТГ	адренкортикотропний гормон
БПП	біофізичний профіль плода
БЧСС	базальна частота серцевих скорочень
ВАР	варіаційний розмах
ВІК	вегетативний індекс Кердо
ВНС	вегетативна нервова система
ВСР	варіабельність серцевого ритму
ГГНС	гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова система
ГГГС	гіпоталамо-гіпофізарно-гонадна система
ЗРП	затримка росту плода
ІВР	індекс вегетативної рівноваги
ІГХД	імуногістохімічне дослідження
ІН	індекс напруження
ІТО	індивідуально-типологічний опитувальник
КВР	коефіцієнт вегетативної реактивності
КІГ	кардіоінтервалографія
КРГ	кардіоритмограма
КТГ	кардіотокографія
НСТ	нестресовий тест
МАТ	моноклональні антитіла
МПК	матково-плацентарний кровотік
ПАРС	показник активності регуляторних систем
ПВ	перинатальні втрати
ПД	плацентарна дисфункція
ПКГД	психологічний компонент гестаційної домінанти

ПЛ	плацентарний лактоген
ПНС	парасимпатична нервова система
ППК	плодово-плацентарний кровотік
САС	симпато-адреналова система
СВД	синдром вегетативної дисфункції
СНС	симпатична нервова система
СОАС	синдром обструктивного апное сну
ССС	серцево-судинна система
ХГ	хоріонічний гонадотропін
ЦПВ	церебро-плацентарне відношення
ЧСС	частота серцевих скорочень
CD31	молекула адгезії тромбоцит-ендотеліальних клітин PECAM-1
CV	коефіцієнт варіації
<i>ESR1</i>	ген рецептора естрогена α
HF	потужність високочастотних коливань
IC	індекс централізації
L	довжина основного еліпса скатерограми
LF	потужність низькочастотних коливань
pNN50	відсоток кількості пар послідовних кардіоінтервалів, що відрізняються більш, ніж на 50 мс
RMSSD	корінь квадратний SDNN
SDNN	середньоквадратичне відхилення послідовних RR-інтервалів
STV	показник короткої варіабельності серцевого ритму плода
TP	загальна потужність спектру
VEGF	судинно-ендотеліальний фактор росту
VLF	наднизькочастотний компонент спектру
W	ширина основного еліпса скатерограми

ВСТУП

Актуальність теми. Перинатальні втрати – найтяжчі ускладнення вагітності, що складають більше 2,6 мільйонів випадків на рік у світі [249]. Перинатальні втрати (ПВ) призводять до негативних емоційних реакцій у жінок, хронічного стресу і тривалого психоемоційного напруження внаслідок нереалізованого материнства [19, 114, 116]. Не дивлячись на значний прогрес в медицині, причина та, відповідно, й профілактика ПВ є невивченою проблемою в акушерстві. Відомо, що ПВ в анамнезі збільшують ризик повторення цих ускладнень при наступних вагітностях до 10 разів [116], що спонукає до визначення етіопатогенезу та вирішення питань щодо методів прогнозування та профілактики.

Ускладнення акушерського анамнезу перинатальними втратами супроводжуються виснаженням адаптаційних резервів організму на тлі тривалого й інтенсивного впливу психоемоційного стресу, що призводить до розвитку психоемоційних захворювань і порушення нейровегетативної регуляції. Пережитий стрес на тлі ПВ може негативно впливати на перебіг наступної вагітності [19, 114].

На даний час обговорюється вплив центральної нервової системи (ЦНС) та вегетативної нервової системи (ВНС) матері на стан фетоплацентарного кровотоку та відповідні зміни в руховій активності і ритмі серцебиття плода при зміні вегетативних процесів в материнському організмі [216].

Незважаючи на досягнення в діагностиці та лікуванні багатьох гестаційних ускладнень, тільки у 20-30% новонароджених своєчасно розпочате лікування постгіпоксичних змін ЦНС гарантує повне одужання, а терапія дистресу плода після встановлення діагнозу в силу глибоких патоморфологічних змін неефективна. В результаті захворюваність і смертність таких дітей неухильно зростає [106, 265]. Тому прогнозування і можливість попередження, а не діагностика вже порушеного стану плода, є резервом для зниження перинатальної захворюваності і смертності [124, 172].

Висока частота перинатальних втрат і захворюваності новонароджених при дистресі плода свідчить про необхідність розширення науково обґрунтованої методологічної бази, яка дасть можливість своєчасно прогнозувати і діагностувати порушення у функціональній системі мати-плацента-плід, дозволить виділяти групу ризику гіпоксичних порушень плода та своєчасно вжити превентивні заходи [253].

В літературі зустрічається безліч робіт, присвячених прогнозуванню хронічної гіпоксії плода, заснованому на оцінці стану системи мати-плацента-плід, таким як УЗД, доплерометрія, КТГ, дослідження фетоплацентарних гормонів і білків; впроваджені окремі імунологічні, біохімічні, гемостазіологічні і функціональні маркери [24,130, 183]. Однак, прогностична значимість більшості з цих методик недостатня за стандартами доказової медицини, вони не мають комплексного патогенетично обґрунтованого підходу.

Особливості взаємозв'язку плода з материнським організмом обумовлені формуванням єдиної системи мати-плацента-плід. Саме тому перспективним методом дослідження таких взаємозв'язків може стати кардіоінтервалографія (КІГ), яка дозволяє провести синхронну реєстрацію та оцінку стану функціональних систем матері і плода. Про високу ймовірність таких взаємозв'язків свідчать дослідження, проведені в цьому напрямку [126, 327].

Досліджуючи варіабельність серцевого ритму матері і плода в реальному масштабі часу, можна отримати інформацію про стан енергозабезпечення, гуморальної і нейровегетативної регуляції, їх зміни при стресових та інших станах, про адаптаційні можливості і резерви системи мати-плацента-плід [200, 242].

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

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана на кафедрі акушерства, гінекології і репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика та

є фрагментом комплексної НДР «Зниження частоти великих акушерських синдромів при вагітності високого ризику з позицій єдиного генезу шляхом впровадження патогенетично спрямованого комплексу профілактики та лікування» (№ державної реєстрації 0118U001138), що виконується відповідно до плану науково-дослідних робіт.

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

Завдання дослідження.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше в Україні встановлено високу частоту дистресу плода при перинатальних втратах в анамнезі вагітної жінки, яка складає 24,0%. Представлено нову концепцію механізму розвитку дистреса плода при перинатальних втратах в анамнезі, яка полягає у визначенні хронічного стресу як пускового механізму психоемоційних та нейровегетативних порушень, які, в свою чергу, обумовлюють перенапруження регуляційних систем аж до їх виснаження та зриву у найтяжчих випадках, що на тлі гормональних порушень призводить до формування плацентарної дисфункції та дистресу плода.

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

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

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

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

Практичне значення одержаних результатів. Для впровадження в роботу жіночих консультацій та родопомічних закладів рекомендовано додатковий комплекс обстежень: кардіоінтервалографію вагітної з визначенням показника активності регуляторних систем ПАРС та кардіоінтервалографію плода з оцінкою його адаптаційних можливостей, оцінку психоемоційного стану та нейровегетативної регуляції вагітної (розрахунок коефіцієнту вегетативної реактивності, анкетування для виявлення синдрому вегетативної дисфункції за О.М. Вейном, розладів сну, рівня тривожності, тест «Фігури» для визначення типу ставлення до вагітності і майбутньої дитини), дослідження рівня мелатоніну та вітаміну D. Для практичного акушерства запропоновано та впроваджено алгоритм прогнозування дистресу плода та поетапний (починаючи з преконцепції) комплекс лікувально-профілактичних заходів, спрямований на корекцію виявлених порушень та зниження частоти дистресу плода.

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

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням. Внесок автора в отримання наукових даних є основним. Автором особисто обрано і обґрунтовано тему, визначено мету і завдання дослідження, розроблено програму роботи, проведено інформаційно-патентний пошук та аналіз літературних джерел. Особисто здійснено відбір тематичних пацієнток, сформовано дослідні групи, проведено клініко-параклінічне обстеження, накопичення та вкопіювання первинної документації. Особисто проведено комплексне обстеження 200 вагітних з обтяженим акушерським анамнезом та 100 вагітних з фізіологічним перебігом вагітності, які не мали в анамнезі перинатальних втрат. Всі лабораторні та інструментальні дослідження виконані автором або за його участю. Автором теоретично обґрунтований і розроблений комплекс лікувально-профілактичних заходів для вагітних з обтяженим акушерським анамнезом при порушенні нейровегетативної регуляції, перевірена та оцінена його ефективність у 40 невагітних жінок на етапі преконцепційної підготовки та у 120 вагітних з перинатальними втратами в анамнезі, особисто проведена статистична обробка первинного матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів, сформульовані усі положення, висновки та практичні рекомендації роботи, підготовлені до друку наукові праці.

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

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

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

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОБЛЕМУ ДИСТРЕСУ ПЛОДА ПРИ ВАГІТНОСТІ ВИСОКОГО РИЗИКУ

1.1 Дистрес плода: визначення, наслідки, класифікація

Термін «дистрес плода» поєднує в собі поняття «хронічна та гостра гіпоксія плода» та характеризується порушенням функціонального стану плода внаслідок гострого чи повторного обмеження доступу кисню до плода або до порушення здатності плода використовувати кисень у клітинному метаболізмі (метаболічний ацидоз) [170].

Згідно з наказом МОЗ України №900 від 27.12.2006 «Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги «Дистрес плода при вагітності та під час пологів» терміни «хронічна гіпоксія плода» та «гостра гіпоксія плода» не є клінічними, оскільки для діагностики цих станів у рутинній лікарській практиці не використовуються показники кисневого забезпечення плода (метаболічний ацидоз). Справжні причини порушень серцевої діяльності плода, його біофізичного профілю та пуповинного кровотоку встановити за допомогою сучасних неінвазивних методів дослідження неможливо. Тому усі порушення функціонального стану плода у теперішній час позначають терміном «дистрес плода». Поняття «хронічна гіпоксія плода» (компенсована, субкомпенсована і декомпенсована), «гостра гіпоксія», «загроза гіпоксії або асфіксії» у клінічній практиці не застосовуються.

Термін «гіпоксія плода» для позначення кисневої недостатності запропонований ВООЗ (1995), але на сьогоднішній день як в Україні, так і в багатьох інших країнах, застосовують терміни «дистрес плода» (від distress – страждання) і «асфіксія» (від а – без, sphyxis – пульс), маючи на увазі задуху, тобто, недостатність кисню і накопичення вуглекислого газу в організмі. З цього випливає, що термін «асфіксія» також умовний, оскільки киснева недостатність не завжди супроводжується відсутністю серцебиття і гіперкапнією.

В даний час термін «асфіксія» використовується для характеристики стану новонароджених, які народилися з явищами кисневої недостатності.

Гіпоксія плода відзначається в 10,5% випадків (від загального числа пологів), і цей показник не має тенденції до зниження. З перинатальною гіпоксією пов'язано понад 80% усіх нервово-психічних захворювань у дітей.

До клінічних проявів гіпоксії плода належать зміни його рухової активності, що відчуюються вагітною [171].

У початковій стадії внутрішньоутробної гіпоксії жінка відзначає почастищення і посилення рухової активності плода. При прогресуючій або тривалій гіпоксії рухи плода послаблюються аж до їх припинення. Зменшення числа рухів плода до трьох і менше протягом однієї години вказує на внутрішньоутробне страждання плода і служить показанням до термінового додаткового обстеження. Непрямою ознакою хронічної гіпоксії плода може бути зменшення висоти стояння дна матки, що вказує на затримку росту плода, і маловоддя [171].

У різні періоди вагітності киснева недостатність має різні наслідки для ембріона, плода і новонародженого. У період органогенезу виражена гіпоксія може супроводжуватися уповільненням розвитку ембріона і формуванням аномалій розвитку. Кисневе голодування в період фетогенезу може призвести до гіпоксії, затримки росту плода, ураження центральної нервової системи (ЦНС) плода та новонародженого, порушення процесів адаптації в постнатальному періоді, стати причиною мертвонародження і загибелі новонароджених в ранній неонатальний період.

Численні дослідження впливу внутрішньоутробного періоду на розвиток людини, формування особистості, емоційне і фізичне здоров'я дали поштовх для розвитку нового напрямку науки під назвою «fetal programming» – програмування плода, в якому зазначають, що віддалені наслідки впливу тих чи інших факторів під час вагітності можуть проявитися через десятиріччя після народження, і їхній ефект буде настільки сильним, що його неможливо уявити і спрогнозувати [90, 281].

Довгострокові адаптаційні зміни, що відбуваються у плода у відповідь на нестійкі внутрішньоутробні умови, які з'являються в певний час (критичне вікно), називаються внутрішньоматковим або плодовим програмуванням. Ці адаптивні зміни корисні протягом внутрішньоутробного періоду, оскільки вони адаптують плід до поточних потреб, але в подальшому можуть виявитися шкідливими і призвести до розвитку хронічних захворювань у дорослому житті (гіпотеза Баркера). Генетичні та екологічні фактори (погане харчування під час вагітності, хронічна внутрішньоутробна гіпоксія плода, ефекти ксенобіотиків та ліків, а також гормональні порушення) впливають на фенотип новонародженого та беруть участь у процесі внутрішньоутробного програмування. Більшість механізмів, що лежать в основі цього процесу, залишаються невизначеними та потребують з'ясування [315].

Так, показано зв'язок дистресу плода з кардіоваскулярними порушеннями в подальшому [230], зокрема, наголошується на необхідності оцінки серцевої функції плода в плані внутрішньоутробного програмування серцево-судинних захворювань у подальшому [288].

Основним пошкоджуючим механізмом при гіпоксії/асфіксії є реперфузійні зміни в ЦНС новонароджених, які реалізуються у вигляді гіпоксично-ішемічної енцефалопатії. Перинатальні ураження ЦНС гіпоксично-ішемічної етіології займають провідне місце (після вроджених вад розвитку) в структурі захворюваності і смертності новонароджених протягом багатьох років, складаючи до 70% в структурі ранньої дитячої інвалідності [23, 150, 217].

Однак, постгіпоксичні порушення не обмежуються ураженням ЦНС, негативно впливаючи на всі органи і системи: поліорганні порушення у новонароджених, що знаходяться в критичному стані, складають 32-98%. Основним фактором, що визначає прогноз критичного стану у новонародженого, є ступінь перенесеної гіпоксії незалежно від етіології основного захворювання [9, 258, 310].

Перелік психоневрологічних розладів, пов'язаних з гіпоксичними ушкодженнями головного мозку, надзвичайно широкий: від мінімальних

мозкових дисфункцій до тяжких форм дитячого церебрального паралічу, що супроводжується розумовою відсталістю, руховими порушеннями і судомами [74, 255, 286].

Гіпоксичне ураження серцево-судинної системи зустрічається, за даними різних авторів, у 40-70% новонароджених, які перенесли перинатальну гіпоксію. Це може призводити до формування стійких вегетовісцеральних порушень, одним з проявів яких є функціональна кардіопатія або цереброкардіальний синдром, який отримав назву «постгіпоксичний синдром дезадаптації серцево-судинної системи» [25, 150, 217, 210, 236, 316, 323].

Залучення до патологічного процесу шлунково-кишкового тракту (ШКТ) є логічним підсумком тяжкого гіпоксичного ураження. Печінка, як орган з розвиненою капілярною системою, завжди виявляється залученою до умов глибокого порушення мікроциркуляції при гіпоксії і супроводжується активацією процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) в клітинних мембранах та зниженням рівня антиоксидантної активності [9, 258].

Гіпоксія плода не є первинною нозологічною формою або самостійним захворюванням, які ускладнюють внутрішньоутробний розвиток плода, а виникає як наслідок різних патологічних процесів в системі мати-плацента-плід.

Залежно від тривалості перебігу розрізняють хронічний і гострий дистрес плода.

Хронічний дистрес розвивається при недостатньому постачанні плода киснем протягом тривалого періоду часу внаслідок соматичних захворювань вагітної (цукрового діабету, гіпертонічної хвороби хронічних захворювань легенів, нирок, анемії тощо), ускладненого перебігу вагітності (пreekлампсії, тривалої загрози переривання вагітності, переношування вагітності, імунологічної несумісності крові матері і плода за резус-фактором, внутрішньоутробного інфікування плода). Хронічна гіпоксія також може виникнути внаслідок куріння, вживання алкоголю, наркотичних речовин під час вагіт-

ності. Хронічна гіпоксія плода (понад 7-10 діб) призводить до відставання росту плода.

Гострий дистрес плода виникає внаслідок гострого порушення матково-плацентарного та плацентарно-плодового кровообігу: відшарування плаценти, пуповинні фактори, гостра гіпотензія матері (анафілактичний шок), розрив матки, тетанія матки.

Симптоми гострої гіпоксії плода частіше проявляються під час пологів. Гостра гіпоксія під час пологів виникає у зв'язку з аномаліями пологової діяльності, обвиттям пуповини, випадінням або притисненням петель пуповини, короткою пуповиною.

Залежно від механізму розвитку розрізняють чотири основних типи гіпоксії плода.

1. Гіпоксія гіпоксична (гіпоксемія) – виникає внаслідок порушення доставки кисню в матково-плацентарний кровотік; найчастіше при ускладненому проходженні кисню через морфологічно і функціонально змінену плаценту; при зниженому pO_2 в крові матері.

2. Гіпоксія гемічна – виникає внаслідок зниження кисневої ємності крові через зменшення кількості Hb, порушення зв'язування кисню з Hb чи його руйнування. В акушерській практиці це найчастіше зустрічається у вигляді залізодефіцитної анемії вагітної чи гемолітичної хвороби плода при Rh-конфлікті.

3. Гіпоксія циркуляторна (застійна) – виникає при достатньому насиченні крові киснем, але порушенні його транспорту до тканин в результаті уповільнення кровообігу (серцево-судинна патологія у вагітної, гіпертензія, пізні гестози).

4. Гіпоксія гістотоксична (тканинна) – різко знижена здатність тканин засвоювати кисень у результаті порушень, що впливають на хімічні реакції тканинного окиснювання. Виникає при значних набряках внаслідок зниження дифузії кисню до тканин. Найчастіше тканинна гіпоксія буває вторинною при тяжкій і тривалій кисневій недостатності плода будь-якого генезу.

У чистому вигляді той чи інший тип гіпоксії у плода зустрічається рідко, частіше в клінічній практиці спостерігається їх поєднання, найчастіше зустрічається поєднання застійної та тканинної форм гіпоксії.

Деякі автори поділяють гіпоксію на функціональну з гемодинамічними порушеннями; метаболічну зі зворотними порушеннями всіх видів обміну; деструктивну з незворотними клітинно-тканинними змінами [104, 113, 164].

1.2 Сучасні уявлення про етіологію і патогенез дистресу плода

Етіологічні причини гіпоксії плода і асфіксії новонародженого традиційно поділяють на чотири групи [170]:

перша група – захворювання матері: крововтрата при акушерських кровотечах (при відшаруванні плаценти, передлежанні плаценти, розриві матки); захворювання крові (анемія, лейкоз тощо); шоківі стану будь-якого походження; захворювання серцево-судинної системи (вроджені та набуті вади серця з порушенням гемодинаміки); захворювання дихальної системи з порушенням газообміну (бронхіальна астма, пневмонії); ендокринні захворювання; будь-які інтоксикації;

друга група – патологія матково-плацентарного і пуповинного кровотоку: патологія пуповини (вузли пуповини, обвиття пуповини навколо кінцівок, випадіння пуповини, притиснення пуповини в процесі пологів при тазовому передлежанні); кровотечі (при відшаруванні плаценти, при передлежанні плаценти, розриві судин при оболонковому прикріпленні пуповини); порушення плацентарного кровообігу у зв'язку з дистрофічними змінами судин (при прееклампсії, при переношеній вагітності); аномалії пологової діяльності (затяжні або швидкі пологи, дискоординація пологової діяльності);

третья група – причини, пов'язані з плодом: генетичні хвороби новонароджених; гемолітична хвороба новонародженого; вроджені вади серцево-судинної системи; внутрішньоутробна інфекція; внутрішньочерепна травма плода;

четверта група – часткова або повна закупорка дихальних шляхів (характерна тільки для асфіксії новонароджених).

На сьогоднішній день деякі автори виділяють три групи етіологічних факторів дистресу плода: преплацентарні, плацентарні та постплацентарні [170, 273].

До преплацентарних відносять стани, які призводять до порушення транспорту кисню до матки та плаценти: серцево-судинна та легенева патологія матері; анемія вагітних; гіпертонічна хвороба вагітних, прееклампсія, гіпотонія вагітних, циркуляторні розлади у матково-плацентарному комплексі; перенесенні захворювання ендометрію та аборти, що призводять до патологічних змін у спіральних артеріях та в ділянці плацентарної площадки; діабетична ангіопатія (оклюзивні васкулярні порушення в ділянці плацентарної площадки, мікротромби); переносена вагітність, трофобластичні емболи та периферійний вазоспазм в зоні спіральних артерій [148, 169].

Плацентарні фактори: первинна плацентарна недостатність (формується в період раннього ембріогенезу і плацентації внаслідок анатомічних порушень структури, положення і прикріплення плаценти; вторинна плацентарна недостатність виникає на тлі вже сформованої плаценти у другій половині вагітності; патологічні стани під час вагітності (прееклампсія, загроза переривання вагітності, переносування, імунологічний конфлікт, анемія вагітних, екстрагенітальні захворювання матері) зумовлюють хронічні порушення трофічної, гормонпродукуючої і дихальної функцій плаценти; передчасне відшарування нормально розташованої плаценти; гіперплазія плаценти внаслідок інфекційно-токсичних впливів в пізні терміни. Постплацентарні фактори включають: пуповинні фактори (випадіння та здавлення петель, справжній вузол пупкового канатика, туге обвиття); вродженні аномалії розвитку серцево-судинної системи плода, порушення нервової регуляції плода.

Ятрогенні причини виникнення дистресу плода:

- стимуляція окситоцином (погіршення плацентарного кровотоку внаслідок гіпертонусу та неповного розслаблення матки після перейми);

- епідуральна анестезія (блокада симпатичної нервової системи, що може призвести до зниження матково-плацентарного кровообігу та появи пізніх децелерацій);
- положення жінки на спині.

Патогенез дистресу плода полягає в різноманітті патофізіологічних і біохімічних процесів, проте, провідна роль відводиться фетоплацентарній недостатності.

За сучасними даними, провідну роль в розвитку затримки росту плода, високого рівня перинатальної захворюваності, смертності, порушень нейропсихічного розвитку та адаптації дітей займає плацентарна дисфункція (ПД), яка сягає до 40% у структурі ускладнень вагітності [187]. Перинатальна смертність при ПД складає 10,3% у доношених і 49% у недоношених новонароджених [132].

Встановлено, що понад 50% випадків перинатальної захворюваності і смертності новонароджених є наслідком ПД, профілактика і корекція якої найбільш актуальна в період формування плаценти [15].

Гемодинамічні порушення у функціональній системі мати-плацента-плід є провідним патогенетичним механізмом порушень стану і розвитку плода при різних ускладненнях вагітності, при цьому в переважній більшості, розлади гемодинаміки характеризуються універсальністю і однотипністю змін [128].

Стабільність матково-плацентарного кровотоку при прогресуванні вагітності забезпечується за рахунок плацентарного опору крові в ході процесу інвазії трофобласту в спіральні артерії, оскільки відбувається заміщення м'язової оболонки фібриноїдом і просвіт цих судин розширюється [1].

При завершенні формування плаценти, матково-плацентарна система кровообігу перетворюється на басейн низької резистентності. Порушення процесу судинного ремоделювання може призводити до підвищеної реактивності артерій матково-плацентарної системи кровообігу на вазоконстрикторні стимули, що обумовлює недостатність адекватного кровопоста-

чання плода. Тривале зниження матково-плацентарної перфузії призводить до виснаження компенсаторних можливостей плацентарно-плодової гемодинаміки і компенсаторного перерозподілу крові плода [97, 111].

Кровотік в плаценті істотно залежить від маткового кровообігу і, отже, від стану системної материнської гемодинаміки, яка демонструє коливальні властивості, пов'язані з діяльністю нейровегетативних механізмів регуляції [110].

Згідно сучасних уявлень, патогенез дистресу плода асоціюється з активацією процесів окисної модифікації білків і ліпідів, порушенням балансу в системі вазоконстриктори – вазодилататори та іншими метаболічними розладами у фетоплацентарній системі. Зокрема, важлива роль відводиться ендотеліальній дисфункції, гомоцистеїнемії, антифосфоліпідному синдрому, порушенням згортуючої системи крові [73, 94, 98, 99, 134, 152].

Плід володіє цілою низкою компенсаторних механізмів захисту від гіпоксії, серед яких можна виділити наступні: великий хвилинний об'єм серця, що досягає 198 мл/кг (у новонародженого 85 мл/кг, у дорослої людини 70 мл/кг); висока частота серцевих скорочень (ЧСС) (150-160 ударів за хвилину); значна киснева ємність крові плода (біля 23%); фетальний гемоглобін, який становить 70% усього гемоглобіну в еритроцитах плода. Фетальний гемоглобін швидко приєднує кисень і легко віддає його тканинам (підвищена спорідненість до кисню), що при великій швидкості кровотоку забезпечує отримання тканинами плода достатньої кількості кисню в одиницю часу.

Захисним фактором від кисневої недостатності є також особливості будови серцево-судинної системи плода – три артеріовенозних шунти. Майже всі органи плода отримують змішану кров, що визначає більш повільне зниження pO_2 при гіпоксії. Плід більше, ніж новонароджений, використовує гліколіз, який забезпечується значними запасами глікогену, енергетичних і пластичних продуктів обміну в життєво важливих органах, при цьому розвивається метаболічний ацидоз, що підвищує стійкість плода до кисневого голодування.

При розвитку гіпоксії в тканинах поряд з аеробним метаболізмом запускається анаеробний або кисненезалежний механізм синтезу енергії, який спрямований на підтримку основних функцій органів плода. Кількість енергії, яка вивільняється під час анаеробного метаболізму, складає лише 5% від кількості енергії, що отримується при аеробному метаболізмі.

Під впливом дефіциту кисню на початкових стадіях гіпоксії посилюються функції мозкового і коркового шарів наднирникових залоз плода, синтез катехоламінів й інших вазоактивних речовин, які викликають тахікардію і підвищення тонузу периферичних судин, відбувається централізація і перерозподіл кровотоку: збільшується хвилинний об'єм серця, посилюється кровообіг в головному мозку, наднирниках, плаценті і знижується кровотік в легенях, нирках, кишечнику, селезінці, шкірі, що призводить до ішемії цих органів. При ішемії кишечника у плода можливі розкриття анального сфінктера і вихід меконію в навколоплідні води.

Тривала тяжка гіпоксія призводить до різкого пригнічення більшості функціональних систем плода, в першу чергу, наднирникових залоз, що супроводжується зниженням рівня кортизолу і катехоламінів в крові. Відбуваються пригнічення життєво важливих центрів плода, зменшення ЧСС, зниження артеріального тиску. Одночасно зі змінами макрогемодинаміки відбуваються виражені порушення в системі мікроциркуляції. Зниження тонузу артеріол і прекапілярів викликає розширення судин і збільшення обсягу судинного русла, що в поєднанні зі зменшенням хвилинного об'єму серця призводить до уповільнення кровотоку аж до стазу. В умовах ацидозу і зниження швидкості кровотоку підвищуються в'язкість крові, агрегаційна активність клітин крові і коагуляційний потенціал з розвитком ДВЗ-синдрому, зменшенням газообміну в тканинах плода.

Під впливом кисневої недостатності відбуваються значні зміни параметрів метаболізму, результатом чого є посилення накопичення в організмі плода недоокислених продуктів обміну, тобто, патологічний метаболічний або респіраторно-метаболічний ацидоз [202].

При тривалій і тяжкій гіпоксії плода також відбувається активація перекисного окислення ліпідів з вивільненням токсичних радикалів, які поряд з недоокисленими продуктами обміну пригнічують ферментативні реакції, знижують активність дихальних ферментів, порушують структурно-функціональні властивості клітинних мембран, підвищуючи їх проникність. Найбільш значні зміни балансу іонів калію, які виходять з клітинного простору, обумовлюючи гіперкаліємію. Гіперкаліємія спільно з гіпоксією і ацидозом грає важливу роль в гіперактивації парасимпатичної нервової системи і розвитку брадикардії у плода. Виражені зміни макро- і мікрогемодинаміки, метаболізму в тканинах життєво важливих органів плода можуть призвести до розвитку ішемії і некрозів, особливо в ЦНС і наднирниках.

Розрізняють три послідовних етапи патологічного процесу при недостатньому надходженні кисню до клітин тканин плода.

1. Гіпоксемія, яка виражається в зниженні вмісту кисню в артеріальній крові плода.

2. Гіпоксія, що зумовлена недостатністю внутрішньоклітинного кисню для реалізації аеробного метаболізму та вироблення необхідної кількості енергії.

3. Асфіксія, коли відбувається виснаження компенсаторно-приспосувальних реакцій, що призводить до значного зниження напруження кисню та збільшення парціального тиску вуглекислого газу ($p\text{CO}_2$); прогресування метаболічного ацидозу; зниження судинного тону та підвищення проникності судинної стінки; з'являються ділянки ішемії нервової тканини з некрозом. Це вже незворотні зміни, які ведуть до смерті плода.

В останні роки в патогенезі перерахованих порушень одне з основних місць відводять ендотеліальній дисфункції («ендотеліоз вагітних»). Порушення трофіки судинної стінки призводить до підвищення її проникності і виходу рідкої частини крові і формених елементів із судинного русла. Результатом цих змін стають гіповолемія, гемоконцентрація, набряк тканин, діapedезні, а іноді і масивні крововиливи в життєво важливі органи плода.

Останнім часом при вивченні патогенезу ПД і дистресу плода як її клінічного прояву велика увага приділяється впливу стресу, зокрема, при перинатальних втратах в анамнезі [19, 243, 296].

З огляду на мультифакторну природу розвитку плацентарної дисфункції (ПД), як провідної причини дистресу, необхідно відмітити, що немає універсального механізму його патогенезу, зазвичай, дистрес формується під впливом кількох факторів [24, 183, 239].

Таким чином, нами виявлена достатня кількість літературних даних, присвячених вивченню причин, механізмів розвитку та класифікації дистресу плода, що доводить актуальність даної акушерської патології. Розширення знань про етіологію та механізми розвитку дистресу може створити теоретичне підґрунтя для розробки патогенетично обґрунтованих методів прогнозування, діагностики, та акушерської тактики, термінів і заходів профілактики.

1.3 Діагностика дистресу плода

Висока частота перинатальних втрат і захворюваності новонароджених при дистресі плода свідчить про необхідність розширення науково обґрунтованої методологічної бази, яка дасть можливість своєчасно прогнозувати і діагностувати порушення у функціональній системі мати-плацента-плід, дозволить виділяти групу ризику гіпоксичних порушень плода та своєчасно вжити превентивні заходи [101, 253].

Діагностика гіпоксії плода ґрунтується на результатах безпосереднього оцінювання його стану (параметри серцевої діяльності, рухова і дихальна активність, біологічні показники), а також на вивченні його життєзабезпечення (ультразвукова структура плаценти, інтенсивність кровотоку в системі мати-плацента-плід, кількість і біохімічний склад навколоплідних вод, показники гормональної функції фетоплацентарного комплексу, стан метаболічних процесів, гемостазу тощо).

Аускультация серцебиття плода (з 20 тижнів вагітності) – найдоступніший метод оцінювання стану плода. Оцінюють частоту, ритм, звучність серцевих тонів, наявність шумів. ЧСС, що виходить за межі інтервалу 110–170 уд./хв., свідчить про дистрес плода.

Найпоширенішим методом оцінки стану плода як під час вагітності, так і під час пологів, залишається моніторинг його серцевої діяльності за допомогою кардіотокографічного дослідження (КТГ) – електронний запис серцевого ритму плода і маткових скорочень упродовж 10-15 хвилин [65].

При аналізі показників кардіотокограми оцінюють такі параметри: базальну ЧСС (БЧСС), варіабельність ЧСС (амплітуду і частоту осциляцій), що характеризує реактивність симпатичної та парасимпатичної вегетативної системи плода, наявність і тип тимчасових змін БЧСС у вигляді прискорення (акцелерація) або уповільнення (децелерація) серцевого ритму [130].

Існує два методи оцінки параметрів кардіотокограми: візуальний, коли лікар самостійно розраховує значення параметрів, та автоматизований.

Візуальний аналіз КТГ кривої проводиться з 30 тижнів вагітності та складається з двох частин: оцінки реактивності плода за даними нестресового тесту та аналізу КТГ кривої з використанням різних оцінюючих бальних шкал.

Інтегральне оцінювання стану плода в балах проводять за шкалою W. Fisher (1976): сумарна оцінка 8–10 балів – норма (гіпоксія відсутня); 5–7 балів – легкий ступінь гіпоксії; 4 бали і менше – тяжкий ступінь гіпоксії плода (дистрес).

Проте, цей метод разом з високою чутливістю (більше 80%) характеризується низькою специфічністю – 25-50% [8], тобто, нормальна КТГ зазвичай відповідає нормальному стану плода, в той час як сумнівна КТГ не обов'язково еквівалентна дистресу плода, тобто, спостерігається висока частота хибнопозитивних заключень [154, 229, 272].

В даний час рекомендовано використовувати для інтерпретації не шкалу W. Fisher, а Міжнародну класифікацію типів КТГ під час пологів (FIGO, 1987) [71].

Оцінка суттєво залежить від кваліфікації спеціаліста та часто є суб'єктивною. Хоча застосування комп'ютерного аналізу дозволило частково вирішити цю проблему, все ж таки відсоток досліджень, що важко інтерпретувати та частка хибнонегативних заключень залишається значною, що і призводить до необґрунтованих оперативних втручань [257].

На сьогоднішній день більш доцільним та сучасним методом аналізу КТГ є автоматизований, за критеріями DAWES/REDMAN, який дозволяє оцінювати функціональний стан плода з 24-26 тижнів вагітності [314]. Розробниками встановлена прямо пропорційна залежність між значенням короткої варіабельності (short-term variation – STV) та кислотно-лужним станом крові з судин пуповини плода: значення STV більше 4,0 свідчить про відсутність ознак ацидемії плода; від 3,5 до 4,0 – про початкові ознаки ацидемії, порушення МППК I ступеня, функціональні зміни в плаценті; від 3,0 до 3,5 – ацидоз, порушення матково-плацентарно-плодового кровотоку (МППК) I-II ступеня, органічні зміни в плаценті; від 2,5 до 3,0 – тяжкий ступінь ацидозу та гіпоксії; менше 2,5 – загроза антенатальної загибелі плода. Використання фетальних моніторів з автоматичним аналізом параметрів кардіотокограми дозволяє підвищити точність діагностики стану плода до 88,1% (специфічність – 89,0%, чутливість – 86,3%).

Для оцінки стану плода широко застосовується також біофізичний профіль плода (БПП) [65] – оцінка БПП – це сумарний результат двох способів моніторингу фетоплацентарної системи: ультразвукового (УЗ) і кардіотокографічного (КТГ). УЗ-моніторинг включає оцінку обсягу навколлопідної рідини, а також кількох типів рухової активності (генералізованих рухів тіла, дихальних рухів, м'язового тону) плода.

До методики вивчення БПП включений єдиний критерій КТГ – результат нестресового тесту (НСТ). Для нормального (реактивного) НСТ характерна наявність акцелерацій серцевих скорочень у відповідь на власні рухи плода за рахунок нормального міокардіального рефлексу. Якщо фізіологічні акцелерації відсутні, ритм ЧСС стає монотонним (ареактивний НСТ).

Бальна оцінка НСТ заснована на підрахунку кількості акцелерацій за стандартний час спостереження (20 хвилин). Класичні методики оцінки БПП засновані на використанні шкал F.A. Manning та співавторів (1987) [285] або A.M. Vintzileos та співавторів (1987) [329], які розрізняються кількістю параметрів і бальними інтерпретаціями.

Широко використовується модифікований БПП – комбінація тільки даних НСТ і індексу амніотичної рідини. Цим критеріям властива максимальна об'єктивність, вони не вимагають великих витрат часу. Було показано, що класичний і модифікований тести БПП мають однакові хибно-негативні прогностичні показники смертності [252].

Найбільшу ефективність метод оцінки БПП демонструє в діагностиці вираженого страждання плода – дистресу. У той же час в діагностиці ранніх і проміжних стадій порушення стану плода (при високому ризику дистресу) клінічне застосування методу обмежене його невисокою чутливістю і специфічністю [259], тоді як роль доплерографії артерії пуповини в зниженні перинатальної смертності при високому перинатальному ризику має рівень доказовості А [321]. Впровадження методів доплерографічних досліджень фетоплацентарної системи потіснила позиції БПП в клінічній акушерській практиці, оскільки достовірні зміни БПП маніфестують пізніше (через 48-72 години), ніж результати доплерографії [174, 299].

Допплерографія – неінвазивна ультразвукова методика, яка дозволяє оцінити параметри кровотоку [174, 294]. Допплерографія стала рутинним методом клінічного спостереження за вагітними. Дослідження кровообігу плода має високу діагностичну цінність, оскільки дозволяє швидко і неінвазивно оцінити його функціональний стан, підібрати оптимальну тактику ведення пацієнтки, визначитися з оптимальними термінами і методами розродження.

Сучасна оцінка гемодинаміки під час вагітності здійснюється за показниками резистентності маткових артерій, артерій пуповини, венозної протоки, аорти плода, середньої мозкової артерії (СМА).

Аналіз церебрального кровотоку плода є важливим додатковим критерієм в діагностиці внутрішньоутробної гіпоксії, проте, в даний час питання його комплексної оцінки до кінця не вивчені [97].

Для точної оцінки кровообігу в системі мати-плацента-плід використовується класифікація порушень матково-плацентарного кровотоку (МПК) і плодово-плацентарного кровотоку (ППК) [6, 139, 143]:

I ступінь:

А – порушення МПК (маткові артерії) при збереженні ППК (артерія пуповини);

Б – порушення ППК при збереженому МПК.

II ступінь: порушення МПК і ППК, що не досягає критичних значень (збережений діастолічний кровотік).

III ступінь: критичне порушення ППК («нульовий» або ретроградний діастолічний кровотік при збереженому або порушеному МПК).

Оптимальним терміном проведення доплерометрії є, на думку більшості дослідників, час проведення скринінгового УЗД в 19-21 тижні вагітності. Останнім часом з'явилися публікації про доцільність вивчення параметрів кровотоку в групі високого ризику з I триместру гестації [141, 172].

Застосування доплерометрії в поєднанні з КТГ дозволяє підвищити точність оцінки стану плода.

Н.В. Протопопова та співавтори (2012) повідомляють, що використання КТГ і доплерометрії судин пуповини дозволяє забезпечити діагностику початкових ознак гіпоксії плода, прогнозувати результат вагітності і пологів [165].

При гіпоксії плода розвивається ішемія міокарда, яку можна діагностувати за допомогою біохімічних маркерів у крові пуповини або амніотичній рідині, таких як тропонін [295] та натрій-уретичний пептид [264].

На сьогодні, враховуючи недосконалість загальноприйнятих методик оцінки стану плода (КТГ, БПП, УЗД, доплерографія), багато авторів пропонують нові підходи та технологічні рішення виявлення гіпоксії плода.

Н.А. Уракова і М.Ю. Гаускнехт (2012) запропонували оцінювати стійкість плода до гіпоксії шляхом ехографічної реєстрації часу від початку апное вагітної до початку дихальної екскурсії легень плода (час менше 15 с вказує на зниження стійкості плода до гіпоксії, що підвищує ризик ішемічних ушкоджень мозку під час пологів природнім шляхом [195]. Описано також метод, заснований на оцінці кривих швидкостей кровотоку в СМА плода при проведенні проби з апное вагітної [121].

Відомий спосіб діагностики хронічної гіпоксії плода шляхом аналізу варіабельності серцевого ритму вагітної [155] або плода [71], добового ритмостазу плода з визначенням показників КТГ, ритмометрії рівня естріолу, прогестерону та їх співвідношення [185], визначення кислотно-основного стану пуповинної крові при кордоцентезі й амніотичної рідини при амніоцентезі; оцінки навколоплідних вод при амніоскопії [6].

Для доповнення КТГ моніторингу в пологах були запропоновані додаткові методики: фетальна пульсоксиметрія, фетальна електрокардіографія з аналізом STV-сегмента або P–R-інтервалу, віброакустична стимуляція, інфрачервона спектроскопія (вимірювання рівня кисню в крові плода). Проте, їх інформативність недостатня, тому вони не набули широкого поширення в практиці. При сумнівних даних КТГ під час пологів застосовують дослідження рівня рН крові, отриманої зі шкіри передлеглої голівки [229]. Хоча метод теоретично вважався «золотим стандартом», він не набув поширення в практичному акушерстві внаслідок труднощів виконання, протипоказів, можливості ускладнень. Деякі автори більш перспективним вважають визначення рівня лактату в крові, отриманій зі шкіри голівки плода під час пологів: метод потребує отримання меншого об'єму крові, що спрощує проведення, зменшує тривалість процедури і можливість ускладнень. Крім того, лактат більш чутливий та специфічний маркер розвитку метаболічного ацидозу плода, ніж рН-метрія [154].

Недоліками представлених методів діагностики гіпоксії плода є низька ефективність на ранніх стадіях захворювання внаслідок компенсаторних

можливостей організму плода і недостатня інформативність досліджень показників без урахування динаміки. Велика частина представлених методів інвазивні, вимагають відповідного обладнання і кваліфікації дослідника, а значить, не завжди можуть знайти широке практичне використання. Різні методи діагностики відрізняються між собою за характером, цінністю та достовірністю результатів, доступністю, тривалістю обстеження, інвазивністю. Інформативність більшості методів не доведена з позицій доказової медицини, тому пошук нових високоінформативних методів діагностики дистресу плода є важливим і актуальним.

1.4 Сучасні підходи до прогнозування дистресу плода

Незважаючи на досягнення в діагностиці та лікуванні багатьох гестаційних ускладнень, тільки у 20-30% новонароджених своєчасне розпочате лікування постгіпоксичних змін ЦНС гарантує повне одужання, а терапія дистресу плода після встановлення діагнозу в силу глибоких патоморфологічних змін неефективна. В результаті захворюваність і смертність таких дітей неухильно зростає [106, 265], тому прогнозування і можливість попередження, а не діагностика вже порушеного стану плода, є резервом для зниження перинатальної захворюваності і смертності [124, 172], що підтверджує актуальність наукових досліджень у даному напрямку.

В літературі зустрічається безліч робіт, присвячених прогнозуванню хронічної гіпоксії плода, заснованому на оцінці стану системи мати-плацента плід, таким як УЗД, доплерометрія, КТГ, дослідження фетоплацентарних гормонів і білків; впроваджені окремі імунологічні, біохімічні, гемостазіологічні і функціональні маркери [24, 66, 130, 172, 183].

Однак, прогностична значимість більшості з цих методик недостатня за стандартами доказової медицини, вони не мають комплексного патогенетично обґрунтованого підходу. У зв'язку з цим пошук нових методів своєчасного прогнозування і доклінічного виявлення гіпоксії плода продовжує залишатися пріоритетним напрямком акушерства та перинатології.

Становлять інтерес методи, що дозволяють визначати рівень місцевих і гуморальних регуляторів – пептидних та стероїдних гормонів, а також білків, специфічних для вагітності, для прогнозування і діагностики порушеного стану фетоплацентарного комплексу і плода (плацентарний лактоген – ПЛ, хоріонічний гонадотропін – ХГ, асоційований з вагітністю протеїн-А плазми – pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A), некон'югований естріол – НЕ, прогестерон – П, кортизол, альфа- фетопротеїн, плацентарний α 1-мікроглобулін – ПАМГ, плацентарна лужна фосфатаза – ПЛФ) у вагітних групи ризику по перинатальній патології з ранніх термінів і в динаміці [175, 190, 235, 237].

Проводилась оцінка предикторної значущості показників цитокінів, факторів росту, маркерів пошкодження судинного ендотелію, вазоактивних регуляторів, маркерів «оксидативного стресу» в розвитку порушень гемодинаміки фетоплацентарного комплексу і формуванні ПД [66, 193, 201, 279, 338]. Встановлено, що в I триместрі вагітності, яка в подальшому ускладнилася ПД, значно знижена продукція факторів, що регулюють ріст трофобласту (фактор росту плаценти – ФРП, фактор росту фібробластів), збільшені рівні прозапальних цитокінів (інтерлейкін-6 – ІЛ-6, інтерлейкін-8 – ІЛ-8, фактор некрозу пухлин – ФНП), зокрема, інгібіторів ангиогенезу (трансформуючий фактор росту- β 1). Крім того, відзначено, що визначення відносного вмісту лімфоцитів з фенотипом CD3 + CD16 + 56 +, рівня C3-компонента комплементу і розчинного рецептора ФНП в крові вагітних з подальшим обчисленням прогностичного індексу, що відображає стан клітинної і гуморальної ланок імунної системи вагітної, має високу предикторну значимість для прогнозування ПД. Згідно з останніми даними, порушення співвідношення модуляторів судинного тону, виявлені в I триместрі вагітності, повинні розцінюватися як прогностичний фактор розвитку ПД [66, 235]. Патогенетична основа закладена в дисбалансі вазоконстрикторів і вазодилаторів, що формує прозапальний і протромбогенний потенціал ендотелію і може стати причиною алоімунного відторгнення в ранні

терміни вагітності, а при пролонгації вагітності обумовлює формування морфологічного субстрату ПД. Так само у жінок, вагітність яких згодом ускладнилася ПД, виявлено підвищений рівень антифосфоліпідних антитіл, дисбаланс факторів росту, що ще раз підкреслює роль іммуноопосередкованої ендотеліальної дисфункції. Саме комплекс цих маркерів з ранніх термінів вагітності має високу предикторну значимість і пропонується як модель прогнозування гестаційних ускладнень

Останні десятиліття відзначаються підвищеним інтересом дослідників до генетичної обумовленості патології вагітності. В основі патогенезу акушерських ускладнень більшість авторів виділяють плацентарну дисфункцію, клінічні прояви якої певною мірою визначаються генетичним кодом і характером екзогенних і ендогенних впливів [209].

Найбільша кількість досліджень присвячена пошуку генетичних маркерів, з якими може асоціюватися прееклампсія: ген метилентетрагідрофолат-редуктази (MTHFR), його варіант MTHFR C677T, ангіотензиноген (AGT), AGT-M235T (генотип M – метіонін 235 і T – треонін 235), ангіотензинперетворюючого ферменту (ACE), ACE I/D (інсерційно-делеційний поліморфізм ACE), ген протромбіну, NO-синтази, мутація V фактора Лейдена, дефіцит протеїну C, S й ін. [80, 119]. Поліморфізм генів NO-синтази пов'язаний з різною акушерською патологією, в основі якої лежать зміни судинного тону (прееклампсія, плацентарна недостатність, гіпоксія плода) [115].

Т.Б. Третьякова та співавтори [189], вивчаючи міжгенну взаємодію генів-маркерів тромбофілії, порушень обміну гомоцистеїну та регуляторів артеріального тиску у жінок з обтяженим акушерським анамнезом, наголошує на тому, що окремі генетичні варіанти мають досить низький внесок в формування патологічного фенотипу, тому слід шукати поєднання генетичних варіантів і аналізувати міжгенні й ген-середовищні взаємодії, які відіграють роль у формуванні певної патології.

Останні роки характеризуються підвищеним інтересом до так званих мікроРНК. Раніше вважалося, що зв'язок між матір'ю і плодом забезпечують

гормони і фактори росту, розчинні в крові або пов'язані білковими носіями і служать в якості паракринних або ендокринних сигналів, які контролюють здорову вагітність. Тепер зрозуміло, що нуклеїнові кислоти, і, особливо, малі РНК-молекули, циркулюють між тканинами і впливають на них на клітинному рівні [225]. МікроРНК здатні регулювати експресію сотень матричних РНК (мРНК) мішеней одночасно, тим самим контролюють безліч клітинних функцій, зокрема, проліферацію клітин, розвиток і диференціювання стовбурових клітин, ангиогенез, регуляцію клітинного циклу, метаболізм і апоптоз клітини. У зв'язку з цим рівень експресії мікроРНК може бути індикатором змін плаценти під час вагітності в залежності від терміну гестації і розвитку ворсинчастого дерева [144]. Дані літератури свідчать про те, що дерегуляція мікроРНК може мати відношення до патогенезу різних акушерських ускладнень, однак, точні методичні підходи до діагностики і прогнозування окремих ускладнень вагітності з використанням мікроРНК вимагають подальшого вивчення [251, 256, 262, 290, 304, 336].

Група дослідників з Австралії виділила в материнській крові мРНК, індуковані гіпоксією (miR 210, miR 21, miR 424, miR 199a, miR 20b і miR 373), рівень яких корелює зі ступенем гіпоксії плода, підтвердженим доплеро-метричними дослідженнями та визначенням рівня лактату з пуповинної крові, що може стати новим неінвазивним тестом для діагностики дистресу плода [333, 334].

У дослідженнях U.D. Anderson та співавторів [234] показана роль фетального гемоглобіну (HbF), як маркера альтерації плацентарної мембрани, а його підвищення в крові вагітної при одночасному збільшенні судинного опору в маткових артеріях, що фіксується при проведенні доплерометрії, в I триместрі гестації. Саме підвищення HbF в крові матері характеризують проникність плаценти, і може бути прийнято для прогнозування ПД і порушеного стану плода [163].

У роботах [183, 186] показана перспективність використання предикторних індексів (PI), що відображають стан основних систем, що беруть

участь у формуванні фетоплацентарного комплексу, як критеріїв прогнозу та діагностики ПД.

Моніторинг серцевої діяльності плода значно розширює можливості ante- та інтранатальної діагностики його стану [145]. Останнім часом запропоновано велику кількість методів оцінки стану плода, а також проводиться їх порівняння, що обумовлено мультифакторністю етіології дисфункції плаценти [130, 177, 205, 292].

Особливості взаємозв'язку плода з материнським організмом обумовлені формуванням єдиної системи мати-плацента-плід. Саме тому перспективним методом дослідження таких взаємин може стати кардіоінтервалографія (КІГ), яка дозволяє провести синхронну реєстрацію та оцінку стану функціональних систем матері і плода. Про високу ймовірність таких взаємозв'язків свідчать дослідження, проведені в цьому напрямку [70, 83, 127, 327].

Досліджуючи варіабельність серцевого ритму матері і плода в реальному масштабі часу, можна отримати інформацію про стан енергозабезпечення, гуморальної і нейровегетативної регуляції, їх зміни при стресових та інших станах, про адаптаційні можливості і резерви системи мати-плацента-плід [198, 199, 200].

Таким чином, аналіз літературних даних показав, що спроби прогнозування та ранньої діагностики гіпоксії плода проводилися неодноразово. Розроблено і впроваджено окремі маркери, які за кілька тижнів або місяців передують клінічним проявам ПД. Однак, не розроблений комплексний підхід до своєчасного виявлення ознак дестабілізації гомеостазу та прогнозування клінічних варіантів порушеного стану плода у вагітних групи високого ризику. Саме єдиний стандартизований багатокomпонентний підхід до прогнозування і діагностики клінічних варіантів порушеного стану плода з відповідною акушерською тактикою є основним резервом в зниженні рівня перинатальних втрат, дозволить вплинути на здоров'я і життя майбутньої дитини.

1.5 Лікування та профілактика дистресу плода

Лікування дистресу плода, діагностованого до 30 тижнів вагітності, передбачає лікування супутніх захворювань у жінки та усунення факторів, які призвели до страждання плода [170, 219].

Медикаментозне лікування повинно бути спрямоване на покращання матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровообігу, інтенсифікацію газообміну, корекцію реологічних властивостей крові, ліквідацію гіповолемії, гіпопротеїнемії, посилення антиоксидантного захисту, оптимізацію метаболічних та обмінних процесів, усунення ендотеліальної дисфункції.

Після 30 тижнів вагітності найбільш ефективним і виправданим методом лікування дистресу плода є своєчасне оперативне розродження (рівень доказовості А).

Розродження через природні пологові шляхи можна проводити (під кардіомоніторним контролем за станом плода) при нормальному або сповільненому кровотоці в артеріях пуповини за відсутності дистресу плода. Показання до екстреного розродження шляхом кесаревого розтину в терміні після 30 тижнів вагітності – критичні зміни кровотоку в артеріях пуповини (нульовий і реверсний), гострий дистрес плода (патологічні брадикардія і децелерації ЧСС) незалежно від типу кровотоку в артеріях пуповини під час вагітності, патологічний БПП (оцінка 4 бали і нижче) за відсутності біологічної зрілості шийки матки.

Показаннями до екстреного розродження є досягнення хоча б одним показником КТГ рівня, який свідчить про дистрес плода, що підтверджено записом на плівці. Про несприятливий прогноз свідчать також уповільнення серцевого ритму плода на піку децелерації нижче 70 за 1 хв. незалежно від вигляду й амплітуди децелерації відносно БЧСС, перехід пізніх або варіабельних децелерацій у стійку брадикардію. Наявність густого меконію в амніотичній рідині в поєднанні з патологічними змінами серцевого ритму плода при головному передлежанні плода вимагають термінового розродження.

Дистрес плода часто потребує негайного розродження через природні пологові шляхи чи шляхом кесарева розтину. Проте, щоб виграти час, необхідний для підготовки до операції, слід провести внутрішньоутробну «інтенсивну терапію».

Так, дистрес плода можна звести до мінімуму, посиливши матковий кровотік шляхом:

- зміни положення жінки – всі пацієнтки з підозрою чи дистресом плода повинні лежати на боку для уникнення синдрому нижньої порожнистої вени;

- інфузійної терапії для компенсації зменшення ОЦК – при явних ознаках дистресу необхідна внутрішньовенна інфузія рідини, якщо інфузію вже проводять, то необхідне її посилення; при пізніх децелераціях іноді корисна інфузія лактатвмісних розчинів;

- релаксації матки – припинення введення будь-яких утеротоніків, при вираженому гіпертонусі матки вводять спазмолітики чи проводять токоліз за допомогою гексапренапіну.

Для покращення матково-плацентарного кровообігу: зміна положення жінки – з боку на бік чи в положенні Тренделенбурга або навіть в колінно-ліктвовому положенні – дане положення є дуже ефективним при випадінні петель пупкового канатика та здавлюванні їх голівкою плода. Зміна положення на колінно-ліктвоє чи колінно-грудне покращує серцебиття плода та дає час на підготовку до кесарева розтину.

Покращення оксигенації плода – збільшення концентрації кисню у вдихуваному вагітною повітрі призводить до незначного збільшення pO_2 у плода. Хоча pO_2 плода збільшується незначно, вміст кисню може сильно підвищитись завдяки високій спорідненості НЬF плода до кисню.

Оскільки специфічної профілактики дистресу плода не існує, вона полягає у своєчасній оцінці факторів ризику, змін стану фетоплацентарного комплексу та відповідній його корекції, профілактиці ПД, як провідної причини розвитку дистресу плода.

1.6 Роль стресу, порушень вегетативно-нервової та гуморальної регуляції у патогенезі акушерських ускладнень

Патогенний вплив психоемоційного напруження зумовлений, насамперед, порушенням регуляції центральних і периферичних систем гомеостазу. При поглибленні психоемоційних порушень в результаті перенапруги відбувається зрив адаптаційних процесів, який супроводжується пригніченням вегетативних ефекторних систем [82, 104]. Спостерігається зміна ряду вегетативних реакцій, що є важливим патогенетичним фактором гестаційних ускладнень [135, 136, 216].

Реакції судин плаценти на різноманітні стимули нервового і гуморального характеру є ключовими для перебігу і наслідків вагітності. Якщо стресовий вплив надзвичайно інтенсивний або надмірно тривалий, адаптаційний синдром через короткочасну стадію резистентності переходить в стадію виснаження, що призводить до патологічних змін адаптаційних систем організму [13, 109].

Усі вищезгадані фактори обумовлюють порушення оксигенації або швидкості материнського кровотоку в міжворсинчастому просторі, гемоциркуляторні розлади матково-плацентарно-плодового кровообігу, порушення газообміну, зміни активності дихальних ферментів, зниження біосинтетичних і трофічних процесів, які, в подальшому, клінічно проявляються дистресом плода. Необхідними умовами для нормального перебігу вагітності є адаптація основних фізіологічних функцій організму вагітної до змін внутрішнього і зовнішнього середовища. Важливу роль в здійсненні цих процесів відіграє гравідарний гомеостаз і регуляторно-адаптаційні механізми його реалізації. Формування і підтримка гравідарного гомеостазу відбувається шляхом збалансованої взаємодії різних систем, провідна роль при цьому належить нервовій, гормональній і серцево-судинній системі матері [199].

Одним з важливих критеріїв, що характеризують процеси адаптації, є вегетативні зміни, оскільки саме вегетативна нервова система (ВНС) виступає

основним регуляторним механізмом, що впливає на функціональний стан органів та систем і адаптує їх до діяльності всього організму та умов навколишнього середовища [218]. ВНС відіграє важливу роль у створенні оптимальних умов для прогресування вагітності і нормального перебігу пологів. Саме завдяки їй підтримуються на оптимальному рівні фізіологічні та біохімічні параметри, ритм роботи серцево-судинної, дихальної та інших систем жіночого організму під час вагітності та пологів [4, 26].

Регуляція будь-якого функціонального процесу в організмі людини передбачає участь надсегментарних структур ВНС в забезпеченні пристосувальної поведінки організму у відповідь на виклики середовища [28]. Саме завдяки ВНС підтримуються на оптимальному рівні фізіологічні та біохімічні параметри, ритм роботи серцево-судинної, дихальної та інших систем жіночого організму під час вагітності та пологів [76, 142].

Регуляція серцевої діяльності відбувається за рефлекторним принципом. Рефлекторний вплив на міокард здійснюються через довгастий та спинний мозок і на рівні внутрішньосерцевої нервової системи (автономних гангліїв серця). Цей рівень за сучасними уявленнями є сегментарним рівнем організації ВНС, який знаходиться під контролем вищих відділів ЦНС, тобто, надсегментарного рівня регуляції [123].

Надсегментарний рівень регуляції здійснюється наступним чином. Еферентні нерви серця є частиною сегментарного рівня ВНС, який, в свою чергу, отримує сигнали з верхніх структур головного мозку (ретикулярної формації, гіпоталамуса, підкіркових структур, древньої, старої і нової кори великих півкуль) – надсегментарних вегетативних структур.

Функціональна система регуляції кровообігу є багатоконтурною, ієрархічно організованою системою, в якій домінуюча роль окремих ланок визначається поточними потребами організму. Найбільш проста двоконтурна модель регуляції серцевого ритму може бути представлена у вигляді двох взаємопов'язаних рівнів (контурів): центрального і автономного з прямим і зворотним зв'язком (рис. 1.1).

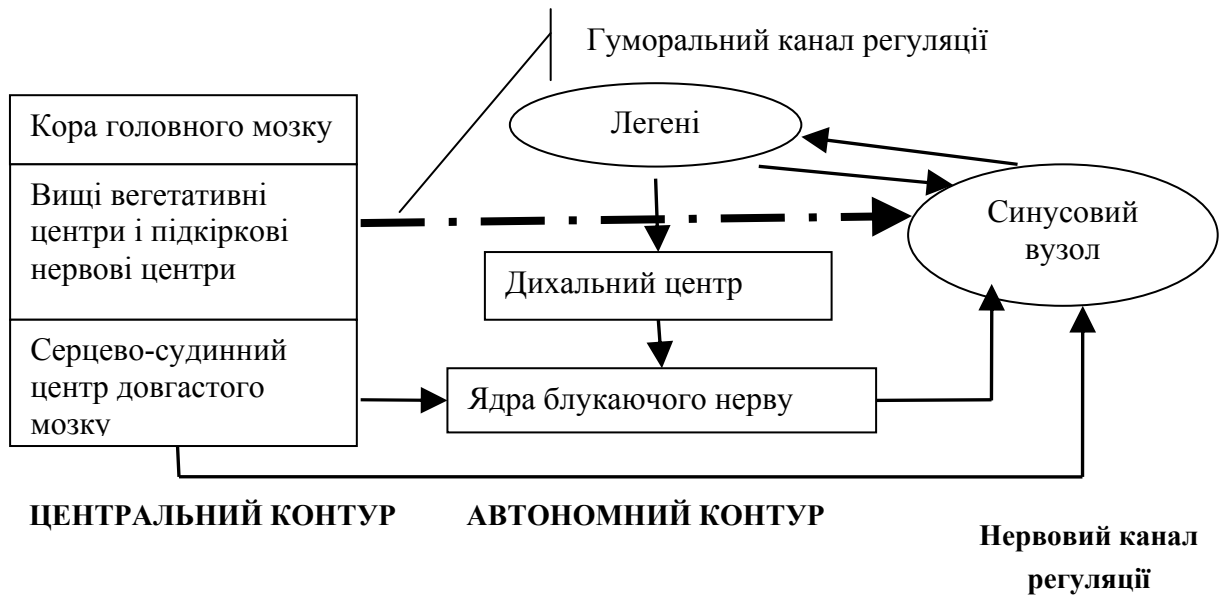


Рисунок 1.1 – Схема двоконтурної моделі регуляції серцевого ритму [18].

Робочими структурами автономного контуру регуляції є синусовий вузол, блукаючі нерви і їх ядра в довгастому мозку (контур парасимпатичної регуляції) [16].

Центральна регуляція кровообігу – це дуже складна багаторівнева система нейрогуморальної регуляції фізіологічних функцій від підкіркових центрів довгастого мозку до гіпоталамо-гіпофізарного рівня вегетативної регуляції і кори головного мозку. Структуру центрального контуру можна схематично представити як трьохрівневу систему. Цим рівням відповідають не стільки анатомо-морфологічні структури мозку, скільки певні функціональні системи або рівні регуляції:

1-й рівень забезпечує організацію взаємодії організму з зовнішнім середовищем (адаптація). До нього належить ЦНС, включаючи коркові механізми регуляції, яка координує функціональну діяльність усіх систем організму відповідно до впливів факторів зовнішнього середовища;

2-й рівень забезпечує рівновагу різних систем організму між собою (міжсистемний гомеостаз). Основну роль в цьому рівні відіграють вищі вегетативні центри (зокрема, гіпоталамо-гіпофізарна система), що забезпечують гормонально-вегетативний гомеостаз;

3-й рівень забезпечує внутрішньосистемний гомеостаз, зокрема, в кардіореспіраторній системі. Тут провідну роль відіграють підкіркові нервові центри, зокрема, вазомоторний центр як частина підкоркового серцево-судинного центру, який має стимулюючу і гальмівну дію на серце через волокна симпатичних нервів [18].

Сегментарний рівень регуляції роботи серця полягає в наступному. Парасимпатичні еферентні волокна проходять до серця з ЦНС у складі блукаючих нервів. Парасимпатичні шляхи за своєю природою є холінергічними. Передача сигналу з пре- на постгангліонарний нейрон у внутрішньо-органичних вузлах відбувається за допомогою ацетилхоліну (АХ) і Н-холіно-рецепторів (Н-ХР). Постгангліонарні нейрони також виробляють в якості медіатора АХ, який передає сигнали на робочі клітини (кардіоміоцити) через М-ХР різних підтипів.

Симпатична іннервація серця здійснюється аксонами симпатичних нейронів, тіла яких лежать в екстракардіальних вузлах – зірчастих і середніх шийних гангліях, які перебувають у верхній частині (сегменти С8 – Th9) паравертебральних симпатичних стовбурів. Більшість нейронів симпатичних вузлів є норадренергічними, виділяючи зі своїх закінчень в якості медіатора норадреналін.

Постгангліонарні симпатичні волокна йдуть у складі вентральних гілок від зірчастих гангліїв, потім утворюють серцеві нерви, що йдуть паралельно блукаючим нервам до серця в складі вагосимпатичних стовбурів. Симпатичні еферентні волокна розгалужуються переважно в області вузлів автоматії серця, а також в міокарді передсердь і шлуночків, густо обплітають коронарні судини всіх калібрів, здійснюючи постійний еферентний контроль стану судин коронарного басейну.

Інтракардіальна нервова система становить собою мережу нервових вузлів і волокон, що охоплює весь міокард. В її складі є як великі вузли (в ділянці синоатріального і атріовентрикулярного вузлів автоматії серця), так і більш дрібні. Нейрони внутрішньосерцевих вузлів мають багато

відростків, їх аксони закінчуються в міжклітинному просторі міокарда у вигляді варикозних розширень. Аферентні нейрони утворюють в міокарді і стінках коронарних судин рецепторні закінчення, їх аксони йдуть в інтрамуральні вузли або в симпатичні паравертебральні ганглії [218].

У стані спокою переважає вагусна регуляція, а стресова ситуація призводить до активації симпатичної нервової системи, активує енергетичні процеси. Ці механізми є енерговитратними, тому не можуть тривалий час діяти без негативних наслідків. У зв'язку з цим вегетативні зміни можуть розглядатися як критерій стресової ситуації організму [218].

Переважання симпатичного відділу ВНС у вагітних супроводжується ускладненим перебігом вагітності. Підвищення активності симпатичного відділу ВНС є результатом справжнього підвищення активності вищих симпатичних центрів під впливом зміни продукції різних гормонів під час вагітності, а також є наслідком збільшення ефективності адренергічних впливів на серце [93, 203, 278].

В останні роки відбулося зростання соматичної захворюваності серед жінок репродуктивного віку, істотно змінилася її структура з переважанням патології щитовидної залози і соматоформної вегетативної дисфункції [142]. Частота соматоформної вегетативної дисфункції у вагітних збільшилася більш, ніж в 3 рази, і становить майже 20% у структурі екстрагенітальної патології [115].

Соматоформна вегетативна дисфункція, яка, на перший погляд, не викликає серйозних змін в організмі, під час вагітності стає причиною багатьох ускладнень через порушення регуляції судинного тону, зрив компенсаторно-приспосувальних механізмів і розвиток гіпоксії [147].

В умовах адаптації до вагітності найбільш яскраво проявляється єдність нервової і гуморальної регуляції, контрольоване симпато-адреналовою системою (САС), яка забезпечує організм жінки енергетичними ресурсами в умовах змін внутрішнього і зовнішнього середовища [31]. Саме САС відповідає за каскад метаболічних і гемодинамічних змін під час вагітності [4].

Фізіологічні і патологічні зміни гемодинаміки в організмі матері мають значний вплив на перебіг вагітності і розвиток плода. Перебудова гемодинамічної системи організму матері при вагітності викликана формуванням третього кола кровообігу і інтенсифікацією кровотоку в судинній системі матки. Зміни матково-плацентарного кровотоку обумовлені цілим рядом факторів: дією гормонів, коливанням внутрішньосудинного тиску, об'єму циркулюючої крові, серцевого викиду, загального периферичного опору судин [196].

Причини порушення кровотоку в маткових артеріях взаємопов'язані з розладами серцево-судинної системи матері [131, 197], яка є універсальним індикатором компенсаторно-приспосувальних реакцій організму [168].

З огляду на напруження механізмів адаптації організму матері під час вагітності та наявність факторів, що негативно впливають на її перебіг, формуються ускладнення вагітності та пологів, які супроводжуються дезадаптацією в системі мати-плацента-плід і, як наслідок, порушенням функціонального стану і розвитку плода [275].

Гуморальна регуляція продовжує і доповнює ефекти нервової регуляції, контролюється САС, яка відповідає за каскад метаболічних і гемодинамічних змін в процесі гестації. Норадренергічній системі належить участь в підтримці структурно-функціональної цілісності мікроциркуляторного русла системи мати-плацента-плід [4]. Кортизол регулює плодово-плацентарний кровотік, готує нервову систему матері до майбутнього материнства [160, 320]. Ці ендокринні зміни мають значення для дозрівання плода, але високі концентрації кортикостероїдів адаптивно-метаболічної дії мають негативний вплив на гестаційний гомеостаз і перинатальні наслідки [309].

При підвищенні вмісту стресових гормонів змінюється секреція гормонів вагітності – ХГ, ПЛ, П, естрогенів [81, 88]. Рівень стероїдних і плацентарних гормонів достовірно відображає синтетичні можливості хоріального епітелію, функцію наднирникових залоз матері і плода в умовах порушеного фетоплацентарного кровотоку і МПК [168].

ХГ, що продукується клітинами синцитіотрофобласту, має вазодилатуючий ефект на периферичні судини [4], а П сприяє зниженню артеріального тиску. Вираженість децидуальних змін ендометрію залежить від вмісту естрогенів, контроль за проліферативною активністю трофобласту належить П, ПЛ забезпечує підтримку інвазії трофобласту і формування плаценти [64].

Гормональні зміни під час фізіологічної вагітності сприяють прогресуючому зниженню резистентності периферичних судин, зокрема, маткових [4]. Визначення секреції цих гормонів в I триместрі є важливим для оцінки процесу плацентации і прогнозування ускладнень гестаційного процесу.

Активність ВНС тісно пов'язана з психоемоційним станом вагітної. Нервово-психічне напруження може переходити у хронічну форму з поступовим зниженням життєвого тону, розвитком вегетативних розладів. Під впливом тривалого хронічного стресу адаптаційні резерви жіночого організму поступово виснажуються, і виникає ряд захворювань спочатку функціонального, а потім і органічного характеру.

Під впливом стресорів різної природи спочатку відбувається збудження гіпоталамо-гіпофізарної ланки ендокринної регуляції з відповідними біохімічними і клінічними проявами. За даними досліджень, характерні дизритмічні зміни біоелектричної активності мозку, підвищення функції наднирникових залоз, «викид» гонадотропінів. Стрес підсилює роботу коркового шару наднирникових залоз, що призводить до підвищення вмісту адреналіну і норадреналіну в корі головного мозку і крові. Різні стресові ситуації посилюють виділення адренкортикотропного гормону (АКТГ) гіпофізом. Кортизол, секреція якого під дією АКТГ різко збільшується, впливає на обмін речовин, імунну систему, настрій, а також (за механізмом негативного зворотного зв'язку) на секрецію АКТГ. Хронічна активація кортико-адреналової осі в умовах повторних стресів може запустити процес «руйнівної регуляції» [38].

Вагітність, як фактор додаткового навантаження на організм жінки, призводить до значного напруження гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи [11].

Активація нейрогормонів в системі мати-плацента-плід, які змінюють характер матково-плацентарного кровообігу, підвищує ризик розвитку ускладнень вагітності [12].

Нейрогормонам, як основним нейротрансмітерам, належить одна з основних ролей у координації пристосувальних механізмів в материнському і плодовому організмі, спрямованих на створення оптимальних умов для росту і розвитку плода [86].

Мелатонін, наприклад, бере участь в забезпеченні нормального перебігу вагітності, починаючи з впливу на якість статевих клітин і закінчуючи пологамі. Його концентрація поступово збільшується після 24 тижнів гестації і значно зростає після 32 тижнів. Мелатонінові рецептори широко розповсюджені в ембріона і плода. Існують переконливі докази, що мелатонін чинить нейропротекторний і позитивний вплив на результат вагітності [330].

Глюкокортикоїди визначають рівень адаптаційних реакцій, які розвиваються в організмі матері і плода і відіграють важливу роль в антенатальному розвитку останнього [293]. Кортикотропний рилізінг-гормон та його «наступник» кортизол пригнічують імунну систему матері, запобігаючи розвитку «реакції відторгнення чужорідного тіла» [283], регулюють плодово-плацентарний кровообіг [287].

Активне виділення кортизолу грає роль в розвитку мозку і дозріванні легень плода [282]. Кортизол також готує нервову систему матері до майбутнього материнства [320].

Адреналін при вагітності необхідний для вироблення енергії та інтенсифікації анаболічних процесів. Він інгібує секрецію інсуліну та стимулює секрецію глюкагону. Спільно з глюкокортикоїдами і гормонами підшлункової залози адреналін сприяє росту плода. Активація синтезу катехоламінів протягом вагітності сприяє гальмуванню скоротливої активності міометрію шляхом вибіркової стимуляції α_2 - і β -адренорецепторів матки, що забезпечує нормальний перебіг вагітності [228, 252].

Посилення секреції катехоламінів супроводжується зростанням екскреції їх попередників – дезоксифенілаланіну та дофаміну, що сприяє найбільш раціональній перебудові метаболічних процесів по мірі розвитку вагітності [317, 322]. До функцій норадренергічної системи відносять участь в підтримці структурно-функціональної цілісності мікроциркуляторного русла [4]. Ці ендокринні зміни важливі для дозрівання плода, але високі концентрації кортикостероїдів адаптивно-метаболічної дії чинять вкрай негативний вплив на гестаційний гомеостаз та перинатальні наслідки [309].

Зміни циркадних ритмів (наприклад, позмінна робота) пов'язані з підвищеним ризиком передчасних пологів, затримки росту плода і прееклампсії [326].

Доведений зв'язок стресових гормонів з постійною проблемою охорони здоров'я – передчасними пологами і їх віддаленими наслідками [300].

Виявлений позитивний кореляційний зв'язок гормонів гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи, зокрема, кортизолу, з розвитком прееклампсії [271], синдрому обструктивного апное сну [250], неврологічної патології новонародженого [309].

Порушення формування «домінанти вагітності» на тлі психоемоційного стресу або підвищеної тривожності сприяє більш ранній і швидкій активації центральних механізмів регуляції. Наступним моментом є активне гальмування функціональних систем з морфо-функціональними змінами, в результаті чого організм сприймає вагітність як ендogenous патологічний фактор [159].

Патогенний вплив психоемоційного напруження зумовлений, перш за все, порушенням регуляції центральних і периферичних систем гомеостазу. При поглибленні психоемоційних порушень в результаті перенапруження відбувається зрив адаптаційних процесів, який супроводжується пригніченням вегетативних ефекторних систем. Спостерігається зміна низки вегетативних реакцій, що є важливим патогенетичним фактором різних захворювань і гестаційних ускладнень [216].

Дисфункція інтеграційних неспецифічних структур головного мозку – лімбіко-ретикулярного комплексу – характеризується нейроендокринними і вегетативними розладами.

Універсальним індикатором компенсаторно-приспосувальних реакцій є серцево-судинна система (ССС), яка відображає стан регуляторних механізмів та адаптаційні можливості організму. Простим і доступним методом оцінки стану кардіореспіраторної системи є реєстрація варіабельності серцевого ритму (ВСР), що об'єктивно показує ступінь активності регуляторних механізмів і вираженість приспосувальних реакцій організму на певний стресовий вплив [13].

Згідно зі стандартами Європейського Кардіологічного суспільства і Північноамериканського товариства електрофізіології (1996 р.), застосовуються часові і частотні методи аналізу ВСР [267].

Інтенсивно розвиваються уявлення про значення показників ВСР для оцінки неспецифічних адаптаційних реакцій організму людини [15, 17]. В останні роки розширюється застосування даного методу в донозологічній діагностиці ряду патологій, зокрема, в акушерстві. Однак, більша частина опублікованих робіт присвячена вивченню показників ВСР у пацієнтів з клінічними формами захворювань. Так, вивчався зв'язок ВСР з ПД [107].

У зв'язку з цим, завдання аналізу серцевого ритму полягають в тому, щоб на підставі вивчення активності синусового вузла з коливаннями тривалості кардіоінтервалів зробити висновок про стан системи управління хронотропією серця та її окремих рівнів, а також дати оцінку функціонального стану всього організму, виходячи з уявлень про багаторівневу систему регуляції вісцеральних функцій [123].

Аналіз варіабельності серцевого ритму – це нова технологія вивчення та оцінки вегетативної регуляції фізіологічних функцій, яка розвинулася в 60-ті роки минулого століття багато в чому завдяки космічній медицині.

Успіх впровадження нової методології в практику багато в чому залежить від наявності адекватних технічних засобів. Аналіз ВСР пов'язаний

з використанням апаратно-програмних комплексів, які повинні забезпечити надійне знімання інформації, надійне розпізнавання та вимірювання кардіоінтервалів з побудовою тимчасових динамічних рядів і застосування до них стандартизованих математичних процедур аналізу. Слід наголосити на необхідності створення достатньої різноманітності технічних засобів для аналізу ВСР, серед яких повинні бути і стаціонарні, і автономні, і мобільні пристрої. Повинні бути в повній мірі використані телемедичні технології та інтернет [115].

1.7 Проблема перинатальних втрат в акушерстві

Внутрішньоутробна загибель плода і мертвонародження – найтяжчі ускладнення вагітності, що складають 2,65 мільйонів випадків на рік у всьому світі [249]. На жаль, ризик рецидиву при наступних вагітностях збільшується до десяти разів, залежно від причини мертвонародження [305].

Частота виявлення пошкоджень плаценти при мертвонародженнях варіює від 11 до 65% [223, 224, 301, 303].

Найчастіше при внутрішньоутробній загибелі плода в плаценті визначаються ознаки запалення, тромбоз або ретроплацентарна гематома внаслідок відшарування плаценти. Частота цих порушень, зазвичай, не перевищує 30% виявлених змін. У літературі фігурує більше 30 різних «плацентарних причин», що відображає гетерогенність ушкоджень плаценти, які поєднуються з перинатальними втратами (ПВ) [84, 87, 302].

Однією з найбільш частих причин ПВ вважається передчасне відшарування плаценти, частота якого сягає 14% [274]. Відшарування плаценти з порушенням більше половини її поверхні призводить до загибелі плода від гострої гіпоксії. Висока смертність в результаті відшарування плаценти обумовлена частим поєднанням з передчасними пологами (у 55% випадків) [233].

У розвинених країнах більшість випадків мертвонародження пов'язана з інфекцією недоношеного плода. Так, при мертвонародженні до 28 тижнів

вагітності інфекційні ураження виявлялися в 19% спостережень, а при термінових пологах – лише в 2%. Наявність запальних захворювань статевих шляхів і висхідний шлях інфікування може ускладнитися розвитком хоріоамніоніту і передчасних пологів [12, 30, 112, 312, 319]. Літературні дані про частоту хоріоамніоніту при мертвонародженні характеризуються дуже великим розмахом (від 10% до 95%).

Необхідно також відмітити, що внутрішньоутробна загибель плода нерідко поєднується з хронічним гістіоцитарним інтервіллузитом – ідіопатичним запальним ураженням плаценти, яке характеризується мономорфною гістіоцитарною інфільтрацією міжворсинчастого простору при відсутності ознак віллузиту [222]. Етіологія не встановлена, передбачається аутоімунна природа. Ризик розвитку рецидиву при наступних вагітностях досягає 80%. Верифікація патології можлива лише при мікроскопічному, включаючи імуногістохімічне, дослідженні плаценти.

На думку У.Н. Туманової, А.И. Щеголева (2017), хоча у науковій літературі основною причиною ПВ вважають так звану плацентарну недостатність, вона не має однозначного трактування [191]. Згідно МКХ-10, плацентарна недостатність відноситься до рубрики P02.2 «Ураження плода та новонародженого, зумовлені неуточненими й іншими морфологічними і функціональними аномаліями плаценти», де також згадуються дисфункція та інфаркт плаценти. Однак, відсутні однозначні вказівки, який саме інфаркт плаценти свідчить про її недостатність [96]. Зокрема, одні автори вказують, що недостатність плаценти обумовлена інфарктом, що складає біля 25% плаценти, інші говорять про пошкодження більше 30% паренхіми.

Багато авторів вважають, що плацентарна недостатність характеризується неадекватним ремоделюванням або патологією спіральних артерій, що призводять до маткової-плацентарної судинної недостатності [156]. До проявів останньої відносять гострий інфаркт і/або звапніння плаценти (понад 20% органу), а також гематому з тромбозом міжворсинчастого простору. Ушкодження більше 20% ворсинчастого дерева, що супроводжується пору-

шеннями матково-плацентарного кровотоку, теж говорить про плацентарну недостатність. До відносно рідкісних ушкоджень плаценти, що поєднується з ПВ, належать масивні відкладення периворсинчастого фібрину, дифузну незрілість термінальних ворсин, набряк незрілих проміжних ворсин.

Істотну частку серед причин внутрішньоутробної загибелі плода займають аномалії розвитку і пошкодження пуповини, які вважаються причиною чверті пізніх ускладнень вагітності [298].

Однією аз аномалій плацентації є оболонкове прикріплення пуповини, що зустрічається у 0,5-1,5% від усіх плацент при одноплідній вагітності і до 9% – при багатоплідній. Оболонкове прикріплення пуповини поєднується з мертвнонародженням приблизно в 1% випадків. Розрив же судин пуповини при оболонковому її прикріпленні в 60-70% випадків призводить до перинатальної смерті [301].

Основна частка ускладнень з боку пуповини обумовлена порушеннями кровотоку в її судинах внаслідок патології самої пуповини, зокрема, істинні вузли, стриктури, гіперзвивитість, аномалії прикріплення.

Перинатальні втрати – це тяжка психічна травма для жінки. Пережитий стрес на тлі ПВ може негативно впливати на перебіг наступної вагітності [19, 114, 116, 216].

ПВ в анамнезі супроводжуються виснаженням адаптаційних резервів організму на тлі тривалого й інтенсивного впливу психоемоційного стресу, що призводить до розвитку психоемоційних захворювань і порушення нейровегетативної регуляції [161, 162, 176]. Порушення функціонування при цьому домінянти вагітності сприяє більш ранній активації центральних механізмів регуляції артеріального тиску, активації САС, що викликає розвиток спазму судин, порушення мікроциркуляції, тим самим чинить негативний вплив на перебіг вагітності [159].

Перинатальні втрати призводять до негативних емоційних реакцій у жінок, хронічного стресу і тривалого психоемоційного напруження внаслідок нереалізованого материнства [116, 214].

З огляду на вищевикладене, вивчення інтеграційних процесів в системі мати-плацента-плід у жінок з ПВ передбачає обов'язкове врахування вегетативного забезпечення функцій, від здатності якого багато в чому залежить перебіг вагітності і результат пологів у таких жінок [3, 5, 181].

Таким чином, нами виявлена достатня кількість літературних даних, присвячених вивченню причин, механізмів розвитку та класифікації дистресу плода, що доводить актуальність даної акушерської патології. Розширення знань про етіологію та механізми розвитку дистресу може створити теоретичне підґрунтя для розробки патогенетично обґрунтованих методів прогнозування, діагностики, та акушерської тактики, термінів і заходів профілактики. Існує досить значна кількість методів діагностики дистресу плода, недоліками яких є недостатня інформативність, велика частина з них інвазивні, вимагають відповідного обладнання і кваліфікації дослідника, відсутній комплексний загальноприйнятий підхід. Тому пошук нових високоінформативних методів діагностики дистресу плода є важливим і актуальним. Не розроблений також комплексний підхід до своєчасного виявлення ознак дестабілізації гомеостазу та прогнозування клінічних варіантів порушеного стану плода у вагітних групи високого ризику, що є основним резервом в зниженні рівня перинатальних втрат та дозволить вплинути на здоров'я і життя майбутньої дитини.

Оскільки специфічної профілактики дистресу плода не існує, вона полягає у своєчасній оцінці факторів ризику змін стану фетоплацентарного комплексу та відповідній його корекції, профілактиці ПД, як провідної причини розвитку дистресу плода. Саме єдиний стандартизований багатокомпонентний підхід до прогнозування і діагностики клінічних варіантів порушеного стану плода з відповідною акушерською тактикою є основним резервом в зниженні рівня перинатальних втрат, дозволить вплинути на здоров'я і життя майбутньої дитини.

ВНС відіграє важливу роль у створенні оптимальних умов для прогресування вагітності і нормального перебігу пологів. Формування і під-

тримка гравідарного гомеостазу відбувається шляхом збалансованої взаємодії різних систем, провідна роль при цьому належить нервовій, гормональній і серцево-судинній системі матері. Перинатальні втрати – це тяжка психічна травма для жінки, пережитий стрес на тлі ПВ може негативно впливати на перебіг наступної вагітності.

З огляду на вищевикладене, вивчення інтеграційних процесів в системі мати-плацента-плід у жінок з ПВ передбачає обов'язкове врахування вегетативного забезпечення функцій фетоплацентарного комплексу, уточнення механізмів патогенезу перинатальної патології у таких жінок та розробку на цій основі патогенетично обґрунтованої комплексної схеми діагностики і прогнозування, профілактики та лікування порушень гестаційного процесу у жінок з ПВ в анамнезі з урахуванням стану ВНС.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дисертаційна робота виконана на базі кафедри акушерства, гінекології і репродуктології Українського державного інституту репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика під керівництвом член-кор. НАМН України, доктора медичних наук професора Камінського В.В., клінічна база – Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини (КМЦРПМ).

Робоча гіпотеза даного дослідження полягає в наступному: у жінок з обтяженим акушерським анамнезом при порушенні нейровегетативної регуляції зростає частота дистресу плода, тому очікується, що з'ясування механізмів розвитку дистресу плода і розробка на цій основі оптимізованого патогенетично обґрунтованого лікувально-профілактичного комплексу, диференційованого відносно виявлених порушень, дозволить знизити частоту дистресу плода та інших акушерських і перинатальних ускладнень у цієї категорії вагітних.

Для розв'язання поставлених задач нами комплексно обстежено 200 вагітних з ускладненим акушерським анамнезом, а саме перинатальними втратами (ПВ) в анамнезі (основна група) та 100 вагітних без ПВ в анамнезі з фізіологічним перебігом вагітності (контрольна група). У 48 (24,0%) жінок з ПВ в анамнезі діагностовано дистрес плода за допомогою комплексу інструментальних діагностичних методів (кардіотокографія, УЗД, доплерографія).

Критерії включення: перинатальні втрати (перинатальна смертність) при попередніх вагітностях.

Критерії невключення: відмова пацієнтки від участі в дослідженні, перинатальні втрати при вроджених вадах і генетичних аномаліях, звичне невиношування, психічні захворювання, інфекційні захворювання у гострому стані, ВІЛ-інфекція, туберкульоз, екстрагенітальна патологія тяжкого ступеня важкості, виражені порушення серцевого ритму (миготлива аритмія, часта екstrasистоля), прийом β -блокаторів, вади розвитку плода, багатоплідна вагітність.

