

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М.І. ПИРОГОВА**

*Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису*

УДК: 616.152.21 — 084: 616 — 058.1 618.2: 616.12 — 008.331.1

МАЗЧЕНКО ОКСАНА ОЛЕКСІЇВНА

**ДИСЕРТАЦІЯ
ПРОФІЛАКТИКА ДИСТРЕСУ ПЛОДА
У ВАГІТНИХ З ГІПЕРТЕНЗИВНИМИ РОЗЛАДАМИ**

14.01.01— акушерство і гінекологія

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____Мазченко О.О.

Науковий керівник: Гайструк Наталія Анатоліївна, д.мед. н., професор

Вінниця – 2019

АНОТАЦІЯ

Мазченко О.О. Профілактика дистресу плода у вагітних з гіпертензивними розладами.- На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» (22 Охорона здоров'я). - Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2019.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, МОЗ України, Вінниця, 2019.

Дисертація присвячена вивченню заходів, спрямованих на підвищення ефективності прогнозування та профілактики дистресу плода у вагітних з гіпертензивними розладами.

ГР у вагітних є актуальною проблемою сучасного акушерства у зв'язку з високою поширеністю, неухильною тенденцією до прогресування, високою частотою розвитку перинатальної, материнської захворюваності та смертності. ГР посідають 3-4 місце серед причин материнської смертності, при цьому частота цієї патології коливається за даними різних авторів від 25 до 32 % та приводить до важких ускладнень у 8-10% випадків. (Черній В.Н., Костенко В.С., Бернадинер Е.А., Стецик В.Ю., 2011; Vera Regitz- Zagrosek (Chairperson) et al., 2011). Перинатальна смертність при ГР в Україні, в порівнянні з загальною смертністю за даними МОЗ України (8-9‰) і становить 32-52‰. За даними Гайструк Н.А., (2014) при ускладненні вагітності ПЕ перинатальна смертність складає 24,-67,0 ‰, а захворюваність — 46,3-78,0‰.

ДП займає провідне місце в структурі причин перинатальної захворюваності та смертності та зустрічається в 5-13,5% випадків на 100 пологів. Типовим проявом хронічної дисфункції плаценти є затримка росту плода, частота якої коливається від 2,4 до 17%, а при супутній АГ та преєклампсії зростає до 56-65 %.

Особлива увага в даній науковій роботі була приділена стратифікації груп

ризикау ДП, для чого нами була розроблена прогностична модель індивідуалізованої оцінки ризику розвитку ДП у жінок з ГР, залежно від анамнестичних даних, вихідного стану здоров'я, паритету, перебігу вагітності та показників ГЦу та ОМБ в крові вагітних. В дисертаційній роботі проведена оцінка проблеми ДП у вагітних з ГР та додаткових причин, які впливають на виникнення ДП у даної категорії пацієнток.

Важлива роль належить виявленню факторів, які передують розвитку ДП та супроводжуються наявністю екстрагенітальних захворювань та патологією вагітності. Всі ці фактори необхідно враховувати при оцінці внутрішньоутробного стану плода, плацентарної функції, визначенні лабораторно-інструментальних методів обстеження вагітних з ГР.

На основі отриманих результатів дослідження розроблено алгоритм обстеження вагітних з ДП. Охарактеризовано параметричні критерії щодо діагностики ДП на основі визначення рівня гомоцистеїну та окисної модифікації білка (ОМБ) в крові вагітних.

Запропоновано оригінальну математичну модель індивідуалізованого прогнозування дистресу плода у вагітних з ГР.

Розроблені оригінальні способи профілактики та лікування ПД при ГГЦ у вагітних з ГР.

Використання препаратів метаболічної дії призвело до достовірно позитивних результатів, а саме зменшення частоти виникнення ДП, АН та перинатальної захворюваності. В результаті вищевказаного спостерігалось покращення репродуктивного здоров'я у жінок з ГР.

Проведені дослідження поглиблюють розуміння механізмів розвитку ДП у вагітних з ГР.

Вперше оцінено ризику виникнення ДП у вагітних з ГР. Показано, що підвищення рівня ГЦ більше 7-8 мкмоль/л збільшує ймовірність розвитку ДП в 1,2 рази. Поєднання гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ) з наростанням показників СОМБу даної групи вагітних збільшує ризик розвитку порушень стану плода в

2,5 разів.

Кожний додатковий рік віку вагітної збільшує вірогідність розвитку ДП (ДП) в 1,014 разів (на 1,4%) при умові контролю впливу всіх інших факторів (ВШ=1,014 з 95% інтервалом довіри від 0,981 до 1,160). Повторні пологи обумовлюють практично 2-кратний ризик розвитку ДП, порівняно з першими, при умові контролю впливу всіх інших факторів (ВШ=2,328 з 95% інтервалом довіри від 1,010 до 3,048). На вірогідне збільшення ризику ДП за повторних пологів свідчить і висока достовірність коефіцієнта регресії b ($p < 0,05$): ($b = 0,8452$).

Кожна додаткова одиниця відхилення від меж норм концентрації естрадіолу достовірно зменшує ризик ДП в 0,929 разів (приблизно на 7%).

Кожна додаткова одиниця відхилення від меж норм концентрації ГЦу достовірно збільшує ризик ДП в 1,214 разів (на 21,4%).

Відхилення від норми рівня прогестерону (ПГ) в сироватці крові фактично не впливає на ризик ДП (ВШ=1,001).

Наявність АГ у батьків збільшує ризик ДП в 1,745 разів, проте не доведена суттєвість ефекту.

Виділено чотири основних фактори ризику перинатальної захворюваності та смертності новонароджених від матерів з ГР: 1) вік матері (ВШ= 1,25; 95% ДІ 1,04 – 1,51 на кожен рік) 2) ГГЦ (ВШ 36,3; 95% ДІ 3,4-386,7) ; 3) недоношеність новонародженого (ВШ 95; 95% ДІ 3-2900) 4) підвищення СОМБ (ВШ 1,65; 95% ДІ 1,8-457,5).

Доведено, що включення до базисної терапії вагітних з ГР препаратів комплексної метаболічної терапії (фолієвої кислоти по 1 г на добу з 7-8 тижнів вагітності до 16 тижнів вагітності, корвітину по 0,5 г кнутрішньовенно крапельно на 100 мл фізрозчину 1 раз на добу з 7-8 тижнів вагітності до 16 тижнів вагітності, на курс 10 інфузій, актовегіну по 5 мл внутрішньовенно крапельно на 200 мл фізрозчину 1 раз на добу з 22-24 тижнів вагітності, на курс 10 інфузій) з політропною (покращення оксигенації тканин, капіляростабілізуючою) дією

більш ефективно (порівняно з традиційною терапією) та статистично достовірно зменшує порушення в системі мати-плацента-плід, що пов'язано з їх гіпогемостеїнемією, протизапальною, антиоксидантною діями, здатністю відновлювати баланс в системах про-антиоксидантів.

Ключові слова: дистрес плода, вагітні з гіпертензивними розладами, гіпергемостеїнемія, окисна модифікація білків.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті:

1. Гайструк А.Н., Гайструк Н.А., Мазченко О.О., Мельник А.В. Роль психоемоційного зриву у виникненні ПД у вагітних з ГР // *Biomedical Biosocial Antropology*.- 2008.- № 11.- С. 150-153.*(Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення результатів дослідження, підготовка до друку).*

2. Гайструк Н.А., Мазченко О.О., Шевчук М.В. Сучасний погляд на патогенез розвитку плацентарної недостатності у вагітних з гіпертензивними розладами // *Медичний вісник*.- 2008.- № 1.- С. 250-253. *(Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення результатів дослідження, підготовка до друку).*

3. Гайструк Н.А., Рудь В.О., Мазченко О.О. Профілактика перинатальних ускладнень гіпергемостеїнемії у вагітних з гіпертензивними розладами // *Здоров'я жінки*.- 2009.- № 3.- С. 50-54. *(Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення результатів дослідження, їх статистична обробка, підготовка до друку).*

4. Гайструк Н.А., Мазченко О.О., Надєждин М.В., Черних М.О., Шевчук М.В. Профілактика та лікування дистресу плода і ранніх судинних порушень у вагітних групи ризику виникнення гіпертензивних розладів // *Биологическая терапия*.- 2012.- № 2.- С.42-46. *(Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення результатів дослідження, їх статистична обробка,*

підготовка до друку).

5. Гайструк Н.А., Мазченко О.О. Надєждін М.В. Сучасні аспекти діагностики та терапії дистресу плода і ранніх судинних порушень у вагітних // Здоровье женщины.- 2012.- № 8 (74).- С. 98-101. *(Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення результатів дослідження, їх їх статистична обробка, підготовка до друку).*

6. Гайструк Н.А., Мазченко О.О. Разработка эффективной системы диагностики и профилактики ДПса плода путем изучения метаболических процессов у беременных с гипертензивными расстройствами и плацентарной недостаточностью. An effective system of fetal distress diagnosis and prevention development by metabolic processes in pregnant women with hypertensive disorders and placental insufficiency investigation // Journal of Education, Health and Sport.- 2016.- № 6(6).- P. 155-176. Elssr 2391-8306. *(Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення результатів дослідження, їх статистична обробка, підготовка до друку).*

7. Мазченко О.О. Особливості акушерсько-гінекологічного анамнезу у вагітних з ГР // Biomedical and biosocial Anthropology.- 2017.- № 28, March. Official Journal of the International Academy of Integrative Anthropology.- С.154-157. *(Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення результатів дослідження, їх статистична обробка, підготовка до друку).*

8. Мазченко О.О. Особливості перебігу раннього неонатального періоду у новонароджених від матерів з ГР // Вісник морфології. Reports of morphology.- 2017.- № 1. (Т. 23). Лютий.- С.111-114. *(Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення результатів дослідження, їх статистична обробка, підготовка до друку).*

9. Гайструк А.Н., Гайструк Н.А., Мазченко О.О., Рудь В.О. Фактори ризику перинатальної смертності для вагітних жінок з гіпертензивними розладами // Інтегративна антропологія.-2018.-№ 1. (31). – С.45-49.

Подано до друку статтю „Прогнозування розвитку ДП у вагітних з

гіпертензивними розладами” в журнал „Врачебное дело”. Автори: А.Н. Гайструк, Н.А. Гайструк, О.О. Мазченко, В.О. Рудь, Дубас Л.Г.

Тези доповіді:

1. Збірник праць асоціації акушер-гінекологів за 2009 р. Гайструк Н.А., Мазченко О.О., „Сучасний погляд на гіпергомоцистеїємію як причину перинатальних ускладнень гіпергомоцистеїнемії у вагітних з ГР”. С. 500-501.

2. Доповідь на I науковій конференції молодих вчених з міжнародною участю Гайструк Н.А., Мазченко О.О. та тези доповіді „Сучасний погляд на гіпергомоцистеїємію як причину перинатальних ускладнень гіпергомоцистеїнемії у вагітних з гіпертензивними розладами”. Матеріали I наукової конференції молодих вчених з міжнародною участю 19-20 травня 10 року. м. Вінниця.- С. 3-4.

3. Доповідь на II науковій конференції молодих вчених з міжнародною участю. Гайструк Н.А., Мазченко О.О. „ Застосування визначення рівня гомоцистеїнуу як показників розвитку ранніх судинних порушень у вагітних групи ризику по виникненню гіпертензивних розладів”. Матеріали II наукової конференції молодих вчених з міжнародною участю 17-18 травня 2011 року. м. Вінниця.- С. 23-25.

4. Доповідь на III міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених 2012 року. Гайструк Н.А., Мазченко О.О. „Нові аспекти діагностики дистресу плода у вагітних з гіпертензивними розладами”. Матеріали III наукової конференції молодих вчених з міжнародною участю 17-18 квітня 2012 року. м. Вінниця С. 64-65.

5. Доповідь на IV міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених 2013 року. Гайструк Н.А., Мазченко О.О. „Профілактика дистресу плода у вагітних з гіпертензивними розладами ” Матеріали III наукової конференції молодих вчених з міжнародною участю 17-18 травня 2013 року. м. Вінниця С. 57-58.

6. Доповідь на V міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених 2014 року. Гайструк Н.А., Мазченко О.О. „Нові аспекти діагностики ДП у вагітних з гіпертензивними розладами”. Матеріали V наукової конференції молодих вчених з міжнародною участю 15-16 травня 2014 року. м. Вінниця С. 5-6.

7. Доповідь на VI міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених 2015 року. Гайструк Н.А., Мазченко О.О. „Особливості патогенезу порушень стану плода у вагітних з гіпертензивними розладами” Матеріали VI наукової конференції молодих вчених з міжнародною участю 15 травня 2015 року. м. Вінниця С. 86-88.

8. Тези доповіді: Всеукраїнська науково-практична конференція „Актуальні питання акушерства, гінекології і репродуктивної медицини” 1 листопада, 2017 р. м. Запоріжжя. Мазченко О.О. Вплив шкідливих факторів на розвиток ускладнень вагітності у жінок з гіпертензивними розладами. С.70-71.

Патенти:

1. Спосіб лікування плацентарної недостатності у вагітних з гіпертензивними розладами. № 37228 від 25.11.2008 р. Україна. Гайструк А.Н., Гайструк Н.А., Мазченко О.О.

2. Спосіб лікування маткової кровотечі у вагітних з залізодефіцитною анемією препаратом „НовоСевен". № 40718 від 27.04.2008 р. Україна. Гайструк А.Н., Гайструк Н.А., Мазченко О.О.

3. Спосіб корекції нервово- психічних зрушень препаратом Неврохеель у вагітних з ГР. № 43334 від 10.08.2009 р. Україна. Гайструк А.Н., Гайструк Н.А., Мазченко О.О.

4. Спосіб лікування перинатальних ускладнень гіпергомоцистеїнемії у вагітних з гіпертензивними розладами. № 48654 від 25.03.10 р. Україна. Гайструк А.Н., Гайструк Н.А., Мазченко О.О.

5. Спосіб корекції нервово-психічних розладів у вагітних при сідничному передлежанні плоду. № 53646 від 11.10.10 р. Україна. Гайструк Н.А.,

Кливак В.В., Мазченко О.О.

6. Спосіб лікування плацентарної недостатності у вагітних з преєклампсією середнього ступеня. № 69717 від 10.05.12 року, Україна. Гайструк Н.А., Гайструк А.Н., Мазченко О.О.

