

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



ЛЕМІШ НАТАЛІЯ ЮРІЇВНА

УДК: 618.3-008.6-06-037-084

**ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА ВЕЛИКИХ
АКУШЕРСЬКИХ СИНДРОМІВ**

Реферат дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук
в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»
(наукова спеціальність 14.01.01 «Акушерство та гінекологія»)

Робота виконана у ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

Науковий консультант: доктор медичних наук професор **Міцода Роман Миронович**,
завідувач кафедри охорони материнства та дитинства ДВНЗ «Ужгородський
національний університет»

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук ст. наук. співр. **Кирильчук Міла Євгенівна**, ДУ
«Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», головний
науковий співробітник відділення внутрішньої патології вагітних;

доктор медичних наук професор **Загородня Олександра Сергіївна**, Національний
медичний університет імені О. О. Богомольця, професор кафедри акушерства і
гінекології № 1;

доктор медичних наук професор **Заболотнов Віталій Олександрович**, Житомирський
медичний інститут Житомирської обласної ради, завідувач кафедри «Сестринська
справа».

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Акушерські ускладнення, детерміновані морфо-функціональними порушеннями у фетоплацентарній системі, мають тенденцію до збільшення частоти, незважаючи на постійний пошук можливості прогнозування та профілактики великих акушерських синдромів (ВАС, Great Obstetric Syndromes). Об'єднавши дане поняття, R. Romero та G.C. Di Renzo запропонували розглянути концепцію акушерських захворювань та визначити стани з наступними характеристиками: мультиетіологічністю, тривалим доклінічним періодом, адаптативним характером клінічних проявів, високою частотою залучення плода, результатом складних відносин між геном матері/плода та навколишнім середовищем (Romero R. et al., 2022; Di Renzo G.C., 2019).

У патогенезі більшості ускладнень вагітності, що включені в групу ВАС – невиношування вагітності, токсікози, передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО), плацентарна дисфункція (ПД), затримка росту плода (ЗРП), мертвонародження, прееклампсія (ПЕ), передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (ПВНРП), передчасні пологи (ПП) – функціональний стан плаценти має вирішальне значення. Порушення формування та розвитку фетоплацентарного комплексу (ФПК) є раннім та вирішальним етапом формування вищевказаних гестаційних ускладнень (Jayaram A. et al., 2020; Бойко В.І, Бутенко О.І. 2017).

R. Romero приділяє особливу увагу тому, що саме перинатальний період є найважливішим у формуванні подальшого здоров'я людини протягом усього життя. Щоб зрозуміти вплив цих станів, слід зазначити, що передчасні пологи ускладнюють 5-18 % вагітностей, це є провідною причиною смерті новонароджених та займає друге місце серед причин смерті у дітей до п'яти років (Romero R. et al., 2022). Щорічно близько 15 млн дітей народжуються передчасно. Синдром патологічної вагітності або ВАС ускладнюють більше 15 % вагітностей. ВАС – це ті патологічні зміни вагітності, які є причиною захворюваності та смерті як матері, так і перинатальної смертності, саме тому вони потребують надзвичайної уваги, постійного моніторингу, лікування і профілактики. Передчасно народжені діти піддаються підвищеному ризику ускладнень, зумовлених незрілістю органів та систем, основні порушення стосуються розвитку нервової системи, такі як церебральний параліч, інтелектуальні порушення, порушення зору та слуху (Завгородня О.С. та співавт., 2023; Вдовиченко Ю.П., Голяновський В.О., 2021). За останніми даними ВООЗ (2019), внаслідок ускладнень під час вагітності, пологів та післяпологового періодів у світі помирає близько 303 000 жінок, а з 133 млн живонароджених дітей 2,8 млн помирають протягом перших семи діб.

ВАС – поліетіологічні стани, які ґрунтуються на гормональній дизрегуляції, сенсibiliзації до статевих гормонів, імунологічних порушеннях, стресі, генетичних та епігенетичних факторах, запаленні інфекційного та неінфекційного генезу, оксидативному стресі, дисбалансі між ангіогенними та антиангіогенними факторами, що в сукупності призводить до дефекту глибокої плацентації та раннього розвитку гестаційних ускладнень (Кирильчук М.Є. та співавт., 2022; Schiffer V. et al., 2021). Погіршення екологічної ситуації, вплив хронічного стресу на тлі воєнних дій, нераціональне харчування, шкідливі звички в поєднанні з хронічними захворюваннями та використанням медикаментів без урахування та обліку їхнього можливого впливу на плацентарний гомеостаз призводить до розвитку синдрому плацентарної дисфункції,

що, своєю чергою, є причиною чисельних порушень у функціональній системі мати-плацента-плід (Громова А.М., Бережна В.А., 2020; Zur R.L. et al., 2020). Недостатність плаценти, обумовлена порушеннями її адаптаційно-гомеостатичних реакцій, і є або ускладненням, пов'язаним із патологічним плином вагітності на тлі екстрагенітальної патології (ЕГП), або самостійною нозологічною одиницею (Manna C. et al., 2022; Doshani A, Konje J.C., 2023). Зростаюча кількість доказів пов'язує патологію судин плаценти з в'ялим зростанням плода та несприятливим перебігом вагітності та пологів, а натомість ендотеліальна дисфункція і дефективна глибока плацентация є основою розвитку ВАС або плаценти-асоційованих захворювань вагітності (Pierik E. et al., 2020).

Саме тому прогнозування і корекція виявлених порушень – важливий резерв зниження акушерської і перинатальної патології, неонатальної захворюваності і смертності. Це визначає не тільки медичну, але й соціальну значущість і актуальність дослідження основної системи життєзабезпечення плода – ФПК, що інтегрує численні взаємини між плодом і матір'ю (Dathan-Stumpf A. et al., 2022). Продовжується вивчення та пошук ефективних методів прогнозування та можливої профілактики у разі виявлення порушення мікроциркуляції та дисфункції плаценти у вагітних жінок з ВАС для зменшення частоти ускладнень вагітності, збільшуючи адаптивні можливості плода та покращуючи перинатальні результати (Кравченко О.В., 2023; Romero R. et al., 2022).

Тому розробка ефективної методики прогнозування та профілактики розвитку ВАС набуває великої актуальності та своєчасності. Алгоритм ведення вагітності високого ризику, з прогнозованим розвитком ВАС, сприяє своєчасному прийняттю рішень тактики ведення, цілеспрямованому призначенню профілактичних заходів і, як наслідок, покращенню акушерських та перинатальних результатів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом комплексної НДР кафедри охорони материнства та дитинства ДВНЗ «Ужгородський національний університет» «Репродуктивне здоров'я та розвиток дітей в умовах природного йододефіциту» (номер державної реєстрації 0121U110917, термін виконання 2021-2025 рр.). Автор є співвиконавцем теми.

Мета роботи – зниження частоти та тяжкості великих акушерських синдромів, на підставі дослідження взаємозв'язку системних змін материнського організму та з'ясування патогенетичних механізмів адаптаційних змін у системі мати-плацента-плід, шляхом розробки та впровадження в практику нових сучасних технологій прогнозування, профілактики та комплексу медико-соціальних заходів на всіх етапах спостереження за цими вагітними.

Для вирішення поставленої мети були визначені наступні **завдання**.

1. Провести клініко-статистичний аналіз структури та частоти екстрагенітальної патології у вагітних, які мешкають у Закарпатській області (2011-2020 рр.)
2. Дослідити особливості соматичного, репродуктивного анамнезу у вагітних з клінічними проявами великих акушерських синдромів та з'ясувати фактори ризику їх розвитку.
3. Оцінити функціональний стан системи мати-плаценти-плід у вагітних із великими акушерськими синдромами.
4. Проаналізувати стан новонароджених та перебіг раннього неонатального періоду дітей від досліджуваних жінок.

5. Вивчити особливості ендокринної системи та імуногенезу у вагітних із великими акушерськими синдромами.

6. Оцінити стан гемокоагуляційної системи обстежених жінок.

7. З'ясувати патоморфологічні особливості в плацентах обстежених вагітних.

8. Провести аналіз комбінованого пренатального скринінгу I триместру вагітності як прогностичний маркер розвитку великих акушерських синдромів.

9. Визначити нові аспекти патогенезу розвитку великих акушерських синдромів у обстежених вагітних на підставі дослідження взаємозв'язку адаптаційних системних змін материнського організму.

10. Розробити та впровадити метод прогнозування розвитку великих акушерських синдромів у жінок групи високого ризику щодо їх розвитку з використанням математичного моделювання їхніх основних клініко-патогенетичних аспектів.

11. Науково обґрунтувати, впровадити та довести клінічну ефективність медико-організаційного алгоритму профілактики великих акушерських синдромів.

Об'єкт дослідження – плацентарна дисфункція, затримка росту плода, преєклампсія, передчасні пологи.

Предмет дослідження – стан фетоплацентарного комплексу, ендокринної, імунної, гемокоагуляційної систем та їх динаміка під час вагітності, стан плода та новонародженого на тлі розвитку великих акушерських синдромів та впроваджені комплексної профілактики.

Методи дослідження – медико-статистичні, клінічні, ендокринологічні, імунологічні, інструментальні, гістологічні, морфологічні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше проведено клініко-статистичний аналіз структури і частоти екстрагенітальної патології у вагітних, які мешкають у Закарпатській області (2011-2020 рр.). Автором уперше з'ясовані анамнестичні фактори ризику розвитку ВАС завдяки вивченню особливостей соматичного, репродуктивного анамнезу та акушерської патології у вагітних. Уперше визначені нові ланки патогенезу адаптаційних змін у ФПК на тлі ВАС на основі взаємозв'язку клініко-функціональних, ендокринних, імунних та коагуляційних змін у вагітних.

Визначені особливості перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених у вагітних із клінічними проявами великих акушерських синдромів (плацентарної дисфункції, ЗРП, преєклампсією, передчасними пологами). Проаналізовано зміни в ендокринній, імунній та гемокоагуляційній системах у вагітних із клінічними проявами великих акушерських синдромів. Уперше проведено аналіз комбінованого пренатального скринінгу I триместру вагітності як прогностичний маркер розвитку ВАС. Уперше представлена концепція розвитку адаптаційних змін у фетоплацентарному комплексі вагітних із великими акушерськими синдромами, розроблена і впроваджена методика прогнозування адаптаційних змін у ФПК у досліджуваних групах. Автором розроблено та запропоновано алгоритм профілактики розвитку ВАС, доведена його клінічна ефективність.

Практичне значення отриманих результатів. Автором рекомендовано проводити комбінований пренатальний скринінг I триместру вагітності, як прогностичний маркер розвитку ВАС. Для доклінічної діагностики розвитку дизадаптаційних розладів у ФПК жінок групи високого ризику розвитку ВАС запропоновано використання лабораторних та інструментальних показників, на підставі яких розроблено та впро-

ваджено метод прогнозування розвитку ВАС. Результати дослідження впроваджені в практичну діяльність пологодопоміжних закладів Закарпатської області.

Особистий внесок здобувача. Наукові дослідження проведені за період із 2020 по 2024 рр. Дисертаційна робота виконана особисто здобувачем під консультуванням доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри охорони материнства та дитинства ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН України Міцоди Р.М.

Автором самостійно проведений клініко-статистичний аналіз 159 367 пологів, серед яких 473 випадки перинатальних втрат за даними останніх 10 років (2011-2020 рр.) у Закарпатській області. Дані для цього етапу дослідження були взяті зі звітів Центру медичної статистики МОЗ України та центру медичної статистики м. Ужгорода, а саме, дані форми № 21 «Звіт про медичну допомогу вагітним, роділлям та породіллям з 2011 по 2020 роки».

Особисто проведено ретроспективне дослідження 811 вагітних із клінічними проявами ВАС, детальне проспективне клініко-лабораторне та функціональне обстеження 275 жінок із групи ризику щодо розвитку ВАС і планували вагітність та 50 жінок без значної соматичної патології з фізіологічним перебігом вагітності та пологів. Автор розробила та впровадила методику прогнозування порушень в ФПК у жінок із групи ризику щодо розвитку ВАС із використанням математичного моделювання їхніх основних клініко-патогенетичних аспектів, науково обґрунтувала та впровадила медико-організаційний алгоритм профілактики ВАС та довела його клінічну ефективність.

Апробація результатів роботи. Основні положення роботи були презентовані на XV з'їзді Асоціації акушерів-гінекологів України «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: актуальні та дискусійні питання» (21-22.10.2021, м. Київ), Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: нові реалії» (27-28.10.2022, м. Київ), семінарі для акушерів-гінекологів «Жіноче здоров'я від А до Я. Ризик-менеджмент в акушерстві та гінекології» (24-25.11.2022, м. Київ), Internatiol Conference on NURSING AND MIDWIFERY (13-14.05.2023, Dubai, UAE), 28th EBCOG CONGRESS (18-20.05.2023, Krakow, Poland); Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодення та перспективи» (5-6.10.2023, м. Ужгород).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 23 наукові роботи, із яких усі статті в наукових виданнях, рекомендованих МОН України, 10 з них включено до видань, індексованих в міжнародній наукометричній базі Scopus, 21 робота одноосібна, 2 тез доповідей.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 286 сторінках друкованого тексту (основний текст на 255 сторінках), складається з анотації українською та англійською мовами, вступу, аналізу сучасного погляду на етіопатогенез, прогнозування, діагностику та профілактику великих акушерських синдромів, розділу матеріалів та методів дослідження, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел і додатків. Робота ілюстрована 31 таблицею та 55 рисунками. Список використаних літературних джерел включає 236 посилань, з них 36 – кирилицею, 200 – латиною, додатки займають 5 окремих сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт, методи та методологія досліджень. Матеріалом *ретроспективного дослідження* слугували дані Центру медичної статистики МОЗ України та Центру медичної статистики м. Ужгорода, а саме, дані форми № 21 «Звіт про медичну допомогу вагітним, роділлям та породіллям з 2011 по 2020 рр.». Було проведено аналіз 159 367 пологів, з них 473 випадки перинатальних втрат (2011-2020 рр.) в Закарпатській області. Усі ускладнення вагітності було поділено на шість підгруп залежно від наявної акушерської патології (пreekлампсія, плацентарна дисфункція та ЗРП, передчасні пологи, дистрес плода, гестаційна анемія) та екстрагенітальної патології. Під час аналізу особливостей перинатальних втрат у жінок з екстрагенітальною патологією був використаний методологічний підхід, відповідно до якого виокремлювалася група жінок з поєднаною соматичною захворюваністю та ПД. На наш погляд, такий підхід дає змогу встановити низку закономірностей і взаємозв'язків у патогенезі виникнення ВАС. На базі КНП «Ужгородський міський пологовий будинок» за період с 2017-2021 рр. (клінічна база кафедри акушерства та гінекології медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет») у 239 вагітних (І група) з клінічними проявами ВАС проведено ретроспективний аналіз соматичного, акушерсько-гінекологічного анамнезу, перебігу вагітності, пологів та перинатальних наслідків розродження і раннього неонатального періоду новонароджених: Іа підгрупа (n=103) – вагітні з пreekлапсією; Іб підгрупа (n=67) – з ПД на тлі ЗРП; Ів підгрупа (n=69) – з ПП в терміні гестації 24-34 тижня; контрольна група (КГ) – 56 вагітних без ускладнень гестації. Середній вік пацієнток становив $30,2 \pm 5,36$ років в І групі та $30,4 \pm 5,26$ років в КГ, тобто достовірних відмінностей у розподілі груп за віком не виявлено, досліджувані групи були гомогенними за соціальним статусом і сімейним станом, антропометричними даними, характером менструальної, овуляторної і репродуктивної функції, гінекологічним, соматичним та інфекційним захворюванням.

Матеріал *проспективного дослідження* склали 120 вагітних з групи ризику щодо розвитку ВАС. Синдром ЗРП був виявлений у 99 жінок, із групи ВАС, з них 21 вагітна з ранньою формою ЗРП, а 78 вагітних з пізньою формою ЗРП, була проведена оцінка функціонального стану плаценти, гормонального та імунологічного гомеостазу та стану гемокоагуляційної системи протягом вагітності. Для оцінки клінічної ефективності запропонованого алгоритму проведено комплексні клініко-лабораторні дослідження у 155 вагітних жінок: група І (основна) – 99 вагітних, які отримували розроблену нами прегравідарну підготовку; група ІІ (порівняння) – 56 вагітних, профілактику і лікування порушень у системі мати-плацента-плід яким проводили за загальноприйнятою методикою відповідно до наказів МОЗ України; контрольну групу становили 50 практично здорових вагітних жінок. Для профілактики розвитку ВАС пацієнтки І групи дослідження були розподілені на підгрупи: ІА – 32 вагітні, яким профілактичні заходи проводилися ацетилсаліциловою кислотою (АСК) по 100-150 мг per os 1 раз на день протягом дня, з 12 по 36 тижень вагітності; ІБ підгрупа – 31 вагітна, яким проводили профілактичні заходи з ранніх термінів гестації прогестероном (мікронізованим вагінальним прогестероном); ІВ підгрупа – 36 вагітних, які отримували профілактичну монотерапію, що складається з прийому препарату магнію в комплексі з вітаміном В₆ трьома курсами по 6 тижнів.