Критерії виключення: відмова пацієнтки від подальшої участі у дослідженні, не дотримання рекомендацій лікаря; неявка на контрольний візит.

Контроль – жінки без перинатальних втрат в анамнезі, у яких попередня вагітність закінчилась народженням здорової дитини.

Структура перинатальних втрат була наступною: антенатальна смертність склала 47,5%, інтранатальна – 14,0%, рання неонатальна – 38,5%.

Основну групу досліджених розділено на дві підгрупи: 48 жінок з дистресом плода (підгрупа O1) та 152 пацієнтки без дистресу плода (підгрупа O2).

За віковим складом жінки основної групи відрізнялись вищою часткою пацієнток більш старшого віку, переважна більшість цих жінок були у віці від 30 до 40 років (57,0% проти 43,0% жінок контрольної групи, $p < 0,05$). При цьому частка жінок старше 40 років була найвищою у підгрупі O1 з дистресом плода (16,7% проти 2,6% у підгрупі O2 та 2,0% у контрольній групі, $p < 0,05$ в обох випадках).

Дослідження виконувалось з дотриманням принципів біоетики та законодавчих норм та вимог щодо проведення клінічних/біомедичних досліджень, а саме: Гельсінської декларації (1964-2013), Конституції України та Цивільного кодексу України (2006), Основ законодавства України про охорону здоров'я (1992), Настанови з клінічних досліджень МОЗ України № 427.0:2005 «Лікарські засоби. Належна клінічна практика» (2005), Типового положення про комісії з питань етики при лікувальних закладах, в яких проводять клінічні випробування (Наказ МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.). План дослідження, формуляр інформованої згоди та карта обстеження пацієнток схвалені комітетом з етики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України.

Використані для обстеження жінок та новонароджених методи є безпечними, достатньо інформативними для об'єктивної оцінки функціонального стану різних органів і систем. Обстеження всіх пацієнток проведено за

однаковими методами, з використанням однієї і тієї ж апаратури, що виключає вплив можливої помилки на достовірність результатів обстеження.

Для виконання поставлених завдань розроблено дизайн дослідження, що включає 3 етапи (рис. 2.1). По завершенню кожного етапу проводилось узагальнення отриманої інформації, написання відповідних розділів роботи, підготовка до публікації наукових статей, виступи з доповідями для оприлюднення отриманих результатів, тощо.

I етап (рис. 2.2) – комплексне обстеження вагітних з ПВ в анамнезі (проспективне дослідження), що включало загальноклінічні методи обстеження, перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду, стан плода та новонародженого, дослідження особливостей вегетативної адаптації та психоемоційного стану жінки, стану регуляції вегетативної нервової системи вагітної за даними варіабельності серцевого ритму, стану плода (кардіоінтервалографія, кардіотокографія, сонографія та доплерографія), гормонального стану вагітних, морфологічних та імуногістохімічних особливостей плаценти залежно від наявності дистресу плода. Результатом даного етапу стало визначення частоти дистресу плода при ПВ в анамнезі, розширення наукових уявлень про патогенез його розвитку у цієї категорії вагітних, виділення можливих факторів ризику (для розробки алгоритму прогнозування) та потенційно керованих порушень, вчасна корекція яких дозволить знизити частоту дистресу плода при ПВ в анамнезі.

Наявність вегетативної дисфункції встановлювали за допомогою опитувальника О.М. Вейна (1998) з оцінкою в балах [33]. Авторами методики для кількісної оцінки ознак синдрому вегетативної дисфункції (СВД) була проведена експертна оцінка вегетативних симптомів шляхом присвоєння відповідної кількості балів кожному симптому від 1 до 10 у випадку позитивної відповіді на питання за його питомою вагою серед різних симптомів СВД. Якщо загальна кількість балів дорівнює 15 або більше, підтверджується наявність СВД. Опитувальник складається з 11 питань. Приблизний час тестування 3-5 хвилин.

ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ

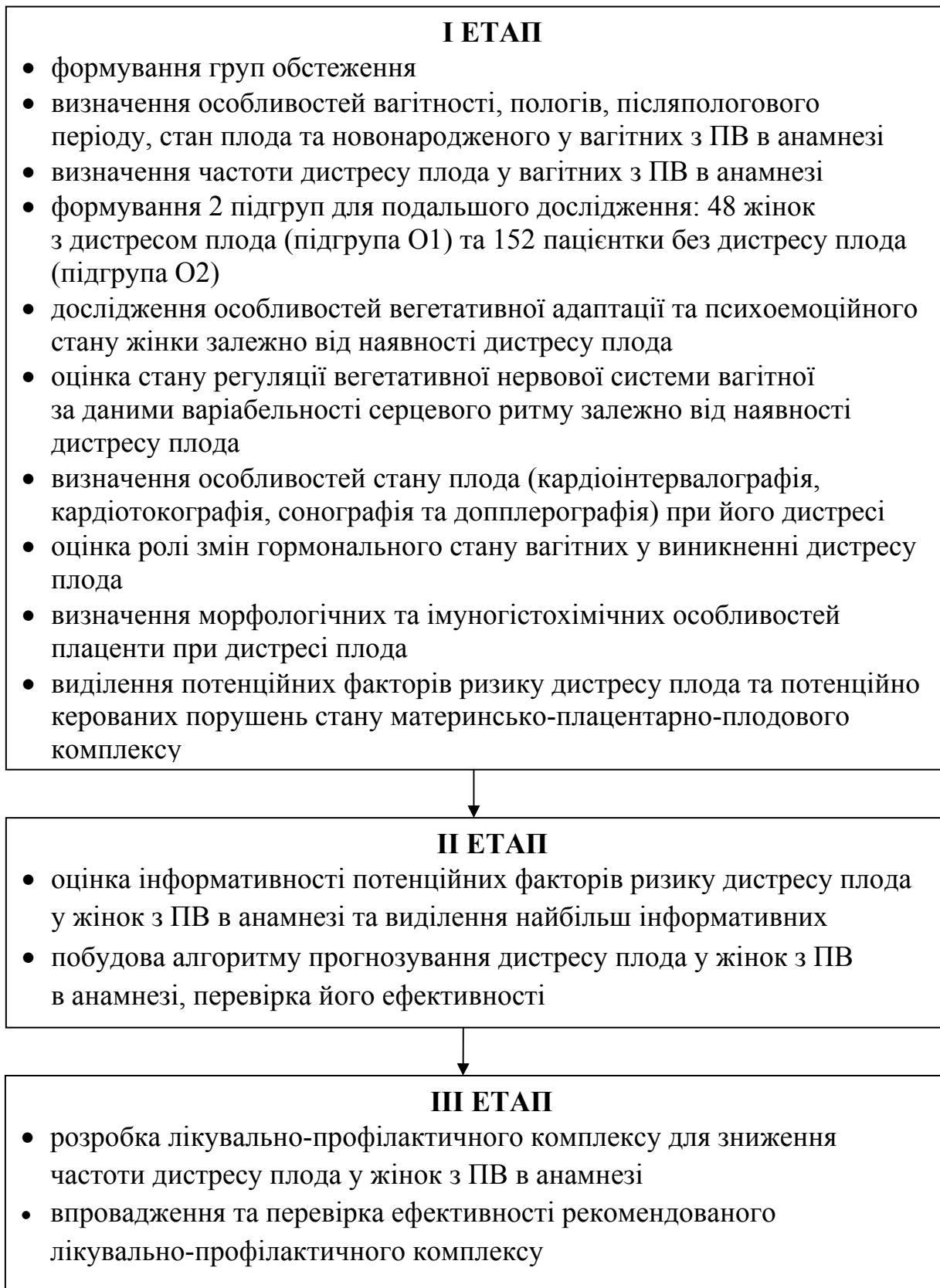


Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження

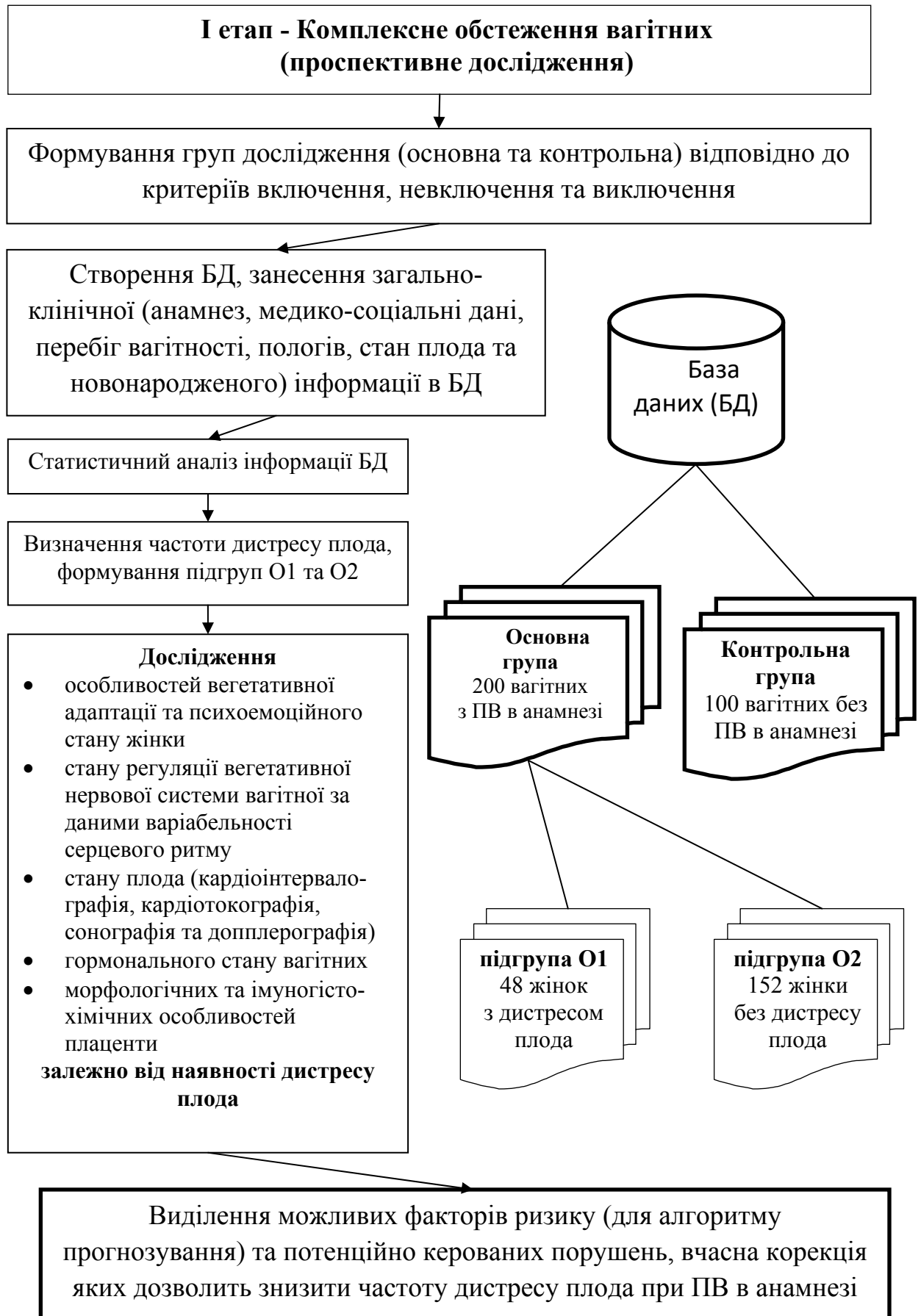


Рисунок 2.2 – Дизайн I етапу дослідження

Вегетативний індекс Кердо (ВІК) обчислювали за формулою:

$$\text{ВІК} = (1 - \text{АТд/ЧСС}) \times 100\%,$$

де АТд – діастолічний артеріальний тиск, мм рт.ст.,

ЧСС – частота серцевих скорочень, уд/хв.

Принципи оцінки ВІК. При повній вегетативній рівновазі (ейтонія) в серцево-судинній системі ВІК дорівнює нулю. Якщо коефіцієнт зі знаком «+», то переважають симпатичні впливи; якщо цифрове значення коефіцієнта зі знаком «-», то підвищений парасимпатичний тонус:

- менше -20% – виражена ваготонія (парасимпатикотонія);
- від -20% до -10% – ваготонія;
- норма (ейтонія) – від -10 до 10%;
- 10-20% – симпатикотонія;
- більше 20% – гіперсимпатикотонія.

Для детальної оцінки якості сну, особливостей засинання і пробудження проводили додаткове анкетування за спеціальними таблицями А.М. Вейна (1998). При оцінюванні результатів приймали за норму >22 балів, легкі порушення – 18-22 бали, значні порушення сну – <18 балів, згідно з А.М. Вейном [34, 36].

Відповідно до Міжнародної класифікації розладів сну 3-го перегляду (МКРС-3) в (American Academy of Sleep Medicine, 2014), інсомнія визначається як синдром, що характеризується наявністю повторюваних порушень ініціації, тривалості, консолідації або якості сну, що виникають, незважаючи на наявність достатніх умов і кількості часу для сну, і проявляються різноманітними порушеннями денної діяльності.

Для встановлення діагнозу інсомнії повинні бути присутні три основні ознаки. Перша ознака – наявність одного або декількох порушень сну (пресомнічні, інтрасомнічні, постсомнічні): труднощі засинання, часті пробудження, остаточне пробудження раніше бажаного часу, небажання спати за відповідним графіком.

Друга ознака – порушення нічного сну повинні відбиватися на якості періоду неспання людини: емоційному стані, фізичній активності, когнітивних функціях тощо (втома, загальне нездужання, порушення уваги, концентрації або погіршення пам'яті; порушення в соціальних, сімейних відносинах, поява складностей в роботі або навчанні; порушення настрою, дратівливість; денна сонливість; поведінкові проблеми – гіперактивність, імпульсивність, агресія); зниження мотивації, енергійності, ініціативності; схильність до помилок, нещасних випадків; незадоволеність і занепокоєння з приводу свого сну.

Третя необхідна ознака для встановлення діагнозу інсомнії – достатній час і відповідні комфортні умови для повноцінного сну. Це не застосовується до людей, які свідомо обмежують себе уві сні або ж в силу різних обставин не мають можливості спати в комфортних умовах потрібний час. Порушення сну і супутні денні симптоми спостерігаються не менше трьох разів на тиждень. Порушення сну і супутні денні симптоми присутні протягом більше трьох місяців (для хронічної інсомнії).

Проведене також анкетування за Епвортським опитувальником (Епвортська шкала сонливості – Epworth Sleepiness Scale, ESS), за яким респонденти оцінюють денну сонливість у балах за можливістю заснути у різних ситуаціях (0 – ніколи не засинаю, 1 – є деякі шанси заснути, 2 – помірна ймовірність заснути, 3 – висока ймовірність заснути). Таку оцінку за ESS асоціюють з наявністю синдрому обструктивного апное сну (СОАС).

Одним з розладів сну є порушення дихання, що клінічно може проявлятися СОАС. Анкета для первинної діагностики СОАС (Елигулашвили Т.С., 1998), дозволяє на підставі суми балів оцінити ризик наявності СОАС, при наборі 4 і більше балів – пацієнт страждає СОАС з ймовірністю 96% [34, 35].

Для оцінка індивідуально-типологічних властивостей жінок проводили тестування за індивідуально-типологічним опитувальником (ІТО) Л.М. Собчик. ІТО відрізняється від більшості опитувальників відносно меншою кількістю питань (всього 91) та їх простотою, що викликає у респондента захисних

реакцій і настороженості, так як питання не спрямовані на морально-етичні цінності, а стосуються в основному рис характеру, пов'язаних з темпераментом, з швидкістю реакцій на зовнішні стимули, товариськістю або замкнутістю, стійкістю емоціонального стану, з наступальною агресивністю поведінки або обережністю і ранимістю, тобто, з такими індивідуально-особистісними особливостями, які найменше соціально оцінюються як погані або хороші риси.

Опитувальник складається з 8 основних шкал, що оцінюють 4 пари полярних рис: екстраверсія – інтроверсія, спонтанність – сензитивність, агресивність – тривожність і ригідність – лабільність. Крім того, можливе виділення вторинних, «дериватних» (за Л.М. Собчик) рис з поєднань первинних якостей. Вторинних якостей також 8, і вони теж розділені на чотири пари полярних: лідерство – залежність, конформність – неконформність, індивідуалізм – комунікативність і конфліктність – компромісність.

Крім основних 8 шкал, методика містить шкали достовірності: «брехня» і «агравация», що дозволяють судити про надійність отриманих результатів.

Інтерпретація результату прямо залежить від кількості значущих відповідей за шкалами: 0-1 бал – гіпоемотивність, погане саморозуміння або невідвертість при обстеженні; 3-4 бали – в межах норми, гармонійна особистість; 5-7 балів – помірковано виражені значення, акцентуйовані риси; 8-9 балів – надлишково виражені значення, наявність дезадаптивних властивостей.

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

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

Опитуваний визначає в кожній групі одне твердження, яке найкраще відповідає тому, як він себе почуває у даний момент. За кожен відповідь А виставляється 0 балів, Б – 1 бал, В – 2 бали, Г – 3 бали. Сума отриманих балів дозволяє оцінити ступінь депресії: 0-4 бали – депресія відсутня; 5-7 балів – легка депресія; 8-15 балів – середній рівень депресії; 16 і більше балів – високий рівень депресії.

За допомогою методики І.В. Добрякова «Тест відносин вагітної» ми визначали тип психологічного компонента гестаційної домінанти (ПКГД).

Концептуальною основою тесту послужила теорія психології відносин В.Н. Мясищева, що дозволяє розглядати вагітність через призму єдності організму і особистості. Оскільки особистість за В.Н. Мясищевим – це динамічна система відносин, тест містить три блоки тверджень, що відображають три аспекти, а у кожному блоці виділяються 3 пункти, до кожного з яких додається 5 тверджень, одне з яких жінка повинна обрати:

А. Ставлення жінки до себе вагітної.

I. Ставлення до вагітності.

II. Ставлення до способу життя під час вагітності.

III. Ставлення під час вагітності до майбутніх пологів.

Б. Відносини жінки в системі мати-дитя, яка формується.

I. Ставлення до себе як до матері.

II. Ставлення до своєї дитини.

III. Ставлення до вигодовування дитини грудьми.

В. Ставлення вагітної жінки до ставлень до неї оточуючих.

I. Ставлення до мене, вагітної, чоловіка.

II. Ставлення до мене, вагітної, родичів і близьких.

III. Ставлення до мене, вагітної, сторонніх людей.

Виділяється 5 типів ПКГД: оптимальний (відповідальне ставлення до вагітності, без зайвої тривоги), гіпогестогнозичний (зустрічається у жінок, які надто захоплені навчанням або роботою, не схильні змінювати звичний

спосіб життя, у них не вистачає часу на візити до лікарів та виконання їхніх призначень), ейфорійний (характеризується підвищеним настроєм, впевненістю у сприятливому завершенні вагітності, недостатнім розумінням своєї нової ролі, часто сполучається з істеричними рисами особистості), тривожний (підвищений рівень тривоги, жінки відрізняються гіпервідповідальністю, не впевненістю у своїх силах і здатності виховувати дитину), депресивний (вважається найбільш несприятливим, проявляється різко зниженим настроєм жінки. жінка може стверджувати, що вже не хоче дитини, не вірить у свою здатність виносити і народити здорову дитину, боїться померти в пологах).

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

Проведено дослідження варіабельності серцевого ритму (ВСР) шляхом кардіоінтервалографії (КІГ) вагітної у I триместрі та плода у 32-34 тижні вагітності за допомогою фетального монітору «Кардіолаб Бебі-Кард» НТЦ "ХАІ-Медика" (Харків, Україна).

Прийнята в системі методика аналізу ВСР полягає у вимірюванні параметрів ВСР і їх інтерпретації. Аналіз ВСР базується на вимірюванні часових інтервалів між сусідніми R-зубцями на ЕКГ (R–R- або N–N-інтервали), на основі динамічного ряду яких будується кардіоритмограма (КРГ).

Аналіз варіабельності серцевого ритму заснований на розрахунках статистичних показників, які рекомендовані і затверджені Європейським Товариством кардіології та Північноамериканським Товариством кардіостимуляції і електрофізіології (1996) [324].

Вивчали статистичні характеристики ВСР:

SDNN, мс – середньоквадратичне відхилення послідовних RR-інтервалів;

CV – коефіцієнт варіації;

RMSSD, мс – корінь квадратний середньоквадратичних відхилень послідовних RR-інтервалів;

pNN50 – відсоток кількості пар послідовних кардіоінтервалів, що відрізняються більш, ніж на 50 мс.

Показники геометричного аналізу ВСР:

Mo – мода;

AMo – амплітуда моди, відсоток кардіоінтервалів, що зустрічаються найчастіше.

VAR – варіаційний розмах, мс – різниця між тривалістю найбільшого і найменшого RR-інтервалу.

За показниками статистичних методів аналізу обчислюються індекси: індекс вегетативної рівноваги ($IBP = AMo/VAR$), вегетативний показник ритму ($ВПР = 1/AMo \times VAR$), індекс напруження ($ІН = AMo/2Mo \times VAR$) або стресовий індекс (SI).

За Р.М. Баєвським [18] виділяють 4 діапазони ІН для оцінки стану регуляції ВНС:

- ваготонія при ІН від 1 до 29 ум. од.;
- нормотонія при ІН від 30 до 90 ум. од.,
- симпатикотонія при ІН більше 91 ум. од.;
- гіперсимпатикотонія при ІН більше 200 ум. од.

Визначались також основні показники потужності спектру ритму серця:

TP (total power) – загальна потужність спектру

HF (High Frequency) – потужність високочастотних коливань серцевого ритму.

LF (Low Frequency) – потужність низькочастотних коливань серцевого ритму.

VLF (Very Low Frequency) – наднизькочастотний компонент спектру.

За показниками спектрального аналізу серцевого ритму обчислювався також індекс централізації $IC = (HF + LF) / VLF$ та індекс вагосимпатичної взаємодії LF / HF , які відображають симпато-парасимпатичний баланс ВНС.

Застосовували також такий метод аналізу ВСР як кореляційна ритмографія або скатерографія, суть якого полягає в графічному відображенні послідовних пар кардіоінтервалів, сукупність отриманих точок утворює еліпс. Обчислюються показники скатерограми: довжина основного (без екстрасистол і артефактів) еліпса – L , що відповідає варіаційному розмаху, його ширина – W та їх співвідношення L / W .

Для загальної оцінки стану адаптаційних реакцій використовували інтегральний показник активності регуляторних систем (ПАРС). Обчислення ПАРС здійснюється автоматично за програмно реалізованим алгоритмом, який враховує показники кардіоінтервалографії: Значення ПАРС видається апаратом в балах від 1 до 10 з візуальним представленням інтервалів відповідно функціонального стану у вигляді світлофора Баєвського. Зелена зона – норма ПАРС = 1-3 бали – стан оптимальної напруги регуляторних систем, необхідний для підтримки активного рівноваги організму з навколишнім середовищем. Жовта зона включає 2 інтервали: ПАРС = 4-5 балів – стан помірного напруження регуляторних систем, ПАРС = 6-7 балів – стан вираженої напруги регуляторних систем. Червона зона – зрив адаптації ПАРС = 8-10 балів.

По відношенню ІНпісля (ІН2) і до навантаження (ІН1) обчислювали коефіцієнт вегетативної реактивності (КВР): $ІН2/ІН1$. Показник КВР 1,0-1,7 характеризує нормальну діяльність автономної нервової системи; КВР більше 1,7 – надмірну активність симпатичної нервової системи (СНС); менше 1,0 – підвищення активності парасимпатичного відділу ВНС.

Одним з об'єктивних методів оцінки стану плода є використання кардіотокографії (КТГ). Кардіотокографічне дослідження проводили, починаючи з 30 тижня вагітності. Для цього використовувались фетальні монітори Philips Avalon FM20 та Sonicaid Team. При аналізі оцінювали базальну

частоту серцевих скорочень (БЧСС), амплітуду миттєвих осциляцій, тривалість ділянок монотонного ритму (у відсотках), кількість, амплітуду та загальну довжину акцелерацій, кількість, тривалість та глибину децелерацій. Оцінка реактивності серцево-судинної системи плода проводиться при антенатальному кардіотокографічному дослідженні за допомогою нестресового тесту (НСТ) – реакція серцево-судинної системи плода на його рухи (зміними ЧСС у вигляді акцелерацій, обумовлених міокардіальним рефлексом).

Сучасним методом аналізу КТГ є автоматизований, за критеріями DAWES / REDMAN [174]. Розробниками методу встановлена прямо пропорційна залежність між значенням показника короткої варіабельності (short-term variation – STV) серцевих скорочень та значенням кислотно-лужного стану крові, яка взята з судин пуповини плода відразу після закінчення КТГ дослідження вагітної: значення STV більше 4,0 свідчить про відсутність ознак ацидемії плода; від 3,5 до 4,0 – про початкові ознаки ацидемії, порушення матково-плацентарно-плодового кровотоку I ступеня, функціональні зміни в плаценті; від 3,0 до 3,5 – ацидоз, порушення кровотоку I-II ступеня, органічні зміни в плаценті; від 2,5-3,0 – важка ступінь ацидозу та гіпоксії; менше 2,5 – загроза антенатальної загибелі плода. Метод дозволяє оцінювати функціональний стан плода з 24-26 тижнів вагітності. Використання фетальних моніторів з автоматичним аналізом параметрів кардіотокограми дозволяє підвищити точність діагностики стану плода до 88,1% (специфічність – 89,0%, чутливість – 86,3%).

Бальна оцінка біофізичного профілю плода (БПП) запропонована А.М. Vintzileos et al. (1983). Кожний компонент оцінюється від 0 до 2 балів. Фізіологічною основою інтерпретації БПП є розуміння того факту, що при розвитку плода першим з'являється тонус, потім – рухи плода, і, зрештою, дихальні рухи.

При гіпоксії плода ці ознаки порушуються у зворотному порядку, тобто, спочатку зменшуються дихальні рухи, потім рухи кінцівок і, в останню чергу, тонус плода.

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

Застосовували пробу М.Ю. Гаускнехт, що в останні роки запропонована для оцінки стійкості плода до внутрішньоутробної гіпоксії та визначення прогнозу пологів [166, 195]. Для цього просили жінку затримати дихання і проводили УЗ-моніторинг рухової активності плода в сагітальній проекції. При цьому визначали тривалість часу від моменту затримки дихання вагітної до реєстрації дихальної екскурсії грудної клітки плода. Низька стійкість плода до гіпоксії (результат проби Гаускнехт менше 15 с) свідчить про можливість асфіксії новонародженого і гіпоксичного пошкодження кори головного мозку в фізіологічних пологах з ймовірністю, що перевищує середнє популяційне значення в 4,34 рази [166].

Важливим методом пренатального обстеження є доплерографія, що дозволяє виявляти гемодинамічні порушення в системі мати-плацента-плід, які відіграють основну роль у патогенезі багатьох ускладнень вагітності.

За допомогою доплерометричного дослідження визначали показники судинного опору і швидкісні показники кровообігу в маткових артеріях, артеріях пуповини і середній мозковій артерії: співвідношення максимальної систолічної та кінцевої діастолічної швидкостей (С/Д); індекс резистентності (ІР); пульсаційний індекс (ПІ).

Найбільш інформативними доплерометричними показниками, які вказують на критичний стан плода, вважається виявлення нульового і ретроградного (від'ємного) кровотоку в артеріях пуповини і аорті плода, що свідчить про тяжкий дистрес.

Для оцінки наявності перерозподілу системного кровообігу у плода визначалось церебро-плацентарне відношення (ЦПВ), як співвідношення пульсаційних індексів середньої мозкової артерії плода та артерії пуповини.

На підставі визначення індексів судинного опору встановлювали ступінь порушення материнсько-плодової гемодинаміки з використанням

критеріїв М.В. Медведєва (1999) з виділенням трьох ступенів порушення материнсько-плодового кровотоку:

IA ступінь – порушення матково-плацентарного кровотоку (МПК) при збереженні фетоплацентарного кровотоку (ФПК),

IB ступінь – порушення ФПК при збереженні МПК;

II ступінь – одночасне порушення МПК і ФПК, що не досягає критичних значень;

III ступінь – критичні порушення ФПК при збереженому або порушеному МПК.

В обстежених жінок з метою оцінки стану симпато-адреналової системи (САС) проводили визначення добової екскреції катехоламінів біохімічним методом електрофорезу (адреналін, норадреналін, дофамін) в I, II та III триместрах. Вміст гормонів в сироватці крові визначали імуногістохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією ECLIA (кортизол, естрадіол, прогестерон, хоріонічний гонадотропін) і методом імуноферментного аналізу (плацентарний лактоген).

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

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

Проведено вивчення морфологічних та імуногістохімічних особливостей структур плаценти для уточнення шляхів формування дистресу плода при ПВ в анамнезі.

Матеріал для дослідження розділено на три групи: I група – 10 плацент жінок з перинатальними втратами в анамнезі та дистресом плода при теперішній вагітності (основна група), II група – 10 плацент жінок з перинатальними втратами в анамнезі без дистресу плода при теперішній вагітності (група порівняння), 10 плацент соматично здорових жінок без

перинатальних втрат в анамнезі та без дистресу плода при теперішній вагітності (контрольна група).

Патогістологічне дослідження матеріалу проводилось на базі кафедри патологічної та топографічної анатомії НМАПО імені П.Л. Шупика під керівництвом Дядик О.О. Макроскопічне та мікроскопічне дослідження плаценти виконувалось згідно стандартного протоколу опису [151].

При патоморфологічному дослідженні проводився забір матеріалу із пуповини, плодових оболонок та тканини плаценти з різних ділянок, які фіксували в 10%-му розчині нейтрального буферного формаліну (рН – 7,4) протягом 24-36 годин. Матеріал проводився за допомогою гістопроектору ThermoScientific Excelsior AS. З парафінових блоків на ротаційному мікротомі HM 325 (Thermo Shandon, Англія) виготовляли серійні гістологічні зрізи завтовшки 4-5 мкм, які потім забарвлювали гематоксиліном та еозином [306]. Для визначення стану статусу судинного компоненту посліду проводили імуногістохімічне дослідження (ІГХД). Для високотемпературної обробки епітопів антигенів застосовували цитратний буфер з рН – 6, EDTA буфер, рН – 8. Для оцінки судинного компоненту, стану ендотелію судин застосовано моноклональні антитіла (МАТ) до судинно-ендотеліального фактору росту (VEGF) (Clone RB-9031-PO), до маркера ендотеліальних клітин CD31+ (Clone JC/70A) та мезенхімальних клітин (сполучно-тканинного компоненту) віментину – Vimentin (SP20). Використано систему детекції UltraVision Quanto HRP, хромоген ДАБ Quanto (ThermoFisher Scientific, США) [151, 306].

Позитивну експресію оцінювали за оптичною щільністю від 0 до 3 балів, де 0 – відсутність експресії, 1 – слабо, 2 – помірно та 3 – виражена експресія. Окрім того, встановлювалась локалізація та розповсюдженість експресії маркерів.

Мікроскопічне дослідження та фотоархівування проводили із використанням світлооптичних мікроскопів «ZEISS» (Німеччина) з системою обробки даних «Axio Imager. A2» при збільшенні об'єктивів 5x, 10x, 20x, 40x, бінокулярної насадки 1,5 та окулярів 10 з камерою ERc 5s.

Досліджували вплив гіперметилування промоторної ділянки гена рецептора естрогена α (*ESRI*) на перебіг вагітності і стан плодів у жінок з перинатальними втратами в анамнезі.

До дослідження було залучено 24 пацієнтки з перинатальними втратами в анамнезі та 16 жінок контрольної групи. Забір периферійної крові проводили в пологовому відділенні. Епігенетичне дослідження проводили в молекулярно-генетичній лабораторії у Державному закладі «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України» (директор к.мед.н. Россоха З.І.) в чотири етапи: 1) виділення ДНК; 2) бісульфідна конверсія ДНК; 3) локус-специфічна ампліфікація з специфічними праймерами; 4) електрофоретичний розподіл продуктів ампліфікації.

Результати досліджень I етапу заклали наукове підґрунтя до наступних етапів роботи, дозволили підтвердити гіпотези дослідження та виділити показники, які можуть бути потенційними факторами ризику і скласти базу для створення математичної моделі патологічного процесу і розробки алгоритму прогнозування.

Побудова алгоритму прогнозування (етап II – рис. 2.3) здійснювалась на основі патометричної процедури розпізнавання, розробленої Є.В. Гублером із співавторами [69].

Для застосування неоднорідної послідовної процедури після того, як визначені два стани A_1 і A_2 (у нашому випадку – дистрес плода та його відсутність), які будуть прогнозуватись, складається перелік потенційних факторів ризику, та підбираються групи пацієнток для кожного стану – навчаючі вибірки.

Для кожного показника розраховується частота зустрічання його можливих значень за групами:

$$P(x_{ij}/A_1) = \frac{n_{1j}}{n_1}; \quad P(x_{ij}/A_2) = \frac{n_{2j}}{n_1},$$

де n_{1j} n_{2j} – кількість хворих з групи A_1 та A_2 відповідно, для яких показник x_j прийняв j -те значення;

n_1 та n_2 – загальна кількість хворих груп A_1 та A_2 .

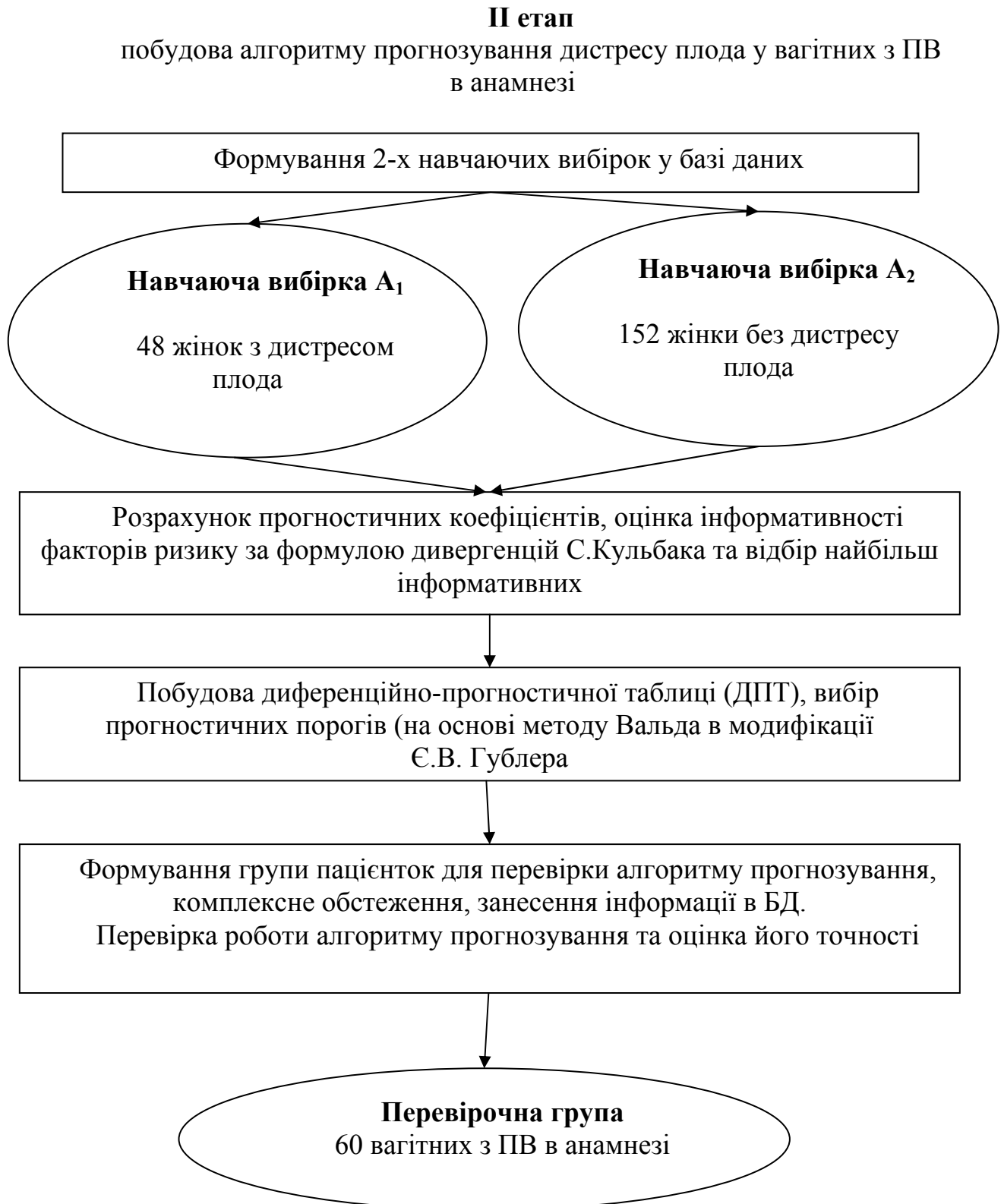


Рисунок 2.3 – Дизайн II етапу дослідження

Для кожного значення/інтервалу показника розраховуються прогностичні коефіцієнти (ПК) за формулою:

$$\text{ПК}(x_{ij}) = 5 \cdot \lg \frac{P(x_{ij} / A_1)}{P(x_{ij} / A_2)}.$$

Для оцінки прогностичної інформативності показників x_i розраховували формулу дивергенції С. Кульбака:

$$I(x_i) = \sum_{j=1}^s \text{ПК}(x_{ij}) \cdot (P(A_1) \cdot P(x_{ij} / A_1) - P(A_2) \cdot P(x_{ij} / A_2)) ,$$

де s – кількість прогностичних значень (інтервалів) показника x_i ,

$P(A_1)$ і $P(A_2)$ – апіорні ймовірності станів A_1 і A_2 . Показники з малою інформативністю з подальшого розгляду виключаються. Інформація про виділені показники (значення та відповідні ПК) зводиться в диференційно-прогностичну таблицю (ДПТ), яка є інформаційною основою роботи алгоритму прогнозування і містить розташовані в порядку зменшення інформативності виділені показники.

Прогностичні пороги a_1 та a_2 розраховуються, виходячи з бажаного рівня помилок першого α та другого β роду (в медицині зазвичай приймається $\alpha = \beta = 0,05$):

$$a_1 = 5 \cdot \lg \frac{1 - \alpha}{\beta} \quad \text{і} \quad a_2 = 5 \cdot \lg \frac{\alpha}{1 - \beta}.$$

Помилкою першого роду називається прийняття гіпотези A_2 , коли вірною є гіпотеза A_1 (більш небезпечна, адже прогнозується відсутність патології, коли вона виникає), а помилкою другого роду прийняття A_1 замість A_2 .

Коротко алгоритм прийняття прогностичного рішення за послідовною статистичною процедурою наступний.

1. Для чергового показника визначається його значення конкретної пацієнтки і за ДПТ обирається відповідний ПК.

2. ПК додається до суми прогностичних коефіцієнтів S (вихідне значення $S=0$).

3. Якщо на цій ітерації сума $S > a_1$, виноситься рішення «Виникне стан A_1 » і робота алгоритму завершується.

Якщо сума $S < a_2$, виноситься рішення «Виникне стан A_2 », робота алгоритму завершується.

Якщо порогів не досягнуто $a_2 < S < a_1$ і розглянуті всі показники з ДПТ, робиться висновок «Для прийняття рішення недостатньо інформації».

Якщо $a_2 < S < a_1$ і розглянуті не всі показники в ДПТ, переходимо до наступної ітерації послідовної процедури (робота алгоритму продовжується з пункту 1).

Перевірка роботи алгоритму прогнозування дистресу плода проведена після комплексного обстеження 60 вагітних жінок з перинатальними втратами в анамнезі.

Проведені на I етапі комплексні дослідження медико-соціальних, клініко-анамнестичних даних, перебігу теперішньої вагітності, стану регуляції вегетативної нервової системи за оцінкою ВСР (КІГ), вегетативної адаптації та психоемоційного стану вагітних (аналіз даних опитувальників), гормонального стану (гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова система (ГГНС), симпато-адреналова система, статеві стероїдні гормони) вагітних з ПВ в анамнезі показали, що пусковим фактором, який обумовив виникнення дистресу плода у цієї категорії жінок є стрес та обумовлені ним нейро-вегетативні порушення.

На II етапі роботи цей висновок підтверджений математично аналізом інформативності можливих факторів ризику виникнення дистресу плода, згідно результатів якого найбільша інформативність у інтегрального ПАРС, наявності розладів сну, синдрому вегетативної дисфункції, відхилення від норми індексу Кердо.

Заключним III етапом роботи стала розробка лікувально-профілактичного комплексу для зниження частоти дистресу плода у жінок з ПВ в анамнезі, його впровадження та перевірка ефективності (рис. 2.4), який складається з двох етапів (преконцепційного та ведення вагітності), включає необхідні додаткові обстеження, діагностичні та організаційні заходи, прогнозування, медикаментозну та психологічну корекцію виявлених змін.

III ЕТАП
розробка комплексу лікувально-профілактичного комплексу щодо
дистресу плода у жінок з ПВ в анамнезі:

- прекоцепційний етап



- ведення вагітних з ПВ в анамнезі

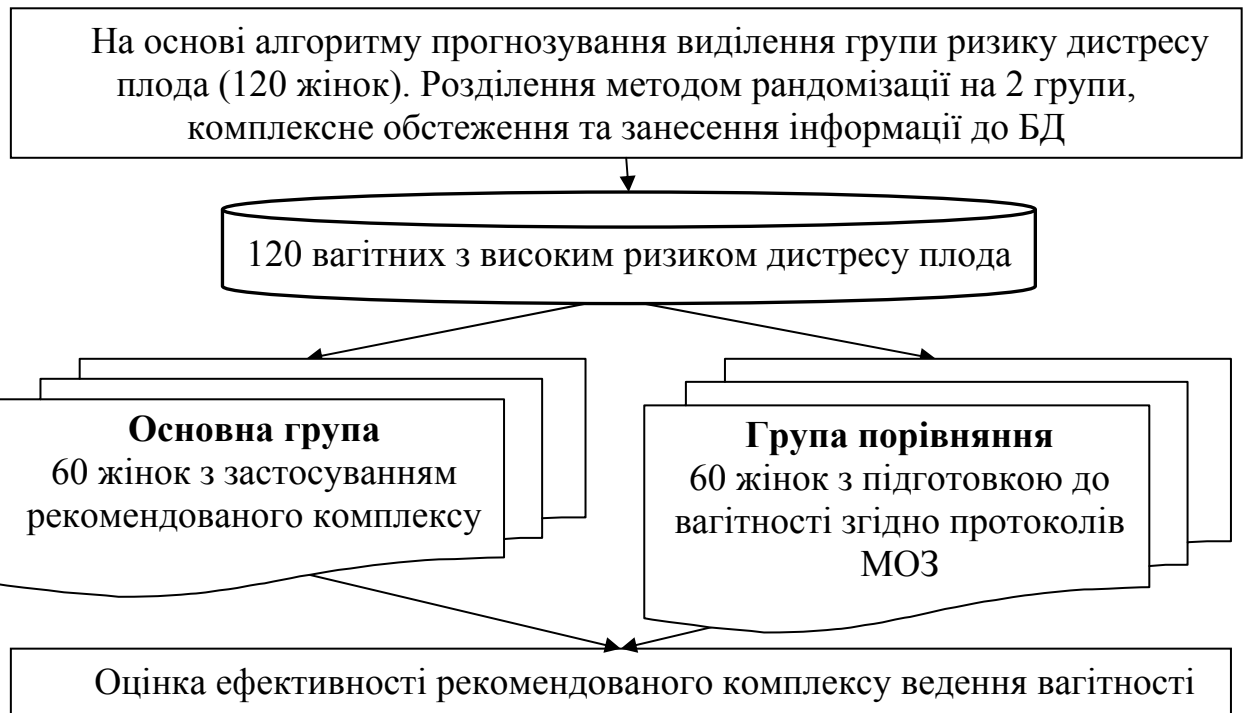


Рисунок 2.4 – Дизайн III етапу дослідження

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

Для оцінки ефективності застосування лікувально-профілактичного комплексу на I (преконцепційному) етапі відібрали 40 жінок з ПВ в анамнезі, які звернулись до жіночої консультації з метою планування вагітності. Жінки були поділені на 2 групи методом рандомізації: I група (основна) – 20 жінок, які пройшли рекомендований комплекс заходів, II (порівняння) – 20 жінок, які отримали загальні рекомендації щодо здорового способу життя. Жінки обох груп були порівнювані за віком та іншими медико-соціальними характеристиками.

У дослідження не включали пацієнок з тяжкою екстрагенітальною патологією, запальними захворюваннями в стадії загострення.

Для перевірки ефективності II етапу комплексу лікувально-профілактичних заходів обстежені 120 вагітних з перинатальними втратами в анамнезі. Залежно від вибору лікувальної тактики і медикаментозної терапії вагітні методом рандомізації розподілені на 2 групи: вагітним основної групи (n=60) призначали запропонований лікувальний комплекс. Групу порівняння склали 60 вагітних, що отримували симптоматичну медикаментозну терапію. Групи пацієнок були співставними.

До комплексу медико-профілактичних заходів включені психотерапевтичні методики (музикотерапія та кататимно-імагінативна психотерапія).

Критеріями ефективності терапії були відсутність ускладнень та побічних ефектів, покращення їх психоемоційного стану, стану нейровегетативної та ендокринної регуляції, оцінки варіабельності серцевого ритму методом кардіоінтервалографії жінки, покращення стану плода та зниження частоти його дистресу та інших ускладнень вагітності та пологів, а також покращення стану новонароджених.

Всі отримані дані клінічних, інструментальних і лабораторних досліджень оброблені статистичними методами, прийнятими в медико-біологічних дослідженнях. Статистична обробка матеріалу проводилась методами варіаційного, кореляційного та графічного аналізу з використанням критеріїв Стьюдента і Фішера, стандартних та спеціалізованих комп'ютерних програм. Методи описової статистики кількісних змінних включали міри центральної тенденції – оцінку середнього та стандартне відхилення ($M \pm m$), для показників, розподіл яких відрізнявся від нормального – медіану (Med), інтерквартильний розмах $[LQ-UQ]$. Категоріальні змінні представлені як абсолютне число випадків у групі та частота у відсотках – n (%). Тестування відмінностей між незалежними вибірками в разі кількісних змінних здійснювали за допомогою критерію Стьюдента, рангового критерію Манна-Уїтні, а в разі категоріальних змінних – за допомогою точного критерію Фішера. При проведенні статистичного аналізу розраховували рівень значущості (p), критичним вважали рівень 0,05.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ, ПОЛОГІВ, СТАН ПЛОДА І НОВОНАРОДЖЕНОГО ПРИ ДИСТРЕСІ ПЛОДА У ЖІНОК З ПЕРИНАТАЛЬНИМИ ВТРАТАМИ В АНАМНЕЗІ

Для розв'язання поставлених задач нами комплексно обстежено 200 вагітних з ПВ (основна група) та 100 вагітних без ПВ в анамнезі з фізіологічним перебігом вагітності (контрольна група). У 48 (24,0%) жінок з ПВ в анамнезі діагностовано дистрес плода за допомогою комплексу інструментальних діагностичних методів (кардіотокографія, УЗД, доплерографія).

Критерії включення: перинатальні втрати (перинатальна смертність) при попередніх вагітностях. Критерії виключення: перинатальні втрати при вроджених вадах і генетичних аномаліях, психічні захворювання, інфекційні захворювання у гострому стані, екстрагенітальна патологія тяжкого ступеня важкості, ВІЛ-інфекція, туберкульоз. Контроль – жінки без перинатальних втрат в анамнезі, у яких попередня вагітність закінчилась народженням здорової дитини.

Структура перинатальних втрат (рис. 3.1) була наступною: антенатальна смертність склала 47,5%, інтранатальна 14,0%, рання неонатальна – 38,5%. Частота дистресу плода у основній групі склала 24,0% проти 8,0% – в контрольній групі ($p < 0,05$). Для подальшого аналізу основну групу досліджених розділено на 2 підгрупи: 48 жінок з дистресом плода (підгрупа О1) та 152 пацієнтки без дистресу плода (підгрупа О2).

За віковим складом жінки основної групи відрізнялись вищою часткою пацієнток більш старшого віку (табл. 3.1), більшість яких були у віці від 30 до 40 років (57,0% проти 43,0% жінок контрольної групи, $p < 0,05$). При цьому частка жінок старше 40 років найвища підгрупі О1 з дистресом плода (16,7% проти 2,6% у підгрупі О2 та 2,0% у контрольній групі, $p < 0,05$ в обох випадках).

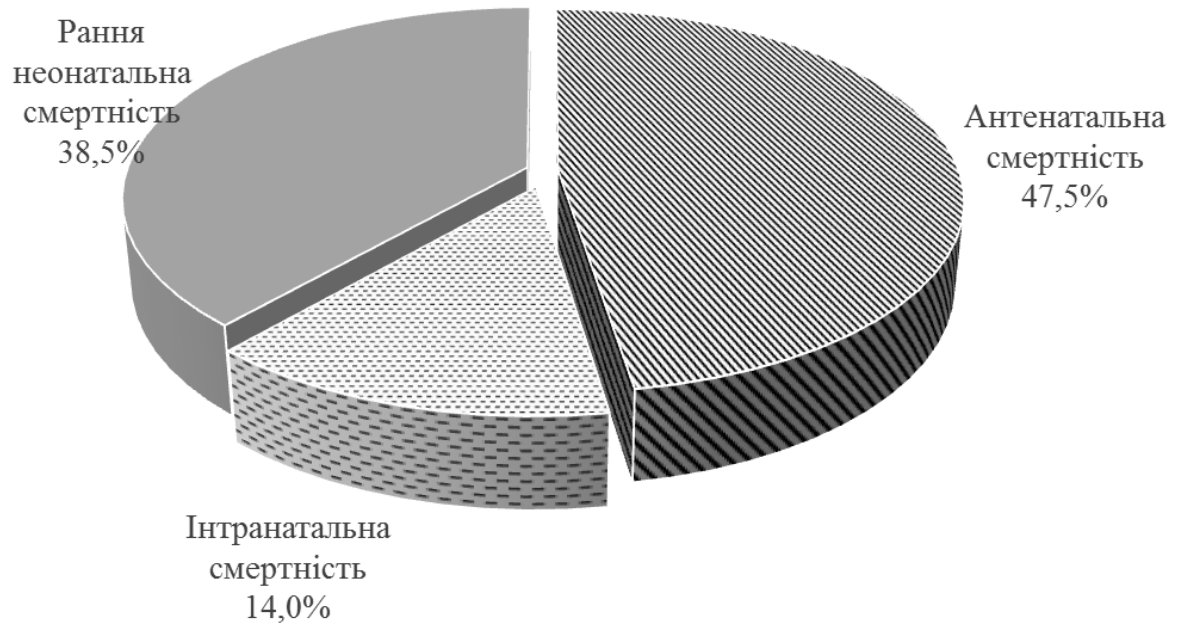


Рисунок 3.1 – Структура перинатальних втрат (перинатальна смертність)

Таблиця 3.1

Віковий склад обстежених вагітних з ПВ в анамнезі

Вік вагітних, роки	Група обстежених							
	Основна, n=200		O1, n=48		O2, n=152		Контрольна, n=100	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
До 20	2	1,0*	1	2,1	1	0,7*	5	5,0
21-30	72	36,0*	11	22,9*^	61	40,1	50	50,0
31-40	114	57,0*	28	58,3*	86	56,6*	43	43,0
старші 40	12	6,0*	8	16,7*^	4	2,6	2	2,0

Примітки:

- * – різниця достовірна відносно показника жінок контрольної групи ($p < 0,05$);
- ^ – різниця достовірна відносно показника жінок підгрупи O2 ($p < 0,05$).

Результати розрахунку індексу маси тіла обстежених жінок показали (рис. 3.2), що основна і контрольна група не відрізнялись за частотою ожиріння (індекс маси тіла (ІМТ) перевищує нормальні показники на 40%) та надлишкової маси тіла (ІМТ вище норми на 25-30%).

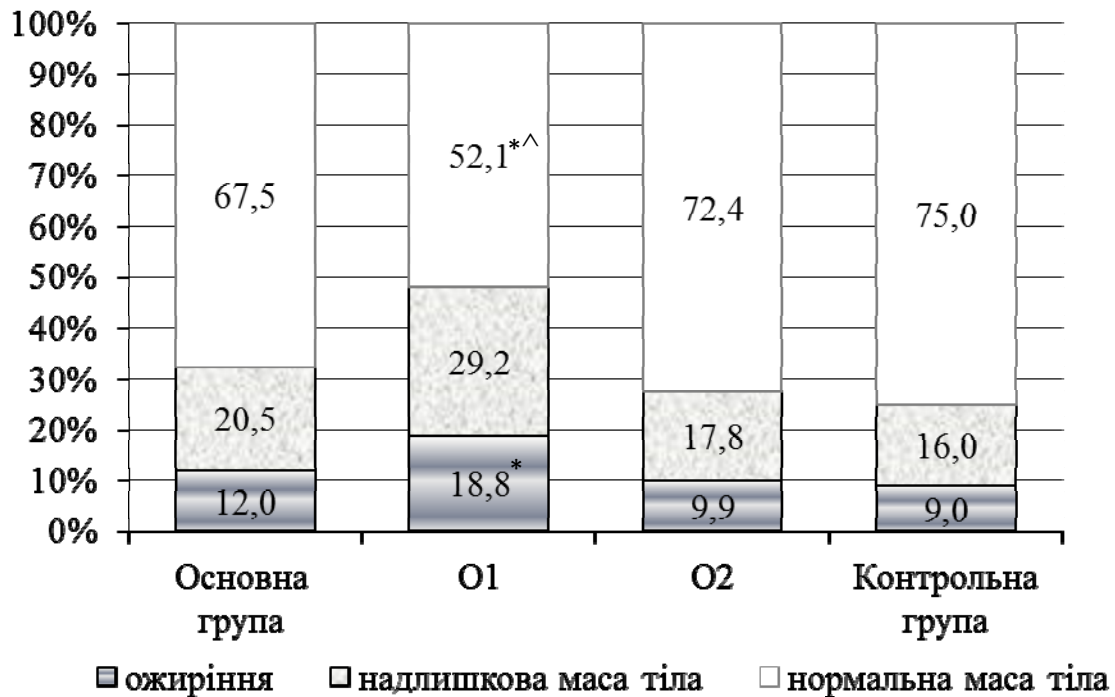


Рисунок 3.2 – Розподіл обстежених жінок з ПВ в анамнезі за показниками маси тіла

Примітки:

1. * – різниця достовірна відносно показника жінок контрольної групи ($p < 0,05$);

2. ^ – різниця достовірна відносно показника жінок підгрупи O2 ($p < 0,05$).

При цьому у підгрупі з дистресом плода половина жінок мали надлишкову масу тіла або ожиріння, що суттєво вище за відповідну частку у підгрупі O2 та контрольній групі (47,9% проти 27,7% та 25,0% відповідно, $p < 0,05$). Частота ожиріння у підгрупі O1 була вища у 2 рази відносно підгрупи O2 та контролю, що може вказувати на порушення ліпідного обміну, ендокринні розлади, які негативно впливають на репродуктивну функцію жінки.

У жінок підгрупи O1 виявлена найвища відносно інших груп частота несприятливих соціально-побутових факторів (табл. 3.2). Погані матеріально-побутові умови відмітили 12,5% респонденток даної групи, що у 2 рази перевищує показник контрольної групи. Майже кожна четверта жінка перебуває у незареєстрованому шлюбі, що є психотравмуючим фактором (18,8% проти 5,3% у підгрупі O2 та 6,0% у контрольній групі, $p<0,05$). Досить висока і частота негативних звичок: куріння (8,3%) та вживання алкоголю (14,6%), що в 3 рази вище за показники контрольної групи. Більш, ніж чверть жінок (22,5%) оцінюють психологічний клімат у своїй сім'ї як несприятливий (проти 9,9% та 10,0% у підгрупі O2 та в контролі, $p<0,05$).

Таблиця 3.2

Соціально-побутові умови життя обстежених вагітних з ПВ в анамнезі, %

Показник	Група обстежених							
	Основна, n=200		O1, n=48		O2, n=152		Контрольна, n=100	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Погані матеріально-побутові умови	21	10,5	6	12,5	15	9,9	6	6,0
Шлюб не зареєстрований	17	8,5	9	18,8*^	8	5,3	6	6,0
Вживання алкоголю	18	9,0	7	14,6*	11	7,2	4	4,0
Куріння матері	13	6,5*	4	8,3*	9	5,9	2	2,0
Несприятливий психологічний клімат у сім'ї	26	13,0	11	22,9*^	15	9,9	10	10,0

Примітки:

- * – різниця достовірна відносно показника жінок контрольної групи ($p<0,05$);
- ^ – різниця достовірна відносно показника жінок підгрупи O2 ($p<0,05$).

Більше половини жінок з перинатальними втратами в анамнезі та дистресом плода при даній вагітності відмічають перенесені дитячі інфекційні захворювання (66,7%) та часті ГРВІ (60,4%), що достовірно вище (у 2-3 рази) показників підгрупи без дистресу плода та жінок контрольної групи (табл. 3.3).

Третина (27,1%) пацієнток відмітила в анамнезі запальні захворювання дихальних шляхів (синусит, ангіна, пневмонії), що майже в 3 рази перевищує показник контрольної групи ($p < 0,05$).

Таблиця 3.3

Перенесені інфекційні захворювання в анамнезі у жінок
з ПВ в анамнезі

Показник	Група обстежених							
	Основна, n=200		O1, n=48		O2, n=152		Контрольна, n=100	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Дитячі інфекційні захворювання	88	44,0	32	66,7* [^]	56	36,8	36	36,0
Часті ГРВІ	64	32,0*	29	60,4* [^]	35	23,0	16	16,0
Запальні захворювання дихальних шляхів	39	19,5*	13	27,1*	26	17,1	10	10,0

Примітки:

- * – різниця достовірна відносно показника жінок контрольної групи ($p < 0,05$);
- [^] – різниця достовірна відносно показника жінок підгрупи O2 ($p < 0,05$).

Жінки основної групи з дистресом плода відрізнялись найгіршими показниками загального здоров'я відносно пацієнток інших груп (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Загальні характеристики стану здоров'я жінок з ПВ в анамнезі

Показник	Група обстежених							
	Основна, n=200		O1, n=48		O2, n=152		Контрольна, n=100	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Функціональна диспепсія	29	14,5	11	22,9*^	18	11,8	10	10,0
Синдром подразненого кишечника	23	11,5*	9	18,8*^	14	9,2*	4	4,0
Дискінезія жовчовивідних шляхів	19	9,5	7	14,6*	12	7,9	6	6,0
Хронічний гастрит	16	8,0	6	12,5*	10	6,4	4	4,0
Хронічний пієлонефрит	14	7,0	4	8,3	10	6,6	4	4,0
Хронічний холецистит	8	4,0	3	6,3	5	3,3	2	2,0
Захворювання щитовидної залози	23	11,5	8	16,7*	15	9,9	7	7,0
Серцево-судинні захворювання	19	9,5*	8	16,7*^	11	7,2	4	4,0
Алергія	17	8,5	5	10,4	12	7,9	6	6,0
Вегето-судинна дистонія	72	36,0*	26	54,2*^	46	30,3*	15	15,0

Примітки:

- * – різниця достовірна відносно показника жінок контрольної групи ($p < 0,05$);
- ^ – різниця достовірна відносно показника жінок підгрупи O2 ($p < 0,05$).

Зокрема, загальна частота розладів шлунково-кишкового тракту, таких як функціональна диспепсія (печія, відрижка повітрям, їжею, гірким, кислим) та синдром подразненого кишечника (закрепи, проноси, здуття) склала 29,2% проти 13,8% пацієток підгрупи без дистресу плода та 11,0% жінок контрольної групи ($p < 0,05$ в обох випадках).

Частота дискінезії жовчовивідних шляхів склала 14,6%, що достовірно вище, ніж у контрольній групі (6,0%, $p < 0,05$), хронічного гастриту – 12,5% проти 4,0% відповідно ($p < 0,05$).

Такі порушення останнім часом відносять до стресобумовлених, психосоматичних захворювань.

Спостерігається деяка тенденція до збільшення частоти хронічного пієлонефриту та холециститу, алергій. Достовірно частіше, ніж в контролі, спостерігалися захворювання щитовидної залози (16,7 проти 7,0% відповідно, $p < 0,05$).

Частота серцево-судинних захворювань у підгрупі O1 достовірно вища як відносно контрольної групи, так і підгрупи O2 (16,7 проти 4,0% та 7,2% відповідно, $p < 0,05$).

У третини жінок з перинатальними втратами в анамнезі виставлявся діагноз вегето-судинна дистонія, що більш, ніж у 2 рази перевищує показник контрольної групи (36,6% проти 15,0%, $p < 0,05$).

При цьому у підгрупі з дистресом плода вегето-судинна дистонія (ВСД) відмічена у кожній другій жінки (54,2% проти 30,3% у жінок підгрупи O2, $p < 0,05$).

Як видно з даних табл. 3.5, ті чи інші розлади менструальної функції відмічали 35,4% жінок у підгрупі O1 проти 14,0% у контрольній групі ($p < 0,05$), найчастішими з яких були дисменореї (20,8%) та порушення менструального циклу (ПМЦ) (18,8%) проти 13,5% в підгрупі O2 та 11,8% у контрольній групі ($p < 0,05$ в обох випадках).

Таблиця 3.5

Менструальна функція у жінок з ПВ в анамнезі

Показник	Група обстежених							
	Основна, n=200		O1, n=48		O2, n=152		Контрольна, n=100	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Нормальна менструальна функція	140	70,0*	31	64,6*	109	71,7*	86	86,0
Ранній вік менархе	14	7,0	4	8,3	10	6,6	6	6,0
Пізній вік менархе	21	10,5	6	12,5	15	9,9	9	9,0
Гіпоменструальний синдром	17	8,5	5	10,4	12	7,9	4	4,0
Гіперполімено-рея	21	10,5	6	12,5	15	9,9	8	8,0
Дисфункціональні кровотечі	5	2,5	2	4,2	3	2,0	-	-
Дисменорея	35	17,5*	10	20,8*	21	12,5	10	10,0
ПМЦ	27	13,5*	9	18,8*	18	11,8	7	7,0

Примітки: * – різниця достовірна відносно показника жінок контрольної групи ($p < 0,05$).

Спостерігається також тенденція до підвищеної частоти гінекологічних захворювань у пацієток підгрупи O1 (табл. 3.6), серед яких виділяються запальні процеси (18,8% проти 8,0% у жінок контрольної групи, $p < 0,05$), гіперплазія ендометрію (10,4% проти 2,0% відповідно, $p < 0,05$), ендометріоз (8,3% проти 2,0%, $p < 0,05$) та кисти яєчників (14,6% проти 4,0% у жінок контрольної групи, $p < 0,05$).

Таблиця 3.6

Гінекологічні захворювання у жінок з ПВ в анамнезі

Показник	Група обстежених							
	Основна, n=200		О1, n=48		О2, n=152		Контрольна, n=100	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Запальні процеси	27	13,5	9	18,8*	18	11,8	8	8,0
Безпліддя	5	2,5	2	4,2	3	2,0	-	-
Гіперплазія ендометрія	14	7,0*	5	10,4*	9	5,9	2	2,0
Ендометріоз	12	6,0*	4	8,3*	8	5,3	2	2,0
Кисти яєчників	18	9,0*	7	14,6*	11	7,2	4	4,0
Синдром полікістозних яєчників	17	8,5	5	10,4	12	7,9	5	5,0
Міома матки	9	4,5	3	6,3	6	3,9	2	2,0
Захворювання шийки матки	12	6,0	4	8,3	8	5,3	4	4,0

Примітка. * – різниця достовірна відносно показника жінок контрольної групи ($p < 0,05$).

Відповідно до зростання гінекологічної захворюваності підвищується і частота гінекологічних операцій (табл. 3.7), найчастіше проводилось видалення кісти яєчника (10,4% проти 2,0% у жінок контрольної групи, $p < 0,05$).

Таблиця 3.7

Гінекологічні операції у жінок з ПВ в анамнезі

Показник	Група обстежених							
	Основна, n=200		O1, n=48		O2, n=152		Контрольна, n=100	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Видалення кисти яєчника	14	7,0*	5	10,4*	9	5,9	2	2,0
Видалення яєчника	1	0,5	1	2,1	-	-	-	-
Видалення маткової труби	5	2,5	2	4,2	3	2,0	-	-
Кюретаж/ гістероскопія	4	2,0	1	2,1	3	2,0	1	1,0
Консервативна міомектомія	1	0,5	1	2,1	-	-	-	-
Операції на шийці матки	5	2,5	2	4,2	3	2,0	2	2,0

Примітка. * – різниця достовірна відносно показника жінок контрольної групи ($p < 0,05$).

Аналіз даних акушерського анамнезу (табл. 3.8) не виявив суттєвих відмінностей між групами за розподілом по кількості вагітностей та пологів, частотою позаматкових вагітностей. При цьому частота абортів в анамнезі пацієнок підгрупи O1 суттєво вища за показники контрольної групи і підгрупи O2. Так, артифіціальні аборти в анамнезі відмітила кожна четверта пацієнтка підгрупи O1 (25,0% проти 9,9% та 10,0% жінок підгрупи O2 та контрольної групи, $p < 0,05$), мимовільні аборти – кожна п'ята (20,8% проти 10,5% та 6,0% відповідно, $p < 0,05$).

Таблиця 3.8

Дані акушерського анамнезу у жінок з ПВ

Показник	Група обстежених							
	Основна, n=200		O1, n=48		O2, n=152		Контрольна, n=100	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Кількість вагітностей:								
1	123	61,5	27	56,3	96	63,2	69	69,0
2-3	62	31,0	16	33,3	46	30,3	25	25,0
більше 3	16	8,0	5	10,4	11	7,2	6	6,0
Кількість пологів:								
1	80	40,0	18	37,5	62	40,8	25	45
2-3	37	18,5	11	22,9	26	17,1	14	14,0
більше 3	9	4,5	3	6,3	6	3,9	4	4,0
Артифіціальний аборт	21	13,5	12	25,0*^	15	9,9	10	10,0
Мимовільний аборт	26	13,0*	10	20,8*^	16	10,5	6	6,0
Позаматкова вагітність	6	3,0	3	6,3	3	2,0	-	-

Примітки:

1. * – різниця достовірна відносно показника жінок контрольної групи ($p < 0,05$).

2. ^ – різниця достовірна відносно показника жінок підгрупи O2 ($p < 0,05$).

Перебіг попередньої вагітності, яка закінчилась перинатальними втратами, відрізнявся високою частотою порушень (табл. 3.9), обумовлених плацентарною дисфункцією, яка відмічалась більш, ніж у половини жінок основної групи (56,0% проти 21,0% у жінок контрольної групи, $p < 0,05$),

причому у жінок підгрупи О1 її частота склала 75,0%, що суттєво вище, ніж у підгрупі О2 (50,0%, $p < 0,05$).

Таблиця 3.9

Перебіг попередньої вагітності у жінок з ПВ в анамнезі

Показник	Група обстежених							
	Основна, n=200		О1, n=48		О2, n=152		Контрольна, n=100	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Ранній гестоз	44	22,0*	14	29,2*	30	19,7*	7	7,0
Прееклампсія	26	13,0*	11	22,9*^	15	9,9*	4	4,0
Загроза переривання вагітності	36	18,0*	18	37,5*^	18	11,8	7	7,0
Плацентарна дисфункція	112	56,0*	36	75,0*^	76	50,0*	21	21,0
Дистрес плода	34	17,0*	19	39,6*^	15	9,9	8	8,0
ЗРП	32	16,0*	12	25,0*^	20	13,2*	6	6,0
Анемія	44	22,0*	17	35,4*^	27	17,8*	10	10,0
Багатоводдя	10	5,0	4	8,3*	6	3,9	2	2,0
Маловоддя	3	1,5	1	2,1*	2	1,3	-	-

Примітки:

1. * – різниця достовірна відносно показника жінок контрольної групи ($p < 0,05$).
2. ^ – різниця достовірна відносно показника жінок підгрупи О2 ($p < 0,05$).

Більш, ніж у третини жінок підгрупи О1 попередня вагітність ускладнилась загрозою переривання вагітності (37,5% проти 11,8% у пацієнток підгрупи О2, $p < 0,05$), дистресом плода (39,6% проти 9,9% відповідно, $p < 0,05$), анемією (35,4% проти 17,8%, $p < 0,05$). Висока частота також і раннього гестозу (29,2% проти 19,7% у підгрупі О2), прееклампсії (22,9% проти 9,9%, $p < 0,05$), ЗРП (25,0% проти 13,2%, $p < 0,05$). У два рази

вищою, ніж у підгрупі O2 була частота багатоводдя (8,3% проти 3,9%).

Як видно з даних таблиці 3.10, у переважної більшості жінок з перинатальними втратами при попередній вагітності та дистресом плода при даній вагітності попередні пологи були ускладненими (75,0% проти 55,3% та 14,0% у жінок підгрупи O2 та контрольної групи, $p < 0,05$).

Таблиця 3.10

Перебіг попередніх пологів у жінок з ПВ в анамнезі

Показник	Група обстежених							
	Основна, n=200		O1, n=48		O2, n=152		Контрольна, n=100	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Без ускладнень	80	40,0*	12	25,0*^	68	44,7*	86	86,0
Передчасні пологи	22	11,0	8	16,7*	14	9,2	6	6,0
Після 41 тижня	21	10,5*	6	12,5*	15	9,9	4	4,0
Кесарів розтин	31	15,5*	10	20,8*^	21	13,8	7	7,0
Інші оперативні втручання	12	6,0	4	8,3	8	5,3	3	3,0
Передчасний розрив плодових оболонок	24	12,0*	10	20,8*	14	9,2	6	6,0
Слабкість пологової діяльності	26	13,0	9	18,8*	17	11,2	8	8,0
Стрімкі пологи	11	5,5	3	6,3	8	5,3	4	4,0
Дистрес плода	27	13,5	9	18,8*	18	11,8	8	8,0
Кровотечі	16	8,0*	5	10,4*	11	7,2	3	3,0
Обвиття пуповиною	19	9,5	7	14,6*	12	7,9	5	5,0

Примітки:

1. * – різниця достовірна відносно показника жінок контрольної групи ($p < 0,05$).
2. ^ – різниця достовірна відносно показника жінок підгрупи O2 ($p < 0,05$).

Кожна п'ята жінка була розроджена шляхом операції кесаревого розтину (20,8% проти 13,8% та 7,0% відповідно, $p < 0,05$), у 16,7% пологи були передчасними, у 20,8% відмічено передчасний розрив плодових оболонок. Частота слабкості пологової діяльності та дистресу плода склала 18,8%.

Аналіз структури перинатальної смертності у підгрупах основної групи (рис. 3.3) встановив у підгрупі O1 вищу частку антенатальної смертності (62,5% проти 42,8% у підгрупі O2, $p < 0,05$).

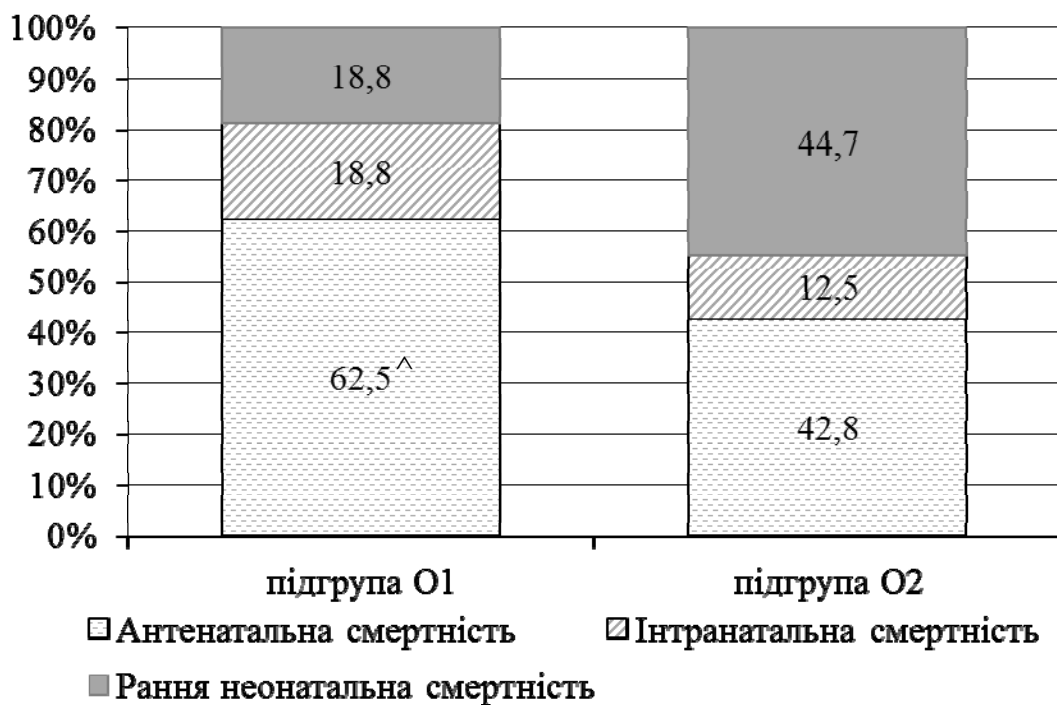


Рисунок 3.3 – Структура перинатальної смертності у підгрупах основної групи

Примітки: ^ – різниця достовірна відносно показника жінок підгрупи O2 ($p < 0,05$).

Перебіг теперішньої вагітності відрізнявся суттєво більшою частотою ускладнень вагітності у жінок з перинатальними втратами в анамнезі (табл. 3.11), при цьому у жінок з дистресом плода більшість показників суттєво вища, ніж у жінок підгрупи O2. Так, плацентарна дисфункція діагностувалась

практично у всіх вагітних підгрупи O1 (97,9% проти 26,3% у жінок підгрупи O2 та 14,0% контрольної групи, $p<0,05$), що свідчить про її провідну роль у розвитку як дистресу плода, так і інших гестаційних ускладнень.

Таблиця 3.11

Перебіг теперішньої вагітності у жінок з ПВ в анамнезі

Показник	Група обстежених							
	Основна, n=200		O1, n=48		O2, n=152		Контрольна, n=100	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Ранній гестоз	38	19,0*	12	25,0*	26	17,1*	5,0	5
Прееклампсія, зокрема тяжка	33	16,5*	15	31,3* [^]	18	11,8	2,0	2
	8	4,0	5	10,4* [^]	3	2,0	-	-
Загроза переривання вагітності	44	22,0*	20	41,7* [^]	24	15,8*	4,0	4
Загроза передчасних пологів	22	11,0*	10	20,8* [^]	12	7,9*	2,0	2
Плацентарна дисфункція	87	43,5*	47	97,9* [^]	40	26,3*	14,0	14
ЗРП, зокрема II-III ст.	29	14,5*	17	35,4* [^]	12	7,9*	4,0	4
	10	5,0	8	16,7 [^]	2	1,3	-	-
Анемія	41	20,5*	18	37,5* [^]	23	15,1*	7,0	7
Багатоводдя	14	7,0*	6	12,5*	8	5,3*	1,0	1
Маловоддя	3	1,5	2	4,2	1	0,7	-	-

Примітки:

- * – різниця достовірна відносно показника жінок контрольної групи ($p<0,05$);
- [^] – різниця достовірна відносно показника жінок підгрупи O2 ($p<0,05$).

Звертає на себе увагу висока частота загрози переривання вагітності (41,7%) та передчасних пологів(20,8%), прееклампсії (31,3%), зокрема тяжкої (10,4% проти 2,0% у підгрупі O2, $p<0,05$), ЗРП (35,4%), зокрема II-III ст. (16,7% проти 1,3% у підгрупі O2, $p<0,05$), анемії (37,5%).

Ускладнений перебіг вагітності обумовив порушення перебігу пологів у 52,0% пацієток з перинатальними втратами в анамнезі (табл. 3.12), при цьому у підгрупі O1 частка таких жінок склала 77,1% проти 44,1% у підгрупі O2 ($p<0,05$).

Таблиця 3.12

Перебіг теперішніх пологів у жінок з ПВ в анамнезі

Показник	Група обстежених							
	Основна, n=200		O1, n=48		O2, n=152		Контрольна, n=100	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Без ускладнень	96	48,0*	11	22,9*^	85	55,9*	92	92,0
Пологи:								
• передчасні	27	13,5	15	31,3*^	12	7,9	5	5,0
• вчасні	161	80,5*	30	62,5*^	131	86,2*	93	93,0
• після 41 тиж.	12	6,0*	3	6,3	9	5,9	2	2,0
Оперативні втручання:								
• не було	139	69,5*	20	41,7*^	119	78,3*	92	92,0
• кесарів розтин	52	26,0*	25	52,1*^	27	17,8*	6	6,0
• інші оперативні втручання	9	4,5	3	6,3	6	3,9	2	2,0
Передчасний розрив плодових оболонок	20	10,0*	9	18,8*^	11	7,2	4	4,0
Слабкість пологової діяльності	20	10,0	8	16,7*^	12	7,9	7	7,0

Показник	Група обстежених							
	Основна, n=200		O1, n=48		O2, n=152		Контрольна, n=100	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Стрімкі пологи	14	7,0	3	6,3	11	7,2	4	4,0
Дистрес плода	21	10,5*	21	43,8*^	4	2,6	4	4,0
Кровотеча	12	6,0*	6	12,5*^	6	3,9	1	1,0
Обвиття пуповиною	16	8,0*	8	16,7*^	8	5,3	3	3,0
Епізіотомія/ перинеотомія	33	16,5	9	18,8	24	15,8	12	12,0

Примітки:

1. * – різниця достовірна відносно показника жінок контрольної групи ($p < 0,05$);
2. ^ – різниця достовірна відносно показника жінок підгрупи O2 ($p < 0,05$).

Звертає на себе увагу висока частота розродження шляхом кесаревого розтину у підгрупі з дистресом плода (52,1% проти 17,8% у жінок без дистресу плода, $p < 0,05$), показанням до проведення якого у більшості випадків було погіршення стану плода. Дистрес плода в пологах відмічено у 43,8% жінок підгрупи O1 проти 2,6% у підгрупі O2 (внаслідок обвиття або перетискання пуповини). У кожній п'ятій жінки підгрупи O1 пологи були передчасними, передчасний розрив плодових оболонок спостерігався у 18,8%, слабкість пологової діяльності – у 16,7%, кровотечі – у 12,5%, обвиття пуповиною – у 16,7% пацієток, частота всіх перерахованих порушень була достовірно вища за відповідні показники як контрольної групи, так і підгрупи O2.

У жінок з ПВ в анамнезі народилось 198 живих дітей (відмічено один випадок антенатальної загибелі плода та один випадок інтранатальної смертності при дистресі плода), усі 100 жінок контрольної групи народили

живих дітей. Недоношеними були при ПВ в анамнезі матері 11 (22,9%) новонароджених без внутрішньоутробного дистресу та 12 (7,9%) – після дистресу проти 5 (5,0%) в контрольній групі ($p < 0,05$).

У матерів контрольної групи 90,0% дітей народились з масою тіла від 3000 до 4000 г (табл. 3.13), тоді як у матерів з ПВ без дистресу плода таких було 63,1%, а при дистресі плода лише 21,8% ($p < 0,05$), при цьому у 30,4% вона була менше 2500 г проти 5,3% у групі без дистресу плода ($p < 0,05$), що можна пояснити високою частотою плацентарної дисфункції, ЗРП та недоношеності.

Таблиця 3.13

Розподіл новонароджених від матерів з ПВ в анамнезі за масою тіла,
абс.ч. (%)

Маса, г	Група обстежених							
	Основна, n=198		O1, n=46		O2, n=152		Контрольна, n=100	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
> 4000	12	6,1	-	-	12	7,9	6	6,0
3500-4000	24	12,1*	1	2,2*^	23	15,1	20	20,0
3000-3500	82	41,4*	9	19,6*^	73	48,0*	70	70,0
2500-3000	58	29,3*	22	47,8*^	36	23,7*	4	4,0
< 2500	22	11,1	14	30,4^	8	5,3	-	-

Примітки:

- * – різниця достовірна відносно дітей контрольної групи ($p < 0,05$);
- ^ – різниця достовірна відносно дітей підгрупи O2 ($p < 0,05$).

Майже всі діти (91,0%) в контрольній групі отримали оцінку за шкалою Апгар більше 7 балів, що відповідає нормальному стану дитини (рис. 3.4),

тоді як в основній групі таких була лише половина (53,5%, $p < 0,05$). Більшість дітей від матерів з ПВ після перенесеного дистресу (76,1%) народилась в стані асфіксії різного ступеня тяжкості, з порушеним станом, тоді як при ПВ без дистресу таких було 37,5% ($p < 0,05$). При цьому у 23,9% дітей після внутрішньоутробного дистресу відмічена тяжка асфіксія.

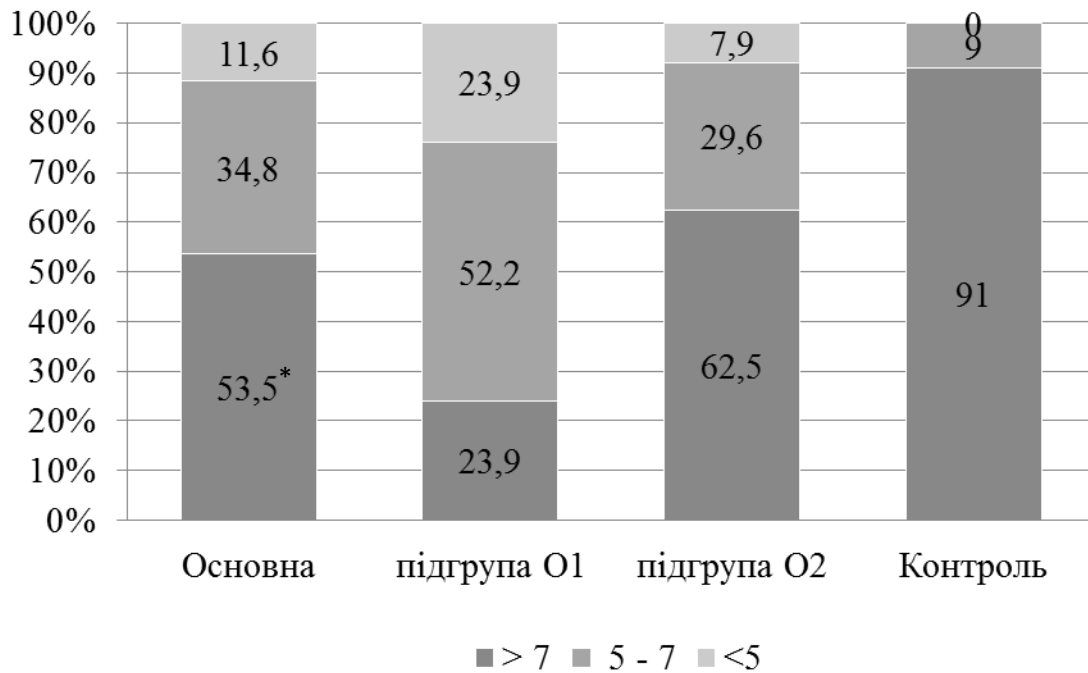


Рисунок 3.4 – Розподіл новонароджених від матерів з ПВ в анамнезі за станом при народженні, %

Примітки:

1. * – різниця відносно дітей контрольної групи достовірна ($p < 0,05$);
2. # – різниця відносно дітей підгрупи O2 достовірна ($p < 0,05$).

Висока частота асфіксій при народженні обумовила частоту та вираженість дезадаптаційних синдромів у дітей основної групи (рис. 3.5), найчастішими з яких були порушення ЦНС: у 73,9% дітей підгрупи O1 проти 19,1% дітей від підгрупи O2 та 5,0% у дітей контрольної групи ($p < 0,05$) та дезадаптоз серцево-судинної системи: 41,3% проти 15,1% та 2,0% дітей відповідно ($p < 0,05$).

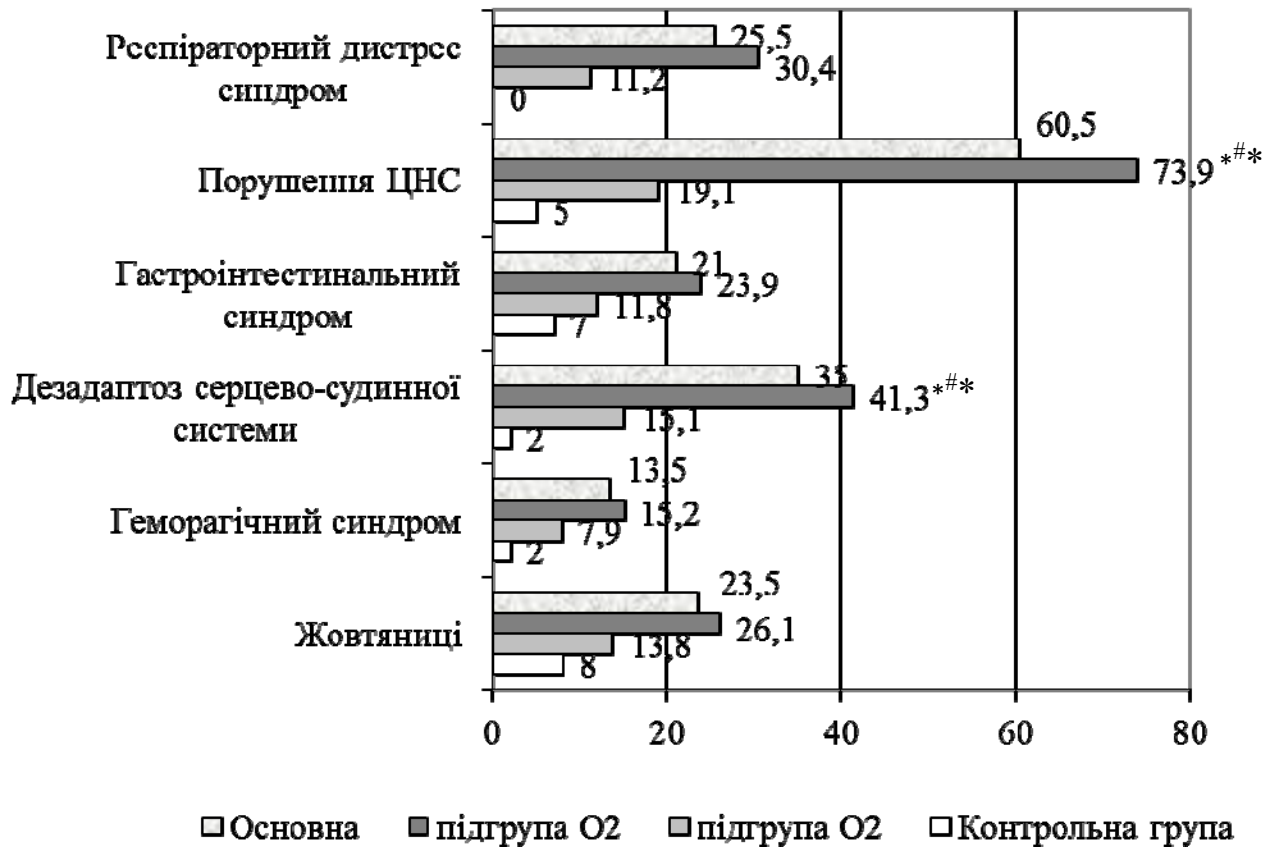


Рисунок 3.5 – Частота дезадаптаційних синдромів у новонароджених від матерів з ПВ в анамнезі, %

Примітки:

- * – різниця відносно дітей контрольної групи достовірна ($p < 0,05$);
- # – різниця відносно дітей підгрупи O2 достовірна ($p < 0,05$).