7. Спосіб профілактики гіпотонічної маткової кровотечі у жінок з багатоплідною вагітністю. № 83630 від 25.09.13 року, Україна. Гайструк А.Н., Гайструк Н.А., Мазченко О.О., Притуляк Л.В.

8. Спосіб лікування ДП у вагітних з багатоводдям. Гайструк Н.А., Дубас Л.Г., Мазченко О.О. № 11720 від 26.06.2017 року, Україна.

9. Спосіб профілактики дистресу плода вагітних з гіпергомоцистеїнемією. № 126917 від 10.07.2018 р., Україна. Гайструк А.Н., Гайструк Н.А., Мазченко О.О.

Нововведення

1. Реєстр галузевих нововведень Випуск 30 – 31 Київ- 2009, 2/30/09 „Спосіб лікування плацентарної недостатності у вагітних з синдромом артеріальної гіпертензії". *(Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення матеріалу та його статистична обробка).*

2. Спосіб лікування перинатальних ускладнень гіпергомоцистеїнемії у вагітних з гіпертензивними розладами. *(Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення матеріалу та його статистична обробка).*

3. Спосіб лікування плацентарної недостатності у вагітних з преєклампсією середнього ступеня. *(Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення матеріалу та його статистична обробка).*

SUMMARY

Mazchenko O.O. The prevention of the fetal distress in pregnant women with hypertensive disorders.- As a Manuscript.

The thesis on competition of scientific degree of the candidate of medical sciences in specialty 14.01.01 „Obstetrics and Gynecology".- National Pyrogov Memorial Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Vinnitsya, 2018.

In the dissertation work an estimation of the distress of fetus, which pregnant women with hypertensive and another disorders can have, which have influence on nascence of distress of fetus in this category of patients.

The most important role belongs to the detection of factors, which preceding development distress of fetus and are accompanied by the presence of extragenital diseases and pathology of pregnancy. All of these factors should be known, when evaluated prenatal fetal condition, placental function, determination of laboratory-instrumental research methods for pregnancy with hypertensive disorders.

Based on the results of the research, the algorithm of examination of the pregnant women with fetus distress symptoms was created.

Parametric criteria are described for the diagnosis of fetal distress based on the determination of the level of homocysteine and oxidative modification of protein in the blood of pregnant women.

The original method of forecasting the development of the fetal distress in pregnant women with hypertension is proposed.

The use of drugs with metabolic action has led to credibly positive results, namely the reduction of the incidence of fetal distress, asphyxiation of newborns and prenatal morbidity and mortality. As a result of this we can see an improvement in reproductive health of women with hypertensive disorders.

The conducted researches deepen understanding of mechanisms of development of a distress of a fetus in pregnant women with hypertensive disorders.

The mathematical model of the individualized prediction of the fetal condition in pregnant women with hypertensive disorders is created, which, with high sensitivity and specificity, allows predicting the onset of fetal distress.

For the first time, the risk of developing fetal distress in pregnant women with hypertension was estimated. It is shown that increasing the level of homocysteine more

than 7-8 micromol / l increases the probability of development of fetal distress in 1,214 times. The combination of hyperhomocysteinemia with an increase in the rates of spontaneous oxidation modification of protein in this group of pregnant women increases the risk of developing fetal distress by 2,5 times.

Each additional year of pregnancy increases the probability of development of fetal distress (FD) by 1,014 times (by 1,4%) with the control of the influence of all other factors (Odds Ratio = 1,014 with 95% confidence interval from 0,981 to 1,160). Repeated births cause almost 2-fold the risk of developing fetal distress (FD), compared to the first, with the condition of controlling the influence of all other factors (PC = 2,328 with 95% confidence interval from 1,010 to 3,048). The probable increase in risk of FD for repeated births is also evidenced by the high reliability of the regression coefficient b ($p < 0,05$): ($b = 0,8452$).

Each additional unit of deviation from the limits of the norm of concentration of estradiol significantly reduces the risk of FD in 0,929 times (approximately 7%).

Each additional unit of deviation from the limits of the norm of concentration of homocysteine significantly increases the risk of FD in 1,214 times (by 21,4%).

The deviation from the norm of progesterone does not actually affect the risk of the FD (PC = 1,001).

The presence of arterial hypertension in parents increases the risk of FD by 1,745 times, but the significance of the effect has not been proven.

There are four main risk factors for perinatal morbidity and mortality in newborns from mothers with hypertension: 1) mother's age (Probability of chances = 1,25; 95%. Trust interval = 1,04 - 1.51 per year); 2) hyperhomocysteinemia (Probability of chances = 36,3; 95%. Trust interval = 3,4-386,7); 3) premature infant (Probability of chances = 95; 95%. Trust interval = 3-2900); 4) increased spontaneous oxidation of protein (Probability of chances = 1,65; 95%. Trust interval = 1,8-457,5).

It has been proved that the inclusion in the basic therapy of pregnant women with hypertension folic acid drugs and complex metabolic therapy (Acid Folium, Actovegin, Korvitin, Tivotin) with polytropic (improving circulation of the tissues,

antioxidant effects, normalize the functioning of capillars) action is more effective (compared with traditional therapy) and statistically significantly reduces the disturbances in the mother-placenta-fetus system , which is associated with their hypogomocysteinemia, anti-inflammatory , the ability to restore the balance in anti-oxidant systems.

Keywords: fetal distress, pregnant women with hypertensive disorder, hyperhomocysteinemia, oxidative modification of protein.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ...	16
ВСТУП.....	19
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ, ПРИНЦИПІВ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ДИСТРЕСУ ПЛОДА У ВАГІТНИХ З ГІПЕРТЕНЗИВНИМИ РОЗЛАДМИ (огляд літератури).....	26
1.1. Етіологія та патогенез дистресу плода.....	26
1.2. Сучасні уявлення про перебіг вагітності при гіпертензивних розладах.....	32
1.3 Сучасні підходи до діагностики та лікування дистресу плода на тлі гіпертензивних розладів.....	40
1.3.1 Лабораторні методи оцінки системи мати-плацента-плід при дистресі плода.....	40
1.3.2 Функціональні методи оцінки системи мати-плацента-плід при дистресі плода.....	51
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	67
2.1 Матеріали дослідження.....	67
2.2 Методи дослідження.....	69
2.2.1 Загальноклінічні методи дослідження.....	69
2.2.2 Клініко-психологічні методи дослідження.....	71
2.2.3 Лабораторні методи дослідження.....	72
2.2.4 Апаратні методи дослідження стану ФПК (ФПК) (УЗД, КТГ, Допплерівське картування).....	73
2.2.5 Морфометричне дослідження плаценти.....	79
2.2.6 Характеристика використаних методик лікування та профілактики.....	81
2.2.7 Методи статистичної обробки.....	83

РОЗДІЛ 3. РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК З ГІПЕРТЕНЗИВНИМИ РОЗЛАДАМИ ТА ДИСТРЕСОМ ПЛОДА.....	85
РОЗДІЛ 4. РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ВАГІТНИХ.....	94
4.1. Анкетний метод.....	94
4.1.1 Показники психоемоційного стану обстежених вагітних.....	111
4.1.2 Особливості гормонального статусу вагітних досліджуваних груп.....	115
4.1.3 Особливості функціонального стану ФПК у вагітних з дистресом плода та гіпертензивними розладами.....	116
4.1.4 Показники обміну гомоцистеїну у досліджуваних вагітних....	124
4.1.5 Оцінка стану окисної модифікації білка у вагітних з дистресом плода та гіпертензивними розладами.....	126
4.1.6 Динаміка взаємозв'язку показників внутрішньоутробного стану плода, фетоплацентарної гемодинаміки з біохімічними показниками сироватки крові вагітних за умов дистресу плода і гіпертензивних розладів.....	127
РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСОВАНОЇ СХЕМИ ЛІКУВАННЯ ВАГІТНИХ З ГІПЕРТЕНЗИВНИМИ РОЗЛАДАМИ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ДИСТРЕСУ ПЛОДА.....	128
5.1 Обґрунтування диференційованого лікування.....	128
5.2 Порівняльна характеристика ефективності лікування вагітних з гіпертензивними розладами та профілактики дистресу плода.....	130
5.3 Результати використання запропонованої схеми профілактики дистресу плода у вагітних з гіпертензивними розладами.....	131
РОЗДІЛ 6. ПРОГНОЗУВАННЯ ДП ТА СТАТИСТИЧНА ОБРОБКА ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	139
6.1 Вибір моделі.....	139

6.2 МСМС процедура оцінки параметрів моделі.....	141
6.3 Реалізація в програмному середовищі статистичних аналітичних систем.....	142
6.4 Тестування гіпотез.....	143
6.5 Трансформація та дескриптивні властивості даних.....	144
6.6 Результати.....	145
6.7 Формуляція прогностичної моделі дистресу плода.....	146
РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	152
ВИСНОВКИ.....	173
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	176
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	177
ДОДАТОК А.....	200
ДОДАТОК Б.....	206
ДОДАТОК В.....	208
ДОДАТОК Г.....	213
ДОДАТОК Д.....	223
ДОДАТОК Е.....	240
ДОДАТОК Ж.....	258

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

АГ	– АГ
АМГФ	– α_2 -мікроглобулін фертильності
АКТГ	– адренкортикотропний гормон
АПД	– аномалії пологової діяльності
АН	– асфіксія новонародженого
АФП	– α -фетопротеїн
АФК	– активні форми кисню
БПП	– біофізичний профіль плода
ВПЕ	– важка преєклампсія
ВШ	- відношення шансів
ГЦ	– гомоцистеїн
ГГЦ	– гіпергомоцистеїнемія
ГС	– гіпертензивний синдром
ГХ	– гіпертонічна хвороба
ДІ	– довірчий інтервал
ДРП	– дихальні рухи плода
ДП	– ДП плода
Е2	– естрадіол
Е3	– естріол
ЕГП	- екстрагенітальна патологія
ІФА	– імуно-ферментний аналіз
КР	– кесарський розтин
КТГ	– кардіотокографія
КШК	– коефіцієнти швидкостей кровообігу
МС	– МС

МППК	– матково-плацентарно-плодовий кровоток
NMTФ	– N-метил-трансфераза
МOMB	– металкаталізована окисна модифікація білка
МТГФР	– метилен-тетра-гідрофолат-редуктаза
OMB	– окисна модифікація білка
ПАМГ	– плацентарний α_1 -мікроглобулін
ПАПП–А	– плазмовий α_2 - глікопротеїд
ПД	– плацентарна дисфункція
ПЕ	– прееклампсія
ПІ	– пульсаційний індекс
ПЛ	– плацентарний лактоген
ПСП	– показник стану плода
РАП	– рухова активність плода
РІ	– індекс резистентності
С/Д	– систоло-діастолічний коефіцієнт
СДП	– серцева діяльність плода
СЗРВМ	– синдром затримки росту вагітної матки
СЗРП	– синдром затримки розвитку плода
ССС	– серцево-судинна система
СПКЯ	– синдром полікістозних яєчників
СОМБ	– спонтанна окисна модифікація білка
ТБГ	– трофобластичний β -1 глікопротеїн
ТЛФ	– термостабільна лужна фосфатаза
УЗД	– ультразвукове дослідження
ФК	– фолієва кислота
ФПК	– фето-плацентарний кровоток
ФПС	– фето-плацентарна система
ХГЛ	– хоронічний гонадотропін людини
ХГП	– хронічна гіпоксія плода

ХПД	– хронічна плацентарна дисфункція
цАМФ	– циклічний аденозинмонофосфат
ЦН	– циклічні нуклеотиди
ЧСС	– частота серцевих скорочень
ПОМЦ	– порушення оваріо-менструального циклу

ВСТУП

Актуальність теми

Аntenатальна охорона плода є головним завданням сучасного акушерства та перинатології в усьому світі [122, 234]. Стан здоров'я вагітної жінки і новонародженого є інтегральним індикатором загального соціального та демографічного благополуччя країни. Охороні здоров'я матері і дитини надається пріоритетне значення на державному рівні, що відображено в національних програмах: «Репродуктивне здоров'я», «Планування сім'ї» [44].

Останнім часом спостерігається тенденція до збільшення кількості перинатальної патології та вагітних з екстрагенітальною патологією [212, 213].

За даними ВООЗ, ГР у вагітних займають від 22 до 33% в структурі причин материнської смертності. За даними статистичного аналізу МОЗ України, в структурі захворюваності вагітних впродовж останніх років, 12% належить ДП [181, 190].

Інтенсивний розвиток перинатології та перинатальної медицини в останні два десятиліття має великий вплив на практичне акушерство. Важливим досягненням є вчення про єдину функціональну систему мати-плацента-плід, яке дозволяє по новому вирішувати проблеми перинатальної захворюваності та смертності, пов'язані з ДП, який в 97,9% випадків розвивається внаслідок ПД [136, 35, 200, 209]. Але, незважаючи на інтенсивне використання сучасних методів діагностики і лікування, ПД залишається основною причиною високого рівня захворюваності та смертності дітей не тільки в перинатальному періоді, але і на етапах наступного розвитку [12, 68, 69, 207].

ДП замає провідне місце в структурі причин перинатальної захворюваності та смертності і зустрічається в 5-13,5% випадків на 100 пологів [181, 170, 204]. Типовим проявом хронічної ПД є СЗРП, частота якої коливається від 2,4 до 17%, а при супутній АГ та зростає до 56-65% [91, 92, 119, 208].

ГР ускладнюють вагітність та пологи у жінок в Україні у 10-15% випадків. Порівняно з перинатальною смертністю в цілому в нашій країні (7,8 ‰), при гестозах вона становить, за даними різних авторів, від 32 до 52‰ [49, 85, 171, 207]. За даними Гайструк Н.А., [35] при ускладненні вагітності ПЕ перинатальна смертність складає 24,-67,0 ‰, а захворюваність – 46,3-78,0 ‰.

АГ – найчастіша ЕГП, яка визначає несприятливі наслідки як для матері – найвища частота летальних наслідків (20-30% від всіх випадків материнської смертності), так і для плода і новонародженого [99, 151, 186, 187, 209].

При ГХ часто спостерігаються ускладнення вагітності та пологів: ГР (20-90 ‰), невиношування (пізні аборти і ПП), передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, внутрішньоутробна гіпоксія і СЗРП. При цьому, перинатальна смертність складає близько 200 ‰ [92, 111, 148, 202, 205, 211].