Критерії включення в групу обстежених: жінки репродуктивного віку, які планують вагітність та належать до групи ризику розвитку ВАС; відсутність тяжкої екстрагенітальної патології, яка є протипоказанням до вагітності та пологів; відсутність декомпенсованої екстрагенітальної патології; відсутність психічних розладів та прийому психотропних препаратів за рік до та під час вагітності; відсутність наркотичної та алкогольної залежності; інформована згода жінки.

Критерії невключення: пацієнтки, які відмовились прийняти участь у дослідженні; пери- та постменопаузальний вік пацієнток; наявність важкої (інвалідизуючої) соматичної патології.

Критерії виключення: хронічна соматична патологія в стадії загострення, субкомпенсації і декомпенсації протягом року; наявність психічних розладів, наркотичної та алкогольної залежності.

Процес розподілу суб'єктів за основними і контрольними групами проводився випадково, з урахуванням критеріїв включення і виключення, що дозволило звести до мінімуму систематичну помилку та упередженість.

Заходи щодо прогнозування ризику розвитку ВАС, профілактики їхнього розвитку та лікувально-профілактичні заходи у групах ризику повинні проводитися поетапно, починаючи з проведення прегравідарної підготовки, планування вагітності та протягом усього процесу вагітності, починаючи з її ранніх термінів.

Медико-організаційний алгоритм прогностичної методики та лікувально-профілактичних схем у вагітних групи ризику щодо розвитку ВАС включав наступні етапи.

I. Прегравідарний етап:

- комплексна оцінка соматичного статусу із консультацією суміжних фахівців; лікування екстрагенітальної патології;
- комплекс вітамінів та мінералів (фолієва кислота 800 мг, вітамін D 10 мкг, препарати Ca, Fe та Mg за індивідуальним дозуванням);
- консультація перинатального психолога.

II. Під час вагітності:

- I триместр гестації –

- 1) раннє (6-8 тижнів) взяття жінки на диспансерний облік у зв'язку з вагітністю, оцінка її соціально-біологічних факторів, даних акушерсько-гінекологічного анамнезу та наявності екстрагенітальної патології;
- 2) виявлення факторів ризику невиношування вагітності та проведення її профілактики; оцінка стану біоценозу піхви, його корекція за показаннями та контроль результатів;
- 3) виокремлення груп ризику розвитку плацентарної дисфункції згідно з моделлю прогнозування ступеня ризику розвитку ВАС;
- 4) при середньому та високому ризику розвитку ПД – проведення комплексного обстеження, що включає ультразвукове дослідження у 6-8 тижнів гестації з оцінкою параметрів ембріона, плодового мішка та жовтого тіла вагітності, з доплерометричним дослідженням у маткових, спіральних артеріях; а також оцінку вмісту пролактину (ПЛ), прогестерону (ПГ), хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) та PAPP-A у сироватці крові з повторною оцінкою ступеня ризику розвитку ПД;
- 5) низькі дози АСК (100-150 мг) з 12 по 36 тиждень вагітності; мікронізований вагінальний прогестерон 200 мг один раз per vaginam на добу до 16 тижня; прийом препарату магнію (300 мг/добу) в комплексі з вітаміном B6 трьома курсами по 6 тижнів: I курс у 8-13 тижнів, II та III курс – у 18-23 та 28-33 тижня.

- II та III триместри гестації –

- 1) оцінка перебігу вагітності та також виявленої екстрагенітальної патології з консультацією суміжних фахівців;
- 2) у 20-22 та у 34-36 тижні гестації – проведення ультразвукового та доплерометричного досліджень з оцінкою параметрів фетометрії, плаценти, навколоплідних вод, довжини шийки матки та показників матково-плацентарно-плодового кровотоку;
- 3) повторний розрахунок ризику розвитку плацентарної дисфункції;
- 4) при середньому та високому ризику розвитку ПД – дослідження сироваткових рівнів ПГ, ХГЛ із повторною оцінкою ступеня ризику розвитку ПД у 20-22 та 34-36 тижнів гестації;
- 5) консультація перинатального психолога;
- 6) план ведення пологів та метод розродження.

Дані анамнезу становлення менструальної функції, перебіг та наслідки вагітностей, рівень соматичної та генітальної патології вивчали за даними амбулаторних карток та історій пологів. Результати динамічного клініко-лабораторного моніторингу за плином гестації, формуванням та функціональним станом ФПК, випадки ускладнень під час вагітності, пологів та післяпологового періоду, стан новонароджених, реєстрували в індивідуально розроблених картках спостереження.

У обстежених пацієнток детально вивчено скарги, акушерський, гінекологічний, алергологічний, соматичний та інфекційний анамнез. Проведено оцінку даних із визначенням маси тіла, росту та ІМТ, при гінекологічному бімануальному дослідженні та огляді шийки матки у дзеркалах оцінювався стан зовнішніх і внутрішніх статевих органів. Усі включені у дослідження пацієнтки були повністю лабораторно обстежені: отримані загальні аналізи крові, коагулограма, біохімічний аналіз крові, сечі, визначення групи та резусу крові.

Загальноклінічні методи дослідження. У всіх пацієнток, що брали участь у дослідженні, проводився аналіз даних соматичного та акушерсько-гінекологічного анамнезу. Особлива увага приділялася перебігу попередніх вагітностей (присутність в анамнезі плацентарної дисфункції, синдрому ЗРП, преєклампсії, передчасних пологів, наявність перинатальних втрат). Особлива увага приділялася збору анамнеза, виявленню факторів ризику виникнення ВАС.

Оцінка функціонального стану фетоплацентарного комплексу. Оцінку гормонсинтетичної функції ФПК проводили за дослідженням рівнів ключових регуляторних гормонів – прогестерону (ПГ), естрадіолу (Е2), естріолу (Е3), альфафетопротеїну (АФП), кортизолу (Кр), плацентарного лактогену (ПЛ) та хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) імунорадіометричним методом. Визначення гормонів імунорадіометричним методом проводили на автоматичному гама-лічильнику «CEA-IRE SORY» (Франція) з використанням наборів моноклональних антитіл мічених ¹²⁵I виробництва фірми «IMMUNOTECH» (Чехія). Забір крові з кубітальної вени пацієнток здійснювали натще. Отримана в результаті центрифугування сироватка запаювалась в ампули та зберігалась за t -20° С до використання (Громова А.М., 2020; Кравченко О.В., 2023).

Допплерометричні дослідження були виконані на апараті УЗД VolusonTM E8/E8 Expert General Electric (США). При скануванні кровотоку в артерії пуповини він визначався в безпосередній близькості від пупкового кільця плода (за можливості).

Також встановлювалася крива швидкостей кровотоку (КШК) у дугових маткових артеріях при різних площинах сканування матки в зоні нижнього маткового сегмента, на межі середньої третини та зовнішньої зони міометрія. На рівні перехрестя зорових шляхів і ніжок мозку проводилося визначення кровотоку в середній мозковій артерії плода при горизонтальному скануванні головки плода. Також у ході оцінки КШК визначалися: систоло/діастолічне співвідношення (СДС), пульсаційний індекс (ПІ) та індекс резистентності (ІР). СДС визначається при відношенні максимальної систолічної швидкості кровотоку. ІР вираховується в тому випадку, коли за даними доплерометрії виявлялися випадки нульових та негативних значення кровотоку. Розрахунок плацентарного коефіцієнта (ПК) обчислюється для синхронного аналізу змін кровотоку в матково-плодовій та плодо-плацентарній ланках (Маркін Л.Б., 2018; Agrawal S. et al., 2022).

Імунологічні методи. Визначали абсолютну ($\times 10^9$ /л) та відносну (%) кількість субпопуляцій лімфоцитів CD3+, CD4+, CD8+, CD56+, CD19+, наявність антифосфоліпідних антитіл (АФА). СН50 оцінювали за модифікованим методом Л.В. Козлова та співавторів. Кров для дослідження в кількості 5 мл (на антикоагулянт) забиралася натще від 10 до 12 години ранку шляхом пункції сухою голкою ліктьової вени після госпіталізації в стаціонар в термінах 5-8, 18-22 та 32-36 тижнів гестації. Для виділення лімфоцитів з гепаринізованої крові використовували метод градієнтного центрифугування за А. Вуям (Miller D. et al., 2022).

Дослідження системи гемостазу. Визначали рівень Фг, АЧР, АЧТЧ, ППІ. Визначали концентрацію продуктів деградації фібрину та Фг (ПДФФ), концентрацію простагліну (Pgl_2) та тромбоксану (TxA_2) визначали по більш стабільним, але менш біологічно активним метаболітам – 6-кето- $\text{Pgf}_{1\alpha}$ та TxB_2 . Всі дослідження (імунологічні та гемостазу) виконувалися у лабораторіях «Сінево» та «Діла» за загальноприйнятими методами (Лоскутова Т.О., 2018).

Морфологічні дослідження. Дослідження посліду проводилося відповідно до стандартного протоколу (наказ МОЗ України «Про удосконалення дитячої патологоанатомічної служби» від 19.08.2004 № 417) в патологоанатомічному відділенні «Закарпатського протипухлинного центру» Закарпатської обласної ради.

Комбінований пренатальний скринінг I триместру. Комбінований пренатальний скринінг складається зі специфічного математичного алгоритму визначення ризику найбільш відомих анеуплоїдій, який включає оцінку ультразвукових показників (у т. ч. вимірювання товщини комірцевого простору (ТКП) та візуалізацію носової кістки (НК), характеристику акушерського анамнезу (кількість вагітностей, пологів, абортів і викиднів), а також біохімічних змінних – РАРР-А, β -ХГЛ. Комбінований пренатальний скринінг I триместру проведено в кабінетах пренатальної діагностики КНП «Ужгородський міський пологовий будинок» Ужгородської міської ради, які мають сертифікат Фонду медицини плода (англ. *Fetal Medicine Foundation*, Велика Британія), аналіз біохімічних показників проведено в лабораторіях «Астра-Діа», «Гемомедика», «Діла». Ризик хромосомних анеуплоїдій у плода визначено як високий при рівні ризику 1:100 та більше, розрахунок ризику здійснено за допомогою програми «Astraya».

Методика прогнозування. Для проведення багатоаспектного клініко-лабораторного аналізу кількісної оцінки прогностичної вагомості окремих ознак і методів до-

слідження розроблені уніфіковані формалізовані карти обстеження. Обстеження містило в собі збір анамнестичних даних, огляд терапевтом, окулістом, ендокринологом. Дані обстеження вагітних, породілей і немовлят заносилися в уніфіковані карти з наступним перенесенням даних у комп'ютер типу IBV PC-AT для автоматизованої обробки. Усі результати клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень піддані математичному статистичному аналізу з використанням стандартних пакетів програм. Обчислювалися такі показники: середнє значення ознак, відбитих у картах обстеження (частота зустрічальності діагностичного інтервалу, кількісної ознаки або частота повторювання якісної ознаки). Обчислювалися основні характеристики варіаційного ряду кількісних ознак: середні величини, мода та медіана. Оцінка вірогідності отриманих результатів здійснювалася за допомогою критеріїв розходження (критерій Стюдента). Інформаційна цінність ознак обчислювалася за формулою Шенона або Кульбака.

Методологія профілактики ВАС. У крові вагітних в терміни 6-8 тижні та 28-34 тижні вагітності методами імуноферментного, імунофлуоресцентного, біохімічного аналізів визначали вміст маркерів ендотеліально-гемостазіологічної дисфункції – загального IgE, циркулюючих ендотеліальних клітин (ЦЕК), кількості тромбоцитів та їхньої максимальної амплітуди агрегації (МААТ), фібронектину (ФН); апоптозу та запальної відповіді – лімфоцити з фенотипом LСD95+ та фактор некрозу пухлини альфа (ФНП- α); плацентарного альфамікроглобуліну (ПАМГ); клітинної проліферації (ангіогенезу); фактор росту плаценти (ФРП); плацентарний білок (РАРР-А). Проведено загальний аналіз крові з підрахунком лейкоцитарних індексів для оцінки загального реактивного потенціалу організму (ІПЛК – індекс підвищення лейкоцитів крові, ІА – індекс алергізації). Концентрацію магнію в сировотці крові визначали колориметричним способом (реактиви Magnesium ХВ, Віосом, Німеччина), внутрішньоеритроцитарного магнію – за методом Н.І. Holtmeier (Кирильчук М.Є., Ісламова О.В., 2021).

Статистичні методи дослідження. Для бінарних ознак обчислювали відношення шансів (ВШ) та 95 % довірчий інтервал (95 % ДІ). Критичний рівень вагомості відмінностей (p), у якому нульова гіпотеза про відсутність відмінностей відкидалася і приймалася альтернативна, встановлювали рівним $p < 0,05$. Визначення достовірності відмінностей між порівнюваними групами або підгрупами за частотами генотипів та алелей проводили за допомогою критерію χ^2 Пірсона. Силу асоціації оцінювали у значеннях показника відношення шансів; проводили аналіз часток (p %), стандартної похибки частки (sp %), одностороннього критерію Фішера (p), при порівнянні двох груп застосовувався критерій Манна-Уїтні та коефіцієнт кількісних рангових кореляцій Спірмена (RS). Кількісні ознаки представлені як $M \pm m$, де M – середнє значення, m – стандартне відхилення (Мінцер О.П., 2018).

Результати дослідження та їх обговорення. Методологічно дослідження складалося з п'яти етапів.

На **I етапі** дослідження проведений клініко-статистичний аналіз 159 367 пологів, серед яких 473 випадки перинатальних втрат за даними останніх десяти років (2011-2020 рр.) у Закарпатській області. Отримані дані свідчать, що частота екстрагенітальної патології серед вагітних жінок-мешканок Закарпатської області за останнє десятиріччя зростала в різні роки на 6,0-10,0 %. Найбільший підйом патології спостерігався з 2017 по 2018 рр. (з 53,2 % в 2011 році до 57,5 % в 2017 та 62,2 % в 2018 р.).

По Закарпатській області збільшення рівня ЕГП було доволі помітним, проте в окремих часових проміжках темпи росту були практично однакові. Частота ЕГП з 2011 по 2020 у пологовому будинку м. Ужгорода зросла в середньому на 10,0 %. Найбільше зростання частоти ЕГП спостерігалось з 2013 по 2019 рр. (з 43,2 % в 2013 р. до 46,4 % в 2019 р.). Динаміка частоти виникнення ПД на тлі соматичної захворюваності по пологовому будинку м. Ужгород зростала упродовж досліджуваного періоду від 6,1 % (2011 р.) до 10,9 % (2020 р.). Динаміка змін досліджуваного показника по Закарпатській області мала помітнішу тенденцію до зростання, особливо в останні чотири роки, коли його величина з 13,8 % в 2017 році склала 16,0 % в 2020 році.

Отже, спостерігалась стійка тенденція зростання частоти ЕГП у вагітних, а також зростання частоти ПД на тлі соматичної патології. Ми бачимо істотні зміни за останні десять років у вагітних мешканок Закарпатської області: поступове зменшення кількості пологів з 18 168 в 2011 році до 13 150 в 2020 році; зростання поєднаної соматичної патології з 10,4 % в 2011 р. до 23,8 % в 2020 р. ($p < 0,001$). Варто також вказати на достовірне підвищення частоти певної ЕГП протягом 10 років, а саме: захворювань системи кровообігу – з 3,3 до 7,2 % ($p < 0,01$), варикозної хвороби нижніх кінцівок – з 3,4 до 4,3 % ($p < 0,05$), захворювань шлунково-кишкового тракту – з 7,3 до 17,8 % ($p < 0,01$), при одночасному зменшенні рівня ендокринної патології – з 34,7 до 23,7 % ($p < 0,01$) та анемії – з 34,6 до 28,8 % ($p < 0,05$). Відмічається достовірне зростання поєднаної патології у вагітних з 9,5 до 18,3 % ($p < 0,01$), інфекції сечостатевої системи – з 11,9 до 14,0 % ($p < 0,05$), захворювань системи кровообігу – з 5,6 до 6,8 % ($p < 0,05$) на тлі одночасного зменшення частоти варикозної хвороби і стабільно високої частоти анемії (38,6 та 40,1 % відповідно) та патології щитовидної залози (33,7 та 30,3 % відповідно).

Отримані дані свідчать, що за десять років у вагітних з ЕГП, які проживають у Закарпатській області, достовірно зросла частота загрози передчасних пологів – з 8,9 до 18,1 % випадків ($p < 0,05$), ПД із синдромом ЗРП – з 7,8 до 16,0 % ($p < 0,05$), гестаційної анемії – з 33,9 до 57,9 % ($p < 0,05$) та прееклампсії – з 11,9 до 16,9 % випадків ($p < 0,01$). Усі ці ускладнення вагітності зумовлені одним патогенетичним моментом, а саме: всі вони є проявом розвитку великих акушерських синдромів. Отримані результати збігаються із загальною тенденцією зростання розвитку ВАС за останнє десятиліття в країні загалом.