У новонароджених після перенесеного дистресу плода клінічними проявами гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС були синдром гіперзбудливості або синдром пригнічення ЦНС. З клінічних проявів дезадаптозу серцево-судинної системи внаслідок перенесеної гіпоксії у новонароджених можна відзначити: блідість з мармуровим малюнком шкірних покривів, періодичний акроціаноз, розширення меж відносної серцевої тупості, приглушення I тону серця, систолічний шум на верхівці, аритмії. Встановлена нами висока частота саме порушень ЦНС та серцево-судинних дезадаптовів у новонароджених від матерів з ПВ після дистресу плода співпадає з результатами інших дослідників, які вважають, що такі синдроми

характерні для новонароджених після перенесеної внутрішньоутробно гіпоксії [265, 308].

До симптомокомплексу порушень адаптації, асоційованих з перенесеним внутрішньоутробно дистресом, включаються також респіраторний дистрес синдром (30,4%), жовтяниця (26,1%), геморагічний синдром (15,2%) та гастроінтестинальні реакції (23,9%), що супроводжуються зригуваннями та здуттям живота.

Таким чином, у вагітних з перинатальними втратами в анамнезі відмічено трьохкратне зростання частоти дистресу плода (24,0% проти 8,0% у пацієток без ПВ в анамнезі, $p < 0,05$).

Проведений аналіз показав, що для вагітних з перинатальними втратами в анамнезі характерний більш старший вік, підвищена частота ожиріння, погіршення соціально-побутових умов, загального стану здоров'я, обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез, ускладнення теперішньої вагітності та пологів, погіршення стану плода і новонародженого. Такі особливості частіше відмічались у жінок, дана вагітність яких ускладнилась дистресом плода пацієток (підгрупа O1). Так, 16,7% пацієток з дистресом плода у віці більше 40 років. Половина (47,9%) жінок мають надлишкову масу тіла або ожиріння, що може вказувати на порушення ліпідного обміну, ендокринні розлади, які негативно впливають на репродуктивну функцію жінки [104].

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

Більше половини жінок відмічають перенесені дитячі інфекційні захворювання (66,7%) та часті ГРВІ (60,4%). Третина (27,1%) пацієток відмітила в анамнезі запальні захворювання дихальних шляхів (синусит, ангіна, пневмонії).

Загальна частота розладів шлунково-кишкового тракту, таких як функціональна диспепсія (печія, відрижка повітрям, їжею, гірким, кислим) та синдром подразненого кишечника (закрепи, проноси, здуття) склала 29,2%. Частота дискінезії жовчовивідних шляхів склала 14,6%, хронічного гастриту – 12,5%. Такі порушення останнім часом відносять до стресобумовлених, психосоматичних захворювань. Частота серцево-судинних захворювань склала 16,7%. У половини (54,2%) жінок виставлявся діагноз вегето-судинної дистонії.

Ті чи інші розлади менструальної функції відмічали 35,4% жінок, найчастішими з яких були дисменореї (20,8%) та ПМЦ (18,8%), які можуть певною мірою бути обумовленими стресогенними впливами.

Спостерігається також тенденція до підвищеної частоти гінекологічних захворювань, серед яких виділяються запальні процеси (18,8%), гіперплазія ендометрію (10,4%), ендометріоз (8,3%) та кісти яєчників (14,3%).

Перебіг попередньої вагітності, яка закінчилась перинатальними втратами, відрізнявся високою частотою порушень, обумовлених плацентарною дисфункцією, яка відмічалась у 2/3 жінок (75,0%). Більш, ніж у третини жінок попередня вагітність ускладнилась загрозою переривання (37,5%), дистресом плода (39,6%), анемією (35,4%). Висока частота також раннього гестозу (29,2%), прееклампсії (22,9%), ЗРП (25,0%).

У переважної більшості жінок з перинатальними втратами при попередній вагітності та дистресом плода при даній вагітності попередні пологи були ускладненими (75,0%). Кожна п'ята жінка була розроджена шляхом операції кесаревого розтину (20,8%).

Аналіз структури перинатальної смертності у підгрупах основної групи встановив у підгрупі О1 вищу частку антенатальної смертності (62,5% проти 42,8% у підгрупі О2, $p < 0,05$).

Усі перераховані вище показники ще до початку даної вагітності можуть бути віднесені до факторів ризику розвитку дистресу плода, оцінка інформативності яких буде проведена у подальших розділах роботи.

При теперішній вагітності плацентарна дисфункція діагностувалась практично у всіх вагітних (97,9%) підгрупи О1, що свідчить про її провідну роль у розвитку як дистресу плода, так і інших гестаційних порушень. Звертає на себе увагу висока частота загрози переривання вагітності (37,5%) та передчасних пологів (20,8%), преєклампсії (22,9%), зокрема тяжкої (10,4%), ЗРП (35,4%), зокрема II-III ст. (16,7%), анемії (37,5%).

Ускладнений перебіг вагітності обумовив порушення перебігу пологів у 77,1% пацієнток. Звертає на себе увагу висока частота розродження шляхом кесаревого розтину (52,1%), показанням до проведення якого у більшості випадків було погіршення стану плода. Дистрес плода в пологах відмічено у 43,8% жінок. У кожній п'ятій жінки пологи були передчасними, передчасний розрив плодових оболонок спостерігався у 18,8%, слабкість пологової діяльності – у 16,7%, кровотечі – у 12,5%, обвиття пуповиною – у 16,7%, частота всіх перерахованих порушень була достовірно вища за відповідні показники як контрольної групи, так і підгрупи О2.

Переважає більшість (76,1%) дітей від матерів з перинатальними втратами в анамнезі після перенесеного внутрішньоутробно дистресу народжуються у стані асфіксії, що обумовлює високу частоту синдромів дезадаптації, найчастішими з яких були порушення ЦНС (73,9%) та дезадаптоз серцево-судинної системи (41,3%).

Отримані результати даного розділу надруковані у наступних публікаціях.

1. Воробей ЛІ. Гестаційний гомеостаз: методи діагностики, вплив на перебіг вагітності. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2015;2(36):33-7.

2. Воробей ЛІ, Ткачук РР. Роль порушень функції симпатoadреналової системи в патогенезі плацентарної дисфункції. Здоров'я жінчини. 2015;8:135-9.

3. Воробей ЛІ. Особливості нейровегетативного статусу у вагітних з перинатальними втратами в анамнезі. Здоров'я жінчини. 2015;5:88-92.

4. Воробей ЛІ, Ткачук РР. Стан регуляторно-адаптаційних процесів

у системі мати-плацента-плід у вагітних з порушенням нейровегетативної регуляції. *Здоровье женщины*. 2016;4:84-90.

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

6. Воробей ЛИ, Ткачук РР. Состояние регуляторных процессов у беременных с перинатальными потерями. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2017;6:1190-1203.

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

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

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

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

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

12. Камінський ВВ, Жданович ОІ, Воробей ЛІ, Коломійченко ТВ, Рogaва ІВ. Перинатальні втрати в анамнезі як фактор порушення адаптації плода. *Репродуктивна ендокринологія*. 2019;3(47):48-52.

13. Каминский ВВ, Венцковская ИБ, Жданович АИ, Воробей ЛИ, Коломийченко ТВ. Особенности психоэмоционального состояния беременных с перинатальными потерями в анамнезе. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. 2020;11(1):66-74.

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

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ ВЕГЕТАТИВНОЇ АДАПТАЦІЇ ТА ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТАНУ ВАГІТНИХ З ПЕРИНАТАЛЬНИМИ ВТРАТАМИ В АНАМНЕЗИ

Перинатальні втрати супроводжуються негативними емоційними реакціями у жінок, хронічним стресом, тривалим психоемоційним напруженням внаслідок нереалізованого материнства і призводять до нейровегетативних розладів [19, 106, 117].

Навіть у здорових жінок без обтяженого акушерсько-гінекологічного анамнезу вагітність супроводжується як фізіологічними, так і певними емоційними змінами, обумовленими очікуванням народження дитини, цілою низкою тривожних асоціацій, пов'язаних з цією подією [22, 40, 38]. На даний час обговорюється вплив центральної та вегетативної нервової системи вагітної жінки на стан фетоплацентарного кровотоку, що відображається у відповідних змінах рухової активності і ритму серцебиття плода [5, 122].

Одним із завдань нашого дослідження було визначити наявність синдрому вегетативної дисфункції та порушень психоемоційного стану у жінок з перинатальними втратами в анамнезі та їх роль у виникненні дистресу плода.

Підрахунок загальної кількості балів, отриманих при самооцінці жінками вегетативного статусу за опитувальником Вейна, підтвердив наявність СВД у вагітних всіх груп ($43,4 \pm 3,5$ проти $22,7 \pm 5,1$ балів у жінок основної та контрольної груп, $p < 0,05$), що відповідає даним літератури. При цьому жінки підгрупи О1 найгірше оцінюють свій стан ($52,3 \pm 4,1$ проти $34,7 \pm 5,2$ бали у жінок підгрупи О2, $p < 0,05$).

Детальний аналіз окремих симптомів СВД (табл. 4.1) показав, що їх частота була достовірно підвищена у жінок основної групи (окрім оніміння та похолодання пальців, зміни їх забарвлення та непритомності), причому майже за всіма показниками встановлені значущі відхилення між підгрупами О1 та О2.

Таблиця 4.1

Частота симптомів СВД у обстежених вагітних, %

Симптом СВД	Група обстежених							
	Основна, n=200		O1, n=48		O2, n=152		Контрольна, n=100	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Блідість обличчя	37	18,5	13	27,1*^	24	15,8	12	12,0
Онiмiння або похолодання пальцiв	64	32,0*	18	37,5*	46	30,3*	15	15,0
Змiна забарвлення пальцiв	16	8,0	6	12,5*	10	6,6	2	2,0
Пiдвищена пiтливість	68	34,0*	27	56,3*^	41	27,0*	15	15,0
Серцебиття	105	52,5*	34	70,8*^	71	46,7*	14	14,0
Вiдчуття затруднення дихання при хвилюванні	84	42,0*	32	66,7*^	52	34,2*	10	10,0
Вiдчуття затруднення дихання в задушливому примiщеннi	93	46,5*	29	60,4^	64	42,1*	12	12,0
Порушення функцiї шлунково-кишкового тракту	116	58,0*	43	89,6*^	73	48,0*	26	26,0
Непритомнiсть	9	4,5	5	10,4*^	4	2,6	2	2,0
Головнi болi	120	60,0*	41	85,4*^	79	52,0*	22	22,0
Зниження працездатностi	92	46,0*	31	64,6*^	61	40,1*	28	28,0
Труднощi засинання	61	30,5*	29	60,4*^	32	21,1*	10	10,0
Поверхневий, неглибокий сон з частими пробудженнями	57	28,5*	26	54,2*^	31	20,4*	11	11,0
Почуття невиспаностi, втоми при пробудженнi вранцi	68	34,0*	25	52,1*^	43	28,3	22	22,0

Примiтки:

1. * – рiзниця достовiрна вiдносно показника жiнок контрольної групи ($p < 0,05$);
2. ^ – рiзниця достовiрна вiдносно показника жiнок пiдгрупи O2 ($p < 0,05$).

При цьому переважна більшість пацієток з перинатальними втратами в анамнезі, у яких пізніше відмічався дистрес плода, скаржилась на порушення функції шлунково-кишкового тракту (89,6% проти 48,0% жінок підгрупи O2, $p < 0,05$), головні болі (85,4% проти 52,0%, $p < 0,05$), серцебиття (70,8% проти 46,7% відповідно, $p < 0,05$).

Більше половини жінок підгрупи O1 відчували затруднення дихання при хвилюванні (66,7% проти 34,2% в підгрупі O2, $p < 0,05$) або в задушливому приміщенні (60,4% проти 42,1%, $p < 0,05$), зниження працездатності (64,6% проти 40,1%, $p < 0,05$), ті чи інші розлади сну: труднощі засинання (60,4% проти 21,1%, $p < 0,05$), поверхневий, неглибокий сон з частими пробудженнями (54,2% проти 20,4%, $p < 0,05$), почуття невиспаності, втоми при пробудженні вранці (52,1% проти 28,3% відповідно, $p < 0,05$).

Аналіз інтегративних показників, які дають уявлення про вегетативні взаємодії систем організму, свідчить, що у всіх вагітних контрольної групи переважали симпатичні реакції різного ступеня вираженості. У 91,0% жінок основної групи також переважали симпатичні реакції, які були більш вираженими, такі як: блідість шкіри, похолодання та оніміння кінцівок, погана переносимість спеки та духоти, спрага, підвищений апетит, тахікардія, серцебиття, слабка перистальтика кишківника, поліурія, посилення секреції катехоламінів, підвищена фізична активність, надмірна емоційність, чутливість до болю, зміни настрою, нездатність зосередитись, неспокійний сон, інсомнія. При цьому у 9,0% жінок основної групи відмічено переважання парасимпатичних реакцій: почервоніння, посилення судинного малюнку шкіри, вологість кінцівок, припливи жару, погана переносимість холоду, знижений апетит, головокружіння, відчуття стиснення у грудях, газоутворення, посилення перистальтики кишківника, позиви до сечовипускання, схильність до набряків, зниження секреції катехоламінів, знижена фізична активність, пригніченість, неврастенічні та іпохондричні скарги та прояви, сонливість.

Для об'єктивної оцінки вегетативного нервового тону розраховували вегетативний індекс Кердо. За отриманими результатами (рис. 4.1), для вагітних всіх груп характерне переважання симпатичного нервового тону різної

вираженості, проте у вагітних з перинатальними втратами – це гіперсимпатикотонія у 50,0% проти 5,0% у вагітних групи контролю ($p<0,05$).

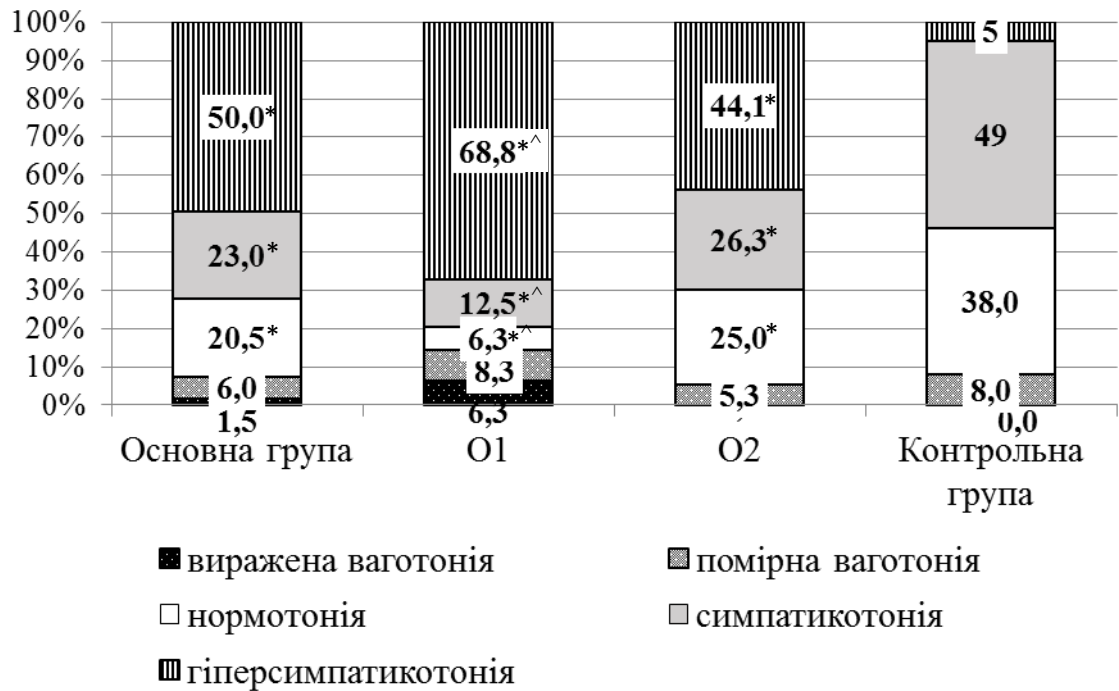


Рисунок 4.1 – Розподіл жінок у групах залежно від тону вегетативної нервової системи (вегетативний індекс Кердо), %.

Примітки:

- 1.. * – різниця достовірна відносно показника жінок контрольної групи ($p<0,05$);
2. ^ – різниця достовірна відносно показника жінок підгрупи O2 ($p<0,05$).

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

При оцінці симптомів СВД нами встановлено, що 44,5% жінок основної групи відмітили ті чи інші порушення сну (проти 25,0% жінок контрольної групи, $p<0,05$), причому у підгрупі O1 частка таких жінок склала 77,1% проти 34,2% серед жінок підгрупи O2, $p<0,05$), що відображає, з одного боку, вплив на якість нічного сну гормональних, поведінкових та фізіологічних змін, що відбуваються в організмі вагітної, а з іншого, стресобумовленість таких порушень.

Проведення більш детальної оцінки якості сну, особливостей засинання і пробудження (А.М. Вейн, 1998) показало (рис. 4.2), що тоді як у підгрупі O2 розподіл за вираженістю порушень сну суттєво не відрізнявся від розподілу контрольної групи, причому, переважали легкі порушення (кількість балів 18-22), у підгрупі O1 частка пацієток з легкими порушеннями складала 27,1% проти 23,7% у підгрупі O2, а частка значних порушень 43,8% проти 9,9% відповідно ($p < 0,05$).

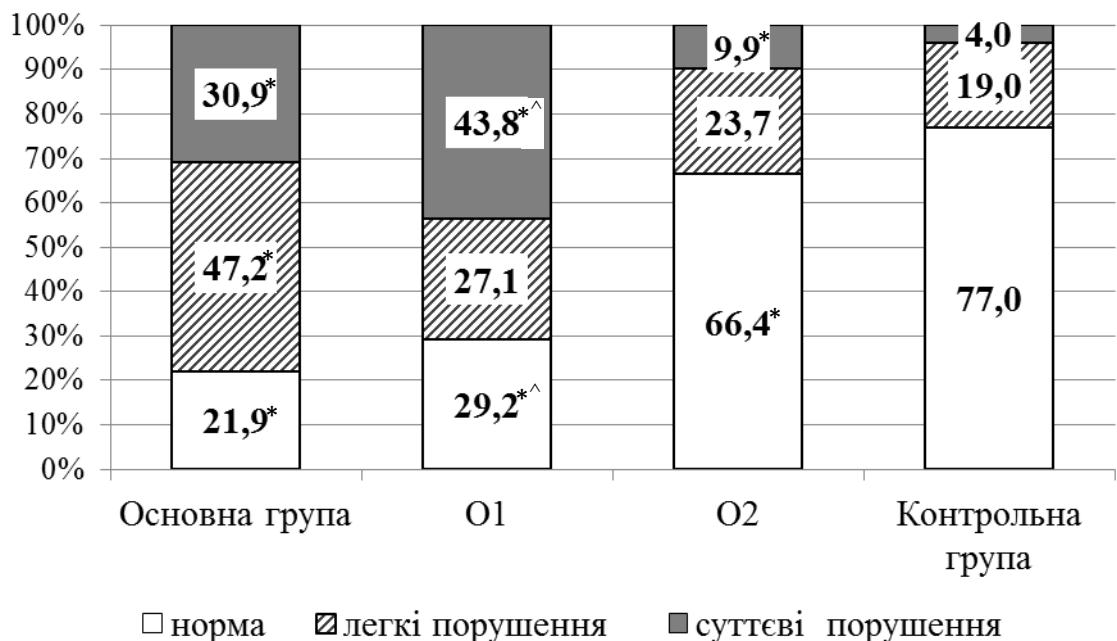


Рисунок 4.2 – Розподіл жінок у групах залежно від наявності та вираженості розладів сну (А.М. Вейн, 1998), %

Примітки:

- 1.. * – різниця достовірна відносно показника жінок контрольної групи ($p < 0,05$);
2. ^ – різниця достовірна відносно показника жінок підгрупи O2 ($p < 0,05$).

Відповідно до Міжнародної класифікації розладів сну 3-го перегляду (МКРС-3), опублікованій в 2014 р (American Academy of Sleep Medicine), інсомнія визначається як синдром, що характеризується наявністю повторюваних порушень ініціації, тривалості, консолідації або якості сну, що виникають, незважаючи на наявність достатніх умов і кількості часу для сну, і проявляються різноманітними порушеннями денної діяльності.

Визначено багато чинників ризику інсомнії: похилий вік, жіноча стать, соматичні і психічні захворювання, зміна роботи і безробіття, відсутність сім'ї, надлишкова маса тіла, – однак механізм їх дії не завжди зрозумілий [95].

Серед безлічі факторів, що впливають на циклічність і якісні характеристики сну, особливе місце займає стрес [35].

Для встановлення діагнозу інсомнії повинні бути присутні три основні ознаки. Перша ознака – наявність одного або декількох порушень сну (пресомнічні, інтрасомнічні, постсомнічні): труднощі засинання, часті пробудження, остаточне пробудження раніше бажаного часу, небажання спати за відповідним графіком.

Друга ознака – порушення нічного сну повинні відбиватися на якості періоду неспання людини: емоційному стані, фізичної активності, когнітивних функціях тощо (втома, загальне нездужання; порушення уваги, концентрації, або погіршення пам'яті; порушення в соціальних, сімейних відносинах, поява складностей в роботі або навчанні; порушення настрою, дратівливість; денна сонливість; поведінкові проблеми – гіперактивність, імпульсивність, агресія); зниження мотивації, енергійності, ініціативності; схильність до помилок, нещасних випадків; незадоволеність і занепокоєння з приводу свого сну.

Третя необхідна ознака для встановлення діагнозу інсомнії – достатній час і відповідні комфортні умови для повноцінного сну. Це не застосовується до людей, які свідомо обмежують себе уві сні або ж в силу різних обставин не мають можливості спати в комфортних умовах потрібний час. Порушення сну і супутні денні симптоми спостерігаються не менше трьох разів на тиждень. Порушення сну і супутні денні симптоми присутні протягом більше трьох місяців (для хронічної інсомнії).

Аналіз відповідності вищеперерахованим критеріям (табл. 4.2), показав, що розлади сну, що відповідають діагнозу інсомнії, встановлені у 61 (30,5%) жінок з ПВ проти 12 (12,0%) вагітних контрольної групи ($p < 0,05$), причому у підгрупі О1 інсомнія діагностована більш, ніж у половини пацієток (54,2%),

що у 2 рази перевищує показник у жінок підгрупи O2 (23,0%, $p < 0,05$). Цікаво відмітити той факт, що тоді як жінки контрольної групи інсомнію пов'язували саме з вагітністю, 24 (12,0%) пацієнтки основної групи відмітили проблеми зі сном, що існували ще до вагітності (хронічна інсомнія): 12 (25,0%) та 12 (7,9%) у підгрупах O1 та O2 відповідно ($p < 0,05$).

Таблиця 4.2

Порушення сну, абс.ч. (%)

Показник	Група обстежених			
	Основна, n=200	O1, n=48	O2, n=152	Контрольна, n=100
Інсомнія (за МКРС-3)	61 (30,5)*	26 (54,2)*^	35 (23,0)*	12 (12,0)
Сонливість (за ESS)	86 (43,0)*	30 (62,5)*^	56 (36,8)	27 (27,0)
СОАС (анкета Елигулашвили Т.С., 1998)	72 (36,0)*	23 (47,9)*^	49 (32,2)*	19 (19,0)

Примітки:

1. * – різниця достовірна відносно показника жінок контрольної групи ($p < 0,05$);
2. ^ – різниця достовірна відносно показника жінок підгрупи O2 ($p < 0,05$).

Одним з розладів сну є порушення дихання, що клінічно може проявлятися синдромом обструктивного порушення дихання під час сну, при цьому знижується насиченість крові киснем, що є особливо небезпечним для вагітних, адже навіть незначне зниження оксигенації може призвести до гіпоксії плода. За даними деяких авторів, на порушення дихання під час сну скаржаться від 11,5 до 85% вагітних [35, 95], проте, наявні в літературі дані досить суперечливі.

Проведене анкетування за Епвортським опитувальником, за яким респоденти оцінюють денну сонливість у балах за можливістю заснути у різних ситуаціях (0 – ніколи не засинаю, 1 – є деякі шанси заснути, 2 – помірна ймовірність заснути, 3 – висока ймовірність заснути), показало, що

оцінку вищу 9 балів отримали 43,0% пацієток з ПВ проти 27,0% вагітних з необтяженим акушерським анамнезом, причому, відповідна частка жінок у О1 підгрупі перевищувала таку у підгрупі О2 в 1,7 рази (62,5% проти 36,8%, $p < 0,05$). Таку оцінку за ESS асоціюють з наявністю синдрому обструктивного апное сну (СОАС), який останнім часом вважають характерним для артеріальної гіпертензії. Вагітність є самостійним фактором ризику СОАС, наявність якого підвищує ризик прееклампсії та дистресу плода.

Анкета для первинної діагностики СОАС (Елигулашвили Т.С., 1998), дозволяє на підставі суми балів оцінити ризик наявності СОАС, при наборі 4 і більше балів – пацієнт страждає СОАС з ймовірністю 96% [35]. За результатами нашого дослідження на підставі даної анкети СОАС діагностовано у третини жінок основної групи: 47,9% та 32,2%) у підгрупах О1 та О2 відповідно ($p < 0,05$).

Виявлені нами порушення нейровегетативної регуляції, висока частота розладів сну з обструктивними порушеннями дихання у вагітних з перинатальними втратами в анамнезі обумовлена дією хронічного стресу, реакція на який залежить від особистісних психоемоційних характеристик жінки, рівня її тривожності, нервово-психічного напруження [20, 85].

Оцінка індивідуально-типологічних властивостей жінок (методика Л.М. Собчик) показала наступне. Як видно з графічного профілю обстежених жінок (рис. 4.3), жінки основної групи відрізнялись акцентуацією на тривожності, сензитивності та агресивності, причому, полярні якості тривожність-агресивність та лабільність-ригідність мали незбалансований характер, що вказує на стан підвищеної емоційної напруги та дезадаптоз.

Індивідуально-типологічні характеристики жінок підгрупи О1 мали більш виражені ознаки дезадаптозу, в основному, за рахунок акцентуованості на таких рисах, як тривожність та агресивність (рис. 4.4), бальна оцінка яких в окремих випадках досягала граничних оцінок у 8-9 балів, тоді як показники пацієток підгрупи О2 вказували на кращу збалансованість полярних ознак і вищу здатність до адаптації.



Рисунок 4.3 – Графічний профіль індивідуально-типологічних властивостей жінок обстежених груп.

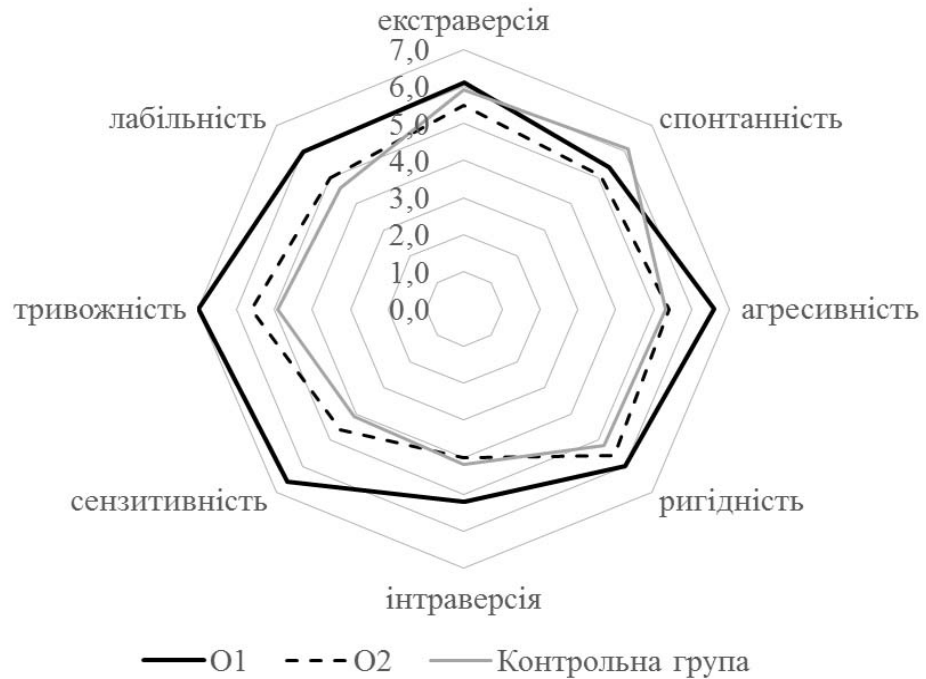


Рисунок 4.4– Графічний профіль індивідуально-типологічних властивостей жінок обстежених груп.

Проведення тестування за шкалою Спілбергера-Ханіна підтвердило підвищений рівень як особистісної, так і реактивної (ситуаційної) тривожності у вагітних з ПВ в анамнезі, особливо у тих жінок, у яких пізніше виявлявся дистрес плода (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Рівень тривожності у обстежених вагітних, Med (LQ; UQ)

	Група обстежених			
	Основна, n=200	O1, n=48	O2, n=152	Контрольна, n=100
Особистісна	57 (42-62)*	62 (45-69)*^	48 (35-52)	45 (36-49)
Ситуаційна	49 (38-54)*	56 (46-67)*^	44 (34-49)	41 (32-46)

Примітки:

1. * – різниця достовірна відносно показника жінок контрольної групи ($p < 0,05$);
2. ^ – різниця достовірна відносно показника жінок підгрупи O2 ($p < 0,05$).

Широкий розмах показників вказує на те, що при загальній тенденції до підвищення рівнів тривожності у кожній з груп виділялись пацієнтки як з низьким (менше 30 балів), так і з високим рівнем тривожності (більше 44 балів). Аналіз розподілу за показниками тривожності свідчить, що частка жінок з високим рівнем тривожності в основній групі у 2 рази більша за таку в контролі, при цьому доля вагітних з низьким рівнем тривожності була однаковою в обох групах (рис. 4.5).

У підгрупі O1 менше третини жінок мали помірний рівень тривожності (27,1% проти 53,3 та 62,0% у вагітних підгрупи O2 та контрольної групи, $p < 0,05$ в обох випадках), при цьому частка пацієнток з високим рівнем тривожності у підгрупі O1 була вищою у 1,5 рази відносно підгрупи O2, а з низьким у 2 рази, що підтверджує дезадаптованість у жінок цієї групи.

Як високий, так і низький рівень тривожності може асоціюватись з депресивними станами. Для перевірки цієї гіпотези нами проведена діагностика рівня депресії за шкалою Е. Бека (табл. 4.4).

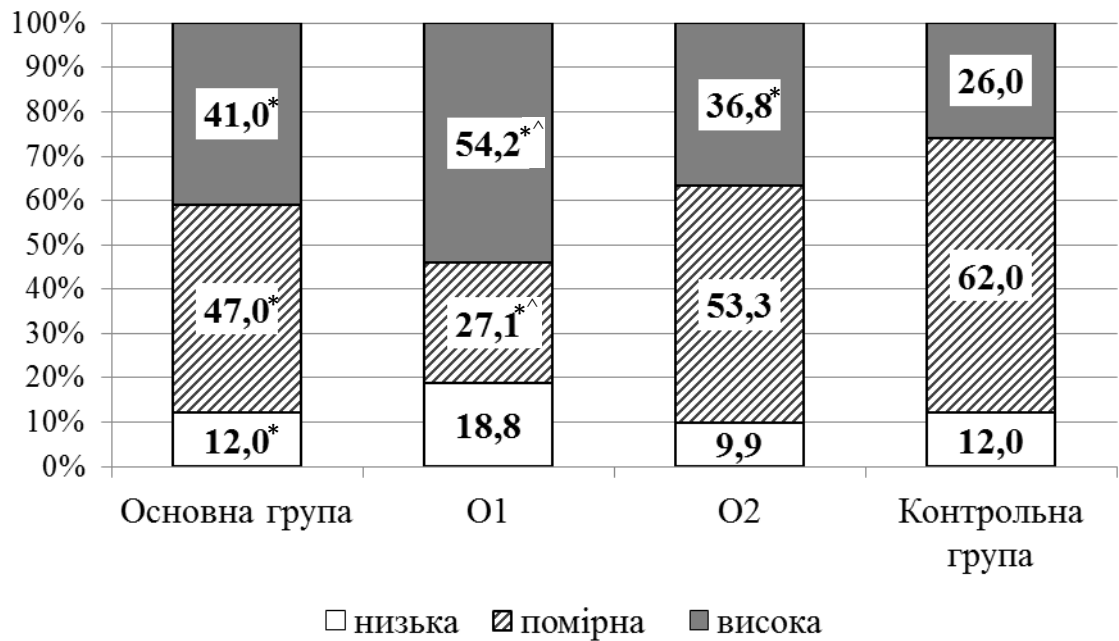


Рисунок 4.5 – Розподіл жінок у групах залежно від рівня тривожності (методика Спілбергера-Ханіна), %.

Примітки:

1. * – різниця достовірна відносно показника жінок контрольної групи ($p < 0,05$);
2. ^ – різниця достовірна відносно показника жінок підгрупи O2 ($p < 0,05$).

Таблиця 4.4

Розподіл пацієнток за рівнем депресії (шкала Е.Бека), абс.ч. (%)

Рівень депресії	Група обстежених			
	Основна, n=200	O1, n=48	O2, n=152	Контрольна, n=100
0-4 бали – депресія відсутня	152 (76,0)*	30 (62,5)*^	122 (80,3)	91 (91,0)
5-7 балів – легка депресія	25 (12,5)*	11 (22,9)*	24 (15,8)	7 (7,0)
8-15 балів-середній рівень депресії	11 (5,5)	5 (10,4)*	6 (3,9)	2 (2,0)
16 і більше балів – високий рівень депресії	2 (1,0)	2 (4,2)	-	-

Примітки:

1. * – різниця достовірна відносно показника жінок контрольної групи ($p < 0,05$);
2. ^ – різниця достовірна відносно показника жінок підгрупи O2 ($p < 0,05$).

За даними опитування, у 24,0% пацієток з ПВ в анамнезі проти 9,0% жінок контрольної групи ($p < 0,05$) відмічається депресія від легкого (17,5 проти 7,0%, $p < 0,05$) до високого рівня (1,0%). При цьому, частота депресії у пацієток основної групи з дистресом плода у 2 рази вища відносно вагітних без дистресу плода (37,5% проти 19,7%, $p < 0,05$), у третини з них рівень депресії був середнім або високим (14,6 проти 3,9%, $p < 0,05$), високий рівень депресії відмічено лише 2 (4,2%) вагітних саме цієї групи, що є підставою для призначення відповідних заходів корекції.

У організмі вагітної як фізіологічні, так і психологічні зміни, спрямовані на формування і правильне функціонування фетоплацентарного комплексу, розвиток плода, підготовку до пологів і післяпологового періоду. Формується так звана «гестаційна домінанта» (Аршавський І.А., 1967), яка забезпечує спрямованість всіх реакцій організму на створення оптимальних умов для розвитку плода за рахунок підвищеної чутливості ЦНС до подразників, пов'язаних з вагітністю, і гальмування інших нервових центрів [78, 92].

За допомогою методики І.В. Добрякова «Тест ставлень вагітної» ми визначали тип психологічного компонента гестаційної домінанти (ПКГД). Як видно з даних таблиці 4.5, і у жінок контрольної групи, і у пацієток основної групи найбільш вираженим був оптимальний тип ПКГД, але у основній групі медіана бальної оцінки була достовірно нижчою, тобто, частка жінок з ПВ анамнезі, які відповідально, без зайвої тривоги ставляться до вагітності була все ж суттєво меншою. У підгрупі О1 (з дистресом плода) вираженість оптимального типу посіла 4 місце, нижчою була лише оцінка гіпогестогнозичного типу, тобто, у більшості жінок цієї групи переважали патологічні типи ПКГД.

На другому місці по вираженості в основній групі визначався тривожний тип ПКГД, який у підгрупі О1 посів навіть перше місце. Цей тип характеризується підвищеним рівнем тривоги, який може негативно відбиватись на перебігу гестації, такі жінки відрізняються гіпервідповідальністю, невпевненістю у своїх силах і здатності виховувати дитину.

Таблиця 4.5

Бальна оцінка типів ПКГД (методика І.В. Добрякова), Med (LQ; UQ)

Тип ПКГД	Група обстежених			
	Основна, n=200	O1, n=48	O2, n=152	Контрольна, n=100
Оптимальний	3,32* (2,11-4,78)	1,57*^ (0,92- 3,86)	4,05 (2,25-5,14)	5,35 (4,21-6,79)
Гіпогестогнозичний	1,05* (0,48-2,36)	1,38* (1,07-2,79)	0,76 (0,58-2,42)	0,48 (0,23-1,14)
Ейфорійний	1,47 (0,87-2,67)	1,61 (1,20+2,93)	1,41 (0,95-2,71)	1,54 (1,09-1,98)
Тривожний	2,27* (1,52-3,68)	2,83*^ (2,13-4,09)	2,11* (1,68-2,69)	1,17 (0,71-1,59)
Депресивний	1,13* (0,61-2,53)	1,65*^ (1,35-3,49)	0,83 (0,66-2,74)	0,60 (0,18-0,76)

Примітки:

- * – різниця достовірна відносно показника жінок контрольної групи ($p < 0,05$);
- ^ – різниця достовірна відносно показника жінок підгрупи O2 ($p < 0,05$).

Ейфорійний тип ПКГД, що характеризується підвищеним настроєм, впевненістю у сприятливому завершенні вагітності, недостатнім розумінням своєї нової ролі, часто сполучається з істеричними рисами особистості, посів третє місце в основній групі пацієток, проте, медіана бальної оцінки даного типу суттєво не розрізнялась за групами обстежених.

Звертає на себе увагу суттєво вищий рівень оцінки депресивного типу ПКГД у вагітних основної групи, а особливо, у жінок з дистресом плода, який достовірно вищий не тільки відносно контролю, а і щодо показника пацієток без дистресу плода. Даний тип ПКГД вважається найбільш несприятливим, проявляється різко зниженим настроєм жінки. Жінка, що мріяла про дитину, може стверджувати, що вже не хоче її, не вірить у свою здатність виносити і народити здорову дитину, боїться померти в пологах.

Найменш вираженим у всіх групах виявився гіпогестогнозичний тип, який зустрічається у жінок, які надто захоплені роботою, навчанням, не

схильні змінювати звичний спосіб життя, у них не вистачає часу на візити до лікарів та виконання їхніх призначень. При цьому цей неоптимальний тип ставлення до вагітності все ж найбільш вираженим був у підгрупі O1.

Дані про переважання тривожного типу ставлення до вагітності підтверджено також застосуванням проективної методики – тест «Фігури» (Брутман В.И., Филиппова Г.Г., Хамитова И.Ю.), що заснований на використанні символічних значень вибраних фігур і кольорів, як ознак ставлення матері до дитини. Дана методика дозволяє діагностувати три типи ставлення до вагітності і майбутньої дитини – сформована готовність до материнства, тривожно-амбівалентне ставлення та ігноруюче материнське ставлення. За нашими даними (рис. 4.6), на відміну від жінок контрольної групи, у переважній більшості яких (74,0%) діагностовано сформоване адекватне ставлення до материнства, ця частка в основній групі склала ледь більше третини (36,0%, $p < 0,05$), причому, при дистресі плода таких виявилось лише 10,4% проти 44,1% у підгрупі без дистресу ($p < 0,05$). Для таких жінок характерна адекватна цінність дитини з балансом інших цінностей.

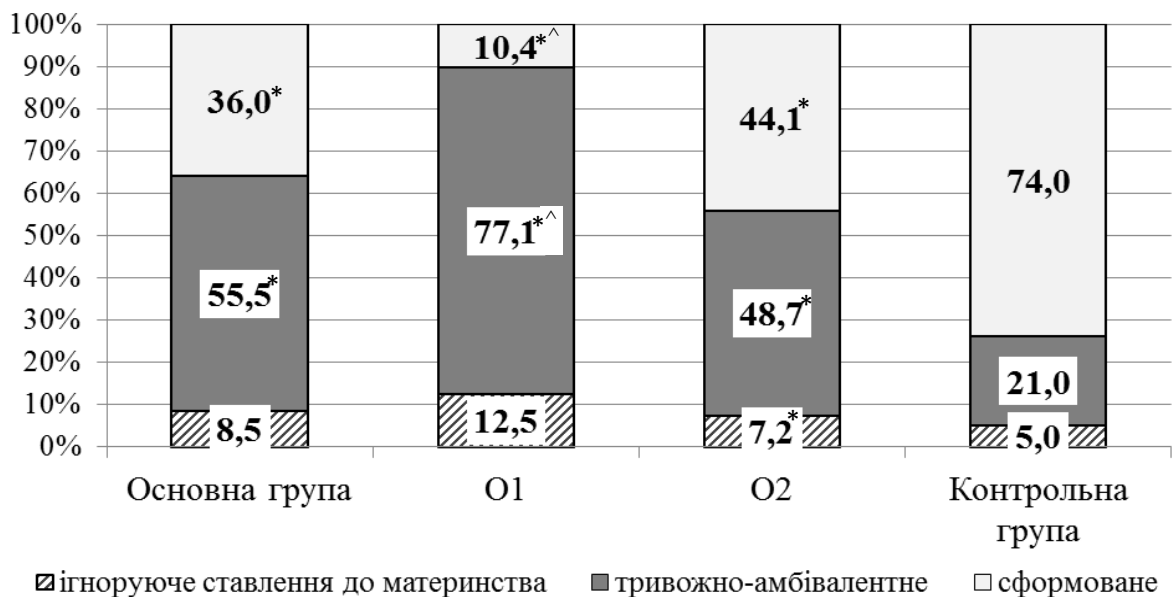


Рисунок 4.6 – Розподіл жінок у групах залежно від ставлення до вагітності і майбутньої дитини (тест «Фігури»), %

Примітки:

1. * – різниця достовірна відносно показника жінок контрольної групи ($p < 0,05$);
2. ^ – різниця достовірна відносно показника жінок підгрупи O2 ($p < 0,05$).

Найбільша частка (55,5%) жінок основної групи демонструвала тривожно-амбівалентне материнське ставлення, яке характеризується неготовністю обирати домінуючий стиль поведінки з дитиною внаслідок недостатньої впевненості у собі, невизначеності когнітивної позиції у ставленні «я – майбутня мама». Найбільша частка таких жінок відмічена у підгрупі О1 (77,1% проти 48,7% у підгрупі О2 та 21,0% у контрольній групі, $p < 0,05$).

Частка жінок з ігноруючим ставленням до материнства (у когнітивній позиції відсутня установка на народження і виховання дитини, мотиваційна орієнтація на суспільне і професійне життя) була незначною у всіх групах обстежених, проте, у підгрупі О1 була найбільшою і перевищувала таку в контрольній групі у 2,5 рази (12,5% проти 5,0%).

Отже, за нашими даними, у жінок з перинатальними втратами в анамнезі відмічені суттєві порушення вегетативної адаптації, змінені особистісні характеристики, психоемоційний стан, виявлені порушення сну, підвищений рівень тривожності, депресивні стани, відмічене неадаптивне ставлення до вагітності та несформованість материнської домінанти. Найбільш виражені порушення спостерігались у тих вагітних, у яких пізніше діагностовано дистрес плода (рис. 4.7).

Результати самооцінки жінками вегетативного статусу за опитувальником Вейна, підтвердили наявність СВД у вагітних всіх груп ($43,4 \pm 3,5$ проти $22,7 \pm 5,1$ балів у жінок основної та контрольної груп, $p < 0,05$), що відповідає даним літератури. При цьому жінки підгрупи з дистресом плода найгірше оцінюють свій стан ($52,3 \pm 4,1$ проти $34,7 \pm 5,2$ бали у жінок без дистресу плода, $p < 0,05$). Переважна більшість цих пацієнток скаржилась на порушення функції шлунково-кишкового тракту (89,6% проти 48,0% у жінок підгрупи О2, $p < 0,05$), головні болі (85,4% проти 52,0%, $p < 0,05$), серцебиття (70,8% проти 46,7%, $p < 0,05$), відчуття затруднення дихання при хвилюванні (66,7% проти 34,2% відповідно, $p < 0,05$). Проведення більш детальної оцінки якості сну, особливостей засинання і пробудження (Вейн А.М., 1998) показало, що частка значних порушень сну у підгрупі з дистресом склала 43,8% проти 9,9% відповідно ($p < 0,05$).

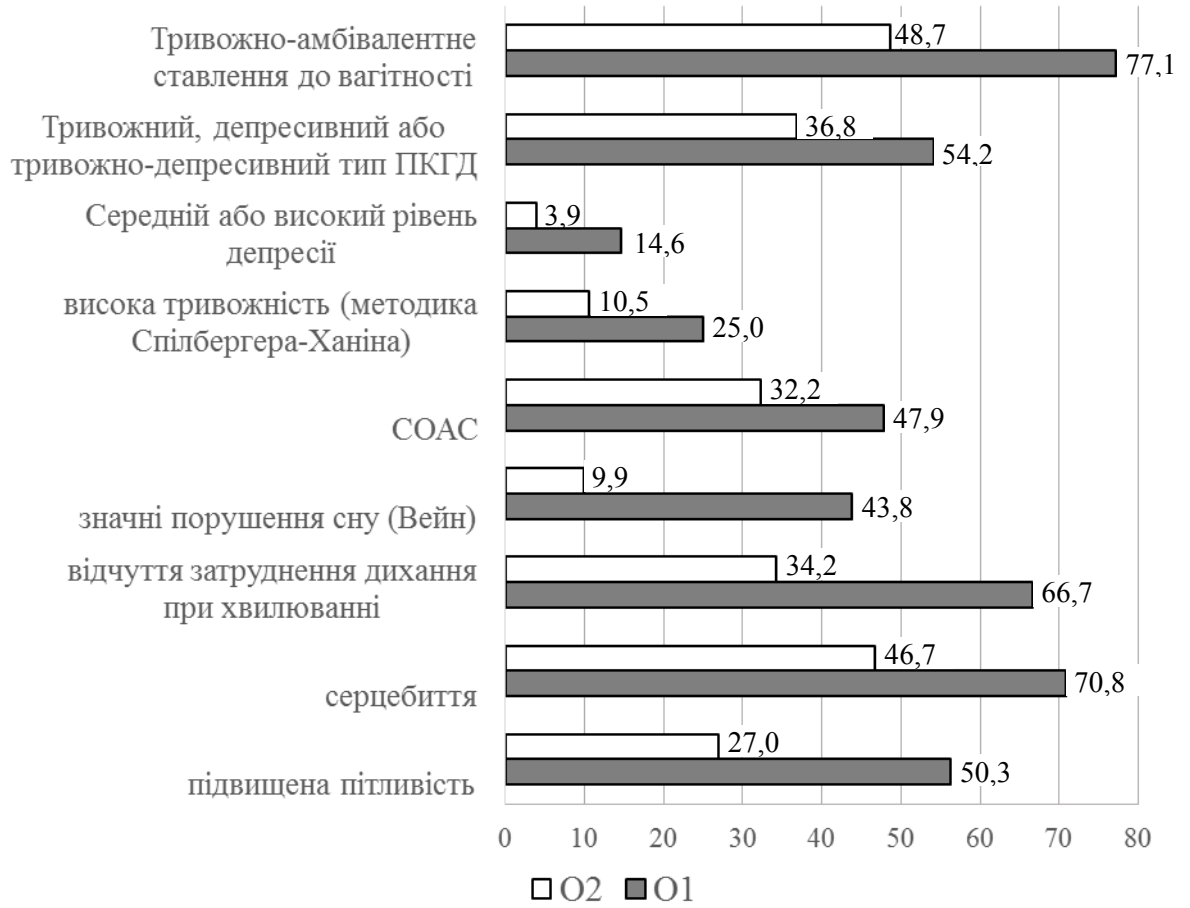


Рисунок 4.7 – Частота найбільш значимих показників вегетативної адаптації та психоемоційного стану вагітних з перинатальними втратами в анамнезі залежно від наявності дистресу плода, % (різниця достовірна відносно показника жінок підгрупи O2, $p < 0,05$).

Розрахунок вегетативного індексу Кердо, показав, що у вагітних всіх груп найчастіше відмічається симпатичний нервовий тонус. При цьому у підгрупі з дистресом плода частка жінок з гіперсимпатикотонією сягала 68,8% проти 44,1% у підгрупі без дистресу ($p < 0,05$). Частота ваготонії у даній підгрупі також була найбільшою, а у 6,3% пацієток відмічена навіть виражена ваготонія, що свідчить про зрив адаптації (у контрольній групі та підгрупі без дистресу таких жінок не було).

У підгрупі з дистресом плода інсомнія (за МКРС-3) діагностована більш, ніж у половини пацієток (54,2%), що у 2 рази перевищує показник у жінок

підгрупи без дистресу (23,0%, $p < 0,05$), причому, 25,0% цих пацієнток відмітили проблеми зі сном, що існували ще до вагітності (хронічна інсомнія).

Проведене анкетування за Епвортським опитувальником для виявлення денної сонливості показало, що більше 9 балів отримало 62,5% жінок даної підгрупи проти 36,8% в підгрупі O2 ($p < 0,05$). Таку оцінку асоціюють з СОАС, який діагностовано (Елигулашвили Т.С., 1998) у половини жінок підгрупи O1 (47,9% проти 32,2% в підгрупі O2, $p < 0,05$), що підвищує ризик прееклампсії та дистресу плода.

Індивідуально-типологічні характеристики (методика Л.М. Собчик) жінок з дистресом плода мали більш виражені ознаки дезадаптозу, в основному, за рахунок акцентуованості на таких рисах, як тривожність та агресивність, бальна оцінка яких в окремих випадках досягала граничних значень у 8-9 балів.

Проведення тестування за шкалою Спілбергера-Ханіна підтвердило підвищений рівень як особистісної, так і ситуаційної тривожності у вагітних з ПВ в анамнезі. Частка жінок з високим рівнем тривожності при дистресі плода у 2 рази більша за таку в контролі і в 1,5 – в підгрупі без дистресу плода, при цьому доля вагітних з низьким рівнем тривожності також найвища при дистресі плода, що підтверджує дезадаптоз у жінок цієї групи. Як високий, так і низький рівень тривожності може асоціюватись з депресивними станами, що підтверджено при діагностиці рівня депресії за шкалою Е.Бека. Частота депресії у пацієнток з дистресом плода у 2 рази вища відносно вагітних без дистресу (37,5% проти 19,7%, $p < 0,05$), у третини з них рівень депресії був середнім або високим (14,6% проти 3,9% відповідно, $p < 0,05$), що є підставою для призначення відповідних заходів корекції. У підгрупі з дистресом плода вираженість оптимального типу психологічного компонента гестаційної домінанти (методики І.В. Добрякова) посіла 4 місце, тобто, у більшості жінок цієї підгрупи переважали патологічні типи ПКГД. Найбільш вираженим виявився тривожний тип ПКГД. Звертає на себе увагу суттєво вищий рівень оцінки депресивного типу ПКГД, який вважається найбільш несприятливим.

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

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

Отримані результати даного розділу надруковані у наступних публікаціях:

1. Воробей ЛІ. Особливості діагностики дистресу плода у вагітних з порушенням нейровегетативної регуляції. Сімейна медицина. 2018;4:105-9.
2. Воробей ЛІ. Патогенетичне обґрунтування етіотропної профілактики дистресу плода у вагітних з перинатальними втратами в анамнезі. Вісник проблем біології і медицини. 2020;3(157):97-102.

РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ РЕГУЛЯЦІЇ ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ВАГІТНОЇ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНИХ ВТРАТАХ В АНАМНЕЗІ ЗА ДАНИМИ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ

Аналіз варіабельності серцевого ритму дозволяє оцінити рівень регуляції вегетативної нервової системи, резерви і можливості організму вагітної жінки в процесі адаптації організму до виношування плода і майбутніх пологів [10, 100, 212, 213].

ВСР є кінцевою ланкою не тільки нервової, а й гуморальної регуляції, тому, вивчаючи зміни ВСР, можна сказати про стан систем регуляції організму в цілому. Порушення цих систем відбувається як при психоемоційному стресі, захворюваннях серцево-судинної системи, а також порушеннях, які можуть опосередковано впливати на стан вегетативної і центральної нервової системи, а також на механізми гуморальної регуляції.

Погіршення регуляторних можливостей, що проявляється змінами ВСР, знижує стійкість механізмів регуляції до впливу зовнішніх навантажень як фізичних, так і психоемоційних. Перенапруження систем регуляції може призвести до зриву адаптації з неадекватною зміною рівня функціонування основних систем організму аж до порушення гомеостазу з розвитком патологічних синдромів та захворювань [118].

Адаптаційні можливості організму визначаються за ступенем адаптації організму до умов середовища. Можна умовно виділити наступні стани організму: стан задовільної адаптації; стан напруження механізмів адаптації (нестійка або неповна адаптація); стан незадовільної адаптації, перенапруження механізмів адаптації; стан зриву адаптації (виснаження адаптаційних механізмів). Розпізнавання зазначених функціональних станів отримало назву донозологічної діагностики, оскільки при цьому визначаються стани, що передують розвитку нозологічних форм захворювань [206, 226].

Теорія Г. Сельє про загальний адаптаційний синдром описує фазовий характер адаптаційних реакцій і обґрунтовує провідну роль виснаження регуляторних систем при гострих і хронічних стресових впливах в розвитку більшості патологічних станів і захворювань. Система кровообігу може розглядатися як чутливий індикатор адаптаційних реакцій цілісного організму, а варіабельність серцевого ритму добре відображає ступінь напруження регуляторних систем, що обумовлена активацією системи гіпофіз-наднирники і реакцією симпато-адреналової системи у відповідь на будь-який стресорний вплив [108].

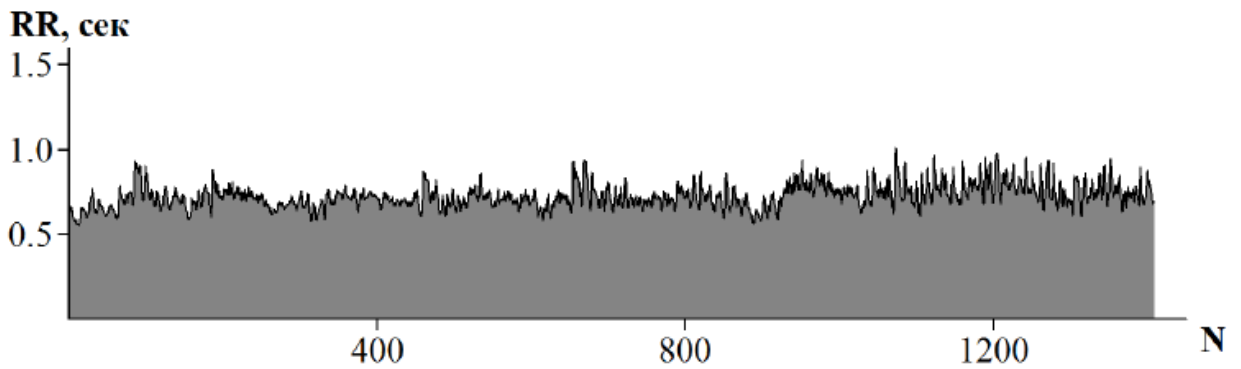
Для оцінки стану адаптаційних реакцій при аналізі ВСР використовують інтегральний ПАРС, який трактується у вигляді світлофору Баєвського, що відповідає фазам адаптації за Сельє: зелена зона – норма (стан оптимальної напруги регуляторних систем), жовта зона, яка включає 2 інтервали (стан помірного та вираженого напруження регуляторних систем), червона зона – зрив адаптації [15, 204].

Одним з завдань нашого дослідження було встановити зміни ВСР (оцінка різними методами), що можуть бути донозологічними ознаками дистресу плода у вагітних з перинатальними втратами в анамнезі. Для цього проведено дослідження ВСР у 200 вагітних з ПВ (основна група) та 100 вагітних без ПВ в анамнезі з фізіологічним перебігом вагітності (контрольна група) в динаміці вагітності.

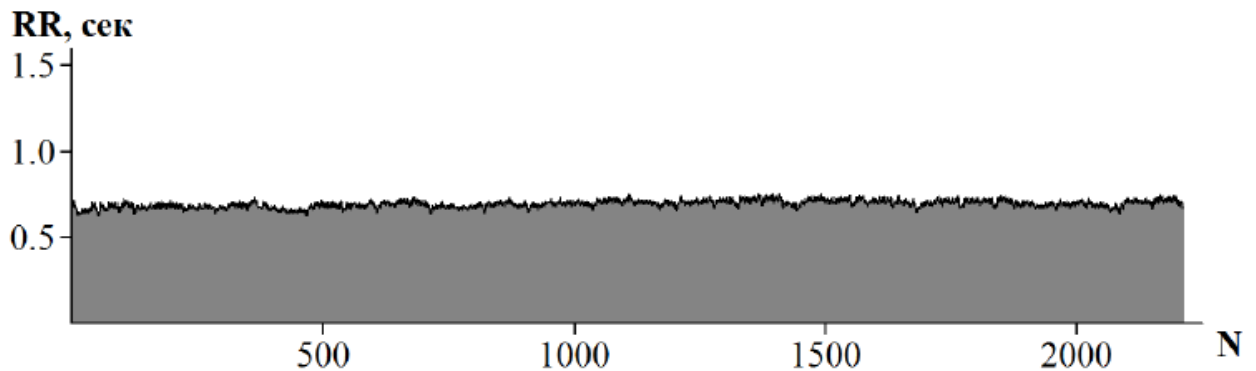
Для визначення прогностичних чинників дистресу плода була виділена окрема група – вагітні з ПВ в анамнезі та дистресом плода при даній вагітності.

Критерії включення – перинатальні втрати, пов'язані з плацентарною дисфункцією. Критеріями виключення були: наявність тяжкої екстрагенітальної або інфекційної патології, перинатальні втрати, пов'язані з інфекцією, вадами розвитку, багатоплідною вагітністю, тяжкою екстрагенітальною патологією.

Аналіз ВСР базується на вимірюванні часових інтервалів між сусідніми R-зубцями на ЕКГ (R-R- або N-N-інтервали), на основі динамічного ряду яких будується кардіоритмограма, де тривалість кожного R-R- інтервалу представлена стовпчиком (рис. 5.1).



а) Вагітна В., 41 тиждень, норма



б) Вагітна З., 18 тижнів, зрив адаптації, вагітність завмерла

Рисунок 5.1 – Кардіоритмограми вагітних.

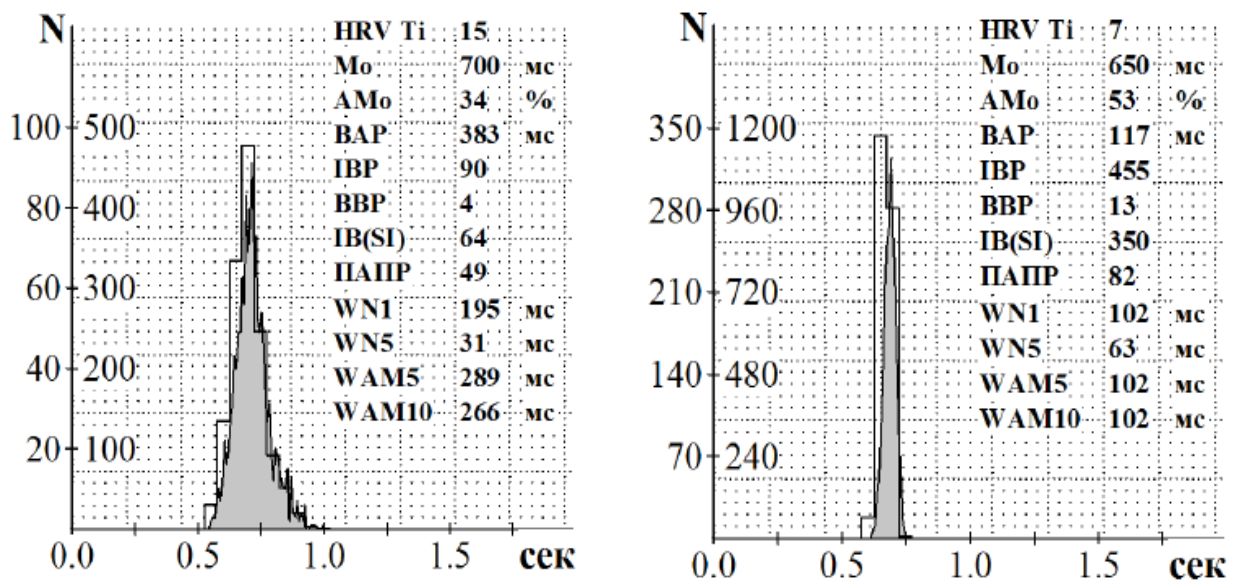
Аналіз показників часових (статистичних та геометричних) методів оцінки ВСР, що характеризують загальний рівень регуляції ВНС – збалансованість центрального і автономного контурів (табл. 5.1), виявив певні відмінності у жінок основної групи. Встановлено достовірне зниження статистичних показників: середньоквадратичного відхилення послідовних RR-інтервалів (SDNN) до 29 (10-48) проти 74,5 (64-85) мс у контрольній групі ($p < 0,05$) та коефіцієнту варіації (CV) до 6 (3-9) < проти 20 (14-26) < відповідно ($p < 0,05$), що свідчить про підвищену активність центрального контуру регуляції.

Таблиця 5.1

Загальний рівень регуляції ВНС у жінок з ПВ в анамнезі

Показник	Основна група		Контрольна група		p
	Med	LQ-UQ	Med	LQ-UQ	
SDNN, мс	29	10-48	74,5	64-85	p<0,05
CV, %	6	3-9	20	14-26	p<0,05
ВАР, мс	257,5	109-406	273,5	234-313	p> 0,05
L, мс	401	168-634	436	368-504	p> 0,05
TP, мс ²	3088	350-5826	2999,5	1875-4124	p> 0,05

В результаті застосування геометричних методів (варіаційна пульсо-симетрія), при якому будуються і аналізуються варіаційні криві (гістограми – рис. 5.2), показало, що медіанне значення варіаційного розмаху (ВАР – різниця між тривалістю найбільшого і найменшого *RR*-інтервалу) достовірно не відрізнялось по групах, проте, в основній групі показник мав значно ширший діапазон (109-406 проти 234-313 мс в контролі).



а) Вагітна В., 41 тиждень, норма

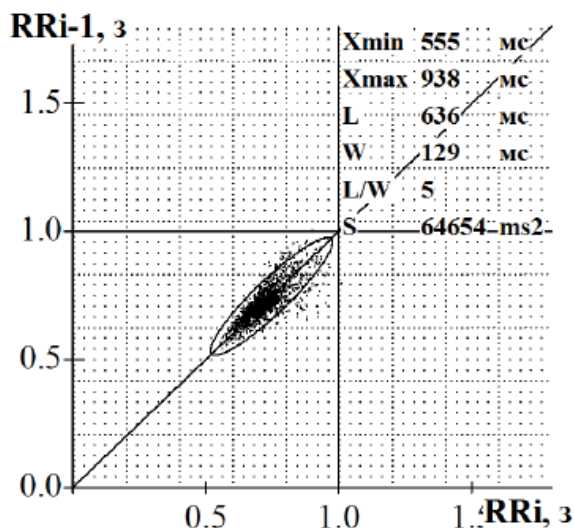
б) Вагітна З., 18 тижнів, зрив адаптації, вагітність замерла

Рисунок 5.2 – Гістограми.

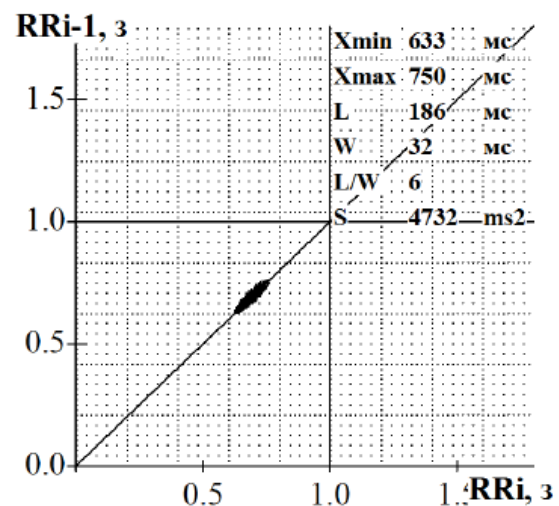
Отже, серед вагітних з ПВ більше як жінок із зниженим ВАР (переважання автономного контуру регуляції, що відповідає звуженій гістограмі – рис. 5.2б), так і з підвищенням ВАР (переважання центрального контуру регуляції, що відповідає більш розлогій гістограмі – рис. 5.2а). Це вказує на певну розбалансованість системи, тоді як у більшості жінок контрольної групи спостерігається врівноважена регуляція ВНС.

Застосовували також наступний метод аналізу ВСР – кореляційна ритмографія або скатерографія, суть якого полягає в графічному відображенні послідовних пар кардіоінтервалів (по осі абсцис – попереднього і по осі ординат – наступного) в двомірній координатній площині. Графік і ділянка точок, отриманих таким чином (плями Пуанкаре або Лоренца), називається скатерограмою від scatter-розсіювання (рис. 5.3).

При побудові скатерограми утворюється сукупність точок – еліпс, центр якого розташовується на бісектрисі. Відстань від центру до початку осей координат відповідає найбільш очікуваній тривалості серцевого циклу (медіана M_0). Обчислюються показники скатерограми: довжина основного (без екстрасистол і артефактів) еліпса – L , що відповідає варіаційному розмаху, та його ширина – W .



а) Вагітна В., 41 тиждень, норма



б) Вагітна З., 18 тижнів, зрив адаптації, вагітність замерла

Рисунок 5.3 – Скатерограма.

Нормальна форма скатерограми – це еліпс, витягнутий уздовж бісектриси (рис. 5.3 а). Таке розташування еліпса означає, що до дихальної додана деяка частка недихальних аритмій. Форма скатерограми у вигляді кола означає відсутність недихальних компонентів аритмії. Вузький овал (рис. 5.3 б) відповідає переважанню недихальних компонентів в загальній варіабельності ритму.

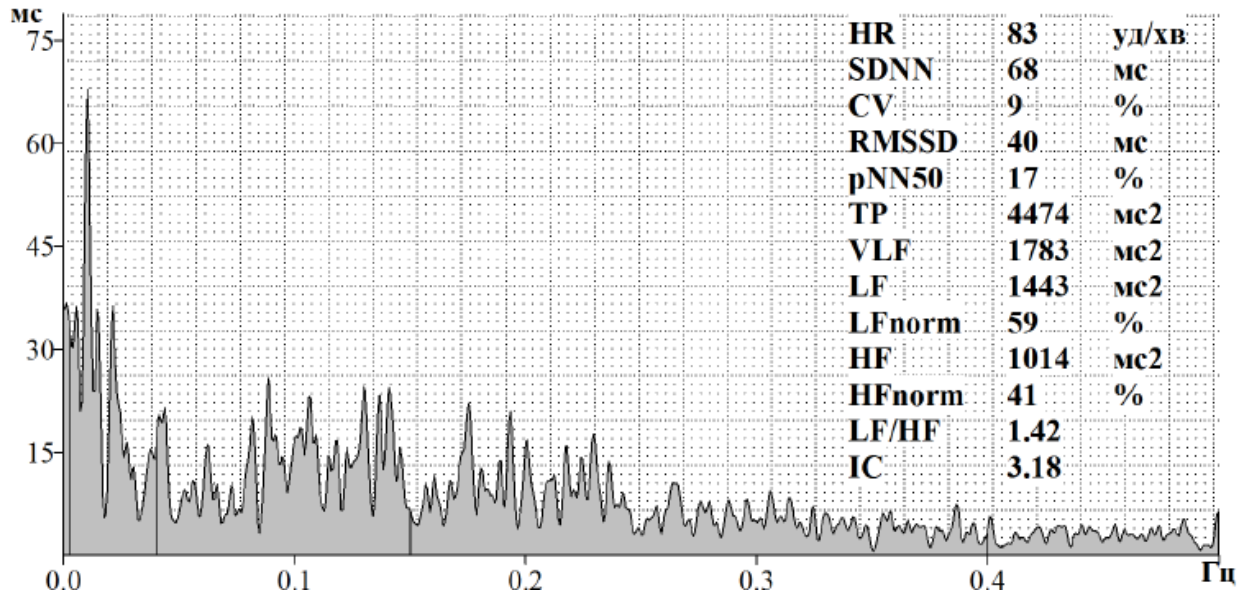
За нашими даними медіана довжини скатерограми L у основній групі була дещо меншою відносно контрольної групи, проте, як і у випадку з ВАР квартильний розмах був ширшим 168-634 проти 368-504 мс.

Останній з показників загальної регуляції TP характеризує хвильову (спектральну) структуру ритму серця. У графічному вигляді частотний спектр періодичних коливань представляється у вигляді спектрограми, яка будується на основі обвідної кривої кардіоритмограми з використанням перетворень Фур'є (рис. 5.4).

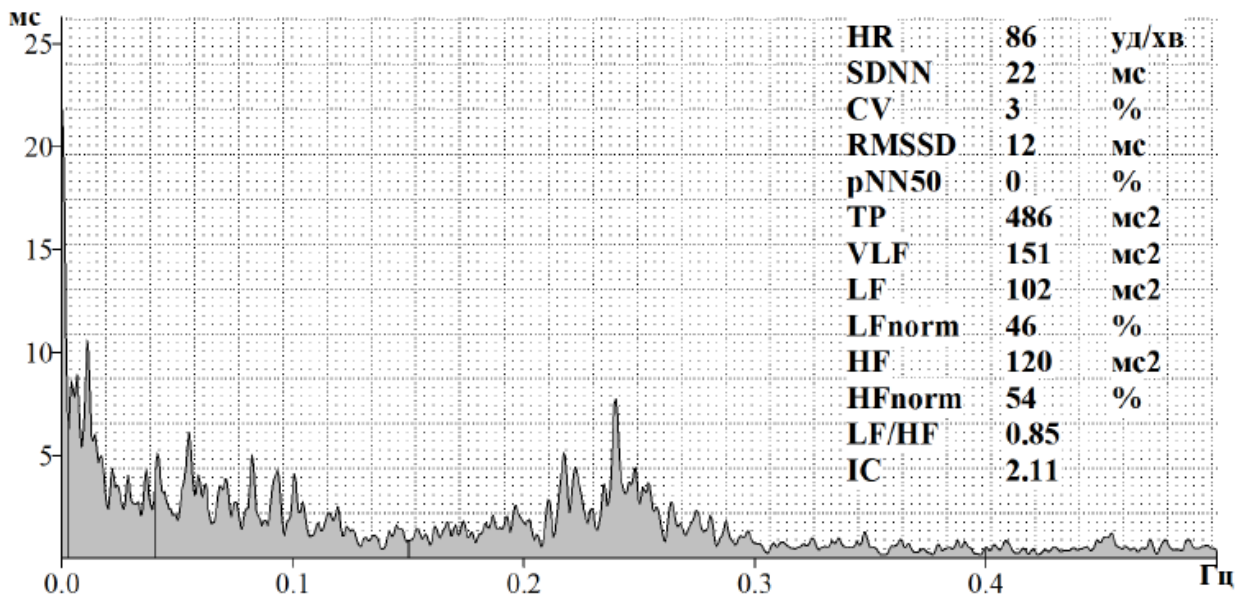
TP – це сумарна площа під кривою на спектрограмі, вона відображає потужність коливань з частотою від 0,003 до 0,5 Гц, тобто, сумарний вплив симпатичної і парасимпатичної ВНС на серцевий ритм. За нашими даними, медіани TP не відрізнялись по групах жінок, але при цьому в основній групі нижній квартиль у 6 разів менший (350 проти 1875 мс²), тобто, у основній групі значно більшою була частка жінок із переважанням центрального контуру регуляції.

Аналіз показників активності різних відділів ВНС (табл. 5.2) виявив зростання показників активності СНС та зменшення парасимпатичної НС (ПНС).

Більшість авторів до показників активності СНС відносять потужність низькочастотних коливань серцевого ритму або повільних хвиль (LF) – коливання з частотою в діапазоні 0,04-0,15 Гц. Нами встановлено, що потужність LF у жінок з ПВ в анамнезі була знижена більш, ніж в 2 рази: 549,5 (359-740) мс² проти 1219,5 (971-1468) мс² у жінок контрольної групи (p < 0,05).



а) Вагітна В., 41 тиждень, норма



б) Вагітна З., 18 тижнів, зрив адаптації, вагітність завмерла

Рисунок 5.4 – Спектрограми вагітних.

На користь активації СНС свідчить також достовірне збільшення амплітуди моди (АМо) – відсотку кардіоінтервалів, що зустрічаються найчастіше (найвищий стовпчик на гістограмі – рис. 5.2).

Активність ВНС у жінок з ПВ в анамнезі

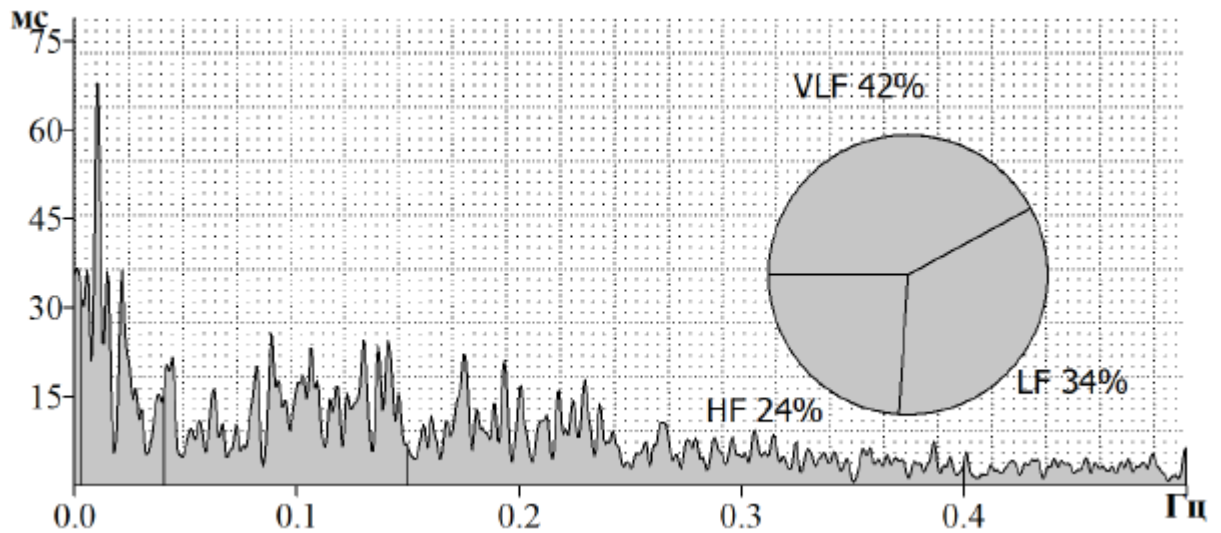
Показник	Основна група		Контрольна група		P
	Med	LQ-UQ	Med	LQ-UQ	
Активність СНС					
LF, мс ²	549,5	359-740	1219,5	971-1468	p<0,05
АМо, %	84,5	66-103	38	30-46	p<0,05
Активність ПНС					
RMSSD, мс	28	5-51	32	15-49	p> 0,05
pNN50, %	12	0-24	13	1-25	p> 0,05
HF, мс ²	445,5	314-577	977,5	800-1155	p<0,05
HF norm, %	35	15-55	44,5	13-76	p> 0,05
W, мс	70,5	55-86	113,5	103-124	p<0,05

Нами не встановлено суттєвої різниці між статистичними показниками, що відображають активність парасимпатичної ланки ВНС: RMSSD та PNN50. При цьому для RMSSD встановлено ширший квартильний розмах (5-51 мс проти 15-49 см) із зсувом вліво), що вказує на більшу частку жінок зі зниженою активацією ПНС.

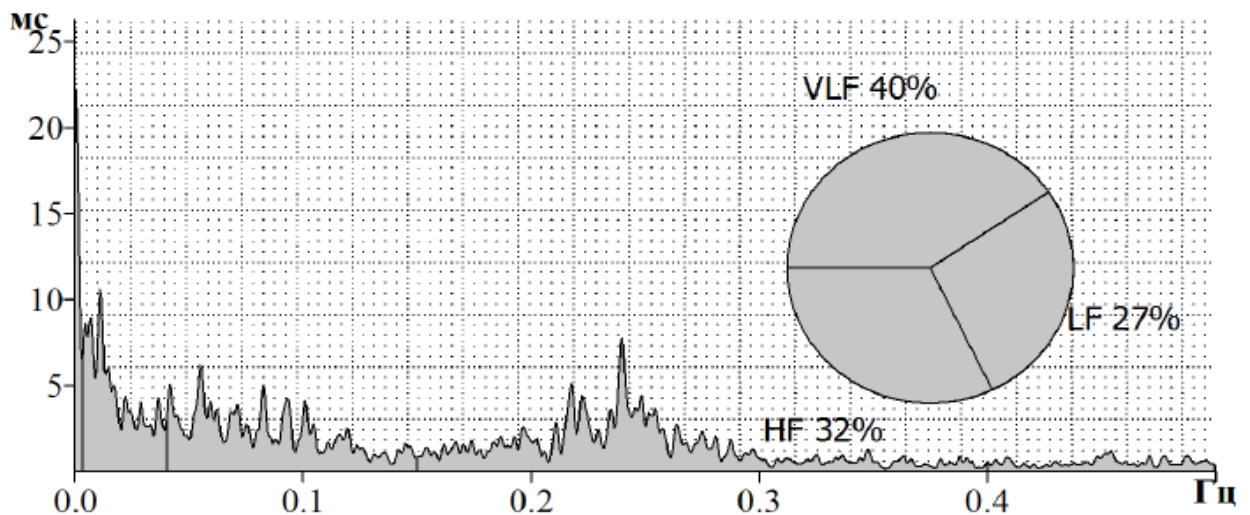
При спектральному аналізі ВСР виділяли три головних спектральних компоненти (ділянки спектрограми):

- високочастотний (High Frequency – HF) з частотою 0,4-0,15 Гц (2,5-6,5 с) – дихальні хвилі;
- низькочастотний (Low Frequency – LF) з частотою 0,15-0,04 Гц (6,5-25 с) – повільні хвилі 1-го порядку або вазомоторні хвилі;
- наднизькочастотний (Very Low Frequency – VLF) з частотою 0,04-0,003 Гц (25-333 с) – повільні хвилі 2-го порядку.

Для кожного із спектральних діапазонів обчислюють абсолютну сумарну потужність в діапазоні (площа під відповідною ділянкою обвідної кривої) і відносне значення всіх діапазонів від сумарної потужності у відсотках. Спектрограма доповнюється круговою діаграмою, що графічно відображає розподіл потужностей діапазонів (рис. 5.5).



а) Вагітна В., 41 тиждень, норма



б) Вагітна З., 18 тижнів, зрив адаптації, вагітність завмерла

Рисунок 5.5 – Спектрограма з круговою діаграмою.

Розраховують також нормовану потужність HF-хвиль (HF norm) – відсоткове відношення потужності HF до суми потужностей HF+LF, тобто, без урахування внеску VLF, щоб звести до мінімуму вплив гуморальних

факторів, які переважно відображає VLF. За нашими даними (див. табл. 5.2), у жінок основної групи суттєво знижена медіана абсолютної потужності високочастотного спектру HF – 445,5 (314-577) mc^2 проти 977,5 (800-1155) mc^2 в контролі ($p < 0,05$), що вказує на зниження впливу ПНС, переважно, за рахунок гуморального впливу, оскільки достовірного зниження HF norm не відмічено.

Також у жінок основної групи встановлено суттєве зниження ширини еліпса скатерограми до 70,5 (55-86) мс проти 113,5 (103-124) мс у пацієток контрольної групи ($p < 0,05$), що в свою чергу підтверджує ослаблення впливу парасимпатичної ланки на тлі гіперсимпатикотонії у вагітних з перинатальними втратами.

За показниками спектрального аналізу серцевого ритму обчислювався також індекс централізації $IC = (HF + LF) / VLF$ та індекс вагосимпатичної взаємодії LF / HF , які відображають симпато-парасимпатичний баланс ВНС (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Симпато-парасимпатичний баланс ВНС у жінок
з ПВ в анамнезі

Показник	Основна група		Контрольна група		p
	Med	LQ-UQ	Med	LQ-UQ	
IC	13,76	11,09-16,43	6,03	3,58-8,48	$p < 0,05$
LF / HF	3,31	0,82-5,8	3,63	0,32-6,94	$p > 0,05$
IBP	413,5	364-463	149	100-198	$p < 0,05$
ВІР	11	9-13	6	5-7	$p < 0,05$
ІН (SI)	302	190-415	92	56-154	$p < 0,05$
L / W	7,55	3-13	6	3-9	$p > 0,05$

За нашими даними, ІС у жінок основної групи в 2 рази вищий, ніж у вагітних контрольної групи: 13,76 (11,09-16,43) проти 6,03 (3,58-8,48) ($p < 0,05$), що відповідає зсуву балансу ВНС в бік симпатичної регуляції. При цьому за індексом вагосимпатичної взаємодії різниці між групами не виявлено.

Визначення індексів, що обчислюються за показниками статистичних методів аналізу (ІВР, ВПР та ІН), показало наступне. Встановлене суттєве зростання індексу вегетативної рівноваги ($ІВР = АМо/ВАР$) та вегетативного показнику ритму ($ВПР = 1/АМо \times ВАР$).

Значно підвищеним у жінок основної групи (більш, ніж в 3 рази) виявився індекс напруження ($ІН = АМо/2Мо \times ВАР$) або стресовий індекс (SI): 302 (190-415) проти 92 (56-154) в контролі ($p < 0,05$). Крім того, ІН часто використовують для характеристики стресу, тобто, таке значне його зростання може вказувати на підвищений рівень стресу у жінок з ПВ в анамнезі. Суттєвої різниці у відношенні довжини та ширини еліпса скатерограми (L / W) не виявлено.

За Р.М. Баєвським (2001) виділяють 4 діапазони ІН для оцінки стану регуляції ВНС:

- ваготонія при ІН від 1 до 29 ум. од.;
- нормотонія при ІН від 30 до 90 ум. од.,
- симпатикотонія при ІН більше 91 ум. од.;
- гіперсимпатикотонія ІН більше 200 ум. од.

Отже, симпато-парасимпатичний баланс у більшості жінок з перинатальними втратами в анамнезі оцінюється як гіперсимпатикотонія з підвищеним рівнем стресу.

Аналіз сумарної активності СНС (рис. 5.6) також підтвердив, що у більшості жінок основної групи відмічено гіперсимпатикотонію, частота якої майже у 8 разів вища за показник жінок контрольної групи (62,0% проти 8,0% відповідно, $p < 0,05$), що свідчить про певне напруження адаптаційних систем.

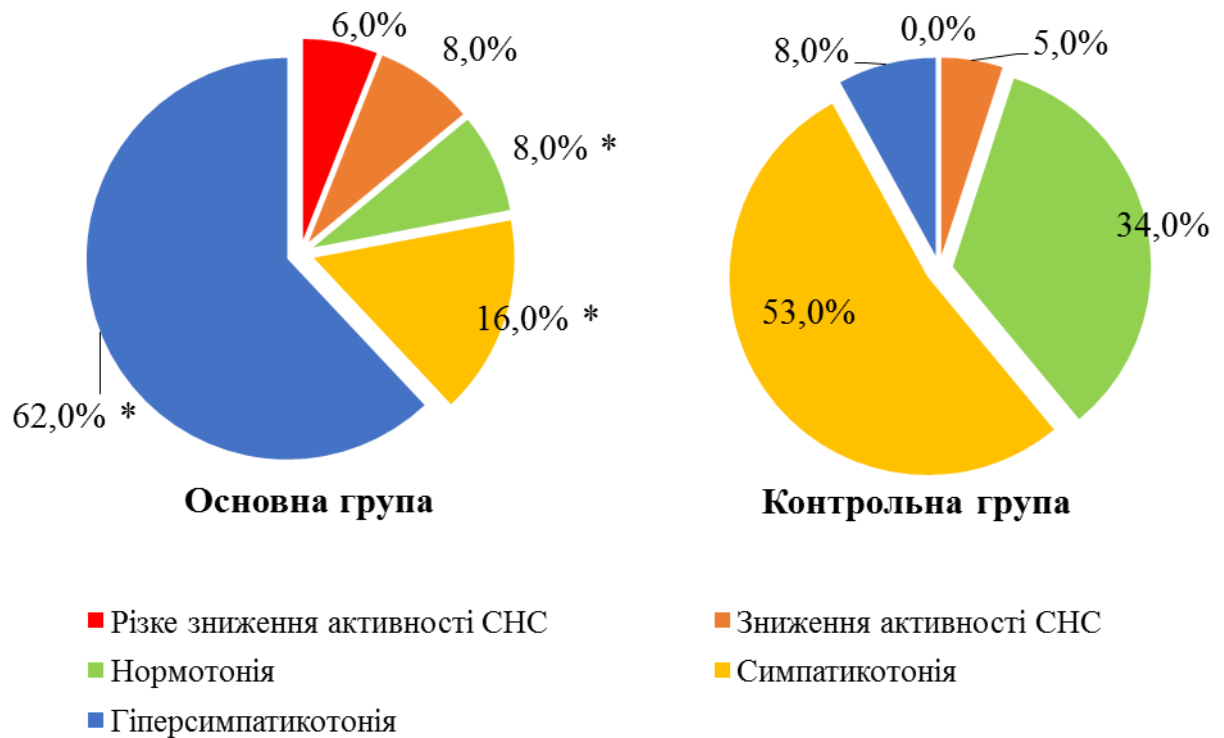


Рисунок 5.6 – Розподіл жінок у групах за сумарною активністю СНС
Примітка. * – різниця достовірна відносно показника контрольної групи.