Причини такого несприятливого перебігу вагітності у жінок з ГХ і, зокрема, частий розвиток у них ПЕ й порушень стану плода в значній мірі зумовлені особливостями нейрогуморальної регуляції кровообігу та змінами гемодинаміки, які призводять до порушень матково-плацентарного комплексу [30, 118, 145, 149, 151].

Наявні наукові дослідження диктують необхідність індивідуального підходу до ведення кожної вагітної з груп високого ризику по виникненню ДП та преєклампсії, визначення методів ефективної профілактики, доступної діагностики, ефективної терапії та розродження з мінімальним ризиком для матері та плода та породжують перед сучасним клінічним акушерством низку нових, мало вивчених питань [29, 46, 48, 66, 110, 114, 177, 290]. До таких, насамперед, слід віднести особливості перебігу ДП у вагітних з ГР, дослідження особливостей формування та функціонування ФПК у таких пацієнток, виявлення у них провідних чинників розвитку гестаційних порушень, механізмів, які інтегровані в формування цього патологічного стану та визначення ступеня ризику розвитку акушерських та перинатальних ускладнень [25, 55, 59, 124, 209, 210]. Окреме місце займає питання про визначення адекватної тактики ведення

вагітності у жінок з ГХ з метою покращення у них наслідків гестації [14, 56, 90, 130, 205, 206].

В успішному вирішенні проблеми перинатальних втрат велике значення має розробка, удосконалення та впровадження в акушерську практику методик ранньої діагностики, прогнозування виникнення та ефективної профілактики і лікування ДП, які спрямовані на народження здорових новонароджених, що дозволить покращити демографічну ситуацію в Україні [44].

Таким чином, з урахуванням вищезазначених аспектів, стає зрозумілим, що профілактика ДП у вагітних з ГР є актуальною проблемою сучасного акушерства та перинатології, що потребує відповідного до неї ставлення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертація робота є фрагментом наукової дослідної роботи кафедри акушерства і гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова „Діагностика, профілактика та комплексне лікування ДП при акушерській та екстрагенітальній патології”, № держреєстрації 01090003395, шифр УДК:616.152.21-084:616-058.1 618.2:616.12-008.331.1.

Мета і завдання дослідження

Метою даного дослідження було знизити частоту розвитку дистресу плода у вагітних з гіпертензивними розладами та перинатальну захворюваність шляхом розробки патогенетично обґрунтованої системи лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на корекцію ГГЦ та асоційованих з нею метаболічних і гемодинамічних порушень в фетоплацентарній системі.

Завдання дослідження:

1. Оцінити перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду та особливості психоемоційного стану у вагітних з гіпертензивними розладами.
2. Визначити материнсько-плодові взаємовідносини у вагітних з ГР за даними кардіотокографії, ультразвукового дослідження, доплерографії та БПП.
3. Вивчити поширеність гіпергомоцистеїнемії та окисної модифікації білка (ОМБ), стан гормонального статусу у вагітних з ГР залежно від наявності

ДП.

4. Встановити значущі й незалежні метаболічні предиктори розвитку порушень стану плода та розробити чутливу математичну модель індивідуалізованого прогнозування ДП у вагітних з ГР.

5. Розробити патогенетично обґрунтовану систему лікувально-профілактичних заходів спрямованих на корекцію порушень стану плода у вагітних з ГР.

Об'єкт дослідження – дистрес плода у вагітних з гіпертензивними розладами.

Предмет дослідження – патогенетична роль гіпергомоцистеїнемії, ОМБ, порушень гормонального статусу у формуванні ДП.

Методи дослідження: загально-клінічні: вивчення загального і спеціального анамнезу, загальний огляд, акушерське дослідження, аналіз перебігу і наслідків вагітності, оцінка стану новонароджених; клініко-психологічні: визначення реактивної та ОТ за методом Ч.Д. Спілбера- Ю.Л. Ханіна; імуноферментні: імуноферментний аналіз сироватки крові на ГЦ; інструментальні: УЗ- доплерометрія; УЗ-плацентометрія; УЗ-фетометрія; антенатальна кардіотокографія; визначення; біохімічні: визначення рівня ГЦу та ОМБ; статистичні методи: із використанням пакету стандартних статистичних програм „Statistica 5,5”, який належить ЦНІТ ВНМУ ім. М.І. Пирогова, ліцензійний номер AXXR910A3 74605FA.

Наукова новизна отриманих результатів

Проведені дослідження поглиблюють розуміння механізмів розвитку ДП у вагітних з ГР.

Створена математична модель індивідуалізованого прогнозування стану плода, яка з високою чутливістю та специфічністю дозволяє прогнозувати виникнення ДП.

Доведено, що при ГР відмічається ГГЦ, посилення процесів окисної модифікації білків (ОМБ), що асоціюється зі зменшенням показників БПП та

погіршенням показників доплерівського моніторингу (достовірне збільшення показників судинного опору (СДС, ІР та ІІ) в МА та ПА, що супроводжується розвитком порушень стану плода), у вагітних з ВПЕ та дистресом плода зміни вказаних показників є більш масштабними. Вперше показано, що у вагітних з ГР предикторами формування ДП є збільшення вмісту ГЦ та показників СОМБ, що корелює зі зменшенням показників металкаталізованої ОМБ в сироватці крові.

Практичне значення отриманих результатів

Вперше оцінено ризики виникнення ДП у вагітних з ГР. Показано, що підвищення рівня ГЦ більше 7-8 мкмоль/л збільшує ймовірність розвитку ДП в 1,214 рази. Поєднання ГГЦ з наростанням показників СОМБ у даної групи вагітних збільшує ризик розвитку порушень стану плода в 2,5 разів. Виділено чотири основних фактори ризику перинатальної захворюваності та смертності новонароджених від матерів з ГР: 1) вік матері (ВШ= 1,25; 95% ДІ 1,04 – 1,51 на кожен рік) 2) ГГЦ (ВШ 36,3; 95% ДІ 3,4-386,7) ; 3) недоношеність новонародженого (ВШ 95; 95% ДІ 3-2900) 4) підвищення СОМБ (ВШ 1,65; 95% ДІ 1,8-457,5).

Доведено, що включення до базисної терапії вагітних з ГР препаратів комплексної метаболічної терапії: фолієва кислота, корвітин, актовегін, есенціалє, тівортін з політропною (нормалізація оксигенації тканин, донатор NO, покращення структури клітинних мембран печінки, плаценти) дією більш ефективно (порівняно з традиційною терапією) та статистично достовірно зменшує порушення в системі мати-плацента-плід, що пов'язано з їх гіпогомоцистеїнемічною, антиоксидантною діями, здатністю відновлювати баланс в системах про-антиоксидантів.

Впровадження результатів дослідження в практику

Основні положення дисертаційної роботи використовуються в навчальному процесі, в лекціях та практичних заняттях, що проводяться для лікарів-інтернів, клінічних ординаторів, для акушерів-гінекологів на кафедрах акушерства та гінекології № 1 і № 2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова, а також в практичній роботі

лікарів відділення патології вагітних ВМКПБ № 2, Центру матері та дитини (м. Вінниця) та ВПВ ВОКЛ імені М.І. Пирогова.

Особистий внесок здобувача

Дисертантом особисто обґрунтовано концепцію роботи, розроблено методологію досліджень, зроблено пошук та аналіз даних літератури, сформульовано основні положення та висновки. Всі результати отримані здобувачем особисто або за безпосередньої участі. Автором самостійно проведені всі клінічні дослідження. Оформлення наукових публікацій та патентів виконано автором особисто.

Апробація результатів дослідження

Основні положення дисертаційної роботи доповідались на Пленумі асоціації акушерів-гінекологів України (Київ, 2009), I науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю (Вінниця, 2010), II науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю (Вінниця, 2011), III науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю (Вінниця, 2012), IV науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю (Вінниця, 2013), V науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю (Вінниця, 2014), VI науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю (Вінниця, 2015), науково-практичній конференції “Актуальні питання акушерства, гінекології і репродуктивної медицини” (Запоріжжя, 2017).

Публікації

За темою дисертації опубліковано 9 наукових праць, (з них 2 одноосібні) у наукових фахових виданнях, акредитованих ДАК МОН України, 1 стаття у науковому періодичному виданні іншої держави (журнал включений до міжнародних наукометричних баз), 8 тез в збірнику наукових праць, що також затверджений ДАК України, як фахове видання, отримано 9 патентів України на корисну модель, 3 нововведення, 8 тезів доповідей.

Обсяг та структура дисертації

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 176 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, розділу, присвяченого аналізу і узагальненню отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що включає 213 найменувань, з них 156 кирилицею, 57 - латиницею, 7 додатків. Робота ілюстрована 8 рисунками і 39 таблиць.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ,
ПРИНЦИПІВ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ДИСТРЕСУ ПЛОДА
У ВАГІТНИХ З ГІПЕРТЕНЗИВНИМИ РОЗЛАДАМИ
(огляд літератури)

1.1 Етіологія та патогенез дистресу плода

За даними літератури, інтранатальна гіпоксія плода (ДП, сумнівний стан плода) зустрічається в 5-13,5% випадків на 100 пологів (Г.К.Степанківська, 2003.), при цьому, у 20-37% випадків – дана патологія, яка прогресує протягом пологів, є основним показом до оперативного родорозрішення [28, 205, 214, 218].

Дистрес плода (ДП) – це патологічний стан, який характеризується недостатньою оксигенацією плода, що не відповідає його життєвим потребам і виникає під час вагітності, пологів та в ранньому неонатальному періоді, при якому відмічаються порушення його функціонального стану за даними аускультативної серцебиття, КТГ та УЗД, ДМ і призводить до його загибелі, тимчасового чи стійкого ураження його органів чи систем, якщо не буде вчасно усунений [12, 15, 38, 81]. Патогенез ДП асоціюється з активацією процесів окисної модифікації білків і ліпідів, порушенням балансу в системі вазоконстриктори-вазодилататори [35]. Проте, залишається невивченим в якій мірі розлади цих процесів інтегровані в формування ДП при ускладненні вагітності ГР. Все це гальмує розробку ефективних заходів профілактики, ранньої діагностики, прогнозування та лікування ДП.

Перинатальні втрати при ДП становлять 1,6 %, синдром затримки розвитку плода (СЗРП) виникає у 2,4% випадків, який після народження проявляється постгіпоксичною енцефалопатією у 2,4% випадків, порушенням розвитку чи ушкодженням ЦНС в 60-80 %, що збільшує частоту соматичної і

інфекційної захворюваності, знижує адаптацію новонароджених в ранньому неонатальному періоді, що призводить до порушення психомоторного та інтелектуального розвитку [117]. ДП займає провідне місце в структурі перинатальної смертності, обумовлюючи в 40-70 % випадків причину мертвонародження і смерті дітей в ранньому неонатальному періоді [120, 136].

Ушкодження НС, які спостерігаються у дітей в періоді новонародженості, створюють не тільки суто медичну проблему (профілактика, діагностика, лікування та реабілітація), але і досить складні соціальні колізії, як для самої дитини, так і для її сім'ї [68, 71].

Особливо часто ДП виникає у вагітних з ГР (59,2% випадків), при цьому відмічена кореляція змін в плаценті з масою новонароджених при СЗРП [48, 72, 92].

Морфологічно доведено, що в плацентах жінок з ПД відмічаються структурні зміни бар'єру: посилення експресії колагену I-III типів у ворсинках хоріону та наявність експресії проапоптотичного рецептора F_{as} (CD- 95, APO -1), Pt, p 53 в структурі плаценти при гіпоксії та СЗРП та виражені зміни в ендотелії судин, в епітелії ворсин, фібробластах строми ворсин, підвищене тромбоутворення [23]. Одним із негативних наслідків недостатнього надходження кисню в міжворсинчастий простір є активація процесів вільнорадикального окислення. Відомо, що накопичення активних форм кисню (АФК) викликає констрикцію судин фетоплацентарної системи, порушення стану клітинних мембран через посилення процесів протеїнової та ліпідної пероксидації, веде до розвитку ферментативної недостатності, призводить до появи антигенних білків з розвитком аутоімунних реакцій [210]. Порушення функції ФПК супроводжується виснаженням енергетичних резервів клітин та активацією анаеробного гліколізу, що веде до закислення середовища та розвитку ацидозу, адже кінцевим метаболітом гліколізу є молочна кислота [37].

У дітей, які перенесли ДП, після народження відмічається клініка порушення ліквородинаміки різних ступенів важкості, в окремих випадках –

судомний синдром [68, 71]. Такі діти мають пригнічений синдром адаптації організму до позаутробних умов існування.

При вивченні БПП, які страждають від СЗРП, відмічається зниження реактивності ЧСС, ДР плода та його тонуусу [116, 117, 119]. Страждання плода при даній патології носять гіпоксичний генез. Згідно локального клінічного протоколу МОЗ України „Оцінка стану плода під час вагітності” від 24.12.2010 року, затвердженого наказом МОЗ України № 102/18 від 19.02.2009 року та № 798/75 від 03.11.2009 року „Про затвердження Уніфікованої методики з розробки клінічних настанов, медичних стандартів, уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги, локальних протоколів медичної допомоги (клінічних маршрутів пацієнтів) на засадах доказової медицини”, слідом за діагнозом сумнівний стан плода (ССП) слід описувати клінічні знахідки (брадикардія у плода, ареактивний НТ, патологічний БПП, сповільнений діастолічний кровоплин в артеріях пуповини і т.д.) [118, 120].

Виникненню ПД та ДП сприяє ряд причин, зокрема патологічні зміни центральної та матково-плацентарної гемодинаміки в організмі вагітних з ГР, до яких належать: гестаційна гіпертензія, набряковий синдром, ПЕ, протеїнурія, транзиторна гіпертензія, гіпертонічна хвороба (ГХ). За умов ПД відмічається порушення регуляції судинного тонуусу в фетоплацентарній системі. Реєструється зростання вмісту вазоконстрикторних молекул (ендотеліну, супероксидного аніон-радикалу), деяких простагландинів та формування дефіциту вазодиліляторів (нітроген монооксиду, ендотеліального фактору гіперполяризації). Внаслідок ПЕ розвивається гепералізований судинний спазм, перфузійно-інфузійна плацентарна дисфункція [121, 122, 123].

Гіпоксія ФПК є стресовим чинником, що призводить до перебудови плацентарного бар'єру, зриву компенсаторних механізмів захисту [29, 30]. Перинатальна смертність при ПД серед доношених новонароджених складає 10,3 %, серед недоношених – 49% [37].