На **II етапі** проведено ретроспективний клініко-статистичний аналіз соматичного та репродуктивного анамнезу, перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених у 239 вагітних жінок (I група) з ВАС, з них Ia група (n=103) – тяжка ПЕ, Ib група (n=67) – ПД; Ів група (n=69) – ПП в терміні гестації 24-34 тижні. КГ – 56 здорових вагітних жінок. У підгрупі Ів достовірно більш висока частка домогосподарок, порівняно з I групою – 24 (34,8 %) (у КГ – 12 (21,4 %), $p = 0,04$, $\chi^2 = 4,13$). У підгрупі Ia виявилася найвища частка студенток – 5 (4,8 %), у КГ студенток не було.

Оскільки ВАС оцінюються як патологія із генетичною схильністю (Лоскутова Т.О. та співавт., 2018; Magawa S. et al., 2022), важливо було оцінити спадковість серед пацієнток досліджуваних груп. Найчастіше пацієнтки вказували на спадковість, обтяжену серцево-судинною патологією (гіпертонічна хвороба, інфаркти, інсульт, тромбоемболічні ускладнення), онкологічними захворюваннями, захворюваннями щитовидної залози і цукровим діабетом. Привертає увагу поширення анемії серед вагіт-

них, особливо серед пацієнток, у яких розвинулися ускладнення вагітності, – у І групі анемія була більш ніж у половини пацієнток – у 179 (74,8 %), в КГ – у кожної третьої – у 18 (32,1 %) ($\chi^2=21,48$; $p<0,01$; ВШ=2,95, 95 % ДІ 1,85-4,71). Частота анемії в підгрупах Іа, Іб, Ів склала 66,9; 71,6 та 63,8 % відповідно ($p<0,01$ для всіх підгруп).

Особливості перебігу вагітності у жінок із ВАС, що клінічно проявляються розвитком ПЕ, позначені достовірно високою частотою загрози переривання вагітності, гестаційною анемією, бактеріальним вагінозом, ПД, ЗРП. Перебіг пологів у цій групі вагітних ускладнювався достовірно високою частотою ПРПО, ПП, ПВНРП, дистресом плода і, як наслідок цих ускладнень, зростанням частоти кесаревого розтину до 31,1 %.

Ми провели ретроспективний клініко-статистичний аналіз вивчення особливостей перебігу антенатального та раннього постнатального періоду в дітей від 239 вагітних (І група), які мали ускладнення з групи ВАС. Новонароджені І групи були меншими за всіма антропометричними показниками порівняно з новонародженими КГ ($p<0,0001$), синдром ЗРП спостерігався в І групі у 41 (17,2 %) новонароджених, при відсутності таких в КГ ($p<0,01$). Перша оцінка за шкалою Апгар у 180 (75,3 %) дітей становила в середньому $6,8\pm 0,91$ балів, у КГ – $7,9\pm 0,73$ ($p<0,0001$). У І групі дослідження 81 (33,9 %) дітей народилося в асфіксії ($p=0,0006$), що співпадає з даними сучасної літератури для групи вагітних із ВАС (Кравченко О.В., 2023; Громова А.М., 2020; Cheung K.W. et al., 2020; Magdoud K. et al., 2023). Асфіксія при народженні призвела до ішемічно-гіпоксичного ураження центральної нервової системи (ЦНС) у 54 (22,5 %) новонароджених ($p=0,0024$). В ранньому неонатальному періоді відмічалось зниження маси тіла новонароджених в І групі – від 110 до 520 г (в середньому $245,2\pm 90,8$; у КГ – $112,2\pm 24,6$; $p<0,001$). Отримані результати вказують на необхідність покращення антенатального моніторингу за станом плода та додаткове обстеження вагітних із групи високого ризику розвитку ВАС.

Перинатальні наслідки розродження та ранній неонатальний період новонароджених від матерів з клінічними проявами ВАС ускладнювалися високою частотою ЗРП, дистресу в пологах, асфіксії, ішемічно-гіпоксичного враження ЦНС, РДС та патологічним зниженням маси новонароджених. Ці ускладнення можуть слугувати факторами високого ризику значного зростання акушерських та перинатальних ускладнень з боку матері та плода в наступній вагітності.

Клініко-статистичний ретроспективний аналіз анамнезу динаміки структури ускладнень вагітності, пологів, післяпологового та раннього неонатального періодів в групі жінок з ВАС дав змогу встановити, що на стан цих вагітних впливає три провідних фактори: 1) напружена соціально-економічна ситуація в країні, під впливом якої у вагітних проявилися загальні, односпрямовані тенденції – різке зниження народжуваності, зростання екстрагенітальної патології, збільшення частоти гінекологічної патології, підвищення частоти загрози переривання вагітності, оперативного розродження, підвищення перинатальної захворюваності та смертності; 2) особливості способу життя, виробничі й побутові шкідливості й інші санітарно-гігієнічні показники; 3) екстремальна стресова ситуація, пов'язана із тривалим воєнним станом в Україні та майже три роки активної фази війни.

Під впливом комплексу цих факторів у вагітних сформувався загальний адаптаційний синдром, який складався з трьох періодів: латентного, гострого та стійкого при-

стосування. Під адаптаційним синдромом слід розуміти сукупність патологічних процесів і компенсаторних реакцій організму та їхнє співвідношення. У перший час спостерігалися виражені функціональні зміни за рахунок стресових факторів та недостатньо компенсованих дій. У наступний період відбувалося пристосування до нових умов життя і встановлювався нормальний фізіологічний стан на новому рівні життєдіяльності (рис. 1).



Рис. 1. Формування загального адаптаційного синдрому у досліджуваних вагітних.

Після лютого 2022 р. почався третій період адаптаційного синдрому, який продовжується дотепер та позначений напруженням захисно-приспосувальних механізмів організму вагітних, зривами адаптації та наростанням показників екстрагенітальної та гінекологічної патології, підвищенням частоти ускладнень вагітності, пологів, післяпологового та неонатального періодів у формі ВАС.

На **III етапі** дослідження була розроблена методика прогнозування ВАС. Проведено ретроспективний статистичний аналіз пренатального скринінгу I триместру 156 вагітних жінок, які мали ускладнення з групи ВАС, за даними обмінних карт

спостереження за вагітністю. Пренатальний скринінг I триместру включає як ультразвукове дослідження (УЗД), так і оцінювання PAPP-A і β -ХГЛ. Під час проведення стандартного комплексу пренатальної діагностики значні відмінності відзначалися за рівнем PAPP-A (MoM). Виявлено, що низькі величини маркерних сироваткових білків – PAPP-A (асоційований з вагітністю протеїн-A плазми) та низькі/високі значення бета-субодиниці хоріонічного гонадотропіну людини (β -ХГЛ), що виявляються у крові вагітної на термінах 11^{+0} - 13^{+6} тижнів гестації, з імовірністю до 72 % визначають наявність хромосомних патологій плода та ускладнень вагітності (Маркін Л.Б., 2018; Brosens I. et al., 2011; Doshani A. et al., 2023). Зростання та розвиток плаценти залежить від інсуліноподібного фактора, біологічна активність якого підвищується за рахунок відкріплення білкових фрагментів PAPP-A і дуже впливає на формування імунної відповіді вагітної. Рівень PAPP-A підвищується протягом усієї вагітності та різко знижується після пологів (Cheung K.W. et al., 2020). Низькі рівні PAPP-A пов'язані не тільки з такими хромосомними патологіями, як трисомії по 21, 18, 13 хромосомах, синдромом Корнелії де Ланге, але й з такими ускладненнями вагітності, як вагітність, що не розвивається, ЗРП, ПЕ, ускладнення вагітності, які становлять групу так званих ВАС (Веропотвелян Н.П. та співавт., 2016; Varberg K.M., Soares M.J., 2021). Зниження PAPP-A на ранніх термінах до 50 % може бути предиктором спонтанного абортів, позаматкової вагітності, але рівень ХГЛ має вищу прогностичну значимість (Agrawal S. et al., 2022; Vakil P. et al., 2022). Оцінка цих маркерних білків наприкінці I триместру втрачає прогностичну цінність, оскільки визначається їхня нормальна кількість навіть при вагітності, ускладненій хромосомною патологією. Збільшення рівня ХГЛ при біохімічному скринінгу характерне для таких станів, як цукровий діабет або неправильно встановлений термін вагітності, трисомії 21 хромосоми, резус-конфлікт, багатоплідність, прееклампсія, тромфобластична хвороба, також вищі рівні визначаються при екстракорпоральному заплідненні. Зниження ХГЛ при біохімічному скринінгу характерне для таких синдромів, як Едвардса і Патау у плода, при ектопічній вагітності, загрози переривання вагітності, вагітності, що не розвивається, ПД, ЗРП (Martins J.G. et al., 2020). Сучасні особливості пренатальної діагностики – це акцент на I триместрі вагітності. Прогнозування несприятливого перебігу вагітності за результатами ранніх скринінгових обстежень є актуальною та складною проблемою перинатального періоду. Згідно з рекомендаціями МОЗ України, у термін вагітності 11^{+0} - 13^{+6} тижнів доцільно проводити пренатальний скринінг куприково-тім'яного розміру (КТР) плода, забір венозної крові вагітної для дослідження рівнів біохімічних маркерів (вільного β -ХГЛ, PAPP-A, фактора росту плаценти) для розрахунку індивідуального ризику жінки щодо виявлення наявності поширеної хромосомної патології плода (трисомії 21, 18, 13 хромосом) і прогнозування ризику прееклампсії.

На сьогодні чутливість і специфічність комплексу пренатальної діагностики I триместру в Україні становлять відповідно 85-90 % і 95 %. За дотримання всієї методології скринінгу він є досить ефективним. Існуючі методи діагностики та лікування кардинально не знижують частоту акушерських і перинатальних ускладнень, що розвинулися. Важливим напрямом є розроблення та впровадження в практику специфічних і чутливих методів, що дають змогу прогнозувати ризики розвитку ПД, прееклампсії, передчасних пологів, ЗРП, тому доцільно провести дослідження щодо вивчення прогностичної значимості маркерів скринінгу на формування груп ризику

під час вагітності. Важливо вирішити, як впливають високі ризики розвитку хромосомних аномалій, прееклампсії, ЗРП, передчасних пологів, розраховані при пренатальному скринінгу I триместру, на реальний перебіг вагітності, а також на можливість зниження частоти і вираженості ускладнень. Доцільно оцінити взаємозв'язок біохімічних і ультразвукових показників комплексу пренатальної діагностики I триместру з ризиком ускладнень вагітності з групи ВАС та проаналізувати комбінований пренатальний скринінг I триместру вагітності в цих пацієнток.

У нашому дослідженні достовірні відмінності між I групою та КГ отримано за рівнем PAPP-A. У I групі рівень PAPP-A в середньому становив 2,16 (1,35-3,24) МО/л і 0,836 (0,571-1,14) МоМ, а у КГ – 2,62 (1,82-4,12) МО/л та 1,16 (0,786-1,7) МоМ ($p=0,01/p<0,001$). Найнижчий рівень PAPP-A визначено в підгрупах IA та IB: 1,85 (1,32-3,56) МО/л та 0,782 (0,564-1,12) МоМ у підгрупі IA; 2,12 (1,38-3,41) МО/л та 0,968 (0,728-1,28) МоМ у підгрупі IB. Отримано статистично значимі відмінності за рівнем PAPP-A. Також проаналізовано частку пацієнток із рівнем PAPP-A, нижчим або вищим за визначені порогові значення. За відносною кількістю пацієнток із рівнем PAPP-A < 0,5 МоМ значних відмінностей між I групою та КГ не виявлено, але в підгрупі IB відсоток таких пацієнток був найвищим – 8 (20,0 %), що істотно вище, ніж у КГ – лише 4 (7,14 %), ($p=0,01$; $\chi^2=6,19$; ВШ=3,02; 95 % ДІ 1,23-7,44). Більш вагомі відмінності виявлено, якщо пороговим значенням вважати рівень PAPP-A < 0,3 МоМ. У I групі було 11 (7,05 %) пацієнток із рівнем PAPP-A < 0,3 МоМ, а у КГ – тільки 1 (1,78 %) ($p<0,01$; $\chi^2=6,19$; ВШ=8,57; 95 % ДІ 1,14-64,7). Виявлено достовірні відмінності порівняно з КГ – 1 (1,78 %) проти 6 (15,0 %) у підгрупі IB ($p<0,01$; $\chi^2=6,19$; ВШ=6,42; 95 % ДІ 1,21-54,7). Кількість пацієнток із рівнем PAPP-A > 1,5 МоМ, навпаки, була найбільшою у КГ – 15 (26,8 %) порівняно з 23 (14,7 %) у I групі ($p<0,01$; $\chi^2=8,39$; ВШ=0,46; 95 % ДІ 0,27-0,79). Статистично значимі відмінності за цим параметром встановлено також із підгрупою IA – 9 (12,2 %) жінок проти 15 (26,8 %) вагітних КГ ($p<0,01$).

Що ж стосується рівня β -ХГЛ у досліджуваних групах, то статистично значимих відмінностей між досліджуваними групами й підгрупами не виявлено. Отже, під час проведення комбінованого пренатального скринінгу I триместру показник PAPP-A можна використовувати не тільки для оцінки ризику хромосомних аномалій у плода. Цей показник може бути прогностичним маркером для оцінки ризику розвитку ускладнень вагітності, зокрема з групи ВАС. За рівнем β -ХГЛ значимих відмінностей між досліджуваними групами не виявлено. Під час оцінювання УЗД-маркерів комбінованого пренатального скринінгу I триместру не встановлено значних розбіжностей у пацієнток з ускладненим перебігом вагітності порівняно з фізіологічним перебігом.

Таким чином, у пацієнток, у яких у подальшому розвивалися ускладнення перебігу вагітності, що належать до групи ВАС, у I триместрі низка показників пренатального скринінгу відрізнялася від таких у пацієнток із фізіологічним перебігом вагітності. Під час проведення стандартного комплексу пренатальної діагностики найбільш значимі відмінності відзначалися за рівнем PAPP-A (МоМ). Результати, отримані при аналізі PAPP-A, є перспективними з позицій використання цього параметра як елемента прогностичної моделі ВАС для сприятливого завершення вагітності й народження дитини з нормальною масою тіла.

На підставі виявлених факторів ризику щодо розвитку ВАС була розроблена методика прогнозування розвитку ВАС. В основі перинатології як науки є гіпотеза, яка полягає в тому (та знаходить все більше підтвердження), що здоров'я людини, а отже і її доля, закладається у внутрішньоутробному періоді. Саме ці 280 днів, а також два наступні роки життя, визначають, що буде являти собою людина, чого врешті-решт вона досягне, як і скільки років вона проживе (Romero R. et al., 2022). Профілактика та рання діагностика гестаційних ускладнень мають визначальне значення не тільки для зниження рівня материнської та дитячої смертності, але й для зниження рівня захворюваності протягом усього подальшого життя людини. Наприклад, на сьогоднішній день є дані, що гіпертензивні розлади при вагітності в матері асоційовані із синдромом дефіциту уваги, розладами аутистичного спектра та порушенням розумового розвитку в дитини в майбутньому (Вдовиченко Ю.П., Голяновський В.О., 2021; Герлах І., Українець Л., 2022; Moufarrej M.N. et al., 2023).

Для розробки ефективної системи прогнозування ВАС ми провели ретроспективний аналіз 572 пологів у пологовому будинку м. Ужгород в 2021 році, в яких на підставі клініко-функціональних, лабораторних, ультразвукових, кардіотокографічних та патоморфологічних досліджень були встановлені такі ускладнення: 21 – прееклампсія, 38 – передчасні пологи, 13 – ПВНРП, 457 – гестаційна анемія, 27 – ЗРП. Ми назвали цю групу «група прогнозування І (ГП І)», тому що на підставі виявлених факторів ризику щодо розвитку ВАС буде в подальшому розроблена методика прогнозування розвитку ВАС, що є одним із важливих завдань нашої наукової праці. Результати ретельного багатоаспектного аналізу проведеної клінічної характеристики розвитку ВАС продемонстрували, що їхній розвиток залежить від наявності обтяженого соматичного та гінекологічного анамнезу, особливостей перебігу даної гестації. У групі прогнозування найбільшу кількість склали жінки молодого репродуктивного віку від 20 до 30 років зі значною частотою соціально-гігієнічних, медико-демографічних та соціально-психологічних проблем. Усі вагітні мали ЕГП, обтяжений гінекологічний анамнез (порушення менструального циклу, хронічний аднексит, полікістоз яєчників та кольпіт); ускладнений перебіг гестації (анемія, загроза переривання), тобто той доволі несприятливий фон, при якому існує висока ймовірність розвитку ВАС. Це призводить до порушення метаболічних реакцій та обмінних процесів у системі мати-плід, напруги, а в подальшому – до зриву адаптаційних резервів плода, у цій групі вагітних перинатальна смертність склала 23,2%. При цьому зауважимо, що в обстежуваних жінок не було важких форм ЕГП. У подальшому дослідженні ці фактори ризику слугували клінічними ознаками для оцінки ступеня індивідуального ризику щодо прогнозування розвитку ВАС.