У половини (53%) жінок контрольної групи сумарна активність СНС оцінена як симпатикотонія, що вважається характерним для вагітних, серед жінок основної групи ця частка склала лише 16,0% ($p < 0,05$). Нормотонія спостерігалась у третини (34,0%) жінок групи контролю та 8% жінок основної групи ($p < 0,05$).

Важливо відмітити, що у 6,0% жінок основної групи відмічено різке зниження сумарної активності СНС, що є несприятливим показником, який вказує на зрив адаптаційних можливостей. У жінок без перинатальних втрат в анамнезі такі стани не спостерігались.

Тахікардія відображає сумарний ефект регуляції ВНС (рис. 5.7). Обумовлена симпатикотонією тахікардія спостерігалась в основній групі у 2 рази частіше, ніж в контрольній групі (74,0% проти 34,0% відповідно, $p < 0,05$), причому у 18,0% пацієток з перинатальними втратами в анамнезі спостерігалась виражена тахікардія, тоді як в контрольній групі вираженої тахікардії не відмічено.

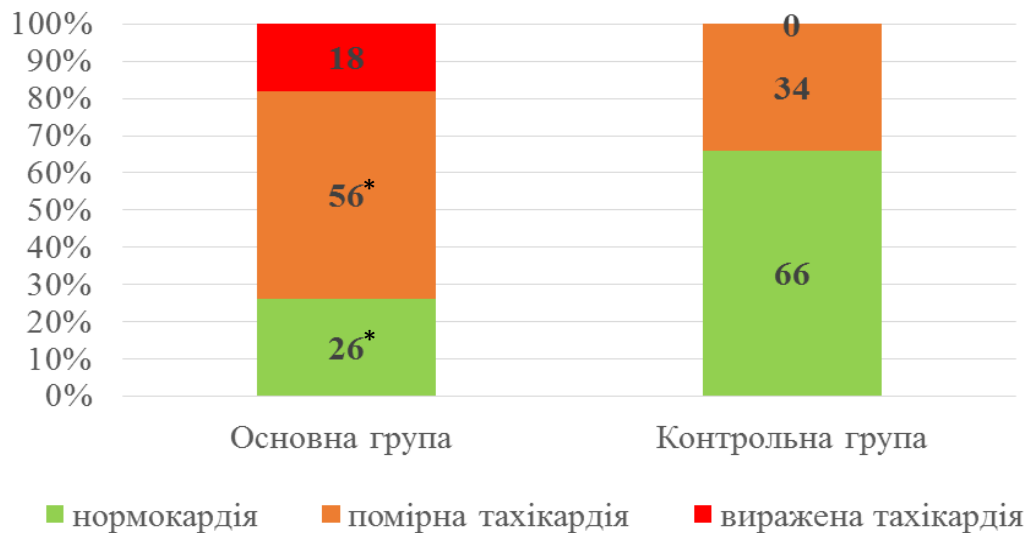


Рисунок 5.7 – Розподіл жінок у групах за сумарним ефектом регуляції ВНС.

Примітка. * – різниця достовірна відносно показника контрольної групи.

Для оцінки активності вазомоторного центру, обумовленої механізмами регуляції судинного тонуусу, зокрема через барорефлекс, використовують потужність низькочастотного спектрального діапазону LF: зменшення показника LF нижче 260 мс^2 свідчить про різке зниження активності вазомоторного центру (рис. 5.8а).

Як свідчать отримані дані, у 62,0% жінок з перинатальними втратами відзначено різке зниження активності вазомоторного центру, тоді як в групі контролю значення $LF < 260 \text{ мс}^2$ виявлено тільки у 5,0% жінок ($p < 0,05$). У більшості вагітних контрольної групи (71,0%) величина LF свідчила про нормальну активність вазомоторного центру.

Достовірне зниження рівня LF у жінок основної групи свідчить, що гестаційна перебудова системної гемодинаміки у них відбувається на тлі високої симпатичної і низької барорефлекторної активності.

Потужність наднизькочастотного спектрального компоненту (VLF) характеризує надсегментарний (найперше, гіпоталамічний) рівень впливу симпатичного відділу ВНС на ритм серця [118]. Амплітуда VLF тісно пов'язана з психоемоційним напруженням і функціональним станом кори головного мозку (рис. 5.8б).

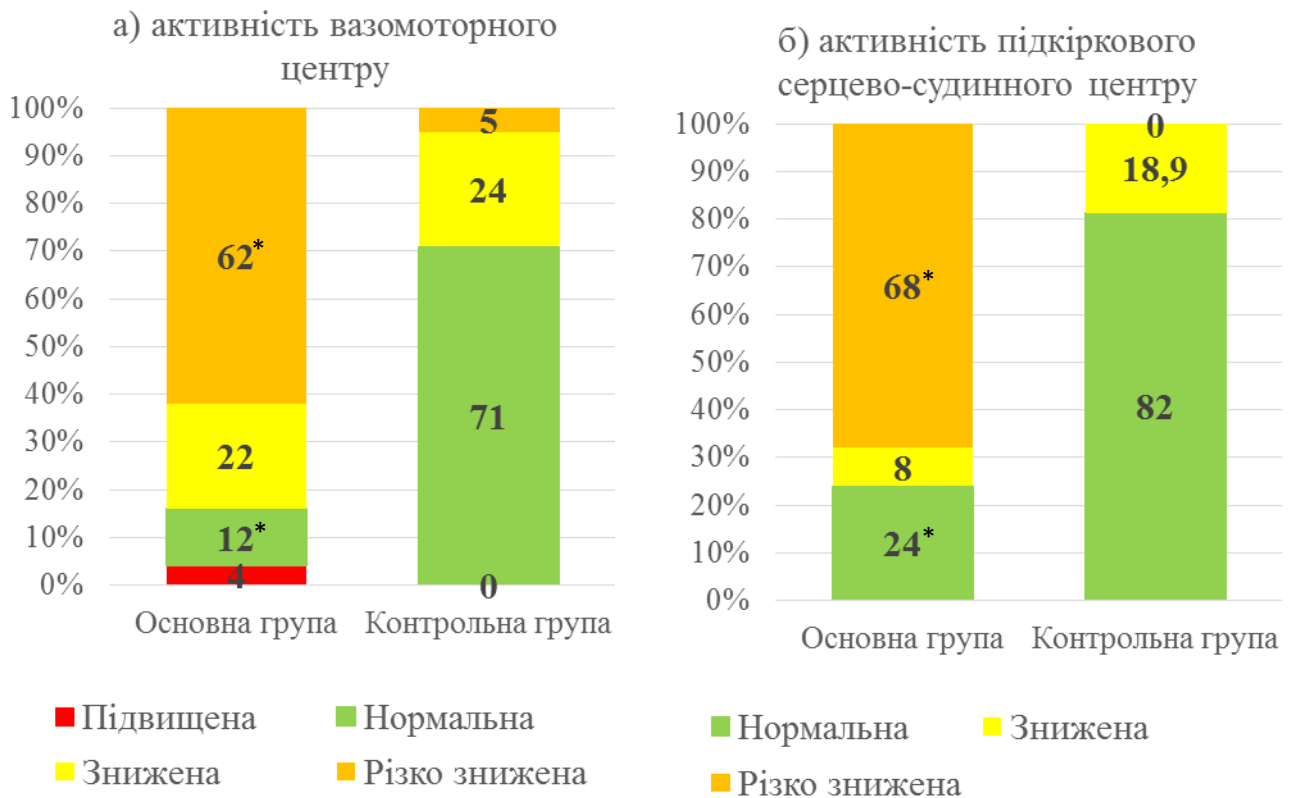


Рисунок 5.8 – Розподіл пацієток у групах за активністю вазомоторного (а) та підкіркового серцево-судинного центру (б).

Примітка. * – різниця достовірна відносно показника контрольної групи.

Значення VLF показує, що тільки у 24,0% жінок основної групи спостерігається нормальна активність серцево-судинного центру, тоді як в контрольній групі нормальна активність вазомоторного центру відзначалася у переважної більшості пацієток (82,0%, $p < 0,05$).

Різке зниження активності підкіркового вазомоторного центру виявлено у 68,0% жінок з перинатальними втратами в анамнезі, тоді як у 18,9% вагітних контрольної групи відзначено незначне зниження активності вазомоторного центру. Отже, зміни VLF у більшості вагітних основної групи відображають різке зниження церебральних впливів на нижні рівні регуляції серцево-судинної діяльності і дозволяє судити про певні порушення функціонального стану ЦНС у вагітних з перинатальними втратами в анамнезі.

Існує думка, що високий, порівняно з нормою, рівень VLF можна трактувати як гіперадаптивний стан, знижений рівень VLF вказує на енерго-дефіцитний стан [206, 207].

Для загальної оцінки стану адаптаційних реакцій використовували інтегральний показник активності регуляторних систем. Обчислення ПАРС здійснюється автоматично за програмно реалізованим алгоритмом, який враховує показники кардіоінтервалографії: Значення ПАРС видається апаратом в балах від 1 до 10 з візуальним представленням інтервалів відповідно функціонального стану у вигляді світлофора Баєвського. Зелена зона – норма ПАРС = 1-3 бали – стан оптимальної напруги регуляторних систем, необхідний для підтримки активної рівноваги організму з навколишнім середовищем. Жовта зона включає 2 інтервали: ПАРС = 4-5 балів – стан помірного напруження регуляторних систем, ПАРС = 6-7 балів -стан вираженої напруги регуляторних систем. Червона зона – зрив адаптації: ПАРС = 8-10 балів.

Як видно з рисунку 5.9, структура регуляторних характеристик у обстежених жінок була наступною: нормоадаптивний стан (оптимальне напруження, ПАРС = 1-3 бали) відмічено лише у 10,0% вагітних з перинатальними втратами і у переважної більшості (61,0%) пацієнток контрольної групи ($p < 0,05$). При цьому виражене напруження регуляторних систем (гіперадаптивний стан) відмічено у половини (50,0%) вагітних основної групи проти 15,0% жінок контрольної групи ($p < 0,05$).

У 22,0% вагітних з перинатальними втратами в анамнезі оцінка ПАРС склала 8-10 балів, що характеризується як зрив адаптації (гіпоадаптивний стан), у контрольній групі подібний стан відмічено лише у 3,0% жінок ($p < 0,05$). При цьому у 16,0% жінок основної групи ПАРС = 8, що відповідає надмірному напруженню регуляторних систем з активацією холінергічної ланки регуляції, а у 6,0% пацієнток ПАРС = 9, що оцінюють як виснаження (астенізація) систем регуляції, у контрольній групі жодна жінка не отримала такої оцінки ПАРС, яка є несприятливою ознакою і відповідає нейро-вегетативній дисрегуляції.

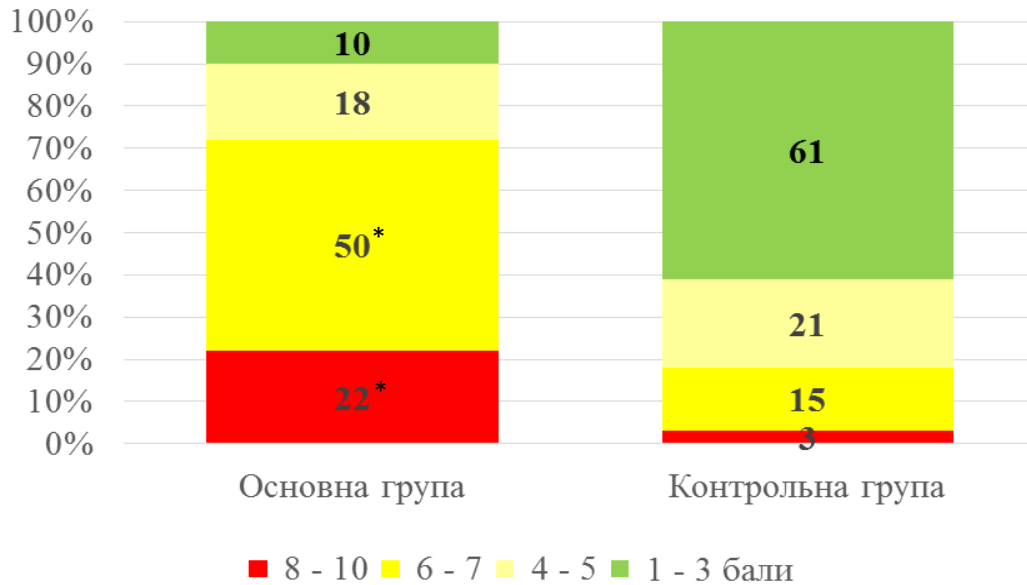


Рисунок 5.9 – Розподіл пацієток у групах за активністю регуляторних систем (ПАРС) у балах.

Примітка. * – різниця достовірна відносно показника контрольної групи.

Веgetативну реактивність оцінювали шляхом порівняння інтегральних показників серцевого ритму при переході з горизонтального у вертикальне положення (навантажувальний тест – ортостатична проба).

Мобілізація енергетичних і метаболічних резервів при функціональних впливах може відобразитися змінами потужності спектра в VLF-діапазоні. При збільшенні потужності VLF у відповідь на навантаження можна говорити про гіперадаптивну реакцію, при її зниженні - про післянавантажувальний енергодефіцит, який відмічено у 4,0% пацієток основної групи, у контрольній групі – не спостерігалось.

По відношенню ІН після (ІН2) і до навантаження (ІН1) обчислювали коефіцієнт вегетативної реактивності (КВР): $ІН2/ІН1$. Показник КВР 1,0-1,7 характеризує нормальну діяльність автономної нервової системи; КВР більше 1,7 – надмірну активність симпатичної нервової системи; менше 1,0 – підвищення активності парасимпатичного відділу ВНС. Медіанне значення КВР склало у основній групі 1,89 (0,82-2,24) проти 1,24 (1,06-1,56) ($p < 0,05$), що свідчить про гіперактивність СНС у основній групі та нормальну реактив-

ність обох відділів ВНС у жінок контрольної групи, що підтвердив і детальний аналіз розподілів пацієток у групах за КВР (рис. 5.10).

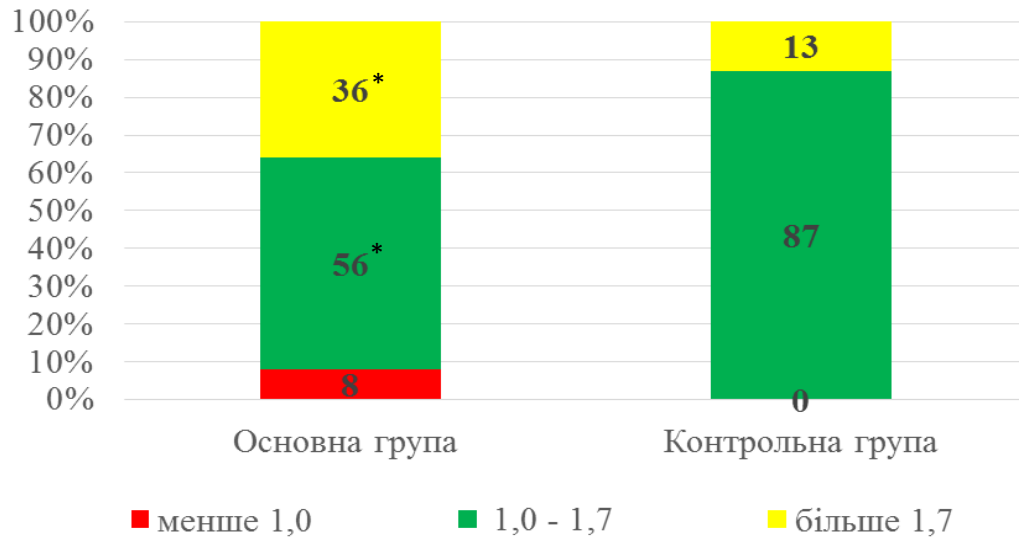


Рисунок 5.10 – Розподіл пацієток у групах за коефіцієнтом вегетативної реактивності.

Примітка. * – різниця достовірна відносно показника контрольної групи.

Однак, при майже у 3 рази більшому відсотку жінок основної групи з підвищеною активністю СНС (36,0% проти 13,0% в контролі), серед них було 8,0% жінок зі значеннями КВР менше 1, що вказує на підвищення активності парасимпатичного відділу ВНС і може бути ознакою зриву адаптації та енергодефіциту.

Отже, у жінок з перинатальними втратами в анамнезі відмічається порушення нейровегетативної регуляції із переважанням тону симпатичного відділу вегетативної нервової системи (рис. 5.11).

Стан більшості жінок оцінюється як гіперсимпатикотонія, про що свідчить зниження SDNN більш, ніж у 2,5 рази, на активацію СНС та зниження активності вазомоторного центру вказує знижений у 2,2 рази показник LF, а зменшення HF та W у 2,2 та 1,6 разів відповідно свідчить про зниження активації ПНС. Збільшення у 2,3 рази IC свідчить про посилення центрального контуру регуляції. Зростання ІН у 3,3 рази характеризує стан переважної більшості жінок даної групи як гіперсимпатикотонію з напруженням регуляційних систем та підвищеним рівнем стресу.

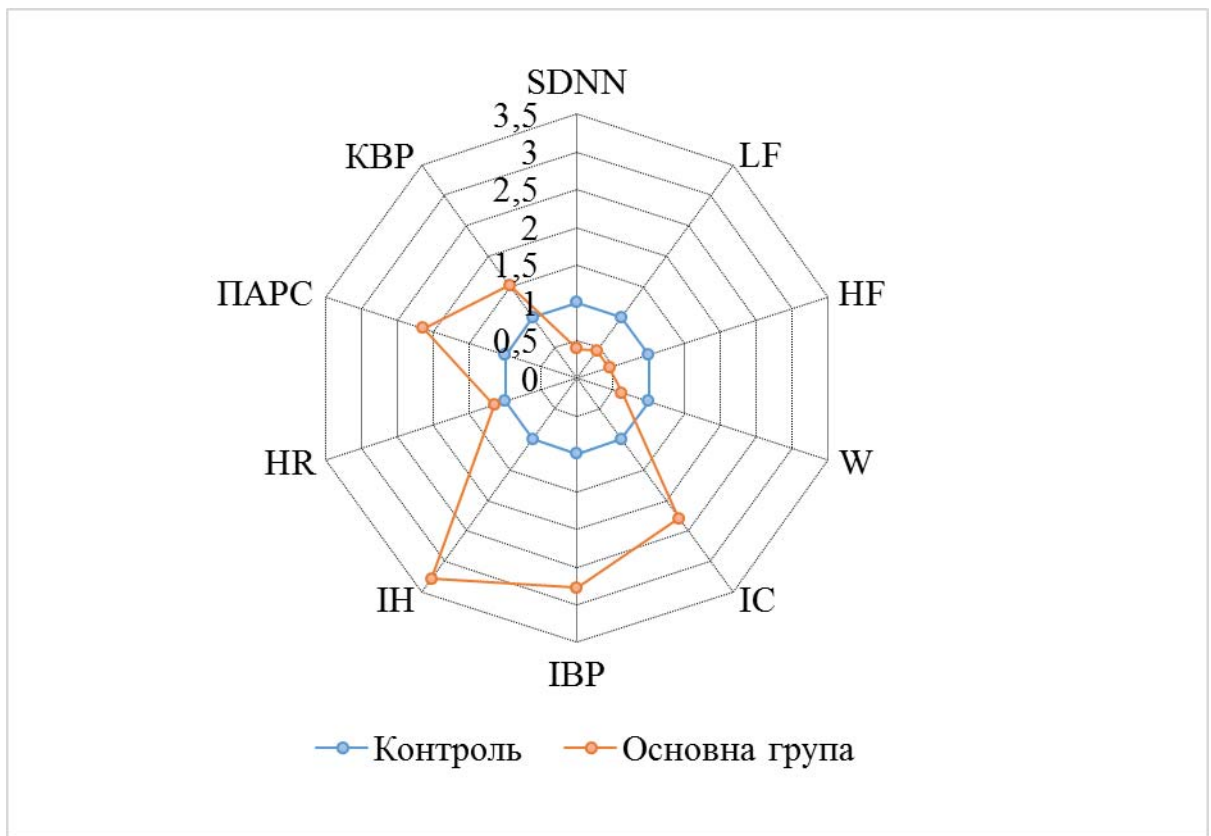


Рисунок 5.11 – Відносні зміни основних показників регуляції ВНС у вагітних з перинатальними втратами в анамнезі (рівень відповідних показників жінок контрольної групи прийнято за 1).

Відмічена обумовлена гіперсимпатикотонією тенденція до тахікардії. Зростання ПАРС у 2,2 рази дозволяє оцінити загальний стан регуляторних систем як гіперадаптивний. Проведення ортостатичної проби і розрахунок КВР, який у 1,5 рази вищий у пацієток з перинатальними втратами в анамнезі, також підтверджує гіперактивність СНС.

При цьому необхідно окремо виділити підгрупу з 14 жінок з перинатальними втратами в анамнезі, у яких, навпаки, відмічене різке зниження активності СНС, зрив адаптації та енергодефіцит (зниження ІН менше 30, ПАРС = 9, КВР менше 1). Такий стан є прогностично дуже несприятливим, що підтверджено розвитком дистресу плода у 11 з цих жінок та одним випадком антенатальної загибелі плода.

Подальше спостереження за жінками встановило, що у 48 (24,0%) жінок основної групи діагностувався дистрес плода: у 26 жінок – гіпер-

активація СНС, виражене напруження регуляторних систем (ІН більше 200, ПАРС 6-7), у 20 – зрив адаптації (ПАРС = 8-10), тоді як у контрольній групі частота дистресу плода склала лише 7,0% ($p < 0,05$): у 3 жінок ПАРС = 8 (зрив адаптації), у 1 – ПАРС = 5 (напруження регуляторних систем) у 3 – ПАРС = 6-7 (виражене напруження регуляторних систем).

Отже, оцінка рівня регуляції вегетативної нервової системи за показниками варіабельності серцевого ритму дозволяє оцінити адаптаційні можливості організму жінки та використовувати їх як прогностичні та ранні діагностичні маркери страждання плода.

Отримані результати даного розділу надруковані у наступних публікаціях.

1. Воробей ЛІ. Гестаційний гомеостаз: методи діагностики, вплив на перебіг вагітності. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2015;2(36):33-7.

2. Воробей ЛІ. Особливості нейровегетативного статусу у вагітних з перинатальними втратами в анамнезі. Здоров'я жінчини. 2015;5:88-92.

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

4. Воробей ЛІ. Оптимізація тактики ведення вагітних з перинатальними втратами в анамнезі. Здоров'я жінчини. 2017;3:41-5.

5. Воробей ЛІ, Ткачук РР. Антенатальна охрана плода у вагітних з отягощеним акушерським анамнезом на фоні нейроендокринних порушень. Репродуктивне здоров'я. Східна Європа. 2017;3:351-66.

6. Воробей ЛІ, Ткачук РР. Стан регуляторних процесів у вагітних з перинатальними втратами. Репродуктивне здоров'я. Східна Європа. 2017;6:1190-1203.

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

8. Воробей ЛІ. Сучасні аспекти діагностики патології вагітності і організації медичної допомоги вагітним з обтяженим акушерським анамнезом. *Сімейна медицина*. 2017;5(73):42-8.
9. Воробей ЛІ. Особливості перебігу вагітності у жінок з перинатальними втратами в анамнезі. *Web Schol*. 2018;2(3):15-8.
10. Воробей ЛІ. Особливості діагностики дистресу плода у вагітних з порушенням нейровегетативної регуляції. *Сімейна медицина*. 2018;4:105-9.
11. Воробей ЛІ. Діагностика та профілактика дистресу плода у вагітних з перинатальними втратами в анамнезі. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2019;2(44):24-30.
12. Воробей ЛІ. Комплексний підхід до діагностики та лікування патології вагітності у жінок з перинатальними втратами в анамнезі. *Health of Woman*. 2019;7(143):63-66.
13. Воробей ЛІ. Сучасні аспекти діагностики дистресу плода у вагітних з обтяженим акушерським анамнезом. *Вісник проблем біології та медицини*. 2019;4(2):73-7.
14. Камінський ВВ, Жданович ОІ, Воробей ЛІ, Коломійченко ТВ, Рогава ІВ. Перинатальні втрати в анамнезі як фактор порушення адаптації плода. *Репродуктивна ендокринологія*. 2019;3(47):48-52.
15. Zhdanovych OI, Vorobey LI, Anoshina TN, Kolomiichenko TV. Perinatal consequences of adaptation disorder with burdened obstetric history. *World Med Biol*. 2020;1(71):44-9.
16. Каминский ВВ, Венцковская ИБ, Жданович АИ, Воробей ЛИ, Коломийченко ТВ. Особенности психоэмоционального состояния беременных с перинатальными потерями в анамнезе. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. 2020;11(1):66-74.
17. Воробей ЛІ. Можливості корекції психовегетативних розладів у профілактиці дистресу плода при обтяженому акушерському анамнезі. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2020;1(45):6-13.
18. Воробей ЛІ. Особливості патогенезу та діагностики патології вагітності у жінок з обтяженим акушерським анамнезом. *Proceedings of the*

International Scientific Conference "Modern Methodology of Science and Education". 2017;5:26-38.

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

РОЗДІЛ 6

ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ ПЛОДА (КАРДІОІНТЕРВАЛОГРАФІЯ, КАРДІОТОКОГРАФІЯ, СОНОГРАФІЯ ТА ДОПЛЕРОГРАФІЯ) ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНИХ ВТРАТАХ В АНАМНЕЗІ МАТЕРІ

Аntenатальна діагностика та профілактика патології плода в останні роки стала істотним компонентом репродуктивної стратегії, найважливішою частиною перинатальної медицини, адже умови розвитку утробного плода визначають не тільки успішне завершення вагітності, стан новонародженого, а й все подальше життя та стан здоров'я майбутньої дитини («фетальне програмування») [29, 89, 140, 238, 311].

Незважаючи на досягнення в діагностиці та лікуванні багатьох гестаційних ускладнень, тільки у 20-30% новонароджених своєчасно розпочате лікування постгіпоксичних змін ЦНС гарантує повне одужання, а терапія дистресу плода після встановлення діагнозу в силу глибоких патоморфологічних змін неефективна. В результаті захворюваність і смертність таких дітей неухильно зростає [106, 265], тому прогнозування і можливість попередження, а не діагностика вже порушеного стану плода, є резервом для зниження перинатальної захворюваності і смертності [124, 172], що підтверджує актуальність наукових досліджень у даному напрямку.

В літературі зустрічається безліч робіт, присвячених прогнозуванню хронічної гіпоксії плода, заснованому на оцінці стану системи мати-плацента плід, таким як УЗД, доплерометрія, КТГ, дослідження фетоплацентарних гормонів і білків; впроваджені окремі імунологічні, біохімічні, гемостазіологічні і функціональні маркери [24, 66, 130, 172, 183, 188, 192].

Однак, прогностична значимість більшості з цих методик недостатня за стандартами доказової медицини, вони не мають комплексного патогенетично обґрунтованого підходу. У зв'язку з цим пошук нових методів своєчасного прогнозування і доклінічного виявлення гіпоксії плода продовжує залишатися пріоритетним напрямком акушерства та перинатології.

Моніторинг серцевої діяльності плода значно розширює можливості ante- і інтранатальної діагностики його стану [2, 145]. Останнім часом запропоновано велику кількість методів оцінки стану плода, а також проводиться їх порівняння, що обумовлено мультифакторністю етіології дисфункції плаценти [131, 177, 205, 292]. Особливості взаємозв'язку плода з материнським організмом обумовлені формуванням єдиної системи мати-плацента-плід. Саме тому перспективним методом дослідження таких взаємозв'язків може стати кардіоінтервалографія, яка дозволяє провести синхронну реєстрацію та оцінку стану функціональних систем матері і плода. Про високу ймовірність таких взаємозв'язків свідчать дослідження, проведені в цьому напрямку [70, 83, 127, 153, 327].

Після 28 тижнів вагітності у плода формуються головні регуляторні механізми. Вищі вегетативні центри здійснюють регуляцію метаболічних і морфогенетичних процесів і забезпечують оптимальні адаптаційно-компенсаторні реакції плода [145]. З кінця 70-х і на початку 80-х років ХХ ст. розпочаті дослідження по вивченню можливостей застосування КІГ для оцінки стану плода. Для реєстрації серцевого ритму плода дослідники найчастіше використовували непряму електрокардіографію (трансабдомінально), фонокардіографію або доплерокардіотахографію. Результати отриманих записів обробляли візуальним способом або за допомогою малопотужних електронно-обчислювальних машин, що надовго загальмувало використання цього методу в наукових дослідженнях і в практичному акушерстві.

З розвитком комп'ютерної техніки і нових технологій обробки даних з'явилася можливість в масштабі реального часу отримати цінну інформацію про стан плода при різних фізичних, патологічних і стресових впливах.

Експериментальні та клінічні дослідження показали, що хвильова структура КІГ плода має схожість з такою у дорослої людини і аналогічну природу.

Кардіоінтервалографія є ефективним (а на думку Сидорової І.С., 1998 [178], навіть «ідеальним») скринінг-методом, який може бути використаний для оцінки стану плода. Відмічається, що в переважній кількості спостережень

динаміка зміни показників КІГ плода випереджає дані клінічних та лабораторних методів дослідження.

Досліджуючи варіабельність серцевого ритму матері і плода в реальному масштабі часу, можна отримати інформацію про стан енергозабезпечення, гуморальної і нейровегетативної регуляції, їх зміни при стресових та інших станах, про адаптаційні можливості і резерви системи мати-плацента-плід [198, 242].

Аналіз варіабельності серцевого ритму заснований на розрахунках статистичних показників, які рекомендовані і затверджені Європейським Товариством кардіології та Північноамериканським Товариством кардіостимуляції і електрофізіології (1996) [324].

Нами проведено дослідження КІГ плодів жінок з перинатальними втратами в анамнезі у 32-34 тижні вагітності.

Аналіз показників часових методів оцінки ВСР, що характеризують загальний рівень регуляції ВНС – збалансованість центрального і автономного контурів (табл. 6.1), показав достовірне зниження показників: середньоквадратичного відхилення послідовних RR інтервалів SDNN до 33 (22-84) мс проти 56 (32-71) мс у групі контролю ($p < 0,05$), коефіцієнту варіації CV до 13(8-29)% проти 39 (36-44)% відповідно ($p < 0,05$), що свідчить про підвищену активність центрального контуру регуляції.

Таблиця 6.1

Загальний рівень регуляції ВНС плодів у жінок з ПВ в анамнезі

Показник	Основна група		Контрольна група		p
	Med	LQ-UQ	Med	LQ-UQ	
SDNN, мс	33	22-84	56	32-71	$p < 0,05$
CV, %	13	8-29	39	36-44	$p < 0,05$
ВАР, мс	156	74-318	258	117-303	$p < 0,05$
L, мс	337,0	193-334	383,5	119-477	$p > 0,05$
TP, мс ²	2558	1044-3678	6266	4592-8316	$p < 0,05$

Застосування геометричних методів (варіаційна пульсоксиметрія), показало, що медіанне значення варіаційного розмаху ВАР також достовірно знижено у основній групі. Крім того показник мав значно ширший діапазон (74-318 мс проти 117-303 мс в контролі), що вказує на випадки як з підвищенням ВАР (переважання центрального контуру регуляції), так і з його зниженням, тобто, відмічено певну розбалансованість системи, тоді як у більшості жінок контрольної групи спостерігається врівноважена регуляція ВНС плода.

За нашими даними, медіана ТР плода (показника загальної регуляції, що характеризує хвильову структуру ритму серця) у вагітних з ПВ знижена у 2 рази порівняно з пацієнтами контрольної групи. При цьому нижній кuartиль менший у 4 рази, тобто, у основній групі значно більшою була частка жінок із переважанням центрального контуру регуляції ВНС плода.

Аналіз показників активності різних відділів ВНС (табл. 6.2) виявив зростання активності СНС плода та зменшення ПНС.

Таблиця 6.2

Активність ВНС плодів у жінок з ПВ в анамнезі

Показник	Основна група		Контрольна група		p
	Med	LQ-UQ	Med	LQ-UQ	
Активність СНС					
LF, мс ²	261	146-644	1267,5	637-1437	p<0,05
АМо, %	57	46-62	35	25-50	p>0,05
Активність ПНС					
RMSSD, мс	12	9-59	32	15-49	p>0,05
pNN50, %	11	0-17	28	3-35	p>0,05
HF, мс ²	315,5	25-443	1399	818-2155	p<0,05
HF norm, %	28	13-41	47,5	36-62	p>0,05
W, мс	154	117-284	394,5	107-494	p<0,05

Нами встановлено, що потужність низькочастотних коливань серцевого ритму LF плода у жінок з ПВ в анамнезі була знижена більш, ніж в 5 разів: 261 (146-644) мс^2 проти 1267,5 (637-1437) мс^2 у плодів жінок контрольної групи ($p < 0,05$).

На користь активації СНС плода свідчить також збільшення амплітуди моди (АМо) та зниження RMSSD і PNN50, хоча і не достовірне за рахунок ширини розмаху показників.

За нашими даними (див. табл. 6.2) у плодів жінок основної групи суттєво знижена медіана абсолютної потужності високочастотного спектру HF – 315,5 (25-443) мс^2 проти 1399 (818-2155) мс^2 ($p < 0,05$), що вказує на зниження впливу ПНС, переважно, за рахунок гуморального впливу, оскільки достовірного зниження HF norm не відмічено.

Також у плодів жінок основної групи встановлено суттєве зниження ширини еліпса скатерограми W до 154 (117-284) мс проти 394,5 (107-494) мс у плодів пацієток контрольної групи ($p < 0,05$), що, в свою чергу, підтверджує ослаблення впливу парасимпатичної ланки ВНС плода на тлі тенденції до гіперсимпатикотонії.

За показниками спектрального аналізу серцевого ритму обчислювався також індекс централізації ІС та індекс вагосимпатичної взаємодії LF/HF, які відображають симпато-парасимпатичний баланс ВНС (табл. 6.3). За нашими даними, ІС плодів у жінок основної групи у 3 рази вищий, ніж у плодів вагітних контрольної групи: 16,1 (5,5-27,5) проти 5,2 (2,8-5,8) ($p < 0,05$) та LF / HF вищий у 2 рази, що відповідає зсуву балансу ВНС в бік симпатичної регуляції.

Визначення індексів, що обчислюються за показниками статистичних методів аналізу (ІВР та ІН), показало наступне. Встановлене зростання індексу вегетативної рівноваги. Достовірно підвищеним (у 1,5 рази) виявився індекс напруження ІН або стрес індекс SI: 754 (262-979) проти 505 (356-656), $p < 0,05$. Суттєвої різниці у відношенні довжини та ширини еліпса скатерограми (L / W) не виявлено.

Таблиця 6.3

Симпато-парасимпатичний баланс ВНС плодів у жінок з ПВ
в анамнезі

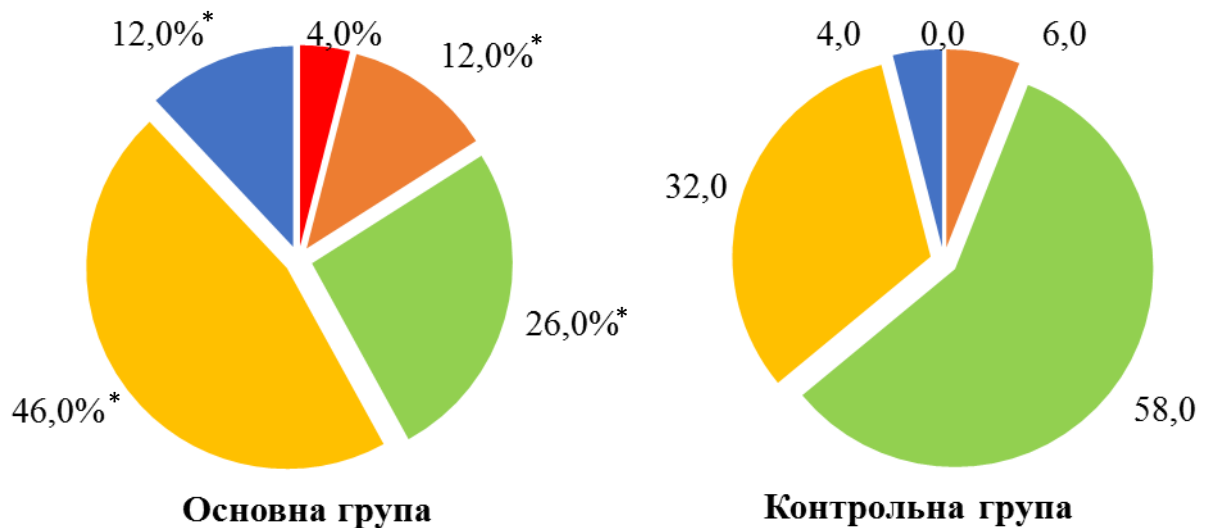
Показник	Основна група		Контрольна група		p
	Med	LQ-UQ	Med	LQ-UQ	
IC	16,1	5,5-27,5	5,2	2,8-5,8	p<0,05
LF / HF	2,6	1,47-6,41	1,2	0,61-1,81	p<0,05
IBP	373	284-867	222	104-498	p<0,05
IH (SI)	754	262-979	505	356-656	p<0,05
L / W	1,5	1-5	1,1	1-2	p>0,05

Отже, симпато-парасимпатичний баланс плода у більшості жінок з ПВ в анамнезі оцінюється як симпатикотонія з підвищеним рівнем стресу.

Ми виділили 4 діапазони IH для оцінки стану регуляції ВНС плода:

- різке зниження сумарної активності СНС при IH нижче 50 ум. од.;
- зниження активності СНС при IH від 50 до 150 ум. од.;
- нормотонія при IH від 150 до 500 ум. од.,
- симпатикотонія при IH від 500 до 900 ум. од.;
- гіперсимпатикотонія IH більше 900 ум. од.

Аналіз сумарної активності СНС плода (рис. 6.1) показав, що у більшості плодів в основній групі відмічено симпатико- та гіперсимпатикотонію, частота цих станів більш, ніж у 1,5 рази вища за показник групи контролю (58,0% проти 36,0% відповідно, p<0,05), що свідчить про певне напруження адаптаційних систем. Більш, ніж у половини (58,0%) жінок групи контролю, сумарна активність СНС плода оцінена як нормотонія, серед жінок основної групи ця частка склала лише 26,0% (p<0,05). Важливо відмітити, що у 4,0% жінок основної групи відмічено різке зниження сумарної активності СНС плода, що є несприятливим показником, який вказує на зрив адаптаційних можливостей. У жінок без перинатальних втрат в анамнезі такі стани не спостерігались.



- Різде зниження активності СНС
- Зниження активності СНС
- Нормотонія
- Симпатикотонія
- Гіперсимпатикотонія

Рисунок 6.1 – Розподіл жінок у групах за сумарною активністю СНС

плода.

Примітка. * – різниця відносно показника контрольної групи.

Тахікардія відображає сумарний ефект регуляції ВНС (рис. 6.2). Обумовлена симпатикотонією тахікардія плода спостерігалась в основній групі у 2,5 рази частіше, ніж в контрольній групі (74,0% проти 30,0% відповідно, $p < 0,05$), причому, у 12,0% пацієток з перинатальними втратами в анамнезі спостерігалась виражена тахікардія плода (проти 2,0% в контрольній групі, $p < 0,05$). Для оцінки активності вазомоторного центру, обумовленої механізмами регуляції судинного тону, зокрема, через барорефлекс, використовують потужність низькочастотного спектрального діапазону LF: зменшення показника LF нижче 260 мс^2 , відмічене у 4,0% плодів жінок основної групи, свідчить про різке зниження активності вазомоторного центру.

Різко підвищений рівень VLF плода (більше 4000 мс^2), що спостерігався у 8,0% жінок в основній групі, можна трактувати як гіперадаптивний стан. Різко знижений рівень VLF (менше 100 мс^2) у 2% вказує на енергодефіцитний стан і є несприятливою прогностичною ознакою [206, 207].

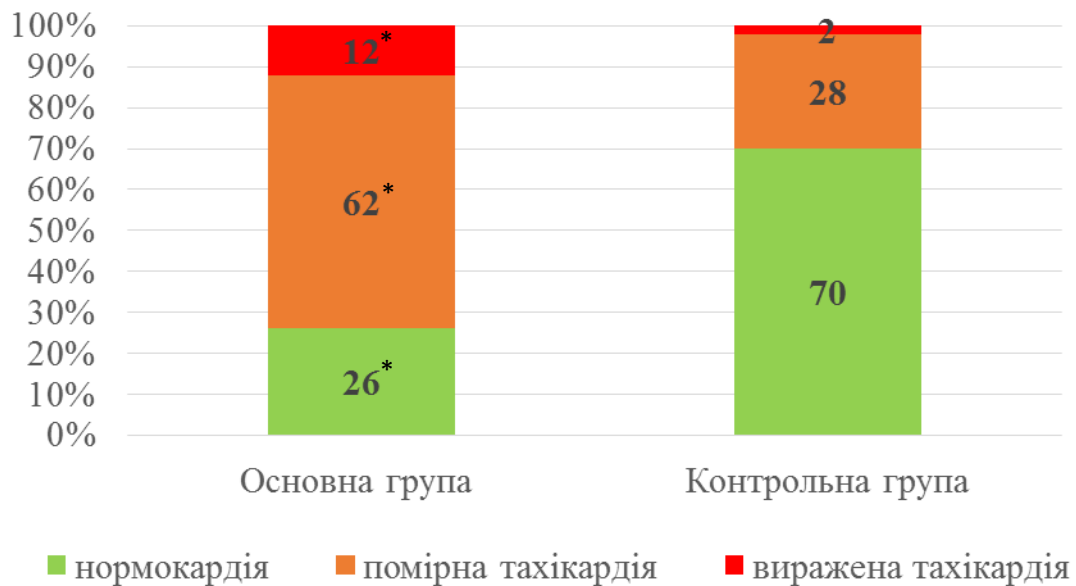


Рисунок 6.2 – Розподіл жінок у групах за сумарним ефектом регуляції ВНС плода.

Примітка. * – різниця достовірна відносно показника контрольної групи ($p < 0,05$).

Загалом активність регуляторних систем плода у жінок з перинатальними втратами може бути оцінена як нормальна лише у 24,0% випадків проти 78,0% у жінок контрольної групи ($p < 0,05$).

Характеризуючи в цілому стан плода за даними кардіоінтервалографії можна відмітити три послідовних стадії його порушення у жінок з перинатальними втратами в анамнезі :

- помірне напруження регуляторних систем – у 44,0% випадків;
- виражене напруження регуляторних систем – у 22,0%;
- зниження активності регуляторних систем (зрив адаптації) – у 10,0%.

У 48 (24,0%) жінок з перинатальними втратами в анамнезі діагностовано дистрес плода за допомогою комплексу інструментальних діагностичних методів (кардіотокографія, УЗД, доплерографія).

Аналіз показників кардіотокографії показав, що базальний рівень частоти серцевих скорочень дещо підвищувався у пацієток з перинатальними втратами в анамнезі без ознак дистресу плода (табл. 6.4) і достовірно зменшувався при явних ознаках його страждання.

Таблиця 6.4

Показники кардіотокограми

Показник КТГ	Група вагітних		
	ПВ без дистресу, n = 152	ПВ з дистресом, n = 48	Контроль, n = 100
БЧСС, уд./хв.	149,0±5,1	(132,3±6,9)*	141,7±4,3
Амплітуда миттєвих осциляцій, уд./хв.	12,2±2,4	(2,6±1,2)*	10,4±0,4
Тривалість ділянок монотонного ритму, %	45,8	75*	-
Кількість акцелерацій	(5,6±0,3)*	(1,5±0,3)*	7,1±0,4
Амплітуда акцелерацій, уд./хв.	23,1±1,9	(12,6±1,7)*	24,5±2,1
Загальна довжина акцелерацій	36,6±0,9	(20,1±0,2)*	34,5±0,4
Кількість децелерацій	(1,7±0,1)*	(6,3±0,3)*	-
Тривалість децелерацій, хв.	(2,7±0,5)*	(5,2±0,7)*	-
Глибина децелерацій, уд./хв.	(37,2±3,6)*	(54,1±5,9)*	-

Примітка. * – різниця відносно показника вагітних контрольної групи достовірна ($p < 0,05$).

Рівень БЧСС в підгрупі О1 становив в середньому 132,3±6,9 уд./хв. (від 100 до 180 уд/хв) та достовірно відрізнявся від показника в контрольній групі. У 7 (14,6%) випадках зареєстрована тахікардія, в 6 (12,5%) – помірна брадикардія. Тривалість ділянок монотонного ритму була 75,0%, у деяких випадках ділянки монотонного ритму займали 100% кривої. При дистресі плода зменшувалась амплітуда миттєвих осциляцій, при цьому у найтяжчих випадках на кардіотокограмі реєструвались так звані "німі" або "термінальні" типи кривих зі значно зниженою амплітудою до 1-2 уд./хв. і низькою частотою миттєвих осциляцій, що вважають абсолютною ознакою страждання плода. При цьому у вагітних цієї підгрупи значно зменшувалось число акцелерацій (у найтяжчих випадках вони практично відсутні), знижувалась їх амплітуда,

зменшувалась також загальна довжина акцелерації, збільшувалось число децелерацій, їх амплітуда і довжина.

Проведення автоматичного розрахунку та аналізу кардіотокограми за критеріями Dawes/Redman, який деякі дослідники вважають найбільш сучасним і перспективним, показало наступне (табл. 6.5).

Таблиця 6.5

Розподіл жінок по групах за показником STV, абс.ч (%)

Показник STV	Група вагітних		
	ПВ без дистресу, n = 152	ПВ з дистресом, n = 48	Контроль, n = 100
>4,0	89 (58,6) *	2 (4,2)*	91 (91,0)
3,5 – 3,99	61 (40,1) *	5 (10,4) #	9 (9,0)
3,0 – 3,49	2 (1,3)	32 (66,7) #	-
2,5 – 2,99	-	8 (16,7)	-
<2,5	-	1 (2,1)	-

Примітки:

1. * – різниця відносно показника вагітних контрольної групи достовірна ($p < 0,05$);
2. # – різниця відносно показника вагітних з ПВ без дистресу достовірна ($p < 0,05$).

У 91,0% жінок контрольної групи та більше половини (58,6%) жінок з ПВ в анамнезі без дистресу плода значення показника короткої варіабельності STV перевищувало 4,0, що, за даними розробників програми, відповідає відсутності ознак ацидемії плода, тоді як серед жінок з дистресом плода такі значення відмічені лише у 4,2% пацієнток. Значення STV, що відповідає початковим ознакам гіпоксії плода, відмічені у 40,0% жінок з ПВ без дистресу плода проти 10,4% жінок з дистресом плода та 9,0% жінок контрольної групи. У контролі не відмічено значень STV менше 3,5, що могли би вказувати на більш виражені ознаки гіпоксії плода, а у підгрупі з ПВ без дистресу лише

у 1,3% пацієток STV було в проміжку від 3,0 до 3,49. У підгрупі з дистресом плода більшість жінок (66,0%) отримали STV з цього інтервалу. Лише у пацієток з дистресом плода відмічались значення STV менше 3,0: у 16,7% від 2,5 до 2,99 (важкий ступінь гіпоксії), а у 1 (2,1%) – менше 2,5 (загроза антенатальної загибелі плода, яка реалізувалася). Тобто, автоматичний розрахунок STV є ефективним методом оцінки стану плода.

Оцінка реактивності серцево-судинної системи плода проводиться при антенатальному кардіотокографічному дослідженні за допомогою нестресового тесту (НСТ) – реакція серцево-судинної системи плода на його рухи [149]. У жінок основної групи поряд з фізіологічними змінами періодично реєструвалася спотворена реакція ЧСС плода на його рухи у вигляді її зменшення або відсутності.

Реактивний НСТ мав місце у 94,0% вагітних контрольної групи. При ПВ в анамнезі без дистресу реактивний НСТ відмічено у 64,5% випадків. При дистресі НСТ був реактивним лише у 6 (12,5%) жінок.

Значного поширення набула бальна оцінка біофізичного профілю плода, запропонована AM Vintzileos et al. (1983). Кожний компонент оцінюється від 0 до 2 балів. Фізіологічною основою інтерпретації БПП є розуміння того факту, що при розвитку плода першим з'являється тонус, потім – рухи плода, і, зрештою, дихальні рухи. При гіпоксії плода ці ознаки порушуються у зворотному порядку, тобто, спочатку зменшуються дихальні рухи, потім рухи кінцівок і, в останню чергу, тонус плода.

За нашими даними, у жінок з ПВ в анамнезі, навіть при відсутності дистресу плода як загальна оцінка БПП (табл. 6.6), так і його окремі компоненти достовірно знижені відносно показників жінок контрольної групи, найнижче оцінені дихальна і рухова активність плода та нестресовий тест, хоча середня оцінка БПП у цій підгрупі ($7,58 \pm 0,27$ бали) і оцінюється як нормальний стан. У частини пацієток стан плода оцінювався як сумнівний з ознаками гіпоксії. При дистресі плода всі показники БПП були значно знижені, а загальна оцінка склала $4,43 \pm 0,31$ бали, що вказує на гіпоксію плода.

Оцінка біофізичного профілю плода у обстежених жінок, бали

Параметр	Група вагітних		
	ПВ без дистресу, n = 152	ПВ з дистресом, n = 48	Контроль, n = 100
Нестресовий тест	(1,53±0,11)*	(1,06±0,10)*	1,96±0,03
Дихальні рухи плода	(1,12±0,09)*	(0,45±0,09)*	1,98±0,02
Рухи плода	(1,41±0,10)*	(0,78±0,07)*	2,0±0,0
Тонус плода	(1,90±0,08)*	(1,38±0,11)*	2,0±0,0
Об'єм амніотичної рідини	(1,89±0,07)*	(1,55±0,13)*	2,0±0,0
Загальна оцінка БПП	(7,58±0,27)*	(4,43±0,31)*	9,92±0,05

Примітка. * – різниця відносно показника вагітних контрольної групи достовірна ($p < 0,05$).

Крім цих вже традиційних методик додатково застосовували пробу М.Ю. Гаускнехт, що в останні роки запропонована для оцінки стійкості плода до внутрішньоутробної гіпоксії та визначення прогнозу пологів [166, 195]. Для цього просили жінку затримати дихання і проводили ультразвуковий моніторинг рухової активності плода в сагітальній проекції. При цьому визначали тривалість часу від моменту затримки дихання вагітної до реєстрації дихальної екскурсії грудної клітки плода. Низька стійкість плода до гіпоксії (результат проби Гаускнехт менше 15 с) свідчить про можливість асфіксії новонародженого і гіпоксичного пошкодження кори головного мозку в пологах з імовірністю, що перевищує середнє популяційне значення в 4,34 рази [166].

За нашими даними, у жінок контрольної групи значення проби Гаускнехт складало $23,5 \pm 4,1$ с, у жінок з ПВ в анамнезі без дистресу воно складало $13,8 \pm 3,6$ с, тобто, стійкість плода до гіпоксії у них знижена відносно жінок контрольної групи. У всіх вагітних з дистресом плода проби Гаускнехт були менші 15 с, а у найтяжчих випадках навіть опускались до 5-7 с (в середньому, $8,1 \pm 1,3$ с).

Важливим методом пренатального обстеження є доплерографія, що дозволяє виявляти гемодинамічні порушення в системі мати-плацента-плід, які відіграють основну роль у патогенезі багатьох ускладнень вагітності [173].

Аналіз отриманих даних показав (табл. 6.7), що у жінок з ПВ в анамнезі спостерігається тенденція до незначного підвищення ПІ та ІР в маткових артеріях, артерії пуповини, аорті плода, тоді як у мозкових артеріях ці індекси дещо знижені. Зниження судинного опору в судинах головного мозку плода служить проявом компенсаторної централізації кровообігу з переважним кровопостачанням життєво важливих органів для досягнення оптимальної оксигенації мозку при прогресуючій гіпоксії “brain sparing effect”.

Таблиця 6.7

Показники матково-плацентарного та плодового кровообігу
у обстежених вагітних

Параметр	Група вагітних		
	ПВ без дистресу, n = 152	ПВ з дистресом, n = 48	Контроль, n = 100
ПІ маткових артерій	0,75±0,05	0,89±0,07	0,58±0,08
ІР маткових артерій	0,53±0,06	0,59±0,04	0,45±0,06
С/Д	2,26±0,11	2,41±0,10	2,04±0,11
ПІ артерії пуповини	0,978±0,047	(1,102±0,031)*	0,941±0,023
ІР артерії пуповини	0,631±0,023	(0,704±0,020)*	0,624±0,028
С/Д	3,15±0,15	3,49±0,13	2,88±0,11
ПІ аорти плода	1,637±0,058	(1,735±0,095)*	1,511±0,077
ІР аорти плода	0,733±0,046	0,821±0,032	0,729±0,047
С/Д	4,20±0,15	4,19±0,15	3,14±0,11
ПІ середньої мозкової артерії	1,341±0,048	1,428±0,036	1,349±0,036
ІР середньої мозкової артерії	0,702±0,022	0,786±0,021	0,724±0,025
С/Д	4,02±0,36	5,23 ± 0,41	4,8±0,36
ЦПВ	1,69±0,25	(1,11±0,21)*	2,13±0,26

Примітка. * – різниця відносно показника вагітних контрольної групи достовірна (p<0,05).

При дистресі плода виявлено достовірне зростання ПІ та ІР в артеріях пуповини, яке вказує на плацентарну дисфункцію, можливі порушення кровотоку і початкові процеси декомпенсації життєзабезпечення плода. Ще більш несприятливим показником є підвищення індексів в аорті плода, що свідчить про дистрес плода.

Особливо небезпечними є порушення кровообігу мозкових артерій, хоча середні значення індексів у мозкових артеріях достовірно і не відрізнялись від показників контрольної групи, але динаміка їх змін (спочатку зниження і підвищення при поглибленні гіпоксії) вказує на прогресуючий дистрес плода і навіть термінальні стани у деяких жінок.

Найбільш інформативними доплерометричними показниками, які вказують на критичний стан плода, вважається виявлення нульового і ретроградного (від'ємного) кровотоку в артеріях пуповини і аорті плода, що свідчить про тяжкий дистрес.

Для оцінки наявності перерозподілу системного кровообігу у плода визначалось церебро-плацентарне відношення ЦПВ, як співвідношення пульсаційних індексів середньої мозкової артерії плода та артерії пуповини. Достовірне зниження ЦПВ у жінок з дистресом плода ($1,11 \pm 0,21$ проти $2,13 \pm 0,26$ в контролі) є прогностично несприятливою ознакою, особливо при зниженні менше 1 [247, 331].

Так, гемодинамічні порушення I-II ступеня були виявлені у 37 (24,3%) пацієток з ПВ в анамнезі без дистресу плода і у 12 (12,0%) жінок контрольної групи ($p < 0,05$). У всіх пацієток з ПВ в анамнезі та дистресом плода виявлені гемодинамічні порушення різного ступеня. Критичні порушення кровотоку були виявлені тільки у жінок цієї групи (2 пацієтки – 4,1%), що стало показанням до дострокового розродження.

Порівнюючи ці результати з даними КІГ (рис. 6.3), можна відмітити, що при зриві адаптації регуляторних систем плода його дистрес діагностовано у 18 (90,0%) жінок, при вираженому напруженні регуляторних систем плода – у 12 (27,3%), при помірному напруженні – у 6 (6,8%), при нормальному стані

регуляторних систем – у 2 (4,2%) вагітних з ПВ в анамнезі. Таким чином, результати КІГ плода після 32 тижнів вагітності можуть бути ранніми доклінічними маркерами його дистресу.

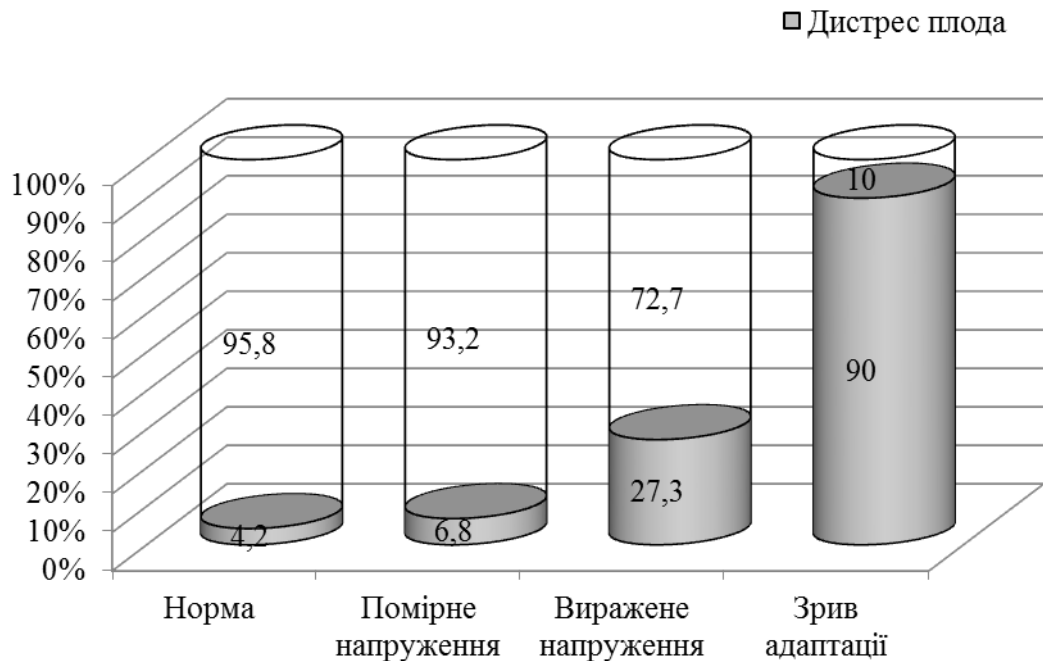


Рисунок 6.3 – Частота дистресу плода у жінок з ПВ в анамнезі залежно від стану регуляційних систем плода, %.

У жінок з перинатальними втратами в анамнезі народилось 198 живих дітей (відмічено один випадок антенатальної загибелі плода та один випадок інтранатальної смертності при дистресі плода), усі 100 жінок контрольної групи народили живих дітей.

Недоношеними були 10 (6,6%) новонароджених без внутрішньо-утробного дистресу у жінок з ПВ та 15 (32,6%) – після дистресу проти 2 (2,0%) в контрольній групі ($p < 0,05$).

Більшість дітей від матерів з ПВ після перенесеного дистресу (76,1%) народилась в асфіксії різного ступеня тяжкості, з порушеним станом, тоді як при ПВ без дистресу таких новонароджених було 37,5%. При цьому у 23,9% дітей після внутрішньоутробного дистресу відмічена тяжка асфіксія.

Висока частота асфіксій при народженні обумовила частоту та вираженість дезадаптаційних синдромів у дітей основної груп, найчастішими з яких

були порушення ЦНС: у 73,9% дітей від матерів з ПВ при дистресі проти 19,1% у дітей від матерів з ПВ без дистресу та 5,0% у дітей контрольної групи ($p < 0,05$) та дезадаптованість серцево-судинної системи: 41,3% проти 15,1% та 2,0% дітей відповідно ($p < 0,05$).

Встановлена нами висока частота саме порушень ЦНС та серцево-судинних дезадаптацій у новонароджених від матерів з ПВ після дистресу плода співпадає з результатами інших дослідників, які вважають, що такі синдроми характерні для новонароджених після перенесеної внутрішньоутробно гіпоксії [265, 308, 265].

Таким чином, за результатами КІГ плода у жінок з ПВ в анамнезі стан регуляції ВНС плода характеризується підвищенням активності центрального контуру регуляції, активацією СНС з тенденцією до гіперсимпатикотонії, схильністю до тахікардії, що в цілому можна оцінити як напруження адаптаційних систем у плода у переважної більшості (66,0%) цих жінок (у 44,0% – помірне і у 22,0% – виражене напруження). При цьому виділяється група пацієток (10,0%), у яких гіпернапруження регуляторних систем плода переходить у стадію виснаження і зриву адаптації, що проявляється різким зниженням активності СНС плода, брадикардією, енергодефіцитним станом, саме такі показники є найбільш прогностично та діагностично несприятливі щодо перинатальних втрат, що підтверджено діагнозом дистрес плода, встановленим за даними інструментальних методів дослідження у 90,0% пацієток даної категорії.

Кардіотографія та УЗД з доплерометрією плода залишаються найбільш розповсюдженими методами діагностики порушень стану плода. Так, за даними кардіотокографії при дистресі плода у жінок з ПВ в анамнезі відмічено достовірне зниження БЧСС та АМО плода, зменшення кількості, амплітуди та загальної довжини акцелерацій при суттєвому збільшенні тривалості та глибини децелерацій, подовженні ділянок монотонного ритму (у окремих випадках до 100% кривої).

Перспективним методом оцінки стану плода є проведення автоматичного аналізу кардіотокограми за критеріями Dawes/Redman з розрахунком показника STV, який дозволяє не тільки діагностувати гіпоксію плода, а й оцінити її тяжкість.

Ареактивний НСТ при дистресі плода спостерігався у 87,5% пацієнток, зниженою була і оцінка інших компонентів БПП при загальній сумі у $4,43 \pm 0,31$ бали, що відображає гіпоксію плода різного ступеня тяжкості. У всіх вагітних з дистресом плода результати проби Гаускнехт були менші 15 с, а у найтяжчих випадках навіть опускались до 5-7 с (в середньому $8,1 \pm 1,3$ с).

За даними доплерографії у вагітних при дистресі плода відмічені суттєві порушення матково-плацентарно-плодової гемодинаміки. Особливо небезпечними є порушення кровообігу мозкових артерій, динаміка змін яких (спочатку зниження і підвищення при поглибленні гіпоксії) вказує на прогресуючий дистрес плода і навіть термінальні стани у деяких жінок. Встановлене достовірне зниження церебро-плацентарного відношення ЦПВ у жінок з дистресом плода ($1,11 \pm 0,21$ проти $2,13 \pm 0,26$ в контролі, $p < 0,05$), що є прогностично несприятливою ознакою, особливо при зниженні менше 1.

У всіх пацієнток з ПВ в анамнезі та дистресом плода виявлені гемодинамічні порушення різного ступеня. Критичні порушення кровотоку (виявлення нульового і ретроградного кровотоку в артеріях пуповини і аорті плода) були відмічені тільки у жінок цієї групи (2 пацієнтки – 4,1%), що стало показанням до дострокового розродження.

Порівняння результатів кардіотокографії та доплерометрії з даними КІГ плода показало, що при зриві адаптації регуляторних систем плода його дистрес діагностовано у 90,0% жінок, при вираженому напруженні регуляторних систем плода – у 27,3%, при помірному напруженні – у 6,8%, при нормальному стані регуляторних систем – у 4,2% вагітних з ПВ в анамнезі, тобто, результати КІГ плода після 32 тижнів вагітності можуть бути діагностичними маркерами його дистресу.

Отримані результати даного розділу надруковані у наступних публікаціях.

1. Воробей ЛІ. Гестаційний гомеостаз: методи діагностики, вплив на перебіг вагітності. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2015;2(36):33-7.

2. Воробей ЛІ, Ткачук РР. Стан регуляторно-адаптаційних процесів у системі мати-плацента-плід у вагітних з порушенням нейровегетативної регуляції. Здоровье женщины. 2016;4:84-90.

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

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

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

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

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

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

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

10. Воробей ЛІ. Діагностика та профілактика дистресу плода у вагітних з перинатальними втратами в анамнезі. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2019;2(44):24-30.
11. Воробей ЛІ. Комплексний підхід до діагностики та лікування патології вагітності у жінок з перинатальними втратами в анамнезі. *Health of Woman*. 2019;7(143):63-66.
12. Камінський ВВ, Жданович ОІ, Воробей ЛІ, Коломійченко ТВ, Рогавка ІВ. Перинатальні втрати в анамнезі як фактор порушення адаптації плода. *Репродуктивна ендокринологія*. 2019;3(47):48-52.
13. Zhdanovych OI, Vorobey LI, Anoshina TN, Kolomiichenko TV. Perinatal consequences of adaptation disorder with burdened obstetric history. *World Med Biol*. 2020;1(71):44-9.
14. Каминский ВВ, Венцковская ИБ, Жданович АИ, Воробей ЛИ, Коломийченко ТВ. Особенности психоэмоционального состояния беременных с перинатальными потерями в анамнезе. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. 2020;11(1):66-74.
15. Воробей ЛІ. Можливості корекції психовегетативних розладів у профілактиці дистресу плода при обтяженому акушерському анамнезі. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2020;1(45):6-13.
16. Воробей ЛІ. Нові підходи до підвищення ефективності діагностики дистресу плода. Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики: тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (29–30 листопада 2018 р., м. Яремче). Яремче, 2018:12-13.

РОЗДІЛ 7

ГОРМОНАЛЬНА АДАПТАЦІЯ ВАГІТНИХ З ПЕРИНАТАЛЬНИМИ ВТРАТАМИ В АНАМНЕЗІ

Психоемоційний стан жінок з перинатальними втратами в анамнезі можна охарактеризувати як хронічний стрес, який проявляється порушеннями нейровегетативної регуляції, що в період вагітності при недостатності компенсаторних можливостей організму призводить до акушерських і перинатальних ускладнень.

Підвищене навантаження на організм жінки при вагітності обумовлює відповідну фізіологічну адаптаційну перебудову, що забезпечує гестаційний гомеостаз в системі мати-плацента-плід [27, 46, 72, 79, 179]. При цьому гормональне забезпечення відіграє провідну роль в загальному процесі адаптації [181, 182, 190].

Поняття стресу (від англ. Stress – напруга) як загального адаптаційного синдрому (ЗАС) вперше сформулював видатний канадський вчений Ганс Сельє.

Загальний адаптаційний синдром – це прояви стресу з плином часу, сукупність неспецифічних пристосувальних реакцій на дію стресора, що спрямовані на подолання несприятливого впливу на організм [41].

Вирішальну роль у формуванні ЗАС відіграє гіпоталамус, який активується під впливом будь-якого стресора. Гіпоталамус – це орган центральної нервової системи, який запускає роботу стрес-реалізуючих та стрес-лімітуючих систем, координує ендокринні, метаболічні та поведінкові реакції організму на стрес [220, 268].

У першу чергу при активації переднього гіпоталамуса запускається гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова система (ГГНС): вивільняється кортикотропін-рилізінг гормон, стимулюючи синтез адренкортикотропного гормону (АКТГ), який стимулює підвищену продукцію глюкокортикоїдів (ГК) з кори наднирників: кортизолу і кортикостерону.

Кортизол вважається найактивнішим зі стероїдних гормонів. Він впливає на процеси метаболізму: активує глікогеноліз і гліоконеогенез; стимулює ліполіз і збільшує кількість вільних жирних кислот; активує обмін білків [186]. Синтезується кортизол в корковій зоні наднирників. Однак, під час вагітності він є гормоном фетоплацентарного комплексу тому, що його утворення відбувається за участю плаценти, печінки і наднирників плода. Вважається, що в регуляції біосинтезу кортизолу беруть участь не лише АКТГ, а й естрогени і оксид азоту [79].

Кортизол при вагітності виконує низку додаткових функцій. Збільшення кількості кортизолу є фізіологічним для періоду вагітності для забезпечення зростаючих метаболічних потреб організму вагітної шляхом активації вуглеводного синтезу і ліполізу. Кортизол контролює транспорт глюкози через плаценту [328].

Не так давно встановлено, що фізіологічний процес гестації характеризується балансом позитивних (активація синтезу хоріонічного гонадотропіну, супресивний вплив на імунітет, стимуляція росту та інвазії трофобласту) і негативних (гальмування цитокін-простагландинової системи, інгібування росту плаценти, а також індукція апоптозу) впливів кортизолу. Нещодавно встановлено пригнічення активізуючого глюкокортикоїдами впливу естрогенів на ріст матки. Тобто, для підтримки гомеостазу вагітності необхідна певна кількість кортизолу [328].

По-перше, високі значення показників вмісту гормону передбачають збільшення його продукції, що, в свою чергу, має на увазі зміщення витрати прекурсорів стероїдогенезу [79]. У разі, коли при фетоплацентарній недостатності спостерігається зниження кількості статевих стероїдних гормонів, подібна ситуація становить небезпеку для гравідарного гомеостазу.

В кінці минулого десятиліття встановлено нівелювання активізуючого глюкокортикоїдами впливу естрогенів на зростання матки [12]. Активація заднього гіпоталамуса призводить до підвищення тонуусу симпато-адрена-

лової системи (САС). При цьому підвищується тонус симпатичної нервової системи, посилюється виділення катехоламінів.

На відміну від ГГНС, яка виділяє ефекторні гормони поступово, викид катехоламінів відбувається як негайна реакція на стрес. Катехоламіни не здатні долати плацентарний бар'єр у значимих концентраціях через свою гідрофільність. До того ж, значна кількість катехоламінів в плаценті метаболізується в неактивні форми. Але катехоламіни здатні опосередковано впливати на метаболізм плода, змінюючи перфузію матки і плаценти. Високий рівень катехоламінів в крові матері призводить до звуження і спазму плацентарних судин, гіпоксії плода [7].

Отже, активація ГГНС і САС є головною ендокринною ланкою у формуванні адаптаційної реакції організму у відповідь на стресуючі впливи. Однак, і інші ланки ендокринної регуляції, зокрема, гіпоталамо-гіпофізарно-гонадна система (ГГГС), відіграють не останню роль в забезпеченні адаптаційної відповіді організму. ГГГС здійснює ендокринну регуляцію діяльності репродуктивної функції. Центральна ланка регуляції здійснюється на гіпоталамічному (гонадотропін-релізинг гормони, допамін) і гіпофізарному рівнях (лютеїнізуючий і фолікулостимулюючий гормони, пролактин), а периферична ланка – стероїдпродукуючими залозами (гонади, наднирники), які синтезують і секретують тестостерон, естрадіол і прогестерон. У свою чергу, секреція гонадотропін-релізинг гормонів залежить від нейроамінів (норадреналін, серотонін, ацетилхолін) та статевих гормонів [120].

Окрім забезпечення репродукції, статеві стероїдні гормони відіграють одну з найважливіших ролей у нормальному функціонуванні організму в цілому, зокрема, у стрес-адаптації. З іншого боку, вплив хронічного стресу і, відповідно, гіперсекреція кортизолу блокують утворення естрадіолу [120].

Останнім часом все більшу увагу дослідників привертають повідомлення про важливу регуляторну роль епіфізу (шишковидної залози) та його основного гормону мелатоніну в різних фізіологічних функціях організму. Регуляція секреції мелатоніну знаходиться під контролем, головним чином,

симпатичної нервової системи за допомогою норадреналіну. Однак, мелатонін виробляється не тільки в епіфізі, його синтез виявлений майже у всіх органах. Очевидно, що висока представленість мелатоніну на еволюційному і органному рівні означає його широку функціональну різноманітність і залученість в регуляції біохімічних процесів організму. Найбільш відома роль мелатоніну в регуляції біологічних ритмів, що є універсальним механізмом адаптації організму до навколишнього середовища. Крім того, мелатонін володіє також антиоксидантними властивостями, що визначає його протективні можливості при вільнорадикальному пошкодженні ДНК, білків і ліпідів. Не менш значимими виявляються й імуномодулюючі властивості мелатоніну, що обумовлені регуляцією продукції як самих імунокомпетентних клітин, так і секреції ними цитокінів. Експериментальні дослідження свідчать про виразну протективну роль як ендогенного, так і екзогенного мелатоніну при ішемічно-реперфузійному ураженні різних органів і тканин. Таким чином, мелатонін – це гормон, що володіє унікальними адаптивними можливостями.

Мелатонін як циркуляторний модулятор, ендокринний модулятор, імуномодулятор, прямий і непрямий антиоксидант, цитопротективний агент відіграє важливу роль для успішного розвитку і завершення вагітності. Показана можлива роль порушень синтезу мелатоніну у виникненні акушерських ускладнень, таких як, переривання вагітності, прееклампсія, передчасні пологи і ураження мозку плода [330].

Проведені дослідження показали значне зниження рівня секреції нічного мелатоніну і його концентрації в крові у жінок з вираженим депресивним синдромом протягом вагітності та після пологів. До того ж, він стимулює секрецію прогестерону, пригнічує синтез простагландинів [326].

Вітамін D традиційно відносять до групи жиророзчинних вітамінів. Він відіграє важливу роль в кальцій-фосфорному обміні і підтримці мінеральної щільності кісткової тканини, тому широко застосовується для профілактики і лікування рахіту у дітей, остеопорозу у дорослих [246].

Вітамін D не є класичним вітаміном, оскільки він біологічно неактивний. В результаті двох послідовних реакцій гідроксилування в печінці та нирках він перетворюється в 1,25-дигідроксивітамін D3 (кальцитріол – активна гормональна форма). Дана форма вітаміну D має різні біологічні ефекти у взаємодії зі специфічними рецепторами (Vitamin D Receptors – VDR), локалізованими в ядрах клітин багатьох тканин і органів, тому і отримала назву «D-гормон» [246]. До його некласичних ефектів відносять гальмування клітинної проліферації і ангиогенезу, стимуляцію продукції інсуліну, інгібування продукції реніну, протизапальний, антибактеріальний, протипухлинний, антигіпертензивний тощо [240].

Дефіцит вітаміну (гормону) D, який є новою неінфекційною пандемією XXI століття населення, що проживає на північ від 35-ї паралелі, обумовлений різким зниженням періоду перебування на сонці.

D-гормон є регулятором жіночої репродуктивної системи, впливаючи опосередковано, через стимуляцію синтезу стероїдних гормонів. Зниження його рівня асоціюється з неефективністю терапії ендометріозу і синдрому полікістозних яєчників, безпліддям, негативним результатом застосування допоміжних репродуктивних технологій, невиношуванням вагітності, розвитком плацентарної дисфункції, прееклампсії, порушенням скорочувальної активності матки, збільшенням ризику незапланованого кесаревого розтину, негативним впливом на адаптацію новонародженого з подальшим розвитком і збільшенням захворюваності протягом життя [241, 270, 289].

Отже, ендокринна система, з одного боку, є важливою ланкою загального адаптаційного синдрому при стресі, а з іншого, забезпечує нормальний гестаційний процес, тому нами проведена оцінка гормонального стану вагітних з перинатальними втратами в анамнезі.

Вже з першого триместру вагітності у вагітних з перинатальними втратами в анамнезі виявлені певні особливості функціонування стрес-реалізуючих систем: гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової та симпатoadреналової (табл. 7.1).

Результати досліджень кортизолу і показників САС вагітних у І триместрі

Показник	Група обстежених			
	Основна, n=200	O1, n=48	O2, n=152	Контрольна, n=100
Кортизол, мкг/дл	26,5±3,8	(31,3±4,1)*	24,2±3,8	22,8±3,2
Адреналін, мкг/д	22,7±5,3	(25,3±5,1)*	21,2±4,8	13,4±5,2
Норадреналін, мкг/д	(74,2±5,9)*	(88,7±6,6)* ^	(71,5±5,6)*	49,1±4,7
Дофамін, мкг/д	(411,3±30,2)*	(452,6±32,4)* ^	(387,3±28,2)*	263,5±29,3
A/H	(0,293±0,012)*	(0,295±0,017)*	(0,289±0,011)*	0,256±0,009
H/D	(0,192±0,008)*	(0,196±0,009)*	(0,190±0,008)*	0,113±0,006

Примітки:

1. * – різниця достовірна відносно показника жінок контрольної групи ($p < 0,05$);
2. ^ – різниця достовірна відносно показника жінок підгрупи O2 ($p < 0,05$).

Так, відмічається тенденція до збільшення рівня кортизолу в крові та адреналіну в сечі і достовірне добове зростання екскреції з сечею норадреналіну та дофаміну. Виявлені зміни особливо виражені у жінок з подальшим розвитком дистресу плода. Так, екскреція норадреналіну склала у жінок підгрупи O1 88,7±6,6 мкг/д проти 71,5±5,6 мкг/д та 49,1±4,7 мкг/д у жінок підгрупи O2 та контрольної групи ($p < 0,05$), дофаміну – 452,6±32,4 мкг/д проти 387,3±28,2 мкг/д та 263,5±29,3 мкг/д ($p < 0,05$).

Додаткову інформацію про функціонування САС можна отримати розрахувавши співвідношення катехоламінів до їх попередників (враховуючи ланцюжок їх біосинтезу: тирозин → L-Діоксифенілаланін → дофамін → норадреналін → адреналін. У жінок основної групи встановлено достовірне підвищення співвідношення адреналін/норадреналін A/H, яке вказує на зсув

балансу між центральним і периферичним компонентом САС у бік симпатичної (медіаторної) ланки. Зростання індексу норадреналін/дофамін Н/Д вказує на напруженість біоситезу катехоламінів. Найвищі значення співвідношень А/Н та Н/Д відмічені у жінок підгрупи О1. Встановлена в І триместрі у жінок основної групи тенденція до гіперкортизолемії та активація САС вказує на те, що становлення гестаційного гомеостазу у них відбувається в умовах високого рівня материнських катехоламінів, що призводить до змін перфузії матки та плаценти, звуження плацентарних кровоносних судин, спазму судин плаценти і обумовлює розвиток плацентарної дисфункції, а в подальшому призводить до гіпоксії плода.

У другому триместрі вагітності спостерігалось зростання рівня кортизолу та показників САС у пацієнток всіх груп (табл. 7.2).

Таблиця 7.2

Результати досліджень кортизолу і показників САС вагітних в ІІ триместрі

Показник	Група обстежених			
	Основна, n=200	О1, n=48	О2, n=152	Контрольна, n=100
Кортизол, мкг/дл	(42,2±2,5)*	(46,3±2,7)*	41,5±2,3	36,1±2,1
Адреналін, мкг/д	(32,9±3,6)*	(32,5±3,7)*	(33,8±3,5)*	16,3±3,4
Норадреналін, мкг/д	(95,4±7,8)*	(94,2±8,1)*	(96,6±7,1)*	55,8±6,1
Дофамін, мкг/д	(511,3±11,4)*	(501,6±12,7)*	(513,8±11,2)*	282,4±10,7
А/Н	(0,332±0,017)*	(0,342±0,018)*	(0,331±0,014)*	0,247±0,012
Н/Д	0,185±0,009	0,182±0,011	0,186±0,009	0,194±0,007

Примітки:

- * – різниця достовірна відносно показника жінок контрольної групи ($p < 0,05$);
- ^ – різниця достовірна відносно показника жінок підгрупи О2 ($p < 0,05$).

При цьому концентрація кортизолу була достовірно підвищена відносно показника контрольної групи лише у жінок підгрупи O1 ($46,3 \pm 2,7$ мкг/дл проти $36,1 \pm 2,1$ мкг/дл, $p < 0,05$). Екскреція катехоламінів з сечею була достовірно підвищена відносно жінок контрольної групи як у пацієток підгрупи O1, так і підгрупи O2, достовірної різниці в показниках між підгрупами не було ($p > 0,05$). Співвідношення А/Н також лишалось підвищеним у жінок основної групи, тобто, зберігалось переважання симпатичного компоненту САС. Індекс Н/Д у жінок контрольної групи виріс, а у основній групі навіть мав тенденцію до зниження, інтенсивність біосинтезу норадреналіну була однаковою у всіх групах жінок.

У III триместрі вагітності у жінок контрольної групи спостерігалось подальше зростання як рівня глюкокортикоїду кортизолу в крові вагітних, так і досліджуваних показників екскреції катехоламінів (табл. 7.3).

Таблиця 7.3

Результати досліджень кортизолу і показників САС вагітних в III триместрі

Показник	Група обстежених			
	Основна, n=200	O1, n=48	O2, n=152	Контрольна, n=100
Кортизол, мкг/дл	$(60,4 \pm 4,7)^*$	$(61,3 \pm 4,3)^*$	$(59,6 \pm 2,8)^*$	$48,3 \pm 3,8$
Адреналін, мкг/д	$(46,5 \pm 5,1)^*$	$(22,9 \pm 3,3)^\wedge$	$(58,3 \pm 3,1)^*$	$17,7 \pm 1,9$
Норадреналін, мкг/д	$(99,0 \pm 12,3)^*$	$(71,5 \pm 9,2)^\wedge$	$(105,6 \pm 11,5)^*$	$66,2 \pm 9,4$
Дофамін, мкг/д	$(386,2 \pm 16,6)^*$	$(368,7 \pm 8,6)^*^\wedge$	$(394,2 \pm 15,7)^*$	$323,9 \pm 12,5$
А/Н	$(0,467 \pm 0,014)^*$	$(0,342 \pm 0,021)^*^\wedge$	$(0,491 \pm 0,018)^*$	$0,252 \pm 0,017$
Н/Д	$(0,231 \pm 0,010)^*$	$(0,193 \pm 0,013)^*^\wedge$	$(0,248 \pm 0,007)^*$	$0,204 \pm 0,009$

Примітки:

- * – різниця достовірна відносно показника жінок контрольної групи ($p < 0,05$);
- ^ – різниця достовірна відносно показника жінок підгрупи O2 ($p < 0,05$).

У вагітних основної групи відмічено лише подальше підвищення концентрації кортизолу, яка залишалась достовірно вищою за показники контрольної групи, причому, у жінок з дистресом плода вона була найвищою. Поряд з цим у основній групі відмічена інша динаміка екскреції катехоламінів. Рівень дофаміну, який є попередником норадреналіну і адреналіну у ланцюжку перетворень катехоламінів, знизився у жінок основної групи, причому у підгрупі з дистресом плода це зниження було найбільш вираженим – нижче вихідного рівня у I триместрі вагітності (рис. 7.1): $368,7 \pm 8,6$ мкг/д проти $452,6 \pm 32,4$ мкг/д. Така динаміка вказує на виснаження резервних можливостей САС.

Так, екскреція норадреналіну склала $71,5 \pm 9,2$ мкг/д проти $105,6 \pm 11,5$ мкг/д у підгрупі O2 ($p < 0,05$), адреналіну – $22,9 \pm 3,3$ мкг/д проти $58,3 \pm 3,1$ мкг/д відповідно ($p < 0,05$).

Обчислення співвідношень катехоламінів у III триместрі також виявило певні особливості (табл. 7.3, рис. 7.2).

Статеві гормони поряд з основною функцією регулятора репродуктивної сфери відіграють важливу роль у нейроендокринній адаптації організму. Найвагомішого значення гормональний баланс набуває при вагітності, визначаючи нормальне формування та функціонування плаценти, її спроможність забезпечити потреби і розвиток плода. Дослідження гормональної ланки фетоплацентарного комплексу у I триместрі вагітності показало (табл. 7.4) зниження рівня в крові жінок основної групи хоріо-нічного гонадотропіну, який підтримує функцію жовтого тіла, а пізніше стимулює процеси біосинтезу інших гормонів даного комплексу [211]. Найнижчий рівень гормону спостерігався у пацієток підгрупи O1 (66427 ± 2478 Од/л проти 98626 ± 1539 Од/л у жінок підгрупи O2 та 136243 ± 1617 Од/л у контрольній групі, $p < 0,05$).

Плацентарний лактоген – активний метаболічний гормон з функціями, подібними до пролактину [128], який завдяки лютеотропному ефекту також відіграє важливу роль в збереженні вагітності.