ПЕ займає одне з перших місць в структурі ускладнень вагітності, а також

материнської смертності. Перинатальна смертність при цьому ускладненні вагітності також висока і складає від 24,0 до 67,0 ‰, а перинатальна захворюваність сягає 46,3-78,0 ‰ [31, 32, 33].

Основними симптомами ПЕ є набряковий синдром, протеїнурія та підвищення артеріального тиску (АТ) у вагітних. Серед екстрагенітальних захворювань найбільш часто зустрічається ГХ, на тлі якої розвиваються ГР, що несприятливо впливають на внутрішньоутробний розвиток плода [47, 61, 79, 97]. Ця патологія супроводжується гіпоксією плода, при якій особливо страждає функція печінки [56, 78, 82, 88]. Останнє призводить до порушення синтезу білка, пригнічення або розладу активності ферментних систем, обміну вітамінів (піридоксину, фолієвої кислоти) та дегенерації та перекисного окислення білків у вагітних із ГР [24, 32, 67, 70, 80, 86, 87]. Розвиваються розлади обміну речовин (білкового, ліпідного, вуглеводного), порушення антитоксичної функції печінки [25, 63].

Вочевидь, в таких умовах якісні показники механізмів гестаційної адаптації значно змінюються, що може робити систему мати-плацента-плід уразливішою до дії несприятливих факторів внутрішнього та зовнішнього середовища [35, 65].

Наявні наукові дослідження диктують необхідність індивідуального підходу до ведення кожної вагітної з групи ризику по виникненню ДП, визначення методів розродження з мінімальним ризиком для матері і плода та породжують перед сучасним клінічним акушерством низку нових, мало вивчених питань. До таких, насамперед, слід віднести вивчення особливостей перебігу ДП у вагітних з ГР, дослідження особливостей формування системи мати- плацента-плід у таких пацієнток, виявлення у них провідних чинників розвитку гестаційних порушень, визначення ступеня ризику акушерських та перинатальних ускладнень.

Окреме місце займає питання про визначення адекватної тактики ведення вагітності у пацієнток з ГХ з метою покращення у них наслідків гестації [1, 50, 77, 84, 205]. Згідно сучасних уявлень про ГХ, гіпертензія викликається

первинними порушеннями кіркової і підкіркової регуляції вазомоторної системи в результаті розладу вищої НС з послідуємим захопленням в патогенетичний механізм гуморальних факторів [47, 61, 79, 97]. Сьогодні є загальноприйнятою роль порушення взаємодії пресорних і депресорних факторів в розвитку АГ [6, 8, 9, 25, 63].

В Україні та за її межами широко вивчається проблема ПД, особливо її гемодинамічний аспект [72, 194, 212]. Патологічні зміни, які виникають при ПД, призводять до зменшення матково-плацентарного та фето-плацентарного кровотоку, зниження артеріального кровопостачання плаценти і плода, обмеження газообміну і метаболізму в ФПК, виникнення ДП, СЗРП, порушення процесів дозрівання плаценти, зниження синтезу і дисбалансу гормонів плаценти та їх попередників [35, 65, 76, 89].

Всі перераховані зміни знижують компенсаторно-приспосувальні можливості системи мати-плацента-плід, сповільнюють ріст і розвиток плода, обумовлюють ускладнений перебіг вагітності і пологів. Враховуючи даний факт, більшість вчених, які займаються вивченням даного питання, пропонують розглядати плацентарну дисфункцію не як ізольовану патологію, а як симптомокомплекс, при якому виникають морфо-функціональні порушення в системі мати-плацента-плід [60, 89, 106, 227].

Вдосконалення антенатального і інтранатального моніторингу рухається шляхом зміни низько чутливих, мало специфічних, надмірно вартісних та трудомістких непрямих методів оцінки стану ФПК, які побічно відображують його істинний стан, більш ефективними сучасними способами прямої оцінки цілого ряду кардинальних лабораторних і функціональних параметрів [2, 17, 27, 52, 76, 89, 96].

Згідно з даними статистичного аналізу Міністерства охорони здоров'я України на сьогоднішній день, збільшилась ЕГП, знизилась народжуваність та залишається високою перинатальна та дитяча смертність, а питома вага ДП в структурі причин перинатальної захворюваності впродовж останніх років

становить 13 % [251].

Переважна частина причин ДП виникає внаслідок ЕГП, особливо зростає частота ГР та патології вагітності [18, 19, 20, 21, 44]. ПЕ, яка характеризується розвитком гіповолемії, генералізованого судинного спазму та перфузійно-інфузійної дисфункції, в тому числі в плаценті, сприяє виникненню ПД та ДП [45, 46, 54, 239].

При ГР часто спостерігаються важкі ускладнення вагітності і пологів: невиношування, гестози, гіпотрофія плода, ДП, мертвонародження [43, 58]. Новонароджені, матері яких страждають на ГР, відрізняються від дітей здорових матерів морфо-функціональною незрілістю, недоношеністю [12, 68, 71].

Вагітність нерідко призводить до загострення і погіршення перебігу ГХ, сприяє розвитку важких ускладнень: виникають гіпертонічні кризи, погіршується функціональний стан нирок, коронарний і мозковий кровообіг, приєднується недостатність кровообігу [47, 61, 79, 97]. Це свідчить про необхідність поглибленого вивчення гемодинаміки і стану системи мати-плацента-плід, патогенезу, клініки, діагностики, розробки ефективних методів профілактики ДП у вагітних з ГР для подальшого вдосконалення методів раціонального ведення вагітності, пологів та антенатальної охорони плода у цієї категорії вагітних [5, 14, 34, 55, 57, 83].

Важливим напрямком у вивченні даної проблеми є оцінка впливу біогенних технологій клітинної та тканинної терапії на стан ФПК та терапії ПД при гіпертензивних розладах [43, 58].

Таким чином, подальше дослідження молекулярних механізмів розвитку ДП у вагітних з ГР становить значний науковий та практичний інтерес і дозволить здійснювати цілеспрямований пошук нових ранніх діагностичних критеріїв формування порушень внутрішньоутробного стану плода та вказує на необхідність розробки ефективний спосіб профілактики ДП в даній групі вагітних.

1.2 Сучасні уявлення про перебіг вагітності при гіпертензивних розладах

Преєклампсія (ПЕ) і гіпертонічна хвороба (ГХ) – серйозні фактори ризику розвитку після пологів ІХС і АГ (у 8 разів збільшується ризик розвитку даної патології протягом перших 13 років після пологів) [6, 14, 34]. Під час вагітності підвищення АТ відбувається за рахунок підвищення рівня гормонів пресорної і депресорної систем (Na-уретичний пептид, ендотеліальні фактори), підвищення концентрації реніну, ангіотензину, ГКС, альдостерону, дезоксикортикостерону, ПГ, простагландинів, змінюється секреція вазодилітаторних простаноїдів, NO₂ (відповідає за зниження периферичного опору судин при нормальному перебігу вагітності). Внаслідок плацентарних порушень (ремоделювання спіральних артерій, неадекватний ангіогенез, тромбоутворення в малодіаметральних судинах, наявності факторів апоптозу) порушується материнська толерантність до плаценти, збільшуються фактори росту трофобласту, інших плацентарних протеїнів та порушується реактивність судин, що призводить до лабільності АТ і периферичної вазоконстрикції. Виникають інсулінорезистентність та гіперактивність симпатичної вегетативної НС [189, 204, 220].

Екстрагенітальна патологія (ЕГП) у жінок під час вагітності призводить до погіршення перебігу основного захворювання і підвищення частоти акушерських і перинатальних ускладнень [84, 205].

ГХ часто поєднується з ПЕ, що є небезпечним для матері і плода [18, 20]. Частота ГХ становить 8,2 % в Україні серед жінок віком 18-40 років. Ускладнення під час вагітності і пологів, які найбільш часто діагностуються: невиношування, яке зустрічається у 15% випадків, ПП – у 13,8 %, передчасне відшарування нормально розміщеної плаценти, ПЕ, ПД, ДП, недоношеність, мертвонародженість, гестози – у 12,4 %, АН – у 13,0 %, патологічна крововтрата більше 400 мл у 28,2 % випадків, частіші оперативні пологи – у 27 %, висока перинатальна захворюваність та смертність – у 6,2 % [22, 23, 24].

Новонароджені матерів, які хворіють на ГХ, часто народжуються передчасно, страждають на функціональну незрілість, нестійкість і загальмованість рефлексів, зниження м'язового тону, гіпоглікемію. У них часто відмічаються синдроми: РДС-, вегетативних дисфункцій, судомний, різні гастроінтестинальні, серцево-судинні, гемодинамічні розлади, порушення функції печінки, набряковий синдром, а також дисбаланс клітинного та гуморального імунітету [12, 68, 71]. Перинатальна смертність при важких формах ГХ становить 53-100 % [25, 26, 27, 28].

При ГХ розвивається оксидантний стрес і ПД через зниження у вагітних показників сумарних запасів нітратів і нітритів в крові, в порівнянні зі здоровими вагітними. Відмічена активація СОМБ по відношенню до здорових, що вказує на зміни в структурно-функціональній організації білка, накопичення в організмі низькомолекулярних продуктів деградації білка (виникає токсичний вплив на всі органи і системи вагітних) [24, 25, 32, 63, 67, 70, 80, 86, 87]. У вагітних з захворюваннями ССС підвищений рівень в крові гомоцистеїну (ГЦ), який спричиняє прямий токсичний вплив на стінку судин, призводить до посилення перикисного окислення ліпідів, збільшення утворення вільних радикалів, стимулює проліферацію гладенько-м'язових клітин, призводить до активації тромбоцитів, збільшення синтезу тромбоксану А₂, порушення фібринолізу, що викликає розвиток гіперкоагуляції [189, 204]. ГГЦ в крові при патології нирок пояснюється виникненням окислювального стресу, який в результаті призводить до надлишкового окислення з утворенням перекисних сполук ліпідів і ГЦ, паралельно відбувається виснаження антиоксидантів, ураження судинного апарату нирок по типу атеросклерозу [8, 13, 37, 42, 53, 98]. Причому, ГГЦ супроводжується збільшенням екскреції альбуміну, β₂-мікроглобуліну та зустрічається при вітамінодефіцитах (В₁, В₂, В₆, В₉), викликаючи несприятливі зміни в ССС (збільшення АТ, індексу маси міокарду, що корелює з Ехо-КГ ознаками гіпертрофії лівого шлуночку) [47, 61, 79, 97].

При фізіологічній вагітності співвідношення тромбоксан/простогландин І₂

однакове, а у випадку розвитку ПЕ кількість ПГ зменшується в 7 разів, в порівнянні з тромбоксаном. Предиктором розвитку ПЕ є зниження секреції ПГ з сечею. Виділення катехоламінів призводить до первинного ушкодження ендотелію, знижується плацентарний кровообіг через спазм спіральних артерій матки. Паралельно знижується кількість природніх антикоагулянтів (протеїнів С і S та антитромбіну). Розвиток HELLP-синдрому супроводжується формуванням антиендотеліальних, антитромбоцитарних аутоантитіл та циркулюючих імунних комплексів в печінкових синусах та ендокарді, що ускладнює мікроциркуляцію в організмі вагітної [101, 102, 103].

В ряді випадків ГГЦ поєднується з порушенням ліпідного обміну та інсулінорезистентністю, що пов'язано зі здатністю ГЦ пошкоджувати структуру мітохондрій, а також із впливом на експресію мітохондріальних генів, у хворих на АО та інсулінорезистентність. Метаболізм ГЦ тісно пов'язаний з обміном фолатів, внаслідок чого нерідко розвивається анемія, яка ускладнює перебіг гестаційного періоду у пацієток з ГГЦ [53, 98].

Поєднання підвищеного рівня ГЦ і різних екстрагенітальних захворювань ускладнює перебіг вагітності, підвищує ризик репродуктивних втрат, ПЕ, СЗРП, ГР, що може бути пов'язано з етіологічним впливом ГГЦ на виникнення різної соматичної патології [8, 9, 13, 42, 53] вказує на те, що причина ГГЦ в генетичному дефекті ферменту метилтетрагідрофолатредуктази (МТГФР) та вітамінодефіциті групи В. Через ГГЦ плоди народжуються зі зниженою масою тіла (токсична дія на ендотелій судин, мікротромбоутворення, порушення плацентації, порушення фетоплацентарного кровообігу, розвиток в послідуєчому ПД, ДП, СЗРП). В свою чергу, наявні ЕГП поглиблюють мікротромбоутворення та порушення мікроциркуляції на ґрунті підвищеної концентрації ГЦ [189, 204].

Таким чином, жінки з перинатальними втратами, пов'язаними з тромбофілічними порушеннями та наявною екстрагенітальною патологією, формують групу підвищеного ризику відносно невиношування вагітності і потребують ефективних засобів профілактики і корекції можливих змін

гестаційного періоду [48, 95]. Відмічена роль ГГЦ в розвитку безпліддя, дефектів нервової трубки (аненцефалії, *spina bifida*), вроджених аномалій ШКТ. В наступному, у жінок з ГГЦ розвивається ГХ, інфаркт, інсульт, тромбози (портальної вени, центральної вени сітківки, мезентеріальних та підключичних вен) [189, 204].

В плаценті жінок, які хворіють на ГХ відмічено зміни ферментного обміну (зниження рівня лактатдегідрогенази, цитохромоксидази, вмісту РНК), порушується білково-синтетична функція плаценти. Розвивається МС (МС) (порушення метаболічних процесів). Це складний симптомокомплекс, який складається з поєднання АГ, абдомінального ожиріння (АО), дисліпідемії, порушення толерантності до вуглеводів (ПТВ), які виникають внаслідок інсулінорезистентності [9, 60, 101, 106].

Внаслідок перенесених ПЕ та еклампсії у жінок описані випадки розвитку зворотної задньої лейкоенцефалопатії. Розгорнуті клінічні розлади при даній патології спостерігались на ґрунті високого АТ. За даними МРТ мозку жінок, які перенесли ГР у всіх випадках патологічний процес охоплював потиличні та тім'яні долі, лобні долі, ураження ніжок мосту і базальних гангліїв, а також були виявлені гострі ішемічні зміни та геморагічні просякнення на тлі вазогенного набряку. На думку Є.М. Шифмана, Г.П. Тихова та С.Е. Флока частота неврологічних ускладнень еклампсії обернено пропорційна віку [217, 218].