Для розробки медичного алгоритму визначення ступеня індивідуального ризику розвитку адаптаційних змін у ФПК у вагітних із ВАС були поставлені дві основні задачі: 1) виявити статистичну залежність показників клініко-лабораторних та інструментальних методів обстеження у вагітних даної групи від наявних проявів ознак адаптаційних змін у ФПК; 2) розробити метод прогнозування ступеня індивідуального ризику адаптаційних порушень у ФПК в обстежених вагітних із використанням вискоефективних інформаційно-прогностичних критеріїв.

Для визначення інформаційної (прогностичної) значимості, нами були відібрані функціональні, біофізичні, гормональні, імунологічні та гемокоагуляційні показники.

Дані анамнезу, результати клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження заносилися у спеціально розроблену картку. До стандартного протоколу включали такі показники, як: вік, дані соматичного та гінекологічного анамнезу, фактори, які характеризують перебіг даної вагітності, результати функціональних та лабораторних обстежень у I триместрі вагітності (5-8 тижнів) та на початку II триместру (15-19 тижнів).

Для розробки ефективної системи прогнозування ВАС ми провели проспективний аналіз клініко-лабораторного, інструментального дослідження у 81 вагітної, які спостерігалися в ЖК та були розроджені в пологовому будинку м. Ужгород в 2022 р., та в яких на підставі клініко-функціональних, лабораторних, ультразвукових досліджень були встановлені ознаки плацентарної дисфункції. Ми назвали цю групу «Група прогнозування II (ГП II)», оскільки на підставі виявлених факторів ризику щодо розвитку ВАС ми розробили методику прогнозування розвитку ВАС. Контрольна група (КГ) – 50 практично здорових вагітних жінок із благополучним репродуктивним анамнезом та фізіологічним перебігом даної вагітності та пологів.

При УЗД вагітних ГП II, порівняно з КГ вагітних, у I триместрі гестації (5-8 тижнів) було виявлено низку особливостей під час формування ФПК. Гіоплазію хоріону діагностували в 45 (55,6 %) випадках проти 34 (17 %), потовщення «decidua basalis» – у 61 (75,3 %) випадку проти 28 (14 %), гіпертонус міометрію – у 28 (34,6 %) випадків проти 24 (12 %), зміни жовткового мішка – у 21 (25,9 %) випадку проти 18 (9 %) спостережень. На початку II триместру вагітності (15-19 тижнів) гіпертрофія плаценти виявлена у 44 (54,3 %) випадках проти 22 (11 %) випадків, гіпоплазія плаценти – у 24 (29,6 %) випадках проти 12 (6 %), багатоводдя – у 15 (18,5 %) випадках проти 14 (7 %), маловоддя – у 12 (14,8 %) випадках проти 8 (4 %), деструктивні зміни плаценти діагностували у 18 (22,2 %) випадках проти 8 (4 %), гіпертонус міометрію – у 26 (32,1 %) випадках проти 18 (9 %), синдром ЗРП мав місце у 22 (27,2 %) проти 10 (5 %) випадків ($p < 0,05$). Для розвитку адаптаційних змін у плаценті характерна наявність більш високої ультразвукової щільності, ступінь якої відображає важкість інволютивних морфологічних змін у плаценті. Структурність плаценти на початку II триместру гестації ми визначали в балах за допомогою шкали Kozłowski. Відповідно до отриманих даних, відзначається збільшення цього показника у вагітних ГП II, порівняно з КГ (5 балів проти 4 балів відповідно). Отже, результати УЗД та вивчення особливостей формування ФПК в I та II триместрах вагітності дають змогу зробити висновок про їхню діагностичну цінність стосовно прогнозування дезадаптаційних розладів у ФПК, починаючи з ранніх термінів гестації. При виражених ехографічних ознаках порушень формування ФПК можна припустити подальше відставання розвитку плаценти. Показники доплерометрії (збільшення ІР та ІІІ) є ознаками явних дезадаптаційних розладів у системі мати-плацента-плід, які з'являються в III триместрі вагітності і, згідно з даними літератури та нашими власними спостереженнями, є свідченням вже існуючої ПД, а тому, на нашу думку, не можуть бути самостійним інформаційно-прогностичним критерієм.

Зміни гормональної функції ФПК піддаються кількісній оцінці й можуть бути доступним прогностичним тестом виявлення адаптаційних змін у системі мати-плацента-плід. З цією метою в обстежуваних вагітних ГП II ми визначали відсоткове відхилення рівнів гормонів ФПК стосовно до КГ як найбільш інформативних маркерів

гормональної регуляції плаценти. У I триместрі гестації концентрація ПЛ (плацентарний лактоген) в ГП II була меншою на 29,4 %, E_2 (естрадіол) – на 27,4 %, E_3 (естріол) – на 28,6 %, Пг (прогестерон) – більшою на 34,4 %, ХГЛ (хоріонічний гонадотропін людини) – на 28,3 %, а Кр (кортизол) – на 36,1 %, відносно показників КГ. У II триместрі рівень ПЛ був менше вже на 38,4 %, E_2 – на 25,4 %, E_3 – на 34,6 %, Пг – на 39,6 %, ХГЛ – на 32,4 %, а Кр – більше на 45,3 %. Наявні розбіжності між групами у всіх випадках були достовірними ($p < 0,05$). Показники гормональної активності плаценти в ранні терміни гестації є прогностично цінними.

Система імунітету є однією з основних систем, що забезпечують гомеостаз організму. Оскільки існує пряма залежність між функціональною спроможністю формуючого ФПК та станом імунного реагування, зокрема на антигени трофобласту, ми провели дослідження в цьому напрямку для виявлення можливих прогностичних імунологічних критеріїв. У ГП II, порівняно з КГ, виявлені такі особливості: збільшення імунорегуляторного індексу (CD4+/CD8+) на 10,5 % в I триместрі та на 27,8 % на початку II триместру, вміст В – лімфоцитів (CD19+) був більше на 49,5 % в I триместрі та на 12,3 % на початку II триместру, рівень природних кілерів (CD56+) – на 43,1 % в I триместрі та на 86,4 % на початку II триместру, показник гемолітичної активності класичного шляху активації комплементу (CH50) в I триместрі підвищувався на 65,5 %, але на початку II триместру вагітності виявлявся зниженим на 7,9 %. Враховуючи відомий з літературних джерел (Schiffer V. et al., 2021; Jayaram A., et al., 2020), взаємозв'язок ступеня тяжкості ПД і ЗРП зі станом реологічних та агрегаційних властивостей крові, ми провели дослідження гемокоагуляційних показників у вагітних ГП II з метою виявлення прогностичних ознак ризику розвитку дезадаптаційних порушень у ФПК. Серед широкого спектру гемостазіологічних показників у I триместрі вагітності в ГП II найбільш інформативними виявилися: АЧТЧ (-23 %) та АЧР (+16,2 %) на початку II триместру (-40,0 та -11,7 % відповідно). ІТП був вдвічі вищим у вагітних ГП II в I триместрі та на початку II триместру відносно показників КГ. Концентрація ПДФФ у вагітних ГП II в I триместрі була достовірно вищою – в 3,7 рази, а на початку II триместру – в 3,9 рази, проти КГ.

Особливої уваги заслуговував рівень стійких метаболітів простацикліну – 6-кето- $PgF_{1\alpha}$ та тромбоксану – TxB_2 . Концентрація першого була на 46,5 % нижче, а другого – на 74,7 % вище, відносно КГ вже в I триместрі вагітності. Отже, співвідношення 6-кето- $PgF_{1\alpha}/TxB_2$ в I триместрі в ГП II було в 3,3 рази більшим.

Для створення системи прогнозування дезадаптаційних порушень у ФПК у вагітних ГП II за основу математичного моделювання нами було взято послідовну процедуру розпізнавання, яка впливає з методу Байєса. Теоретична основа даного методу базується на теорії розпізнавання образів. При використанні невеликої кількості ознак (не більше 10), імовірність наявності зв'язку між тими з них, що враховуються, невелика, але збільшення кількості ознак призводить до значного підвищення імовірності зв'язку між ними, що значно знижує точність моделювання. Також повністю відсікається діагностична інформація, що закладена в поєднаних варіантах ознак. Як показник зв'язку між ними, використано коефіцієнт парної кореляції Пірсона. Усього було винайдено близько 40 000 коефіцієнтів кореляції. Висококорелятивними вважалися ознаки, парний коефіцієнт кореляції яких був за модулем більшим ніж 0,6. У результаті було встановлено 9 груп висококорелятивних

ознак, які й були покладені в основу нашої методики прогнозування ВАС. Аналіз отриманих нами статистичних даних дав змогу значно скоротити кількість ознак, що не мають істотного розходження, для оцінки ступеня індивідуального ризику розвитку ВАС. Серед великого обсягу лабораторних показників у I триместрі найбільш інформативними виявилися такі: концентрація ПЛ (плацентарний лактоген), ХГЛ (хоріонічний гонадотропін людини), Кр (кортизол) та E_3 (естріол); імунорегуляторний коефіцієнт, вміст CD56+, рівень загальної гемолітичної активності комплементу, присутність АФА; показники активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ), активованого часу рекальцифікації (АЧР), продуктів деградації фібрину та фібриногену (ПДФФ), та індексу тромбодинамічного потенціалу (ПТТ), який визначався за формулою $Rab_i E_m / r+k$, де « E_m » – - максимальна еластичність тромбу, підрахована наступним чином $E_m=(100*ma)/(100-ma)$, та PgI_2/TxA_2 . На початку II триместру, додатково до цього, інформативності набували дані ультразвукового моніторингу ФПК, зміни концентрації Пг (прогестерон), ПЛ, E_3 та Кр. При порівняльному аналізі відношення поодинокості, прогностичного коефіцієнта й інформаційної цінності були встановлені найбільш високі значення вищеописаних параметрів, що склали основу прогностичної моделі оцінки ступеня індивідуального ризику розвитку дезадаптаційних змін у ФПК у вагітних із ВАС (з представлених 46 показників залишилось тільки 34). При цьому нами була використана найбільш зручна для практичної охорони здоров'я бальна система. Оцінка ступеня індивідуального ризику є більш доцільною в I триместрі та на початку II триместру гестаційного періоду. Такий підхід, на нашу думку, є найбільш раціональним стосовно проведення ефективних лікувально-профілактичних заходів. Для його практичного застосування пропонуються три ступені індивідуального ризику розвитку дезадаптаційних розладів у ФПК: високий, середній та низький. У I триместрі: високий – більше 40 балів; середній – від 31 до 40 балів; низький – до 30 балів. На початку II триместру: високий – більше 50 балів; середній – від 41 до 50 балів; низький – до 40 балів.

Метод прогнозування показав його високу чутливість (91,8 %) та специфічність (85,6 %) при впровадженні в практичну діяльність. Після перевірки системи кількісної оцінки результати досліджень впроваджені в клінічну практику.

На **IV етапі** дослідження з метою з'ясування особливостей патогенетичних механізмів адаптаційних змін функціонального стану системи мати-плацента-плід, які є патогенетичною основою розвитку ВАС, проведено проспективне комплексне дослідження 120 вагітних з групи ризику щодо розвитку ВАС та з'ясовані особливості анамнезу, у 99 із них проведена оцінка функціонального стану плаценти, гормонального та імунологічного гомеостазу та стану гемокоагуляційної системи протягом вагітності, морфологічне дослідження послідів.

Багато дослідників підкреслюють, що розвиток ВАС – це зрив адаптаційних процесів в материнському організмі під впливом дії патологічних факторів. Таким чином, ми не повністю розуміємо сутність патогенетичних механізмів і спостерігаємо лише кінцеві клінічні результати, які виникають через реалізацію патологічного механізму. Очевидно, що не можна передбачити результат, який ми бажаємо досягти, впливаючи на симптом, а не на основну причину патології. При цьому існує реальний ризик погіршення стану плода. Однак, доклінічна стадія розвитку ВАС дає надію на розробку методів не лише прогнозування, а й запобігання ускладнень вагітності,

попередження та зменшення тяжкості їхніх наслідків для матері та дитини (Громова А.М., Бережна В.А., 2020; Agrawal S. et al., 2022; Gasse C. et al., 2019).

Вагітні першої групи дослідження протягом 2019-2022 рр. отримували загальноприйняті діагностичні та лікувально-профілактичні заходи, другої – заходи запропонованого нами алгоритму.

Передусім було помітним високий рівень загрози передчасних пологів, який коливався від 8 (26,7 %) до 11 (36,7 %) випадків, у середньому – 45,5 %, що призвело до високого рівня перинатальної патології. Крім того, спостерігалася велика частота передчасних пологів – від 2 (6,7 %) до 4 (13,3 %) випадків, у середньому – 10,8 %. Відзначалися стабільні високі показники таких ускладнень III триместру вагітності: гестаційної анемії – 26,7 % проти 33,3 % випадків, у середньому – 29,2 %; прееклампсії – від 10,0 до 13,3 % випадків, у середньому – 7,1 %; плацентарної дисфункції із синдромом ЗРП – від 3 (10,0 %) до 5 (16,7 %) випадків, у середньому – 13,4 %; порушення мікробіоцинозу статевих шляхів – від 6 (20,0 %) до 8 (26,7 %) випадків, у середньому – 24,2 %. Особливості клінічного перебігу пологів були такими: високий рівень передчасного розриву плодових оболонок – від 5 (16,7 %) до 6 (20,0 %) випадків, у середньому – 16,7 % випадків. Це стало однією з причин значної частоти різних варіантів аномалій пологової діяльності – від 6,7 до 13,3 %. Ми спостерігали високу частоту кесарського розтину – від 26,7 до 33,3 % випадків, у середньому – 30,1 %; вакуум-екстракція плода – 6,7 до 10,0 % випадків, у середньому – 7,5 %. Розвиток респіраторного дистрес-синдрому та ЗРП спостерігався від 13,3 до 20,0 % випадків та від 10,0 до 16,7 % випадків, у середньому – 17,5 та 14,2 % відповідно. Реалізація внутрішньоутробного інфікування та його антенатальні ознаки також спостерігалися від 10,0 до 13,3 % випадків, у середньому – 12,5 %; гіпербілірубінемія коливалася від 3,3 до 6,7 % випадків, у середньому – 4,2 % випадків. За час спостереження достовірних відмінностей не виявлено. Отримані результати відображають недостатню ефективність загальноприйнятих методів прегравідарної підготовки та профілактики розвитку цих ускладнень. Подальший аналіз функціональних, інструментальних та лабораторних показників у них може допомогти виявити найбільш інформативні прогностичні критерії щодо розвитку ВАС, а також розробити ефективну методику профілактики цих ускладнень.

Попри досягнення сучасної науки, ЗРП як прояв тяжких порушень в системі мати-плацента-плід є основною проблемою сучасного акушерства. Актуальність цієї проблеми зумовлена її взаємозв'язком із загибеллю плода, неонатальною смертністю, дитячими та неонатальними захворюваннями та ризиком серцево-судинних захворювань у зрілому віці, тому своєчасне виявлення даної патології має важливе значення для сприятливого результату вагітності. За терміном формування прийнято виокремлювати ранню та пізню ЗРП. Рання ЗРП виявляється до 32-34 тижнів вагітності, пізня ЗРП розвивається після 34 тижнів вагітності. Така класифікація розділяє два різних фенотипи ЗРП, що відрізняються за тяжкістю та причиною розвитку. Синдром ЗРП на тлі плацентарної дисфункції є клінічним проявом ВАС, причиною перинатальної захворюваності та смертності, підвищеного ризику розвитку раптової малюкової смертності у всіх країнах світу і є проблемою для охорони здоров'я всього світу в цілому (Жилка Н.Я. та співавт., 2024; Худоба Л.В., 2023; Zur R.L. et al., 2020). У нашому дослідженні синдром ЗРП був виявлений у 99 жінок, із групи ВАС, з них 21 вагітна з ранньою формою ЗРП, а 78 вагітних з пізньою формою ЗРП.

При вивченні особливостей перебігу I триместру вагітності в обстежених пацієнток із ЗРП достовірних відмінностей не виявлено. Варто зазначити, що в групі вагітних з ранньою формою ЗРП частіше зустрічався ранній гестоз легкого ступеня 8 (38,1 %) випадків проти 25 (32,1 %) (ВШ=0,8; 95 % ДІ 0,3-2,1), у групі з пізньою формою ЗРП, виявлено збільшення частоти гострих респіраторних захворювань – 11 (14,1 %) випадків проти 2 (9,5 %) (ВШ=2,3; 95 % ДІ 0,3-19,4) в першій групі. Загострення хронічного циститу були відзначені у першій групі вагітних в 1 (4,7 %) випадку проти 7 (8,9 %) випадків у групі вагітних з пізньою формою ЗРП відповідно. Інші ускладнення не були позначені значимими відмінностями між групами.