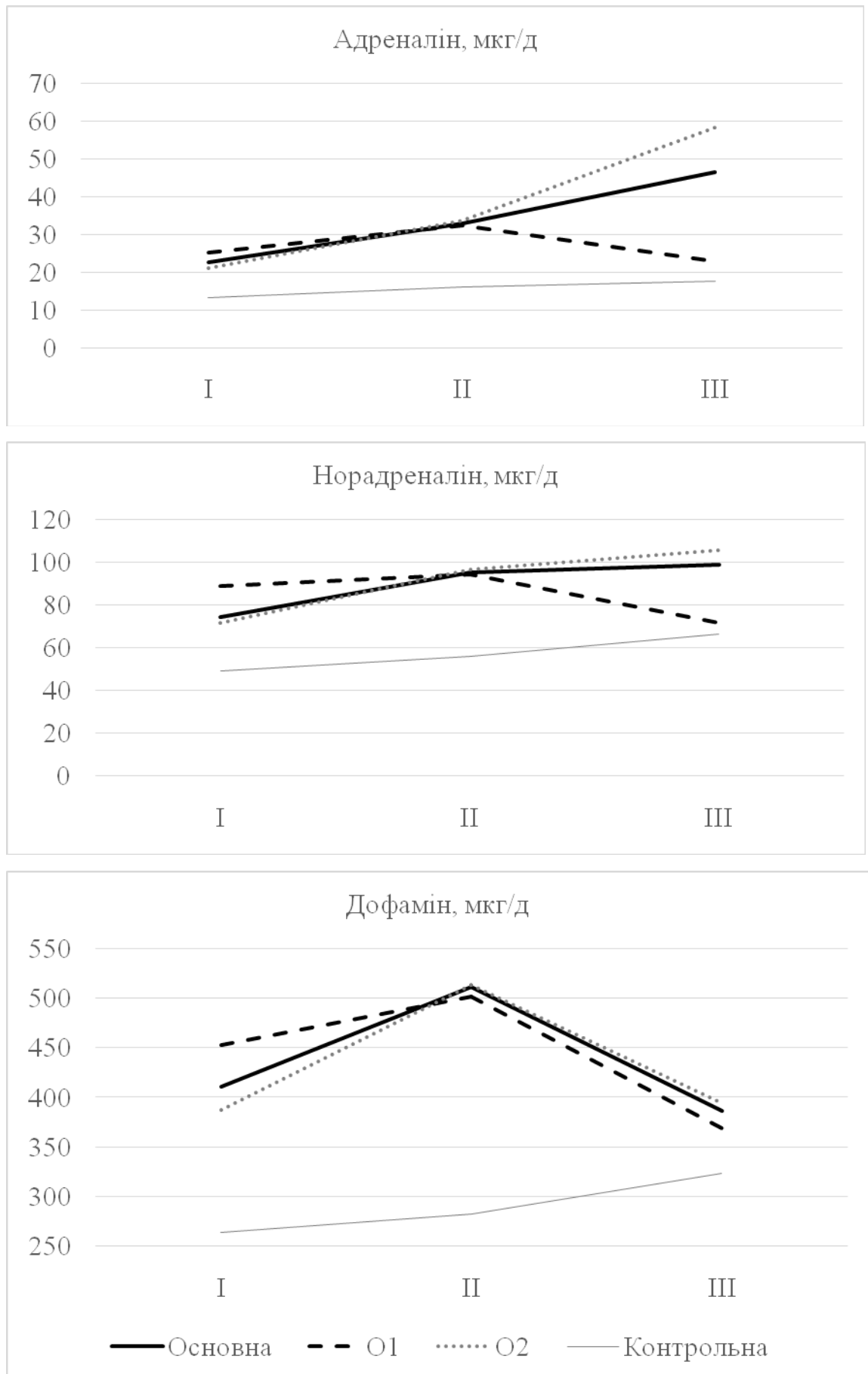


Рисунок 7.1 – Динаміка в процесі гестації екскреції катехоламінів у жінок з ПВ в анамнезі.

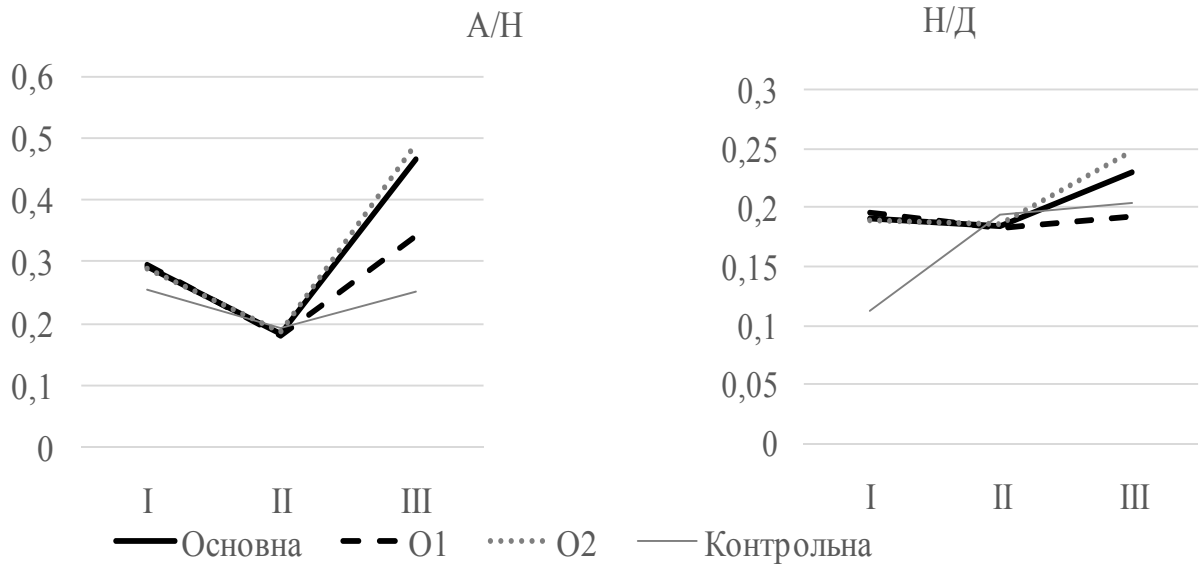


Рисунок 7.2 – Динаміка в процесі гестації співвідношень катехоламінів у жінок з ПВ в анамнезі.

Таблиця 7.4

Стан гормональної ланки системи мати-плацента-плід в І триместрі вагітності

Показник	Група обстежених			
	Основна, n=200	O1, n=48	O2, n=152	Контрольна, n=100
Хоріонічний гонадотропін, Од/л	(82178±2456)*	(66427±2478)* ^	(98626±1539)*	136243±1617)*
Плацентарний лактоген, мг/л	(0,44±0,07)*	(0,31±0,05)*	(0,46±0,05)*	0,62±0,04
Прогестерон, нг/мл	(41,5±3,2)*	(18,6±5,2)* ^	(45,3±2,6)*	61,3±2,1
Естрадіол, нг/л	(183,7±28,8)*	(135,4±25,7)* ^	(212,3±21,5)*	296,4±18,3

Примітки:

- * – різниця достовірна відносно показника жінок контрольної групи ($p < 0,05$);
- ^ – різниця достовірна відносно показника жінок підгрупи O2 ($p < 0,05$).

Плацентарний лактоген синтезується трофобластом з п'ятого тижня вагітності, при розвитку плацентарної недостатності його рівень у I триместрі вагітності значно знижується. Нами також відмічено зниження концентрації даного гормону у жінок з ПВ в анамнезі, причому у тих вагітних, у яких пізніше діагностували дистрес плода, показник знижений відносно контролю в 2 рази: $0,31 \pm 0,05$ мг/л проти $0,62 \pm 0,04$ мг/л ($p < 0,05$).

Особливо небезпечним є зниження у I триместрі гестації найважливішого гормону вагітності – прогестерону (див. табл. 7.4). За нашими спостереженнями у жінок підгрупи O1 концентрація в крові прогестерону знижена у 3 рази відносно показника вагітних контрольної групи і у 2 рази – відносно жінок підгрупи O2, тобто, процеси інвазії трофобласту проходять в умовах недостатності регулюючої та захисної ролі прогестерону. Естрадіол вважається найбільш активним естрогеном, які запускають процеси морфогенезу в плаценті, беруть участь у процесах проліферації клітин, стимуляції судинно-ендотеліального фактору росту VEGF, васкуляризації та ангіогенезу в плаценті, впливають на функції мітохондрій [79]. Нашими дослідженнями виявлено зниження естрадіолу пацієток основної групи, найбільш суттєве у підгрупі O1 ($135,4 \pm 25,7$ нг/л проти $296,4 \pm 18,3$ нг/л у вагітних контрольної групи, $p < 0,05$).

Тобто, формування фетоплацентарного комплексу у жінок з ПВ в анамнезі відбувається в умовах недостатньої гестагенної насиченості, особливо вираженої у вагітних, у яких пізніше розвинувся дистрес плода, що відображає порушення процесів плацентації (децидуалізації ендометрію та формування синцитіотрофобласту) та є підґрунтям для формування акушерської та перинатальної патології. Проявами первинної плацентарної недостатності були клінічні та ультразвукові ознаки загрози переривання вагітності (41,7% пацієток підгрупи O1), відшарування хоріона (за даними УЗД у 22,9%), зміни структури та товщини хоріону (37,5%), гіпертонус міометрію (60,4%).

Оцінка стану гормональної функції фетоплацентарного комплексу вагітних обстежених груп у II триместрі вагітності показала, що у жінок всіх груп відмічено суттєве зростання рівня досліджуваних гормонів, після закінчення плацентації активується гормональна функція плаценти (рис. 7.3).

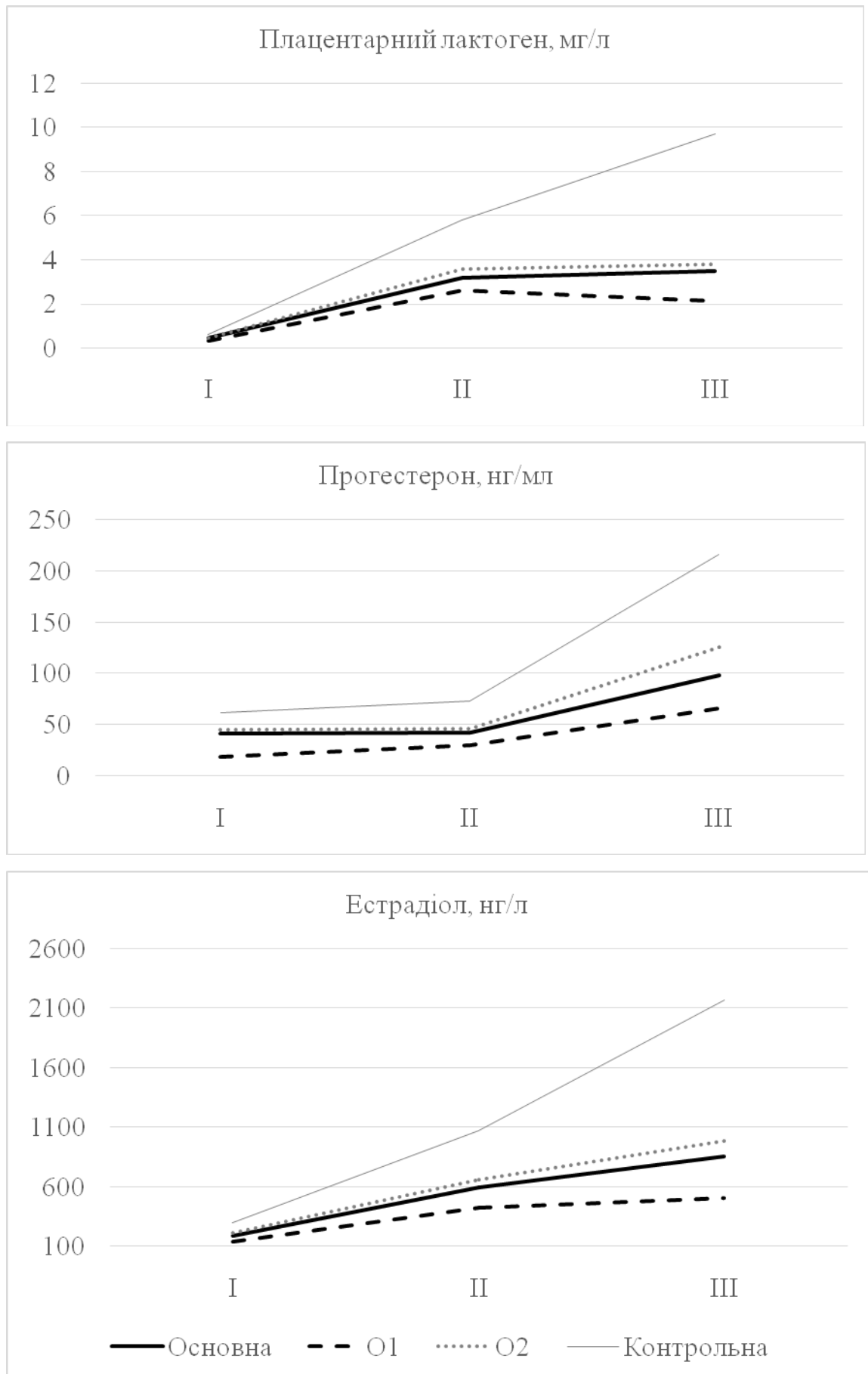


Рисунок 7.3 – Динаміка в процесі гестації гормонів фетоплацентарного комплексу у жінок з ПВ в анамнезі.

Проте, у пацієток основної групи їх синтез був зниженим (табл. 7.5). При цьому найнижчі показники зберігались у вагітних підгрупі О1, концентрація всіх гормонів у них була достовірно нижча як відносно відповідних показників контрольної групи, так і відносно підгрупі О2, що поряд з виявленими нейровегетативними порушеннями обумовлювало розвиток акушерських і перинатальних ускладнень, які виявлялись у цьому проміжку гестаційного періоду: гемодинамічні порушення в системі матково-плацентарно-плодового кровотоку різного ступеня (70,8% у підгрупі О1), преєклампсія (18,8%), затримка росту плода (22,9%) та його дистрес (64,6%).

Таблиця 7.5

Стан гормональної ланки системи мати-плацента-плід в II триместрі вагітності

Показник	Група обстежених			
	Основна, n=200	О1, n=48	О2, n=152	Контрольна, n=100
Плацентарний лактоген, мг/л	(3,2±0,07)*	(2,6±0,09)* ^	(3,6±0,10)*	5,8±0,04
Прогестерон, нг/мл	(42,5±4,2)*	(29,6±5,7)* ^	(46,4±4,5)*	72,4±5,3
Естрадіол, нг/л	(597,2±39,4)*	(420,7±41,3)* ^	(660,4±37,2)*	1073,1±31,8

Примітки:

- * – різниця достовірна відносно показника жінок контрольної групи ($p < 0,05$);
- ^ – різниця достовірна відносно показника жінок підгрупі О2 ($p < 0,05$).

У III триместрі вагітності у жінок контрольної групи відбувається подальше зростання концентрації гормонів фетоплацентарного комплексу в крові вагітної (див. рис. 7.3), у жінок основної групи спостерігається подібна тенденція, проте темпи росту значно повільніші і відставання від показників контрольної групи ще більше поглиблюється (табл. 7.6). Найяскравіше ця

картина виснаження гормональної функції фетоплацентарного комплексу проявляється у жінок з дистресом плода. Так, середній рівень плацентарного лактогену у вагітних цієї групи залишився практично на рівні II триместру (табл. 7.6) і склав $2,1 \pm 0,12$ нг/мл проти $3,8 \pm 0,07$ нг/мл у жінок підгрупи O2 та $9,7 \pm 0,21$ нг/мл у контрольній групі ($p < 0,05$). Рівні прогестерону та естрадіолу у 2 рази нижчі відносно показника підгрупи O2 і більш, ніж утричі – проти значень контрольної групи, що проявлялось клінічно також преєклампсією, загрозою передчасних пологів, ЗРП.

Таблиця 7.6

Стан гормональної ланки системи мати-плацента-плід в III триместрі вагітності

Показник	Група обстежених			
	Основна, n=200	O1, n=48	O2, n=152	Контрольна, n=100
Плацентарний лактоген, мг/л	$(3,5 \pm 0,08)^*$	$(2,1 \pm 0,12)^* \wedge$	$(3,8 \pm 0,07)^*$	$9,7 \pm 0,21$
Прогестерон, нг/мл	$(98,4 \pm 6,1)^*$	$(66,2 \pm 8,7)^* \wedge$	$(125,2 \pm 5,8)^*$	$215,6 \pm 17,3$
Естрадіол, нг/л	$(854,7 \pm 35,7)^*$	$(507,8 \pm 29,1)^* \wedge$	$(985,3 \pm 37,2)^*$	$2168,3 \pm 39,4$

Примітки:

1. * – різниця достовірна відносно показника жінок контрольної групи ($p < 0,05$);
2. \wedge – різниця достовірна відносно показника жінок підгрупи O2 ($p < 0,05$).

Ми вважали за доцільне дослідити роль ще двох гормонів (мелатоніну та вітаміну-гормону D), що, з одного боку, відіграють важливу роль в адаптаційних процесах організму, а з іншого, впливають на репродуктивну функцію жінки загалом та перебіг гестаційного процесу, зокрема. Отримані результати обстеження у I триместрі вагітності (табл. 7.7) свідчать, що у жінок з перинатальними втратами в анамнезі вагітність настає і розвивається в умовах відносної гіпомелатоніемії та зниження або дефіциту вітаміну D.

Особливо виражені зміни відмічені у підгрупі O1, де пізніше відмічався дистрес плода.

Таблиця 7.7

Результати дослідження рівня гормонів, що мають потенційно можливий вплив на адаптацію (мелатонін, вітамін-гормон D)

Показник	Група обстежених			
	Основна, n=200	O1, n=48	O2, n=152	Контрольна, n=100
Мелатонін, пг/мл	(24,4±2,1)*	(17,2±1,7)* ^	27,2±2,3	31,6±1,3
Вітамін D, нг/мл	(27,5±4,1)*	(19,1±0,12)* ^	30,8±2,7	31,4±3,2

Примітки:

1. * – різниця достовірна відносно показника жінок контрольної групи ($p < 0,05$);
2. ^ – різниця достовірна відносно показника жінок підгрупи O2 ($p < 0,05$).

Епігенетична регуляція геному відіграє важливу роль у пристосуванні до мінливих умов зовнішнього середовища. За рахунок локус-специфічного метилування промоторної ділянки генів під впливом чинників як екзогенного, так і ендogenous походження змінюється активність генів, наслідком чого може бути або перевага у пристосуванні, або підвищення ризику мультифакторної патології (серцево-судинної або онкологічної).

Природний естроген та ген рецептора естрогена α (ESR1) мають важливе значення для імплантації ембріона, пролонгування вагітності та успішного її завершення. Окрім того, було з'ясовано, що варіанти гена ESR1 матерів, які впливають на транскрипційну активність гена, асоційовані з пре-еклампсією та затримкою росту плода. При гіперметилуванні промоторної ділянки гена також знижується його транскрипційна активність, як і при наявності мутованих варіантів гена, тобто, виникає дефіцит природного естрогену [167].

Експресія гена ESR1 важлива для нейропротекції впродовж життя осіб як чоловічої, так і жіночої статі, а окрім того має організаційний вплив на

формування довготривалих поведінкових та когнітивних функцій, підтримання енергетичного гомеостазу. При порушеннях гіпоталамічної ESR1-залежної регуляції підвищується ризик метаболічного синдрому.

Гіперметилування промоторної ділянки гена у жінок репродуктивного віку може бути успадкованим або виникати при тиску несприятливих чинників довкілля та/або емоційних стресах. Серед вагомих чинників розвитку локус-специфічного гіперметилування необхідно розглядати навантаження штучними естрогенами, які блокують рецептори та сприяють ендокринній дизрегуляції і розвитку метаболічного синдрому [167].

Процеси локус-специфічного метилування, які відбуваються у периферійній крові «віддзеркалюють» молекулярні фізіологічні процеси в тканинах жіночих репродуктивних органів. Хронічний стрес та забруднене довкілля, за результатами експериментальних робіт, можуть бути безпосереднім чинником пренатального гіперметилування гена ESR1 та блокування естроген-залежних процесів у плаценті [167]. Вказані епігенетичні події можуть бути як чинником, так і наслідком перинатальних втрат і підвищувати ризик дистресу плода.

Для дослідження впливу гіперметилування промоторної ділянки гена ESR1 на перебіг вагітності і стан плодів у жінок з ПВ в анамнезі провели молекулярно-генетичне дослідження. Було обстежено 24 пацієнтки (основна група) та 16 пацієнток (контрольна група). 20 (83,4%) пацієнток основної групи були віком 31-40 років, а решта 4 (16,6%) пацієнтки – понад 40 років. Серед жінок контрольної групи переважали особи віком 31-40 років, їх загальна кількість склала 12 (75,0%), а 4 (25%) жінки контрольної групи були у віковій категорії – 21-30 років. Отже, у пацієнток основної групи середній вік був більшим, порівняно з жінками контрольної групи – $37,2 \pm 0,68$ та $31,8 \pm 0,97$ років відповідно. Але, незважаючи на більшу частку вікових осіб в основній групі, середні показники достовірно між собою не відрізнялися. В основній групі надмірну вагу або ожиріння першого ступеня мали 8 (33,4%) пацієнток, а в групі контролю – лише 4 (25,0%) жінки. Частота

виявлення надмірної ваги та ожиріння була вищою у основній групі, але суттєво не відрізнялася від групи контролю. Середній індекс маси тіла був вищим для основної групи ($28,57 \pm 3,36$), порівняно з контрольною групою ($25,59 \pm 3,78$).

При виконанні молекулярно-генетичного обстеження у жінок основної та контрольної груп виявили відмінності у частоті виявлення гіперметилування промотору гена *ESR1*. На рис. 7.4 зображено результати молекулярно-генетичного аналізу гіперметилування промотору гена *ESR1* у 9 із загального числа обстежених пацієток. Епігенетичні порушення, а саме – гіперметилування промотору виявляли у гетерозиготному стані, тобто, відбувалося блокування одного із алелів гена *ESR1*.

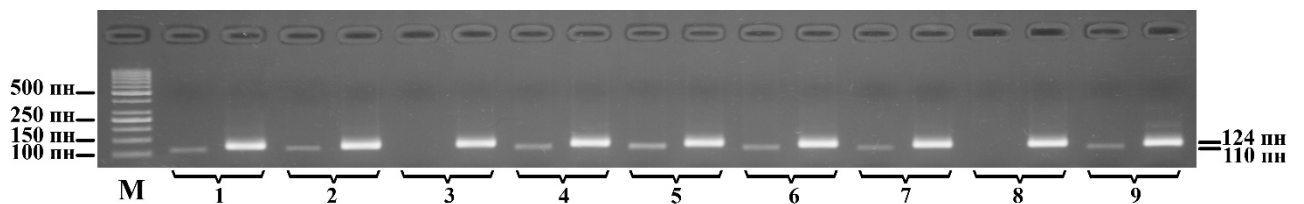


Рисунок 7.4 – Електрофореграма розподілу ампліфікованих фрагментів промоторної ділянки гена *ESR1*.

Примітка. Зразки 1-2, 4-7, 9 – гіперметилування промоторної ділянки гена *ESR1* в гетерозиготному стані; зразки 3, 8 – гіперметилування промоторної ділянки гена *ESR1* відсутнє; М – маркер молекулярної ваги, 50 пн.

Як відомо [167], забруднення довкілля широким спектром хімічних сполук промислового походження може призводити до ендокринних розладів, які критично впливають на матерів та їх дітей. Але досі було проведено обмаль досліджень щодо безпосереднього виявлення епігенетичних подій, особливо, у матерів в перинатальному періоді. В першу чергу, ми проаналізували зв'язок гіперметилування промотору із віковими особливостями та індексом маси тіла залучених у дослідження жінок. Гіперметилування промотору було виявлено лише в основній групі: 4 (16,7%) пацієтки з гіперметилуванням промотору мали вік понад 40 років, а інші 8 (33,33%)

пацієнок були у віковій групі 31-40 років. Виявлена особливість свідчить про зростання гіперметилування з віком, що є не тільки проявом несприятливого впливу довкілля, але й відтворює ті фізіологічні процеси, що відбуваються у жінок з віком, і також опосередковано свідчить, що гіперметилування не було отримано у спадок.

Особливої уваги заслуговує та особливість, що 8 пацієнок із гіперметилуванням промотора мали надмірну вагу та ожиріння і лише 4 пацієнтки нормальну вагу. Тобто, ми спостерігаємо порушення ліпідного обміну внаслідок дизрегуляції ендокринних процесів під впливом епігенетичних змін. Зміни локус-специфічного метилування можуть необоротно поглиблювати ці порушення, підвищуючи ризик розвитку метаболічного синдрому у майбутньому [167], зменшуючи можливість народження здорових нащадків, які ризикують отримати у спадок гіперметилований промотор.

Гіперметилування промотору у нашому дослідженні виявили у 12 (50,0%) пацієнок в основній групі та у жодної із 16 пацієнок контрольної групи. При розрахунку показника критерію Пірсона χ^2 (табл. 7.7) виявили зв'язок гіперметилування промотору ESR1 із перинатальними втратами та розвитком дистресу плода ($\chi^2=11,43$, $p=0,001$).

Таблиця 7.7

Частота виявлення гіперметилування промотору гена *ESR1* у жінок основної та контрольної групи, абс.ч. (%)

Статус метилування	Основна група (n=24)	Контрольна група (n=16)
Гіперметилування наявне	12 (50,0)	-
Гіперметилування відсутнє	12 (50,0)	16 (100,0)

Отже, нами було встановлено один із епігенетичних механізмів реалізації несприятливого тиску забруднювачів довкілля на розвиток перинатальних втрат у обстежених пацієнок. Зважаючи на те, що нами було виявлено зміну статусу метилування гена ESR1 – це порушення гормо-

нальної регуляції, яке є однією із патогенетичних ланок у зниженні адаптації жінок з наслідками для їх нащадків. Гіперметилування промотору частіше виявляли у пацієток з надмірною вагою та ожирінням.

У 50,0% жінок з ускладненим перинатальними втратами акушерським анамнезом виявлено гіперметилування промотору гена *ESR1*, що опосередковано свідчить про те, що репродуктивна система жінок не тільки надзвичайно уразлива до дії забруднювачів довкілля, але й ці набуті зміни зберігаються тривало і впливають на наступні вагітності. Наразі нами започатковане вивчення епігенетичних подій у обстежених пацієток, але однозначно неможливо стверджувати, що це наслідок впливу довкілля, оскільки вони могли бути отримані у спадок. Вивчення можливості передачі епігенетичних змін між поколіннями у людей тільки розпочате, що уповільнює розуміння нових отриманих результатів.

Експресія гена *ESR1* регулюється шляхом метилування, а сама регуляція має у різних тканинах специфічний характер і досі недостатньо вивчена.

75,0% пацієток з гіперметилуванням промоторної ділянки гена *ESR1* мали плацентарну дисфункцію та дистрес плода, наслідком чого стала антенатальна загибель плода у 1 жінки в терміні 27-28 тижнів гестації. При проведенні порівнянь отриманих результатів із контрольною групою підтверджено значущість отриманих відмінностей ($p < 0,001$). У цих пацієток, порівняно з іншими, переважала частота виявлення соматичної патології, у тому числі в анамнезі – захворювання жовчного міхура, печінки та холеста-тичний синдром, тобто, спостерігали зниження дезінтоксикаційних процесів. Усі пацієтки з плацентарною дисфункцією та дистресом плода і гіперметилованим промотором мали надмірну вагу або ожиріння першого ступеня. Отже, за результатами нашого дослідження, виявлено безпосередній зв'язок між гіперметилуванням материнського промотора гена *ESR1* та плацентарною дисфункцією і розвитком дистресу плода. Клінічним маркером наявного гіперметилування може бути наявність надмірної ваги або ожиріння.

Порушення ліпідного обміну є одним з найперших проявів епігенетичної дизрегуляції під впливом чинників довкілля, які провокують перинатальні втрати.

Прояви синдрому вегетативної дисфункції (самооцінка жінками вегетативного статусу) та порушень психоемоційного стану також частіше виявляли у пацієток з гіперметилованим промотором, порівняно з іншими пацієтками основної групи та жінками контрольної групи: 83,3%, 33,3% та 25,0%, відповідно. Найнижчими оцінками характеризували свій стан пацієнтки з гіперметилованим промотором на відміну від жінок групи контролю ($55,3 \pm 3,1$ проти $24,8 \pm 3,2$ бали, $p < 0,05$), що опосередковано свідчить про поглиблення гомеостатичних розладів. У всіх пацієток з гіперметилованим промотором переважали патологічні типи ПКГД, а саме гіпогестогнозичний (25%), тривожний (25%) та депресивний (50%) типи.

Пацієнтки з гіперметилованим промотором гена *ESR1* мали гіршу якість сну та його значні порушення на відміну від інших пацієток та жінок групи контролю: 43,8%, 15,75% та 9,9% відповідно ($p < 0,05$). Тобто, вегетативна дисфункція, порушення психоемоційного стану та якості сну у пацієток з перинатальними втратами є, як і зайва вага чи ожиріння, додатковим клінічним маркером наявної епігенетичної події – гіперметилування промотору гена *ESR1*. А ці стійкі зміни впливають на внутрішньоутробний розвиток плодів, сприяючи розвитку дистресу, а також повторним перинатальним втратам.

Хронічний стрес пов'язаний із перинатальними втратами в анамнезі та зростаючий тиск шкідливих чинників довкілля (у тому числі, забруднення штучними естрогенами) сприяють розвитку епігенетичних подій – гіперметилуванню промоторної ділянки гена *ESR1*. Гіперметилування промоторної ділянки гена *ESR1* у пацієток асоційоване із перинатальними втратами, розвитком плацентарної дисфункції та дистресу плода. Необхідні подальші дослідження для розробки персоналізованих заходів профілактики перинатальних втрат для пацієток з гіперметилованим промотором гена *ESR1*.

Отже, відмічене при фізіологічній вагітності зростання секреції кортизолу та активація САС забезпечує адекватну адаптацію жіночого організму до нових вимог, підтримку гестаційного гомеостазу. Проте, суттєве підвищення протягом всього періоду гестації концентрації показника стрес-реалізуючої системи ГГНС – гормону кортизолу в крові вагітних з ПВ в анамнезі, найбільш виражене у жінок з дистресом плода, є відображенням хронічного стресу та вказує на перенапруження систем адаптації, що у найтяжчих випадках призводить до формування дистресу плода.

З іншого боку, виявлена вже з першого триместру гіперактивація іншої стрес-реалізуючої системи – САС може призводити до спазму судин матково-плацентарного комплексу, що може перешкоджати повноцінній трансформації спіральних артерій, порушувати процес інвазії трофобласту з наступним формуванням плацентарної дисфункції.

З розвитком вагітності у II триместрі відбувається подальше напруження в активності САС, яке в III триместрі призводить до її виснаження (зниження екскреції дофаміну), яке у жінок з дистресом плода відображається на зниженні норадреналіну та адреналіну, а суттєве зменшення співвідношення Н/Д може вказувати на зрив адаптаційних можливостей.

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

У II триместрі вагітності у жінок всіх груп відмічено суттєве зростання рівня досліджуваних гормонів, проте, у пацієток з ПВ в анамнезі їх синтез був зниженим. При цьому найнижча гормональна забезпеченість зберігалась у вагітних з дистресом плода, що поряд з виявленими нейровегетативними порушеннями обумовлювало розвиток акушерських і перинатальних ускладнень, які виявлялись гемодинамічними порушеннями в системі матково-плацентарно-плодового кровотоку різного ступеня (70,8%), прееклампсією (18,8%), затримкою росту плода (22,9%) та його дистресом (64,6%).

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

Тобто, формування і функціонування фетоплацентарного комплексу у жінок з ПВ в анамнезі відбувається в умовах недостатньої гестагенної насиченості, особливо вираженої у вагітних, у яких розвинувся дистрес плода, що відображає порушення процесів плацентації (децидуалізації ендометрію та формування синцитіотрофобласту) та є підґрунтям для формування акушерської та перинатальної патології.

Встановлено, що у жінок з перинатальними втратами в анамнезі вагітність настає і розвивається в умовах відносної гіпомелатоніемії та зниження або дефіциту вітаміну D, особливо вираженими у пацієток з дистресом плода, що може бути патогенетичним обґрунтуванням корекції відповідних порушень на прекоцепційному етапі.

Такі зміни гормональної регуляції загального адаптаційного синдрому проявляються нейровегетативними розладами, що було показано нами раніше, обумовлюють при зриві адаптаційних можливостей формування плацентарної дисфункції і дистресу плода, що потребує раннього виявлення

та адекватної корекції для профілактики акушерських і перинатальних розладів.

Отримані результати даного розділу надруковані у наступних публікаціях.

1. Воробей ЛІ. Гестаційний гомеостаз: методи діагностики, вплив на перебіг вагітності. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2015;2(36):33-7.

2. Воробей ЛІ, Ткачук РР. Роль порушень функції симпатoadреналової системи в патогенезі плацентарної дисфункції. Здоровье женщины. 2015;8:135-9.

3. Воробей ЛІ, Ткачук РР. Стан регуляторно-адаптаційних процесів у системі мати-плацента-плід у вагітних з порушенням нейровегетативної регуляції. Здоровье женщины. 2016;4:84-90.

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

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

6. Воробей ЛІ, Ткачук РР. Состояние регуляторных процессов у беременных с перинатальными потерями. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2017;6:1190-1203.

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

8. Камінський ВВ, Жданович ОІ, Воробей ЛІ, Коломійченко ТВ, Рогава ІВ. Перинатальні втрати в анамнезі як фактор порушення адаптації плода. Репродуктивна ендокринологія. 2019;3(47):48-52

РОЗДІЛ 8

МОРФОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУР ПЛАЦЕНТИ ЖІНОК З ПЕРИНАТАЛЬНИМИ ТРАТАМИ В АНАМНЕЗИ

Плацента відіграє головну роль в нормальному розвитку і функціонуванні системи мати-плацента-плід. Порушення її структури та функцій можуть бути викликані екзогенними впливами, станом організму матері, генетичними та епігенетичними особливостями. З іншого боку, патологія плаценти обумовлює ускладнення вагітності та пологів, зокрема, материнські та перинатальні втрати [14, 21, 37, 115, 137, 151. 244. 302]. З огляду на це, дослідження морфологічних та імуногістохімічних змін плаценти сприяють розумінню патогенетичних основ розвитку ускладнень, можуть допомогти у прогнозуванні подальшого розвитку дитини та перебігу майбутніх вагітностей [284].

Враховуючи вищевикладене, нами проведено вивчення морфологічних та імуногістохімічних особливостей структур плаценти жінок з перинатальними втратами в анамнезі для уточнення шляхів формування дистресу плода у такого контингенту вагітних.

Матеріал для дослідження розділено на три групи: група 1 – 10 плацент жінок з перинатальними втратами в анамнезі та дистресом плода при теперішній вагітності (основна група), група 2 – 10 плацент жінок з перинатальними втратами в анамнезі без дистресу плода при теперішній вагітності (група порівняння), 10 плацент соматично здорових жінок без перинатальних втрат в анамнезі та без дистресу плода при теперішній вагітності (контрольна група).

Органометрично в 70% плацент жінок основної групи відмічено зменшення товщини, маси плаценти та її розмірів, у групі порівняння дані показники не відрізнялись відносно значень контрольної групи. Маса в середньому становила $415 \pm 18,6$ г проти $446,3 \pm 16,4$ г та $463,5 \pm 13,2$ г у групі

порівняння та в контрольній групі відповідно ($p < 0,05$). Товщина плаценти склала від 1,5 до 2,0 см. У 30% органометричні показники не відрізнялися від групи контролю.

Макроскопічно плацента переважно овальної та неправильної форми, в двох спостереженнях мала додаткові долі.

Плодова поверхня усіх досліджених плацент гладенька, блискуча, сіруватого кольору з добре контурованим малюнком розгалужень судин пуповини. Плідні оболонки тонкі, містять кров, набряк слабкий. У частині спостережень (40,0%) пуповина потовщена за рахунок набряку. В 20,0% спостереженнях відмічалися несправжні вузли пуповини.

Материнська поверхня губчастої консистенції, середньодольчаста. Борозни різні за глибиною, у всіх плацентах спостерігалось повнокрів'я. У 70% спостережень виявлені 2-3 ішемічні інфаркти, переважно на материнській поверхні плаценти, які розташовані в парацентральної та крайовій зонах, консистенція їх еластична. В 30% плацент, в парацентральної та центральної зонах – невеликі кісти, заповнені кров'ю, розміром $0,5 \times 0,5$ см та $1,5 \times 1,5$ см. У двох випадках плацента була оточена обідком.

У пуповині відмічався набряк, крововиливи, дистрофічні зміни Вартонового студня, спазм судин (рис. 8.1). У тканині пуповини групи порівняння наявні ознаки набряку; відмічається нерівномірно виражені дистрофічні зміни та спазм судин (рис. 8.2). У зразках контрольної групи в пуповині помірно виражений набряк, незначний дистрофічні зміни та ознаки спазму судин.

У тканині зрілої плаценти основної групи у міжворсинчастому просторі відмічається нерівномірно виражений набряк, значне збільшення фібриноїду, який визначається у вигляді великих вогнищ та складає більше ніж 25% від загальної площі (рис. 8.3).

В частині плацент (30%) в децидуальному шарі спостерігається вогнищеве повнокрів'я судин, в частині спостережень – невеликі вогнища крово-

випливи, переважно навколо судин. У двох випадках (20%) виявлено процеси тромбозу в артеріальних судинах децидуальної оболонки з інфарктами.

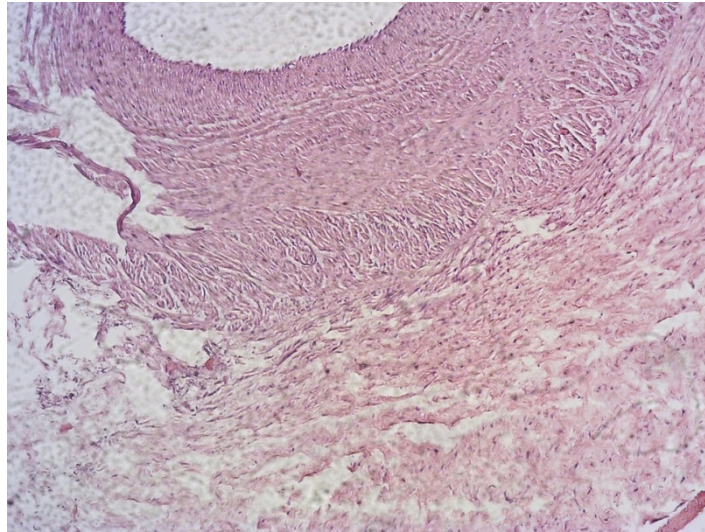


Рисунок 8.1 – Основна група. Зabarвлення гематоксилін-еозином. Збільшення $\times 100$. Тканина пуповини з ознаками набряку, крововиливами, дегенеративними змінами Вартонового студня та спазмом судин.

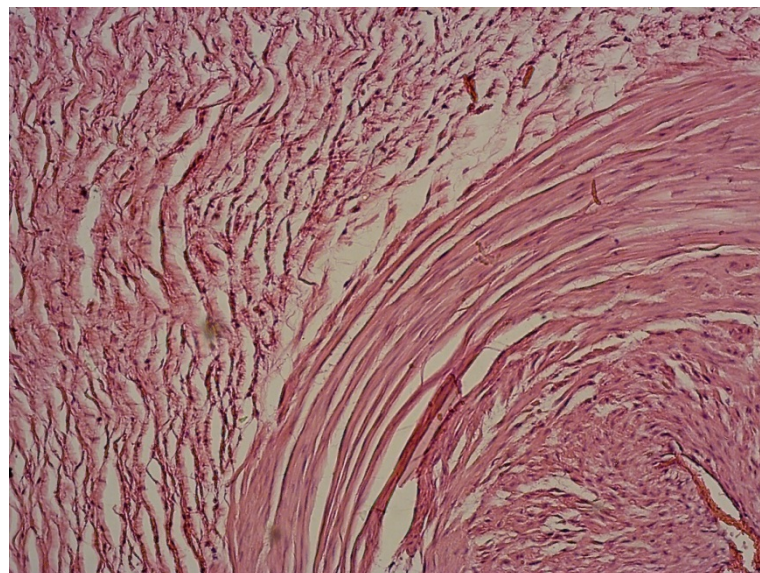


Рисунок 8.2 – Група порівняння. Зabarвлення гематоксилін-еозином. Збільшення $\times 50$. Тканина пуповини з ознаками набряку, з нерівномірно вираженими дегенеративними змінами та спазмом судин.

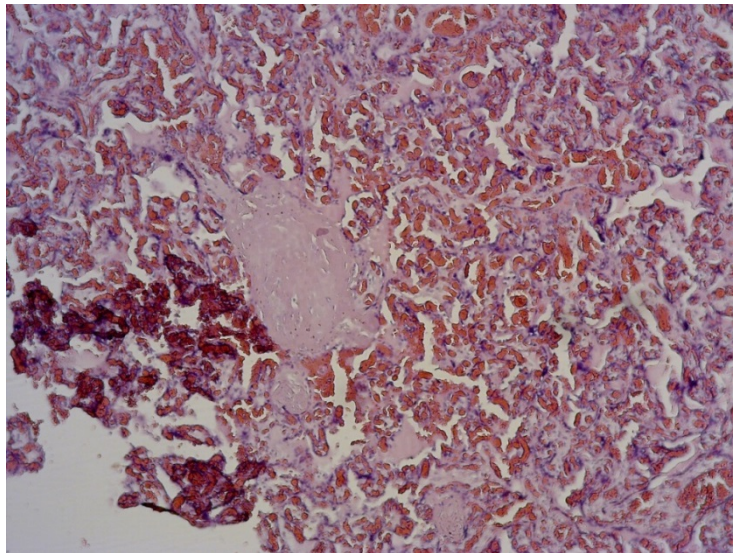


Рисунок 8.3 – Основна група. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення $\times 50$. Тканина зрілої плаценти з нерівномірно вираженим набряком, значним збільшенням фібриноїду у міжворсинчастому просторі.

У тканині зрілої плаценти (група порівняння) відмічається помірне збільшення фібриноїду в міжворсинчастому просторі у вигляді великих вогнищ, що складає не більше ніж 10% від загальної площі. У тканині зрілої плаценти (контрольна група) помірно виражений набряк, дрібні крововиливи; зони фібриноїдного некрозу розміщуються невеликими ділянками, що складає до 2-3% від загальної площі. Загальну масу складають термінальні ворсини хоріону (рис. 8.4).

У термінальних ворсинах плацент основної групи значно переважають незрілі (проміжні диференційовані) форми, у яких спостерігаються виражені зміни співвідношення об'єму капілярного русла та строми у бік збільшення стромального компоненту, переважають склероз строми та деструктивні зміни. Також характерні розлади кровообігу: крововиливи, стаз, тромбоутворення, компенсаторний неоангіогенез. Поряд з цим на окремих ділянках виявлена редукція капілярного русла (рис. 8.5). Такі зміни, за даними різних авторів призводять до гіпоксії (дистресу) плода, затримки його розвитку [21, 37, 39, 244, 318]. Патогенетичною основою їх можуть бути порушення плацентатції, певною мірою обумовлені впливом хронічного стресу та нейровегетативними змінами у матері.

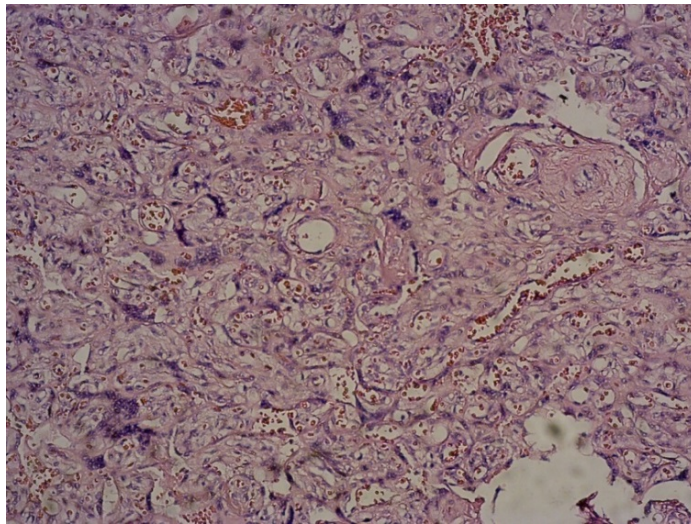


Рисунок 8.4 – Контрольна група. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення $\times 50$. Тканина зрілої плаценти з помірно вираженим набряком та дрібними крововиливами. Відмічаються невеликі ділянки фібриноїдного некрозу.

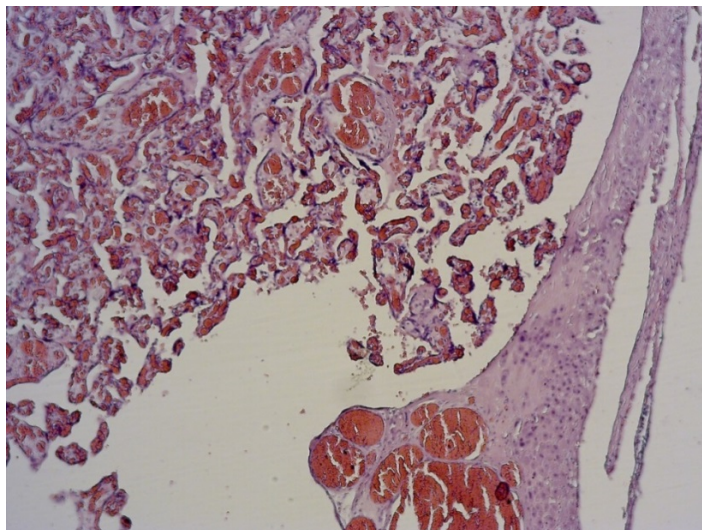


Рисунок 8.5 – Основна група. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення $\times 100$. Незрілі термінальні ворсини із вираженими змінами співвідношення об'єму капілярного русла та строми; відмічається переважання склерозу строми та деструктивних змін. Крововиливи, стаз, тромбоутворення, неоангіогенез.

У частині плацент групи порівняння відмічається переважання склерозу строми та деструктивних (дегенеративних) змін у термінальних ворсинах. Подекуди визначається незначна редукція капілярного русла (рис. 8.6). На окремих ділянках ознаки неоангіогенезу (рис. 8.7).

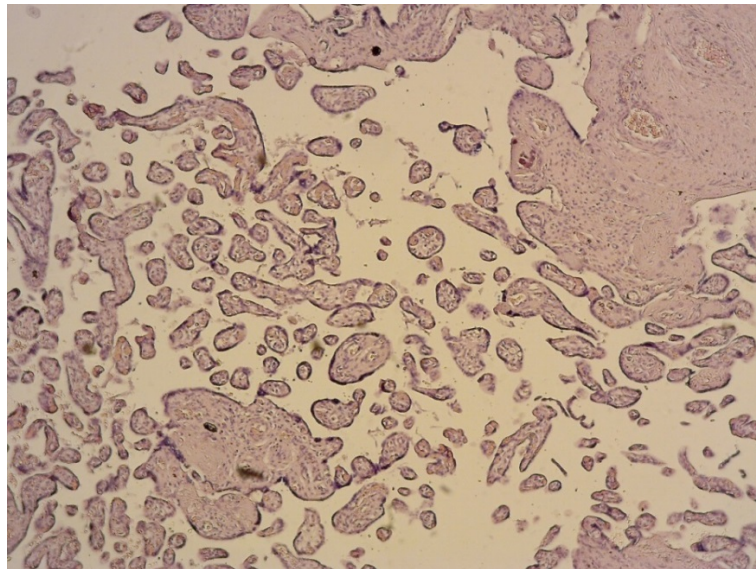


Рисунок 8.6 – Група порівняння. . Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення $\times 50$. Тканина зрілої плаценти з помірним збільшенням фібриноїду в міжворсинчастому просторі; переважання склерозу строми із деструктивними змінами у термінальних ворсинах. Редукція капілярного русла.

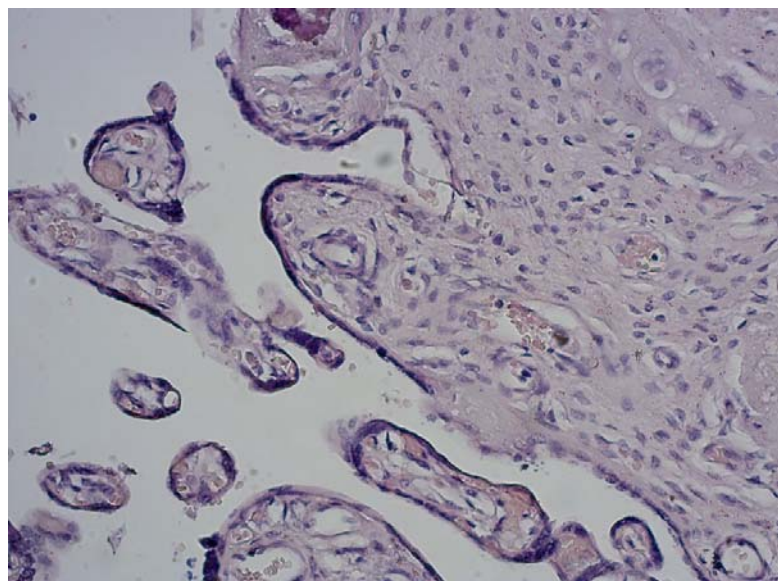


Рисунок 8.7 – Група порівняння. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення $\times 200$. Тканина зрілої плаценти з ознаками дегенеративних змін, ділянки склерозу строми, неоангіогенез.

У зразках плаценти основної групи та групи порівняння сполучнотканинний компонент представлений переважно активними фібробластами та багаточисленними колагеновими волокнами (рис. 8.8). У зразках конт-

рольної групи співвідношення ворсинчастого та стромального компонентів приблизно однакове (рис. 8.9), сполучнотканинний компонент представлений фіброцитами та поодинокими фібробластами.

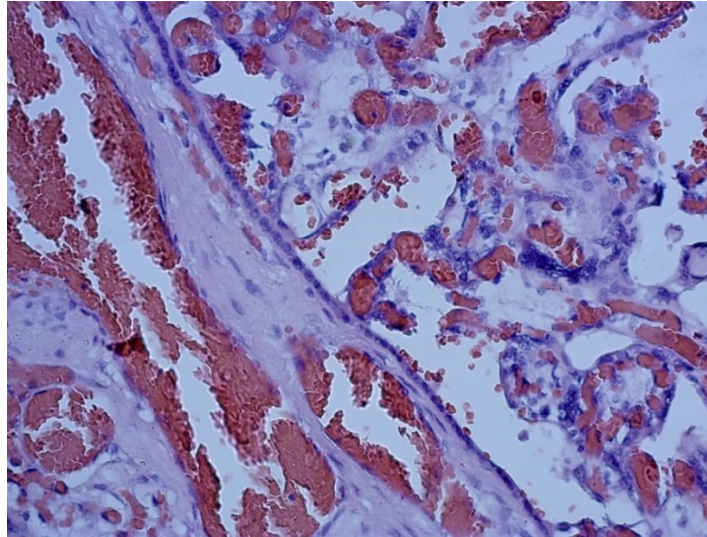


Рисунок 8.8 – Основна група. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення $\times 400$. Сполучна тканина з активними фібробластами та колагеновими волокнами.

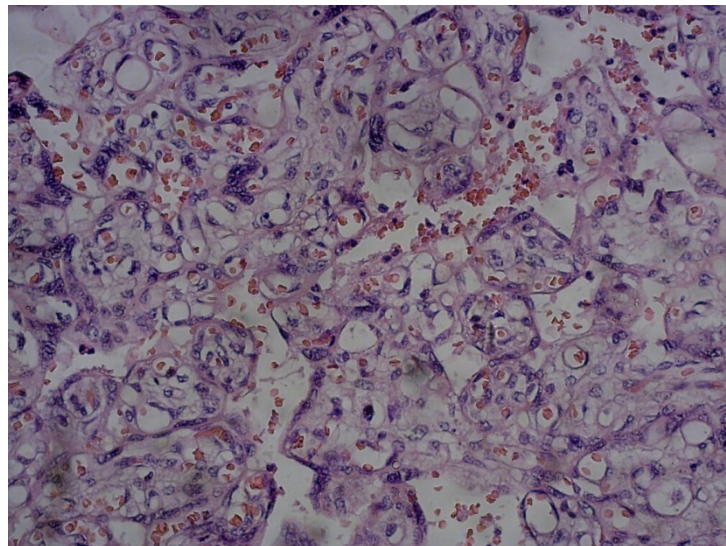


Рисунок 8.9 – Контрольна група. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення $\times 200$. Однакове співвідношення ворсинчастого хоріону та міжворсинчастих просторів.

При проведенні імуногістохімічних досліджень (ІГХД) з моноклональними антитілами (МАТ) до віментину у зразках плаценти основної групи

відмічалась поява великої кількості клітин мезенхімального маркеру (фібробластів) в ворсинах, вогнищево в стромі, в стінках багатьох судин з вираженою позитивною експресією віментину від 2 до 3 балів (рис. 8.10, 8.11). Частина судин повністю склерозовані. Така виражена активність сполучнотканинного компоненту призводить до плацентарної дисфункції.

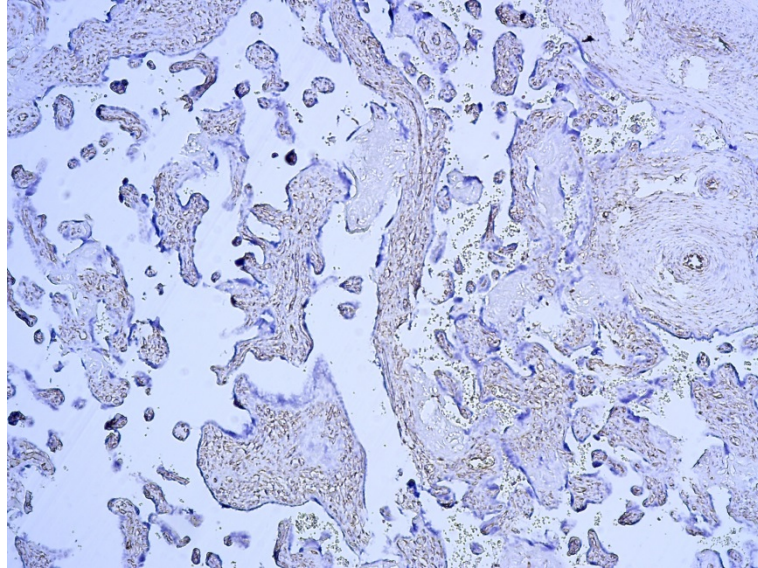


Рисунок 8.10 – Основна група. ІГХД з МАТ до Vimentin. Збільшення $\times 100$. Виражена позитивна експресія в стромі ворсин, в стінці судин до 3 балів.

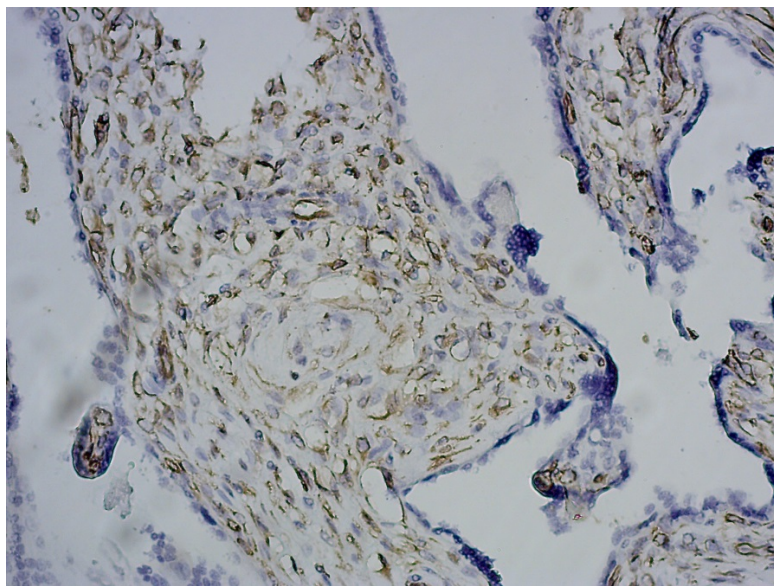


Рисунок 8.11 – Основна група. ІГХД з МАТ до Vimentin. Збільшення $\times 100$. Ознаки склерозування в стромі ворсин, в стінці судин – позитивна експресія віментину в стромі ворсини, в стінці судин.

На сьогоднішній день не викликає сумніву, що характер репродуктивних процесів значною мірою залежить від стану білкового балансу в організмі жінки, особливо в період гестації, коли посилюється інтенсивність метаболічних процесів, в зв'язку з необхідністю забезпечення потреб не тільки матері, але й плода. Авторами [157, 158] показана підвищена експресія при плацентарній недостатності білків цитоскелету, зокрема, віментину. Збільшення їх продукції може мати компенсаторне значення, оскільки вони беруть участь у формуванні клітинної структури і функціонування цитоскелету. Така спрямованість динаміки цих білків сприяє запобіганню розвитку декомпенсованої плацентарної недостатності і доношуванню патологічної вагітності. Однак, посилення експресії протеїнів не компенсує негативних наслідків пригнічення продукції великої кількості мультифункціональних білків, на які можуть вказувати виявлені нами дегенеративні зміни в плаценті, що створює умови для розвитку плацентарної недостатності і перинатальних ускладнень, таких як дистрес плода та затримка його росту.

У групі порівняння у деяких зразках відмічалась виражена позитивна експресія віментину у 2 бали клітинами мезенхімального ряду (фібробластами) та позитивна експресія в зонах розростання сполучної тканини та фіброзу в стінках судин (рис. 8.12, 8.13).

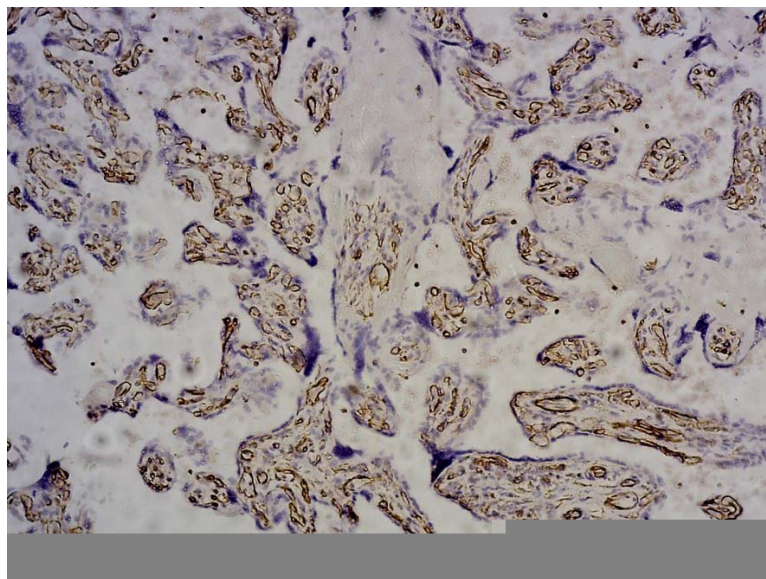


Рисунок 8.12 – Група порівняння. ІГХД з МАТ до Vimentin. Збільшення $\times 50$. Виражена позитивна експресія в стромі ворсин, в стінці судин, частина судин повністю склерозовані.

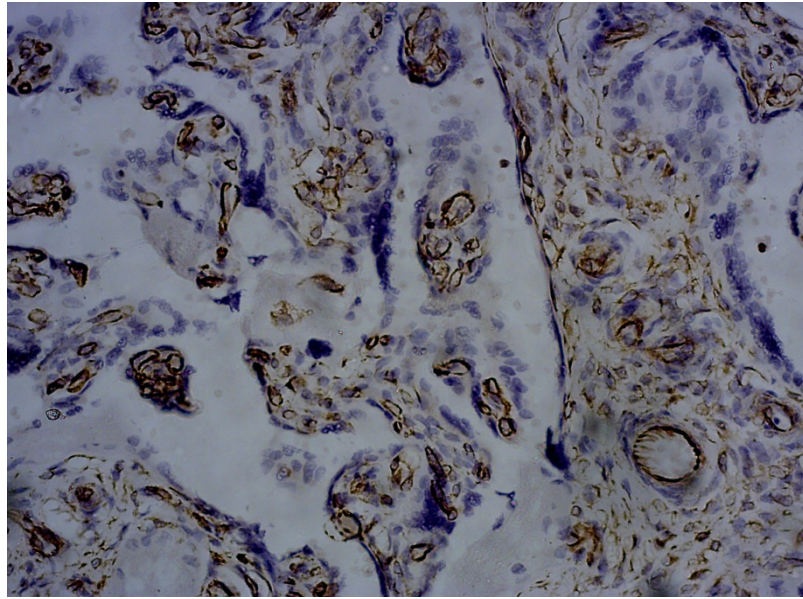


Рисунок 8.13 – Група порівняння. ІГХД з МАТ до Vimentin. Збільшення $\times 200$. Виражена позитивна експресія в стромі ворсин, в стінці судин.

У зразках плаценти контрольної групи при проведенні ІГХД з МАТ до віментину відмічалась слабо виражена експресія в невеликій кількості мезенхімальних клітин (фібробластів) в стромі ворсин, в стінці окремих судин (рис. 8.14).

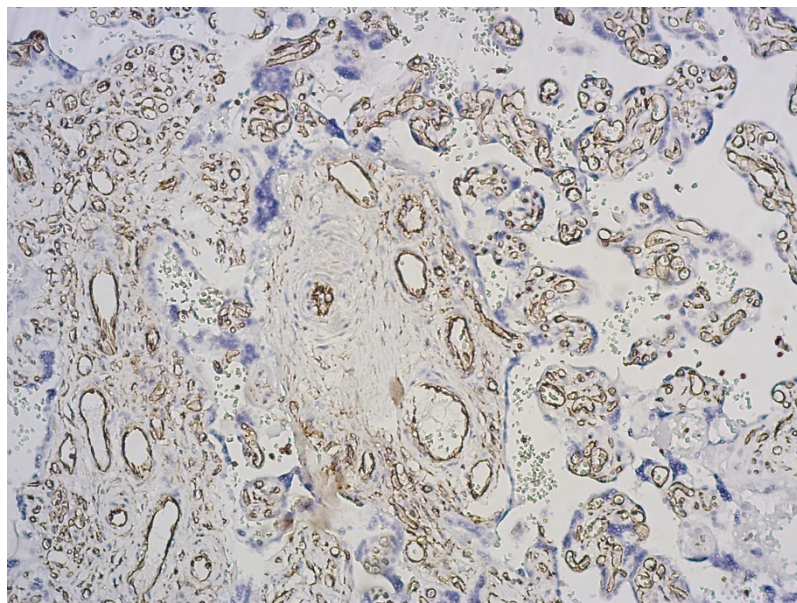


Рисунок 8.14 – Контрольна група. ІГХД з МАТ до Vimentin. Збільшення $\times 100$. В тканині плаценти, переважно, слабо виражена позитивна експресія сполучнотканнинного компоненту в стромі ворсин, в стінці судин.

При ІГХД плацент основної групи з МАТ до маркера ендотелію судин CD31 спостерігалась виражена експресія в клітинах ендотелію судин, на поверхні ворсинок та в осередках тканини плаценти з явищами дегенеративних змін. Дрібні ворсинки вогнищево набувають дифузного забарвлення. Рівень експресії CD31 в переважній більшості випадків складає 3 бали (рис. 8.15, 8.16).

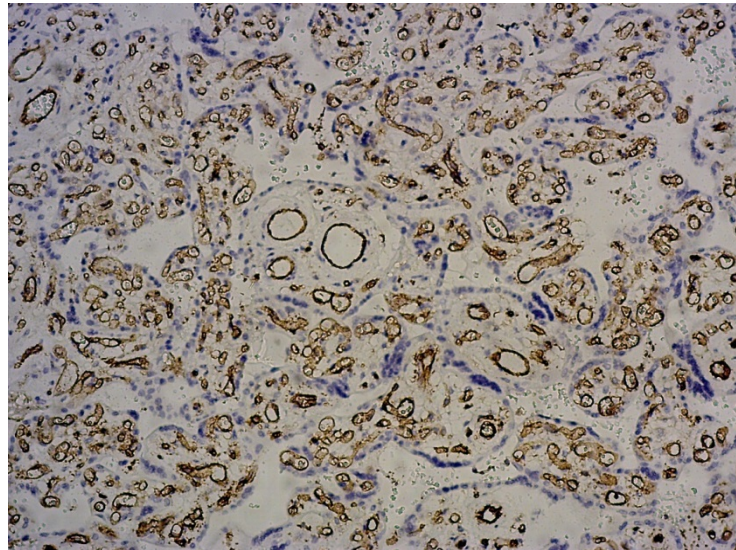


Рисунок 8.15 – Основна група. ІГХД з МАТ до CD31. Збільшення $\times 100$. Тканина плаценти з вираженою позитивною експресією в ендотелії судин, в осередках дисмукоїдозу з інтенсивністю забарвлення 3 бали.

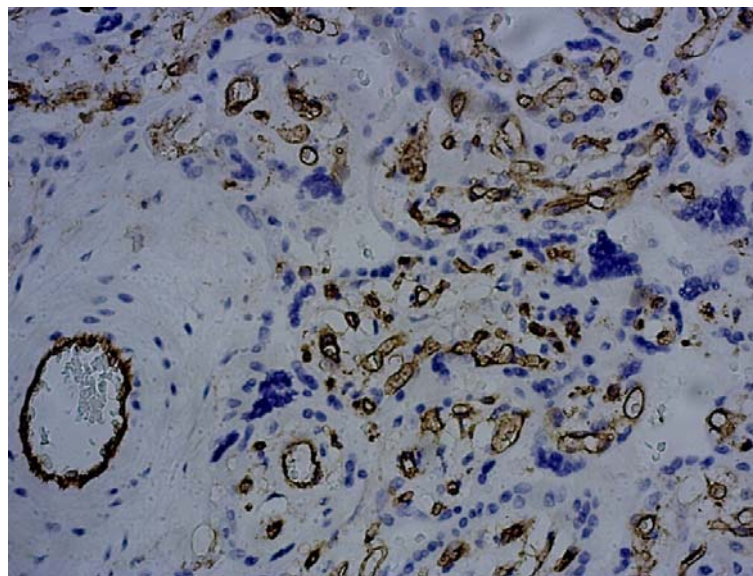


Рисунок 8.16.= – Основна група. ІГХД з МАТ до CD31. Збільшення $\times 200$. Тканина плаценти з дифузною експресією у ворсинах дрібного калібру на окремих ділянках.

PECAM-1 (англ. platelet/endothelial cell adhesion molecule 1), або CD31 – глікопротеїн, мембранний білок з суперсімейства імуноглобулінів, належить до класу молекул клітинної адгезії, судинний маркер, підтримує судинну цілісність, регулює проникність судин, фізіологічно важливий при тромбозі, запаленні та імунній відповіді та інших процесах в організмі [277].

Є дані про те, що підвищена його експресія, яка вказує на посилення плацентарного ангіогенезу, асоціюється зі зменшенням маси плода, а отже свідчить про плацентарну дисфункцію [248].

У групі порівняння при ІГХД плацент з МАТ до маркеру ендотелію CD31, відмічалась велика кількість клітин ендотелію судин з позитивною експресією та інтенсивністю їх забарвлення до 2 балів(рис. 8.17, 8.18).

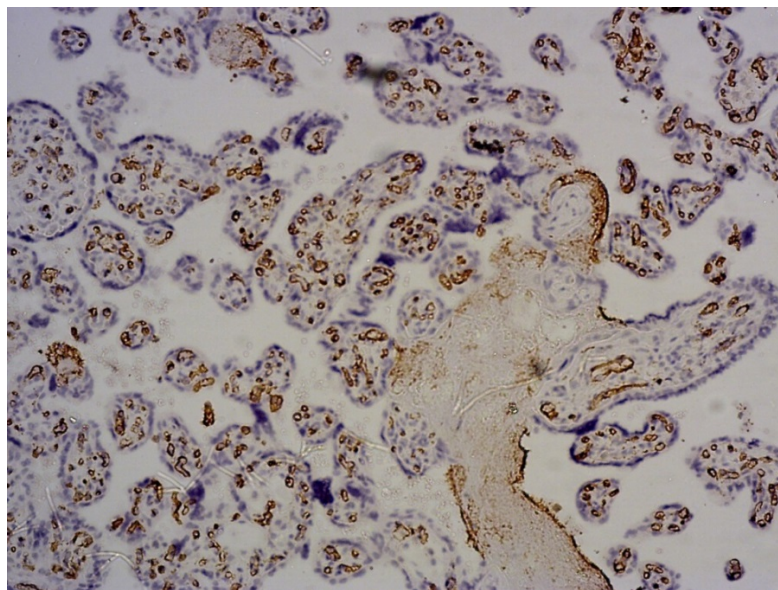


Рисунок 8.17 – Група порівняння. ІГХД з МАТ до CD31. Збільшення $\times 100$. Тканина плаценти з вираженою експресією дифузного характеру в клітинах ендотелію судин з інтенсивністю забарвлення до 2 балів.

У зразках плаценти контрольної групи відмічалась незначна (вогнищева) експресія CD31 позитивних клітин ендотелію судин з інтенсивністю в 1 бал, яка переважно відмічається в ділянках судин з фібриноїдними змінами та в осередках дегенеративних змін (рис. 8.19).

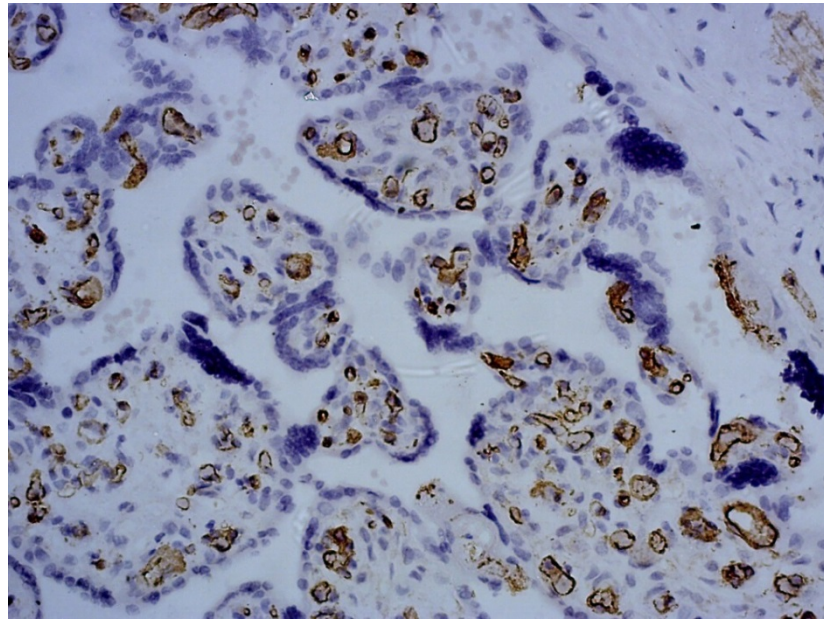


Рисунок 8.18 – Група порівняння. ІГХД з МАТ до CD31. Збільшення $\times 200$. Ворсини різного калібру з позитивною дифузною експресією клітин ендотелію.

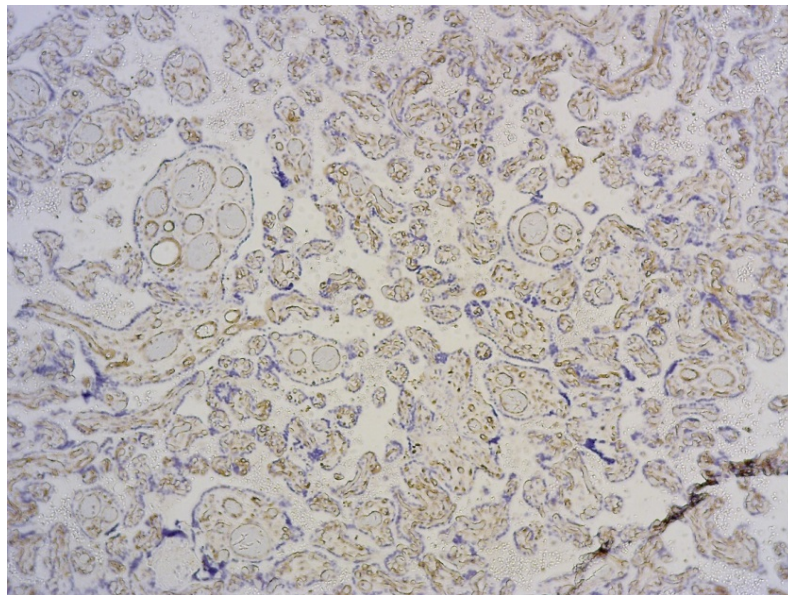


Рисунок 8.19 – Контрольна група. ІГХД з МАТ до CD31. Збільшення $\times 50$. Тканина зрілої плаценти з вогнищевою експресією клітинами ендотелію судин з інтенсивністю до 1 балу

При ІГХД з МАТ до VEGF у плацентах основної групи відмічена позитивна експресія в ендотеліальних клітинах стовбурових та проміжних ворсинах, зниження вираженості експресії в синцитіотрофобласті, ендотелі-

альних клітинах переважно термінальних ворсин, вогнищево у зонах фібриноїдного некрозу, в стромі ворсин та в міжворсинчастому просторі. Рівень експресії VEGF на різних ділянках плаценти сягає від 2 до 3 балів (рис. 8.20, 8.21).

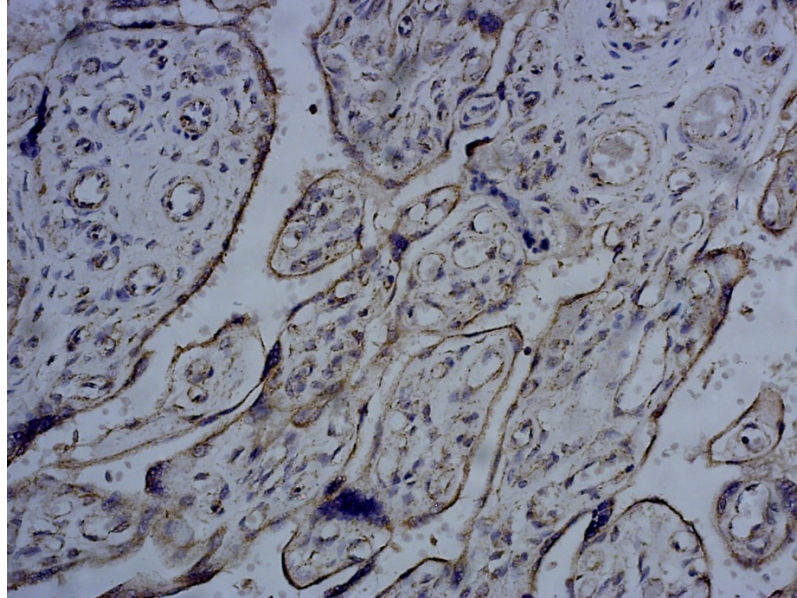


Рисунок 8.20 – Основна група. ІГХД з МАТ до VEGF. Збільшення $\times 200$. Тканина плаценти з позитивною експресією депозитів в ендотелії стовбурових та проміжних ворсин, на поверхні ворсинок, вогнищево – у зоні фібриноїдного некрозу.

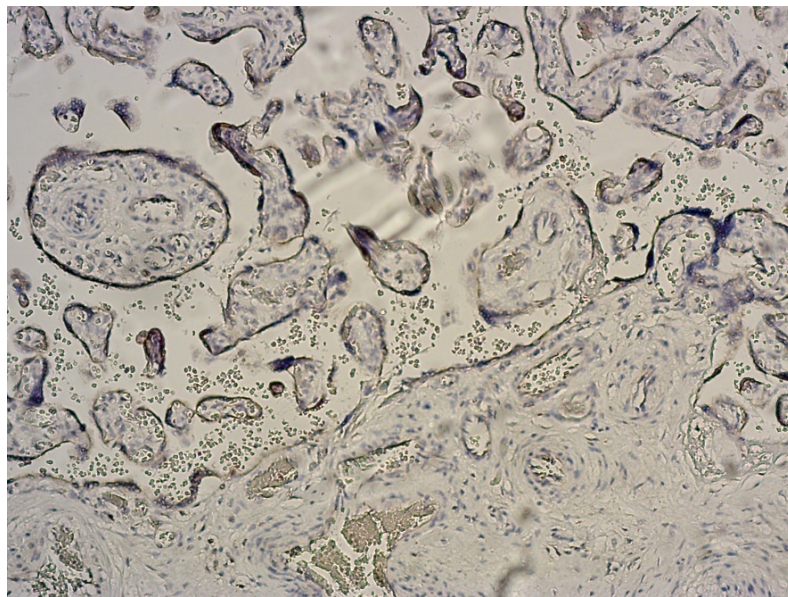


Рисунок 8.21 – Основна група. ІГХД з МАТ до VEGF. Збільшення $\times 100$. Виражена позитивна експресія в частині клітин ендотелію ворсин.

Судинний фактор росту (VEGF) поряд з плацентарним фактором росту (PIGF) відіграє важливу роль у формуванні та розвитку плаценти. На думку авторів [208], гіпоксичні стани, які супроводжують розвиток плаценти в II триместрі гестації, збільшують в плаценті експресію VEGF і sVEGFR-1, знижуючи продукцію PIGF.

Таке порушення балансу факторів ангиогенезу обумовлює антиангіогенний стан з пригніченням росту плацентарних судин, стимулює проліферацію цитотрофобласту, пригнічує інвазію трофобласта в II триместрі, посилює плацентарну ішемію, індукує ендотеліальну дисфункцію, клінічно маніфестуючись в III триместрі у вигляді гестозу, синдрому затримки росту плода (СЗРП), передчасних пологів та інших гестаційних ускладнень.

Про розвиток дисфункції ендотелію свідчить підвищення експресії на поверхні ендотеліоцитів молекул адгезії (PECAM-1). Молекули адгезії відповідальні за прилипання до ендотелію циркулюючих лейкоцитів, що грає принципову роль в розвитку імунного запалення, сприяючи виникненню васкулопатій.

У плацентах групи порівняння спостерігалась помірно виражена до 2 балів дифузна експресія депозитів VEGF переважно в ендотеліальних клітинах стовбурових та проміжних ворсин.

Поряд з цим відмічалось зниження вираженості експресії в синцитіотрофобласті, ендотеліальних клітинах переважно термінальних ворсин, вогнищево у зонах фібриноїдного некрозу, в стромі ворсин, в міжворсинчастому просторі (рис. 8.22).

В окремих ділянках рівень експресії VEGF в ендотелії частини клітин був виражений до 3 балів (рис. 8.23).

У плацентах контрольної групи експресія депозитів VEGF характеризувалася слабкою інтенсивністю до 1 балу в ендотелії судин та на поверхні окремих ворсин тканини плаценти (рис. 8.24).

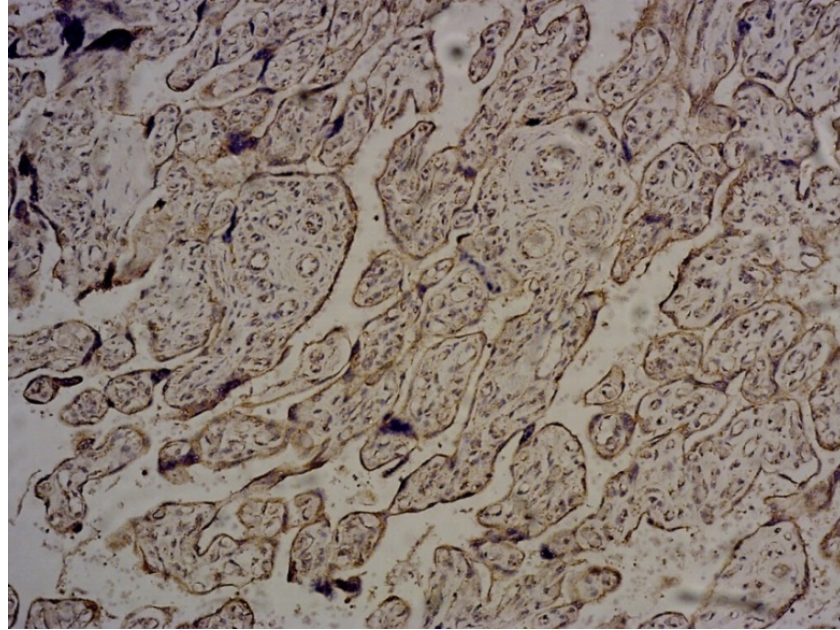


Рисунок 8.22 – Група порівняння. ІГХД з МАТ до VEGF. Збільшення $\times 100$. Позитивна експресія депозитів дифузного характеру по всій площі тканини плаценти в ендотеліальних клітинах ворсин з інтенсивністю до 2 балів.

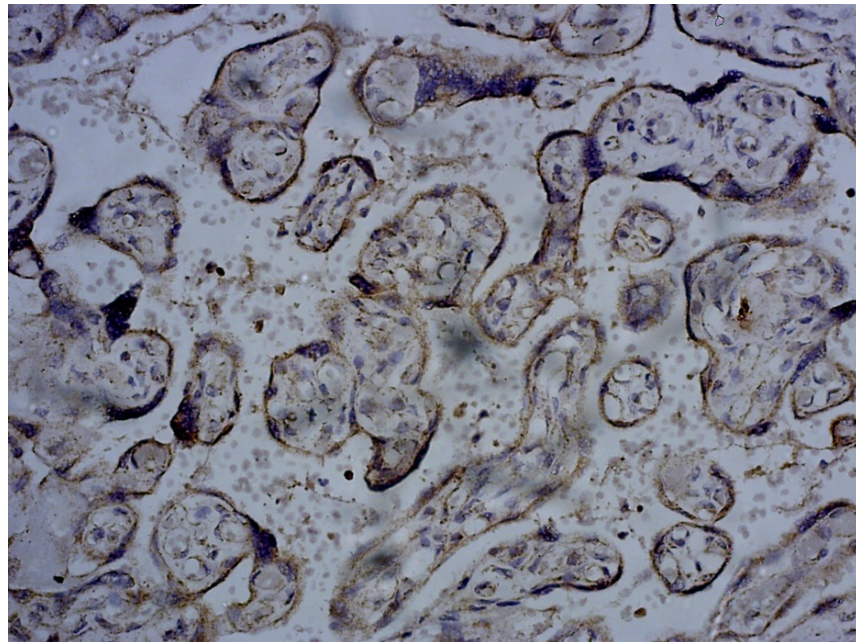


Рисунок 8.23 – Група порівняння. ІГХД з МАТ до VEGF. Збільшення $\times 200$. Позитивна виражена експресія в частині ендотеліальних клітин в окремих ворсинах.

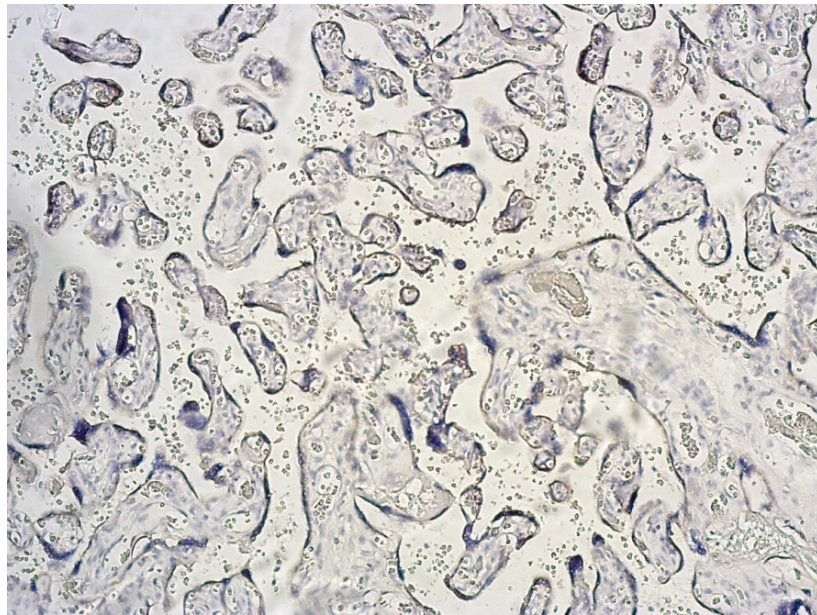


Рисунок 8.24 – Контрольна група. ІГХД з МАТ до VEGF. Збільшення $\times 100$. Тканина зрілої плаценти з вогнищевими депозитами в ендотелії клітин окремих ворсин зі слабо вираженою інтенсивністю експресії.

Таким чином, проведеними морфологічними та імуногістохімічними дослідженнями плаценти жінок з перинатальними втратами в анамнезі та дистресом плода при теперішній вагітності виявлені більш виражені несприятливі зміни порівняно з відповідними результатами досліджень у жінок з перинатальними втратами без дистресу плода та жінок контрольної групи.

Органометрично, в 70% плацент відмічено зменшення товщини, маси плаценти та її розмірів.

У 70% спостережень виявлені 2-3 ішемічні інфаркти, переважно на материнській поверхні плаценти, які розташовані в парацентральної та крайовій зонах, консистенція їх еластична.

У пуповині відмічався набряк, крововиливи, дистрофічні зміни Вартонового студня, спазм судин.

У тканині зрілої плаценти у міжворсинчатому просторі відмічається нерівномірно виражений набряк, значне збільшення фібриноїду, який визначається у вигляді великих вогнищ та складає більше ніж 25,0% від загальної площі. В частині плацент (30,0%) в децидуальному шарі спостерігається вогни-

ще повнокрів'я судин, в частині спостережень – невеликі вогнища крововиливів, переважно навколо судин. В 2-х випадках (20,0%) виявлено процеси тромбозу в артеріальних судинах децидуальної оболонки з інфарктами.

У термінальних ворсинах плацент значно переважають незрілі (проміжні диференційовані) форми, у яких спостерігаються виражені зміни співвідношення об'єму капілярного русла та стромі у бік збільшення стромального компоненту, переважають склероз стромі та деструктивні зміни. Також характерні розлади кровообігу: крововиливи, стаз, тромбоутворення, компенсаторний неоангіогенез. Поряд з цим, на окремих ділянках виявлена редукція капілярного русла.

У зразках плаценти сполучнотканинний компонент представлений переважно активними фібробластами та багаточисленними колагеновими волокнами.

При проведенні імуногістохімічних досліджень з моноклональними антитілами до віментину відмічалась поява великої кількості клітин мезенхімального маркеру (фібробластів) в ворсинах, вогнищево в стромі, в стінках багатьох судин з вираженою позитивною експресією віментину від 2 до 3 балів. Частина судин повністю склерозовані. Така виражена активність сполучнотканинного компоненту призводить до плацентарної недостатності. Підвищена експресія віментину поряд з виявленими характерними дегенеративними змінами структур плаценти є відображенням порушення білкового обміну і, як наслідок, плацентарної недостатності та дистресу плода.

При ІГХД плацент на маркер ендотелію судин CD31 спостерігалась виражена експресія в клітинах ендотелію судин, на поверхні ворсинок та в осередках тканини плаценти з явищами дегенеративних змін. Дрібні ворсинки вогнищево набувають дифузного забарвлення.