За даними Савельевой Г.М. хронічна ПД (ХПД) розвивається у 37,2 % вагітних з АГ [167, 168, 169, 170].

Юні та жінки, які народжують вперше в більш зрілому віці, складають групу високого ризику щодо розвитку виражених порушень в системі мати-плацента-плід. При цьому, у жінок, які народжують вперше у віці старше 30 років, ці зміни починаються на 4-5 тижнів раніше, в порівнянні з юними жінками. Характерною рисою ПД в цих вікових групах зареєстровано випередження появи переважання гемодинамічних порушень, в середньому, на 2-3 тижні, в порівнянні з Ехо-КГ, фетометричними, кардіотокографічними і ендокринологічними

проявами ПД [28].

Встановлено асоціативний зв'язок важких форм ГР (важка ПЕ, еклампсія) з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Обговорюється роль ускладненого перинатального розвитку жінки як фактору ризику розвитку пізнього ГР у неї в майбутньому [138].

Вчасна правильна оцінка стану матері, врахування симптомів ПЕ, достатня протисудомна терапія, недопустимість поліпрагмазії, адекватне знеболювання, адекватна терапія в післяпологовому періоді згідно до розроблених протоколів дозволяє знизити частоту розвитку еклампсії та її ускладнень [155, 156].

На сьогоднішній день доведено чіткий взаємозв'язок між змінами в плаценті та наявністю структурних уражень печінки плода і новонародженого при ДП. А саме: в плаценті виявляються ознаки вторинної ПД, в печінці новонародженого – ураження паренхіми, активація процесів гліколізу (зниження вмісту глікогену), вторинні дистрофічні зміни [30].

На тлі порушення мікроциркуляції міометрія розвивається синдром затримки росту вагітної матки (СЗРВМ – зрушення морфофункціональних компенсаторно-приспосувальних механізмів та порушення трофічно-транспортних процесів, що призводять до деструктивно-метаболічних змін із затримкою росту м'язових волокон матки). Так, в міометрії матки при СЗРМ гладенькі клітини в стінці венозних судин були гіпертрофовані, в мікроциркуляторному руслі м'язових волокон відмічалось потовщення ендотеліоцитів капілярів та венул, що обтурують просвіт, ознаки порушення проникності судинної стінки (збільшення кількості мікропіноцитозних пухирців, утворення мікрівиростів і маргінальних складок, розширення міжепітеліальної щілини ендотеліоцитів [183].

До критичних періодів виникнення ДП плода належать періоди початку формування плаценти, останній триместр вагітності (інфаркти, гестози, ЕГП зумовлюють настання передчасних пологів). У новонароджених перенесена внутрішньоутробно гіпоксія проявляється гіповентиляцією через порушення

сурфактантного пулу, що в післяпологовому періоді проявляється ДП-синдромом (зниження ХОД, порушення ритму дихання). Гемічна гіпоксія проявляється зниженням гемоглобіну, гідремією, зниженням продукції 2,3-дифосфогліцерату і АТФ в еритроцитах (зрушення кривої дисоціації оксигемоглобіну вліво – порушення оксигенації). При ПД в материнській частині плаценти кровонаповнення спочатку компенсаторно збільшується, а потім – зменшується. Новонароджені, які народились в стані АН в постнатальному періоді мають постасфіктичний синдром, який проявляється легневими, серцево-судинними та мозковими явищами [11, 13, 18, 68, 69, 113, 114, 145, 161, 162].

До діагностичних критеріїв оцінки гіпоксичних уражень ЦНС плода в системі мати-плацента-плід у вагітних високого ризику належать функціональні, ішемічні, геморагічні і поєднані розлади. При ураженні легкого ступеня – функціональні порушення ЦНС, середнього – гіпоксично-ішемічні ураження, важкого – гіпоксично-геморагічні і комбіновані ураження. Ступені порушення кровообігу корелюють зі ступенем вираженості ДП [39, 47, 50, 97, 98, 99, 131].

Хронічна гіпоксія плода (ХГП) розвивається на тлі ПД, внаслідок структурних і функціональних змін ФПК. Це імунозалежна патологія з переважанням процесів імунної супресії. Існує пряма залежність між функціональним станом плаценти і функціональною активністю нейтрофілів, відбувається зростання кількості цитокінів (ростоінгібуючий вплив на ФПК – пригнічення Т-клітинної ланки імунітету, що характеризується зниженням кількості хелперів – індукція клітин з маркерами CD₄₊), зниження співвідношення CD₄₊/CD₈₊, зниження абсолютного та відносного чисел Т-лімфоцитів в субпопуляції, зниження імуностимуляції матері порушує інвазію трофобласту в децидуальну оболонку і призводить до формування ПД та розвитку ХГП. В навколоплідних водах має місце підвищення концентрації аутоантитіл до тканинного фактора F III, зниження вмісту Ig M у периферичній крові, підвищення Ig G в пуповинній крові у вагітних з ХГП, підвищення концентрації білків „зони вагітності” – ТБβ₁- глобулін, ПАМГ, АМГФ [49, 86, 100].

Розлади функції печінки розвиваються, як правило, на тлі гіпоксії хронічного перебігу [9]. Їх прояви залежать від особливостей патогенезу основної форми патології (ССС, анемічного стану, розладів обміну речовин). У будь-якому випадку при гіпоксії виявляються ознаки парціального або тотального порушення функцій печінки: розлади обміну речовин (вуглеводного, ліпідного, білкового, вітамінів); порушення антитоксичної функції [116]. Вміст АТФ і креатинфосфату при гіпоксії будь-якого типу прогресуюче знижується внаслідок пригнічення процесів біологічного окислення (особливо аеробних) і поєднання їх з фосфорилуванням: вміст АДФ, АМФ і креатину наростає внаслідок порушення їх фосфорилування; концентрація неорганічного фосфату в тканинах збільшується внаслідок підвищення гідролізу АТФ, АДФ, АМФ і креатинфосфату, пригнічення реакцій окислювального фосфорилування [167].

У такому стані внаслідок дефіциту кисню та субстратів обміну речовин відбувається пригнічення активності ферментів тканинного дихання в клітинах різних органів, що також веде до утворення АФК. На початковому етапі гіпоксії активується гліколіз, відбувається активація гліколітичних ферментів продуктами гідролізу АТФ, АДФ і АМФ, що проявляється зниженням вмісту глікогену і глюкози в клітинах, збільшенням внутрішньоклітинного вмісту молочної і ПВК. Останнє є також результатом гальмування їх окислення в дихальному ланцюзі і ресинтезу з них глікогену, що вимагає енергії АТФ. Вміст протонів H^+ в клітинах і біологічних рідинах прогресуюче наростає і, внаслідок гальмування окислення субстратів, особливо – лактату і пірувату, кетонових тіл і в меншій мірі – жирних кислот і амінокислот, в організмі розвивається ацидоз [116].

Біосинтез нуклеїнових кислот і білків в такому випадку пригнічений внаслідок дефіциту енергії, необхідної для цих процесів. Паралельно в умовах ацидозу активується протеоліз, зумовлений активацією протеаз, а також неферментного гідролізу білків, азотистий баланс стає негативним. Це поєднується з підвищенням рівня залишкового азоту в плазмі крові і аміаку в

тканинах, що спричинено гальмуванням процесів протеосинтезу [99].

За цих умов жировий обмін характеризується активацією ліполізу внаслідок підвищення активності ліпаз і ацидозу. При цьому вищі жирні кислоти чинять роз'єднуючий вплив на процеси окислення і фосфорилування, що посилює дефіцит АТФ і також сприяє накопиченню АФК [25,63].

В клітинах відбувається накопичення зайвої рідини (набухання клітин), внаслідок підвищення осмотичного тиску в цитоплазмі клітин, у зв'язку з накопиченням в них іонів Na^+ , Ca^{2+} та інших іонів, а також в результаті гідролізу великих молекул органічних речовин (глікогену, білка). В клітинах, в результаті розпаду поліпептидів, ліпопротеїнів і інших білоквмісних молекул, що мають гідрофільні властивості, підвищується онкотичний тиск. В організмі вагітних з ГР в умовах гіпоксії виникає порушення синтезу білка, пригнічення або розлад активності ферментних систем та його дегенерація (перекисне окислення білків – ПОБ), до того ж АФК можуть викликати окисну деструкцію не лише ліпідів, а й білків. [24, 32, 67, 70, 80, 86, 87]. Деякі автори вважають, що атаці піддаються у першу чергу не ліпіди, а білки плазматичних мембран, що призводить до їх деполімеризації та лізису клітини, інактивації ферментів, зміни структурної організації білків [87]. Можливими причинами посилення феномену АФК при ПЕ є підвищення концентрації формених елементів крові, зокрема еритроцитів, за рахунок гіповолемії, посилення ішемії в результаті вираженого ангіоспазму периферичних судин [52, 106, 107].

За умов імунного нефриту, що формується у вагітних при ПЕ, можливим є накопичення імуноглобулінів G та M, що має стимулюючу дію на генерацію лейкоцитів АФК. Можна припустити, що активовані лейкоцити фагоцитують утворені амінокислотні залишки, різко посилюють процеси ПОБ [116].

1.3 Сучасні підходи до діагностики та лікування дистресу плода на тлі гіпертензивних розладів

1.3.1 Лабораторні методи оцінки системи мати-плацента-плід при ДП

При ДП у жінок змінюється рівень плацентарних білків в III триместрі, що характеризує функцію децидуальної тканини (α_2 -мікроглобулін фертильності (АМГФ), плацентарний α_1 -мікроглобулін (ПАМГ) та функцію синцитіотрофобласту – трофобластичний β -1 глікопротеїн (ТБГ), зниження АМГФ [52, 106, 107].

При ДП реалізується дія стрес-реалізуючої системи (СРС) організму (гіпоталамус-гіпофіз-наднирники), відбувається викид адренокортикотропного гормону (АКТГ). Реакції на гіпоксію кортикостероїдного компоненту СРС – це пристосування організму, пов'язане з впливом на кровотворення та імунну систему. Вплив гіпоксії знижується через стійкість до неї організму після реалізації його стрес-реалізуючої системи (реакція на гіпоксію), яка потребує більшого часу, ніж реакції, «аварійних» регуляторів катехоламінів [3, 60, 66, 72, 76, 102, 116].

При приєднанні супутньої гестаційної анемії внаслідок порушення функції ферментної системи плаценти та печінки, вираженість якого знаходиться в прямій залежності від тривалості і важкості анемії, ДП виникає у 25,5 % випадків, перинатальна смертність у 41 % випадків, асфіксія новонароджених (АН) у 6,2 % випадків [30].

При ПЕ в результаті ОМБ (ОМБ) відмічається інактивація ферментів та значні метаболічні порушення, що призводять до порушення функції клітинних мембран, а надалі й загибелі клітин. ПЕ вагітних можна розглядати як одну з форм патології вільнорадикальнозалежної агресії. Окисна деградація білків активними формами кисню, змінюючи просторову форму білкових молекул, і в силу цього, дестабілізуючи обмінні та мембрано-транспортні процеси, може

призводити або обумовлювати значні зрушення в характері перебігу метаболічних реакцій. Пусковим механізмом розбалансування регуляторних факторів може бути дефіцит NO [68], який впливає на процеси дилатації судинного русла, а отже на процеси оксигенації організму, дефіцит якого відіграє роль пускового механізму в зриві компенсаторних реакцій у системі мати-плацента-плід [31, 89, 90, 91, 140, 141].

В крові вагітних з гіпоксією плода при біохімічному дослідженні виявляються підвищений рівень загального білка, зниження концентрації натрію і глюкози, що свідчить про зниження процесів акумуляції продуктів обміну матері з плодом. В навколоплідних водах підвищується рівень прямого і непрямого білірубіну, креатиніну, сечовини, калію, зниження рівня глюкози і натрію. В пуповинній крові відмічається гіпопротеїнемія, підвищення вмісту креатиніну (порушується азотистий обмін), сечовини, натрію, калію, посилюється гемоліз, внаслідок чого підвищується рівень непрямого білірубіну, відмічається гіпоглікемія (порушується утилізація глюкози) [134, 148, 179, 182, 183, 184].

Дослідники [26, 27] відмічають наявність специфічної цитокинової експресії і гіпоксії у абортіваних в I триместрі вагітності ембріонів, що характеризувалось підвищенням щільності парієтальних кровоносних судин в порівнянні з базальними кровоносними судинами. Гіпоксія в ранніх термінах вагітності призводить до СЗРП, недоношеності, народження дітей з малими масою і зростом, недостатнім розвитком мозку. Причинами цього є паління матері, яке викликає спазм маткових судин на 20-30 хв., подавлення ДР плода, підвищення в плазмі крові токсичних речовин, порушення нормальної життєдіяльності, зниження парціального тиску кисню на етапах його транспорту, активація адренергічної системи плода, яка призводить до гіперзбудливості в неонатальному періоді, збільшує ризик розвитку перинатальної смертності і синдрому раптової смерті, ризик розвитку легеневої патології, затримку психомоторного розвитку та виникнення в послідууючому енцефалопатії. 60% усієї

патології НС дитячого віку складає перинатальне ураження ГМ, що призводить до розвитку мозкової дисфункції, дитячого церебрального паралічу (ДЦП), епілепсії. Частота розвитку мозкових порушень складає 40-50 випадків на 1000 дітей та залежить від ступеня гіпоксії і ефективності терапії в ранньому постнатальному періоді [124, 125].

В головному мозку під дією гіпоксії виникає порушення мозкового кровотоку, яке залежить від важкості асфіксії та змінюється кровообіг в судинному руслі спинного мозку за рахунок розширення капілярів спинного мозку поперекового відділу хребта. При гіпоксії виникають наступні зміни: підсилення викиду ендогенних амінокислот (аспартату і глутаміну), активації НМДА- рецепторів, підвищення проникнення іонів кальцію через мембрану клітин і перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), масивного викиду ейкозаноїдів, простагландинів, лейкотрієнів, цитокінів, зниження синтезу білка в клітинах ГМ. Це позводить до ранньої індукції і послідууючої загибелі нервових клітин (допоміжний фактор нейродегенерації). Як наслідок, у дітей відмічається зниження когнітивних та інших поведінкових реакцій в процесі дорослішання. Втрата нейронів ГМ відбувається в дві стадії: 1) під час гіпоксичного впливу; 2) під час реперфузійної реоксигенації [202, 203].