Аналіз перебігу II триместру в групі вагітних з пізньою формою ЗРП, виявив, що загроза самовільного аборту діагностувалася в 22 (28,2 %) випадків (ВШ=1,6; 95 % ДІ 0,4-3,8) на тлі ПЦН, відсоток розвитку якої становив 6,4 % випадків. Спостерігалася більша частота АГ – 14,3 % випадків (ВШ=0,04; 95 % ДІ 0,1-0,3) у першій групі вагітних, ГРЗ – 7,7 % та пієлонефрит вагітних – 5,1 % випадків у групі пацієнток з пізньою формою ЗРП. ПД і ЗРП частіше виявлялися з ранньою формою ЗРП і становили 5,8 % випадків. Інші відмінності не були статистично значимими. Гестаційна анемія була діагностована в 7 (33,3 %) випадків (ВШ=1,1; 95 % ДІ 0,2-5,5) в першій групі проти 29 (37,1 %) в другій групі.

У III триместрі виявлено: ПД – 33,3 % випадків (ВШ=0,5; 95 % ДІ 0,2-1,6), ПЕ – 28,6 % випадків (ВШ=0,3; 95 % ДІ 0,1-0,3) і виявлялися достовірно частіше в групі з ранньою формою ЗРП ($p < 0,05$), а такі ускладнення як дистрес плода – 4 (5,1 %) випадків, гострі респіраторні захворювання – 6 (7,7 %) випадків були наявні тільки в групі з пізньою формою ЗРП. Виявлено, що в другій групі вагітних загроза передчасних пологів склала 4 (19,0 %) випадки (ВШ=1,3; 95 % ДІ 0,4-4,3) та гестаційна анемія – 4 (19,0 %) випадки (ВШ=1,7; 95 % ДІ 0,2-14, 7) проти 21 (26,9 %) випадки (ВШ=0,9; 95 % ДІ 0,2-3,6) та 14 (17,9 %) випадків в другій групі вагітних, відповідно, і були статистично недостовірними ($p > 0,05$).

Зважаючи на відсутність достовірних клінічних предикторів ЗРП, для уточнення значимості функціональних методів діагностики нами були вивчені показники матково-плацентарного-плодового кровообігу в обстежених вагітних. Згідно з отриманими нами даними, було встановлено, що при ранній формі ЗРП у вагітних першої групи, поряд із достовірним зниженням кровообігу в артерії пуповини (АП) та посиленням кровообігу в середньо-мозковій артерії (СМА), що свідчить про порушення стану плода, відзначалася зміна кровообігу в лівій матковій артерії (МА) ($p < 0,05$), яка багатьма авторами розглядалася як несприятлива прогностична ознака, що й було підтверджено в нашому дослідженні. Водночас за пізньої форми ЗРП такої тенденції не спостерігалася. На тлі нормальних показників кровообігу у правій та лівій МА ми відзначали в пізніші терміни, після 34 тижнів вагітності, зниження кровообігу в АП та посилення кровообігу в СМА. Зміна кровообігу в лівій МА при ранній формі ЗРП спостерігалася ще й при перших вимірах показників доплерометрії у вагітних першої групи.

За даними багатьох дослідників, саме зміна кровообігу в МА є ранньою прогностичною ознакою ЗРП, у той час як зміна в АП може реєструватися на пізніших термінах, і саме більш виражені зміни ми відзначали при ранній формі ЗРП. Окрім того, виявлено, що в разі ранніх змін у МА та змінах в СМА у плода мали

місце найбільш несприятливі результати у вигляді асфіксії при народженні, розвитку геморагічного синдрому тощо. Як видно з представлених даних, рання форма ЗРП асоційована з більш вираженими порушеннями показників доплерометрії, що зумовлює необхідність подальшого вивчення ФПК для уточнення морфологічного субстрату виявлених закономірностей.

При вивченні структури гестаційного терміну розродження виявлено, що в групі з ранньою формою ЗРП термін у середньому становив 31 тиждень, а в II групі з пізньою формою ЗРП – 39 тижнів. Зазначено, що частота розродження шляхом операції (кесаревого розтину) в групі з ранньою формою ЗРП достовірно є вищою і складала 13 (61,9 %) випадків (ВШ=0,3; 95 % ДІ 0,1-0,7) проти 21 (26,9 %) випадків у групі з пізньою формою ЗРП ($p < 0,05$). Таким чином, при ранній формі ЗРП вагітність достовірно частіше ускладнювалася загрозою переривання, гестаційною анемією, бактеріальним вагінозом, раннім розвитком плацентарної дисфункції та преєклампсією, що надалі призводить до достовірного підвищення частоти кесаревого розтину при недоношеній вагітності.

Дослідження гормонального балансу виявило, що з ранніх термінів вагітності у пацієнок досліджуваної групи спостерігалася помірна гормональна дисфункція, яка характеризується достовірним зниженням рівнів ПЛ, Пг, E_2 та ХГЛ; у II триместрі вагітності спостерігається нестійкий стан гормональної функції ФПК, який супроводжується зменшенням синтезу E_2 та ХГЛ ($p < 0,05$), у III триместрі наявне вірогідне зниження ($p < 0,05$) темпу зростання концентрації ПЛ ($4,143 \pm 0,712$ мг/л), ПГ ($148,2 \pm 2,26$ нмоль/л), E_2 ($26,46 \pm 1,42$ нмоль/л) порівняно з даними КГ ($8,648 \pm 0,834$; $434,6 \pm 56,7$ та $58,86 \pm 6,12$ нмоль/л); на початку III триместру вагітності, рівень гормонів достовірно знижується до 40 %, що призводить до патологічного стану плода.

Рання діагностика та лікування плацентарної дисфункції досі залишається однією з ключових нерозв'язаних проблем акушерства. У патогенезі ПД, як основного клінічного прояву ВАС, важлива роль належить патологічним змінам матково-плодно-плацентарного кровотоку, порушенням гормональної функції плаценти, зниженню компенсаторно-приспосувальних реакцій у ФПК, незрілості ворсинчастого дерева. Унаслідок порушень кровообігу в плаценті розвивається дистрес плода, що супроводжується компенсаторним перерозподілом кровотоку (Strauss J.F. et al., 2018). Внаслідок хронічної гіпоксії в органах плода розвиваються дистрофічні зміни, що призводять надалі до відставання в рості та розвитку плода. Сучасним інформативним методом діагностики ПД є доплерометричне дослідження кровообігу в маткових артеріях та судинах плода, тому вивчення особливостей гемодинаміки в ФПК в динаміці гестації надасть можливість удосконалити ранню діагностику та профілактику цього ускладнення вагітності. В нашому дослідженні у 69 (69,7 %) вагітних з проявами ПД виявлено гемодинамічні порушення: у 39 (39,4 %) пацієнок відзначено порушення матково-плацентарного кровообігу при збереженому плодно-плацентарному; у 23 (23,2 %) вагітних мало місце порушення плодно-плацентарного кровотоку при збереженні матково-плацентарного; у 7 (7,1 %) вагітних виявлено одночасне порушення матково-плацентарного і плодно-плацентарного кровотоку. Таким чином, наші дослідження підтвердили, що необхідно проводити комплексний підхід до діагностики ПД, що включає такі методи дослідження: клінічні, ехографічні та доплерометричні.

Відповідно до даних літератури, основною ланкою, що забезпечує захист матері і плода, є імунна система, тому оцінювання адаптаційних можливостей системи імунітету в динаміці вагітності на тлі ВАС надасть можливість розробити в подальшому алгоритм профілактики цього ускладнення. В обстежуваних групах було виявлено тенденцію до зниження CD4+ ($54,6 \pm 2,5$ та $49,2 \pm 1,6$ % – I група; $59,6 \pm 2,3$ та $53,4 \pm 2,6$ % – II група), а також CD8+ ($25,4 \pm 2,4$ та $20,6 \pm 1,2$ % – I група; $32,3 \pm 2,5$ та $28,2 \pm 2,7$ % – II група). У I групі зниження CD4+/CD8+ було значно більшим, що призвело до зростання імунорегуляторного індексу (CD4+/CD8+) порівняно з КГ (2,1 та 1,8; 2,4 та 1,9). У III триместрі вагітності було виявлено достовірне зниження CD4+ та CD8+ в I групі ($46,2 \pm 1,8$ та $54,9 \pm 1,4$ %; $21,6 \pm 1,1$ та $26,9 \pm 2,8$ %) порівняно з КГ, що призвело до зростання співвідношення CD4+/CD8+ ($p < 0,05$). Як показав аналіз отриманих даних, у вагітних із ВАС спостерігається імунний дисбаланс на початку гестації. Хоча відсоток вмісту CD3+-клітин та їхніх субпопуляцій CD4+ та CD8+ відносно КГ незначно знижується, існує ймовірність збільшення імунно-регуляторного коефіцієнту, що вказує на більшу інтенсивність імунної відповіді, схильність до продукції антитіл. Все це призводить до зриву адаптації в ФПК та формування ранньої ПД у обстежених вагітних.

Утворення достатньої кількості специфічних імуноглобулінів (IgG або IgM) та імунних комплексів є необхідним для класичного шляху активації комплементу. Наше рішення полягало в тому, щоб визначити показники активності комплементу в динаміці гестації, оскільки ми виявили функціональні порушення у вагітних, які мали клінічні ознаки ВАС.

Вагітні в першій групі демонстрували підвищення гемолітичної активності комплементу протягом першого триместру гестації, що свідчить про напруження ефекторної ланки імунної системи. Однак, у другому триместрі спостерігалось значне зниження рівня CH50. Як показали наші дослідження, вже на початку вагітності у вагітних із ВАС спостерігається певна імунна дезадаптація, яка проявляється активацією CD56+, збільшенням CD4+/CD8+, підвищенням відносної кількості В-лімфоцитів (CD19+) і дисімуноглобулінемією, високими показниками CH50 і присутністю АФА. Таким чином, подальші дослідження змін в системі гомеостазу цих вагітних допоможе розкрити патогенетичні механізми дезадаптаційних змін у ФПК.

Своєчасна діагностика виявлених патологічних порушень в ФПК дає змогу провести корекцію цих порушень, що може вплинути на акушерські та перинатальні показники у вагітних із ВАС. Ми вважали необхідним в подальшому оцінити стан гемостазу в досліджуваних групах, зокрема її ендотеліально-тромбоцитарну ланку та загальний коагуляційний потенціал крові у вагітних, які мали ускладнення із групи ВАС. Про порушення в плазмовій ланці гемостазу в ранні терміни гестації свідчить рівень АЧТЧ, що становив $27,6 \pm 3,0$ с у пацієнток I групи; відносним подовженням АЧР – $74,6 \pm 3,4$ с проти $64,2 \pm 4,3$ с у КГ у I триместрі гестації на фоні помірного скорочення АЧТЧ. ПДФФ в I групі склав $5,9 \pm 0,06 \times 10$ г/л порівняно з $21,1 \pm 0,04 \times 10$ г/л у КГ, у II триместрі – $10,2 \pm 0,12 \times 10$ г/л проти $2,6 \pm 0,12 \times 10$ г/л, у III триместрі – $11,6 \pm 0,27 \times 10$ г/л порівняно з $4,2 \pm 0,31 \times 10$ г/л відповідно. Збільшення рівня ПДФФ виявлено у 75 % вагітних I групи. На нашу думку, перевищення фізіологічно допустимої норми, у середньому майже в 3,5 рази, може бути достовірною ознакою субклінічного перебігу хронічної форми синдрому дисемінованого внутрішньосудинного

згортання. Співвідношення 6-кето-PgF_{1α}/TxV₂ у вагітних I групи становило 0,36±0,02, а в КГ 1,18±0,01 і було в 3,3 рази менше, ніж у вагітних КГ. При прогресуванні вагітності у пацієток I групи спостерігається збільшення рівня TxV₂ з прогресуванням вагітності на тлі росту рівня продукції PgF_{1α}, що знизило коефіцієнт 6-кето-PgF_{1α}/TxV₂ від 0,36±0,02 на початку вагітності до 0,30±0,01 на кінець вагітності. Дисбаланс між простацикліном і тромбоксаном, є наслідком ДВЗ-синдрому, що викликає ранні порушення у ФПК. Гіперкоагуляція у плазмовій ланці системи гемостазу призводили до посиленого тромбоутворення та інфарктів у плаценті. Таким чином, підвищення індексу тромбодинамічного потенціалу, відносно подовження АЧР на фоні помірною скорочення АЧТЧ, зростання концентрації ПДФФ, тромбоксану та продуктів його метаболізму, а також порушення балансу між простацикліном та тромбоксаном є ознаками дизрегуляторних змін у гемокоагуляційній системі, в її ендотеліально-тромбоцитарній ланці та збільшення загального коагуляційного потенціалу крові, що призводить до раннього розвитку перфузійних розладів в ФПК.

На **V етапі** дослідження проведено впровадження комплексної моделі прогнозування і корекції адаптаційних змін в системі мати-плацента-плід у жінок, що складають групу високого ризику розвитку ВАС, за власною методикою, з оцінкою її ефективності з використанням методологічних стандартів доказової медицини.

Для вирішення цієї задачі проведено проспективне дослідження 99 жінок (I група, основна), відібраних за шкалою прогнозування факторів ризику важких форм ПД. Враховуючи наявність доказів ефективності застосування низьких доз ацетилсалicyлової кислоти (АСК), прогестерону, магнію для профілактики прееклампсії, передчасних пологів, нами для реалізації поставленої мети були сформовані такі підгрупи: IA – 32 вагітні, яким профілактичні заходи проводилися АСК по 100-150 мг per os один раз на добу протягом дня, з 12 по 36 тиждень вагітності; IB підгрупа – 31 вагітна, яким проводили профілактичні заходи з ранніх термінів гестації прогестагеном (мікронізованим вагінальним прогестероном); IB підгрупа – 36 вагітних, які отримували профілактичну магній в комплексі з вітаміном B6: I курс в 8-13 тижнів (перші 2 тижня по 6 пігулок/добу, у подальшому по 2 пігулки/добу per os під час їжі), II та III курс – у 18-23 та 28-33 тижні по 2 пігулки/добу per os під час їжі.

Зазначимо, що з досліджених маркерів у вагітних груп високого ризику (IA, IB, IB підгрупи) щодо розвитку ВАС достовірні відмінності (p<0,05) відповідно КГ мають такі ендотеліально-гемостазіологічні показники, як загальний IgE, кількість та максимальна амплітуда агрегації тромбоцитів (МААТ), ФН; із параметрів, що характеризують ангіогенез та імуномодуляцію – ФРП та PAPP-A; з інтегральних показників, що свідчать про загальний реактивний потенціал організму – індекс підвищення лейкоцитів крові (ПЛК), індекс алергізації (IA). З обстежених вагітних групи високого ризику (n=99) 86,9 % (86) мали вихідний магній-дефіцитний стан.

Проаналізувавши отримані результати моніторингу лабораторних показників у II групі (n=56) вагітних, які відмовилися від будь-яких профілактичних заходів, необхідно відзначити, що маркери ендотеліальної дисфункції, такі як загальні IgE, МААТ, ЦЕК, показали єдину тенденцію протягом вагітності як у вагітних з ПД, так і при поєднанні ПД з іншими ускладненнями вагітності (прееклампсія, передчасні пологи, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти). Так, у вагітних II групи середнє значення вмісту загального IgE, ЦЕК та МААТ на початок III триместру

підвищилося в 1,5; 2,6 та 1,3 рази; при цьому в пацієток з ПД – 1,2; 1,6 та 1,2 рази; у вагітних із поєднанням ВАС зміни даних маркерів більш виражені та зросли, відповідно, в 1,7; 3,0 та 1,5 рази.

Для оцінки гемостазу було обрано фібрoneктин, вміст якого при фізіологічній вагітності поступово підвищився. У вагітних II групи з ПД рівень фібрoneктину підвищився на 17 %, а в осіб із поєднанням ПД з іншими ускладненнями вагітності це підвищення було більш вираженим і становило від 26,7 % (передчасні пологи) до 71,4 % (пreeклампися, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти). Цими даними підтверджується значимість ендотеліально-гемостазіологічної дисфункції та судинно-тромбоцитарної ланки у формуванні синдрому патологічної вагітності. У вагітних із тяжкими формами ВАС зміни цих показників більш виражені вже починаючи з I триместру. Вивчення в цій групі індукованого трофобластом апоптозу імуніцитів та запальної відповіді, що виражаються у зміні вмісту в крові LCD95+ та ФНП- α , показало, що при тяжких формах ВАС відбувається більш виражена активація захисних реакцій, ніж при формуванні ізольованої ПД: у II триместрі – у 1,2 та 1,6 рази; у III триместрі – у 1,3 та 2,3 рази відповідно. Односпрямованість змін маркерів запрограмованої клітинної загибелі та системної запальної реакції підтверджує єдність порушень у ФПК як при розвитку ПД, так і при формуванні на її тлі пreeкламписії та передчасних пологів.