Рівень експресії CD31 в переважній більшості випадків складає 3 бали. Підвищена експресія молекул клітинної адгезії, що вказує на посилення плацентарного ангіогенезу свідчить про плацентарну дисфункцію, яка призводить до дистресу плода.

При ІГХД з МАТ до VEGF у плацентах відмічена позитивна експресія в ендотеліальних клітинах стовбурових та проміжних ворсин, зниження вираженості експресії в синцитіотрофобласті, ендотеліальних клітинах переважно термінальних ворсин, вогнищево у зонах фібриноїдного некрозу, в стромі ворсин та в міжворсинчастому просторі. Рівень експресії VEGF на різних ділянках плаценти сягає від 2 до 3 балів. Збільшення експресії VEGF порушує баланс факторів ангиогенезу, посилює плацентарну ішемію, індукує ендотеліальну дисфункцію, клінічно маніфестуючи в III триместрі у вигляді дистресу плода. Про розвиток дисфункції ендотелію свідчить і підвищення експресії на поверхні ендотеліоцитів молекул адгезії (PECAM-1), що сприяє виникненню васкулопатій.

Отримані результати даного розділу надруковані у наступних публікаціях.

1. Воробей ЛІ. Сучасні аспекти діагностики патології вагітності і організації медичної допомоги вагітним з обтяженим акушерським анамнезом. Сімейна медицина. 2017;5(73):42-8.
2. Воробей ЛІ. Діагностика нейровегетативних порушень у вагітних з перинатальними потерями в анамнезі. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2018;8(3):326-35.
3. Vorobey LI. Histological and immunohistochemical peculiarities of placentas in women with perinatal losses in history. Web Schol. 2018;6(24):18-21.

РОЗДІЛ 9

ПРОГНОЗУВАННЯ ДИСТРЕСУ ПЛОДА У ЖІНОК З ПЕРИНАТАЛЬНИМИ ВТРАТАМИ В АНАМНЕЗИ ТА НЕЙРОВЕГЕТАТИВНИМИ РОЗЛАДАМИ

Незважаючи на досягнення в діагностиці та лікуванні багатьох гестаційних ускладнень, тільки у 20-30% новонароджених своєчасне розпочате лікування постгіпоксичних змін ЦНС гарантує повне одужання, а терапія дистресу плода після встановлення діагнозу в силу глибоких патоморфологічних змін неефективна. В результаті захворюваність і смертність таких дітей неухильно зростає [106, 265]. Тому прогнозування і можливість попередження, а не діагностика вже порушеного стану плода, є резервом для зниження перинатальної захворюваності і смертності [91, 124, 172], що підтверджує актуальність наукових досліджень у даному напрямку.

В літературі зустрічається безліч робіт, присвячених прогнозуванню хронічної гіпоксії плода, заснованому на оцінці стану системи мати-плацента-плід, таким як УЗД, доплерометрія, КТГ, дослідження фетоплацентарних гормонів і білків; впроваджені окремі імунологічні, біохімічні, гемостазіологічні і функціональні маркери [23, 24, 66, 99, 124, 72, 183].

Однак, прогностична значимість більшості з цих методик недостатня за стандартами доказової медицини, вони не мають комплексного патогенетично обґрунтованого підходу. У зв'язку з цим пошук нових методів своєчасного прогнозування і доклінічного виявлення гіпоксії плода продовжує залишатися пріоритетним напрямком акушерства та перинатології.

Особливості взаємозв'язку плода з материнським організмом обумовлені формуванням єдиної системи мати-плацента-плід. Саме тому, перспективним методом дослідження таких взаємин може стати кардіоінтервалографія (КІГ), яка дозволяє провести синхронну реєстрацію та оцінку стану функціональних систем матері і плода. Про високу ймовірність таких взаємозв'язків свідчать дослідження, проведені в цьому напрямку [70, 125, 127, 327].

Досліджуючи варіабельність серцевого ритму матері і плода в реальному масштабі часу, можна отримати інформацію про стан енергозабезпечення, гуморальної і нейровегетативної регуляції, їх зміни при стресових та інших станах, про адаптаційні можливості і резерви системи мати-плацента-плід [198].

Тому одним із завдань нашого дослідження було визначити фактори ризику та створити систему прогнозування дистресу плода у жінок з перинатальними втратами в анамнезі та нейровегетативними розладами.

Проведені нами комплексні дослідження медико-соціальних, клініко-анамнестичних даних, перебігу теперішньої вагітності, стану регуляції вегетативної нервової системи за оцінкою варіабельності серцевого ритму (кардіоінтервалографія), вегетативної адаптації та психоемоційного стану вагітних (аналіз даних опитувальників), гормонального стану (гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова система, симпато-адреналова система, статеві стероїдні гормони) вагітних з перинатальними втратами в анамнезі залежно від розвитку дистресу плода дозволили виділити 52 можливі фактори ризику цього перинатального ускладнення.

Ці фактори були покладені в основу створення системи прогнозування дистресу плода при перинатальних втратах в анамнезі. Як статистичний інструмент розробки алгоритму прогнозування обрана послідовна процедура Вальда в модифікації Генкіна-Гублера. Дана процедура передбачає проведення розрахунків на двох групах: перша Г1 з реалізацією критерію прогнозування (у нашому випадку – дистрес плода), друга Г2 – без реалізації критерію. Отже, проведені необхідні розрахунки на двох групах вагітних з перинатальними втратами в анамнезі: перша – з дистресом плода (48 пацієнток), друга – 152 жінки, у яких не було діагностовано дистрес плода. Розраховували прогностичні коефіцієнти (ПК) для кожного значення факторів ризику, а також інформативність кожного значення і фактора ризику в цілому.

За результатами підрахунків першого блоку показників – медико-соціальні фактори (табл. 9.1) побудовано графік інформативності (рис. 9.1).

Таблиця 9.1

Медико-соціальні фактори ризику дистресу плода при перинатальних
втратах в анамнезі

Показник	Значення	P1	P2	ПК	Iз	I
Вік вагітних, роки	До 20	2,1	0,7	2,4	3,3	81,3
	21-30	22,9	40,1 *	-1,2	20,9	
	31-40	58,3	56,6	0,1	0,1	
	старші 40	16,7	2,6 *	4,0	56,9	
Наявність ожиріння	ожиріння	18,8	9,9	1,4	12,4	39,2
	надлишкова маса тіла	29,2	17,8 *	1,1	12,3	
	нормальна маса тіла	52,1	72,4 *	-0,7	14,5	
Сімейний статус (шлюб не зареєстрований)	так	18,8	5,3 *	2,7	37,1	41,6
	ні	81,2	94,7 *	-0,3	4,5	
Вживання алкоголю	так	14,6	7,2	1,5	11,4	12,7
	ні	85,4	92,8	-0,2	1,3	
Куріння матері	так	8,3	5,9	0,7	1,8	1,9
	ні	91,7	94,1	-0,1	0,1	
Несприятливий психологічний клімат у сім'ї	так	22,9	9,9 *	1,8	23,7	28,1
	ні	77,1	90,1 *	-0,3	4,4	

Примітки:

1. P1 – частота значення фактору у групі 1;
2. P2 – частота значення фактору у групі 2;
3. Iз – інформативність значення;
4. I – інформативність фактору;
5. * – різниця між групами жінок за значенням показника достовірна ($p < 0,05$).



Рисунок 9.1 – Інформативність медико-соціальних факторів ризику дистресу плода при перинатальних втратах в анамнезі.

Виявилось, що за нашими даними, найбільшою інформативністю володіють показники «Вік вагітної» ($I=81,3$), «Сімейний статус» ($I=41,6$) та «Наявність ожиріння» ($I=39,2$).

Досить високою була також інформативність показника «Несприятливий психологічний клімат у сім'ї» ($I=41,6$). Найменшу інформативність показали шкідливі звички (куріння та вживання алкоголю), що можна пояснити їх невисокою частотою.

Серед загальносоматичних факторів ризику (табл. 9.2) найбільшою інформативністю (рис. 9.2) володіли показники, що характеризують схильність до інфекційних захворювань: «Часті ГРВІ» ($I=132,4$) та «Дитячі інфекційні захворювання» ($I=80,2$), що може вказувати на запальну природу плацентарної дисфункції, як основної причини виникнення дистресу плода. Показники, пов'язані з патологією ШКТ та серцево-судинної системи мали значно меншу приблизно однакову інформативність (біля 20).

Загальносоматичні фактори ризику дистресу плода при перинатальних
втратах в анамнезі

Показник	Значення	P1	P2	ПК	Iз	I
Дитячі інфекційні захворювання	так	66,7	36,8 *	1,3	38,6	80,2
	ні	33,3	63,2 *	-1,4	41,6	
Часті ГРВІ	так	60,4	23,0 *	2,1	78,4	132,4
	ні	39,6	77,0 *	-1,4	54,0	
Функціональна диспепсія	так	22,9	11,8 *	1,4	16,0	19,2
	ні	77,1	88,2 *	-0,3	3,2	
Синдром подразненого кишечника	так	18,8	9,2 *	1,6	14,9	17,2
	ні	81,2	90,8 *	-0,2	2,3	
Серцево-судинні захворювання	так	16,7	7,2 *	1,8	17,4	19,6
	ні	83,3	92,8 *	-0,2	2,2	



Рисунок 9.2 – Інформативність загальносоматичних факторів ризику дистресу плода при перинатальних втратах в анамнезі

Примітки:

1. P1 – частота значення фактору у групі 1;
2. P2 – частота значення фактору у групі 2;
3. Iз – інформативність значення;
4. I – інформативність фактору;
5. * – різниця між групами жінок за значенням показника достовірна ($p < 0,05$).

Усі виділені для аналізу фактори, що характеризують акушерський

анамнез, зокрема, перебіг попередньої вагітності (табл. 9.3) достовірно відрізнялись по групам, однак, найбільш інформативними серед них виявились

Таблиця 9.3

Фактори ризику дистресу плода при перинатальних втратах в анамнезі
за даними акушерського анамнезу

Показник	Значення	P1	P2	ПК	Iз	I
Артифіціальний аборт	так	25,0	9,9 *	2,0	30,4	36,4
	ні	75,0	90,1 *	-0,4	6,0	
Мимовільний аборт	так	20,8	10,5 *	1,5	15,3	18,0
	ні	79,2	89,5 *	-0,3	2,7	
Преєклампсія	так	22,9	9,9 *	1,8	23,7	28,1
	ні	77,1	90,1 *	-0,3	4,4	
Загроза переривання вагітності	так	37,5	11,8 *	2,5	64,5	83,7
	ні	62,5	88,2 *	-0,7	19,2	
Плацентарна дисфункція	так	75,0	50,0 *	0,9	22,0	59,6
	ні	25,0	50,0 *	-1,5	37,6	
Дистрес плода	так	39,6	9,9 *	3,0	89,4	115,2
	ні	60,4	90,1 *	-0,9	25,8	
ЗРП	так	25,0	13,2 *	1,4	16,4	20,1
	ні	75,0	86,8 *	-0,3	3,7	
Анемія	так	35,4	17,8 *	1,5	26,3	35,5
	ні	64,6	82,2 *	-0,5	9,2	
Ускладнені пологи	так	75,0	55,3 *	0,7	13,0	37,9
	ні	25,0	44,7 *	-1,3	24,9	
Антенатальна смертність	так	45,8	31,6 *	0,8	11,4	18,6
	ні	54,2	68,4 *	-0,5	7,2	

Примітки:

1. P1 – частота значення фактору у групі 1;
2. P2 – частота значення фактору у групі 2;
3. Iз – інформативність значення;
4. I – інформативність фактору;
5. * – різниця між групами жінок за значенням показника достовірна ($p < 0,05$).

«Дистрес плода при попередній вагітності» ($I=115,2$) та «Загроза переривання попередньої вагітності» ($I=83,7$). Достатньо високоінформативним був також параметр «Плацентарна дисфункція при попередній вагітності» (рис. 9.3).

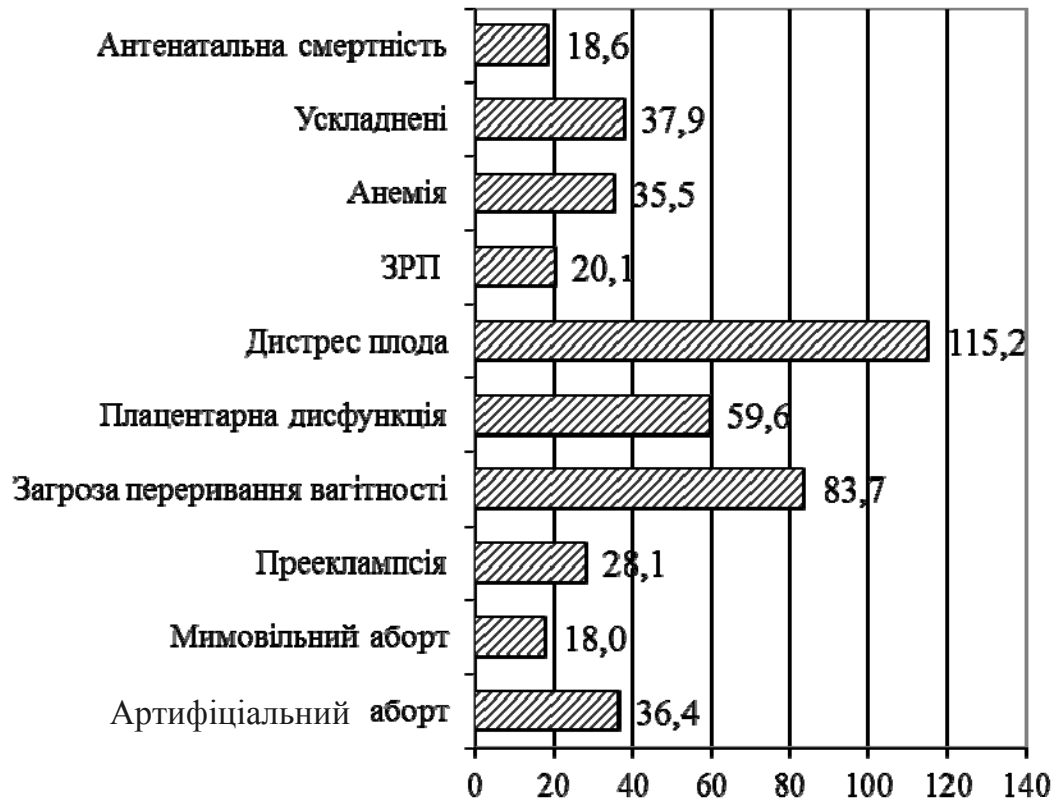


Рисунок 9.3 – Інформативність факторів ризику дистресу плода при перинатальних втратах в анамнезі за даними акушерського анамнезу

Наступний блок (табл. 9.4) складений з факторів ризику, які отримані при виявленні порушень вегетативної адаптації за проведенням анкетування та розрахунком індексу Кердо. Розрахунки показали (рис. 9.4), що всі показники, окрім «Синдрому обструктивного апное сну (СОАС)» отримали високу оцінку інформативності (більше 50), що ще раз доводить важливу роль адаптивності вегетативної нервової системи у підтримці гомеостазу організму вагітної жінки та нормальному перебігу вагітності.

Найбільш інформативними виявились показники «Розлади сну (А.М.Вейн, 1998)» ($I=176,8$), «Вегетативний індекс Кердо» ($I=160,8$) та «СВД» ($I=154,6$).

Таблиця 9.4

Фактори ризику дистресу плода при перинатальних втратах в анамнезі
за показниками вегетативної адаптації

Показник	Значення	P1	P2	ПК	Iз	I
СВД, сума балів	до 20	2,1	9,9 *	-3,4	26,1	154,6
	20-40	16,6	48,0 *	-2,3	72,5	
	більше 40	81,3	42,1 *	1,4	56,0	
Вегетативний індекс Кердо	виражена ваготонія	6,3	0,1 *	9,0	55,8	160,8
	помірна ваготонія	8,3	5,3	1,0	2,9	
	нормотонія	6,3	25,0 *	-3,0	56,0	
	симпатикотонія	12,5	26,3 *	-1,6	22,3	
	гіперсимпатикотонія	68,8	44,1 *	1,0	23,9	
Розлади сну (А.М.Вейн, 1998)	норма	29,2	66,4 *	-1,8	66,4	176,8
	легкі порушення	27,1	23,7	0,3	1,0	
	суттєві порушення	43,8	9,9 *	3,2	109,5	
Інсомнія (за МКРС-3)	так	54,2	23,0 *	1,9	58,1	93,3
	ні	45,8	77,0 *	-1,1	35,2	
Сонливість (за ESS)	так	62,5	36,8 *	1,2	29,6	58,7
	ні	37,5	63,2 *	-1,1	29,1	
СОАС (анкета Елигулашвили Т.С., 1998)	так	47,9	32,2 *	0,9	13,5	22,5
	ні	52,1	67,8 *	-0,6	9,0	

Примітки:

1. P1 – частота значення фактору у групі 1;
2. P2 – частота значення фактору у групі 2;
3. Iз – інформативність значення;
4. I – інформативність фактору;
5. * – різниця між групами жінок за значенням показника достовірна ($p < 0,05$).

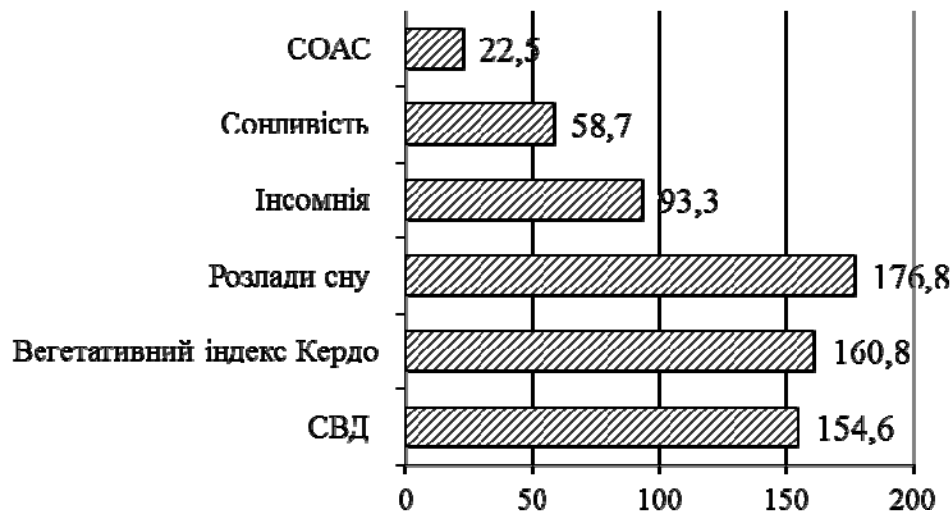


Рисунок 9.4 – Інформативність факторів ризику дистресу плода при перинатальних втратах в анамнезі за показниками вегетативної адаптації

За нашими даними, психоемоційний стан вагітної жінки також відіграє важливу роль у розвитку ускладнень вагітності, а саме дистресу плода (табл. 9.5, рис. 9.5). Отримані високі значення для показників «Ставлення до вагітності і майбутньої дитини (оцінка за проективною методикою – тест «Фігури»)» (I=140,4) «Рівень тривожності (методика Спілбергера–Ханіна)» (I=65,5) та «Рівень депресії (шкала Е. Бека)» (I=62,5).

Таблиця 9.5

Фактори ризику дистресу плода при перинатальних втратах в анамнезі за показниками психоемоційного стану

Показник	Значення	P1	P2	ПК	Iз	I
Психоемоційний дезадаптов (методика Л.М. Собчик)	так	41,7	23,7 *	1,2	22,1	32,6
	ні	58,3	76,3 *	-0,6	10,5	
Рівень тривожності (методика Спілбергера-Ханіна)	низька	18,8	9,9	1,4	12,4	65,5
	помірна	27,1	53,3 *	-1,5	38,5	
	висока	54,2	36,8 *	0,8	14,6	
Рівень депресії (шкала Е.Бека)	0-4 бали	62,5	80,3 *	-0,5	9,7	62,5
	5-7 балів	22,9	15,8	0,8	5,7	
	8-15 балів	10,4	3,9	2,1	13,8	
	16 і більше балів	4,2	0,1 *	8,1	33,3	

Показник	Значення	P1	P2	ПК	Iз	I
Ставлення до вагітності і майбутньої дитини (тест «Фігури»)	ігноруюче	12,5	7,2	1,2	6,3	140,4
	тривожно-амбівалентне	77,1	48,7 *	1,0	28,3	
	сформоване	10,4	44,1 *	-3,1	105,7	
Тривожний, депресивний або тривожно-депресивний тип ПКГД	так	54,2	36,8 *	0,8	14,6	26,8
	ні	45,8	63,2 *	-0,7	12,2	

Примітки:

1. P1 – частота значення фактору у групі 1;
2. P2 – частота значення фактору у групі 2;
3. Iз – інформативність значення;
4. I – інформативність фактору;
5. * – різниця між групами жінок за значенням показника достовірна ($p < 0,05$).

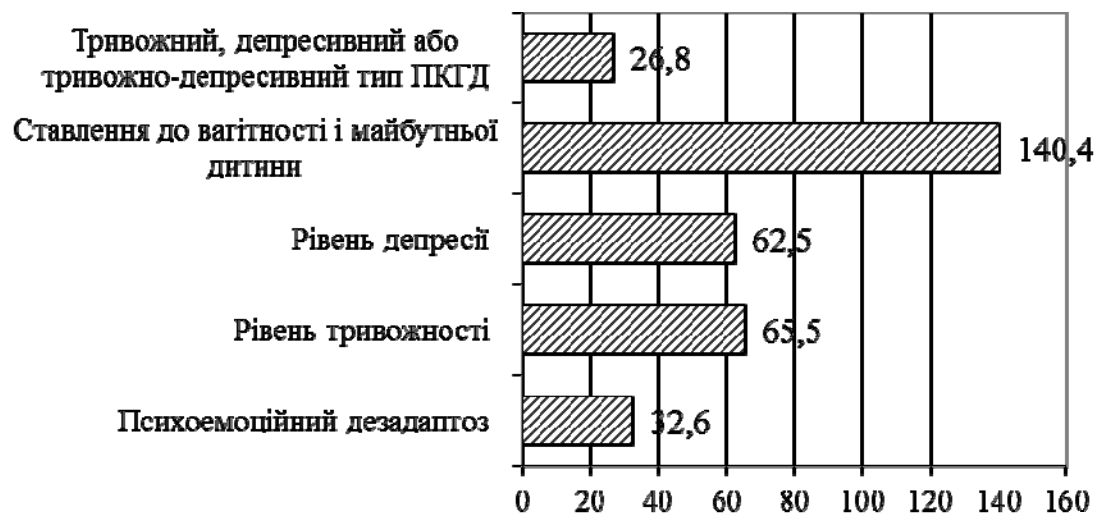


Рисунок 9.5 – Інформативність факторів ризику дистресу плода при перинатальних втратах в анамнезі за показниками психоемоційного стану

У попередніх розділах роботи, показано, що оцінка рівня регуляції вегетативної нервової системи за показниками варіабельності серцевого ритму (кардіоінтервалографія) дозволяє оцінити адаптаційні можливості організму жінки та використовувати їх як прогностичні та ранні діагностичні маркери страждання плода [44, 46, 50-54, 56, 58], що і було підтверджено проведеними математичними розрахунками (табл. 9.6, рис. 9.6).

Таблиця 9.6

Фактори ризику дистресу плода при перинатальних втратах в анамнезі
за показниками стану регуляції ВНС (кардіоінтервалографія)

Показник	Значення	P1	P2	ПК	Iз	I
Сумарна активність СНС (ІН, Баєвський Р.М.)	різке зниження	10,4	4,6	1,8	10,3	103,0
	зниження	6,3	8,6	-0,7	1,6	
	нормотонія	2,1	9,9 *	-3,4	26,3	
	симпатикотонія	4,2	19,7 *	-3,4	52,0	
	гіперсимпатикотонія	77,1	57,2 *	0,6	12,9	
Сумарний ефект регуляції ВНС	нормокардія	14,6	29,6 *	-1,5	23,0	64,4
	помірна тахікардія	52,1	57,2	-0,2	1,0	
	виражена тахікардія	33,3	13,2 *	2,0	40,4	
Активність вазомоторного центру	підвищена	6,3	3,3	1,4	4,2	44,0
	нормальна	4,2	14,5 *	-2,7	27,7	
	знижена	16,7	23,7	-0,8	5,3	
	різко знижена	72,9	58,6 *	0,5	6,8	
Активність підкоркового серцево-судинного центру	нормальна	10,4	28,3 *	-2,2	38,9	52,5
	знижена	6,3	8,6	-0,7	1,6	
	різко знижена	83,3	63,2 *	0,6	12,1	
Коефіцієнт вегетативної реактивності	менше 1,0	12,5	6,6	1,4	8,2	71,4
	1,0 – 1,7	43,8	59,9 *	-0,7	10,9	
	більше 1,7	43,8	33,6	0,6	5,9	
ПАРС	8 – 10	41,7	15,8 *	2,1	54,6	204,8
	6 – 7	54,2	48,7	0,2	1,3	
	4 – 5	2,1	23,0 *	-5,2	108,6	
	1 – 3 бали	2,1	12,5 *	-3,9	40,3	

Примітки:

1. P1 – частота значення фактору у групі 1;
2. P2 – частота значення фактору у групі 2;
3. Iз – інформативність значення;
4. I – інформативність фактору;
5. * – різниця між групами жінок за значенням показника достовірна ($p < 0,05$).

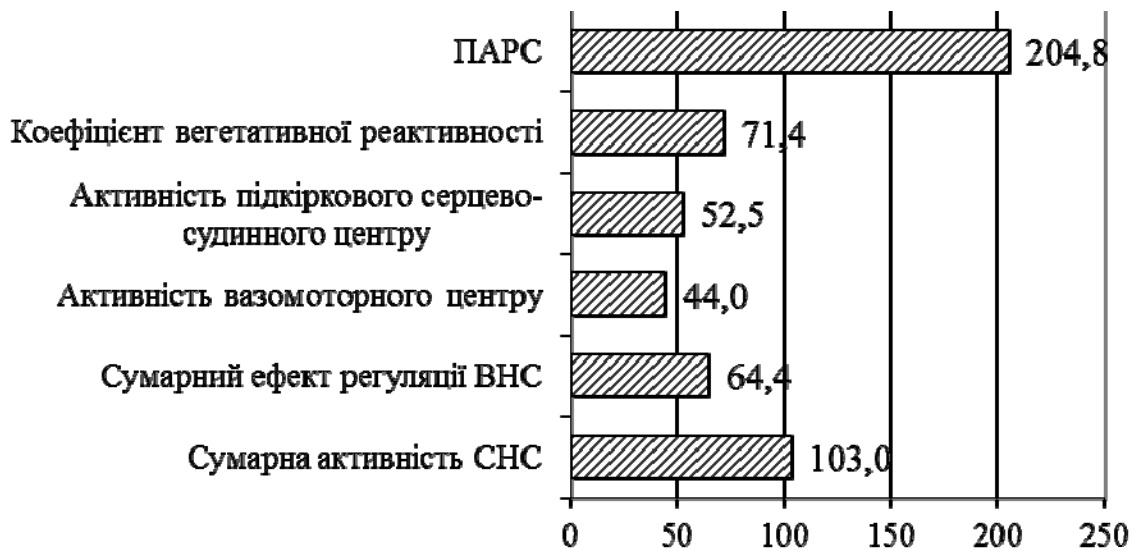


Рисунок 9.6 – Інформативність факторів ризику дистресу плода при перинатальних втратах в анамнезі за показниками стану регуляції ВНС (кардіоінтервалографія).

Усі показники варіабельності серцевого ритму, відібрані для прогнозуванні, мали інформативність не нижче 40. Найбільш інформативним був інтегральний показник активності регуляторних систем – ПАРС ($I=204,8$).

Гормональне забезпечення відіграє провідну роль в загальному процесі адаптації, особливо в реалізації репродуктивної функції жінки. Тому до аналізу включені показники гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової та симпатико-адреналової систем, мелатонін та вітамін-гормон D (табл. 9.7, рис. 9.7) та статеві гормони (табл. 9.8, рис. 9.8). Найбільшу інформативність при цьому виявили показники «Прогестерон» ($I=72,0$), «Кортизол» ($I=37,2$) та «Дофамін» ($I=34,4$).

До останнього блоку факторів ризику включались клінічні показники перебігу даної вагітності (табл. 9.9), які всі були достатньо інформативними (рис. 9.9). Найбільшу інформативність очікувано отримав показник «Плацентарна дисфункція» ($I=757,6$), оскільки дистрес плода – це клінічний прояв плацентарних порушень.

Таблиця 9.7

Фактори ризику дистресу плода при перинатальних втратах в анамнезі за показниками гормонального стану

Показник	Значення	P1	P2	ПК	Iз	I
Кортизол > 30 мкг/дл	так	33,3	15,8 *	1,6	28,3	37,2
	ні	66,7	84,2 *	-0,5	8,9	
Адреналін > 25 мкг/д	так	27,1	19,7	0,7	5,0	6,6
	ні	72,9	80,3	-0,2	1,5	
Норадреналін > 80 мкг/д	так	35,4	21,1 *	1,1	16,2	22,5
	ні	64,6	78,9 *	-0,4	6,3	
Дофамін > 410 мкг/д	так	37,5	19,7 *	1,4	24,8	34,4
	ні	62,5	80,3 *	-0,5	9,6	
Гіпомелатоніємія	так	41,7	21,1 *	1,5	30,5	44,0
	ні	58,3	78,9 *	-0,7	13,5	
Дефіцит вітаміну-гормону D	так	37,5	19,1 *	1,5	27,0	37,3
	ні	62,5	80,9 *	-0,6	10,3	

Примітки:

1. P1 – частота значення фактору у групі 1;
2. P2 – частота значення фактору у групі 2;
3. Iз – інформативність значення;
4. I – інформативність фактору;
5. * – різниця між групами жінок за значенням показника достовірна ($p < 0,05$).

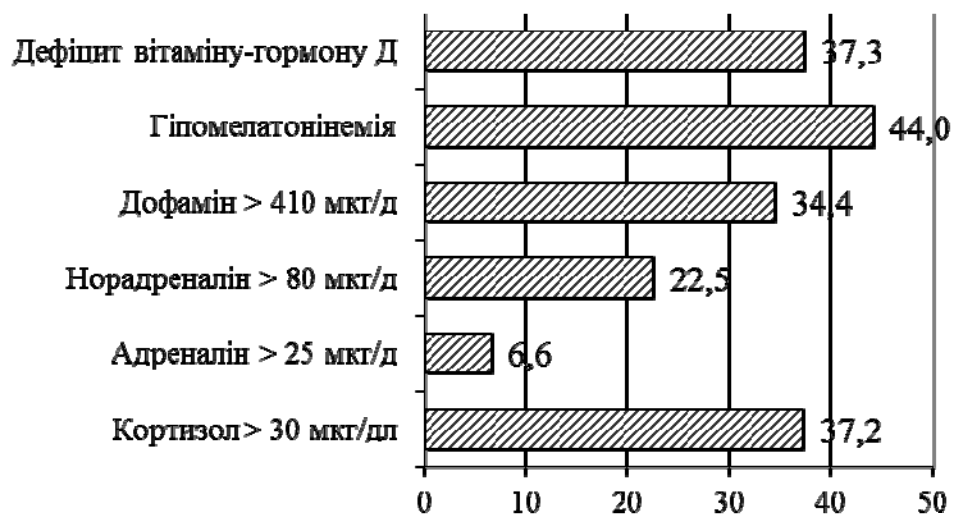


Рисунок 9.7 – Інформативність факторів ризику дистресу плода при перинатальних втратах в анамнезі за показниками гормонального стану.

Таблиця 9.8

Фактори ризику дистресу плода при перинатальних втратах в анамнезі
за показниками гормонального стану (статеві стероїдні гормони
у I триместрі вагітності)

Показник	Значення	P1	P2	ПК	Iз	I
Хоріонічний гонадотропін < 70 000 Од/л	так	22,9	13,8	1,1	10,0	12,2
	ні	77,1	86,2	-0,2	2,2	
Плацентарний лактоген < 0,35 мг/л	так	25,0	13,8 *	1,3	14,4	17,8
	ні	75,0	86,2 *	-0,3	3,4	
Прогестерон < 20 нг/мл	так	35,4	11,8 *	2,4	56,1	72,0
	ні	64,6	88,2 *	-0,7	15,9	
Естрадіол < 150 нг/л	так	29,2	15,1 *	1,4	20,0	25,5
	ні	70,8	84,9 *	-0,4	5,5	

Примітки:

1. P1 – частота значення фактору у групі 1;
2. P2 – частота значення фактору у групі 2;
3. Iз – інформативність значення;
4. I – інформативність фактору;
5. * – різниця між групами жінок за значенням показника достовірна ($p < 0,05$).

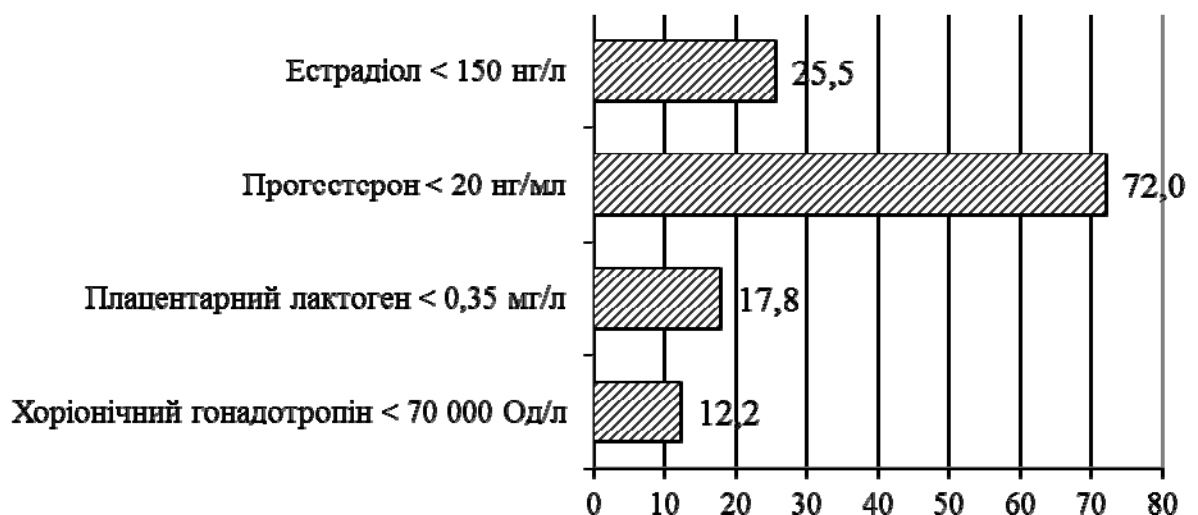


Рисунок 9.8 – Інформативність факторів ризику дистресу плода при перинатальних втратах в анамнезі за показниками гормонального стану (статеві стероїдні гормони у I триместрі вагітності).

Таблиця 9.9

Фактори ризику дистресу плода при перинатальних втратах в анамнезі
за даними перебігу вагітності

Показник	Значення	P1	P2	ПК	Iз	I
Прееклампсія	ні	68,7	88,2 *	-0,5	10,6	58,9
	помірна	20,9	9,8 *	1,6	18,3	
	тяжка	10,4	2,0 *	3,6	30,1	
Загроза переривання вагітності	так	41,7	15,8 *	2,1	54,6	75,3
	ні	58,3	84,2 *	-0,8	20,7	
Загроза передчасних пологів	так	20,8	7,9 *	2,1	27,1	31,3
	ні	79,2	92,1 *	-0,3	4,2	
Плацентарна дисфункція	так	97,9	26,3 *	2,9	204,4	757,6
	ні	2,1	73,7 *	-7,7	553,2	
ЗРП	ні	64,6	92,1 *	-0,8	21,2	134,3
	I ст.	18,8	6,6 *	2,3	27,7	
	II-III ст.	16,7	1,3 *	5,5	85,4	
Анемія	так	35,7	15,5 *	1,8	36,6	48,6
	ні	64,3	84,5 *	-0,6	12,0	

Примітки:

1. P1 – частота значення фактору у групі 1;
2. P2 – частота значення фактору у групі 2;
3. Iз – інформативність значення;
4. I – інформативність фактору;
5. * – різниця між групами жінок за значенням показника достовірна ($p < 0,05$).

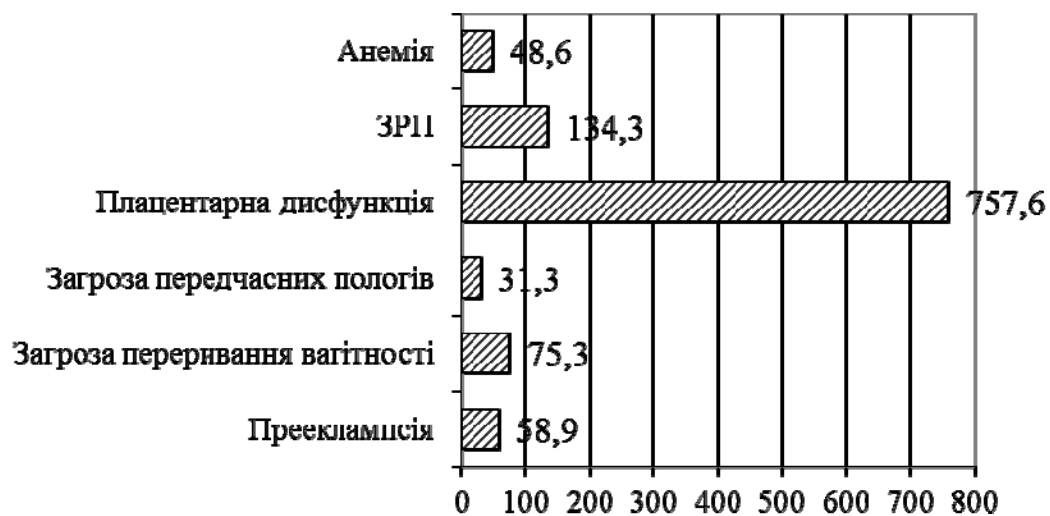


Рисунок 9.9 – Інформативність факторів ризику дистресу плода при перинатальних втратах в анамнезі за даними перебігу вагітності.

Для роботи алгоритму прогнозування з кожного блоку проаналізованих можливих факторів ризику були відібрані декілька найбільш інформативних незалежних показників (рис. 9.10) і побудовано диференційно-прогностичну таблицю (ДПТ) з 20 показників (табл. 9.10), що є основою роботи алгоритму за послідовною процедурою. У диференційно-прогностичній таблиці показники, розміщені в порядку зниження інформативності. Аналіз загальної інформативності показників ще раз математично підтвердив суттєву роль у виникненні дистресу плода нейровегетативних порушень та можливості кардіоінтервалографії для прогнозування і діагностики цього ускладнення у жінок з перинатальними втратами в анамнезі.



Рисунок 9.10 – Інформативність факторів ризику дистресу плода при перинатальних втратах в анамнезі за повними даними.

При цьому з блоку перебігу теперішньої вагітності, не дивлячись на високу інформативність, не брали показники «Прееклампсія», «Загроза передчасних пологів», «Плацентарна дисфункція» та «ЗРП», оскільки ці діагнози встановлюються, переважно, у II половині вагітності і їх тісний зв'язок з дистресом плода відомий, поява будь-якого з них сама по собі свідчить про високий ризик дистресу плода.

Таблиця 9.10

Диференційно-прогностична таблиця для алгоритму прогнозування дистресу плода у жінок з перинатальними втратами в анамнезі

Фактор ризику	Значення	ПК	I
1. ПАРС	8 – 10	2,1	204,8
	6 – 7	0,2	
	4 – 5	-5,2	
	1 – 3 бали	-3,9	
2. Розлади сну (А.М. Вейн, 1998)	норма	-1,8	176,8
	легкі порушення	0,3	
	суттєві порушення	3,2	
3. Вегетативний індекс Кердо	виражена ваготонія	9,0	160,8
	помірна ваготонія	1,0	
	нормотонія	-3,0	
	симпатикотонія	-1,6	
	гіперсимпатикотонія	1,0	
4. СВД, сума балів	до 20	-3,4	154,6
	20-40	-2,3	
	більше 40	1,4	
5. Ставлення до вагітності і майбутньої дитини (тест «Фігури»)	ігноруюче	1,2	140,4
	тривожно-амбівалентне	1,0	
	сформоване	-3,1	
6. Часті ГРВІ	так	2,1	132,4
	ні	-1,4	
7. Дистрес плода в анамнезі	так	3,0	115,2
	ні	-0,9	

Продовження табл. 9.10

Фактор ризику	Значення	ПК	I
8. Сумарна активність СНС (ІН, Р.М. Баєвський)	різке зниження	1,8	103,0
	зниження	-0,7	
	нормотонія	-3,4	
	симпатикотонія	-3,4	
	гіперсимпатикотонія	0,6	
9. Загроза переривання вагітності в анамнезі	так	2,5	83,7
	ні	-0,7	
	ні	-1,5	
10. Вік вагітних, роки	До 20	2,4	81,3
	21-30	-1,2	
	31-40	0,1	
	старші 40	4,0	
11. Загроза переривання вагітності	так	2,1	75,3
	ні	-0,8	
12. Прогестерон < 20 нг/мл	так	2,4	72,0
	ні	-0,7	
13. Коефіцієнт вегетативної реактивності	менше 1,0	1,4	71,4
	1,0 – 1,7	-0,7	
	більше 1,7	0,6	
14. Рівень тривожності (методика Спілбергера–Ханіна)	низька	1,4	65,5
	помірна	-1,5	
	висока	0,8	
15. Плацентарна дисфункція в анамнезі	так	0,9	59,6
16. Анемія	так	1,8	48,6
	ні	-0,6	
17. Гіпомелатоніемія	так	1,5	44,0
	ні	-0,7	

Фактор ризику	Значення	ПК	I
18. Сімейний статус (шлюб не зареєстрований)	так	2,7	41,6
	ні	-0,3	
19. Наявність ожиріння	ожиріння	1,4	39,2
	надлишкова маса тіла	1,1	
	нормальна маса тіла	-0,7	
20. Дефіцит вітаміну-гормону D	так	1,5	37,3
	ні	-0,6	

Примітки:

1. ПК – прогностичний коефіцієнт значення показника;
2. I – інформативність фактору.

Встановлені емпіричні пороги прогнозування $a_1=12$ – для високого ризику і $a_2=-12$.

Послідовність роботи алгоритму прогнозування дистресу плода при перинатальних втратах в анамнезі вагітної наступна (рис. 9.11):

1. Проводяться необхідні дослідження вагітної (збір анамнезу, анкетування, кардіоінтервалографія, гормональні дослідження, клінічне спостереження) для визначення конкретних значень відібраних факторів ризику.

2. Сумі ПК S присвоюється нульове значення

3. Починаючи з найбільш інформативного показника, і далі за зниженням інформативності ДПТ, визначається відповідне значення ПК і додається до суми S .

4. Сума S порівнюється з порогоми. Якщо S більше або дорівнює значенню порога a_1 (позитивний), то результат "Високий ризик дистресу плода" і робота алгоритму закінчується.

5. Відповідно, якщо S менше або дорівнює a_2 (негативний), то приймається рішення "Низький ризик дистресу плода" і робота також закінчена.

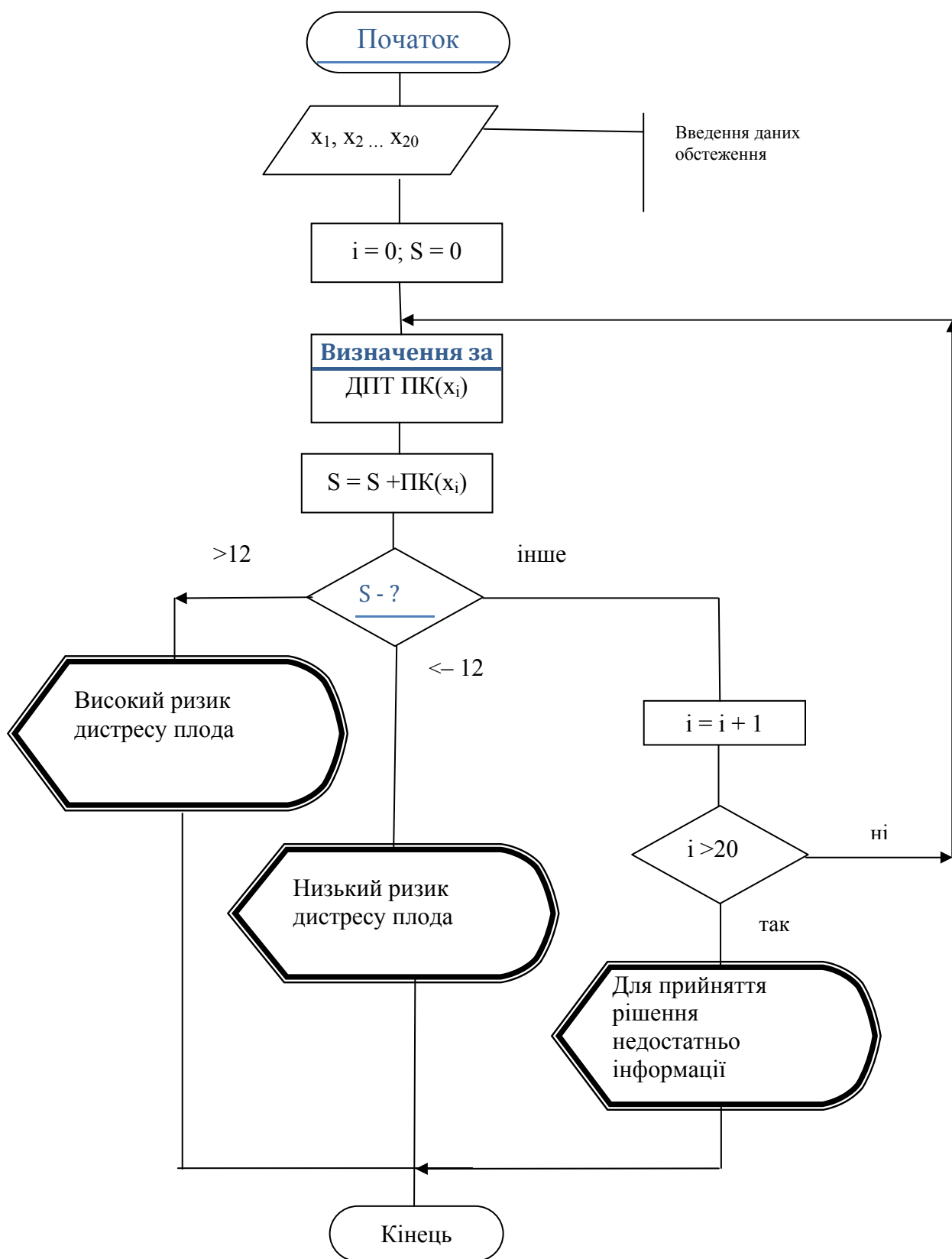


Рисунок 9.11 – Алгоритм прогнозування дистресу плода при перинатальних втратах в анамнезі вагітної

Примітка. x_1, \dots, x_{20} – значення показників, ДПТ – диференційно-прогностична таблиця; ПК – прогностичний коефіцієнт, S – сума ПК.

6. Якщо жоден з порогів не досягнутий розглядається наступний за інформативністю показник: повторюються пункти 3-6, доки не розглянуті всі 20 показників

7. Якщо після аналізу всіх факторів ризику сума S не досягла порогу a_1 або a_2 , прогноз невизначений за наявною інформацією.

Процедура може бути легко обчислена вручну за ДПТ або на простому онлайн-калькуляторі за допомогою спеціально розробленої програми для смартфона, іншого гаджета або комп'ютера. Особливістю її роботи є те що наявність усіх показників не є жорстко регламентованою: невідомі з якихось причин фактори можуть пропускатись.

Перевірка роботи алгоритму прогнозування дистресу плода проведена після комплексного обстеження 60 вагітних жінок з перинатальними втратами в анамнезі. За результатом алгоритму високий ризик дистресу плода був у 18 пацієток, у 15 з них прогноз підтвердився, недостатньо інформації у 2 випадках (ризик дистресу вважали низьким, і він діагностувався в одному випадку), у решти 30 пацієток за результатом прогнозування був низький ризик ускладнення вагітності дистресом плода і лише у 2 жінок був діагностований дистрес плода. Розрахунок об'єктивних параметрів запропонованого прогностичного тесту показав наступне. Чутливість методики (доля істинно позитивних результатів у когорті тих, у кого дійсно виникло ускладнення) склала 83,3%. Специфічність тесту (відсоток хибнонегативних результатів серед тих, у кого його дійсно не було) склала 93,8%. Точність прогнозування склала 90,0%. Отже, доведена висока специфічність, чутливість та точність запропонованої методики прогнозування дистресу плода у жінок з перинатальними втратами в анамнезі.

Таким чином, можемо зробити наступні висновки. Проведені нами комплексні дослідження медико-соціальних, клініко-анамнестичних даних, перебігу теперішньої вагітності, стану регуляції вегетативної нервової системи за оцінкою варіабельності серцевого ритму (кардіоінтервалографія), вегетативної адаптації та психоемоційного стану вагітних (аналіз даних

опитувальників), гормонального стану (гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкова система, симпато-адреналова система, статеві стероїдні гормони) вагітних з перинатальними втратами в анамнезі залежно від розвитку дистресу плода дозволили виділити 52 можливі фактори ризику цього перинатального ускладнення.

Ці фактори були покладені в основу створення системи прогнозування дистресу плода при перинатальних втратах в анамнезі. Як статистичний інструмент розробки алгоритму прогнозування обрана послідовна процедура Вальда в модифікації Генкіна-Гублера. Проведені необхідні розрахунки на двох групах вагітних з перинатальними втратами в анамнезі: з дистресом (48 пацієток) та без дистресу плода (152 жінки). Розраховували прогностичні коефіцієнти (ПК) для кожного значення факторів ризику, а також інформативність кожного значення і фактора ризику в цілому.

Для роботи алгоритму прогнозування з кожного блоку проаналізованих можливих факторів ризику були відібрані декілька найбільш інформативних незалежних показників і побудовано диференційно-прогностичну таблицю з 20 показників, що є основою роботи алгоритму за послідовною процедурою. Аналіз загальної інформативності показників ще раз математично підтвердив суттєву роль у виникненні дистресу плода нейровегетативних порушень та можливості кардіоінтервалографії для прогнозування і діагностики цього ускладнення у жінок з перинатальними втратами в анамнезі (найбільша інформативність у інтегрального показника активності регуляторних систем – ПАРС).

Перевірка роботи алгоритму прогнозування дистресу плода проведена після комплексного обстеження 60 вагітних жінок з перинатальними втратами в анамнезі. Розрахунок об'єктивних параметрів запропонованого прогностичного тесту показав наступне: чутливість методики склала 83,3%, специфічність тесту – 93,8%, точність прогнозування склала 90,0%. Отже, доведена висока специфічність, чутливість та точність запропонованої методики прогнозування дистресу плода у жінок з перинатальними втратами в анамнезі.

Процедура може бути легко проведена вручну за диференційно-прогностичною таблицею або на простому онлайн-калькуляторі за допомогою спеціально розробленої програми для смартфона, іншого гаджета або комп'ютера. Перевагою тесту є легкість застосування, зрозуміла для лікаря сутність і послідовність роботи, а також те що наявність усіх показників не є жорстко регламентованою: невідомі з якихось причин фактори можуть пропускатись.

Отримані результати даного розділу надруковані у наступних публікаціях.

1. Воробей ЛІ, Ткачук РР. Роль порушень функції симпатoadреналової системи в патогенезі плацентарної дисфункції. Здоровье женщины. 2015;8:135-9.
2. Воробей ЛИ, Ткачук РР. Состояние регуляторных процессов у беременных с перинатальными потерями. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2017;6:1190-1203.

РОЗДІЛ 10

ПАТОГЕНЕТИЧНО ОБҐРУНТОВАНА СИСТЕМА ВЕДЕННЯ ЖІНОК З ПЕРИНАТАЛЬНИМИ ВТРАТАМИ В АНАМНЕЗИ

Проведені нами комплексні дослідження медико-соціальних, клініко-анамнестичних даних, перебігу теперішньої вагітності, стану регуляції вегетативної нервової системи за оцінкою варіабельності серцевого ритму (кардіоінтервалографія), вегетативної адаптації та психоемоційного стану вагітних (аналіз даних опитувальників), гормонального стану (гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова система, симпато-адреналова система, статеві стероїдні гормони) вагітних з перинатальними втратами в анамнезі показали, що пусковим фактором, який обумовив виникнення дистресу плода у цієї категорії жінок є стрес та обумовлені ним нейровегетативні порушення [43, 47, 57, 59, 63, 102, 339]. Такий висновок підтверджений математично аналізом інформативності можливих факторів ризику виникнення дистресу плода, згідно результатів якого найбільша інформативність у інтегрального показника активності регуляторних систем – ПАРС, наявності розладів сну, синдрому вегетативної дисфункції, відхилення від норми індексу Кердо.

Останніми роками все більше уваги дослідників зосереджується на важливості прекоцепційного етапу у розвитку ускладнень вагітності та її результатах [129, 184, 261, 269, 276].

Враховуючи те, що становлення фетоплацентарної системи та розвиток гестаційних процесів у жінок з перинатальними втратами в анамнезі відбувається на тлі обумовлених стресом нейровегетативних, судинних та гормональних порушень, та той факт, що доказових методів лікування дистресу плода не існує, перевагу у веденні таких жінок необхідно віддавати профілактиці дистресу плода, починаючи з прекоцепційного етапу та I триместру вагітності, з обов'язковим включенням додаткових діагностичних заходів, консультації психолога та патогенетично обґрунтованих лікувально-профілактичних заходів. У II та III триместрі такі жінки повинні вестись як вагітні

високого ризику з виникнення дистресу плода та інших акушерських і перинатальних ускладнень з відповідним моніторингом стану плода, включаючи кардіоінтервалографію з оцінкою стану вегетативної регуляції жінку, доплерометрію, кардіотокографію та ведення пологів [45, 48, 49, 55, 62].

Для прогнозування ризику дистресу плода у жінок з перинатальними втратами в анамнезі рекомендовано (на етапі преконцепції та у I триместрі вагітності) проводити наступні діагностичні заходи.

Оцінка анамнестичних та медико-соціальних даних (вік до 20 або старше 40 років, незареєстрований шлюб, часті ГРВІ, ожиріння, дистрес плода, загроза переривання вагітності, плацентарна дисфункція в анамнезі).

Важливим моментом є оцінка гормонадаптації жінки до вагітності. Ендокринна система, з одного боку, є важливою ланкою загального адаптаційного синдрому при стресі, а, з іншого, забезпечує нормальний гестаційний процес, тому важливо оцінити гормональний стан вагітних з перинатальними втратами в анамнезі з метою прогнозування ризику дистресу плода. Розрахунок інформативності показників дозволяє рекомендувати для прогнозування дистресу плода оцінювати стан гормонадаптації за рівнем прогестерону (нижче 20 нг/мл), мелатоніну (гіпомелатоніемія – рівень нижче 20 пг/мл) та вітаміну-гормону D (вміст гідроксикальциферолу 25(OH)D нижче 30 нг/мл – субоптимальний рівень, нижче 20 нг/мл – дефіцит).

Необхідним є проведення анкетування для самооцінки жінками вегетативного статусу за опитувальником Вейна (сума балів більше 40 – несприятливий прогностичний фактор). При порушеннях сну – проведення більш детальної оцінки якості сну, особливостей засинання і пробудження за А.М. Вейном (1998) для встановлення суттєвих порушень сну. Розрахунок вегетативного індексу Кердо – виявлення гіперсимпатикотонії і, що особливо несприятливо, – вираженої ваготонії (свідчить про зрив адаптації). При проведенні тестування за шкалою Спілбергера–Ханіна несприятливим є підвищений рівень тривожності, але ще більш несприятливим – низький рівень тривожності, що вказує на дезадаптов. Виявлення підвищеного рівня

депресії за шкалою Е.Бека. Застосування проєктивної методики – тест «Фігури» – ігноруюче або тривожно-амбівалентне материнське ставлення до вагітності і майбутньої дитини.

Врахування перебігу I триместру даної вагітності – загроза переривання, анемія.

Оцінка рівня регуляції вегетативної нервової системи за показниками варіабельності серцевого ритму дозволяє оцінити адаптаційні можливості організму жінки та використовувати їх як прогностичні маркери страждання плода [103].

Висока прогностична значимість у інтегрального показника активності регуляторних систем ПАРС = 6–7 балів – стан вираженої напруги регуляторних систем, зрив адаптації ПАРС = 8–10 балів. Сумарна активність СНС (ІН, Баєвський Р.М.) – гіперсимпатикотонія або різке її зниження. Коефіцієнт вегетативної реактивності більше 1,7 або менше 1,0.

Діагностичні заходи оцінки стану плода та виявлення його дистресу полягають в наступному. Кардіотографія та УЗД з доплерометрією плода залишаються основними методами діагностики порушень стану плода.

За даними кардіотокографії при дистресі плода у жінок з ПВ в анамнезі відмічається достовірне зниження БЧСС та амплітуди миттєвих осциляцій плода, зменшення кількості, амплітуди та загальної довжини акцелерацій при збільшенні, тривалості та глибини децелерацій, подовженні ділянок монотонного ритму (у окремих випадках до 100% кривої). Зменшується амплітуда миттєвих осциляцій, при цьому у найтяжчих випадках на кардіотокограмі реєструвались так звані «німі» або «термінальні» типи кривих зі значно зниженою амплітудою до 1-2 уд./хв. і низькою частотою миттєвих осциляцій, що вважають абсолютною ознакою страждання плода.

Перспективним методом оцінки стану плода є проведення автоматичного аналізу кардіотокограми за критеріями Dawes/Redman з розрахунком показника STV, який дозволяє не тільки діагностувати гіпоксію плода (при значенні STV менше 4,0), а і оцінити її тяжкість (STV в проміжку від 3,0 до

3,49 – виражені ознаки гіпоксії плода, від 2,5-2,99 – важкий ступінь гіпоксії, менше 2,5 – значна загроза антенатальної загибелі плода).

Оцінка реактивності серцево-судинної системи плода проводиться при антенатальному кардіотокографічному дослідженні за допомогою нестресового тесту (НСТ) – реакція серцево-судинної системи плода на його рухи. Ареактивний НСТ при дистресі плода спостерігається у 87,5% пацієнток.

Вважається, що найбільш повне уявлення про стан плода можна отримати шляхом визначення біофізичного профілю плода на основі оцінки даних нестресової антенатальної кардіотокографії, результатів ехографічного визначення тону, дихальної і рухової активності плода, об'єму амніотичної рідини. При фізіологічному розвитку плода першим з'являється тону, потім – рухи плода, і, зрештою, дихальні рухи. При гіпоксії плода ці ознаки порушуються у зворотному порядку: спочатку зменшуються дихальні рухи, потім рухи кінцівок і, в останню чергу, тону плода. У жінок з перинатальними втратами в анамнезі та дистресом плода сумарна оцінка БПП при, в середньому, менше 5 балів.

Крім традиційних методик додатково застосовується проба М.Ю. Гаускнехт, що дозволяє оцінити стійкість плода до внутрішньоутробної гіпоксії та визначення прогнозу пологів [166, 194]. Низька стійкість плода до гіпоксії (результат проби Гаускнехт менше 15 с) свідчить про можливість асфіксії новонародженого і гіпоксичного пошкодження кори головного мозку в пологах з імовірністю, що перевищує середнє популяційне значення в 4,34 рази [166]. У всіх вагітних з дистресом плода результати проби Гаускнехт були менші 15 с, а у найтяжчих випадках навіть опускались до 5–7 с (в середньому, $8,1 \pm 1,3$ с).

За даними доплерографії у вагітних при дистресі плода відмічають суттєві порушення матково-плацентарно-плодової гемодинаміки. Особливо небезпечними є порушення кровообігу мозкових артерій плода, динаміка змін яких (спочатку зниження і підвищення при поглибленні гіпоксії) вказує на прогресуючий дистрес плода і навіть термінальні стани у деяких жінок.

Зниження церебро-плацентарного відношення ЦПВ у жінок з дистресом плода є прогностично несприятливою ознакою, особливо, при зниженні менше 1.

Критичні порушення кровотоку (виявлення нульового і ретроградного кровотоку в артеріях пуповини плода) є показанням до дострокового розродження після 30 тижнів вагітності.

Моніторинг серцевої діяльності плода значно розширює можливості ante- та інтранатальної діагностики його стану [145]. Кардіоінтервалографія є ефективним (а на думку Сидорової І.С., 1998, навіть «ідеальним») скринінг-методом, який може бути використаний для оцінки стану плода. Відмічається, що динаміка зміни показників КІГ плода випереджає дані клінічних та лабораторних методів дослідження.

За результатами КІГ плода у жінок з ПВ в анамнезі стан регуляції ВНС плода характеризується підвищенням активності центрального контуру регуляції, активацією СНС з тенденцією до гіперсимпатикотонії, схильністю до тахікардії, що, в цілому, можна оцінити як напруження адаптаційних систем. При цьому виявляється у частини пацієток (10,0%) гіпернапруження регуляторних систем плода, яке переходить у стадію виснаження і зриву адаптації, що проявляється різким зниженням активації СНС плода, брадикардією, енергодефіцитним станом.

Саме такі показники є найбільш прогностично та діагностично несприятливими щодо перинатальних втрат, у 90,0% пацієток даної категорії розвивається дистрес плода.

Порівняння результатів кардіотокографії та доплерометрії з даними КІГ плода вагітних з ПВ в анамнезі показало, що результати КІГ плода після 32 тижнів вагітності можуть бути діагностичними маркерами його дистресу.

З урахуванням встановлених механізмів розвитку дистресу плода у вагітних з перинатальними втратами в анамнезі профілактика цього ускладнення має бути спрямована на:

- покращення нейровегетативної адаптації;
- збалансування гормонадаптації;

- покращення стресадаптивності (зменшення тривожності, вираженості проявів депресії, усунення порушень сну, покращення загального психоемоційного стану);
- покращення материнсько-плацентарно-плодової гемодинаміки, профілактика плацентарної недостатності.

Пропонований лікувально-профілактичний комплекс для уникнення поліпрагмазії та потенційного ризику ятрогенних впливів має бути диференційованим та індивідуалізованим відносно виявлених змін, що можуть бути пусковими механізмами розвитку дистресу плода у конкретної пацієнтки.

Отже, ми пропонуємо проводити лікувально-профілактичні заходи у жінок з ПВ в анамнезі у два етапи:

I етап – прекоцепційна підготовка;

II етап – ведення вагітності з акцентом профілактики на I триместрі вагітності залежно від ступеня ризику.

З урахуванням основних механізмів розвитку дистресу та рекомендацій доказової медицини нами рекомендований наступний лікувально-профілактичний комплекс заходів з медикаментозною підтримкою.

Обов'язковим є психологічний супровід жінок з ПВ в анамнезі, починаючи з етапу планування вагітності, завданнями якого є зниження тривожності, нівелювання переживань, пов'язаних з негативним досвідом минулих вагітностей, корекція неадекватного ставлення до вагітності (формування готовності до материнства, оптимізація психологічного компонента гестаційної домінанти), усунення проявів депресії, підтримка психоемоційної рівноваги на весь період вагітності та пологів.

Враховуючи встановлені нами суттєві порушення нейровегетативної регуляції, підвищену або знижену тривожність, наявність депресивних станів, до комплексу медико-профілактичних заходів включені психотерапевтичні методики (музикотерапія та кататимно-імагінативна психотерапія) [227], які у прекоцепційному періоді доповнюються медикаментозною терапією седативними фітопрепаратами, а у тяжких випадках при виражених тривожно-

депресивних порушеннях – психіатром призначаються небензодіазепінові анксіолітики нового покоління.

Позитивний ефект прослуховування музики для покращення психо-емоційного стану відомий дуже давно. Німецьким композитором Р. Hubner у 1988 році запропонований новий метод музикотерапії – резонансна музикотерапія, що поєднує в собі терапевтичні ефекти біорезонансного впливу і класичної музикотерапії і має виражений антистресовий вплив [263, 280, 325]. Музикотерапія може ефективно доповнювати і посилювати дію традиційної терапії. Перевагою методу є його повна безпечність та можливість використання пацієнткою самостійно після отримання рекомендацій лікаря. Курс лікування 10 діб з 2-3-разовим прослуховуванням (40-70 хвилин) щодня.

Кататимно-імагінативна психотерапія (символдрама, кататимне переживання образів, «сновидіння наяву») – це метод глибинно-психологічно орієнтованої психотерапії, висока ефективність якої доведена клінічно при лікуванні неврозів і психосоматичних захворювань за короткі терміни.

Метод розроблений німецьким психотерапевтом Ханскарлом Льюйнером (Leuner H.), який наприкінці 40-х років минулого сторіччя почав свою експериментальну роботу на базі психіатричної клініки Марбурзького університету. Метод поширений в більшості країн Європи, Північній і Південній Америці, деяких країнах Азії, офіційно визнаний системою медичного страхування низки Європейських країн.

Методика символдрами системно опрацьована і технічно організована, має фундаментальну теоретичну базу. Методика символдрами полягає в наступному. Пацієнтка, що лежить із закритими очима в зручному положенні вводиться у розслаблений стан за допомогою техніки, близької до ауто-тренінгу за Й.Х. Шульцом (навіювання стану спокою, розслабленості, тепла, важкості й приємної втоми послідовно в ділянках тіла). Після цього пацієнтці пропонують уявити образи на задану психотерапевтом тему (стандартні мотиви). Уявляючи образ, пацієнтка озвучує свої відчуття лікарю, який направляє протікання образів у відповідності до обраної стратегії лікування.

Тривалість уявлення образів становить близько 20 хвилин. Курс психотерапії складає 8-15 сеансів. Як правило, покращення психологічного стану відчувається уже після перших сеансів.

Як основні мотиви символдрами застосовують: луг, як початковий образ кожного психотерапевтичного сеансу; підйом угору до вершини, з якої оглядається панорама ландшафту; проходження вздовж струмка вгору або вниз за течією; огляд будинку; споглядання узлісся в очікуванні істоти, що вийде з темряви. Вважають, що певні мотиви ефективні при окремих патологічних станах.

Згідно даних досліджень, у жінок ефективними є образи символдрами, що підвищують резервні сили, сприяють адаптації. Це образи основного ступеня символдрами (луг, струмок, квітка, будівництво будинку). Ці мотиви дозволяють трансформувати підсвідомі страхи пацієнтки стосовно перебігу і наслідків вагітності, формують відчуття гармонії, врівноваженості, підготовленість труднощів, підвищують особисту стійкість, оптимізм, знижують тривожність, покращують самопочуття.

Психотерапевтична корекція полягала, насамперед, у визначенні структури внутрішньої картини та її подальшої корекції з метою переконання вагітних щодо відсутності у них небезпечних соматичних захворювань. Також були застосовані раціональна психотерапія; короткострокова динамічна терапія; релаксаційні методи; біологічний зворотний зв'язок; виявлення можливих психологічних причин і джерел симптомів, дезактуалізація психотравмуючої ситуації; сімейна терапія; аутотренінг тощо.

Нашими дослідженнями встановлено, що прояви депресії різного ступеня тяжкості визначаються у 37,5% вагітних з перинатальними втратами в анамнезі з дистресом плода (проти 9,0% у жінок з фізіологічною вагітністю з необтяженим акушерським анамнезом), причому середнього рівня депресія відмічена у 10,4 та 2,0% відповідно, високий рівень відмічався лише у 4,2% вагітних з ПВ та дистресом плода.

Серед психотропних засобів лікування депресивно–тривожних розладів провідне належить транквілізаторам – похідним бензодіазепіну з широким спектром дії: анксиолітична, седативна, снодійна, вегетонормалізуюча, міорелаксуюча, протисудомна [215]. Застосування бензодіазепінів може викликати низку побічних ефектів: сонливість; загальмованість, млявість, фізичну слабкість; когнітивні порушення; запаморочення; порушення координації, толерантність, залежність (після тривалого застосування); синдром відміни; тератогенні впливи; несприятливі взаємодії з іншими препаратами; тощо. Як альтернатива пропонуються анксиолітики нового покоління небензодіазепінового походження, які при збереженні протитривожного ефекту, більш безпечні, забезпечують кращу схильність пацієнтів до лікування, ефективні в усуненні всіх тривожно-невротично-депресивних проявів, зручні в застосуванні, економічно доступні [215]. Дані препарати призначаються у тяжких випадках, лише на прекоцепційному етапі, виключно психіатром.

Пацієнткам з вираженими порушеннями сну, в першу чергу, рекомендовано дотримання гігієни сну, яка передбачає оптимізацію умов проживання і поведінки (комфортні умови у приміщенні для сну; обмеження фізичних та розумово-психічних навантажень перед сном (зокрема, перегляд телепередач та користування електронними гаджетами), за можливості, прогулянки на свіжому повітрі за кілька годин до сну, відмова від вживання стимулюючих речовин і продуктів, дотримання розпорядку дня – прокидання та засинання в один і той же час, не перебувати у ліжку, коли не спиш.

При лікуванні хронічної інсомнії або визначеній лабораторно гіпомелатоніемії може бути рекомендовано застосовування препаратів мелатоніну, які володіють легким снодійним і вираженим регулюючим впливом на циркадні ритми (хронобіотичний ефект).

Мелатонін позитивно впливає не тільки на сон, й володіє антиоксидантною, седативною і адаптогенною дією. Зокрема, відомо про його позитивний вплив на стан жіночого репродуктивного здоров'я як гормону-адаптагену, його призначення нормалізує рівні естрадіолу, пролактину і про-

гестерону, зменшує коливання тестостерону, покращує самопочуття та якість життя жінки [330].

Основна дія мелатоніну як гормону шишкоподібної залози спрямована на гальмування секреції гонадотропінів, також відбувається гальмування секреції інших гормонів аденогіпофізу, підвищення в середньому мозку і гіпоталамусі концентрації гамма-аміномасляної кислоти і серотоніну.

Антиоксидантні властивості мелатоніну обумовлюють мембраностабілізуючу дію, нормалізується резистентність до пошкоджень та проникність судинної стінки, покращується мікроциркуляція. Мелатонін знижує артеріальний тиск і частоту серцевих скорочень при психоемоційному навантаженні [326].

В основі патогенезу дистресу плода, який багато авторів відносять до, так званих, «великих акушерських синдромів» лежить плацентарна дисфункція, що асоціюється з порушеннями гестаційної гормональної адаптації. Тому пацієнткам з перинатальними втратами в анамнезі та високим ризиком дистресу плода може бути рекомендовано застосування прогестагенів з ранніх термінів вагітності. Так, автори [337] встановили, що прийом дідрогестерону, розпочатий до 14 тижнів, достовірно знижував як частоту прееклампії, так і дистресу плода. Окрім того, застосування прогестагенів доцільне для профілактики та лікування загрози переривання вагітності та передчасних пологів, що також важливо у даній категорії пацієнток, враховуючи обтяжений акушерський анамнез.

Дистрес плода по своїй суті – це найтяжчий клінічний прояв порушень материнсько-плацентарно-плодової гемодинаміки, що обґрунтовує призначення для його профілактики ангіопротекторів. Доказова медицина сьогоднішнього дня вважає єдиним ефективним препаратом профілактики плацентарної дисфункції ацетилсаліцилову кислоту (аспірин) при використанні з ранніх термінів вагітності. Аспірин пригнічує агрегацію тромбоцитів, перешкоджає утворенню тромбів, покращує плинність крові і попереджає спазм дрібних судин (покращення мікроциркуляції).

Рекомендована комбінація аспірину з дипіридамолом, що має синергічний ефект завдяки різним механізмам дії: якщо аспірин пригнічує лише агрегацію тромбоцитів, то дипіридамолом гальмує їх активацію і адгезію, що, в свою чергу, покращує мікроциркуляцію, плацентарний кровообіг, зменшує гіпоксію плода. Дипіридамолом також володіє вазодилатуючими, антиоксидантними і, навіть, нейропротекторними та антистресорними ефектами [132].

Останнім часом надзвичайно активно обговорюється роль вітаміну D, який завдяки його регулюючим властивостям відносять до гормонів. Значна кількість досліджень довела позитивний вплив вітаміну на жіночу репродуктивну сферу взагалі та перебіг вагітності і розвиток плода, зокрема. З іншого боку, більше 50% населення планети страждає на недостатність або дефіцит вітаміну, серед вагітних та новонароджених спостерігається ще більше поширення цих станів. Дослідженнями показано прямий зв'язок дефіциту вітаміну D з несприятливими акушерськими і перинатальними наслідками, серед яких не тільки порушення формування скелету, а і прееклампсія, гестаційний діабет, затримка росту та дистрес плода, загроза викидня та передчасних пологів [240, 246]. Отже, враховуючи дефіцит вітаміну, виявлений нами у 37,5% жінок з ПВ в анамнезі та з дистресом плода, рекомендовано застосування його препаратів на етапі прекоцепційної підготовки та з ранніх термінів вагітності.

За даними різних дослідників, частота дефіциту магнію в популяції становить від 14,5% до 46% і суттєво підвищується при різноманітних патологічних станах організму, наприклад, при серцево-судинних захворюваннях – до 90% [221, 254]. Суттєво вищий рівень дефіциту магнію спостерігається у вагітних, що підтверджено багатоцентровими дослідженнями [133, 231, 313], згідно яких його частота склала 81,2%.

Магній відіграє величезну роль в життєво важливих процесах організму людини, після кальцію, натрію і калію замикає першу четвірку мінералів в організмі, а за вмістом в клітині посідає друге місце після калію. За участю магнію протікає більш трьох сотень ферментативних реакцій, він бере активну

участь в процесах, пов'язаних з утилізацією енергії, зокрема, з розщепленням глюкози і видаленням з організму відпрацьованих шлаків і токсинів. Показано, що окремі вітаміни (В1, В6, С) повноцінно засвоюються лише в його присутності.

При дефіциті магнію спостерігаються наступні порушення в органах і системах організму та їх клінічні прояви [75, 313]: підвищення нервової збудливості м'язової клітини (судоми кінцівок), підвищення збудливості кардіоміоцитів (порушення серцевого ритму: тахікардія, екстрасистолія), підвищення збудливості клітин гладкої мускулатури судин (перепади артеріального тиску, головний біль, стомлюваність, апатія, підвищення ризику бронхоспастичних станів), порушення балансу нейропептидів (дратівливість, тривожність, напади страху, плаксивість, іноді, депресія), порушення кровообігу в судинах мозку (головний біль, запаморочення), пошкодження нейронів (порушення пам'яті, здатності до концентрації уваги), порушення циркадних процесів синтезу мелатоніну і процесів збудження і гальмування в нервовій системі (інсомнія, сонливість в денний час, нічні кошмари, розбитість вранці), порушення процесів виробництва і споживання енергії (м'язова слабкість, нервове виснаження, синдром хронічної втоми).

Магній є природним антагоністом кальцію і регулятором судинного тону, артеріального тиску та периферичного кровообігу. Дефіцит магнію підвищує ризик артеріальних і венозних тромбозів [133, 254]. Крім того, низький рівень вітаміну В6 (синергіста магнію) є фактором ризику венозних тромбоемболій.

Магній служить природним антистресовим фактором, гальмує розвиток процесів збудження в центральній нервовій системі, знижує чутливість організму до зовнішніх впливів за рахунок зменшення вивільнення адренкортико-тропного гормону і синтезу кортизолу та адреналіну за рахунок пригнічення стимуляції гіпокампом.

Підвищена потреба в магнії під час вагітності обумовлена його збільшеними витратами, спрямованими на розвиток та зростання плода, а також

внаслідок посиленого виділення нирками. Недостатність магнію в крові сприяє різноманітним акушерським та перинатальним ускладненням: невиношуванню вагітності, прееклампсії, плацентарній дисфункції, затримці росту та гіпоксії плода [266], розвиток або мінімізацію проявів яких може забезпечити своєчасне усунення дефіциту магнію.

Для довготривалої профілактики і лікування дефіциту магнію зручними є лікарські форми для прийому всередину. Препарати, що містять магній, необхідно поєднувати з піридоксином (вітамін В6), оскільки вони мають синергічну дію і разом краще засвоюються, а частота дефіциту вітаміну В6 аналогічна дефіциту магнію. Вітамін В6 регулює процеси гальмування в нервовій системі, а отже, зменшує дратівливість і агресивність. Дефіцит вітаміну В6 проявляється симптомами дисфункції нервової системи, такими як нервозність, депресія, периферична нейропатія та судоми, спазми в м'язах ніг.

Досить велика кількість досліджень демонструє позитивні ефекти застосування препаратів магнію під час вагітності, знижуючи частоту акушерських і перинатальних ускладнень і навіть мертвонародження.

Застосування рекомендовано лікувально-профілактичного комплексу на преконцепційному етапі включало (рис. 10.1) проведення необхідних діагностичних заходів (оцінка анамнезу та медико-соціального статусу, психоемоційного стану жінки, стану нейровегетативної регуляції та гормональної адаптації, залежно від виявлених порушень та їх ступеня тяжкості застосовувалась диференційована преконцепційна профілактика дистресу плода при майбутній вагітності (психотерапія після консультування психолога, корекція способу життя, седативна фітотерапія, за необхідності анксиолітики, призначення препаратів мелатоніну та вітаміну D в необхідних дозах. Результатом застосування даної схеми є створення оптимальних умов для настання вагітності.

Для оцінки ефективності застосування лікувально-профілактичного комплексу на I (преконцепційному) етапі ми відібрали 40 жінок з перинатальними втратами в анамнезі, які звернулись до жіночої консультації з метою планування вагітності.

**Схема преконцепційної профілактики
дистресу плода у жінок з перинатальними
втратами в анамнезі**

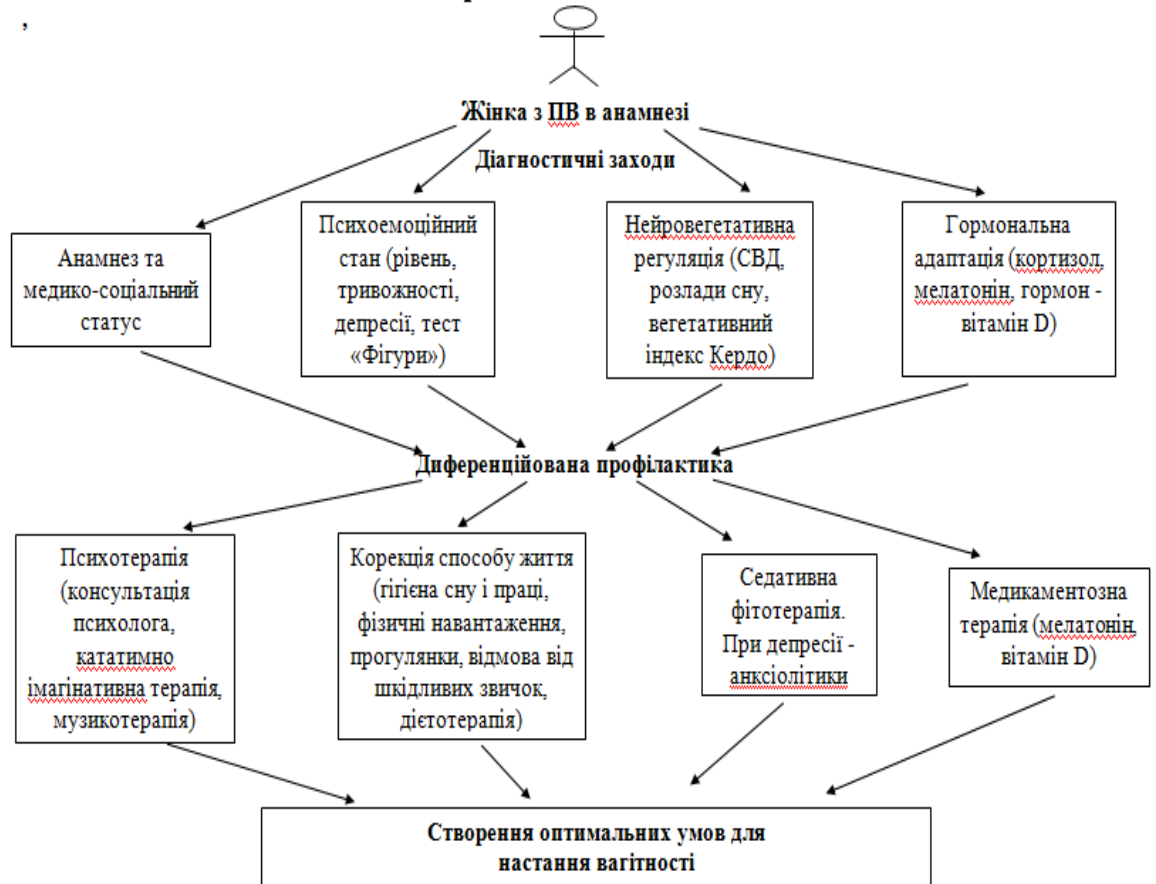


Рисунок 10.1 – Схема преконцепційної профілактики дистресу плода у жінок з перинатальними втратами в анамнезі.

Жінки були поділені на дві групи методом рандомізації: I група (основна) – 20 жінок, які пройшли рекомендований комплекс заходів, II (порівняння) – 20 жінок, які отримали загальні рекомендації по здоровому способу життя. Жінки обох груп були порівнювані за віком та іншими медико-соціальними характеристиками. В дослідження не включали пацієток з тяжкою екстрагенітальною патологією, запальними захворюваннями в стадії загострення.

Проведене консультування психолога та відповідні лікувально-профілактичні заходи (корекція способу життя, психо- та музикотерапія, при необхідності, седативна терапія, при порушеннях сну – мелатонін, вітамінотерапія)

дозволили суттєво покращити психоемоційний стан та нейровегетативну регуляцію жінок основної групи (табл. 10.1).

Таблиця 10.1

Стан нейровегетативної регуляції вагітних з ПВ в анамнезі після проведення рекомендованої прегравідарної підготовки

Показник	Основна група, n=20		Група порівняння, n=20	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Сумарна оцінка за опитувальником О.М. Вейна > 40 балів	8	40,0*	15	75,0
Гіперсимпатикотонія за індексом Кердо	9	45,0*	15	75,0
Розлади сну (Вейн А.М., 1998)	7	35,0*	13	65,0
Високий рівень тривожності	6	30,0	10	50,0
Рівень депресії (шкала Е. Бека) > 4 балів	4	20,0	7	35,0
Тривожно-амбівалентне ставлення до вагітності (тест «Фігури»)	6	30,0*	13	65,0
Гіперсимпатикотонія (сумарна активність СНС, Баєвський Р.М., 2009)	6	30,0*	12	60,0
ПАРС 8 балів і вище	2	10,0*	7	35,0

Примітка. * – різниця достовірна відносно показника жінок групи порівняння ($p < 0,05$).

Проведене при настанні вагітності анкетування жінок обох груп показало, що вагітні основної групи мали менш виражені симптоми СВД (сумарна оцінка за опитувальником О.М. Вейна > 40 балів отримана у 40,0% вагітних проти 75,0% у групі порівняння, $p < 0,05$), суттєво знизилась частота гіперсимпатикотонії за індексом Кердо (45,0% проти 75,0%, $p < 0,05$), розладів сну (35,0% проти 60,0%, $p < 0,05$) та тривожно-амбівалентного ставлення до вагітності (30,0% проти 65,0% відповідно, $p < 0,05$), у 1,75 рази зменшилась частота проявів депресії.

Оцінка стану регуляції ВНС за допомогою кардіоінтервалографії також виявили його суттєве покращення: у 2 рази знизилась частота гіперсимпа-

тикотонії (30,0% проти 60,0% у групі порівняння, $p<0,05$), більш, ніж у 3 – несприятлива оцінка ПАРС (10,0% проти 35,0% відповідно, $p<0,05$).

Формування та розвиток вагітності на більш сприятливому психо-емоційному та нейровегетативному тлі дозволило більш, ніж у 3 рази знизити частоту дистресу плода у вагітних основної групи (табл. 10.2): до 10,0% проти 35,0% у пацієток групи порівняння ($p<0,05$), що було обумовлено зниженням частоти плацентарної дисфункції до 25,0% проти 75,0% відповідно. У 4 рази знизилась частота прееклампсії, більш, ніж у 2 рази – загрози переривання, передчасних пологів та кесаревого розтину, більш, ніж у 3 рази – ЗРП (10,0% проти 35,0%, $p<0,05$). Прояви дистресу плода в пологах знизились у 3 рази.

Таблиця 10.2

Перебіг вагітності та пологів у жінок з ПВ в анамнезі після проведення рекомендованої прегравідарної підготовки

Показник	Основна група, n=20		Група порівняння, n=20	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Ранній гестоз	2	10,0	4	20,0
Дистрес плода	2	10,0*	7	35,0
Прееклампсія,	1	5,0	4	20,0
Загроза переривання вагітності	3	15,0	7	35,0
Загроза передчасних пологів	2	10,0	5	25,0
Плацентарна дисфункція	5	25,0*	15	75,0
ЗРП	2	10,0*	7	35,0
Анемія	3	15,0*	8	40,0
Передчасні пологи	2	10,0	5	25,0
Кесарів розтин	3	15,0	7	35,0
Дистрес плода в пологах	2	10,0	6	30,0

Примітка. * – різниця достовірна відносно показника жінок групи порівняння ($p<0,05$).

Такі позитивні зміни під час вагітності у жінок основної групи обумовили кращий стан дітей при народженні та необтяжений перебіг раннього неонатального періоду (табл. 10.3). Так, асфіксія при народженні відмічена лише у 2 (10,0%) дітей проти 5 (25,0%) у групі порівняння ($p<0,05$), дезадаптаційні синдроми – у 5 (25,0%) проти 11 (55,0%) новонароджених відповідно ($p<0,05$).