Автори [180, 329] повідомили про зміну рівня синтезу катехоламінів, зниження рівня тирозин-гідроксилази, N-метилтрансферази (N-МТФ) в дорзальній частині довгастого ГМ, збільшення її в вентральній частині довгастого ГМ протягом першого тижня життя у дітей, які перенесли гіпоксію. З другого тижня відмічається низький рівень N-МТФ в дорзальній частині, різке збільшення рівня норадреналіну в корі і стовбурі ГМ і дофаміну в стовбурі ГМ. На третьому тижні відмічали зниження рівня норадреналіну, дофаміну в корі і стовбурі ГМ, що призводило до зміни направлення становлення системи біогенних амінів мозку. Дослідники вказують на зниження щільності опіюїдних рецепторів ГМ у плодів, що перенесли ДП. На їх думку, дія гіпоксії на серцево-судинну систему проявляється у вигляді порушення хронотропії серця (тахі-,

брадікардія), погіршення звучності серцевих тонів (посилення, далі наростання приглушеності), появи аритмії різного генезу. Авторами в крові дітей, які перенесли ДП були виявлені біохімічні зміни: збільшення кількості тромбоксана V_2 , агрегацію тромбоцитів, які призводять до тромбозу [78, 79, 80, 92, 93].

У вагітних з ГС в крові відмічається накопичення недоокислених продуктів обміну (молочної, ПВК), спостерігається ацидоз, який залишається компенсованим до певного часу, зростає нагромадження кислих продуктів обміну, в II періоді пологів спостерігається декомпенсований ацидоз, дихальний (респіраторний) алкалоз [30, 31].

До особливостей перебігу вагітності і пологів у вагітних з ГР відносяться зниження працездатності – 48,3 %, слабкість пологової діяльності у 16 % випадків, несвоєчасне відходження навколоплідних вод у 14 % випадків, патологічна крововтрата під час пологів у 28,2 % випадків, збільшення випадків мертвонародженості, несвоєчасного переривання вагітності, ГР у 12,4 % випадків, передчасних пологів – у 12,5 % випадків, анемії – у 52 % випадків. Частіше зустрічаються оперативні втручання (27 %), переносування вагітності (15 %), АН (13 %), перинатальна смертність (6,2 %). Середня вага дітей, народжених від матерів з ГС складає $3050 \pm 66,2$ г, вади розвитку спостерігаються у $4,3 \pm 0,5\%$ випадків [32, 34].

Автори [142] у вагітних з ГС називають серед ускладнень вагітності передчасне відшарування нормально розміщеної плаценти, крововилив у мозок, ПЕ, недоношеність новонароджених, високу неонатальну смертність.

Встановлено, що у виникненні ПЕ, порушень стану плода у вагітних з ГХ велике значення мають зміни центральної гемодинаміки, які характеризуються значним зниженням хвилинного об'єму крові і вираженим підвищенням загального периферичного судинного опору, що і призводить до високого АТ. Тому, на думку дослідників, метою антигіпертензивної терапії (АГТ) у вагітних з ГХ є не стільки зниження АТ, скільки нормалізація параметрів центрального кровообігу: зниження загального периферичного судинного опору і забезпечення

нормального для вагітних хвилиного об'єму крові. Це веде за собою зниження чи нормалізацію АТ [1, 9, 16, 19, 117, 120, 135].

Дослідники [174] до факторів ризику розвитку АГ відносять: паління, окружність живота у жінок більше 88 см, високий пульсовий тиск (> 60 мм.рт.ст.), цукровий діабет, порушення толерантності до глюкози, мікроальбумінурію, гіподинамію, добову працю, нервово-психічне перенапруження, стреси, ураження органів-мішеней (серця, нирок). З метою профілактики АГ вони рекомендують вживання овочів, фруктів, нормалізацію ваги тіла, відмову від вживання харчової солі, кави, зменшення вживання в раціоні насичених жирів, ведення поміркованого здорового способу життя та вживання натуропатичних засобів (гомеопатичних препаратів, а саме: хомвіотензин, хомвіокорин-N, хомвіонервін, хомвіоревман). Автори для лікування АГ у вагітних ефективно використовували інгібітори АПФ, еналапріл, індапамід, бета-адреноблокатори (метилдопа, мабетолол, метопролол, окспренолол, піндолол) та блокатори кальцієвих каналів з тіазидними діуретиками [5, 10, 15, 20].

Реалізація даного підходу до АГТ у вагітних з ГХ здійснюється шляхом проведення ретельного контролю показників центрального кровообігу в динаміці вагітності і лікування кожної хворої, використовуючи АГТ з вазодилатуючим ефектом, а при необхідності, засобів, які збільшують об'єм циркулюючої крові та покращують мікроциркуляцію [118, 119, 127]. Це дозволяє зменшити кількість випадків ПЕ в загальному в 1,7 разів, важкої ПЕ – в 4,2 рази, ВПЕ, яка розвинулась до 28 тижнів вагітності – в 8,9 разів, перинатальні втрати – в 3,3 рази [126, 127, 128, 130].

Протягом останніх років у розвитку АГ неабияку роль відводять ГЦ [8, 13, 37, 42, 53, 98]. Проведене в Канаді проспективне когортне дослідження більше 4 тисяч вагітних показало, що призначення мультивітамінних препаратів, які містять фолієву кислоту протягом I та II триметрів вагітності приводило до зниження вмісту ГЦ в сировотці крові та зменшення частоти розвитку еклампсії.

На думку деяких авторів [90], призначення вагітним Курантилу знижує маркер ендотеліальної дисфункції (рівень ГЦ) в крові через зниження його концентрації в плазмі крові поряд з тотальним фібронектином плазми крові.

Автори [199] дослідили, що рівень ГЦ наростає при вживанні кави, сидячому способі життя, палінні, тобто є свідченням ведення нездорового способу життя людиною, що необхідно враховувати кожному лікарю при обстеженні пацієнтів, і тим більше при підготовці та під час вагітності. Добова норма вживання фолієвої кислоти для вагітних в Росії становить 400-600 мкг. Зустрічаються літературні дані, що вживання фолатів в дозі 1000 мкг, особливо в комплексі з вітаміном А, може бути причиною народження дитини з великою вагою.

За даними літератури [199], в подальшому у жінок з ГГЦ можуть розвинутих несприятливі зміни в ССС через збільшення АТ та індексу маси міокарду та такі захворювання, як ГХ, інфаркт міокарду, інсульт, тромбози ворітної вени, центральної сітківки, ретромбози підключичної вени, венозного синуса, мезентеріальної вени, а також їх поєднання. При цьому рівень ГЦ, холестерину, ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів корелює з вмістом в організмі вітамінів В₆, В₁₂, В₉.

Серед причин ГГЦ науковці [211, 246] вирізняють порушення метаболізму ГЦ (реметилування, трансметилування, транссульфування і виведення ГЦ), що призводить до ураження мішеней, якими являються гладком'язові, ендотеліальні та інші клітини. При біохімічному дослідженні крові при ГГЦ виявляється зростання рівня креатиніну, а при дослідженні сечі – сечової екскреції альбуміну, що призводить до пошкодження нефрону та розвитку хронічної ниркової недостатності.

Автори [8, 9] відмічають, що зі збільшенням віку, збільшується рівень ГЦ в крові. При ГХ I-II ст. субнормальний рівень ГЦ і ГГЦ діагностований у 64% випадків, при ГХ III ст. – ГГЦ була діагностована у 85% випадків. Ускладнення ГХ ішемічною хворобою серця (ІХС) виникали при зростанні рівня ГЦ, що

корелювало з Ехо-КГ ознаками гіпертрофії лівого шлуночка. При дослідженні сечі відмічено зростання екскреції альбуміну, β_2 -мікроглобуліну, N-ацетил- β -D-глюкозамінідази. Окрім того, має місце приєднання ураження судинного апарату нирок по типу атеросклерозу, ураження аорти.

Негативний вплив ГГЦ на стінки судин призводить до розвитку метаболічного синдрому (МС), що характеризується збільшенням АТ >140/90 мм. рт. ст., збільшення рівня тригліцеридів, значення індексу маси тіла > 30 кг/м², співвідношення обводу талії до обводу стегна > 42 см [90].

Автори [63] зауважують, що фолієва кислота (В9) знижує рівень ГЦ та вказують на існування прямого кореляційного зв'язку між підвищенням рівня ГЦ і ступенем важкості ГР, причому у вагітних з цією патологією частота мутації ферменту МТГФР збільшувалась. Відповідно, ризик розвитку ГР у вагітних при даній мутації збільшувався на 53,8 %, а при важких ГР частота мутації становила 77,8 %, повторно ГР розвивалися при цьому в 86,7 % випадків.

При ПЕ вазоконстрикторна дія ендотеліальних факторів переважає над вазодилативною, що посилює дисфункцію ендотелію, зменшується кількість S-нітрозотіолів, збільшується кількість ендотеліну-1, що веде до розвитку локальної та тканинної гіпоксії, зниження синтезу NO, і, як наслідок, наростання тромботичних ускладнень. Зі збільшенням важкості гіпоксії, збільшується частота СЗРП, вираженість змін збоку плаценти [24, 32, 67, 70, 80].

Плацента в організмі вагітної жінки, як посередник та ланцюжок у виробленні та обміні гормонів в системі мати-плід, відіграє роль залози внутрішньої секреції і синтезує практично усі відомі гормони жіночого організму, використовуючи материнські і плодові попередники [86, 87, 94]. Гормональна функція плаценти сприяє збереженню і прогресуванню вагітності, змінам активності ендокринних органів матері. В ній відбуваються процеси синтезу, секреції і перетворення ряду гормонів білкової і стероїдної структури. Разом із плодом вона формує єдину ендокринну систему, тому при порушенні гормональної функції плаценти вагітної страждає плід і в крові вагітної

реєструються зміни гормонального статусу [60, 89, 106, 227].

Плацентарні гормони синтезуються в синцитіо-, цитотрофобласті та децидуальній тканині: хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ), плацентарний лактоген (ПЛ) і пролактин, а також імунореактивний бета-ендорфін, альфа-меланоцито-стимулюючий гормон і пропіо-мелакортин (попередник АКТГ). З гормонів стероїдної природи у плаценті синтезуються гестагени і естрогени [17, 96].

На думку дослідників [72, 194, 199, 212], в розвитку вагітності провідне значення має ПЛ, який володіє активністю пролактину та імунологічними властивостями гормону росту, має лактогенний і лютеотропний ефект, підтримує стероїдогенез у жовтому тілі яєчника в I-му триместрі вагітності, регулює вуглеводний і ліпідний обмін, посилює синтез білка в організмі плода. Відзначено пряму залежність між рівнями ПЛ у крові матері і амніотичній рідині, між вмістом гормону в крові і масою плода і плаценти, що дає підставу для оцінки стану плаценти і плода за рівнем ПЛ у крові вагітної і навколоплідних водах. Вміст ПЛ при ДП та СЗРП коливається в широких межах, однак у більшості вагітних він істотно знижений.

Так, авторами [60, 89, 106, 227] доведено, що при ПД вміст ПЛ у сироватці крові знижується на 50%, а при ДП – майже в 3 рази. Слід зазначити залежність концентрації ПЛ від маси плаценти і плода, а також від стадії розвитку ПД (компенсація, декомпенсація), тому до оцінки рівня ПЛ варто підходити диференційовано. Так, про помірну ПД свідчить зменшення співвідношення ПЛ крові/ПЛ навколоплідних вод до 6:1.

ХГЛ – продукт синтезу стероїдів у синцитіотрофобласті, який відноситься до глюкопротеїдів. Найбільш точно функцію плаценти відображає його субодиниця β -ХГ. У ранньому терміні вагітності ХГЛ стимулює стероїдогенез у жовтому тілі яєчника, у другій половині – синтез естрогенів у плаценті, приймаючи участь в ароматизації естрогенів. Існує думка, що ХГЛ підсилює стероїдогенез у крові наднирників плода, а також гальмує скоротливу активність

міометрію, крім того ХГЛ може брати участь у механізмах диференціювання статі плода [4, 5, 7].

ХГЛ сприяє гальмуванню імунологічних реакцій організму вагітної шляхом індукції супресорних Т-клітин, що перешкоджає відторгненню плідного яйця. На сьогоднішній день, ХГЛ розглядається як основний імунодепресант у попередженні імуноконфлікту [4, 5, 7].

Значну роль у нормальному перебігу вагітності відіграє ПГ (ПГ) – стероїдний гормон, який продукується плацентою в синцитіотрофобласті з холестеролу, що міститься в крові матері. До 7-го тижня вагітності основним джерелом ПГ є жовте тіло вагітності, а після 10-го - плацента. При доношеній вагітності плацента здатна синтезувати до 250 мг ПГ. На відміну від естрогенів продукція ПГ не залежить від попередників, матково-плацентарної перфузії, від стану плода і навіть від того, живий плід чи ні. ПГ в плазмі крові перетворюється в біологічно активні речовини: дезоксикортикостерон і дегідропрогестерон. Ці метаболіти приймають участь у підтримці рефрактерності організму матері до дії ангіотензину II. ПГ опосередковано через Т-лімфоцити інгібує реакцію відторгнення плода, сприяє збільшенню об'єму внутрішньосудинної рідини і адекватному видаленню продуктів метаболізму плода. Порушення вище перерахованих функцій внаслідок зниження рівня ПГ, особливо в ранні терміни вагітності, значно підвищує ризик переривання вагітності і створює передумови для розвитку ПД. Вміст ПГ в більшій мірі відображає стан плаценти і зменшується при її морфофункціональних порушеннях. При ЗВУР плода рівень ПГ в крові вагітної знижений протягом усієї вагітності. При ХГП відмічено зниження ПГ не лише в крові вагітних, але і в навколоплідних водах. Даний факт зумовлений наявністю органічних змін в плаценті та функціональними порушеннями в наднирниках та печінці [23, 220].

Естрогени відносяться до стероїдних гормонів плаценти, які сприяють росту плода і виробляються синцитіотрофобластом. Синтез естрогенів знаходиться в прямій залежності від стану матково-плацентарного кровообігу і

наявності попередників, які виробляються в організмі матері і плода. Основним естрогеном під час вагітності є естріол, його синтез здійснюється при активній участі плода. Естріол має низьку активність, виділяється в значних кількостях, проте його дія вагомніше, ніж у інших естрогенів. Вміст естріолу зростає протягом вагітності майже в 10 разів з 7-8-го до 25-26-го тижнів вагітності. Плацента і плід являють собою єдину функціонально взаємозв'язану систему синтезу естрогенів [185, 186].