Концентрація ПАМГ, що характеризує децидуалізацію стромальних клітин, у II та III триместрах змінювалася однопланово при всіх клінічних проявах ВАС. При ПД рівень ПАМГ перевищує значення КГ групи у II триместрі у 3,6 рази, у III – у 5,6 рази. У вагітних з поєднаною патологією ВАС рівень ПАМГ щодо групи контролю більш виражений – у 5,2 та 9,4 рази у II та III триместрах відповідно.

Вміст у вагітних II групи ФРП, що характеризує плацентарний ангиогенез, достовірно знижено як при ПД із ЗРП, так і при її поєднанні з іншими ускладненнями гестації щодо середнього показника у групі осіб з фізіологічною вагітністю вже у I триместрі. У I-III триместрах концентрація ФРП у вагітних з ПД нижча 1,3; 1,5 та 1,7 рази, а у пацієток при розвитку пreeкламписії – у 1,9; 2,2 та 2,5 рази, при передчасних пологах – у 1,7; 1,9 та у 2,1 рази відповідно.

Концентрація плацентарного білка РАРР-А, який розглядається в даний час як маркер модуляції імунної відповіді та пreeкламписії (прогностична точність – 64,4 %), була знижена в динаміці гестації, причому вже на ранніх термінах ($p < 0,05$), як у вагітних із ПД, так і з пreeкламписією, передчасними пологами на тлі ПД щодо КГ. При поєднаній акушерській патології в пацієток II групи зниження вмісту РАРР-А порівняно з КГ було більш істотним. Відсутність достовірних значень параметра в III триместрі свідчить про те, що він більш інформативний у першій половині вагітності як предиктор її ускладненого перебігу.

Аналіз динаміки загального реактивного потенціалу організму (лейкоцитарні індекси – ІСЛК, ІА) у вагітних групи високого ризику щодо розвитку ВАС без профілактичного лікування (II група) показав однонаправленість змін при ПД і при поєднаній акушерській патології порівняно з КГ. Слід зазначити, що відхилення показників у вагітних при поєднанні пreeкламписії та ПД у співвідношенні з вагітними з фізіологічною гестацією були найбільш вираженими.

Проте, при застосуванні для профілактики АСК (ІА підгрупа), а також прогестерону (ІВ підгрупа), маркери гестаційної дезадаптації в ІІІ триместрі достовірно не відрізнялися від даних КГ. При застосуванні препарату магнію (ІВ підгрупа) відмінності з ІІ групою також наявні за більшістю показників, при цьому значна частина маркерів відрізняється від результатів дослідження групи, зберігаючи більш негативні рівні. Виняток становить вміст магнію, який достовірно ($p < 0,05$) перевищує результати по І та ІІ групах і доводить можливість ефективної корекції дефіциту магнію під час вагітності у жінок групи високого ризику. Отже, кращі результати дослідження відзначені в ІА підгрупі, де середні значення маркерів, що характеризують стан ФПК та системні зміни в організмі, які до ІІІ триместру практично не відрізнялися від КГ. Такі обставини пояснюють більш ефективні клінічні результати профілактичного застосування з ранніх термінів вагітності низьких доз АСК.

Клінічну ефективність профілактичного лікування шляхом курсового призначення низьких доз АСК можна пояснити нормалізуючою дією цього профілактичного методу на імунний і біохімічний гомеостаз, процеси апоптозу й ангіогенезу, активацію ендотеліально-гемостазіологічної системи, компенсаторно-приспосувальні реакції в плаценті.

Строки реалізації та ступінь тяжкості ВАС зумовлені початком та ступенем дезадаптації ендотеліально-гемостазіологічної системи та судинно-тромбоцитарного зв'язку, активацією імунopatологічних реакцій у плаценті, активацією індукованого трофобласту, запрограмованого клітинною загибеллю лімфоцитів, змінами регуляції клітинної трансформації, децидуалізації та енергообміну в плаценті, появою та вираженістю системної запальної відповіді: при характерних змінах у плаценті у вигляді ембріоплацентарної дисфункції в подальшому реалізується рання прееклампсія, ранні передчасні роди, ПВНРП; при змінах на більш останніх етапах функціонування ФПК формується пізня прееклампсія, менш важкі форми ЗРП та пізні передчасні пологи.

Проведені дослідження підтвердили ефективність усіх методів профілактики ВАС при вивченні персоналізованого та предикторного значення, що дало змогу розподілити їх у порядку від більш ефективних до менше ефективних: на першому місці виявився метод із призначенням низьких доз АСК; на другому – профілактичне призначення мікронізованого вагінального прогестерону; на третьому – використання препарату магнію.

Дослідження показало, що динамічна об'єктивізація провідних механізмів розвитку порушень у ФПК при ВАС дає змогу за 6-8 днів до клінічних проявів цих ускладнень виявити їхні предиктори (РАРР-А, МААТ, ІСЛК, ІА, ФН, ЦЕК, ЛСD95+, ФРП, Mg⁺⁺), що обґрунтовує призначення профілактичних заходів і, відповідно, профілактичний підхід до ведення вагітних групи високого ризику.

З урахуванням анамнезу, екстрагенітальної патології, перебігу попередніх та даної вагітностей, даних лабораторного дослідження стає можливим вибір персоналізованого профілактичного засобу. Так, у пацієток з порушенням судинно-тромбоцитарного стану з ранніх термінів вагітності для профілактики ВАС можна застосовувати низькі дози АСК; за наявності попереднього дефіциту магнію – препарати магнію; у жінок із звичним невиношуванням в анамнезі за наявності судинної патології, хронічних запальних захворювань органів малого таза методом вибору може бути застосування з ранніх термінів вагітності мікронізованого вагінального прогестерону.

На заключному етапі була доведена клінічна ефективність розробленого та впровадженого медико-організаційного алгоритму, прогностичної методики та лікувально-профілактичних схем у вагітних групи ризику щодо розвитку ВАС.

Можна значно покращити перинатальні показники, запобігаючи розвитку ПД на початку гестації. У третьому триместрі лікування ПД суттєво не впливає на стан плода. При ознаках тяжкої ПД лікування не розглядається, і дитина народжується достроково. Дослідники вважають, що корекція патології перебігу вагітності або лікування інших додаткових захворювань, які призвели до розвитку ПД, є патогенетично обґрунтовані в терапії ПД (Romero R. et al., 2022; Schiffer V. et al., 2021). Показники стану плодно-плацентарного комплексу, включаючи відповідність темпів росту плода гестації, характеру його внутрішньоутробного розвитку, стан тонуусу плода, ехографічні показники плаценти та навколоплідних вод, підтверджують ефективність терапії, що співпадає з даними сучасної літератури (Кравченко О.В., 2023; Pierik E. et al., 2020; Agrawal S. et al., 2022; Opichka M.A. et al., 2021; Pels A. et al., 2020).

Отже, профілактика гестаційної ендотеліопатії та підготовка пацієнток до вагітності, які мають високий ризик розвитку ВАС, залишаються остаточно не вирішеними. Тому наступним завданням нашого дослідження стала оцінка клінічної ефективності розробленого методу профілактики ВАС з позиції єдиного генезу, детермінованого морфофункціональними порушеннями у ФПС.

Як показав аналіз, на одну вагітну з групи ВАС (n=99) припадало в середньому 48,0 балів фактора ризику, що характеризує особливості обтяженого акушерського анамнезу, перенесені протягом вагітності гінекологічні, екстрагенітальні та інфекційні захворювання, соціальні аспекти та умови праці. У підгрупі порівняння він відповідав: у ІА – 46,4 балів; у ІБ – 47,6; у ІВ – 48,8; у ІІ групі – 47,6 балів ризику, що дає нам можливість порівнювати групи. Аналіз наслідків ускладнень перебігу вагітності та стану плода у досліджуваних групах показав, що розвиток ПД у ІІ групі реалізувався на 100 %, з них тяжка ПД склала 51,8 %. У ІА підгрупі частота розвитку ПД становила 12,5 %, в ІБ – 29,0 % та в ІВ – 36,6 %. За відсутності профілактичних заходів (ІІ група дослідження) преєклампсія різного ступеня тяжкості розвинулася в 42,9 % (24 вагітних, важка (рання – до 34 тижня вагітності) преєклампсія – у 14,3 (8 випадків). У цій групі частота передчасного відшарування плаценти (ПВНРП) склала 3,6 % (2 випадки), передчасних пологів – 17,9 % (10 випадків), включаючи ранні передчасні пологи – 10,7 % (6 випадків). У групах із превентивним профілактичним лікуванням реалізація преєклампсії склала відповідно по групах: 6,2 % (2 випадки в ІА підгрупі); 9,7 % (3 випадки в ІБ підгрупі); 11,1 % (4 випадки в ІВ підгрупі). ПВНРП в цих групах дослідження не спостерігалася. У підгрупах ІА та ІВ було три випадки передчасних пологів, які склали 9,3 % ($p < 0,05$). У підгрупі ІБ цей показник становив 6,5 % (2 випадки) і значно менший, ніж у підгрупі ІА ($p < 0,05$).

Затримка росту плода, яка є клінічним проявом тяжкої ПД, була виявлена у всіх групах: 9,3 % (3 випадки в ІА підгрупі), 12,9 % (4 випадки в ІБ підгрупі) і 11,1 % (4 випадки в ІВ підгрупі). У групі спостереження ІІ, яка мала 29 випадків, було значно менше, ніж у групі спостереження І, яка мала 51,8 % (29 випадків). Результати: рання ЗРП була важкою, тобто 1 випадок у вагітних ІБ підгрупи (3,2 %) і ІВ підгрупи (2,8 %),

проти 33,9 % (19 випадків у II групі), $p < 0,05$. Асфіксія новонародженого в IA підгрупі зустрічалася рідше в 2,0 рази порівняно з IB підгрупою, в 1,8 рази порівняно з IV підгрупою і в 4,6 рази менше проти II групи, $p < 0,05$. Частота гіпоксично-ішемічного ураження у новонароджених у IA підгрупі була нижче, на відміну від IB та IV підгруп, в II групі спостерігалось 3,1 % проти 6,5 та 5,6 % у IB та IV підгрупах відповідно, у II групі – 14,3 %, показники були достовірні. Перешкоди для адаптації в новонароджених від матерів IA підгрупи спостерігалися рідше в 3,5 рази, у IB та IV підгрупах – в 2,8 та 3,3 рази відповідно, порівняно з новонародженими II групи, показники були достовірні. Відсутні переводи на II етап лікування новонароджених в IA підгрупі, у IB підгрупі вони відбулися в 2 випадках (6,5 %), у IV підгрупі – 3 випадки (8,3 %) проти 15 випадків (26,8 %) у II групі ($p < 0,05$). Загалом реалізація ВАС у IA підгрупі склала 25,0 % (3,1 % – тяжка форма), у IB підгрупі – 29,0 % (6,3 % – тяжка форма), у IV підгрупі – 30,6 % (8,3 % – тяжка форма) проти 100,0 % клінічної реалізація ВАС у II групі дослідження ($p < 0,05$), з них тяжкі форми – 69,6 % ($p < 0,05$). Зниження частоти реалізації під час вагітності ВАС, таких як ПЕ, ПД із ЗРП, ПВНРП і передчасні пологи, є основним показником результативності методу профілактики.

Застосування методологічних стандартів доказової медицини показало високу профілактичну ефективність розробленого методу, заснованого на застосуванні з ранніх термінів АСК при високому ризику структурно-функціональних порушень становлення ФПК, що виявилось в об'єктивних показниках – число вагітних, яким необхідно проводити профілактику для запобігання неприйнятному результату в однієї пацієнтки (ЧВНП), відношення шансів, довірчий інтервал: ЧВНП=1,3; 95 % ДІ 1,2-1,6; ВШ=5,2; 95 % ДІ 4,6-5,9. Отримані наявні результати стандарту ЧВНП 1,3 свідчать про те, що для запобігання акушерських та перинатальних ускладнень у двох групах ризику (високого ризику) необхідно даний метод профілактичного лікування призначати в цих групах ризику вагітності (при застосуванні низьких доз АЦК для отримання профілактичного ефекту в однієї вагітної групи високого ризику необхідно призначити мінімальне профілактичне лікування 4 жінкам [ЧВНП 4,3], а при призначенні препарату магнію – 16 вагітним [ЧВНП 15,9]). Отримане значення стандарту ВШ свідчить, що при призначенні низьких доз АСК імовірність ускладненого перебігу вагітності знижується в 5,3 рази, тоді як при призначенні вагінального мікронізованого прогестерону – у 2,2 рази, а препарату магнію – лише в 1,5 рази.

Проведені дослідження підтвердили, що всі апробовані методи запобігання ускладненому перебігу вагітності в групах, які мають високий рівень порушення формування ФПК, були ефективними. Метод із призначенням низьких доз АСК був найбільш ефективним під час вивчення персоналізованого та предикторного значення, мікронізований вагінальний прогестерон був другим, а використання препарату магнію було третім. Отже, порівняльний аналіз клінічних результатів показав, що жінки IA підгрупи, яким проводилися профілактичні заходи за допомогою препарату АСК, мали кращі результати. Крім того, ми повинні переконатися, що всі препарати, які ми використовували для запобігання синдрому патологічної вагітності у наших пацієнтів з високим ризиком, відповідають вимогам перинатальної фармакології. Оскільки препарати прогестерону мають натуральне походження, вагітні їх добре переносять,

у жодної з них під час прийому цих препаратів не спостерігалось алергічних або побічних реакцій. Сучасні акушерські установи широко пропонують цей метод, який безпечний для здоров'я вагітної та новонародженого. Етіологічні фактори та патогенетичні механізми, впливають на вибір препарату, а форма препарату визначає тривалість профілактики ПД. Таким чином, ми сподіваємося, що частота та тяжкість цих синдромів буде зменшена завдяки розробленій нами профілактиці ВАС у групі вагітних з високим ризиком розвитку.

Дослідження довело перспективність цілеспрямованого вибору методу профілактики залежно від індивідуальних особливостей вагітних, оскільки персоналізоване профілактичне лікування дає змогу здійснювати фармакологічне навантаження на матку і плід, а також зменшувати матеріальні витрати.

При гістологічному дослідженні плацент I групи було виявлені патоморфологічні зміни, спостерігалися компенсаторні процеси та менш виражені патологічні зміни. Плацентарно-плодовий коефіцієнт (ППК) в I групі дослідження вищий, ніж у II групі – 0,17 проти 0,15. При гістологічному дослідженні плацент I групи мала місце, в основному, морфологічна картина, характерна для компенсованої плацентарної дисфункції: потовщення і розволокнення базальних мембран, відкладання фібрину, наявність тромбозу судин з відкладенням кальцинатів, ущільненням навколишньої плацентарної тканини; вогнищева відносна незрілість плаценти з незрілими котиледонами, гіповаскуляризованими ворсинками та затримка структурно-функціональної спеціалізації синцитіотрофобласту. Незначне розгалуження кровоносних судин, з переважанням центрального та парацентрального розміщення капілярів. Проявом імунного захисту, що належить до пристосувальних механізмів, є наявність дистрофії та некрозів і заміна хоріального епітелію фібриноїдом, було виявлено в незначній кількості кінцевих ворсин. Материнська частина плаценти незначно петрифікована.

Морфологічно компенсація представлена субепітеліальним розташуванням капілярів дрібних ворсин; ангіоматозом середніх та дрібних ворсинок; розширенням отворів центрально розташованих капілярів; достовірним збільшенням відсоткового вмісту спеціалізованих кінцевих ворсинок; розширенням капілярів дрібних ворсинок; стоншенням строми. У плацентах жінок, які отримували запропонований алгоритм профілактики ВАС, були виражені морфологічні компенсаторно-пристосувальні процеси. Ворсини малого діаметру були вкриті синцитіотрофобластом, разом з підвищенням кількості синцитіальних вузлів у термінальних хоріальних ворсинах, а строма ворсин містила помірну кількість фібробластичних елементів, ділянки фіброзу, сполучнотканини та колагенові волокна. При збереженні плацентарної архітекtonіки інколи траплялися відкладання фібриноїду на поверхні трофобласту і в міжворсинчастому просторі. Це було проявом адаптаційно-пристосувальних змін, які захищали плід від материнської імунної агресії. Дистрофія децидуальних клітин та амніотичного епітелію не мали генералізованого характеру та супроводжувалися збільшенням кількості периферійних елементів трофобласту у децидуальній оболонці.

При застосування розробленого алгоритму профілактики ВАС, на всіх етапах перебігу вагітності, включаються механізми компенсаторної адаптації ФПК, що в подальшому підтримують стійку компенсацію, яка уможливорює підтримку життєздат-

ності плода. Дані гістологічного дослідження підтверджують клінічну ефективність розробленого та впровадженого алгоритму прегравідарної підготовки та профілактики розвитку ВАС.