Таблиця 10.3

Особливості стану новонароджених жінок з ПВ в анамнезі після проведення рекомендованої прегравідарної підготовки

Показник	Основна група, n=20		Група порівняння, n=20	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Маса тіла < 2500 г	2	10,0	5	25,0
Асфіксія при народженні	2	10,0*	7	35,0
Дезадаптаційні синдроми	5	25,0*	11	55,0

Примітка. * – різниця достовірна відносно показника жінок групи порівняння ($p<0,05$).

Отже, застосування рекомендованого комплексу медико-профілактичних заходів у прегравідарному періоді створило кращі умови для настання і розвитку вагітності у жінок з ПВ в анамнезі, про що свідчить покращення їх психоемоційного стану та нейровегетативної регуляції, зниження частоти дистресу плода (до 10,0% проти 35,0%, $p<0,05$) та інших ускладнень вагітності та пологів, а також покращення стану новонароджених.

Для перевірки ефективності II етапу комплексу лікувально-профілактичних заходів обстежені 120 вагітних з перинатальними втратами в анамнезі. Залежно від вибору лікувальної тактики і медикаментозної терапії вагітні методом рандомізації розподілені на дві групи: вагітним основної групи (n=60) призначали запропонований лікувальний комплекс. Групу порівняння склали 60 вагітних, що отримували симптоматичну медикаментозну терапію. Групи пацієнток були співставними.

II етап лікувально-профілактичного комплексу для попередження розвитку дистресу плода у вагітних з ПВ в анамнезі (рис. 10.2) включав проведення

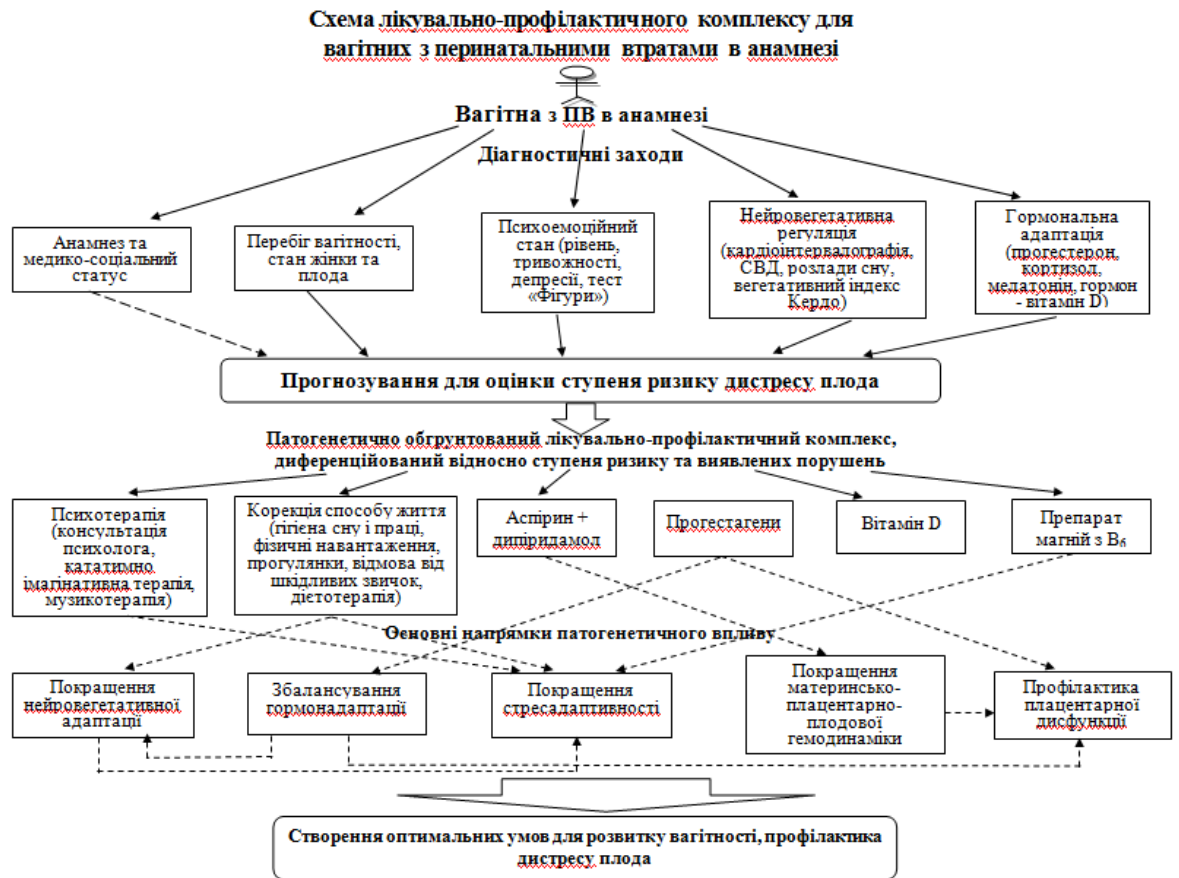


Рисунок 10.2 – Схема лікувально-профілактичного комплексу для вагітних з перинатальними втратами в анамнезі.

діагностичних обстежень, алгоритм прогнозування та диференційований відносно виявлених порушень терапевтичний комплекс з включенням наступних препаратів:

1 – аспірин як доведений засіб профілактики плацентарної дисфункції та дистресу плода, як її клінічного прояву. Початок лікування у 12-14 тижнів вагітності (при відсутності ознак кровотечі при загрозі переривання) до 32 тижнів 75 мг один раз на добу;

2 – дипіридамо́л 75 мг на добу 4 тижні (при діагностуванні фето-плацентарної недостатності рекомендується повторний курс на початку III триместру вагітності);

3 – при виявленні порушення гормональної функції плаценти – прогес-

тагени (дідрогестерон по 10 мг 2 рази на добу до 20 тижнів вагітності з подальшим поступовим зниженням дози);

4 – вітамін D 400 МО протягом одного місяця (при вираженому дефіциті дозу та тривалість прийому переглядають у бік підвищення);

5 – при підвищеному ризику (порушення психоемоційного фону та нейровегетативної регуляції) комбінація солей магнію (100 мг магнію) та піридоксину гідрохлориду (вітаміну В₆) 10 мг 2 рази на добу по 2 таблетки під час їди протягом одного місяця.

Комплекс патогенетично спрямованих лікувально-профілактичних заходів дозволив покращити психоемоційний стан та нейровегетативну регуляцію вагітних основної групи (табл. 10.4).

Таблиця 10.4

Стан нейровегетативної регуляції вагітних з ПВ в анамнезі в динаміці застосування лікувально-профілактичного комплексу

Показник	Основна група, n=60				Група порівняння, n=60			
	До лікування		В динаміці лікування		До лікування		В динаміці лікування	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Сумарна оцінка за О.М. Вейном > 40 б.	38	63,3	21	35,0* [^]	42	70,0	46	76,7
Гіперсимпатикотонія за індексом Кердо	31	51,7	17	28,3* [^]	30	50,0	35	58,3
Суттєві розлади сну (А.М. Вейн, 1998)	19	31,7	7	11,7* [^]	17	28,3	15	25,0
Високий рівень тривожності	26	43,3	13	21,7* [^]	29	48,3	31	51,7
Рівень депресії (шкала Е. Бека) > 4 б.	13	21,7	7	11,7	15	25,0	13	21,7
Тривожно-амбівалентне ставлення до вагітності	35	58,3	14	23,3* [^]	36	60,0	38	63,3

Примітки:

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

Хоча стан більшості жінок і відповідав синдрому вегетативної дисфункції, характерному для вагітності, загальна оцінка симптомів СВД за опитувальником О.М. Вейна знизилась: частка жінок з оцінкою вище 40 балів зменшилась майже в 2 рази – з 63,3% до початку лікування до 35,0% ($p < 0,05$), тоді як серед жінок групи порівняння відповідна доля навіть дещо зростає. Розрахунок індексу Кердо показав, що до лікування стан половини жінок обох груп оцінювався як гіперсимпатикотонія, що вказує на напруження вегетативної регуляції, після проведених заходів у основній групі такий стан відмічався менш, ніж у третини пацієток (28,3% проти 51,7% до лікування, $p < 0,05$). Збалансування режиму дня, психотерапія та покращення загального стану дозволили підвищити якість сну: частота його суттєвих розладів знизилась втричі з 31,7% до 11,7% ($p < 0,05$).

До проведення рекомендованих заходів більше 40% жінок з ПВ в анамнезі відмічали високий рівень тривожності, в динаміці лікування тривожність знижувалась і в основній групі високий рівень відмічено лише у 21,7% вагітних, тоді як у групі порівняння таких була половина (51,7%, $p < 0,05$). Частота діагностування депресії різного ступеня (більше 4 балів за шкалою Е. Бека) знизилась в основній групі у 2 рази. Застосування проективної методики (тест «Фігури») показало позитивний вплив рекомендованої терапії на формування готовності до материнства у більшості вагітних основної групи: частка пацієток з тривожно-амбівалентним ставленням до вагітності зменшилась більш, ніж у 2 рази з 58,3% до 23,3% ($p < 0,05$). Тобто, у жінок основної групи подальший розвиток вагітності відбувався на більш сприятливому психоемоційному та нейровегетативному тлі, тоді як у жінок групи порівняння наявні розлади цієї сфери навіть дещо поглибились.

Відповідно, покращився у жінок основної групи і загальний рівень регуляції ВНС за даними оцінки варіабельності серцевого ритму методом кардіоінтервалографії (табл. 10.5). Так, знизилась підвищена до початку лікувально-профілактичних заходів активність центрального контуру регуляції, про що свідчить зростання медіани SDNN з 27 мс [6-49] до 52,5 мс [46-63]

($p < 0,05$). На зниження активності СНС вказує також зростання в динаміці лікування потужності низькочастотних коливань серцевого ритму LF та зниження амплітуди моди АМо. Відмічена тенденція до зростання високо-частотного спектрального компоненту HF та ширини еліпса скатерограми W свідчить про посилення парасимпатичної ланки ВНС. На ту ж тенденцію збалансування регуляції ВНС вказує достовірне збільшення індексу централізації ІС та зниження вегетативного показника ритму ВПР. Більш, ніж у 2 рази знизився індекс напруження ІН з 283,4 мс [210-392] до 125 мс [68-183] ($p < 0,05$), який також називають стрес-індексом, що відповідає зниженню рівня стресу внаслідок психотерапії та інших терапевтичних заходів.

Таблиця 10.5

Загальний рівень регуляції ВНС у жінок з ПВ в анамнезі в динаміці застосування лікувально-профілактичного комплексу

Показник	Основна група, n=60				Група порівняння, n=60			
	До лікування		В динаміці лікування		До лікування		В динаміці лікування	
	Med	LQ-UQ	Med	LQ-UQ	Med	LQ-UQ	Med	LQ-UQ
SDNN, мс	27	6-49	52,5 ^{^*}	46-63	30	8-51	28	8-50
LF, мс ²	562,3	348-755	893,2 [^]	625-1195	536,5	353-766	685,4	396-769
АМо, %	80,1	62-99	45 [*]	32-54	87,7	66-106	84,8	60-89
HF, мс ²	439,3	318-562	934,2 [*]	786-1036	447,5	321-583	516,1	358-345
W, мс	64,2	51-85	93,2	74-119	71,2	52-88	76,5	58-91
ІС	13,9	11,0-17,9	7,12 ^{*^}	4,24-8,08	14,35	12,3-19,3	12,84	10,7-18,3
ІВР	426,2	364-475	138 ^{*^}	100-198	452,3	342-511	395,2	312-466
ВПР	11	9-12	7 ^{*^}	5-9	10	8-12	11	9-12
ІН (SI)	283,4	210-392	125 ^{*^}	68-183	301,4	236-405	291,2	239-410

Примітки:

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

Інтегральні показники кардіоінтервалографії вагітних з ПВ в анамнезі в динаміці застосування рекомендованого лікувально-профілактичного комплексу також вказують на нормалізацію порушеного до лікування в бік гіперсимпатикотонії балансу нейровегетативної регуляції (табл. 10.6).

Таблиця 10.6

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

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

Примітки:

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

Достовірно зменшилась частка жінок основної групи з гіперсимпатикотонією за показником ІН (з 60,0% до 23,3%, $p < 0,05$) та тахікардією. Якщо до лікування більш, ніж у половини вагітних з ПВ в анамнезі відмічалась різко знижена активність вазомоторного та підкіркового серцево–судинних центрів, то після курсу проведеної терапії такі показники зберігались лише у третини пацієнток.

Як показано нами раніше (розділи 5 та 9), надзвичайно важливу прогностичну цінність щодо розвитку дистресу плода у жінок з ПВ в анамнезі має інтегральний показник активності регуляторних систем ПАРС, оцінка якого в 8–10 балів вказувала на небезпечний стан зриву адаптації (червона зона) у 21,7% пацієток до лікування, в динаміці терапії цей відсоток знизився у 3 рази (до 6,7%, $p < 0,05$). До лікування при загальній тенденції до гіперсимпатикотонії у 3–5% жінок з ПВ в анамнезі спостерігалось різке зниження активності СНС, зрив адаптації та енергодефіцит (ІН < 30 , ПАРС=9, КВР < 1), що є особливо небезпечним станом. Рекомендовані заходи дозволили покращити стан 2 таких вагітних в основній групі, у небезпечній зоні лишилась лише одна жінка (1,7%). У групі порівняння в динаміці вагітності стан 3 пацієток погіршився, відповідна частка зросла з 3,3% до 8,3%, що в 4 рази перевищує показник основної групи ($p < 0,05$).

Отже проведені лікувально-профілактичні заходи сприяють збалансуванню регуляції ВНС, що значно покращує прогноз щодо розвитку дистресу плода.

У регулюванні реакції організму на стрес та формуванні загального адаптаційного синдрому ключову роль відіграють стрес-регулюючі гормони гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової та симпато-адреналової системи. Інші ланки ендокринної регуляції, зокрема, гіпоталамо-гіпофізарно-гонадна система (статеві гормони), епіфіз (мелатонін) та D-гормон (вітамін D) мають функцію стрес-адаптації. Нами показана важлива роль порушення синтезу стрес-регулюючих гормонів у виникненні дистресу плода при ПВ в анамнезі матері, тому для його профілактики вважали необхідним проводити заходи для усунення таких порушень.

До застосування рекомендованої терапії у вагітних обох досліджених груп відмічалось підвищення рівня кортизолу та катехоламінів, незбалансованість САС (табл. 10.7). Оцінка ефективності терапії показала, що у III триместрі вагітності у результаті проведення патогенетично спрямованої профілактики і лікування рівень кортизолу пацієток основної групи став досто-

вірно нижчим відносно показника вагітних групи порівняння ($47,5 \pm 1,8$ мкг/дл проти $60,1 \pm 2,0$ мкг/дл, $p < 0,05$). Така ж тенденція відмічена і щодо показників адреналіну, норадреналіну та дофаміну. Достовірно знизилась і співвідношення гормонів А/Н та Н/Д, що відповідає зменшенню напруженості біосинтезу катехоламінів і покращенню умов розвитку та життєдіяльності плода у вагітних основної групи. У жінок групи порівняння рівень відповідних гормонів вказував на наявність стресу з переважанням симпатичного компоненту САС та підвищеним рівнем кортизолу.

Таблиця 10.7

Результати досліджень кортизолу і показників САС вагітних з ПВ в анамнезі в динаміці проведеної терапії

Показник	Основна група, n=60		Група порівняння, n=60	
	До лікування	У III триместрі	До лікування	У III триместрі
Кортизол, мкг/д	$28,3 \pm 3,6$	$(47,5 \pm 1,8)^*$	$27,9 \pm 3,5$	$60,1 \pm 2,0$
Адреналін, мкг/д	$24,8 \pm 4,2$	$(20,7 \pm 3,1)^*$	$25,1 \pm 4,8$	$37,5 \pm 2,7$
Норадреналін, мкг/д	$71,6 \pm 5,5$	$(68,8 \pm 6,3)^*$	$74,3 \pm 3,2$	$96,4 \pm 6,7$
Дофамін, мкг/д	$409,2 \pm 28,4$	$(329,8 \pm 15,3)^*$	$415,7 \pm 31,3$	$387,2 \pm 18,9$
А/Н	$0,291,6 \pm 0,011$	$(0,309 \pm 0,015)^*$	$0,283 \pm 0,009$	$0,418 \pm 0,023$
Н/Д	$0,190 \pm 0,009$	$(0,197 \pm 0,006)^*$	$0,194 \pm 0,015$	$0,235 \pm 0,006$

Примітки:

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

У I триместрі вагітності у вагітних з ПВ в анамнезі відмічені порушення гормональної ланки системи мати-плацента-плід (табл. 10.8), які є підґрунтям для формування акушерської та перинатальної патології. Оцінка стану цієї ланки ФПК у III триместрі вагітності показала, що в основній групі рівні в крові плацентарного лактогену, прогестерону та естрадіолу достовірно вищі відносно відповідних показників групи порівняння

Таблиця 10.8

Стан гормональної ланки системи мати-плацента-плід у вагітних з ПВ
в анамнезі в динаміці проведеної терапії

Показник	Основна група, n=60		Група порівняння, n=60	
	До лікування	У III три-мєстрі	До лікування	У III три-мєстрі
Плацентарний лактоген, мг/л	0,39± 0,06	(7,2± 1,11)*	0,42± 0,07	3,6± 0,08
Прогестерон, нг/мл	43,4± 3,8	(164,7± 8,1)*	40,6± 4,1	116,3± 9,5
Естрадіол, нг/л	177,3± 21,6	(1365,2±34,8)*	182,4± 26,5	923,15± 37,7

Примітки:

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

В останні роки доведена важлива роль мелатоніну та вітаміну-гормону D як у регуляції адаптації, так і у розвитку гестаційного процесу. У I тримєстрі вагітності відмічалась відносна гіпомелатоніємія та зниження вітаміну D у жінок обох груп дослідження (табл. 10.9). Після проведеної патогенетичної терапії рівень обох показників достовірно підвищився і склав: для мелатоніну – $36,4 \pm 2,4$ пг/мл проти $18,3 \pm 2,0$ пг/мл у жінок групи порівняння ($p < 0,05$), для вітаміну D $33,7 \pm 3,1$ нг/мл проти $19,6 \pm 2,4$ нг/мл відповідно ($p < 0,05$).

Таблиця 10.9

Результати дослідження рівня гормонів–регуляції адаптації (мелатонін, вітамін-гормон D) у жінок з ПВ в анамнезі в динаміці проведеної терапії

Показник	Основна група, n=60		Група порівняння, n=60	
	До лікування	У III три-мєстрі	До лікування	У III три-мєстрі
Мелатонін, пг/мл	(15,8±2,0)	(36,4±2,4)* ^	(20,1±2,4)	(18,3±2,0)
Вітамін D, нг/мл	(18,3±3,6)	(33,7±3,1)* ^	(17,5±2,7)	(19,6±2,4)

Примітки:

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

Отже, проведена терапія дозволила покращити стан ендокринної регуляції, що створило більш сприятливі умови для розвитку плода і покращило його стан у пацієток з ПВ в анамнезі.

Основна патогенетична спрямованість запропонованого нами лікувально-профілактичного комплексу – це зниження частоти дистресу плода. У розділі 6 нами була доведена висока діагностична цінність моніторингу серцевої діяльності плода методом кардіоінтервалографії, який може виявити зміни в стані плода ще до появи клінічних та лабораторних ознак його страждання.

Дослідження загального рівня регуляції ВНС плода у жінок з ПВ в анамнезі проведені у 32-34 тижні вагітності показали суттєво кращий стан плода у жінок після отриманого комплексу лікувально-профілактичних заходів (табл. 10.10).

Таблиця 10.10

Загальний рівень регуляції ВНС плода у жінок з ПВ в анамнезі залежно від проведеної терапії вагітної

Показник	Основна група, n=60		Група порівняння, n=60		p
	Med	LQ-UQ	Med	LQ-UQ	
SDNN, мс	53	31–69	29	19–54	p<0,05
CV, %	33	27–41	11	7–31	p<0,05
ВАР, мс	242	187–323	172	112–225	p<0,05
TP, мс ²	5842	4762–7725	3047	1828–4158	p<0,05
LF, мс ²	1095	587–1351	412	289–627	p<0,05
AMo, %	41	32–55	60	43–67	p>0,05
RMSSD, мс	35	19–52	11	6–31	p<0,05
HF, мс ²	1283	796–1688	481	215–628	p<0,05
W, мс	415,5	211–523	189	123–272	p<0,05
IC	5,7	3,1–6,5	19,1	8,2–28,5	p<0,05
LF / HF	1,3	0,64–1,73	2,6	1,45–6,22	p<0,05
IBP	256	137–312	365	284–578	p<0,05
IH (SI)	564	391–677	831	615–983	p<0,05

За розподілом відносно значень ІН плода по групах видно (рис. 10.3), що симпато-парасимпатичний баланс плода більшості (60,0%) жінок основної групи можна розцінити як нормотонію з незначним рівнем стресу, а у половини (48,0%) жінок групи порівняння як симпатикотонію з підвищеним рівнем стресу. У 3,0% жінок групи порівняння відмічено зрив адаптаційних можливостей, на що вказувало різке зниження сумарної активності симпатичної нервової системи плода. У жінок основної групи подібних випадків не спостерігалось.

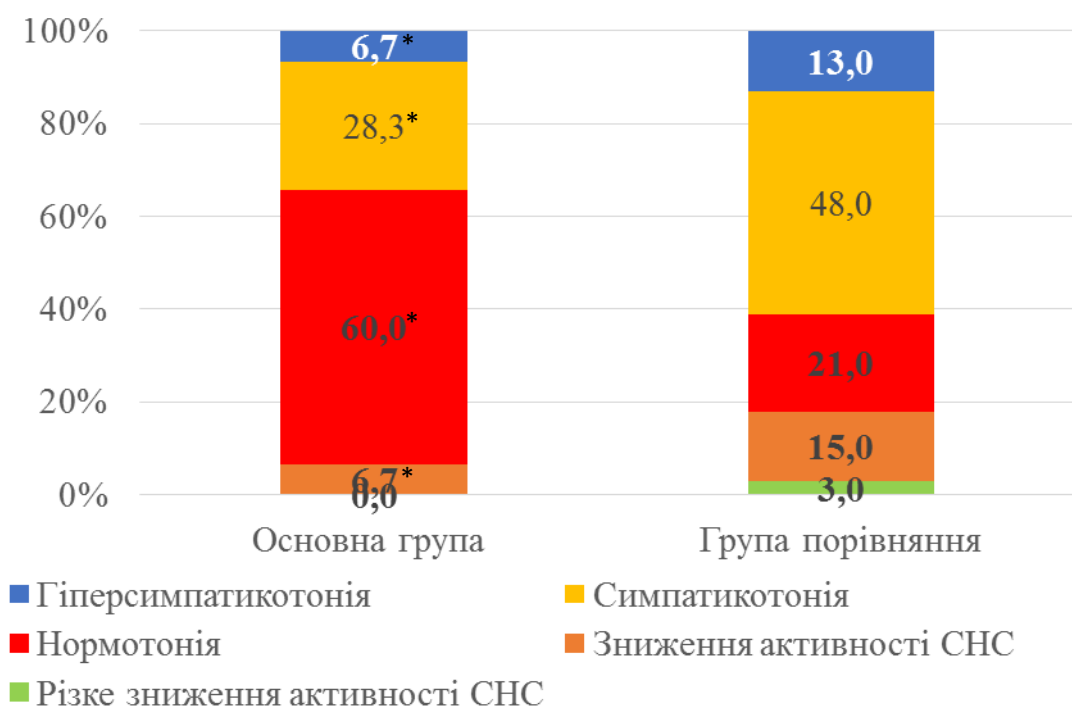


Рисунок 10.3 – Розподіл жінок у групах за сумарною активністю СНС плода.

Примітка. * – різниця відносно показника групи порівняння.

Сумарна активність СНС плода оцінена як нормотонія у більшості (68,3%) вагітних після рекомендованої терапії (рис. 10.4), тоді як при відсутності патогенетично обґрунтованої тактики ведення жінок з ПВ в анамнезі у більшості (70,0%) випадків відмічено тахікардію, серед яких 13,3% – виражена тахікардія.

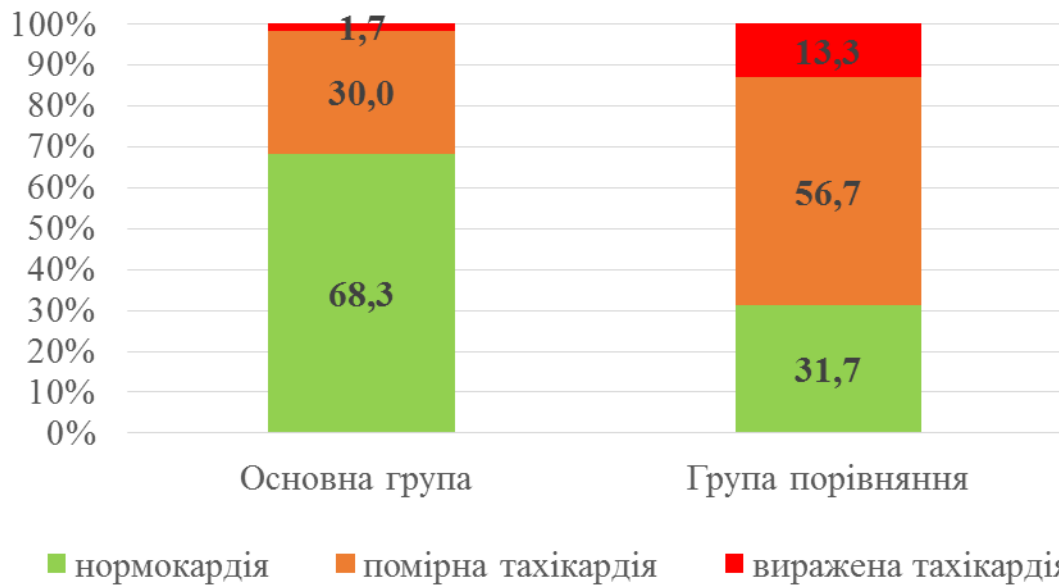


Рисунок 10.4 – Розподіл жінок у групах за сумарним ефектом регуляції ВНС плода (різниця достовірна для всіх показників).

Загалом активність регуляторних систем плода у жінок основної групи була порушена у 28,3% проти 73,3% у жінок групи порівняння ($p < 0,05$), причому виражене напруження регуляторних систем плода було у 5,0% та 18,3% випадків відповідно ($p < 0,05$), яке призвело до зриву адаптації у 1 (1,7%) випадку проти 7 (11,7%) випадків відповідно ($p < 0,05$).

Після застосування лікувально-профілактичного комплексу у жінок з ПВ в анамнезі діагноз дистресу плода за результатами інструментальних діагностичних методів (кардіотокографія, УЗД, доплерографія) встановлений у 7 (11,7%) пацієток, тоді як у групі порівняння – у 16 (26,7%), що достовірно вище ($p < 0,05$), тобто, частоту дистресу плода було знижено більш, ніж у 2 рази.

Відповідно до цього суттєво нижчою після рекомендованої профілактики була і частота окремих показників незадовільного стану плода (табл. 10.11). Так, оцінку БПП менше 7 балів, яка свідчить про порушення стану плода, отримали 36,7% вагітних основної групи проти 68,3% жінок групи порівняння ($p < 0,05$), зокрема, менше 4 балів (критичний стан плода) - 6,7% та 18,3% жінок відповідно ($p < 0,05$).

Таблиця 10.11

Ознаки порушень стану плода у вагітних з ПВ в анамнезі залежно від проведеної терапії

Показник	Основна група, n=60		Група порівняння, n=60	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Незадовільний стан плода (оцінка БПП<7 балів),	22	36,7*	41	68,3
зокрема<4 балів	4	6,7*	11	18,3
Значення проби Гаускнехт< 15 с	28	46,7*	45	75,0
зокрема< 8 с	–	–	4	6,7
Показник STV< 4 балів,	16	26,7*	34	56,7
зокрема 3,0 – 3,49	7	11,7	11	18,3
<3 балів	–	–	3	5,0
ЦПВ <1	1	1,7	4	6,7
Гемодинамічні порушення I-II ступеня	14	23,3*	30	50,0
Критичні порушення кровотоку	1	1,7*	5	8,3

Примітка. * – різниця достовірна відносно показника жінок групи порівняння ($p<0,05$).

Значення проби Гаускнехт <15 с, яке є прогностичною ознакою асфіксії новонародженого і гіпоксичного пошкодження кори головного мозку в пологах, відмічалось у 46,5% та 75,0% ($p<0,05$), у основній групі значень менше 8 с не спостерігалось, а у групі порівняння було 4 (6,7%) таких випадки. Прогностично несприятливе зниження ЦПВ менше 1 у основній групі відмічене лише у 1 (1,7%) вагітної, а у групі порівняння – у 4 (6,7%) жінок. За результатами УЗД з доплерометрією гемодинамічні порушення I–II ступеня діагностували менш, ніж у чверті (23,3%) вагітних основної групи, тоді як у групі порівняння такий діагноз встановлений половині пацієнток ($p<0,05$). Критичні порушення кровотоку спостерігали у 1 жінки основної групи та у 5 – групи порівняння (1,7% проти 8,3% відповідно, $p<0,05$).

Застосування патогенетично спрямованого комплексу лікувально-профілактичних заходів дозволило знизити не тільки частоту дистресу плода більш, ніж у 2 рази, а й інших ускладнень вагітності (табл. 10.12).

Таблиця 10.12

Перебіг вагітності у жінок з ПВ в анамнезі залежно від проведеної терапії

Показник	Основна група, n=60		Група порівняння, n=60	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Дистрес плода	7	11,7*	16	26,7
Прееклампсія,	5	8,3*	13	21,7
зокрема, тяжка	–	–	3	5,0
Загроза переривання вагітності	10	16,7	14	23,3
Загроза передчасних пологів	5	8,3	10	16,7
Плацентарна дисфункція	16	26,7*	31	51,7
ЗРП	5	8,3	11	18,3
зокрема, II–III ст.	1	1,7	4	6,7
Анемія	10	16,7	17	28,3
Багатоводдя	5	8,3	7	11,7
Маловоддя	1	1,7	4	6,7

Примітка. * – різниця достовірна відносно показника жінок групи порівняння ($p < 0,05$).

Так, у жінок основної групи відмічено достовірне зниження частоти плацентарної дисфункції до 26,7% проти 51,7% у жінок групи порівняння ($p < 0,05$), що певною мірою обумовило зниження частоти прееклампсії та ЗРП, причому випадків тяжкої прееклампсії не спостерігалось.

Як видно з даних таблиці 10.13, у більшості жінок основної групи пологи проходили без ускладнень (71,7%), тоді як у групі порівняння – неускладненими було менше половини пологів (45,0%, $p < 0,05$). У 2 рази менше було передчасних пологів та передчасного розриву плодових оболонок, достовірно знизилась частота застосування кесаревого розтину (18,3% проти 31,7%, $p < 0,05$) та дистресу плода в пологах (8,3% проти 21,7%, ($p < 0,05$)).

Таблиця 10.13

Перебіг пологів у жінок з ПВ в анамнезі залежно від проведеної терапії

Показник	Основна група, n = 60		Група порівняння, n = 60	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Без ускладнень	43	71,7*	27	45,0
Передчасні пологи	5	8,3	10	16,7
Кесарів розтин	11	18,3*	19	31,7
Передчасний розрив плодових оболонок	4	6,7	8	13,3
Слабкість пологової діяльності	3	5,0	6	10,0
Стрімкі пологи	1	1,7	4	6,7
Дистрес плода	5	8,3*	13	21,7
Кровотеча	2	3,3	5	8,3
Обвиття пуповиною	2	3,3	6	10,0
Епізіотомія/перинеотомія	6	10,0	11	18,3

Примітка. * – різниця достовірна відносно показника жінок групи порівняння ($p < 0,05$).

Всі жінки досліджуваних груп народили живих дітей, проте більш сприятливі умови перебігу вагітності у жінок основної групи обумовили кращий стан дітей при народженні (рис. 10.5). У групі порівняння у стані асфіксії народилось майже половина дітей (43,3%), причому 10,0% – у стані тяжкої асфіксії, проти 21,7% ($p < 0,05$) та 3,3% ($p < 0,05$) відповідно в основній групі.

Відповідно, нижчою у дітей жінок основної групи була і частота синдромів дезадаптації у неонатальному періоді (рис. 10.6). Найбільш суттєво знизилась частота гіпоксично-ішемічних уражень ЦНС (18,3% проти 46,7% у групі порівняння, $p < 0,05$), дезадаптозів серцево-судинної системи (13,3% проти 36,7%, $p < 0,05$) та респіраторного дистрес-синдрому (8,3% проти 28,3%, $p < 0,05$). Такі зміни вказують на більш сприятливий фетальний та неонатальний прогноз подальшого життя дітей.

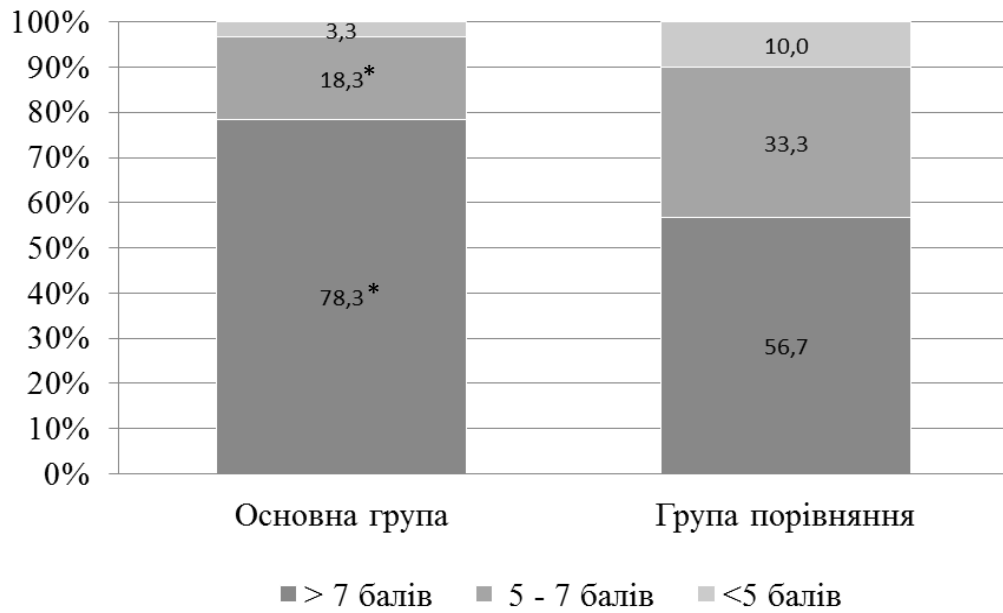


Рисунок 10.5 – Розподіл новонароджених за станом при народженні залежно від терапії при вагітності жінок з ПВ в анамнезі, %.

Примітка. * – різниця відносно дітей групи порівняння достовірна ($p < 0,05$)

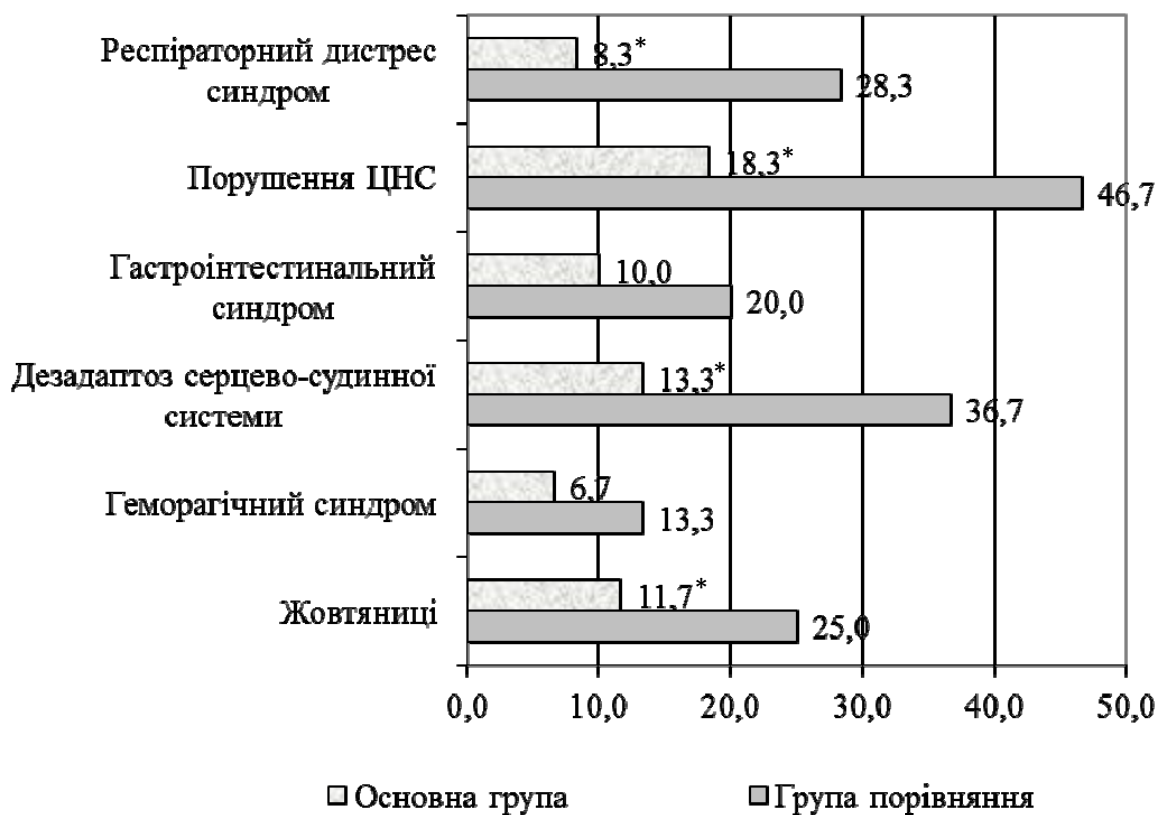


Рисунок 10.6 – Частота дезадаптаційних синдромів у новонароджених залежно від терапії при вагітності жінок з ПВ в анамнезі, %.

Примітка. * – різниця відносно дітей групи порівняння достовірна ($p < 0,05$).

Проведені комплексні дослідження дозволили виявити механізми розвитку дистресу плода у вагітних з перинатальними втратами в анамнезі, що дало теоретичне підґрунтя для створення патогенетично обґрунтованого лікувально-профілактичного комплексу, диференційованого відносно виявлених порушень.

Для жінок з ПВ в анамнезі запропонований комплекс заходів з медикаментозною підтримкою, обов'язковим психологічним супроводом, додатковими діагностичними та прогностичними дослідженнями, який проводиться у два етапи: I етап – прекоцепційна підготовка (створення оптимальних умов для настання і перебігу вагітності); II етап – ведення вагітності з акцентом профілактики на I триместрі вагітності залежно від ступеня ризику. На I етапі застосовували психотерапію, корекцію способу життя, седативну фітотерапію (при депресії – анксиолітики), препарати мелатоніну та вітаміну D, на II етапі – психотерапію, корекцію способу життя, антиагреганти, прогестагени, препарати вітаміну D та магнію з вітаміном B₆.

Застосування рекомендованого комплексу медико-профілактичних заходів у прегравідарному періоді створило кращі умови для настання і розвитку вагітності у жінок з ПВ в анамнезі, про що свідчить покращення їх психоемоційного стану та нейровегетативної регуляції, зниження частоти дистресу плода (до 10,0% проти 35,0%, $p < 0,05$) та інших ускладнень вагітності та пологів, а також покращення стану новонароджених.

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

Відповідно, у жінок основної групи покращився і загальний рівень регуляції ВНС за даними оцінки варіабельності серцевого ритму методом кардіоінтервалографії, про що свідчило як покращення окремих показників, так і інтегральних оцінок. Більш, ніж у 2 рази знизився індекс напруження ІН з 283,4 мс [210-392] до 125 мс [68-183] ($p < 0,05$), який також називають стрес-індексом, що відповідає зниженню рівня стресу внаслідок психотерапії та інших терапевтичних заходів. Достовірно зменшилась частка жінок основної групи з гіперсимпатикотонією за показником ІН (з 60,0% до 23,3%, $p < 0,05$) та тахікардією.

Надзвичайно важливу прогностичну цінність щодо розвитку дистресу плода у жінок з ПВ в анамнезі має інтегральний показник активності регуляторних систем ПАРС, оцінка якого в 8–10 балів вказувала на небезпечний стан зриву адаптації (червона зона) у 21,7% пацієнток до лікування, в динаміці терапії цей відсоток знизився у 3 рази (до 6,7%, $p < 0,05$).

Проведена терапія дозволила покращити стан ендокринної регуляції, про що свідчить зниження рівня кортизолу та збалансування САС, покращення гормональної функції фето–плацентарного комплексу та нормалізація рівня мелатоніну і вітаміну D.

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

Застосування лікувально–профілактичного комплексу у жінок з ПВ в анамнезі дозволило знизити більш, ніж у 2 частоту дистресу плода до 11,7% проти 26,7% ($p < 0,05$).

Окрім цього, знизилась також частота інших акушерських і перинатальних ускладнень (плацентарної дисфункції, прееклампсії, ЗРП, передчасних пологів, кесаревого розтину, дистресу плода в пологах, асфіксії при народженні та дезадаптаційних синдромів), що дозволяє рекомендувати розроблений комплекс до широкого застосування у медичних закладах України акушерсько–гінекологічного профілю.

Отримані результати даного розділу надруковані у наступних публікаціях.

1. Воробей ЛІ. Комплексний підхід до діагностики та лікування патології вагітності у жінок з перинатальними втратами в анамнезі. *Health of woman*. 2019;7(143):63-66.
2. Воробей ЛІ. Сучасні аспекти діагностики дистресу плода у вагітних з обтяженим акушерським анамнезом. *Вісник проблем біології та медицини*. 2019;4(2):73-7.
3. Воробей ЛІ. Особливості патогенезу та діагностики патології вагітності у жінок з обтяженим акушерським анамнезом. *Proceedings of the International Scientific Conference "Modern Methodology of Science and Education"*. 2017;5:26-38.

РОЗДІЛ 11

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Аналітичний огляд наукових літературних джерел дозволив обґрунтувати актуальність проблеми «дистрес плода при обтяженому акушерському анамнезі».

Ускладнення акушерського анамнезу перинатальними втратами супроводжуються виснаженням адаптаційних резервів організму на тлі тривалого й інтенсивного впливу психоемоційного стресу, що призводить до розвитку психоемоційних захворювань і порушення нейровегетативної регуляції і негативно впливає на перебіг наступної вагітності [19, 114].

Дистрес плода посідає одне з провідних місць у етіології перинатальної захворюваності і смертності, порушень подальшого здоров'я та розвитку дитини (з перинатальною гіпоксією пов'язано понад 80% усіх нервово-психічних захворювань у дітей) [8, 89, 171, 281, 286]. Частота дистресу плода точно не визначена і, за даними різних дослідників, коливається у досить широких межах – від 5 до 25% (в середньому, біля 10%).

Патогенез дистресу плода полягає в різноманітті патофізіологічних і біохімічних процесів, проте провідна роль відводиться плацентарній дисфункції. Останнім часом при вивченні патогенезу плацентарної дисфункції і дистресу плода як її клінічному прояву велика увага приділяється впливу стресу, зокрема, при перинатальних втратах в анамнезі [19].

На нашу думку, розширення знань про етіологію та механізми розвитку дистресу плода при перинатальних втратах в анамнезі може створити теоретичне підґрунтя для розробки патогенетично обґрунтованих методів прогнозування, діагностики та акушерської тактики, термінів і заходів профілактики.

З огляду на вищевикладене, метою нашого дослідження стало знизити частоту дистресу плода у жінок з обтяженим акушерським анамнезом при порушенні нейровегетативної регуляції шляхом розробки та впровадження

оптимізованого патогенетично обґрунтованого лікувально-профілактичного комплексу, диференційованого відносно виявлених порушень.

Для досягнення мети були поставлені і виконані такі завдання: у жінок з перинатальними втратами в анамнезі встановити частоту виникнення дистресу плода та особливості перебігу вагітності, пологів, стану плода і новонародженого; вивчити особливості вегетативної адаптації та психо-емоційного стану; оцінити стан регуляції вегетативної нервової системи вагітної та плода за даними варіабельності серцевого ритму; визначити можливості кардіоінтервалографії в оцінці стану плода; встановити роль порушень гормонального стану вагітних у виникненні дистресу плода; оцінити морфологічні та імуногістохімічні особливості структур плаценти; визначити фактори ризику та розробити алгоритм прогнозування дистресу плода; розробити патогенетично обґрунтовану систему ведення жінок з перинатальними втратами в анамнезі і нейровегетативними розладами та оцінити ефективність її застосування.

Комплексно обстежено 200 вагітних з обтяженим акушерським анамнезом, а саме перинатальними втратами (ПВ) в анамнезі (основна група) та 100 вагітних без ПВ в анамнезі з фізіологічним перебігом вагітності (контрольна група). Основну групу досліджених розділено на 2 підгрупи: 48 жінок з дистресом плода (підгрупа O1) та 152 пацієнтки без дистресу плода (підгрупа O2).

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

Проведений аналіз показав, що для вагітних з перинатальними втратами в анамнезі характерний більш старший вік, підвищена частота ожиріння, погіршення соціально-побутових умов, загального стану здоров'я, обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез, ускладнення теперішньої вагітності та пологів, погіршення стану плода і новонародженого. Такі особливості частіше відмічались у жінок, теперішня вагітність яких ускладнилась

дистресом плода. Так, 16,7% пацієток з дистресом плода були у віці понад 40 років (проти 2,6% у підгрупі O2 та 2,0% у контрольній групі, $p < 0,05$). Половина (47,9%) жінок має надлишкову масу тіла або ожиріння (проти 27,7 та 25,0% відповідно, $p < 0,05$), що може вказувати на порушення ліпідного обміну, ендокринні розлади, які негативно впливають на репродуктивну функцію жінки [11, 104, 180, 260].

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

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

Жінки основної групи з дистресом плода відрізнялись найгіршими показниками загального здоров'я відносно пацієток інших груп. Загальна частота розладів шлунково-кишкового тракту, таких як функціональна диспепсія (печія, відрижка повітрям, їжею, гірким, кислим) та синдром подразненого кишечника (закрепи, проноси, здуття), склала 29,2%. Частота дискінезії жовчовивідних шляхів склала 14,6% (проти 7,9 та 6,0% у жінок з ПВ без дистресу та в контрольній групі, $p < 0,05$), хронічного гастриту – 12,5% (проти 6,4 та 4,0% відповідно, $p < 0,05$). Такі порушення останнім часом відносять до стрес-обумовлених психосоматичних захворювань [41].

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

Ті чи інші розлади менструальної функції відмічали 35,4% жінок основної групи, найчастішими з яких були дисменореї (20,8% проти 10,0% в контрольній групі, $p < 0,05$) та порушення менструального циклу (18,8% проти 7,0% у жінок контрольної групи, $p < 0,05$), які можуть певною мірою бути обумовленими стресогенними впливами [81].

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

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

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

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

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

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

При теперішній вагітності плацентарна дисфункція діагностувалась практично у всіх вагітних з дистресом плода (97,9% проти 26,3% в підгрупі O2 та 14,0% в контрольній групі, $p < 0,05$), що свідчить про її провідну роль у розвитку як дистресу плода, так і інших гестаційних ускладнень. Звертає на себе увагу висока частота загрози переривання вагітності (41,7% проти 15,8 та 4,0%, $p < 0,05$) та передчасних пологів (20,8% проти 7,9 та 2,0%, $p < 0,05$), преєклампсії (31,3% проти 11,8 та 2,0%, $p < 0,05$), зокрема, тяжкої (10,4% проти 2,0% в підгрупі O2), затримки росту плода (35,4% проти 7,9 та 4,0%, $p < 0,05$), зокрема II-III ст. (16,7% проти 1,3% у підгрупі O2, $p < 0,05$), анемії (37,5% проти 15,1 та 7,0%, $p < 0,05$).

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

У жінок з ПВ в анамнезі народилось 198 живих дітей (відмічено один випадок антенатальної загибелі плода та один випадок інтранатальної смертності при дистресі плода). Недоношеними були 11 (22,9%) новонароджених

без внутрішньоутробного дистресу та 12 (7,9%) – після дистресу проти 5 (5,0%) в контрольній групі ($p < 0,05$).

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

Переважає більшість дітей від матерів з ПВ в анамнезі після перенесеного дистресу народжуються у стані асфіксії (76,1% проти 37,5% в підгрупі O2 та 9,0% в контрольній групі, $p < 0,05$), що обумовлює високу частоту синдромів дезадаптації, найчастішими з яких є порушення ЦНС (73,9% проти 19,1 та 5,0%, $p < 0,05$) та дезадаптоз серцево-судинної системи (41,3% проти 15,1 та 2,0%, $p < 0,05$). Встановлена нами висока частота саме порушень ЦНС та серцево-судинних дезадаптовів у новонароджених від матерів з ПВ після дистресу плода співпадає з результатами інших дослідників, які вважають, що такі синдроми характерні для новонароджених після перенесеної внутрішньоутробно гіпоксії [265, 308].

Підрахунок загальної кількості балів, отриманих при самооцінці жінками вегетативного статусу за опитувальником Вейна підтвердив наявність вегетативної дисфункції у вагітних всіх груп ($43,4 \pm 3,5$ проти $22,7 \pm 5,1$ балів у жінок основної та контрольної груп, $p < 0,05$), що відповідає даним літератури [68,107,138,146,203]. При цьому жінки підгрупи O1 найгірше оцінюють свій стан ($52,3 \pm 4,1$ проти $34,7 \pm 5,2$ балів у жінок підгрупи O2, $p < 0,05$).

Детальний аналіз окремих симптомів вегетативної дисфункції показав, що їх частота була достовірно підвищена у жінок основної групи (окрім оніміння та похолодання пальців, зміни їх забарвлення та непритомності), причому, майже за всіма показниками встановлені значущі відхилення між підгрупами O1 та O2. Переважає більшість пацієток підгрупи O1 скаржилась на порушення функції шлунково-кишкового тракту (89,6 проти 48,0% жінок підгрупи O2, $p < 0,05$), головні болі (85,4 проти 52,0%, $p < 0,05$),

серцебиття (70,8 проти 46,7% відповідно, $p < 0,05$). Більше половини жінок відчували затруднення дихання при хвилюванні (66,7 проти 34,2%, $p < 0,05$) або в задушливому приміщенні (60,4 проти 42,1%, $p < 0,05$), зниження працездатності (64,6 проти 40,1%, $p < 0,05$), ті чи інші розлади сну: труднощі засинання (60,4 проти 21,1%, $p < 0,05$), поверхневий, неглибокий сон з частими пробудженнями (54,2 проти 20,4%, $p < 0,05$), почуття невиспаності, втоми при пробудженні вранці (52,1 проти 28,3%, $p < 0,05$). У 91,0% жінок основної групи переважали симпатичні реакції, які були більш вираженими, при цьому у 9,0% відмічено переважання парасимпатичних реакцій.

Для оцінки вегетативного нервового тону також розраховували вегетативний індекс Кердо, за яким для вагітних всіх груп характерне переважання симпатичного нервового тону різної вираженості, проте у вагітних з перинатальними втратами – це гіперсимпатикотонія у 50,0 проти 5,0% у вагітних групи контролю ($p < 0,05$). У підгрупі з дистресом плода частка жінок з гіперсимпатикотонією сягала 68,8% проти 44,1% у підгрупі без дистресу ($p < 0,05$). Слід відмітити, що частота ваготонії у даній групі також була найбільшою, а у 6,3% пацієнток відмічена навіть виражена ваготонія, що свідчить про зрив адаптації (у контрольній групі та підгрупі без дистресу таких жінок не було).

При оцінці симптомів вегетативної дисфункції нами встановлено, що 44,5% жінок основної групи відмітили ті чи інші порушення сну (проти 25,0% жінок контрольної групи, $p < 0,05$), причому, у підгрупі O1 частка таких жінок склала 77,1 проти 34,2% серед жінок підгрупи O2, $p < 0,05$), що відображає, з одного боку, вплив на якість нічного сну гормональних, поведінкових та фізіологічних змін в організмі вагітної, а з іншого – стресобумовленість таких порушень.

Проведення більш детальної оцінки якості сну, особливостей засинання і пробудження (Вейн А.М., 1998) показало, що у підгрупі O1 частка пацієнток з легкими порушеннями склала 27,1 проти 23,7% у підгрупі O2, а частка значних порушень – 43,8 проти 9,9% відповідно ($p < 0,05$).

Визначено багато чинників ризику інсомнії: похилий вік, жіноча стать, соматичні і психічні захворювання, зміна роботи і безробіття, відсутність сім'ї, надлишкова маса тіла, однак, механізм їх дії не завжди зрозумілий [95]. Серед безлічі факторів, що впливають на циклічність і якісні характеристики сну, особливе місце займає стрес [35].

За аналізом відповідності необхідним критеріям розлади сну, що відповідають діагнозу інсомнії, встановлені у 61 (30,5%) жінок з ПВ проти 12 (12,0%) вагітних контрольної групи ($p < 0,05$), причому, у підгрупі O1 інсомнія діагностована більш, ніж у половини пацієток (54,2%), що у 2 рази перевищує показник у жінок підгрупи O2 (23,0%, $p < 0,05$). Цікаво відмітити той факт, що тоді, як жінки контрольної групи інсомнію пов'язували саме з вагітністю, 24 (12,0%) пацієтки основної групи відмітили проблеми зі сном, що існували ще до вагітності (хронічна інсомнія): 12 (25,0%) та 12 (7,9%) у підгрупах O1 та O2 відповідно ($p < 0,05$).

Одним з розладів сну є порушення дихання, що клінічно може проявлятися синдромом обструктивного апное сну, навіть незначне зниження оксигенації при цьому може призвести до гіпоксії плода. За даними деяких авторів, на порушення дихання під час сну скаржаться від 11,5 до 85,0% вагітних [35, 95], проте наявні в літературі дані досить суперечливі.

Проведене анкетування за Епвортським опитувальником (ESS) показало, що оцінку понад 9 балів отримали 43,0% пацієток з ПВ проти 27,0% вагітних з необтяженим акушерським анамнезом, причому, відповідна частка жінок у O1 підгрупі перевищувала таку у підгрупі O2 в 1,7 рази (62,5 проти 36,8%, $p < 0,05$). Таку оцінку за ESS асоціюють з наявністю СОАС, який останнім часом вважають характерним для артеріальної гіпертензії. За результатами нашого дослідження СОАС (анкета Елигулашвили Т.С., 1998) діагностовано у третини жінок основної групи: 47,9% та 32,2% у підгрупах O1 та O2 відповідно ($p < 0,05$).

Виявлені нами порушення нейровегетативної регуляції обумовлені дією хронічного стресу, реакція на який залежить від особистісних психо-

емоційних характеристик жінки, рівня її тривожності, нервово-психічного напруження.

Оцінка індивідуально-типологічних властивостей жінок (методика Л.М. Собчик) показала, що жінки основної групи відрізнялись акцентуацією на тривожності, сензитивності та агресивності, причому полярні якості тривожність-агресивність та лабільність-ригідність мали незабалансований характер, що вказує на стан підвищеної емоційної напруги та дезадаптов. Індивідуально-психологічні характеристики жінок підгрупи О1 мали більш виражені ознаки дезадаптову, в основному, за рахунок акцентуованості на таких рисах, як тривожність та агресивність, бальна оцінка яких в окремих випадках досягала граничних оцінок у 8-9 балів, тоді як показники пацієнток підгрупи О2 вказували на кращу збалансованість полярних ознак і вищу здатність до адаптації.

Проведення тестування за шкалою Спілбергера–Ханіна підтвердило підвищений рівень як особистісної, так і реактивної (ситуаційної) тривожності у вагітних з ПВ в анамнезі, особливо, у тих жінок, у яких пізніше вивлявся дистрес плода. Широкий розмах показників вказує на те, що при загальній тенденції до підвищення рівнів тривожності у кожній з груп виділялись пацієнтки як з низьким (менше 30 балів), так і з високим рівнем тривожності (більше 44 балів). Аналіз розподілу за показниками тривожності свідчить, що частка жінок з високим рівнем тривожності в основній групі вдвічі більша за таку в контролі, при цьому доля вагітних з низьким рівнем тривожності була однаковою в обох групах. У підгрупі О1 менше третини жінок мали помірний рівень тривожності (27,1 проти 53,3% у вагітних підгрупи О2 та 62,0% контрольної групи, $p < 0,05$ в обох випадках), при цьому частка пацієнток з високим рівнем тривожності у підгрупі О1 була вищою у 1,5 рази відносно підгрупи О2, а з низьким – у 2,0 рази, що підтверджує дезадаптов у жінок цієї групи.

Як високий, так і низький рівень тривожності може асоціюватись з депресивними станами, для перевірки цієї гіпотези нами проведена діагностика рівня депресії за шкалою Бека.

За даними опитування, у 24,0% пацієток з ПВ в анамнезі проти 9,0% жінок контрольної групи ($p < 0,05$) відмічається депресія від легкого (17,5 проти 7,0%, $p < 0,05$) до високого рівня (1,0%). При цьому, частота депресії у пацієток основної групи з дистресом плода вдвічі вища відносно вагітних без дистресу плода (37,5 проти 19,7%, $p < 0,05$), у третини з них рівень депресії був середнім або високим (у 14,6 проти 3,9%, $p < 0,05$), високий рівень депресії відмічено лише у 2 (4,2%) вагітних саме цієї підгрупи.

В організмі вагітної як фізіологічні, так і психологічні зміни спрямовані на формування і правильне функціонування фетоплацентарного комплексу, розвиток плода, підготовку до пологів і післяпологового періоду. Формується та звана «гестаційна домінанта» (І.А. Аршавський, 1967), яка забезпечує спрямованість всіх реакцій організму на створення оптимальних умов для розвитку плода за рахунок підвищеної чутливості ЦНС до подразників, пов'язаних з вагітністю, і гальмування інших нервових центрів [77].

За допомогою методики І.В. Добрякова «Тест ставлень вагітної» ми визначали тип психологічного компонента гестаційної домінанти. І у жінок контрольної групи, і у пацієток основної групи найбільш вираженим був оптимальний тип ПКГД, але у основній групі медіана бальної оцінки була достовірно нижчою, тобто частка жінок з ПВ анамнезі, які відповідально без зайвої тривоги ставляться до вагітності була все ж суттєво меншою. У підгрупі О1 вираженість оптимального типу посіла 4 місце, нижчою була лише оцінка гіпогестогнозичного типу, тобто, у більшості жінок цієї групи переважали патологічні типи ПКГД.

На другому місці по вираженості в основній групі визначився тривожний тип ПКГД, який у підгрупі О1 посів навіть перше місце. Ейфорійний тип ПКГД посів третє місце в основній групі пацієток, проте медіана бальної оцінки даного типу суттєво не розрізнялась за групами обстежених. Звертає на себе увагу суттєво вищий рівень оцінки депресивного типу ПКГД у вагітних основної групи, а особливо у жінок з дистресом плода, який достовірно

вищий не тільки відносно контролю, а і щодо показника пацієток без дистресу плода. Даний тип ПКГД вважається найбільш несприятливим, проявляється різко зниженим настроєм жінки. Найменш вираженим по всіх групах виявився гіпогестогнозичний тип. При цьому цей неоптимальним тип ставлення до вагітності все ж найбільш вираженим був у підгрупі О1.

Дані про переважання тривожного типу ставлення до вагітності підтверджено також застосуванням проективної методики – тест «Фігури» (Брутман В.И., Филиппова Г.Г., Хамитова И.Ю.). За нашими даними, на відміну від жінок контрольної групи, у переважній більшості яких (74,0%) діагностовано сформоване адекватне ставлення до материнства, ця частка в основній групі склала ледь більше третини (36,0%, $p < 0,05$), причому при дистресі плода таких виявилось лише 10,4% проти 44,1% у підгрупі без дистресу ($p < 0,05$). Найбільша частка (55,5%) жінок основної групи демонструвала тривожно-амбівалентне материнське ставлення. Найбільша кількість таких жінок відмічена у підгрупі О1 (77,1 проти 48,7% у підгрупі О2 та 21,0% у контрольній групі, $p < 0,05$). Частка жінок з ігноруючим ставленням до материнства була незначною у всіх групах обстежених, проте у підгрупі О1 була найбільшою і перевищувала таку в контрольній групі у 2,5 рази (12,5% проти 5,0%).

Аналіз ВСР дозволяє оцінити рівень регуляції ВНС, резерви і можливості організму вагітної жінки в процесі адаптації організму до виношування плода і майбутніх пологів [100]. Аналіз показників часових (статистичних та геометричних) методів оцінки ВСР, що характеризують загальний рівень регуляції ВНС – збалансованість центрального й автономного контурів, виявив певні відмінності у жінок основної групи. Встановлено достовірне зниження статистичних показників: середньоквадратичного відхилення послідовних *RR*-інтервалів SDNN до 29 (10-48) проти 74,5 (64-85) мс у контрольній групі ($p < 0,05$) та коефіцієнту варіації CV до 6 (3-9)% проти 20 (14-26)% відповідно ($p < 0,05$), що свідчить про підвищену активність центрального контуру регуляції.

Встановлено, що медіанне значення варіаційного розмаху (VAR – різниця між тривалістю найбільшого і найменшого *RR*-інтервалу) достовірно не відрізнялось по групах, проте, у основній групі показник мав значно ширший діапазон (109-406 проти 234-313 мс). Отже, серед вагітних з ПВ більше як жінок із зниженим VAR (переважання автономного контуру регуляції), так і з підвищенням VAR (переважання центрального контуру регуляції), що вказує на певну розбалансованість системи, тоді як у більшості жінок контрольної групи спостерігається врівноважена регуляція ВНС.

За нашими даними медіана довжини скатерограми L у основній групі була дещо меншою відносно контрольної групи, проте, як і у випадку з VAR квартильний розмах був ширшим 168-634 проти 368-504 мс. Останній з показників загальної регуляції – total power, загальна потужність спектру (TP) характеризує хвильову (спектральну) структуру ритму серця. Загальна потужність спектру відображає потужність коливань з частотою від 0,003 до 0,5 Гц, тобто сумарний вплив СНС і ПНС на серцевий ритм. За нашими даними, медіани TP не відрізнялись по групах жінок, але при цьому в основній групі нижній квартиль у 6 разів менший (350 проти 1875 мс²), тобто, у основній групі значно більшою була частка жінок із переважанням центрального контуру регуляції.

Аналіз показників активності різних відділів ВНС виявив зростання показників активності СНС та зменшення ПНС. Нами встановлено, що потужність LF у жінок зПВ в анамнезі була знижена більш, ніж в 2 рази: 549,5 (359-740) проти 1219,5 (971-1468) мс² у жінок контрольної групи ($p < 0,05$).

На користь активації СНС свідчить також достовірне збільшення амплітуди моди (АМо).

За нашими даними у жінок основної групи суттєво знижена медіана HF – 445,5 (314-577) проти 977,5 (800-1155) мс² в контролі ($p < 0,05$), що вказує на зниження впливу ПНС, переважно за рахунок гуморального впливу, оскільки достовірного зниження HFnorm не відмічено.

Також у жінок основної групи встановлено суттєве зниження W до 70,5 (55-86) проти 113,5 (103-124) мс у пацієток контрольної групи ($p < 0,05$), що в свою чергу підтверджує ослаблення впливу парасимпатичної ланки на тлі гіперсимпатикотонії у вагітних з ПВ. Суттєвої різниці у відношенні L/W скатерограми не виявлено. За нашими даними, ІС у жінок основної групи вдвічі вищий, ніж у вагітних контрольної групи: 13,76 (11,09-16,43) проти 6,03 (3,58-8,48) ($p < 0,05$), що відповідає зсуву балансу ВНС в бік симпатичної регуляції.

Значно підвищеним (більш, ніж втричі) виявився ІН: 329 (243-415) проти 92 (56-128), $p < 0,05$. Крім того, ІН часто використовують для характеристики стресу, тобто таке значне його зростання може вказувати на підвищений рівень стресу у жінок з ПВ в анамнезі.

Отже, симпато-парасимпатичний баланс у більшості жінок з ПВ в анамнезі оцінюється як гіперсимпатикотонія з підвищеним рівнем стресу.

Аналіз сумарної активності СНС також підтвердив, що у більшості жінок основної групи відмічено гіперсимпатикотонію, частота якої майже у 8 разів вища за показник жінок контрольної групи (62,0 проти 8,0% відповідно, $p < 0,05$), що свідчить про певне напруження адаптаційних систем.

У половини (53%) жінок контрольної групи сумарна активність СНС оцінена як симпатикотонія, що вважається характерним для вагітних, серед жінок основної групи ця частка склала лише 16,0% ($p < 0,05$). Нормотонія спостерігалась у третини (34,0%) жінок групи контролю та 8% жінок основної групи ($p < 0,05$). Важливо відмітити, що у 6,0% жінок основної групи відмічено різке зниження сумарної активності СНС, що є несприятливим показником, який вказує на зрив адаптаційних можливостей. У жінок без ПВ в анамнезі такі стани не спостерігались.

Тахікардія відображає сумарний ефект регуляції ВНС. Обумовлена симпатикотонією тахікардія спостерігалась в основній групі у 2 рази частіше, ніж в контрольній групі (74,0% проти 34,0% відповідно, $p < 0,05$), причому у 18,0% пацієток з ПВ в анамнезі спостерігалась виражена тахікардія, тоді як в контрольній групі вираженої тахікардії не відмічено.

Як свідчать отримані дані, у 62,0% жінок з ПВ відзначено різке зниження активності вазомоторного центру, тоді як в групі контролю значення $LF < 260 \text{ мс}^2$ виявлено тільки у 5,0% жінок ($p < 0,05$). Достовірне зниження рівня LF у жінок основної групи свідчить, що гестаційна переудова системної гемодинаміки у них відбувається на тлі високої симпатичної і низької барорефлекторної активності.

Потужність VLF характеризує надсегментарний (найперше, гіпоталамічний) рівень впливу симпатичного відділу ВНС на ритм серця [118]. Амплітуда VLF тісно пов'язана з психоемоційним напруженням і функціональним станом кори головного мозку. За VLF тільки у 24,0% жінок основної групи спостерігається нормальна активність серцево-судинного центру, тоді як в контрольній групі нормальна активність вазомоторного центру відзначалася у переважної більшості пацієток (82,0%, $p < 0,05$). Різке зниження активності підкіркового вазомоторного центру виявлено у 68,0% жінок з ПВ, тоді як у 18,9% вагітних контрольної групи відзначено незначне зниження активності вазомоторного центру. Отже, зміни VLF у більшості вагітних основної групи відображають різке зниження церебральних впливів на нижні рівні регуляції серцево-судинної діяльності і дозволяє судити про певні порушення функціонального стану ЦНС у вагітних з ПВ. Є думка, що високий, порівняно з нормою, рівень VLF можна трактувати як гіперадаптивний стан, знижений рівень VLF вказує на енергодефіцитний стан [206, 207].

Для загальної оцінки стану адаптаційних реакцій використовували інтегральний показник активності регуляторних систем. Структура регуляторних характеристик у обстежених жінок була наступною: нормаадаптивний стан (оптимальне напруження, ПАРС = 1-3 бали) відмічено лише у 10,0% вагітних з перинатальними втратами і у переважної більшості (61,0%) пацієток контрольної групи ($p < 0,05$). При цьому виражене напруження регуляторних систем (гіперадаптивний стан) відмічено у половини (50,0%) вагітних основної групи проти 15,0% жінок контрольної групи ($p < 0,05$).

У 22,0% вагітних з ПВ оцінка ПАРС склала 8-10 балів, що характеризується як зрив адаптації (гіпоадаптивний стан), у контрольній групі подібний стан відмічено лише у 3,0% жінок ($p < 0,05$). При цьому у 16,0% жінок основної групи ПАРС = 8, що відповідає надмірному напруженню регуляторних систем з активацією холінергічної ланки регуляції, а у 6,0% пацієток ПАРС = 9, що оцінюють як виснаження (астенізація) систем регуляції, у контрольній групі жодна жінка не отримала такої оцінки ПАРС, яка є несприятливою ознакою і відповідає нейровегетативній дисрегуляції.

Вегетативну реактивність оцінювали шляхом порівняння інтегральних показників серцевого ритму при переході з горизонтального у вертикальне положення. При збільшенні потужності VLF у відповідь на навантаження можна говорити про гіперадаптивну реакцію, при її зниженні – про післянавантажувальний енергодефіцит, який відмічено у 4,0% пацієток основної групи, у контрольній групі – не спостерігалось.

Медіанне значення КВР склало у основній групі 1,89 (0,82-2,24) проти 1,24 (1,06-1,56) ($p < 0,05$), що свідчить про гіперактивність СНС у основній групі та нормальну реактивність обох відділів ВНС у жінок контрольної групи, що підтвердив і детальний аналіз розподілів пацієток у групах за КВР. Однак, при майже втричі більшому відсотку жінок основної групи з підвищеною активністю СНС (36,0% проти 13,0% в контролі), серед них було 8,0% жінок зі значеннями КВР менше 1, що вказує на підвищення активності парасимпатичного відділу ВНС і може бути ознакою зриву адаптації та енергодефіциту.

КІГ дозволяє провести синхронну реєстрацію та оцінку стану функціональних систем матері і плода [70, 83, 127, 327]. Після 28 тижнів вагітності у плода формуються головні регуляторні механізми [145]. КІГ є ефективним (а на думку Сидорової І.С., 1998) [178], навіть "ідеальним") скринінг-методом, який може бути використаний для оцінки стану плода.

Нами проведено дослідження КІГ плодів жінок з ПВ у 32-34 тижні вагітності. Встановлено достовірне зниження SDNN до 33 (22-84) проти

56 (32-71) мс у групі контролю ($p < 0,05$), CV до 13 (8-29) проти 39 (36-44)%, відповідно ($p < 0,05$), що свідчить про підвищену активність центрального контуру регуляції.

Медіанне VAR також достовірно знижено у основній групі, крім того показник мав значно ширший діапазон (74-318 проти 117-303 мс), тобто, відмічено певну розбалансованість системи. Медіана TP плода у вагітних з ПВ знижена у 2 рази, при цьому в основній групі нижній кuartиль менший у 4 рази, тобто, у основній групі значно більшою була частка жінок із переважанням центрального контуру регуляції ВНС плода.

Аналіз показників активності різних відділів ВНС виявив зростання активності СНС плода та зменшення ПНС. Встановлено, що потужність низькочастотних коливань серцевого ритму LF плода у жінок з ПВ в анамнезі була знижена більш, ніж в 5 разів: 261 (146-644) проти 1219,5 (637-1437) мс^2 у плодів жінок контрольної групи ($p < 0,05$).

У плодів жінок основної групи суттєво знижена медіана абсолютної потужності HF – 315,5 (25-443) проти 1399 (818-2155) мс^2 ($p < 0,05$), що вказує на зниження впливу ПНС. Також встановлено суттєве зниження W до 154 (117-284) проти 394,5 (107-494) мс в контролі ($p < 0,05$), що, в свою чергу, підтверджує ослаблення впливу парасимпатичної ланки ВНС плода на тлі тенденції до гіперсимпатикотонії. IC плодів у жінок основної групи у 3 рази вищий: 16,1 (5,5-27,5) проти 5,2 (2,8-5,8) в контролі ($p < 0,05$) та LF/HF вищий у 2 рази, що відповідає зсуву балансу ВНС в бік симпатичної регуляції. Встановлене зростання індексу вегетативної рівноваги. Достовірно підвищеним (у 1,5 рази) виявився ІН: 754 (262-979) проти 505 (356-656), ($p < 0,05$).

Отже, симпато-парасимпатичний баланс плодів у більшості жінок з ПВ в анамнезі оцінюється як симпатикотонія з підвищеним рівнем стресу. Аналіз сумарної активності СНС плодів показав, що у більшості з них в основній групі відмічено симпатико- та гіперсимпатикотонію, частота цих станів більш, ніж у 1,5 рази вища за показник групи контролю (58,0% проти 36,0% відповідно, $p < 0,05$), що свідчить про певне напруження адаптаційних систем.

Більш, ніж у половини (58,0%) жінок групи контролю сумарна активність СНС плода оцінена як нормотонія, серед жінок основної групи ця частка склала лише 26,0% ($p < 0,05$). Важливо відмітити, що у 4,0% жінок основної групи відмічено різке зниження сумарної активності СНС плода, що є несприятливим показником, який вказує на зрив адаптаційних можливостей. У жінок без ПВ такі стани не спостерігались.

Обумовлена симпатикотонією тахікардія плода спостерігалась в основній групі у 2,5 рази частіше, ніж в контрольній групі (74,0 проти 30,0% відповідно, $p < 0,05$), причому, у 12,0% пацієток з ПВ спостерігалась виражена тахікардія плода (проти 2,0% в контролі, $p < 0,05$). Зменшення LF нижче 260 мс^2 , відмічене у 4,0% плодів жінок основної групи, свідчить про різке зниження активності вазомоторного центру.

Різко підвищений рівень VLF плода (більше 4000 мс^2), що спостерігався у 8,0% жінок в основній групі можна трактувати як гіперадаптивний стан, різко знижений рівень VLF (менше 100 мс^2) у 2% вказує на енергодефіцитний стан і є несприятливою прогностичною ознакою [206, 207].

Загалом активність регуляторних систем плода у жінок з ПВ може бути оцінена як нормальна лише у 24,0% випадків проти 78,0% у жінок контрольної групи ($p < 0,05$).

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

У 48 (24,0%) жінок з ПВ діагностовано дистрес плода за допомогою комплексу інструментальних діагностичних методів (КТГ, УЗД, доплерографія).

Аналіз показників КТГ показав, що БЧСС дещо підвищувався у пацієток з ПВ в анамнезі без ознак дистресу плода і достовірно зменшувався при явних ознаках його страждання. Рівень БЧСС становив, в середньому

132,3±6,9 уд./хв. (від 100 до 180 уд./хв.) та достовірно відрізнявся від показника в контрольній групі. У 7 (14,6%) випадках зареєстрована тахікардія, в 6 (12,5%) – помірна брадикардія. Тривалість ділянок монотонного ритму була 75,0%, у деяких випадках ділянки монотонного ритму займали 100% кривої. При дистресі плода зменшувалась амплітуда миттєвих осциляцій, при цьому у найтяжчих випадках на кардіотокограмі реєструвались так звані "німі" або "термінальні" типи кривих зі значно зниженою амплітудою до 1-2 уд./хв. і низькою частотою миттєвих осциляцій, що вважають абсолютною ознакою страждання плода. При цьому у вагітних цієї підгрупи значно зменшувалось число акцелерацій (у найтяжчих випадках вони практично відсутні), знижувалась їх амплітуда, зменшувалась також загальна довжина акцелерації, збільшувалось число децелерацій, їх амплітуда і довжина.

Проведення автоматичного розрахунку та аналізу кардіотокограми за критеріями Dawes/Redman, який вважають найбільш сучасними і перспективними [272, 307, 314], показало наступне. У 91,0% жінок контрольної групи та у більше половини (58,6%) жінок з ПВ в анамнезі без дистресу плода значення показника STV перевищувало 4,0, що, за даними розробників програми, відповідає відсутності ознак ацидемії плода, тоді як серед жінок з дистресом плода такі значення відмічені лише у 4,2% пацієнток. Значення STV, що відповідає початковим ознакам гіпоксії плода відмічені у 40,0% жінок з ПВ без дистресу плода проти 10,4% жінок з дистресом плода та 9,0% жінок контрольної групи. У контролі не відмічено значень STV менше 3,5, що могли би вказувати на більш виражені ознаки гіпоксії плода, а у групі з ПВ без дистресу лише у 1,3% пацієнток STV було в проміжку від 3,0 до 3,49. тоді як у групі з дистресом плода більшість жінок (66,0%) отримали STV з цього інтервалу. Лише у пацієнток з дистресом плода відмічались значення STV менше 3,0: у 16,7% від 2,5 до 2,99 (важкий ступінь гіпоксії), а у 1 (2,1%) – менше 2,5 (загроза антенатальної загибелі плода, яка реалізувалась).

При дослідженні за допомогою НСТ у жінок основної групи поряд з фізіологічними змінами періодично реєструвалася спотворена реакція ЧСС

плода на його рухи у вигляді її зменшення або відсутності. Реактивний НСТ мав місце у 94,0% вагітних контрольної групи. При ПВ в анамнезі без дистресу реактивний НСТ відмічено у 64,5% випадків. При дистресі НСТ був реактивним лише у 6 (12,5%) жінок.

У жінок з ПВ в анамнезі, навіть при відсутності дистресу плода, як загальна оцінка БПП, так і його окремі компоненти достовірно знижені відносно показників жінок контрольної групи. Найнижче оцінені дихальна і рухова активність плода та нестресовий тест, хоча середня оцінка БПП у цій групі ($7,58 \pm 0,27$ бали) і оцінюється як нормальний стан, у частини пацієнток стан плода оцінювався як сумнівний з ознаками гіпоксії. При дистресі плода всі показники БПП були значно знижені, а загальна оцінка склала $4,43 \pm 0,31$ бали, що вказує на гіпоксію плода.

Крім цих вже традиційних методик додатково застосовували пробу М.Ю. Гаускнехт, що в останні роки запропонована для оцінки стійкості плода до внутрішньоутробної гіпоксії та визначення прогнозу пологів [166, 195]. Низька стійкість плода до гіпоксії (результат проби Гаускнехт менше 15 с) свідчить про можливість асфіксії новонародженого і гіпоксичного пошкодження кори головного мозку в фізіологічних пологах з ймовірністю, що перевищує середнє популяційне значення в 4,34 рази [166]. У жінок контрольної групи значення проби Гаускнехт складало $23,5 \pm 4,1$ с, у жінок з ПВ в анамнезі без дистресу воно склало $13,8 \pm 3,6$ с, тобто, стійкість плода до гіпоксії у них знижена відносно жінок контрольної групи, у всіх вагітних з дистресом плода проби Гаускнехт були менші 15 с, а у найтяжчих випадках навіть опускались до 5-7 с (в середньому $8,1 \pm 1,3$ с).

Аналіз отриманих даних доплерографії показав, що у жінок з ПВ в анамнезі спостерігається тенденція до незначного підвищення ПІ та ІР в маткових артеріях, артерії пуповини, аорті плода, тоді як у мозкових артеріях ці індекси дещо знижені.

При дистресі плода виявлено достовірне зростання ПІ та ІР в артеріях пуповини, яке вказує на плацентарну дисфункцію, можливі порушення

кровотоку і початкові процеси декомпенсації життєзабезпечення плода. Ще більш несприятливим показником є підвищення індексів в аорті плода, що свідчить про дистрес плода. Особливо небезпечними є порушення кровообігу мозкових артерій, хоча середні значення індексів у мозкових артеріях достовірно і не відрізнялись від показників контрольної групи, але динаміка їх змін (спочатку зниження і підвищення при поглибленні гіпоксії) вказує на прогресуючий дистрес плода і навіть термінальні стани у деяких жінок.

Для оцінки наявності перерозподілу системного кровообігу у плода визначалось ЦПВ. Достовірне зниження ЦПВ у жінок з дистресом плода ($1,11 \pm 0,21$ проти $2,13 \pm 0,26$ в контролі, $p < 0,05$) є прогностично несприятливою ознакою, особливо при зниженні менше 1.

Гемодинамічні порушення I-II ступеня були виявлені у 37 (24,3%) пацієток з ПВ в анамнезі без дистресу плода і у 12 (12,0%) жінок контрольної групи ($p < 0,05$). У всіх пацієток з ПВ в анамнезі та дистресом плода виявлені гемодинамічні порушення різного ступеня. Критичні порушення кровотоку були виявлені тільки у жінок цієї підгрупи (2 пацієтки – 4,1%), що стало показанням до дострокового розродження.

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

Вже з першого триместру вагітності у вагітних з перинатальним стресом в анамнезі виявлені певні особливості функціонування стресреалізуючих систем: гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової та симпато-адреналової.

Так, відмічається тенденція до збільшення рівня кортизолу в крові та адреналіну в сечі і достовірне добове зростання екскреції з сечею норадреналіну та дофаміну. Виявлені зміни особливо виражені у жінок з подальшим

розвитком дистресу плода. Так, екскреція норадреналіну склала у жінок групи O1 $88,7 \pm 6,6$ проти $71,5 \pm 5,6$ та $49,1 \pm 4,7$ мкг/д у жінок підгрупи O2 та контрольної групи ($p < 0,05$), дофаміну – $452,6 \pm 32,4$ проти $387,3 \pm 28,2$ та $263,5 \pm 29,3$ мкг/д ($p < 0,05$).

Додаткову інформацію про функціонування САС можна отримати розрахувавши співвідношення катехоламінів до їх попередників (враховуючи ланцюжок їх біосинтезу: тирозин \rightarrow ДОФА \rightarrow дофамін \rightarrow норадреналін \rightarrow адреналін [220]). У жінок основної групи встановлено достовірне підвищення А/Н, яке вказує на зсув балансу між центральним і периферичним компонентом САС у бік симпатичної (медіаторної) ланки. Зростання індексу Н/Д вказує на напруженість біосинтезу катехоламінів. Найвищі значення співвідношень А/Н та Н/Д відмічені у жінок підгрупи O1. Встановлена в I триместрі у жінок основної групи тенденція до гіперкортизолемії та активація САС вказує на те, що становлення гестаційного гомеостазу у них відбувається в умовах високого рівня материнських катехоламінів, що призводить до змін перфузії матки та плаценти, звуження плацентарних кровоносних судин, спазму судин плаценти і обумовлює розвиток плацентарної дисфункції, а, в подальшому, призводить до гіпоксії плода [220].

У другому триместрі вагітності спостерігалось зростання рівня кортизолу та показників САС у пацієток всіх груп. При цьому концентрація кортизолу була достовірно підвищена відносно показника контрольної групи лише у жінок підгрупи O1 ($46,3 \pm 2,7$ проти $36,1 \pm 2,1$ мкг/дл, $p < 0,05$). Екскреція катехоламінів з сечею була достовірно підвищена відносно жінок контрольної групи як у пацієток підгрупи O1, так і підгрупи O2, достовірної різниці в показниках між підгрупами не було ($p > 0,05$).

Співвідношення А/Н також залишалось підвищеним у жінок основної групи, тобто зберігалось переважання симпатичного компоненту САС. Індекс Н/Д у жінок контрольної групи виріс, а у основній групі навіть мав тенденцію до зниження, інтенсивність біосинтезу норадреналіну була однаковою у всіх групах жінок.

У III триместрі вагітності у жінок контрольної групи спостерігалось подальше зростання як рівня глюкокортикоїду кортизолу в крові вагітних, так і досліджуваних показників екскреції катехоламінів. У вагітних основної групи відмічено лише подальше підвищення концентрації кортизолу, яка залишалась достовірно вищою за показники контрольної групи, причому у жінок з дистресом плода вона була найвищою. Поряд з цим у основній групі відмічена інша динаміка екскреції катехоламінів. Рівень дофаміну, який є попередником норадреналіну і адреналіну у ланцюжку перетворень катехоламінів, знизився у жінок основної групи, причому у підгрупі з дистресом плода це зниження було найбільш вираженим – нижче вихідного рівня у I триместрі вагітності: $368,7 \pm 8,6$ проти $452,6 \pm 32,4$ мкг/д, така динаміка вказує на виснаження резервних можливостей САС.

Середні показники екскреції адреналіну у жінок основної групи мали ту ж динаміку, що і в контрольній групі, проте, у жінок підгрупи O1, навпаки, спостерігалось зниження даних катехоламінів у переважній більшості пацієток, причому ці значення були достовірно нижчими відповідних показників підгрупи без дистресу плода. Так, екскреція норадреналіну склала $71,5 \pm 9,2$ проти $105,6 \pm 11,5$ мкг/д у підгрупі O2 ($p < 0,05$), адреналіну – $22,9 \pm 3,3$ проти $58,3 \pm 3,1$ мкг/д, відповідно ($p < 0,05$).

Статеві гормони поряд з основною функцією регулятора репродуктивної сфери відіграють важливу роль у нейроендокринній адаптації організму. Дослідження гормональної ланки фетоплацентарного комплексу у I триместрі вагітності показало зниження рівня в крові жінок основної групи хоріонічного гонадотропіну, який підтримує функцію жовтого тіла, а пізніше стимулює процеси біосинтезу інших гормонів даного комплексу [211]. Найнижчий рівень гормону спостерігався у пацієток підгрупи O1 (66427 ± 28478 проти 98626 ± 19539 Од/л у жінок підгрупи O2 та 136243 ± 18617 Од/л в контрольній групі, $p < 0,05$).

Плацентарний лактоген – активний метаболічний гормон з функціями подібними до пролактину [128], який завдяки лютеотропному ефекту також

відіграє важливу роль в збереженні вагітності. Плацентарний лактоген синтезується трофобластом з п'ятого тижня вагітності, при розвитку плацентарної дисфункції його рівень у I триместрі вагітності значно знижується. Нами також відмічено зниження концентрації даного гормону у жінок з ПВ в анамнезі, причому у тих вагітних, у яких пізніше діагностували дистрес плода, показник знижений відносно контролю вдвічі: $0,31 \pm 0,11$ проти $0,62 \pm 0,05$ мг/л ($p < 0,05$).

Особливо небезпечним є зниження у I триместрі гестації найважливішого гормону вагітності – прогестерону. За нашими спостереженнями у жінок підгрупи O1 концентрація в крові прогестерону знижена у 3 рази відносно показника вагітних контрольної групи і у 2 рази – відносно жінок підгрупи O2, тобто, процеси інвазії трофобласту проходять в умовах недостатності регулюючої та захисної ролі прогестерону.

Естрадіол вважається найбільш активним естрогеном, які запускають процеси морфогенезу в плаценті, беруть участь у процесах проліферації клітин, стимуляції судинно-ендотеліального фактору росту (VEGF), васкуляризації та ангіогенезу в плаценті, впливають на функції мітохондрій [79]. Нашими дослідженнями виявлено зниження естрадіолу у пацієток основної групи, найбільш суттєве у підгрупі O1 ($135,4 \pm 52,7$ проти $296,4 \pm 38,3$ нг/л у вагітних контрольної групи, $p < 0,05$).