За даними дослідників естріол в крові вагітних можна визначити шляхом проведення ІФА з урахуванням добових коливань рівня гормону в крові. На порушення стану плода вказує виражене зниження, постійна низька величина або недостатнє його підвищення. Для підтвердження діагнозу ПД використовують співвідношення естріолу в плазмі і сечі, що виражається за допомогою естріолового індексу, який зменшується з важкістю ПД. Патологічні стани, пов'язані з порушенням матково-плацентарного і ФПК, ускладнюють обмін попередників синтезу естрогенів між плацентою і плодом, порушують ферментативну активність плаценти, негативно впливають на процеси життєдіяльності плода, оскільки при стражданні плода в його печінці знижується продукція естрогену. Найбільш низькі значення в крові вагітних естріолу відмічені при ПД, СЗРП плода, антенатальній загибелі плода. Отже, на думку авторів [32], для виявлення порушень стану плода, слід проводити щотижневий контроль рівня естріолу в крові вагітних.

Деякі дослідники [35, 65] вказують на існування прямої залежності між ступенем зниження естріолу в крові вагітної і вагою та станом дитини при народженні. При зниженні концентрації естріолу (E_2) на 30-50 % ДП відмічали в 50 % випадків, у 37 % плодів перинатальна смертність склала 12,5%. При зниженні гормону більше, ніж на 50 % – гіпотрофію плода спостерігали в 78 % немовлят, а важкі порушення постнатальної адаптації – в 44 % випадків, перинатальна смертність склала 22,2 %. Отже, зниження рівня E_2 в крові вагітних більше, ніж на 50 % є показником ДП. В діагностиці порушення стану

плода важливу роль відіграє величина добової екскреції Ез. Існують численні дані про зниження екскреції естріолу із сечею у вагітних при III ступені зрілості плаценти в терміни вагітності до 30-ти тижнів [35, 65].

Гормональні дослідження [106, 227], проведені у вагітних при СЗРП плода, показали, що у них спостерігаються значні зміни продукції гормонів не тільки ФПК, але й інших залоз внутрішньої секреції (щитоподібної залози та наднирників).

В оцінці гормональної функції плаценти велике значення має проведення комплексної діагностики. Отримані показники концентрації гормонів у крові жінок протягом фізіологічного перебігу вагітності покладено в основу класифікації ступеня важкості ПД. При I ступені зниження рівня гормонів не перевищує два стандартних відхилення, при II – рівень гормонів нижче двох стандартних відхилень.

З урахуванням закономірностей розвитку адаптаційного процесу, від первинного підвищення функціональної активності до його виснаження у вагітних, авторами [33, 34] виділено чотири типи гормональних реакцій ФПК: нормальний тип, стан напруги, нестійкості і виснаження. З цією метою використовують найбільш інформативні показники, такі як концентрація ПЛ, Е2.

Прояв нестійкості гормональної функції системи мати-плацента-плід характеризується підвищенням рівня в крові одного чи двох гормонів і зниженням інших. При виснаженні ФПС концентрація ПЛ знижується більше, ніж на 20 %, Е2 – більше, ніж на 50 % [60, 89, 106, 213].

На думку авторів [24, 25] напруга, нестійкість і виснаження гормональної функції системи мати-плацента-плід є патологічними типами адаптації плода і свідчать про різні етапи розвитку ранніх доклінічних порушень його стану. Дослідження рівня гормонів у динаміці дозволяє вчасно діагностувати порушення системи мати-плацента-плід і вирішити питання про терміни, методи терапії і розродження.

В літературі є дані про вивчення активності ряду ферментів, факторів росту

для виявлення порушень стану мати-плацента-плід. Так, патологічний перебіг вагітності і СЗРП в кожному 4-му спостереженні супроводжуються істотними змінами активності термостабільної лужної фосфатази (ТЛФ), цистин-амінопептидази і ди-амін-оксидази [17, 96]. При задовільній функції плаценти активність ТЛФ складає менше 25 %, збільшення цього показника свідчить про важку недостатність плаценти і негативний прогноз для плода. При багаточисельних ускладненнях вагітності відбуваються значні зміни в системі мати-плацента-плід, які в наш час вимагають більш поглибленої сучасної діагностики.

1.3.2 Функціональні методи оцінки системи мати-плацента-плід при дистресі плода

Аntenатальна діагностика стану плода в наш час здійснюється за двома правилами: оцінка особливостей анатомічного розвитку плода і вивчення його функціонального стану. Для вирішення цих завдань застосовують комплекс методів функціональної діагностики стану системи мати-плацента-плід. В пренатальній діагностиці широко використовується КТГ і УЗД, також впроваджена в акушерську практику антенатальна доплерометрія (ДМ) для оцінки фето-плацентарного і матково-плацентарного кровоплину. Найбільш поширеним методом діагностики ПД є визначення біофізичного профілю плода (БПП), який включає комплексну оцінку фетометричних показників, даних КТГ (НТ – реактивний та ареактивний), STV-тест, ДР, рухової активності плода, тону су плода, об'єму амніотичної рідини, ступеня зрілості плаценти. При оцінці стану плода в антенатальному періоді мають значення методи рутинного моніторингу стану плода (гравідограма, проведення тесту рухів плода). Визначальними в оцінці стану плода є метод розширеного моніторингу стану плода, а саме ДМ кровоплину в судинах матки, в артеріях пуповини, середній мозковій артерії плода, венозній протоці.

На думку авторів [116, 117], визначення БПП відіграє провідну роль в оцінці його функціонального стану, оскільки найбільш точно відображає ступінь

ПД, порівняно з іншими методами діагностики.

При вивченні БПП у плодів з СЗРП відмічається зниження реактивності ЧСС, ДР плода та тонуусу плода [118, 119]. При УЗД плода при синдромі затримки росту матки (СЗРП) виявляються підвищення тонуусу матки (локальне чи тотальне), як прояв неспроможності росту та розтягнення міометрію, низька плацентація. При ДМ МППК реєструється зниження систоло-діастолічного відношення, індексу резистентності, пульсаційного індексу протягом III триместру вагітності у 93,4% вагітних жінок з ХГП та СЗРП [120, 121].

За спостереженнями дослідників [72, 194, 199, 212], при визначені БПП особливе значення має оцінка фетометричних показників. Однією з найбільш ранніх ознак порушення стану плода є зменшення темпів росту його грудної клітки і живота (обвід живота) більше, ніж на 40 %, а також зменшення темпів росту біпаріетального розміру голівки (БПР) більше, ніж на 30 % порівняно з розрахунковою величиною. Припинення росту БПР голівки плода свідчить про виражену ПД. При ранньому порушенні росту плода основною діагностичною ознакою при УЗД є пропорційне зменшення розмірів як голівки, так і живота (симетрична гіпотрофія). При пізній гіпотрофії плода, як правило, порушується ріст живота, а не голівки (асиметрична гіпотрофія). Підвищення співвідношення БПР/ОЖ понад одиницю свідчить про відставання розвитку плода. Діагностика такого типу гіпотрофії не становить труднощів вже при першому УЗД.

Одним з найважливіших елементів БПП є НСТ (вивчення реакції серцево-судинної системи плода у відповідь на його рухи і спонтанні скорочення матки). Тест вважається реактивним (нормальним), якщо протягом 30-ти хвилин спостереження реєструвалося не менше 3-х акцелерацій. Згідно рекомендацій МОЗ України: реактивний тест відповідає наступним критеріям – поява ≥ 2 акцелерацій з амплітудою ≥ 15 уд. хв., що тривають 15 сек. < 40 хв. тестування, базальний ритм 110-160 ударів на хвилину, варіабельність ритму 6-25 уд. хв. Слід зауважити, що цей критерій можна застосовувати для доношених та майже доношених плодів. У плодів менше 32 тижнів гестаційного віку, очікується, що

почастішання пульсу збільшиться на 10 ударів на хвилину впродовж щонайменше 10 секунд. При відсутності змін ЧСС у відповідь на рухи плода НТ слід розцінювати як ареактивний ((згідно рекомендацій клінічного протоколу МОЗ України № 900 – це результат запису серцебиття плода (КТГ)), який не відповідає критеріям реактивного НСТ (поділяється на сумнівний і патологічний). Його слід використовувати у жінок, які мають фактори ризику несприятливих перинатальних наслідків, та в антенатальному періоді, коли матка не напружена, тобто плід не піддається «стресу» маткових скорочень. Рекомендовано, якщо після 20 хвилин запису НСТ залишається ареактивним, то запис слід продовжити ще на 20 хвилин з розрахунку на середній період сну, коли рухи плода, а, отже, і відхилення ЧСС скорочуються [76].

Прогностична цінність негативного результату тесту становить 99 % впродовж одного тижня після тестування. Це означає, що після отримання реактивного НСТ, в 99 % випадків плід почуватиметься добре протягом наступного тижня при відсутності появи нових факторів ризику або прогресування існуючих патологічних станів [146, 147, 151].

Якщо у плода не спостерігаються достатні акцелерації після 40 хвилин тестування, потрібно прийняти рішення про проведення УЗД з метою оцінки об'єму навколоплідних вод, БПП та біометрії плода (відповідність розмірів плода даному терміну гестації).

Зниження частоти генералізованих рухів плода по мірі розвитку вагітності пояснюється зменшенням об'єму амніотичної рідини, збільшенням розмірів плода, зміною функціонального стану його ЦНС, а також дегенеративними змінами в плаценті, які спостерігаються в більш пізні терміни вагітності [152, 159, 163, 169].

За даними авторів [123], при ПД та СЗРП відмічається зменшення кількості рухів плода (менше 3-5) за 30 хвилин, зниження або збільшення кількості рухів більше, ніж на 50 % або раптове повне зникнення рухів плода. Встановлено, що зменшення генералізованих рухів плода у більшості випадків

може розглядатися як симптом порушення його стану, зумовленого гіпоксією. Відсутність або значне зниження рухової активності плода є загрозовою ознакою, особливо при ХПД [123].

Специфічною формою активності плода є його дихальні рухи. Ритмічність ДР вперше виявляється близько 24-го тижня вагітності, в останні 10 тижнів вагітності стає вираженою. На думку дослідників [35, 65, 199], дихальні рухи плода вважаються постійними, якщо вони спостерігаються не раніше, ніж через 6 с. При загрозовому стані плода дихальні рухи відсутні, або реєструється епізод постійних ДР тривалістю менше 30 с. протягом 30 хв. Припинення ДР плода під час пологів є нормою. Прогностично несприятливим по відношенню до виникнення гіпоксичних уражень ЦНС у новонароджених слід розцінювати появу навіть поодиноких ДР плода у роділлі в 2-му періоді пологів. Регулярна виражена дихальна активність плода як в першому, так і в другому періодах пологів, як правило, являє велику небезпеку для дитини, викликаючи у нього аспіраційний синдром.

При визначенні БПП враховують тонус плода. При ДП кінцівки і тулуб плода частково або повністю розігнуті, кисті розкриті; після здійснення рухів плід не повертається до стану флексії [93]. Важливою ознакою БПП є також ступінь зрілості плаценти. Тривогу повинна викликати наявність зрілої плаценти при вагітності строком 30 тижнів, що вказує на передчасне її старіння і високий ризик для плода. Зменшення товщини плаценти (до 3 см) або потовщення (понад 5 см) свідчить про ПД. На думку авторів [24, 25], Ехо-КГ ознаками ПД є зміни розмірів плаценти і поява патологічних включень (кальциноз, кісти), що спричиняють гіпоксію плода. Виражене зменшення об'єму навколоплодових вод при ХГП є однією з ознак, які свідчать про погіршення стану плода. При зменшенні об'єму амніотичної рідини спостерігається статистично достовірне збільшення частоти СЗРП [123].

Визначення БПП надає достатньо об'єктивне уявлення про реактивність плода і його резервні можливості, стан його гомеостазу, запобігає розвитку

ускладнень.

Основними показниками стану плода є його серцева діяльність і рухова активність. Точний, надійний і об'єктивний метод оцінки серцевої діяльності плода – КТГ, в основі якого лежить принцип Допплера. Як прогностичний метод в оцінці стану плода цей метод має значення, починаючи з 30 тижнів. Застосування цього методу в оцінці серцевої діяльності плода дозволяє реєструвати зміни інтервалів між окремими циклами серцевої діяльності плода. Ці зміни перетворюються в миттєву частоту серцевих скорочень і відображаються у графічному вигляді та у вигляді звукового сигналу, одночасно реєструються рухи плода і скорочення матки. Аналізуючи кардіограми, можна судити про реактивність плода, тобто зміни його серцевої діяльності у відповідь на дію різних факторів (його спонтанних рухів – НТ; різні зовнішні подразники, а саме лікарські препарати, фізичне навантаження, термічне подразнення шкіри живота вагітної або інші впливи – стресовий тест). НТ (НСТ) в теперішній час є одним з основних методів функціональної діагностики в перинатології. В його основі лежить міокардіальний (моторно-руховий) рефлекс. Цей рефлекс являє собою реакцію ССС плода у відповідь на його спонтанні рухи. Його сутність заключається в появі акцелерації серцебиття плода при підвищенні його рухової активності, що характеризує його нормальний стан (реактивний тест). На думку дослідників [76, 89, 131], відсутність прискорення серцебиття плода (нереактивний НСТ) свідчить або про наявність ДП, або є наслідком перебування плода в момент дослідження в стані спокою, (сну) [76, 89, 131].

При оцінці БПП за Vintzileos, оцінка тесту в 9-12 балів – свідчить про задовільний стан плода, в 7-8 балів – сумнівний тест, в 6 балів і нижче – патологічний стан (вирішити питання про термінове розродження). БПП у вагітних високого ризику має високу прогностичну цінність негативного результату (близько 82 %). Патологічний БПП на фоні нормальних показників ДМ зустрічається рідко. Коли на фоні патологічного кровоплину БПП стає патологічним – це достовірне підґрунтя для прийняття рішення про дострокове

розродження [35, 65].

Оцінка об'єму амніотичної рідини – це напівкількісний метод визначення індексу амніотичної рідини (IAP) та визначення максимальної вертикальної кишені (МВК), який допомагає встановити стан середовища внутрішньоутробного плода. МВК в 2-8 см вважається нормою, менше 2 см – олігогідрамніоном, більше 8 см – полігідрамніоном, вказують на порушення.