Проведені нами дослідження дали можливість виявити нові патогенетичні моменти адаптаційних змін у ФПК у вагітних із ВАС, проявом якого, передусім, є прогресуюча ПД. Спираючись на отримані власні результати та дані сучасної літератури (Кравченко О.В., 2023; Худоба О.В., 2023; Sumiyoshi K. et al., 2020; Chen Y, Xue F., 2020), ми уявляємо схему патогенезу адаптаційних змін у ФПК у вагітних із ВАС, представлену на рис. 2.

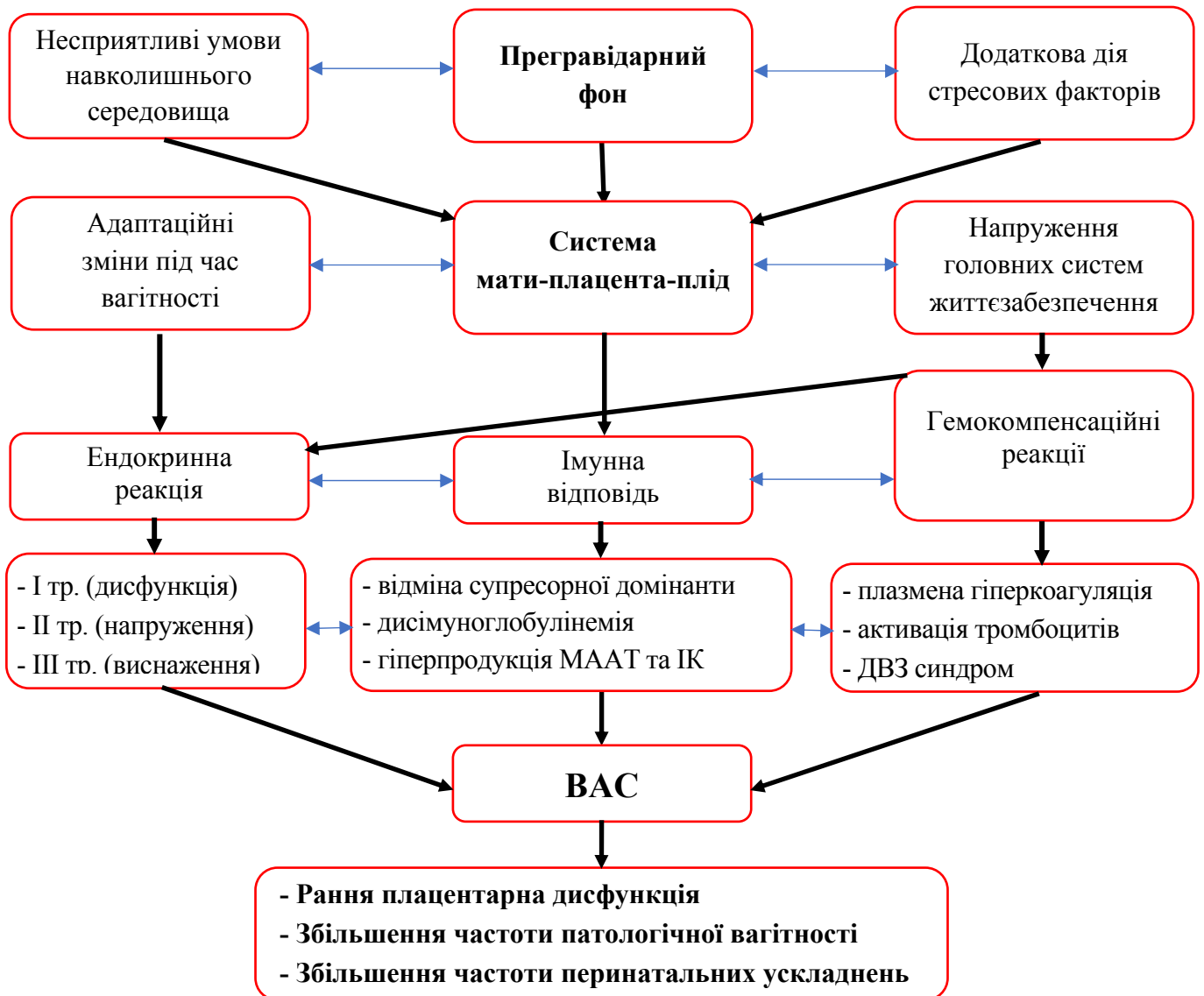


Рис. 2. Схема патогенезу адаптаційних змін в системі мати-плацента-плід у вагітних із ВАС.

Основні регуляторні системи організму – ендокринна, імунна та гемокоагуляційна, відіграють важливу роль у підтримці гомеостазу. Для них характерна наявність загальних рис функціонування. Використовуючи нові тонкі молекулярні механізми взаємодії та взаєморегуляції цих систем в сучасних наукових дослідженнях (Доскутова Т.О., 2018; Romero R. et al., 2022; Mansur J.L. et al., 2022; Ma'ayeh M, Costantine M.M., 2020;

Ivo V. et al., 2019), ми дослідили спільні механізми поєднаних змін під час вагітності ендокринної, імунної та коагуляційної систем і представили більш повну інформацію щодо патогенезу адаптаційних змін у системі мати-плацента-плід. Присутність прегравідарних розладів у функціональному стані головних систем життєзабезпечення на тлі екстрагенітальної та генітальної патології призводить під час гестації до напруження і передчасного виснаження компенсаторно-приспосувальних можливостей організму вагітної жінки і, зокрема, системи мати-плацента-плід.

Наявність гормональної дисфункції на початку вагітності характеризується збільшенням рівня ПРЛ, Кр, АФП; зниженням ПГ, ХГЛ, ПЛ, E_2 , E_3 , прогресування вагітності призводить до гормонального виснаження в ФПК, що проявляється зниженням E_3 на 24,0 %, ПЛ – на 47,8 %.

Несприятливий прегравідарний фон, тривала дія стресорних факторів супроводжується підвищенням кількості активованих природних кілерів та В-лімфоцитів у периферійному кровообігу, що призводить до зміни локального імунітету та збільшення імунорегуляторного коефіцієнту, підвищення загальної гемолітичної активності компліменту та порушення синтезу імуноглобулінів.

Присутність широкого кола специфічних автоантитіл та інтенсифікація природно-кілерних реакцій у період хоріальної інвазії, трансформації спіральних судин та формування матково-плацентарного кровообігу призводить до порушень утворення децидуї та синцитію, ендотеліальних уражень та активації тромбоцитів.

Розвиток тромбоцитарно-судинних реакцій може супроводжуватися відносною тромбоцитопенією та підвищеним відкладанням фібрину в міжворсинчастому просторі та мікросудинах децидуальної оболонки. Пригнічення простагліциклін-синтетичної функції ендотелію, а також збільшення виробництва тромбоксану, ендогенного антагоніста тромбоцитів, сприяє адгезії та агрегації тромбоцитів (TxA_2). Місцеве тромбоутворення та загальні прокоагулянтні тенденції посилюються в результаті порушення співвідношення PGI_2/TxA_2 . Дисрегуляторні зміни плазмової ланки системи гемостазу та зростаюча схильність до гіперкоагуляції знаходить своє відображення у підвищенні індексу тромбодинамічного потенціалу (ІТП), скороченні активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ) і появі в периферійному кровообігу продуктів деградації фібриногену (ПДФФ). На початкових етапах, завдяки адаптаційним можливостям ФПК, ці зміни компенсовані або субкомпенсовані, що забезпечує потреби плода. Впровадження розробленої комплексної корекції адаптаційних змін у ФПК сприяє нормалізації функціональних та лабораторних показників ендокринної, імунної та гемокоагуляційної систем, покращенню морфофункціонального стану ФПК, достовірному зменшенню ступеня вираженості інволютивно-дистрофічних змін у плаценті та, як наслідок, зменшенню частоти розвитку ВАС та перинатальних ускладнень.

Впровадження розробленої комплексної корекції дезадаптаційних розладів у ФПК нормалізує функціональні та лабораторні показники ендокринної, імунної та гемокоагуляційної систем, покращує морфофункціональний стан ФПК, достовірно зменшує зміни у плаценті, частоту розвитку ПД – в 3,7 рази, прееклампсії – у 4,7 рази, синдрому ЗРП – у 4,7 рази, передчасних пологів – у 2,2 рази, гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС – у 2,8 рази, порушення адаптації у новонароджених – у 3,2 рази. Загальна частота реалізації ВАС у вагітних, які отримували запропонований алгоритм, була в 3,5 рази менше проти групи порівняння.

ВИСНОВКИ

У дисертації представлено результати дослідження та новий підхід до вирішення актуальної наукової проблеми акушерства – зниження частоти та тяжкості великих акушерських синдромів на основі вивчення взаємозв'язку між системними змінами материнського організму та з'ясування патогенетичних механізмів адаптаційних змін у системі мати-плацента-плід шляхом розробки та впровадження сучасних технологій прогнозування, профілактики та медико-соціальних заходів на всіх етапах спостереження вагітності.

1. Матеріали сучасної літератури свідчать, що в основі ВАС лежить дефективна глибока плацентажія внаслідок відсутності, часткової трансформації, а також обструкції спіральних артерій децидуо-міометрального інтерфейсу, обумовлена гормональними причинами; з огляду на це перспективним напрямом профілактики ВАС є призначення препаратів, які можуть мати модулюючий ефект на вказані вище фактори.

2. У жінок Закарпатської області за останні 10 років спостерігається зменшення кількості пологів з 18 168 в 2011 році до 13 150 в 2020 році, частота екстрагенітальної патології у вагітних збільшилася в середньому на 6-10,0 %, істотний підйом відбувся в період 2017-2018 рр. (з 53,2 % в 2011 році до 57,5 % у 2018 та 62,2 % в 2018 р.). Структура екстрагенітальної патології, на тлі якої спостерігається розвиток плацентарної дисфункції у цих вагітних, така: достовірне збільшення частоти серцево-судинних захворювань з 22,1 % в 2011 р. до 29,8 % в 2020 році ($p < 0,05$), анемії – з 38,5 до 42,6 % ($p < 0,05$), ендокринної патології (патології щитовидної залози та цукрового діабету) – з 12,1 % в 2011 р. до 23,6 % в 2020 році ($p < 0,05$). Акушерські ускладнення достовірно зростають, а саме: загроза передчасних пологів ($p < 0,05$), затримка росту плода ($p < 0,05$), гестаційна анемія ($p < 0,05$) та прееклампсія ($p < 0,01$).

3. Ретроспективний аналіз соматичного, репродуктивного та акушерського анамнезу досліджуваних вагітних виявив наступні фактори ризику розвитку ВАС: молодий репродуктивний вік, наявність соціально-гігієнічних, медико-демографічних і соціально-психологічних проблем, обтяжений соматичний, гінекологічний та репродуктивний анамнез. Ці фактори ризику є клінічними ознаками, які дозволяють оцінити ступінь індивідуального ризику щодо прогнозування розвитку ВАС.

4. Особливості перебігу вагітності та пологів у пацієток з ВАС характеризувалися високою частотою загрози передчасних пологів – 32,5 %, передчасних пологів – 10,8 %, гестаційної анемії – 29,2 %, прееклампсії – 13,3 %, затримки росту плода – 14,2 %, що призвело до збільшення частоти кесаревого розтину до 30,1 %.

5. Динамічне ультразвукове дослідження у вагітних з ВАС показало у 69,7 % вагітних з проявами плацентарної дисфункції наступні гемодинамічні порушення: у 39,4 % відзначено порушення матково-плацентарного кровообігу при збереженому плодово-плацентарному; у 23,2 % було порушення плодово-плацентарного кровотоку при збереженні матково-плацентарного; у 7,1 % виявлено одночасне порушення матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровотоку.

6. У дітей, народжених від матерів із клінічними проявами ВАС (передчасними пологами, плацентарною дисфункцією, прееклампсією), спостерігалася достовірно висока частота ускладнень антенатального та раннього неонатального періоду: затримка росту плода – у 58 (24,2 %) випадках, дистрес в пологах – у 37 (37,4 %), асфіксія – у 81 (33,9 %), ішемічно-гіпоксичне ураження центральної нервової системи – у 54

(22,5 %), кон'югаційна жовтяниця – 58 (24,3 %), респіраторний дистрес-синдром – 37 (15,5 %) випадків, втрата маси тіла новонароджених становила $269,1 \pm 110,90$ г.

7. Дослідження гормонів фетоплацентарного комплексу у вагітних із ВАК встановило помірну гормональна дисфункцію з ранніх термінів вагітності, яка характеризується достовірним зниженням концентрації ПЛ, Пг, E_2 та ХГЛ; у II триместрі вагітності спостерігався нестійкий стан гормональної функції ФПК, який супроводжувався зменшенням синтезу E_2 та ХГЛ ($p < 0,05$), у III триместрі виявлено вірогідне зниження ($p < 0,05$) темпу зростання концентрації ПЛ ($4,143 \pm 0,712$ мг/л), ПГ ($148,2 \pm 2,26$ нмоль/л), E_2 ($26,46 \pm 1,42$ нмоль/л) порівняно з даними КГ ($8,648 \pm 0,834$; $434,6 \pm 56,7$ та $58,86 \pm 6,12$ нмоль/л); на початку III триместру вагітності рівень гормонів достовірно знизився – до 40 %.

8. У вагітних з ВАС спостерігалася певна імунна дезадаптація, яка проявлялася активацією СД56+, збільшенням СД4+/СД8+, підвищенням відносної кількості В-лімфоцитів (СД19+) і дисімуноглобулінемією, високими показниками СН50 і присутністю антифосфоліпідних антитіл.

9. Підвищення індексу тромбодинамічного потенціалу, відносне подовження активованого часу рекальцифікації на тлі помірного скорочення активованого часткового тромбoplastинового часу, зростання концентрації продуктів деградації фібрину/фібриногену, тромбоксану та продуктів його метаболізму, а також порушення балансу між простагліном і тромбоксаном є ознаками дизрегуляторних змін у гемокоагуляційній системі в її ендотеліально-тромбоцитарній ланці та збільшення загального коагуляційного потенціалу крові, який призводить до раннього розвитку перфузійних розладів у фетоплацентарному комплексі.

10. У плацентах жінок, які отримували запропонований алгоритм профілактики ВАС, були виражені морфологічні компенсаторно-приспосувальні процеси: ворсини малого діаметру були вкриті синцитіотрофобластом, разом з підвищенням кількості синцитіальних вузлів у термінальних хоріальних ворсинах; строма ворсин містила помірну кількість фібробластичних елементів, ділянки фіброзу, сполучнотканинні та колагенові волокна. При збереженні плацентарної архітекtonіки інколи траплялися відкладання фібриноїду на поверхні трофобласту і в міжворсинчастому просторі. Це було проявом адаптаційно-приспосувальних змін, які захищали плід від материнської імунної агресії.

11. Під час проведення комбінованого пренатального скринінгу I триместру показник PAPP-A можна використовувати як прогностичний маркер для оцінки ризику розвитку ускладнень вагітності, зокрема, з групи великих акушерських синдромів.

12. Проведені дослідження підтвердили ефективність профілактики ВАС при вивченні персоналізованого та предикторного значення, що уможливило їхній розподіл у порядку від більш ефективних до менш ефективних: на I місці виявився метод із призначенням низьких доз АСК; на II – профілактичне призначення мікронізованого вагінального прогестерону; на III місці – використання препарату магнію. Динамічна об'єктивізація провідних механізмів розвитку порушень у фетоплацентарному комплексі при ВАС дає змогу за 6-8 днів до клінічних проявів цих ускладнень виявити їхні предиктори (PAPP-A, МААТ, індексу підвищення лейкоцитів крові, індексу алергіза-

ції, фібронектину, циркулюючих ендотеліальних клітин, LCD95+, ФРП, Mg⁺⁺), що обґрунтовує призначення пропедевтичних заходів.

13. Розробка та впровадження клінічної ефективності бального методу прогнозування ризику розвитку адаптаційних змін у фетоплацентарному комплексі у жінок із групи ризику щодо розвитку ВАС продемонструвало високу чутливість (91,8 %) та специфічність (85,6 %).

14. Клінічна ефективність розробленої комплексної корекції адаптаційних змін у фетоплацентарному комплексі показала достовірне зменшення ступеня інволютивно-дистрофічних змін у плаценті та призвела до зниження клінічних проявів ВАС: частоти розвитку плацентарної дисфункції – у 3,7 рази, прееклампсії – у 4,7 рази, затримки росту плода – у 4,7 рази, передчасних пологів – у 2,2 рази, гіпоксично-ішемічного ураження центральної нервової системи – у 2,8 рази, порушення адаптації у новонароджених – у 3,2 рази. Загальна частота реалізації ВАС у вагітних, які отримували запропонований алгоритм, була в 3,5 рази меншою проти групи порівняння.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Вагітні жінки з групи ризику розвитку ВАС та виникнення адаптаційних змін у фетоплацентарному комплексі, основним клінічним проявом яких є ранній розвиток плацентарної дисфункції, потребують ретельного обстеження на етапі планування вагітності.

2. З метою діагностики адаптаційних змін у системі мати-плацента-плід необхідно проводити динамічну ультразвукову фето-, плацентометрію в термінах 5-8, 15-19, 24-27 та 33-36 тижнів вагітності та доплерометрію кровоплину в фетоплацентарному комплексі та кардіотокографічний моніторинг за станом плода.