Тобто, формування фетоплацентарного комплексу у жінок з ПВ в анамнезі відбувається в умовах недостатньої гестагенної насиченості, особливо вираженої у вагітних, у яких пізніше розвинувся дистрес плода, що відображає порушення процесів плацентації (децидуалізації ендометрію та формування синцитіотрофобласту) та є підґрунтям для формування акушерської та перинатальної патології. Проявами первинної плацентарної недостатності були клінічні та ультразвукові ознаки загрози переривання вагітності (41,7% у пацієток підгрупи O1), відшарування хоріона (за даними УЗД у 22,9%), зміни структури та товщини хоріону (37,5%), гіпертонус міометрію (60,4%).

Оцінка стану гормональної функції фетоплацентарного комплексу обстежених вагітних у II триместрі вагітності показала, що у жінок всіх груп відмічено суттєве зростання рівня досліджуваних гормонів, після закінчення плацентації активується гормональна функція плаценти, проте, у пацієнток основної групи їх синтез був зниженим. При цьому найнижчі показники зберігались у вагітних підгрупи O1, концентрація всіх гормонів у них була достовірно нижча як відносно відповідних показників групи контролю, так і відносно підгрупи O2, що поряд з виявленими нейровегетативними порушеннями обумовлювало розвиток акушерських і перинатальних ускладнень, які виявлялись у цьому проміжку гестаційного періоду: гемодинамічні порушення в системі матково-плацентарно-плодового кровотоку різного ступеня (70,8% у підгрупі O1), прееклампсія (18,8%), затримка росту плода (22,9%) та його дистрес (64,6%).

У III триместрі вагітності у жінок контрольної групи відбувається подальше зростання концентрації гормонів фетоплацентарного комплексу в крові вагітної, у жінок основної групи спостерігається подібна тенденція, проте, темпи росту значно повільніші і відставання від показників контрольної групи ще більше поглиблюється. Найяскравіше ця картина виснаження гормональної функції фетоплацентарного комплексу проявляється у жінок з дистресом плода. Так, середній рівень плацентарного лактогену у вагітних цієї групи залишився практично на рівні II триместру і склав $2,1 \pm 0,12$ проти $3,8 \pm 0,07$ та $9,7 \pm 0,21$ нг/мл у жінок підгрупи O2 та контрольної групи відповідно ($p < 0,05$). Рівні прогестерону та естрадіолу вдвічі нижчі відносно показника підгрупи O2 і більш, ніж утричі – проти значень контрольної групи, що проявлялось клінічно також прееклампсією, загрозою передчасних пологів, ЗРП.

Ми вважали за доцільне дослідити роль ще двох гормонів (мелатоніну та вітаміну-гормону D), які, з одного боку, відіграють важливу роль в адаптаційних процесах організму, а з іншого, впливають на репродуктивну функцію жінки взагалі та перебіг гестаційного процесу зокрема [326, 240, 241, 246,

270, 330]. Отримані результати обстеження у I триместрі вагітності свідчать, що у жінок з перинатальними втратами в анамнезі вагітність настає і розвивається в умовах відносної гіпомелатоніемії ($17,2 \pm 1,7$ пг/мл у підгрупі O1 проти $27,2 \pm 2,3$ пг/мл у підгрупі O2 і $31,6 \pm 1,3$ пг/мл в контрольній групі, $p < 0,05$) та зниження або дефіциту вітаміну D, особливо вираженими у пацієток з дистресом плода ($19,1 \pm 0,12$ нг/мл проти $30,8 \pm 2,7$ нг/мл і $31,4 \pm 3,2$ нг/мл відповідно, $p < 0,05$).

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

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

Проведено вивчення морфологічних та імуногістохімічних особливостей структур плаценти жінок з перинатальними втратами в анамнезі для уточнення шляхів формування дистресу плода [332]. Матеріал для дослідження розділено на три групи: група 1 – 10 плацент жінок з ПВ в анамнезі та дистресом плода при теперішній вагітності (основна група), група 2 – 10 плацент жінок з ПВ в анамнезі без дистресу плода при теперішній вагітності (основна група), 10 плацент соматично здорових жінок без перинатальних втрат в анамнезі та без дистресу плода при теперішній вагітності (контрольна група).

Органометрично, в 70% плацент при ПВ в анамнезі та дистресі плода відмічено зменшення товщини, маси плаценти та її розмірів. У 70% спостережень виявлені 2-3 ішемічні інфаркти, переважно на материнській поверхні

плаценти, які розташовані в парацентральної та крайовій зонах, консистенція їх еластична. У пуповині відмічався набряк, крововиливи, дистрофічні зміни Вартонового студня, спазм судин. У тканині зрілої плаценти у міжворсинчатому просторі відмічається нерівномірно виражений набряк, значне збільшення фібриноїду, який визначається у вигляді великих вогнищ та складає більше ніж 25,0% від загальної площі. В частині плацент (30,0%) в децидуальному шарі спостерігається вогнищеве повнокрів'я судин, в частині спостережень – невеликі вогнища крововиливів, переважно навколо судин. У двох випадках (20,0%) виявлено процеси тромбозу в артеріальних судинах децидуальної оболонки з інфарктами. У термінальних ворсинах плацент значно переважають незрілі (проміжні диференційовані) форми, в яких спостерігаються виражені зміни співвідношення об'єму капілярного русла та стромы у бік збільшення стромального компоненту, переважають склероз стромы та деструктивні зміни. Також характерні розлади кровообігу: крововиливи, стаз, тромбоутворення, компенсаторний неоангіогенез. Поряд з цим на окремих ділянках виявлена редукція капілярного русла. Такі зміни, за даними різних авторів, призводять до гіпоксії (дистресу) плода, затримки його розвитку [21, 37, 39, 244, 318]. Патогенетичною основою їх можуть бути порушення плацентациї, певною мірою обумовлені впливом хронічного стресу та нейровегетативними змінами у матері.

При проведенні ІГХД з МАТ до віментину відмічалась поява великої кількості клітин мезенхімального маркеру (фібробластів) в ворсинах, вогнищеве в стромі, в стінках багатьох судин з вираженою позитивною експресією віментину від 2 до 3 балів. Частина судин повністю склерозовані. Така виражена активність сполучнотканинного компоненту призводить до плацентарної дисфункції, може бути маркером гіпоксії [157, 158].

При ІГХД плацент на маркер ендотелію судин CD31 спостерігалась виражена експресія в клітинах ендотелію судин, на поверхні ворсинок та в осередках тканини плаценти з явищами дегенеративних змін. Дрібні ворсинки вогнищеве набувають дифузного забарвлення. Рівень експресії CD31

в переважній більшості випадків складає 3 бали. Підвищена експресія молекул клітинної адгезії, що вказує на посилення плацентарного ангиогенезу свідчить про плацентарну дисфункцію, обумовлює гіпоксію [248 277].

При ІГХД з МАТ до VEGF у плацентах відмічена позитивна експресія в ендотеліальних клітинах стовбурових та проміжних ворсин, зниження вираженості експресії в синцитіотрофобласті, ендотеліальних клітинах переважно термінальних ворсин, вогнищево у зонах фібриноїдного некрозу, в стромі ворсин та в міжворсинчастому просторі. Рівень експресії VEGF на різних ділянках плаценти сягає від 2 до 3 балів. Збільшення експресії VEGF порушує баланс факторів ангиогенезу, посилює плацентарну ішемію, індукує ендотеліальну дисфункцію [208], клінічно маніфестуючись в III триместрі у вигляді дистресу плода.

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

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

З урахуванням встановлених механізмів розвитку дистресу плода у вагітних з перинатальними втратами в анамнезі, профілактика цього ускладнення має бути спрямована на:

- покращення нейровегетативної адаптації;
- збалансування гормонадаптації;
- покращення стресадаптивності (зменшення тривожності, вираженості проявів депресії, усунення порушень сну, покращення загального психоемоційного стану);
- покращення материнсько-плацентарно-плодової гемодинаміки, профілактика плацентарної дисфункції.

Отже, ми пропонуємо проводити лікувально-профілактичні заходи у жінок з ПВ в анамнезі у 2 етапи:

- I етап – преконцепційна підготовка;
- II етап – ведення вагітності з акцентом профілактики на I триместрі вагітності залежно від ступеня ризику.

Обов'язковим є психологічний супровід жінок з ПВ в анамнезі, починаючи з етапу планування вагітності, завданнями якого є зниження тривожності, нівелізація переживань, пов'язаних з негативним досвідом минулих вагітностей, корекція неадекватного ставлення до вагітності (формування готовності до материнства, оптимізація психологічного компоненту гестаційної домінанти), усунення проявів депресії, підтримка психоемоційної рівноваги на весь період вагітності та пологів.

Враховуючи встановлені нами суттєві порушення нейровегетативної регуляції, підвищену або знижену тривожність, наявність депресивних станів, до комплексу медико-профілактичних заходів включені психотерапевтичні методики (музикотерапія та кататимно-імагінативна психотерапія) [227], які у прекоцепційному періоді доповнюються медикаментозною терапією седативними фітопрепаратами, а у тяжких випадках при виражених тривожно-депресивних порушеннях – психіатром призначаються небензодіазепінові анксиолітики нового покоління.

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

Для оцінки ефективності застосування лікувально-профілактичного комплексу на I (прекоцептуальному) етапі ми відібрали 40 жінок з ПВ в анамнезі, які звернулись до жіночої консультації з метою планування вагітності. Жінки були поділені на дві групи методом рандомізації: I група (основна) – 20 жінок, які пройшли рекомендований комплекс заходів, II (порівняння) – 20 жінок, які отримали загальні рекомендації по здоровому способу життя. Жінки обох груп були порівнювані за віком та іншими медико-соціальними характеристиками. В дослідження не включали пацієнок з тяжкою екстрагенітальною патологією, запальними захворюваннями в стадії загострення.

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

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

Для перевірки ефективності II етапу комплексу лікувально-профілактичних заходів обстежені 120 вагітних з ПВ в анамнезі. Залежно від вибору лікувальної тактики і медикаментозної терапії вагітні методом рандомізації розподілені на дві групи: вагітним основної групи (n=60) призначали запропонований лікувальний комплекс. Групу порівняння склали 60 вагітних, що отримували симптоматичну медикаментозну терапію. Групи пацієнок були співставними.

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

Відповідно, покращився у жінок основної групи і загальний рівень регуляції ВНС за даними КІГ, про що свідчило як покращення окремих показників, так і інтегральних оцінок. Більш, ніж у 2 рази знизився ІН з 283,4 [210-392] до 125 мс [68-183] ($p < 0,05$), що відповідає зниженню рівня стресу внаслідок психотерапії та інших терапевтичних заходів. Зменшилась частка жінок основної групи з гіперсимпатикотонією за показником ІН (з 60,0 до 23,3%, $p < 0,05$) та тахікардією. Оцінка ПАРС 8-10 балів вказувала на небезпечний стан зриву адаптації (червона зона) у 21,7% пацієнок до лікування, в динаміці терапії цей відсоток знизився у 3 рази (до 6,7%, $p < 0,05$). У пацієнок групи порівняння в динаміці вагітності подібних змін не відмічено.

Проведена терапія дозволила покращити стан ендокринної регуляції, про що свідчить зниження рівню кортизолу та збалансування САС, покращення гормональної функції фетоплацентарного комплексу та нормалізація рівня мелатоніну (з $15,8 \pm 2,0$ до $36,4 \pm 2,4$ пг/мл, $p < 0,05$) і вітаміну D (з $18,3 \pm 3,6$ до $33,7 \pm 3,1$ нг/мл, $p < 0,05$).

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

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

Доведена висока ефективність розробленого комплексу дозволяє рекомендувати його до широкого застосування у медичних закладах України акушерсько-гінекологічного профілю.

ВИСНОВКИ

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

2. Вагітність при перинатальних втратах в анамнезі втричі частіше ускладнювалася дистресом плода (24,0 проти 8,0 % у пацієток без перинатальних втрат в анамнезі, $p < 0,05$). Для таких пацієток характерний старший вік, ожиріння, погіршення соціально-побутових умов, загального стану здоров'я, обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез, ускладнення теперішньої вагітності та пологів, гірший стан плода і новонародженого. При теперішній вагітності плацентарну дисфункцію діагностували практично у всіх жінок (97,9 %), висока частота загрози переривання вагітності (37,5 %) та передчасних пологів (20,8 %), прееклампсії (22,9 %), зокрема тяжкої (10,4 %), ЗРП (35,4 %), зокрема II-III ст. (16,7 %), анемії (37,5 %), розродження шляхом кесаревого розтину (52,1 %), дистресу плода в пологах (43,8 %). Переважна більшість дітей (76,1 %) народжувалися у стані асфіксії, що обумовлює високу частоту синдромів дезадаптації, найчастіші з яких – порушення ЦНС (73,9 %) та дезадаптоз серцево-судинної системи (41,3 %).

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

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

(ПАРС = 8-10), тобто значення ПАРС у 16-18 тижнів вагітності є надійним прогностичним маркером дистресу плода.

5. За даними кардіоінтервалографії порушення активності регуляторних систем плода спостерігалось у 74,6 % жінок з перинатальними втратами в анамнезі: помірне напруження – у 44,0 % випадків; виражене напруження – у 22,0 %; зниження активності (зрив адаптації) – у 10,0 %. Порівняння результатів кардіоінтервалографії плода з результатами ультрасонографії з доплерометрією та кардіотокографією з визначенням інтегральних показників (біофізичний профіль плода, показник короткої варіабельності за критеріями Dawes/Redman, проба М. Ю. Гаускнехт, церебро-плацентарне відношення) свідчить, що при зриві адаптації регуляторних систем плода його дистрес діагностовано у 90,0 % жінок, при вираженому напруженні регуляторних систем – у 27,3 %, при помірному напруженні – у 6,8 %, при нормальному стані регуляторних систем – у 4,2 % вагітних. Отже, результати кардіоінтервалографії плода після 32 тижнів вагітності можуть бути ранніми доклінічними діагностичними маркерами його дистресу.

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

гормональної регуляції загального адаптаційного синдрому обумовлюють формування плацентарної дисфункції і дистресу плода.

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

8. Аналіз інформативності потенційних факторів ризику дистресу плода математично підтверджує суттєву роль у його виникненні нейро-вегетативних порушень та можливості кардіоінтервалографії для прогнозування і діагностики цього ускладнення у жінок з перинатальними втратами в анамнезі (найвища інформативність у інтегрального показника активності регуляторних систем – ПАРС). Застосування алгоритму прогнозування на основі аналізу 20 найбільш інформативних показників дозволяє з 90-відсотковою точністю (чутливість методики – 83,3 %, специфічність тесту – 93,8 %) оцінити ризик дистресу плода у жінок з перинатальними втратами в анамнезі.

9. Застосування у жінок з перинатальними втратами в анамнезі патогенетично обґрунтованого комплексу заходів з медикаментозною підтримкою, обов'язковим психологічним супроводом, психокорекцією, додатковими

діагностичними та прогностичними дослідженнями з акцентом профілактики на преконцепційному етапі та у I триместрі вагітності покращило психо-емоційний стан, нейровегетативну та гормональну регуляцію пацієнток, що дозволило знизити більш, ніж вдвічі частоту дистресу плода (до 11,7 проти 26,7 %, $p < 0,05$) та інших акушерських і перинатальних ускладнень (плацентарної дисфункції, прееклампсії, ЗРП, передчасних пологів, кесаревого розтину, дистресу плода в пологах, асфіксії при народженні та дезадаптаційних синдромів).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

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

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

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

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

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

I етап – преконцепційна підготовка, що включає:

- проведення необхідних діагностичних заходів (анамнез, оцінка медико-соціального статусу, психоемоційного стану та нейровегетативної регуляції, гормональної адаптації з визначенням рівня кортизолу, мелатоніну, вітаміну D);
- диференційовану профілактику –
 - психотерапію (музикотерапія, кататимно-імагінативна терапія);

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

II етап – ведення вагітності, що включає:

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

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абдуллаев РЯ, Грищенко ОВ, Бобрицкая ВВ. Допплерография маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока при плацентарной недостаточности. Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина. Серия «Медицина». 2006;12(720):6–10.
2. Абзалова НА, Игитова МБ, Трубников ПН. Оценка адаптационных возможностей доношенного плода на основе кардиоинтервалографии. Сибирский медицинский журнал. 2007; 22(2):30–4.
3. Абрамченко ВВ, Коваленко НП. Перинатальная психология: теория, методология, опыт. Петрозаводск: Интеллект; 2004. 350 с.
4. Авдеева МВ, Щеглова ЛВ. Особенности нейрогуморальной регуляции системы кровообращения при физиологической беременности. Акушерство и гинекология. 2007;4:3–4.
5. Авраменко ТВ, Шевченко АА, Лапко ПВ. Оценка психоэмоционального состояния с изменением вегетативного реагирования в неврологическом профиле беременных с врожденной патологией ЦНС плода. Здоровье женщины. 2013;2(78):83–90.
6. Айламазян ЭК. Акушерство: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 1200 с.
7. Акарачкова ЕС, Артеменко АР, Беляев АА, Блинов ДВ, Гончаренко ОВ, Джобава ЭМ, и др. Материнский стресс и здоровье ребенка в краткосрочной и долгосрочной перспективе. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;3:26–32.
8. Грищенко ВІ, Щербина МО, редактори. Акушерство: підручник. Київ; 2012. 416 с.
9. Александрович ЮС, Паршин ЕВ, Пшениснов КВ. Прогнозирование ранних исходов критических состояний у новорождённых. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2012;4:36–42.
10. Алексеева ЛЛ. Особенности адаптации кардиореспираторной системы у беременных низкого акушерского риска [диссертация]. Иркутск; 2004.

11. Алещенко ИЕ. Патологическая анатомия плаценты и эндокринных органов плода при эндокринопатиях беременных [диссертация]. Москва; 2006.
12. Андриевская ИА. Морфофункциональная характеристика плаценты при нарушении обмена гормонов и биогенноактивных веществ у беременных с герпес-вирусной инфекцией [диссертация]. Благовещенск, 2004.
13. Артьоменко ВВ. Порівняльні аспекти характеристики регуляції кардіоритму матері, плода і новонародженого при фізіологічній вагітності та плацентарній дисфункції. Одеський медичний журнал. 2014;3:79–83.
14. Афанасьева НВ, Стрижаков АН. Исходы беременности и родов при фетоплацентарной недостаточности различной степени тяжести. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2004;3:7–13.
15. Баевский РМ, Берсенева АП, Берсенев ЕЮ, Ешманова АК. Использование принципов донозологической диагностики для оценки функционального состояния организма при стрессорных воздействиях (на примере водителей автобусов). Физиология человека. 2009;35(1):41–51.
16. Баевский РМ, Иванов ГГ. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2001;3:108–27.
17. Баевский РМ. Вариабельность сердечного ритма. Медико-физиологические аспекты [Интернет]. Доступно: <http://www.ramena.ru>.
18. Баевский РМ, Иванов ГГ, Чирейкин ЛВ, Гаврилушкин АП, Довгалецкий ПЯ, Кукушкин ЮА, и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). Вестник аритмологии. 2001;24:65–87.
19. Баранова ВВ. Особливості психоемоційного стану жінок, які мають репродуктивні втрати в анамнезі, в умовах теперішньої вагітності. Перинатология и педиатрия. 2017;1:70–3.
20. Барашнев ЮИ. Перинатальная неврология. Москва: Триада-Х; 2005. 672 с.
21. Баринова ИВ. Морфология плодовых потерь при антенатальной гипоксии. Российский вестник акушера-гинеколога. 2015;2:14–8.

22. Батуев АС, Соколова ЛВ. Биологическое и социальное в природе человека. Биосоциальная природа материнства и раннего детства. Санкт-Петербург: СПбГУ; 2007; с. 8–10.

23. Блинов ДВ. Современные подходы к патогенезу и прогнозированию исходов гипоксически-ишемического поражения ЦНС в перинатальном периоде. Акушерство, гинекология, репродукция. 2012;6(3):34–8.

24. Блинов ДВ, Терентьев СС. Белковые маркеры гипоксически-ишемического поражения ЦНС в перинатальном периоде. Нейрохимия. 2013;30(1):22–8.

25. Бобович АА, Лашина НБ. Диагностические критерии синдрома дизадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей, перенесших хроническую гипоксию. В: Проблемы детской неврологии: рец. сб. науч. тр. Респ. конф. «Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации заболеваний нервной системы у детей». Минск; 2010; с. 82–86.

26. Богданов НН, Галунов ВИ, Макаров ПА, изобретатель; Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, патенто-обладатель. Способ оценки вегетативного статуса человека. Патент РФ №2000119583/14. 2000 Июль 24.

27. Бойко ВІ, Нікітіна ІМ. Затримка розвитку плода: навчальний посібник. Суми: Сумський державний університет; 2015. 80 с.

28. Боташева ТЛ, Палиева НВ, Радзинский ВЕ, Гудзь ЕБ, Заводнов ОП. Влияние метаболического гомеостаза на вегетативный статус женщин в зависимости от стереоизомерии функциональной системы «мать-плацента-плод». Современные проблемы науки и образования. 2016;5:28. Доступно: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25143>.

29. Брехман ГИ, Яхав Р, Гонопольский МХ, Цибулевская МЮ. Пренатальный стресс как фактор риска шизофрении и биполярного аффективного расстройств. Вестник Ивановской медицинской академии. 2010;15(1):23–9.

30. Булавенко ОВ, Кливак ВВ. Діагностичні критерії розвитку дистресу плода у вагітних з різними типами герпетичної інфекції. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2015;2:78–80.

31. Буренина ИА. Адаптационно-защитные реакции системы мать-плацента-плод при угрожающем аборте у беременных с отягощенным акушерским анамнезом [диссертация]. Саранск; 2005.
32. Бурчинский СГ. Новые подходы к ноотропной фармакотерапии и фармакопрофилактике. Український вісник психоневрології. 2008;16(2):97–101.
33. Вейн АМ. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. Москва: Мед. информ. Агенство; 2003. 752 с.
34. Вейн АМ, Левин ЯИ. Принципы современной фармакотерапии инсомний. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 1998;5:39–45.
35. Вейн АМ, Елигулошвили ТС, Полуэктов МГ. Синдром апноэ во сне. Эйдос Медиа; 2002. 312 с.
36. Вейн АМ. Вегетативные расстройства: клиника. Диагностика. Лечение. Москва: МИА; 2003. 749 с.
37. Венцківська ІБ, Аксьонова АВ, Лагода НМ. Морфологічні особливості плаценти при прееклампсії за даними гістохімії. Health of woman. 2016;6(112):73–6.
38. Венцовский ИБ, Майданник АФ. Влияние психоэмоциональной нагрузки на течение беременности. В: Сборник научных работ Ассоциации акушеров-гинекологов Украины. 2010; с. 20–4.
39. Веропотвелян НП, Веропотвелян ПН, Цехмистренко ИС, Бондаренко АА, Усенко ТВ. Морфологическая классификация повреждений плаценты. Здоровье женщины. 2016;8(114):63–71.
40. Ветчанина ЕГ, Мальгина ГБ. Особенности реакций беременных на психоэмоциональный стресс в различные сроки беременности. Сибирский психологический журнал. 2001;14–15:150.
41. Вознесенская ТГ. Эмоциональный стресс и профилактика его последствий. Международный неврологический журнал. 2007;2:135–8.
42. Володин НН. Перинатальная психология и психиатрия. Т. 1. Москва: Академия; 2009. 304 с.

43. Воробей ЛИ. Диагностика нейровегетативных нарушений у беременных с перинатальными потерями в анамнезе. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2018;8(3):326–35.
44. Воробей ЛИ, Ткачук РР. Состояние регуляторных процессов у беременных с перинатальными потерями. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2017;6:1190–203.
45. Воробей ЛИ, Ткачук РР. Антенатальная охрана плода у беременных с отягощенным акушерским анамнезом на фоне нейроэндокринных нарушений. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2017;3:351–366.
46. Воробей ЛІ. Гестаційний гомеостаз: методи діагностики, вплив на перебіг вагітності. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2015;2(36):33–7.
47. Воробей ЛІ. Діагностика та профілактика дистресу плода у вагітних з перинатальними втратами в анамнезі. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2019;2(44):24–30.
48. Воробей ЛІ. Комплексний підхід до діагностики та лікування патології вагітності у жінок з перинатальними втратами в анамнезі. Health of woman. 2019;7(143):63–6.
49. Воробей ЛІ. Оптимізація тактики ведення вагітних з перинатальними втратами в анамнезі. Здоровье женщины. 2017;3:41–5.
50. Воробей ЛІ. Особливості діагностики дистресу плода у вагітних з порушенням нейровегетативної регуляції. Сімейна медицина. 2018;4:105–9.
51. Воробей ЛІ. Особливості моніторингу стану плода у вагітних з обтяженим акушерським анамнезом. Здоровье женщины. 2017;6(122):111–4.
52. Воробей ЛІ. Особливості нейровегетативного статусу у вагітних з перинатальними втратами в анамнезі. Здоровье женщины. 2015;5:88–92.
53. Воробей ЛІ. Порушення нейровегетативної регуляції і вагітність: вплив на розвиток гестаційних ускладнень. Здоровье женщины. 2015;6:97–9.
54. Воробей ЛІ. Сучасні аспекти діагностики дистресу плода у вагітних з обтяженим акушерським анамнезом. Вісник проблем біології та медицини. 2019;2(154):73–7.

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

56. Воробей ЛІ, Ткачук РР. Стан регуляторно-адаптаційних процесів у системі мати-плацента-плід у вагітних з порушенням нейровегетативної регуляції. Здоров'є жінчини. 2016;4:84–90.

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

58. Воробей ЛІ. Особливості патогенезу та діагностики патології вагітності у жінок з обтяженим акушерським анамнезом. В: Proceedings of the International Scientific Conference «Modern Methodology of Science and Education». 2017; с. 26–38.

59. Воробей ЛІ. Особливості перебігу вагітності у жінок з перинатальними втратами в анамнезі. Web of Scholar. 2018;3(21):15–8.

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

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

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

63. Воробей ЛІ, Ткачук РР. Роль порушень функції симпатoadреналової системи в патогенезі плацентарної дисфункції. Здоров'є жінчини. 2015;8:135–9.

64. Воробйова ІІ. Патогенез, профілактика та лікування невиношування вагітності з урахуванням особливостей центральних механізмів регуляції генеративної функції [дисертація]. Київ; 2009. 453 с.

65. Воскресенский СЛ. Оценка состояния плода. Кардиотокография, доплерометрия, биофизический профиль. Минск: Книжный дом; 2004. 304 с.
66. Газилова ИА, Чистякова ГН, Ремизова ИИ. Предикторная значимость показателей функционального состояния эндотелия и регуляции ангиогенеза в первом триместре беременности в развитии плацентарной недостаточности и ранних репродуктивных потерь. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2015;14(2):14–23.
67. Гайструк НА, Надеждін МВ, Супрунова ТВ. Сучасні аспекти патогенезу дистресу плода у вагітних із гіпергомоцистеїнемією (огляд літератури). Досягнення біології та медицини. 2016;1:66–9.
68. Говсеєв ДО. Стан психоемоційного та вегетативного статусу у жінок з повторною плацентарною дисфункцією. Здоровье женщины. 2016;8:50–4.
69. Гублер ЕВ. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии. Ленинград: Медицина; 1990. 176 с.
70. Гудков ГВ. Нелинейные свойства сердечного ритма плода в прогнозировании пренатальных исходов. Вестник новых медицинских технологий. 2009;16(4):36–40.
71. Гудков ГВ, Пенжоян ГА, Филиппов ЕФ, Дурлештер МВ. Транс-абдоминальная электрокардиография в диагностике критических состояний плода при плацентарной недостаточности. Вестник МУЗ ГБ. 2014;1(31):1–20.
72. Гужвина ЕН, Мамиев ОБ. Плацентарная недостаточность с позиции концепции о типах адаптации матери и плода к родовому стрессу. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2012;3(39):81–5.
73. Гунько ВО, Погорелова ТН, Линде ВА. Влияние дисбаланса протеомного спектра амниотической жидкости на формирование задержки роста плода. Мать и дитя в Кузбассе. 2014;2:62–6.
74. Даваа ЯХ, Зайцева ОИ, Терещенко СЮ. Факторы риска формирования церебральной ишемии у новорожденных республики Тыва. Якутский медицинский журнал. 2011;2:9–11.
75. Дикке ГБ. Роль магния при физиологической беременности: контраверсии и доказательства. Медицинский Совет. 2016;19:96–101.

76. Дмитриева СЛ, Хлыбова СВ, Циркин ВИ, Ходырев ГН. Вариабельность сердечного ритма на различных этапах гестационного процесса. Москва; 2013. 124 с.
77. Добряков ВИ. Перинатальная психология. Санкт-Петербург: Питер; 2010. 272 с.
78. Добряков ИВ. Перинатальная психология – новый раздел клинической (медицинской) психологии [Интернет]. Медицинская психология в России. 2012;5(16). Доступно: http://mprj.ru/archiv_global/2012_5_16/nomer/nomer27.php.
79. Довжикова ИВ. Ферменты стероидогенеза (обзор литературы). Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2010;37:60–4.
80. Долгушина ВФ, Чулков ВС, Вереина НК, Сеницын СП. Оценка взаимосвязи клиничко-генетических факторов с осложнениями и исходами беременности у женщин с преэклампсией на фоне хронической артериальной гипертензии. Российский вестник акушера-гинеколога. 2014;14(6):4–8.
81. Дубоссарская ЮА, Дубоссарская ЗМ, Захарченко ЛГ, Боровкова ЛГ. Проблемы репродуктивного здоровья с позиции перинатальной психологии. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2014;1–2:129–32.
82. Евдокимова ТЕ. Взаимосвязи психопатологических и функциональных вегетативных расстройств. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2009;6:23–5.
83. Ерохин АН, Мезенцева НВ. Функциональное состояние беременной и плода в поздний гестационный период. Вестник новых медицинских технологий. 2009;16(4):34–6.
84. Еспаева РН, Дженалаев ТБ, Ажмуханов ЖС, Хамзинова ЭМ, Абдикасымова ГЕ. Факторы риска антенатальной гибели плода. Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2014;2(4):81–4.
85. Ефанова ТС. Психические расстройства и качество жизни беременных с угрозой невынашивания [диссертация]. Томск: Научно-исследовательский институт психического здоровья; 2014. 228 с.

86. Ефимушкина ОА. Клинико-диагностическая оценка состояния фетоплацентарной системы у беременных с заболеваниями щитовидной железы [диссертация]. Москва; 2008. 138 с.
87. Жаркин НА, Цыбульская ОВ, Бурова НА. Современные аспекты профилактики ранней потери беременности. Лекарственный вестник. 2012;6(8):3–6.
88. Жук СИ., Калинка Я, Сидельникова ВМ. Невынашивание беременности: новый взгляд на старую проблему. Здоров'я України. 2007;5(1):3–5.
89. Жук СІ, Щуревська ОД, Вітер ВП. Пренатальний стрес та його наслідки (огляд літератури). Здоровье женщины. 2015;1:41–4.
90. Жук СІ, Щуревська ОД, Вітер ВП. Психологічні аспекти невиношування вагітності (огляд літератури). Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2011;1(2):132–6.
91. Жук СІ, Мельник ЮМ, Пехньо НВ. Чи можливе прогнозування плацентарної дисфункції? Здоровье женщины. 2016;7:23–7.
92. Жук СІ, Щуревська ОД. Вплив рівня тривожності під час вагітності на формування материнської домінанти у вагітних. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. 2016;25:33–40.
93. Зайналова СА, Синчихин СП, Степанян ЛВ. Плацентарная недостаточность – вопросы этиопатогенеза, диагностики, клиники и терапии. Астраханский медицинский журнал. 2014;9(2):15–23.
94. Замалеева РС, Мальцева ЛИ, Черепанова НА, Фризина АВ, Лазарева ВК, Юпатов ЕЮ, и др. Состояние проблемы лечения и прогнозирования задержки развития плода. Практическая медицина. 2016;1(93):41–4.
95. Зыбко ОИ, Ремезов РИ, Серый ВВ, Ляшко ИВ, Петровский ИБ, Бобровнический АВ, и др. Влияние синдрома обструктивного апноэ сна на развитие сердечных аритмий. Молодой ученый. 2018;15(201):148–50. Доступно: <https://moluch.ru/archive/201/49320/>.
96. Иванова ЛА, Ильин АБ, Абашин ВГ. Плацентарная недостаточность – проблема гипердиагностики. Журнал акушерства и женских болезней. 2010;9(2):34–7.

97. Иванова ОЮ, Газазян МГ, Пономарева НА. Совершенствование оценки состояния гемодинамики в системе мать-плацента-плод. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2009;1:68–72.

98. Иванова ОЮ. Механизмы формирования гемодинамической системы мать-плацента-плод при физиологическом и осложненном течении беременности [диссертация]. Москва; 2011. 297 с.

99. Игитова МБ, Дмитриенко КВ. Прогнозирование неблагоприятных перинатальных исходов на основе определения фактора роста плаценты. Мать и дитя в Кузбассе. 2014;4:38–41.

100. Иляхинский АВ, Пахомов ПА, Ануфриев МА, Леванов ВМ, Мухина ИВ. Информационно-статистический анализ вариабельности сердечного ритма в оценке функционального состояния вегетативной нервной системы человека. Современные технологии медицины. 2015;3:67–72.

101. Казакова АВ, Соловова ЛД, Линева ОИ. Профилактика гестационных осложнений в I триместре беременности. Кремлевская медицина. 2012;1:166–8.

102. Каминский ВВ, Венцовская ИБ, Жданович АИ, Воробей ЛИ, Коломийченко ТВ. Особенности психоэмоционального состояния беременных с перинатальными потерями в анамнезе. Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. 2020;11(1):66–74.

103. Камінський ВВ, Жданович ОІ, Воробей ЛІ, Коломійченко ТВ, Рогава ІВ. Перинатальні втрати в анамнезі як фактор порушення адаптації плода. Репродуктивна ендокринологія. 2019;3(47):48–52.

104. Кан НИ, Николаева-Балл ДР. Патологические особенности адаптации в системе «мать-плод» при метаболическом синдроме и преэклампсии. Ульяновский медико-биологический журнал. 2017;1:104–13.

105. Карасева ЮВ. Системные психонейроиммунологические механизмы в адаптационных возможностях организма женщины [диссертация]. Тула; 2003. 331 с.

106. Карашук ЕВ, Стрельцова ВЛ. К вопросу о перинатальной заболеваемости и смертности и путях их снижения в условиях акушерского

стационара и женской консультации. Тихоокеанский медицинский журнал. 2015;1:74–6.

107. Кипчатова ТЮ, Чехонацкая МЛ, Чернышкова ЕВ, Чехонацкий АА. Соотношения риска прогрессирования фетоплацентарной недостаточности с различными нарушениями вегетативного статуса беременных. Саратовский научно-медицинский журнал. 2012;8(2):455–9.

108. Киселев АР, Гриднев ВИ. Колебательные процессы в вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал. 2011;7(1):34–9.

109. Клещеногов СА. Ранние признаки задержки развития плода по данным вариабельности кардиоритма матери. Сибирский научный медицинский журнал. 2012;32(2):99–104.

110. Клещеногов СА. Ранняя диагностика осложнений беременности на основе показателей материнской, плацентарной гемодинамики и вариабельности ритма сердца. Сибирский научный медицинский журнал. 2011;31(3):5–11.

111. Клещеногов СА. Реактивность плацентарного кровотока на пробу с гипервентиляцией матери как критерий прогноза исходов беременности. Сибирский медицинский журнал. 2013;28(1):60–5.

112. Кливак ВВ. Прогностичні особливості виникнення плацентарної дисфункції та дистресу плода на тлі герпетичної інфекції вагітних. Медико-соціальні проблеми сім'ї. 2014;19(4):25–30.

113. Клименко ТМ, Тарасова ИВ, Касян СН. Перинатальное гипоксическое поражение центральной нервной системы: современный взгляд на проблему. Вопросы практической педиатрии. 2013;8(4):40–5.

114. Корнацька АГ, Даниленко ОГ, Біль І. Психоемоційний стан жінок з втратами плода. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2012;1:64–6.

115. Король ТМ. Фетоплацентарна недостатність (ФПН) – актуальна проблема медицини. Клініко-етіопатогенетичні критерії діагностики, лікування та профілактики. Вісник проблем біології і медицини. 2013;2(1):49–54.

116. Коротова СВ, Фаткуллина ИБ, Намжилова ЛС, Ли-Ван-Хай АВ, Борголов АВ, Ваткуллина ЮН. Современный взгляд на проблему антенатальной гибели плода. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2014;130(7):5–10.
117. Корчинська ОО, Черняк ММ, Андрашчікова С, Жултакова С, Рібарова Л. Профілактика та лікування плацентарної дисфункції у сучасному акушерстві. Україна. Здоров'я нації. 2016;4:171–6.
118. Котельников СА, Ноздрачев АД, Одинак ММ, Шустов ЕБ. Вариабельность ритма сердца: представления о механизмах. Физиология человека. 2002;28(1):130–43.
119. Красноружских ЕА, Игитова МБ. Генетическая предрасположенность к нарушениям гемостаза как фактор риска гестационных и перинатальных осложнений. Современные проблемы науки и образования. 2012;5:1–5.
120. Кубасов РВ. Гормональные изменения в ответ на экстремальные факторы внешней среды. Вестник Российской академии медицинских наук. 2014;69(9–10):102–9.
121. Кулакова ВА, Орлов АВ, Некрасова МГ. Современные методы оценки гипоксически-ишемических поражений головного мозга плода и новорожденного. Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2013;1:28–30.
122. Кульчимбаева СМ. Оценка психоэмоционального состояния, функциональных особенностей центральной и вегетативной нервной системы в динамике индуцированной беременности. Журнал акушерства и женских болезней. 2006;55:3.
123. Курьянова ЕВ. Вегетативная регуляция сердечного ритма: результаты и перспективы исследований: монография. Астрахань: Издательский дом «Астраханский университет»; 2011. 139 с.
124. Лазарева НВ. Мониторинг и прогноз акушерской ситуации на основе интранатального расчета предикторов осложнений беременности. Медицинский альманах. 2014;5(35):34–7.
125. Лахно ИВ, Шульгин ВИ, Печенин АВ, Федотенко ВВ, Наседкин КВ, Задерихин АК, и др. Украинский опыт неинвазивной ЭКГ плода –

фетальный монитор Кардиолаб Бэби-Кард [Интернет]. МедПровіта. 2013. Доступно: <https://medprosvita.com.ua/ukrainskijj-opyt-neinvazivnoj-jehkg-plo/>.

126. Лахно ИВ. Неинвазивная антенатальная компьютерная электрокардиография плода versus кардиотокография: первый опыт в Украине. Медицина неотложных состояний. 2012;1(40):101–5.

127. Лахно ИВ, Баранник ЕА, Ткачев АЭ. Регуляторные механизмы кровотока в вене пуповины: клиническая концепция. Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина. Серия «Медицина». 2011;22(975):38–43.

128. Луценко НС, Кудыльчак ЕХ, Островский КВ, Потебня ВЮ. Эффективность комплексной терапии нарушений маточно-плацентарно-плодового кровотока. Запорожский медицинский журнал. 2010;12(3): 24–6.

129. Майскова ИЮ, Димитрова ВИ. Восстановительная терапия после перенесенной неразвивающейся беременности. Русский медицинский журнал. 2008;29:1940–3.

130. Макаров ИО, Юдина ЕВ. Кардиотокография при беременности и в родах. 2-е изд. Москва: «МЕДпресс-информ»; 2013. 112 с.

131. Макаров ОВ, Волкова ЕВ, Пониманская МА, Майорова ВВ, Пархоменко ТВ. Эхо-признаки плацентарной недостаточности и особенности кровотока в маточно-плацентарном комплексе у беременных с артериальной гипертензией. Вестник РГМУ. 2009;4:38–41.

132. Макацария АД, Бицадзе ВО, Хизроева ДХ, Хамани ИВ. Плацентарная недостаточность при осложненной беременности и возможности применения дипиридамола. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016;10(4):72–82.

133. Макацария АД, Бицадзе ВО, Хизроева ДХ, Джобава ЭМ. Распространенность дефицита магния у беременных женщин. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012;5(11):25–34.

134. Маланина ЕН, Давидян ЛЮ, Очабикова ДВ, Касымова ДР, Хан ЮР. Оптимизация профилактики гестоза путем коррекции содержания

эпидермального и трансформирующего факторов роста в ранние сроки беременности у женщин с угрозой невынашивания. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2011;3:31–6.

135. Мальгина ГБ. Психозмоциональный стресс в период беременности и перинатальные проблемы. Москва: Эксмо-пресс; 2000. 222 с.

136. Мальгина ГБ. Патогенез, профилактика и коррекция перинатальных осложнений при психозмоциональном стрессе в период беременности [диссертация]. Санкт-Петербург; 2003. 349 с.

137. Марковский ВД, Куприянова ЛС, Ткачев АЭ, Несмиян НВ. Морфофункциональные изменения в системе мать-плацента-плод при плацентарной дисфункции. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014;4:247–52.

138. Маслянкина КП, Александров ЛС, Ищенко АИ, Туттер НВ, Трифонова НС. Особенности психовегетативного статуса беременных с вегетативной дисфункцией. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2014;14(3):11–5.

139. Медведев МВ. Основы доплерографии в акушерстве. Москва: Реал тайм; 2010. 44 с.

140. Мекенбаева РТ. Состояние сердечно сосудистой системы у новорожденных и детей раннего возраста, перенесших хроническую внутриутробную и/или перинатальную гипоксию. *Клиническая медицина Казахстана*. 2013;1(27):42–9.

141. Мельник ЮМ, Жук СІ, Пехньо НВ. Комбінований скринінг в I та II триместрі вагітності. *Здоровье женщины*. 2014;2:161–6.

142. Михайлова КП. Влияние состояния вегетативной нервной системы на течение беременности, родов и состояние новорожденного [диссертация]. Москва; 2015. 170 с.

143. Мочалова МН, Пономарева ЮН, Мудров ВА, Чацкис ЕМ, Ахметова ЕС, Казанцева ЕВ. Современные методы диагностики внутриутробного состояния плода. *Астраханский медицинский журнал*. 2015;10(3):15–26.

144. Низяева НВ, Кан НЕ, Тютюнник ВЛ, Ломова НА, Наговицына МН, Прозоровская КН, и др. Микро РНК как важные диагностические предвестники развития акушерской патологии. Вестник Российской академии медицинских наук. 2015;70(4):484–92.
145. Николаева ЛБ, Ушакова ГА. Первая беременность и первые роды: руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 264 с.
146. Никологорская ЕВ. Центральная гемодинамика и вегетативная регуляция у женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе [диссертация]. Санкт-Петербург; 2006. 171 с.
147. Ниязлиева ДО. Морфофункциональные особенности плацентарного комплекса у беременных с соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы [диссертация]. Москва; 2003. 151 с.
148. Носенко ЕН, Жук СИ, Рутинская АВ. Проблемные вопросы больших акушерских синдромов. Жіночий лікар. 2017;2(70):28–35.
149. Павлова НГ. Антенатальная кардиотокография – проблемы и возможности. Журнал акушерства и женских болезней. 2015;64(2):64–8.
150. Пальчик АБ. Лекции по неврологии развития. Москва: МЕДпресс-информ; 2012. 368 с.
151. Пантипкин ЮГ, Задорожная ТД, Парницкая ОИ, редакторы. Патология плаценты: современные аспекты. Киев; 2016. 124 с.
152. Патсаев ТА, Мамедалиева НМ. Патологические аспекты развития преэклампсии. Вестник Новосибирского университета. 2007;5(3):68–73.
153. Пеккер ЯС, Киселева ЕЮ, Толмачев ИВ. Применение фетальной кардиоинтервалометрии для исследования функционального состояния плода при беременности, осложненной гиперандрогенией. Сибирский медицинский журнал (Томск). 2010;4–2:70–2.
154. Пехньо НВ, Марущак ОВ, Мельник ЮМ. Оцінка стану плода під час пологів – сучасний стан проблеми (огляд літератури). Здоровье женщины. 2015;8:100–5.
155. Пискунова ЛВ, Чехонацкая МЛ, Аренина НЮ. Диагностическое и прогностическое значение анализа variability сердечного ритма беремен-

ной в оценке выраженности гипоксии плода. Саратовский научно-медицинский журнал. 2010;3(6):540–3.

156. Пачова ОВ, Щербина МО, Щербина ИМ, редактори. Плацентарна дисфункція. Дистрес-синдром плода. Затримка внутрішньоутробного розвитку плода: метод. вказ. для самост. роботи студентів. Харків: ХНМУ; 2015. 20 с.

157. Погорелова ТН, Гунько ВО, Никашина АА, Аллилуев ИА, Боташева ТЛ. Посттрансляционная модификация и дифференциальная экспрессия белков при плацентарной недостаточности. Проблемы репродукции. 2016;6:115–9.

158. Погорелова ТН, Крукиер ИИ, Авруцкая ВВ, Друккер НА. Молекулярные механизмы нарушения процессов ангиогенеза при беременности, осложненной задержкой роста плода. Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2012;1:71–5.

159. Подольський ВВ, Авраменко ТВ, Шевченко ОА. Зміни вегетативної функції у жінок з вродженими вадами розвитку центральної нервової системи плода. Здоровье женщины. 2016;2(108):121–4.

160. Пиркин ВИ, Дмитриева СЛ, Ходырев ГН, Хлыбова СВ. Изменение variability сердечного ритма накануне срочных родов и в послеродовом периоде. Медицинский альманах. 2010;4:112–5.

161. Полякова ОО, Ушакова ЯВ. Влияние стресса на психологические особенности беременных женщин [Интернет]. Огарёв-Online. 2014;1(15). Доступно: <http://journal.mrsu.ru/arts/vliyanie-stressa-na-psikhologicheskie-osobennosti-beremennykh-zhenshin>

162. Пономарев ВИ, Водка МЕ. Распространённость аффективных расстройств и несуицидальных самоповреждений у женщин с потерей плода в анамнезе. Психіатрія, неврологія та медична психологія. 2014;1:10–5.

163. Порядин ГВ. Патофизиология: курс лекций. Учебное пособие. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 592 с.

164. Протопопова НВ. Роль изменений метаболизма и гемодинамики в патогенезе осложненной беременности при артериальной гипертензии [диссертация]. Иркутск; 1999. 57 с.

165. Протопопова НВ, Одареева ЕВ, Бондаренко НН. Комплексная оценка состояния плода у беременных высокого перинатального риска. *Acta Biomedica Scientifica*. 2012;3–1:55–7.
166. Радзинский ВЕ, Уракова НА, Ураков АЛ, Никитюк ДБ. Проба Гаускнехт как способ прогнозирования кесарева сечения и реанимации новорожденного. *Архив акушерства и гинекологии имени В.Ф. Снегирева*. 2014;2:14–8.
167. Резников АГ. Репродуктивные мишени эндокринных дизрапторов. *Репродуктивная эндокринология*. 2014;3(17):14–21.
168. Рец ЮВ. Регуляторные и адаптационные процессы в системе мать-плацента-плод. Возможности прогнозирования и профилактики акушерских и перинатальных осложнений [диссертация]. Кемерово; 2011. 336 с.
169. Романенко ТГ, Суліменко ОМ. Великі акушерські синдроми – сучасні можливості профілактики. *Health of woman*. 2018;5(132):67–72.
170. Романенко ТГ, Мельничук ІІ. Дистрес-синдром плода під час вагітності та пологів (клінічна лекція). *Здоровье женщины*. 2014;9:14–20.
171. Савельева ГМ, Шалина РИ, Сичинава ЛГ, Панина ОБ, Курцер МА. *Акушерство: учебник для вузов*. Москва; 2009. 656 с.
172. Савельева ГМ, Бугеренко ЕЮ, Панина ОБ. Прогностическая значимость нарушения маточно-плацентарного кровообращения в I триместре беременности у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2013;68(7):4–8.
173. Сафонова ИН. Особенности антенатальных эхографических мониторингов и перинатальных результатов при дородовом дистрессе плода. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2016;1:131–8.
174. Сафонова ИН. Антенатальные доплерографические мониторинги при беременности высокого перинатального риска: обзор современной литературы. *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 2014;83(8):2–12.
175. Серов ВН, Сухих ГТ. Клинические рекомендации. *Акушерство и гинекология*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 1024 с.

176. Сидельникова ВМ. Привычная потеря беременности. Москва: Триада-Х; 2002. 304 с.
177. Сидорова ИС, Макаров ИО. Течение и ведение беременности по триместрам. Москва: ООО Медицинское информационное агенство; 2009. 304 с.
178. Сидорова ИС, Макаров ИО, Блудов АА. Новый методологический подход к оценке регуляторных и защитно-приспособительных возможностей матери и плода с помощью компьютерной кардиоинтервалографии. Акушерство и гинекология. 1998;4:7–10.
179. Смирнов АГ. Психофизиологические особенности адаптации в системе «мать-дитя» при нормальной и неблагоприятно протекающей беременности [диссертация]. Санкт-Петербург; 2009. 270 с.
180. Смирнова ВА. Адренореактивность как прогностический критерий течения и исходов беременности у женщин с ожирением [диссертация]. Москва; 2011. 200 с.
181. Стрельцова ВЛ, Падруль ММ. Теория адаптационных реакций в акушерстве. Пермский медицинский журнал. 2012;29:6.
182. Стрижаков АН, Белоцерковцева ЛД, Тимохина ЕВ, Игнатко ИВ. Патофизиология плода и плаценты. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 176 с.
183. Стрижаков АН, Липатов ИС, Тезиков ЮВ. Плацентарная недостаточность: Патогенез. Прогнозирование. Диагностика. Профилактика. Акушерская тактика. Самара: ООО «Офорт»; 2014. 239 с.
184. Татарчук ТФ, Тутченко ТМ. Преконцепційна підготовка як складова служби планування сім'ї в сучасних умовах. Репродуктивна ендокринологія. 2015;2(22):7–14.
185. Тезиков ЮВ. Современные методы диагностики, профилактики и лечения плацентарной недостаточности. Ремедиум Приволжье. 2015;3(133): 20–5.
186. Теппермен Д, Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринная система. Москва: Мир; 1989. 656 с.

187. Тихоненко ИВ. Прогнозирование и диагностика плацентарной недостаточности [диссертация]. Минск; 2014. 23 с.
188. Толмачёв ИВ, Бразовский КС, Цверова АС, Рипенко ВС. Программно-аппаратный комплекс для оценки функционального состояния матери и плода. Бюллетень сибирской медицины. 2014;4:113–7.
189. Третьякова ТБ, Башмакова НВ, Демченко НС. Генетические предикторы акушерских осложнений: межгенные ассоциации. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2012;6:23–8.
190. Тришкин АГ. Информативность определения плацентарного лактогена и свободного эстриола для диагностики хронической плацентарной недостаточности. Журнал акушерства и женских болезней. 2011;40(2):63–7.
191. Туманова УН, Щеголев АИ. Поражения плаценты в генезе мертворождения (обзор литературы). Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017;3–1:77–81.
192. Ульянина ЕВ, Ахмадеев НР, Хайруллина ГЗ. Патология плаценты при задержке роста плода – эхографические и морфологические признаки критического состояния. Казанский медицинский журнал. 2016;97(6):869–72.
193. Ульянина ЕВ, Фаткуллин ИФ. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в прогнозе сосудистых нарушений у беременных с синдромом задержки развития плода. Казанский медицинский журнал. 2015;96(2):220–3.
194. Уракова НА, Ураков АЛ, Гаускнехт МЮ. Прогностическая ценность функционального теста на устойчивость плода к внутриутробной гипоксии. Акушерство и гинекология. 2012;спецвыпуск:27–31.
195. Уракова НА, Гаускнехт МЮ. Гипоксия плода: новые возможности диагностики. Status Praesens. 2012;3(9):70–3.
196. Ухналь ЛВ. Роль корекції порушень гемодинаміки в системі мати-плацента-плід в комплексному лікуванні плацентарної недостатності у вагітних з прееклампсією [дисертація]. Полтава; 2007. 20 с.
197. Ушакова ГА. Биофизические механизмы гравидарного гомеостаза. Мать и дитя в Кузбассе. 2014;4(59):7–12.

198. Ушакова ГА, Петрич ЛН. Современные подходы к оценке сердечного ритма плода (обзор литературы). *Мать и дитя в Кузбассе*. 2016;1(64):14–21.
199. Ушакова ГА, Петрич ЛН. Методологические подходы и клинические методы исследования регуляторных и адаптационных процессов в биологической системе «Беременная женщина». *Мать и дитя в Кузбассе*. 2016;4(67):4–10.
200. Ушакова ГА, Петрич ЛН. Нейровегетативная регуляция кардиоритма матери и плода при хронической плацентарной недостаточности. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2008;3:21–5.
201. Фаткуллина ИБ. Особенности вегетативной регуляции сердечного ритма у беременных с преэклампсией разных этнических групп. *Фундаментальные исследования*. 2011;5:180–4.
202. Федорова МВ, Сапелкина ИМ. Особенности метаболизма в системе мать-плацента-плод. *Труды 2-го Моск. мед. ин-та*. 1974;29(5):271–3.
203. Филинов АГ, Брагина ЛБ. Функциональное состояние вегетативной нервной системы при нормально протекающем гестационном процессе. *Медицинский альманах*. 2012;5(24):44–5.
204. Филинов АГ. Кардиоритмограмма в оценке вегетативной нервной системы в различные сроки нормально протекающей беременности. *Медицинский альманах*. 2016;5(45):55–8.
205. Филиппов ОС, Карнаухова ЕВ, Казанцева АА. Плацентарная недостаточность. Москва: МЕДпресс-информ; 2009. 160 с.
206. Флейшман АН. Вариабельность ритма сердца и медленные колебания гемодинамики: нелинейные феномены в клинической практике. *Известия высших учебных заведений. Прикладная нелинейная динамика*. 2011;19(3):179–83.
207. Флейшман АН. Медленные колебания кардиоритма и феномены нелинейной динамики: классификация фазовых портретов, показателей энергетики, спектрального и детрентного анализа. В: *Медленные колебательные*

процессы в организме человека: материалы 3-го Всероссийского симпозиума. Новокузнецк; 2001; с. 49–61.

208. Фомина МП, Дивакова ТС, Ржеуская ЛД. Эндотелиальная дисфункция и баланс ангиогенных факторов у беременных с плацентарными нарушениями. Медицинские новости. 2014;3:63–7.

209. Фролова НИ, Белокриницкая ТЕ, Страмбовская НН. Молекулярно-генетические предикторы осложнений беременности у молодых здоровых женщин. Дальневосточный медицинский журнал. 2015;3:29–32.

210. Харламова НВ, Чаша ТВ, Кузьменко ГН, Попова ИГ. Нарушения сердечно-сосудистой системы у новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2011;2:17–9.

211. Хворостухина НФ, Рогожина ИЕ, Столярова УВ, Нейфельд ИВ. Гормональные нарушения в патогенезе репродуктивных потерь. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2011;12:118–20.

212. Хлыбова СВ. Симпатическая активность по данным кардиоинтервалографии у женщин с физиологическим и осложненным течением беременности. Российский вестник акушеров-гинекологов. 2007;7(1):7–10.

213. Ходырев ГН, Ноздрачѐв АД, Дмитриева СЛ, Хлыбова СВ, Циркин ВИ, Новосѐлова АВ. Вариабельность сердечного ритма у женщин на различных этапах репродуктивного процесса. Biological communications. 2013;2:70–86.

214. Хоменко ВА, Безуглая ОА, Могилевкина ИА. Антенатальная гибель плода: чем отличаются такие беременности? Таврический медико-биологический вестник. 2012;15(2):201–3.

215. Чабан ОС, Хаустова ОО, Несторович ЯМ. Невідкладна терапія в психіатрії та наркології. Бібліотека практикуючого лікаря. Київ: Медкнига; 2010. 132 с.

216. Чехонацкая МЛ, Чернышкова ЕВ, Чехонацкий АА, Кипчатова ТЮ. Особенности психоэмоционального статуса у беременных с фето-

плацентарной недостаточностью. Саратовский научно-медицинский журнал. 2012;8(2):541–7.

217. Шабалов НП, редактор. Неонатология. Учебное пособие в 2-х томах. Том 1. 5-е издание, исправленное и дополненное. Москва: МЕДпресс-информ; 2009. 736 с.

218. Шилова НВ. Состояние вегетативной нервной системы у беременных с нейроциркуляторной дистонией при физической реабилитации. Физическое воспитание студентов творческих специальностей. 2007;3:109–15.

219. Шкіряк ЗА. Ефективний антенатальний догляд. Навчальний посібник. Київ: Здоров'я матері та дитини; 2012. 506 с.

220. Шолохов ЛФ. Закономерности развития адаптивных и дезадаптивных реакций системы нейроэндокринной регуляции организма в динамике беременности у женщин с различной степенью риска развития перинатальной патологии. Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2009;39:4–5.

221. Шурпяк СО. Соматичні та акушерські аспекти дефіциту магнію (клінічна лекція). Health of woman. 2016;8(114):10–17.

222. Щеголев АИ. Современная морфологическая классификация повреждений плаценты. Акушерство и гинекология. 2016;4:16–23.

223. Щеголев АИ, Туманова УН, Фролова ОГ. Региональные особенности мертворождаемости в Российской Федерации. Актуальные вопросы судебно-медицинской экспертизы и экспертной практики в региональных бюро судебно-медицинской экспертизы на современном этапе. Рязань; 2013; с. 163–9.

224. Щеголев АИ, Туманова УН, Шувалова МП, Фролова ОГ. Гипоксия как причина мертворождаемости в Российской Федерации. Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2014;3:96–8.

225. Юпатов ЕЮ, Мальцева ЛИ, Кравцова ОА, Валиева ДР, Солдатова ЕЕ. МикроРНК – перспективный биомаркер развития акушерской патологии. Практическая медицина. 2017;7(108):57–61.

226. Яблучанский НИ, Мартыненко АВ. Вариабельность сердечного ритма в помощь практическому врачу. Харьков; 2010. 131 с.

227. Яжжик ИМ. Психологическое сопровождение перинатальных потерь в условиях стационара. Научные труды Республиканского института высшей школы. 2015;15(2):237–43.
228. Янюта СМ. Затримка розвитку плода (патогенез, прогнозування, профілактика і лікування) [диссертация]. Київ; 2002. 35 с.
229. Alfirevic Z, Devane D, Gyte GM. Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(5):CD006066.
230. Aljunaidy MM, Morton JS, Cooke CM, Davidge ST. Prenatal hypoxia and placental oxidative stress: linkages to developmental origins of cardiovascular disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2017;313(4):R395–9.
231. Alves JG, de Araújo CA, Pontes IE, Guimarães AC, Ray JG. The BRAZIL MAGnesium (BRAMAG) trial: A randomized clinical trial of oral magnesium supplementation in pregnancy for the prevention of preterm birth and perinatal and maternal morbidity. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14:222.
232. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin No. 101: Ultrasonography in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2009;113:451–61.
233. Ananth CV, Getahun D, Peltier MR, Smulian JC. Placental abruption in term and preterm gestations: evidence for heterogeneity in clinical pathways. *Obstet Gynecol.* 2006;107(4):785–92.
234. Anderson UD, Gram M, Ranstam J, Thilaganathan B, Kerström B, Hansson SR. Fetal hemoglobin, α 1-microglobulin and hemopexin are potential predictive first trimester biomarkers for preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2016;6(2):103–9.
235. Aragão VMF, Barbieri MA, Moura Da Silva AA, Bettiol H, Ribeiro VS. Risk factors for intrauterine growth restriction: a comparison between two Brazilian cities. *Pediatr Res.* 2005;57:674–9.
236. Armstrong K, Franklin O, Sweetman D, Molloy EJ. Cardiovascular dysfunction in infants with neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child.* 2012;97(4):372–5.

237. Baptiste-Roberts K, Salafia CM, Nicholson WK, Duggan A, Wang NY, Brancati FL. Maternal risk factors for abnormal placental growth: The national collaborative perinatal project. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2008;8:44.
238. Barker DJP, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ*. 1990;301(6746):259–62.
239. Bekmukhambetov Y, Mamyrbayev A, Dzharkenov T, Kravtsova N, Utesheva Z, Tusupkaliev A, et al. Metabolic and immunologic aspects of fetoplacental insufficiency. *Am J Reprod Immunol*. 2016;76(4):299–306.
240. Beveridge LA, Khan F, Struthers AD, Armitage J, Barchetta I, Bressendorff I, et al. Effect of vitamin D supplementation on markers of vascular function: a systematic review and individual participant meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(11):e008273.
241. Bi W, Nuyt A, Weiler H, Leduc L, Santamaria C, Wei S. Association between vitamin D supplementation during pregnancy and offspring growth, morbidity, and mortality: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2018;172:635.
242. Bravi A, Longtin A, Seely A. Review and classification of variability analysis techniques with clinical applications. *Biomed Eng Online*. 2011;10:90.
243. Brunton PJ. Effects of maternal exposure to social stress during pregnancy: consequences for mother and offspring. *Reproduction*. 2013;146(5):175–89.
244. Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2S):S745–61.
245. Carlberg C. Vitamin D genomics: from *in vitro* to *in vivo*. *Front Endocrinol*. 2018;9:250.
246. Castro LC. The vitamin D endocrine system. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011;55(8):566–75.
247. Chainarong N, Petpichetchian C. The relationship between intrapartum cerebroplacental ratio and adverse perinatal outcomes in term fetuses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;228:82–6.
248. Ctenhouse C, Hogg CO, Ashworth CJ. Associations between fetal size, sex and placental angiogenesis in the pig. *Biol Reprod*. 2019;100(1):239–52.

249. Cousens S, Blencowe H, Stanton C, Chou D, Ahmed S, Steinhardt L, et al. National, regional, and worldwide estimates of stillbirth rates in 2009 with trends since 1995: a systematic analysis. *Lancet*. 2011;377(9774):1319–30.
250. Crawford-Achour E, Martin MS. Stress hormones in obstructive sleep apnea complications: the role of cortisol. *Sleep Med*. 2014;15(1):3–4.
251. Cretoiu D, Xu J, Xiao J, Suci N, Cretoiu SM. Circulating microRNAs as potential molecular biomarkers in pathophysiological evolution of pregnancy. *Dis Markers*. 2016;2016:3851054.
252. Denny MC, Friel AM, Gardeil F, Morrison JJ. Beta versus beta-2 adrenergic agonists and preterm labour *in vitro* uterine relaxation effect. *BJOG*. 2001;108(6):605–9.
253. Devisme L, Merlot B, Ego A, Houfflin-Debarge V, Deruelle P, Subtil D. A case-control study of placental lesions associated with pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2013;120(2):165–8.
254. DiNicolantonio JJ, O’Keefe JH, Wilson W. Subclinical magnesium deficiency: a principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis. *Open Heart*. 2018;5:e000668.
255. Dixon BJ, Reis C, Ho WM, Tang J, Zhang JH. Neuroprotective strategies after neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Int J Mol Sci*. 2015;16(9):22368–401.
256. Dong F, Zhang Y, Xia F, Yang Y, Xiong S, Jin L, et al. Genome-wide miRNA profiling of villus and decidua of recurrent spontaneous abortion patients. *Reproduction*. 2014;148(1):33–41.
257. East CE, Leader LR, Sheehan P, Henshall NE, Colditz PB. Intrapartum fetal scalp lactate sampling for fetal assessment in the presence of a non-reassuring fetal heart rate trace. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(3):CD006174.
258. Faa G, Fanni D, Gerosa C, Nemolato S, Faa A, Obinu E, et al. Multiple organ failure syndrome in the newborn: morphological and immunohistochemical data. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(Suppl 5):68–71.

259. Figueras F, Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(4):288–300.
260. Forbes K, Westwood M. Maternal growth factor regulation of human placental development and fetal growth. *J Endocrinol.* 2010;207(1):1–16.
261. Frayne DJ. Preconception care is primary care: a call to action. *Am Fam Physician.* 2017;96(8):492–4.
262. Galliano D, Pellicer A. MicroRNA and implantation. *Fertil Steril.* 2014;101(6):1531–44.
263. González JG, Miranda MIV, Mullor MR, Carreño TP, Rodríguez RA. Effects of prenatal music stimulation on state/trait anxiety in full-term pregnancy and its influence on childbirth: a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(8):1058–65.
264. Garofoli F, Mannarino S, Montanari L, Cerbo R, Tzialla C, Mazzucchelli I, et al. Variation of B-type natriuretic peptide concentrations and intrauterine growth restriction: mother, fetus and newborn. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2012;26(4):733–9.
265. Gascoin G, Cipierre C. Cardiovascular consequences of intrauterine growth restriction. *Arch Pediatr.* 2015;22(5):133–4.
266. Harrison V, Fawcus S, Jordaan E. Magnesium supplementation and perinatal hypoxia: outcome of a parallel group randomised trial in pregnancy. *BJOG.* 2007;114:994–1002.
267. Heart Rate Variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force European Society of cardiology and the North American Society of pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J.* 1996;17:354–81.
268. Hellhammer D, Hellhammer J, editors. *Stress: the brain-body connection.* Karger Medical and Scientific Publishers; 2008. 108 p.
269. Hemsing N, Greaves L, Poole N. Preconception health care interventions: a scoping review. *Sex Reprod Healthc.* 2017;14:24–32.

270. Hewison M. The earlier the better: preconception vitamin D and protection against pregnancy loss. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(9):680–1.
271. Ho JT, Lewis JG, O’Loughlin P, Bagley CJ, RomeroR, Dekker GA, et al. Reduced maternal corticosteroid-binding globulin and cortisol levels in pre-eclampsia and gamete recipient pregnancies. *Clin Endocrinol.* 2007;66(6):869–77.
272. Holzmann M, Wretler S, Cnattingius S, Nordstrom L. Cardio-tocography patterns and risk of intrapartum fetal acidemia. *J Perinat Med.* 2015;43(4):473–9.
273. Hutter D, Kingdom J, Jaeggi E. Causes and mechanisms of intrauterine hypoxia and its impact on the fetal cardiovascular system: a review. *J Pediatr.* 2010;2010:9.
274. Incerpi MH, Miller DA, Samadi R, Settlege RH, Goodwin TM. Stillbirth evaluation: what tests are needed? *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178:1121–5.
275. Knofler M, Saleh L, Bauer S. Transcriptional regulation of the human chorionic gonadotropin beta gene during villous trophoblast differentiation. *Endocrinology.* 2004;145:1685–94.
276. Lang AY, Boyle JA, Fitzgerald GL, Teede H, Mazza D, Moran LJ, et al. Optimizing preconception health in women of reproductive age. *Minerva Ginecol.* 2018;70(1):99–119.
277. Lertkiatmongkol P, Liao D, Mei H, Hu Y, Newman PJ. Endothelial functions of platelet/endothelial cell adhesion molecule-1 (CD31). *Curr Opin Hematol.* 2016;23(3):253–9.
278. Li YL, Xia XH, Zheng H, Gao L, Li YF, Liu D, et al. Angiotensin II enhances carotid body chemoreflex control of sympathetic outflow in chronic heart failure rabbits. *Cardiovasc Res.* 2006;71(1):129–38.
279. Liang PY, Diao LH, Huang CY, Lian RC, Chen X, Li GG, et al. The pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine profile in peripheral blood of women with recurrent implantation failure. *Reprod Biomed Online.* 2015;31(6):823–6.

280. Lin HH, Chang YC, Chou HH, Chang CP, Huang MY, Liu SJ, et al. Effect of music interventions on anxiety during labor: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Peer J*. 2019;7:e6945.
281. Loomans EM, van Dijk AE, Vrijkotte TG, van Eijsden M, Stronks K, Gemke RJ, et al. Psychosocial stress during pregnancy is related to adverse birth outcomes: results from a large multiethnic communitybased birth cohort. *Eur J Public Health*, 2013;23(3):485–91.
282. Majzoub JA, Karalis KP. Placental corticotrophin-releasing hormone: Function and regulation. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180:S242–6.
283. Makrigiannakis A, Zoumakis E, Kalantaridou S, Coutifaris C, Margioris AN, Coukos G, et al. Corticotropin-releasing hormone promotes blastocyst implantation and early maternal tolerance. *Nature Immunol*. 2001;2:1018–24.
284. Man J, Hutchinson JC, Heazell AE, Ashworth M, Jeffrey I, Sebire NJ. Stillbirth and intrauterine fetal death: role of routine histopathological placental findings to determine cause of death. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48:579–84.
285. Manning FA, Morrison I, Lange IR, Harman CR, Chamberlain PF. Fetal biophysical profile scoring: selective use of the nonstress test. *Am J Obstet Gynecol*. 1987;156(3):709–12.
286. Martinello K, Hart AR, Yap S, Mitra S, Robertson NJ. Management and investigation of neonatal encephalopathy: 2017 update. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017;102(4):F346–58.
287. McLean M, Smith R. Corticotropin-releasing Hormone in Human Pregnancy and Parturition. *Trends Endocrinol Metab*. 1999;10(5):174–8.
288. Miranda JO, Ramalho C, Henriques-Coelho T, Areias JC. Fetal programming as a predictor of adult health or disease: the need to reevaluate fetal heart function. *Heart Fail Rev*. 2017;22(6):861–77.
289. Mumford SL, Garbose RA, Kim K, Kissell K, Kuhr DL, Omosigho UR, et al. Association of preconception serum 25-hydroxyvitamin D concentrations with livebirth and pregnancy loss: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(9):725–32.

290. Murphy MS, Tayade C, Smith GN. Maternal circulating microRNAs and pre-eclampsia: challenges for diagnostic potential. *Mol Diagn Ther.* 2017;21(1):23–30.
291. Nauert R. Stress during pregnancy may predispose schizophrenia. *Psych Central*; 2014.
292. Neilson JP. Fetal electrocardiogram (ECG) for fetal monitoring during labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(12):CD000116.
293. Nepomnaschy PA, Welch KB, McConnell DS, Low BS, Strassmann BI, England BG. Cortisol levels and very early pregnancy loss in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(10):3938–42.
294. Netam S, Singh A, Mandle H, Dutt V, Kumar S, Singh R. Best color Doppler indices in prediction of fetal hypoxia in IUGR fetuses. *Int J Med Res Rev.* 2015;3(9):1012–1019.
295. Nomura RM, Ortigosa C, Fiorelli LR, Liao AW, Zugaib M. Gender-specific differences in fetal cardiac troponin T in pregnancies complicated by placental insufficiency. *Gend Med.* 2011;8(3):202–8.
296. Nonacs R, Wisborg K, Barklin A, Hedegaard M, Henriksen TB. Psychological stress during pregnancy and stillbirth: prospective study. *BJOG.* 2008;115(7):882–5.
297. Osborn JW, Jacob F, Guzman P. A neural set point for the long-term control of arterial pressure: beyond the arterial baroreceptor reflex. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005;288(4):R846–55.
298. Pasztor N, Kereszturi A, Kozinszky Z, Pál A. Identification of causes of stillbirth through autopsy and placental examination reports. *Fetal Pediatr Pathol.* 2014;33(1):49–54.
299. Petraglia F, Boni C, Severi FM. et al. Doppler examination of fetal and placental circulation. In: Buonocore G, Bracci R, Weindling M. *Neonatology*: Springer. 2011; p. 60–3.
300. Pike IL. Maternal stress and fetal responses: evolutionary perspectives on preterm delivery. *Am J Hum Biol.* 2005;17(1):55–65.

301. Pinar H, Carpenter M. Placenta and umbilical cord abnormalities seen with stillbirth. *Clin Obstet Gynecol*. 2010;53:656–72.
302. Pinar H, Goldenberg RL, Koch MA, Heim-Hall J, Hawkins HK, Shehata B, et al. Placental findings in singleton stillbirths. *Obstet Gynecol*. 2014;123(2 Pt 1):325–36.
303. Ptacek I, Sebire NJ, Man J, Brownbill P, Heazell AEP. Systematic review of placental pathology reported in association with stillbirth. *Placenta*. 2014;35(8):552–62.
304. Qin W, Tang Y, Yang N, Wei X, Wu J. Potential role of circulating microRNAs as a biomarker for unexplained recurrent spontaneous abortion. *Fertil Steril*. 2016;105(5):1247–54.
305. Reddy UM. Prediction and prevention of recurrent stillbirth. *Obstet Gynecol*. 2007;110:1151–64.
306. Romar V, Abbas AK, Aster JC, editors. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. 1408 p.
307. Robinson B, Nelson L. A review of the proceedings from the 2008 NICHD work shop on standardized nomenclature for cardiotocography: update on definitions, interpretative systems with management strategies, and research priorities in relation to intrapartum electronic fetal monitoring. *Rev Obstet Gynecol*. 2008;1(4):186–92.
308. Sameshima H, Ikenoue T. Hypoxic-ischemic neonatal encephalopathy: animal experiments for neuroprotective therapies. *Stroke Res Treat*. 2013;2013:659374.
309. Sandman CA, Davis EP, Buss C, Glynn LM. Prenatal programming of human neurological function. *Int J Pept*. 2011;2011:837596.
310. Sarkar S, Barks JD, Bhagat I, Donn SM. Effects of therapeutic hypothermia on multiorgan dysfunction in asphyxiated newborns: whole-body cooling versus selective head cooling. *J Perinatol*. 2009;29(8):558–63.
311. Sausenthaler S, Rzehak P, Chen CM, Arck P, Bockelbrink A. Stress-related maternal factors during pregnancy in relation to childhood eczema: results from the USA study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19(6):481–7.

312. Savchenko SE, Dyadyk OO, Chaika KV, Onyshchych LM, Vorobey LI, Zhykharskyi RV, et al. Pathomorphological characteristics and immunohistochemical features of placentae from HIV-positive pregnant women with fetal growth retardation. *Wiad Lek.* 2020;73(2):215–9.
313. Schwalfenberg GK, Genuis SJ. The importance of magnesium in clinical healthcare. *Scientifica (Cairo).* 2017;2017:4179326.
314. Seliger G, Stenzel A, Kowalski EM, Hoyer D, Nowack S, Seeger S, et al. Evaluation of standardized, computerized Dawes/Redman heart-rate analysis based on different recording methods and in relation to fetal beat-to-beat heart rate variability. *J Perinat Med.* 2016;44(7):785–92.
315. Seremak-Mrozikiewicz A, Barlik M, Drews K. Fetal programming as a cause of chronic diseases in adult life. *Ginekol Pol.* 2014;85(1):43–8.
316. Shahidi M, Evazi G, Afkhamzadeh A. Echocardiographic evaluation of cardiovascular complications after birth asphyxia in term neonates. *Pak J Med Sci.* 2017;33(5):1220–1224.
317. Sigola LB, Zinyama RB. Adrenaline inhibits macrophage nitric oxide production through β 1-adrenergic receptors. *Immunology.* 2000;100(3):359–63.
318. Soares MJ, Iqbal K, Kozai K. Hypoxia and placental development. *Birth Defects Res.* 2017;109(17):1309–29.
319. Spinillo A, Iacobone AD, Calvino IG, Alberi I, Gardella B. The role of the placenta in fetoneonatal infections. *Early Hum. Dev.* 2014;90(Suppl 1):S7–9.
320. Stallings J, Fleming AS, Corter C, Worthman C, Steiner M. The effects of infant cries and odors on sympathy, cortisol, and autonomic responses in new mothers and nonpostpartum women. *Parent Sci Pract.* 2001;1:71–100.
321. Stampalija T, Gyte GML, Alfirevic Z. Utero placental Doppler ultrasound for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;2010(9):CD008363.
322. Suberville S, Bellocq A, Fouqueray B. Regulation of interleukin-10 production by β -adrenergic agonists. *Europ J Immunol.* 2005;26(11):2601–5.
323. Sweetman D, Armstrong K, Murphy JF, Molloy EJ. Cardiac biomarkers in neonatal hypoxic ischaemia. *Acta Paediatr.* 2012;101(4):338–43.

324. Sheart rate variability: standarts of measurements, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996;93(5):1043–65.
325. Teckenberg-Jansson P, Turunen S, Pölkki T, Lauri-Haikala MJ, Lipsanen J, Henelius A, et al. Effects of live music therapy on heart rate variability and self-reported stress and anxiety among hospitalized pregnant women: a randomized controlled trial. *Nord J Music Ther*. 2019;28:7–26.
326. Valenzuela FJ, Vera J, Venegas C, Pino F, Lagunas C. Circadian system and ditonin hormone: risk factors for complications during pregnancy. *Obstet Gynecol Int*. 2015;2015:825802.
327. Van Leeuwen P, Geue D, Lange S, Grönemeyer DH. Modeling fetal-maternal heart-rate interaction. *IEEE Eng Med Biol Mag*. 2009;28(6):49–53.
328. Vaughan OR, Davies KL, Ward JW, de Blasio MJ, Fowden AL. A physiological increase in maternal cortisol alters uteroplacental metabolism in the pregnant ewe. *J Physiol*. 2016;594(21):6407–18.
329. Vintzileos AM, Gaffney SE, Salinger LM, Kontopoulos VG, Campbell WA, Nochimson DJ. The relationships among the fetal biophysical profile, umbilical cord pH, and Apgar scores. *Am J Obstet Gynecol*. 1987;157(3):627–31.
330. Voiculescu SE, Zygouropoulos N, Zahiu CD, Zagrean AM. Role of melatonin in embryo fetal development. *J Med Life*. 2014;7(4):488–92.
331. Vollgraff Heidweiller-Schreurs CA, De Boer MA, Heymans MW, Schoonmade LJ, Bossuyt PMM, Mol BWJ, et al. Prognostic accuracy of cerebroplacental ratio and middle cerebral artery Doppler for adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(3):313–22.
332. Vorobey LI. Histological and immunohistochemical peculiarities of placentas in women with perinatal losses in history. *Web Scholar*. 2018;6(24):18–21.

333. Whitehead CL, Teh WT, Walker SP, Leung C, Larmour L, Tong S. Circulating MicroRNAs in maternal blood as potential biomarkers for fetal hypoxia *in utero*. PLoS One. 2013;8(11):e78487.
334. Whitehead CL, Tong S. Measuring hypoxia-induced RNA in maternal blood: a new way to identify critically hypoxic fetuses *in utero*? Expert Rev Mol Diagn. 2014;14(5):509–11.
335. Wojcieszek AM, Shepherd E, Middleton P, Lassi ZS, Wilson T, Murphy MM, et al. Care prior to and during subsequent pregnancies following stillbirth for improving outcomes. Cochrane Database Syst Rev. 2018;12(12):CD012203.
336. Wu L, Zhou H, Lin H, Qi J, Zhu C, Gao Z, et al. Circulating microRNAs are elevated in plasma from severe preeclamptic pregnancies. Reproduction. 2012;143(3):389–97.
337. Zainul-Rashid MR, Lim JF, Nawawi NH, Luqman M, Zolkeplai MF, Rangkutty HS, et al. A pilot study to determine whether progestogen supplementation using dydrogesterone during the first trimester will reduce the incidence of gestational hypertension in primigravidae. Gynecol Endocrinol. 2014;30(3):217–20.
338. Zenclussen AC. Adaptive immune responses during pregnancy Am J Reprod Immunol. 2013;69(4):291–303.
339. Zhdanovych OI, Vorobey LI, Anoshina TN, Kolomiichenko TV. Perinatal consequences of adaptation disorder with burdened obstetric history. World Med Biol. 2020;1(71):44–9.

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Воробей ЛІ. Гестаційний гомеостаз: методи діагностики, вплив на перебіг вагітності. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2015;2(36):33-7.
2. Воробей ЛІ. Порушення нейровегетативної регуляції і вагітність: вплив на розвиток гестаційних ускладнень. Здоровье женщины. 2015;6:97-9.
3. Воробей ЛІ, Ткачук РР. Роль порушень функції симпатoadреналової системи в патогенезі плацентарної дисфункції. Здоровье женщины. 2015;8:135-9 (*особистий внесок автора полягає у визначенні основної ідеї, виборі методів дослідження, аналізі та узагальненні результатів дослідження, формулюванні висновків*).
4. Воробей ЛІ. Особливості нейровегетативного статусу у вагітних з перинатальними втратами в анамнезі. Здоровье женщины. 2015;5:88-92.
5. Воробей ЛІ, Ткачук РР. Стан регуляторно-адаптаційних процесів у системі мати-плацента-плід у вагітних з порушенням нейровегетативної регуляції. Здоровье женщины. 2016;4:84-90 (*особистий внесок автора полягає у розробці дизайну дослідження, виборі методів дослідження, зборі даних, аналізі та узагальненні отриманих результатів дослідження, підготовці висновків*).
6. Воробей ЛІ. Сучасні аспекти діагностики і профілактики ускладнень вагітності у жінок з перинатальними втратами в анамнезі. Сімейна медицина. 2016;3(65):148-52.
7. Воробей ЛІ. Оптимізація тактики ведення вагітних з перинатальними втратами в анамнезі. Здоровье женщины. 2017;3:41-5.
8. Воробей ЛІ. Особливості моніторингу стану плода у вагітних з обтяженим акушерським анамнезом. Здоровье женщины. 2017;6(122):111-4.

9. Воробей ЛИ, Ткачук РР. Антенатальная охрана плода у беременных с отягощенным акушерским анамнезом на фоне нейроэндокринных нарушений. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2017;3:351-66 (*особистий внесок автора полягає у формулювання основної ідеї дослідження, зборі матеріалів, аналізі та узагальненні результатів дослідження, підготовці висновків*).
10. Воробей ЛИ, Ткачук РР. Состояние регуляторных процессов у беременных с перинатальными потерями. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2017;6:1190-1203 (*особистий внесок автора полягає підборі наукових джерел, розробці дизайну дослідження, аналізі та узагальненні результатів дослідження, підготовці висновків*).
11. Воробей ЛІ. Сучасні аспекти попередження акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з перинатальними втратами в анамнезі. Сімейна медицина. 2017;6(74):52-7.
12. Воробей ЛІ. Сучасні аспекти діагностики патології вагітності і організації медичної допомоги вагітним з обтяженим акушерським анамнезом. Сімейна медицина. 2017;5(73):42-8.
13. Воробей ЛІ. Особливості перебігу вагітності у жінок з перинатальними втратами в анамнезі. Web Schol. 2018;2(3):15-8.
14. Vorobey LI. Histological and immunohistochemical peculiarities of placentas in women with perinatal losses in history. Web Schol. 2018;6(24):18-21.
15. Воробей ЛИ. Диагностика нейровегетативных нарушений у беременных с перинатальными потерями в анамнезе. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2018;8(3):326-35.
16. Воробей ЛІ. Особливості діагностики дистресу плода у вагітних з порушенням нейровегетативної регуляції. Сімейна медицина. 2018;4:105-9.
17. Воробей ЛІ. Діагностика та профілактика дистресу плода у вагітних з перинатальними втратами в анамнезі. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2019;2(44):24-30.
18. Воробей ЛІ. Комплексний підхід до діагностики та лікування патології вагітності у жінок з перинатальними втратами в анамнезі. Health of woman. 2019;7(143):63-66.

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

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

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

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

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

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

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

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

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

Видання, які додатково відображують наукові результати дисертації

27. Патент на корисну модель UA 131227, МПК (2018.01) A61K36/00. Спосіб лікування вагітних із вегетативною дисфункцією. В.В.Камінський, Л.І.Воробей, Р.Р.Ткачук, Яцишин Р.І., Герич П.Р.; заявник та патентовласник Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика. № u201803190; заявл. 27.03.18; опубл. 10. 10.18, Бюл. № 19 (*особистий внесок автора полягає у огляді теоретичного матеріалу, розробці матеріалів та методів дослідження, аналізі та узагальненні результатів дослідження*).

28. Камінський ВВ, Воробей ЛІ, Коломійченко ТВ, Ткачук РР, винахідники; Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, патентовласник. Спосіб прогнозування дистресу плода у вагітних з перинатальними втратами в анамнезі. Патент на корисну модель UA 131227, МПК (2006) A61B 10/00.; № u201807109; заявл. 25.06.18; опубл. 10.01.19, Бюл. № 1(*особистий внесок автора полягає у огляді теоретичного матеріалу, розробці матеріалів та методів дослідження, аналізі та узагальненні результатів дослідження*).

Додаток Б

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на:

- II International Scientific and Practical Conference "Topical Problems of Modern Science" (18 листопада 2017 року, Варшава, Польща), тема «Особливості патогенезу та діагностики патології вагітності у жінок з обтяженим акушерським анамнезом» (стендова доповідь);

- Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю (29–30 листопада 2018 р., м. Яремче), тема «Нові підходи до підвищення ефективності діагностики дистресу плода. Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики» (тези);

- XII Українському форумі вроджених вад серця «Перший семінар з фетальної кардіології» (Київ, 26-27 жовтня 2017), тема «Сучасні аспекти діагностики патології вагітності та організації медичної допомоги вагітним з пренатально діагностованими вадами серця у плода» (доповідь);

- Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики» (Івано-Франківськ-Яремче, 16-17 листопада 2017), тема «Великі акушерські синдроми при вагітності високого ризику» (доповідь);

- IV International Scientific and Practical Conference «Innovative Technologies in Science» (27 лютого 2018 року, Дубаї, ОАЕ), тема «Features of Pregnancy course in Women with Perinatal Losses in Anamnesis» (стендова доповідь);

- II International Scientific and Practical Conference «International Trends in Science and Technology» (31 травня 2018 року, Варшава, Польща), тема "Histological and Immunohistochemical Peculiarities of Placentas in Women with Perinatal Losses in History" (стендова доповідь);

- Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я в Україні: тенденції, досягнення, виклики та пріоритети» (Київ, 20-21 вересня 2018), тема

«Можливості оцінки стану вегето-судинної регуляції у прогнозуванні акушерських і перинатальних порушень у жінок з перинатальними втратами в анамнезі» (доповідь);

- науково-практичній конференції з міжнародною участю «Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети, присвяченій пам'яті вчителя – професора Михайленка Омеляна Трохимовича» (Чернівці, 21-22 лютого 2019), тема "Сучасні методи прогнозування та ранньої діагностики перинатального пошкодження ЦНС гіпоксично-ішемічного генезу» (доповідь).