3. Рівень PAPP-A (нижчий за порогове значення) є важливим та доступним маркером прогнозування розвитку ВАС, також основними ендокринними, імунологічними та гемокоагуляційними критеріями прогнозування та доклінічної діагностики адаптаційних змін у системі мати-плацента-плід слід вважати: зміни концентрації ключових гормонів фетоплацентарного комплексу (ПЛ<30,0 %, ХГЛ<30,0 %, E₂<30,0 %); збільшення СД4+/СД8+>2 і відсоткового вмісту СД56+>25,0 %, підвищення СН50>30,0 %, присутність АФА; скорочення АЧТЧ<30 с, подовження АЧР>70 с, підвищення ІТП>20 у. о., появу ПДФФ в концентрації >2×10⁻² г/л та зменшення Pgl₂/TxA₂<0,8.

4. Для профілактики розвитку ВАС рекомендовано наступні схеми призначення препаратів: ацетилсаліцилова кислота по 100-150 мг per os один раз на день впродовж дня, з 12 по 36 тижнів вагітності; мікронізований вагінальний прогестерон 200 мг один раз на добу per vaginum до 16 тижня; прийом препарату магнію в комплексі з вітаміном В₆ (300 мг магнію та 30 мг піридоксину) трьома курсами по 6 тижнів: I курс у 8-13 тижнів; II та III курс – у 18-23 та 28-33 тижні.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Lemish NY. Modern methods of great obstetrical syndromes prognostication. Wiad Lek. 2019;72(4):702–6.

2. Леміш НЮ. Клінічна характеристика жінок із високим ризиком щодо розвитку великих акушерських синдромів. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2021;1(3):25–34. DOI: 10.52705/2788-6190-2021-3-3

3. Леміш НЮ. Соматичний та репродуктивний анамнез вагітних, які мали ускладнення із групи великих акушерських синдромів. Український журнал «Здоров'я жінки». 2022;1(158):18–24. DOI: 10.15574/HW.2022.158.18

4. Леміш НЮ. Особливості акушерської та перинатальної патології у вагітних, які мали ускладнення із групи великих акушерських синдромів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;2:59–65. DOI: 10.30841/2708-8731.2.2022.261811

5. Леміш НЮ. Комбінований пренатальний скринінг I триместру вагітності як прогностичний маркер розвитку «великих акушерських синдромів». Український журнал «Здоров'я жінки». 2022;3(160):36–41. DOI: 10.15574/HW.2022.160.36

6. Леміш НЮ. Фетоплацентарний комплекс і «великі акушерські синдроми». Український журнал «Здоров'я жінки». 2022;6(163):26–31. DOI: 10.15574/HW.2022.163.26

7. Lemish NY. Peculiarities of clinical characteristics of pregnant with symptoms of Great obstetrical syndromes. REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN. 2022;7:47–52. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.7.2022.272472>

8. Lemish NY. Basic principles and structure of risk assessment of Great obstetrical syndromes. REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN. 2022;8:32–40. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.8.2022.273294>

9. Lemish NY, Mitsoda RM. Analyses of structure and incidence of extragenital pathology of pregnant (2011 to 2020 years). Wiad Lek. 2022;75(10):2379–85. DOI: 10.36740/WLek202210111 (Особистий внесок автора полягає в аналізі літературних даних з проблеми, розробці дизайну дослідження, зборі даних, їхньому аналізі та статистичній обробці, формулюванню висновків та рекомендацій, підготовці матеріалів до публікації).

10. Леміш НЮ. Перебіг вагітності та пологів у жінок із прееклампсією. Український журнал «Здоров'я жінки». 2023;1(164):39–44. DOI: 10.15574/HW.2023.164.39

11. Леміш НЮ. Особливості перебігу вагітності та пологів у жінок із ранньою та пізньою формами затримки росту плода. Український журнал «Здоров'я жінки». 2023;2(165):16–21. DOI: 10.15574/HW.2023.165.16

12. Леміш НЮ. Гістоморфологічні параметри плаценти при вагітності, ускладненою великими акушерськими синдромами, що клінічно проявлялися прееклампсією. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2023;3(3):14–21. DOI: 10.52705/2788-6190-2023-03-2

13. Леміш НЮ. Особливості перебігу вагітності у жінок з передчасними пологами. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2023;3(95):21–7. DOI: 10.15574/PP.2023.95.21

14. Леміш НЮ. Особливості морфології плаценти жінок із передчасними пологами. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2023;3(4):5–12. DOI: 10.52705/2788-6190-2023-04-1

15. Леміш НЮ. Акушерська та перинатальна патології у вагітних із великими акушерськими синдромами. Український журнал «Здоров'я жінки». 2023;4(167):15–9. DOI: 10.15574/HW.2023.167.15

16. Леміш НЮ. Особливості гемодинаміки в системі мати-плацента-плід у жінок, які мали ускладнення із групи великих акушерських синдромів, що клінічно проявлялися плацентарною недостатністю. Український журнал «Здоров'я жінки». 2023;6(169): 20–5. DOI: 10.15574/HW.2023.169.20

17. Леміш НЮ. Особливості гормональної функції плаценти у жінок, які мали ускладнення із групи великих акушерських синдромів, що клінічно проявлялися плацентарною недостатністю. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2024;1(97): 38–44. DOI: 10.15574/PP.2024.97.38

18. Леміш НЮ. Морфологічні особливості посліду у жінок групи високого ризику щодо розвитку великих акушерських синдромів після прегравідарної підготовки. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2024;4(2):7–15. DOI: 10.52705/2788-6190-2024-02-01

19. Леміш НЮ. Адаптаційні можливості гемокоагуляційної системи у вагітних, які мали ускладнення із групи великих акушерських синдромів. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2024;2(98):23–30. DOI: 10.15574/PP.2024.98.23

20. Леміш НЮ. Імунологічні особливості у вагітних із великими акушерськими синдромами. Український журнал «Здоров'я жінки». 2024;2(171):45–50. DOI: 10.15574/HW.2024.171.45

21. Леміш НЮ. Методологія профілактики великих акушерських синдромів. Український журнал «Здоров'я жінки». 2024;3(172):43–8. DOI: 10.15574/HW.2024.172.43

22. Леміш НЮ. Клінічна ефективність профілактики великих акушерських синдромів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2024;4:76–81. DOI: 10.30841/2708-8731.4.2024.308998

23. Леміш НЮ, Бобік ЮЮ. Стан новонароджених та перебіг раннього неонатального періоду у дітей від матерів, які мали ускладнення із групи великих акушерських синдромів. Сучасна ПЕДІАТРИЯ. Україна. 2024;4(140): 18–22. DOI: 10.15574/SP.2024.140.18 (Особистий внесок автора полягає в розробці дизайну дослідження, зборі даних, їх аналізі та статистичній обробці, формулюванню висновків та рекомендацій, підготовці матеріалів до публікації).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

24. Леміш НЮ. Особливості акушерської та перинатальної патології у вагітних, які мали ускладнення із групи ВАС. В: Матеріали Пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України та Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: нові реалії» (2022 Жовт 27-28, м. Київ). с. 25–26.

25. Леміш НЮ. Особливості перебігу вагітності та пологів у жінок із ранньою та пізньою формами затримки росту плода. В: Матеріали Пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України та Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодення та перспективи» (2023 Жовт 5-6, м. Ужгород). с. 24–25.

АНОТАЦІЯ

Леміш Н. Ю. Прогнозування та профілактика великих акушерських синдромів. Кваліфікаційна наукова робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціальність 14.01.01 «Акушерство та гінекологія»). – Ужгород: ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН України; Київ: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика; 2024.

Дисертаційна робота присвячена дослідженню аспектів зниження частоти та тяжкості великих акушерських синдромів на підставі дослідження взаємозв'язку системних змін материнського організму та з'ясування патогенетичних механізмів адаптаційних змін у системі мати-плацента-плід шляхом розробки та впровадження в практику нових сучасних технологій прогнозування, профілактики та комплексу медико-соціальних заходів на всіх етапах спостереження за цими вагітними.

На ретроспективному етапі дослідження проведено клініко-статистичний аналіз 159 367 пологів, серед яких 473 випадки перинатальних втрат, за даними 2011-2020 рр. у Закарпатській області (дані Центру медичної статистики МОЗ України та Центру медичної статистики м. Ужгорода «Звіт про медичну допомогу вагітним, роділлям та породіллям з 2011 по 2020 рр.»), проаналізовано всі ускладнення вагітності, які було поділено на шість підгруп залежно від наявної акушерської класифікації (пreekлампсія, плацентарна дисфункція, ЗРП, передчасні пологи, дистрес плода, гестаційна анемія), та наявність екстрагенітальної патології. Також проведено клініко-статистичний ретроспективний аналіз соматичного, акушерсько-гінекологічного анамнезу, перебігу вагітності, пологів та перинатальних наслідків розродження і раннього неонатального періоду новонароджених 239 вагітних з клінічними проявами ВАС (дані КНП «Ужгородський міський пологовий будинок» за період с 2017-2021 рр.). Виявлено фактори ризику розвитку ускладнень для оцінки ступеня індивідуального ризику розвитку ВАС, розроблена методика його прогнозування з використанням бального методу, який продемонстрував високу чутливість (91,8 %) та специфічність (85,6 %).

На ретроспективному етапі дослідження з метою з'ясування особливостей патогенетичних механізмів адаптаційних змін функціонального стану системи мати-плацента-плід, які є патогенетичною основою розвитку ВАС, проведено комплексне клініко-лабораторне дослідження 120 вагітних з групи ризику щодо розвитку ВАС та з'ясовані особливості акушерської та перинатальної патології, у 99 із них проведена оцінка функціонального стану плаценти, гормонального та імунологічного гомеостазу і стану гемокоагуляційної системи протягом вагітності, морфологічне дослідження послідів. Проведено впровадження комплексної моделі корекції адаптаційних змін у системі мати-плацента-плід, за власною методикою, у 155 вагітних жінок групи високого ризику ВАС, поділених методом випадкового вибору на дві групи: які підлягали прегравідарній підготовці, акушерському та перинатальному супроводу відповідно до розроблених медико-організаційних алгоритмів, прогностичної методики і лікувально-профілактичних схем та проведених за загальноприйнятою методикою.

На заключному етапі була доведена клінічна ефективність розробленого та впровадженого медико-організаційного алгоритму, прогностичної методики та ліку-

вально-профілактичних схем у вагітних групи ризику щодо розвитку ВАС. Упровадження розробленої корекції адаптаційних змін у системі мати-плацента-плід обстежених вагітних сприяє нормалізації функціональних та лабораторних показників ендокринної, імунної та гемокоагуляційної систем, покращенню морфо-функціонального стану ФПК, достовірному зменшенню ступеня вираженості інволютивно-дистрофічних змін у плаценті і, як наслідок, достовірному зниженню частоти розвитку плацентарної дисфункції у 3,7 рази, прееклампсії – у 4,7 рази, ЗРП – у 4,7 рази, передчасних пологів – у 2,2 рази, гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС – у 2,8 рази, порушення адаптації у новонароджених – у 3,2 рази. Загальна частота реалізації ВАС у вагітних, які отримували запропонований алгоритм, була в 3,5 рази меншою проти групи порівняння.

Ключові слова: вагітність, синдром патологічної вагітності, екстрагенітальні захворювання, великі акушерські синдроми, прееклампсія, плацентарна дисфункція, синдром затримки росту плода, передчасні пологи, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, адаптаційні зміни, прегравідарна підготовка, прогнозування та профілактика акушерських та перинатальних ускладнень.

ANNOTATION

Lemish N. Y. Prediction and prevention of Great obstetrical syndromes. Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Medical Sciences in the field of study 22 «Healthcare» by Program Subject Area 222 «Medicine» (14.01.01 Obstetrics and Gynecology). SHEI «Uzhgorod National University» of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Uzhgorod; Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; 2024.

The dissertation is devoted to reduce the incidence and severity of great obstetrical syndromes (GOS), based on the study of the interrelationship of systemic changes in the maternal organism and the clarification of pathogenetic mechanisms of adaptation disorders in the mother-placenta-fetus system, through the development and implementation of new modern technologies of forecasting, prevention and complex of medical and social measures at all stages of monitoring these pregnant women.

At the retrospective stage of the study, a clinical and statistical analysis of 159 367 births was conducted, including 473 cases of perinatal losses, according to data from 2011-2020 in the Transcarpathian region (data from the Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine and the Center for Medical Statistics of the city of Uzhhorod «Report on medical care for pregnant women, women in labor and women in labor from 2011 to 2020»), all pregnancy complications were analyzed, which were divided into six subgroups depending on the existing obstetric classification (preeclampsia, placental dysfunction and LV syndrome, premature birth, fetal distress, gestational anemia), and the presence of extragenital pathology. A clinical and statistical retrospective analysis of somatic, obstetric and gynecological anamnesis, the course of pregnancy, childbirth and perinatal consequences of childbirth and the early neonatal period of newborns of 239 pregnant women with clinical manifestations of GOS was also carried out (data from the Uzhhorod City Maternity Hospital for the period from 2017-2021). Risk factors for the

development of complications were identified to assess the degree of individual risk of developing vasculitis, and a methodology for its prediction was developed using the scoring method, which demonstrated high sensitivity (91.8 %) and specificity (85.6 %).

At the retrospective stage of research with the aim of elucidating the features of the pathogenetic mechanisms of adaptive disorders of the functional state of the mother-placenta-fetus system, which are the pathogenetic basis of the development of GOS, a comprehensive clinical and laboratory study of 120 pregnant women from the risk group for the development of VAS was carried out and the peculiarities of obstetric and perinatal pathology were clarified, in 99 of them an assessment of the functional state of the placenta, hormonal and immunological homeostasis and the state of the hemocoagulation system during pregnancy, and a morphological study of the litter was carried out. The implementation of a complex model for the correction of adaptation disorders in the mother-placenta-fetus system, according to our own methodology, was carried out in 155 pregnant women of the high-risk group of GOS, divided into two groups by the method of random selection: which were subject to pre-gravid preparation, obstetric and perinatal support in accordance with the developed medical and organizational algorithms, prognostic methods and treatment-prophylactic schemes and carried out according to generally accepted methods.

At the final stage, the clinical effectiveness of the developed and implemented medical-organizational algorithm, prognostic methodology and treatment-prophylactic schemes in pregnant women at risk for the development of GOS was proven. Implementation of the developed complex correction of adaptation disorders in the mother-placenta-fetus system of examined pregnant women contributes to the normalization of functional and laboratory indicators of the endocrine, immune and hemocoagulation systems, improvement of morph the functional state of the FPC, a reliable reduction in the degree of severity of involutonal-dystrophic changes in the placenta and, as a result, a reliable reduction in the frequency of development of PI by 3.7 times, preeclampsia by 4.7 times, FGR syndrome by 4.7 times, premature birth by 2 times, 2 times, hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system 2.8 times, adaptation disorders in newborns 3.2 times. The overall incidence of GOS implementation in pregnant women who received the proposed algorithm was 3.5 times lower compared to the comparison group.

Key words: pregnancy, pathological pregnancy syndrome, extragenital pathology, great obstetric syndromes, preeclampsia, placental insufficiency, fetal growth retardation syndrome, premature birth, premature detachment of a normally located placenta, adaptation disorders, pre-gravid preparation, prognosis and prevention of obstetric and perinatal complications.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АСК – ацетилсаліцилова кислота
 АЧР – активований час рекальцифікації
 АЧТЧ – активований частковий тромбопластиновий час
 ВАС – великі акушерські синдроми
 ВШ – відношення шансів
 ДІ – довірчий інтервал
 ЗРП – затримка росту плода
 ІА – індекс алергізації

E₂ – естрадіол

E₃ – естріол

ЕГП – екстрагенітальна патологія

ІЛК – індекс підвищення лейкоцитів крові

ІР – індекс резистентності

ІТП – індекс тромбодинамічного потенціалу

ЛСD95+ – лімфоцити з фенотипом CD95

МААТ – максимальна амплітуда агрегації тромбоцитів

ПАМГ – плацентарний альфа-мікроглобулін

ПВНRP – передчасне відшарування нормально розташованої плаценти

ПД – плацентарна дисфункція

ПДФФ – продукти деградації фібрину/фібриногену

ПІ – пульсаційний індекс

РАРР-А – плацентарний білок А

CD19+ – В-лімфоцити

ФН – фібронектин

ФПК – фетоплацентарний комплекс

ФРП – фактор росту плаценти

ХГЛ – хоріонічний гонадотропін людини

ЦЕК – циркулюючі ендотеліальні клітини

УЗД – ультразвукове дослідження

CD3+ – загальна популяція Т-лімфоцитів

CD4+ – Т-лімфоцити хелпери

CD56+ – природні кілери

CD8+ – Т-лімфоцити супресори

СН50 – загальна гемолітична активність класичного шляху активації компліменту

PgI₂ – простациклін