Існує STV – тест для підвищення точності оцінки стану плода за рахунок розрахунку його показників автоматизованими системами. Це показник Short-term Variability або „коротка варіабельність” – різниця між середнім пульсовим інтервалом, що зареєстрований протягом попереднього та наступного проміжків, рівного 1/16 хвилини. В нормі цей показник коливається між 5 та 10 мс.

Вимогами до сучасної КТГ є включення даного показника, який корелює з рН крові плода та відображає залежність між тривалістю епізодів низької варіабельності ритму і кислотно-лужного стану організму плода. Розшифровка STV (мс) > 4,0 свідчить про відсутність ознак ацидемії плода, 4,0-3,5 – про ацидемію, порушення кровотоку, функціональні зміни в плаценті, 3,49-3,0 – ацидоз, органічні зміни в плаценті, 2,99-2,5 – про виражений ацидоз, < 2,5 – є загроза антенатальної загибелі плода [161, 186].

НТ не можна вважати надійним методом діагностики ДП. Він дозволяє провести тільки первинну оцінку серцевої діяльності плода і виділити вагітних з високим перинатальним ризиком, які потребують подальшого комплексного обстеження з використанням більш інформативних методів [210, 211].

Аналіз КТГ включає аналіз базального ритму, його варіабельності, повільні коливання ЧСС: акцелерації і децелерації. Реакція плода, що страждає внутрішньоутробно, відрізняється від реакції здорового плода. Брадикардія часто є відповіддю на гостру гіпоксію, але в антенатальному періоді її причини частіше не гіпоксичного генезу. Виражена брадикардія спостерігається при тривалій компресії голівки плода в пологах [203, 206].

Тахікардія, також як і брадикардія, може мати як і гіпоксичний, так і

негіпоксичний генез. При справжній гіпоксії трахікардія завжди супроводжується іншими змінами параметрів кардіотокографічної кривої [246, 261].

Одним з основних параметрів КТГ- кривої є варіабельність базального ритму. При нормальному стані плода тривалість його серцевих циклів неоднакова. Нормальна варіабельність вважається при амплітуді осциляцій 6-25 уд/хв. По мірі дозрівання плода із збільшенням строку вагітності кількість і тривалість епізодів високої варіабельності, які відповідають активній поведінці плода, збільшується, а кількість і тривалість ділянок низької варіабельності – зменшується. Фізіологічне зниження варіабельності має місце в фазі спокою. Знижена варіабельність, монотонність ритму вказують на загрозований стан плода. Основними причинами патологічного зниження варіабельності є гіпоксія і гіперкапнія плода, як наслідок впливу на ланки регуляції серцевої діяльності [199].

Крім миттєвих коливань (осциляцій), при аналізі КТГ оцінюють повільні коливання ЧСС: акцелерації і децелерації. Звичайно тривалість акцелерацій складає не більше 2-х хв. Акцелерації тривалістю більше 2 хв. називають пролонгованими [204, 206].

Децелерації являють собою минуці епізоди уповільнення частоти серцебиття плода на 15 ударів/хв і більше, тривалістю 15 с. і більше. Децелерації можуть виникати в результаті дії несприятливих факторів на центральні структури плоду, а також бути рефлекторною відповіддю на подразнення барорецепторів. Децелерація, яка викликана центральними механізмами, характеризується повільним зменшенням ЧСС і повільним її відновленням. Розрізняють три основних типи децелерацій: ранні, пізні, варіабельні [200, 201].

Причина пізніх децелерацій полягає в порушенні МППК. Якщо на фоні слабких переймів розвиваються глибокі пізні децелерації, це свідчить про ДП. Пізні децелерації ніколи не реєструються при нормальному стані плода. Пізні децелерації тривають більше однієї хвилини, є вкрай несприятливою прогностичною ознакою.

За думкою авторів [72, 194], достовірність інтранатальної КТГ в діагностиці ДП значно зростає при одночасному знаходженні децелерацій і зниженої варіабельності базального ритму. Автори вважають, що доцільно використовувати комп'ютерний аналіз. При реєстрації глибоких пізніх або варіабельних децелерацій у 3-му триместрі вагітності у 12 % пацієток швидко настає внутрішньоутробна загибель плода, а у 40 % виявляється прогресуючий ДП, у зв'язку з чим виконували швидке розродження шляхом операції кесарського розтину (КР).

На думку дослідників [204, 213], окрім випадків ХГП, децелерації можуть реєструватися при патології пуповини. До діагностичних критеріїв патології пуповини відносить появу децелерацій з амплітудою вище 20 уд. При наявності W-подібних варіабельних децелерацій в антенатальному періоді вірогідність обвиття пуповиною в 12 разів вища, ніж при виявленні тільки V-подібних варіабельних децелерацій. Найбільш точним критерієм патології пуповини є не наявність децелерацій, а хвилеподібний характер серцевого ритму з базальною частотою, яка важко визначається [189, 200].

У випадках з СЗРП плода несприятливими ознаками, які з'являються на КТГ незадовго до антенатальної загибелі, є тривалі виражені децелерації на тлі зниженої варіабельності базального ритму [121, 123].

Автоматичний аналіз КТГ дозволяє оцінити такі параметри КТГ- кривої, які неможливо врахувати при візуальній інтерпретації. Авторами було розроблено спеціальне рівняння для визначення показника стану плода (ПСП). Значення ПСП менше 1,0 свідчить про відсутність хронічного порушення стану плода, від 1,01 до 2,0 – початкові появи внутрішньоутробного страждання, від 2,01 до 3,0 – виражені порушення стану плода, а значеннях більше 3,1 – критичний його стан. КТГ дозволяє оцінювати стан плода як під час вагітності, так і під час пологів, особливо у жінок групи високого ризику, дає можливість об'єктивно оцінити ступінь важкості його внутрішньоутробного страждання, а також компенсаторні можливості в умовах хронічної гіпоксії [175, 176].

На думку авторів [177, 178, 179], застосування комплексної діагностики та оцінка функціонального стану плода під час вагітності дозволяє визначити наявність і ступінь вираженості ознак плацентарної дисфункції, виявити порушення реактивності ССС плода, оцінити стан його регуляторних та захисно-приспосувальних механізмів.

Одним з основних методів діагностики СЗРП являється гравідограма, яка заснована на методі вимірювання висоти стояння дна матки (ВСДМ) з метою виявлення малої гестаційної ваги плода при одноплідній вагітності. Перевагою даного методу є те, що це безкоштовний, простий, неінвазивний метод, доступний на будь-якому рівні надання медичної допомоги. В нормі графік ВСДМ у вагітної проходить між 10-ою та 90-ою перцентилями паралельно перцентильним кривим. Якщо графік ВСДМ у вагітної починає відхилятися у бік 10-ї перцентилі, перетинає нижню криву 10-ї перцентилі або проходить нижче кривої 10-ї перцентилі (паралельно або відхиляючись від неї вниз), це свідчить про зниження темпів росту плода (малий для гестаційного віку плід або СЗРП). В цьому випадку слід, згідно наказу МОЗ України, провести УЗД з ретельною фетометрією та обов'язковою ДМ кровоплину в артерії пуповини. Якщо відставання розвитку плода підтверджено під час ультразвукової фетометрії, а показники ДМ в нормі, то йдеться про конституційно (генетично) малий плід. Це вірогідно, коли батьки малого зросту. Якщо відставання в рості плода підтверджено та дані ДМ свідчать про погіршення його стану, такий плід відстає в рості внаслідок внутрішньоутробного страждання та вважається плодом, який має ЗВУР [116, 117].

На думку авторів [118, 119, 120], існує простий метод оцінки рухової активності плода самою вагітною (тест рухів плода „10 рухів за 12 годин”). Вагітна підраховує рухи плода, починаючи з 26-ти тижнів вагітності щодня з 9:00 до 21:00 годин доби. В нормі за цей період вона має відчутти від 10 та більше рухів плода. Коли вагітна відчуває 10-й рух – відмічає годину та більше в цей день не підраховує рухи плода. Якщо впродовж 12 годин рахунок не дійшов до 10

рухів – слід звернутись до лікаря та пройти подальше антенатальне тестування.

ДМ кровотоку в судинах матки – це неінвазивний метод оцінки опору судин, які живлять плаценту. При нормальній вагітності спостерігається збільшення швидкості кровотоку та зменшення судинного опору, що віддзеркалює трансформування спіральних артерій. У випадку вагітності, ускладненої ГР, ДМ кровотоку в судинах матки демонструє підвищений судинний опір та збільшення діастолічного компоненту [121, 122, 123].

Дослідниками доведено, що ДМ кровотоку в судинах матки відіграє потенційну роль в прогнозуванні ризику розвитку ускладнень вагітності, пов'язаних з порушенням плацентації у групі вагітних високого перинатального ризику [116, 117]. Приблизно у 1 % вагітностей з високим ризиком спостерігаються аномальні дані ДМ кровотоку в судинах матки після 26 тижня вагітності. Вірогідність розвитку ГР чи СЗРП у таких вагітних збільшується в 4-8 разів. І, навпаки, нормальний індекс пульсації маткової артерії чи індекс опору свідчить про низьку вірогідність появи таких ускладнень вагітності (прогностична цінність негативного результату варіює між 80 та 99 %). У вагітних з ГР відбувається централізація МППК і підвищення судинної резистентності, які знаходяться в прямій залежності від тяжкості ГХ та ПЕ [24].

На думку дослідників [123, 124], ДМ кровоплину в пуповинній артерії є важливим інструментом для скринінгу у випадку патології вагітності. Вона необхідна для оцінки стану циркуляції у плодовій частині плаценти у вагітних з підозрою на ПД. Доплерометричну оцінку кровоплину в ПА плода слід проводити при підозрі на СЗРП, під час послідуєчого спостереження за станом плода з СЗРП внаслідок можливої ПД. В залежності від інших клінічних факторів, зменшений, відсутній, чи зворотній кінцево-діастолічний кровоплин в пуповинній артерії є показом до посиленого спостереження за станом плода або до розродження. Якщо останнє відкладається для покращання зрілості легенів плода із введенням матері глюкокортикоїдних гормонів, для плода із зворотнім кінцево-діастолічним кровоплином рекомендується інтенсивне спостереження до

моменту розродження. СЗРП – типовий прояв ПД, першою ознакою якої є реєстрація порушення МППК (у 74,2 % випадків), при залученні двох артерій – у 100 % випадків. Оцінка кровообігу в середній мозковій артерії плода і його аорті більш результативні в діагностиці ДП, ніж при аналогічній оцінці артерій пуповини. В тих випадках, коли мають місце ізольовані порушення плодово-плацентарного кровообігу при СЗРП – необхідно здійснювати пошук морфологічних змін в плаценті [24, 25, 26].

За даними науковців [119, 120], ДМ у випадку ДП виявляє критичні порушення кровообігу в артеріях пуповини і аорти плода та дозволяє прогнозувати виникнення ГР і ПД на основі виявлення патологічних змін в матковій артерії в 2-му триместрі вагітності, особливо на 21-26 тижнях вагітності.

Автори [123] свідчать про те, що в деяких випадках ПД не завжди супроводжується змінами МППК, тому важливе значення має комплексне застосування ехографії, КТГ та ДМ.

При доплерівському дослідженні у вагітних з ПЕ виявлені зміни показників гемодинаміки в грудному відділі аорти. Автори радять з метою покращення мікрогемодинаміки, збільшення біодоступності та продукції NO, створення антикоагуляційного та антитромботичного ефектів використовувати для лікування даних пацієнтів глутаргін та фраксипарин [78, 82, 88, 89].

При дослідженні змін в фетоплацентарному кровообігу при гострій та ХГП виявлено, що при ХГ відбувається структурна перебудова в термінальних ворсинках плаценти (адаптація в умовах гіпоксії). При тривалій ГП розвиваються виражені структурні зміни в серцево-судинній та дихальній системах плода. У новонароджених, які перенесли важку хронічну гіпоксію, відмічалось значне зниження активності симпатoadреналової системи, виснаження адаптаційного потенціалу. При соматичних та інфекційних хворобах у жінок відмічається синдром кисневого голодування, як причина гіпоксії, в пологах розвиваються аномалії пологової діяльності (АПД) – вторинна слабкість, дискоординувана та

стрімка пологова діяльність. В новонароджених для адаптації організму активізується система гіпоталамус-гіпофіз-наднирники. При гіпоксії часто виявляли вади легень, масивний аспіраційний синдром, пневмопатії. Морфологічно в плаценті жінок, які перенесли гіпоксію плода виявляли збільшення площі міжворсинчатого простору, розширення капілярного русла; у новонароджених – постгіпоксичну кардіоміопатію (приглушення серцевих тонів) [68, 71].

При УЗД плода при СЗРМ виявляли підвищення тонуусу матки (локальне чи тотальне), як прояв неспроможності росту та розтягнення міометрію, низьку плацентацию. При доплерівському дослідженні реєстрували зниження систоло-діастолічного відношення, ІР, ІІ протягом ІІІ триместру вагітності у 93,4 % вагітних жінок з ХГП та гіпотрофією плода. У вагітних з АГ відмічалась парадоксальна реакція на подразнення (зменшення діаметру на 9 % та збільшення швидкості кровотоку плечової артерії в 2 рази) [136, 143, 146, 147, 151].

На ЕКГ у дітей, народжених в стані гіпоксії, реєстрували зниження сегменту ST на 1,5 мм та більше нижче ізолінії в V₁, V₂, V₃, зміна комплексу QRS, деформація зубців R і S. Також, було характерне порушення періоду постнатальної адаптації, рекомендовано спостереження в умовах стаціонару. У новонароджених, які перенесли важку хронічну гіпоксію відмічалось значне зниження активності симпато-адреналової системи, виснаження адаптаційного потенціалу.

На думку авторів [189, 190], в терміні гестації менше 33-34 тижні і погіршенні показників БПП з метою попередження даної патології рекомендовано проводити спостереження за вагітною та плодом в умовах стаціонару.

Стосовно підходів до сучасних методів лікування ДП при ГР, то автори базують свої рекомендації на дії медикаментів на патогенетичні ланки ГР. Лікування ДП у вагітних ґрунтувалось на усуненні негативних чинників впливу

на вагітну (при загрозі передчасних пологів – ліжковий режим, повноцінний сон, седативна, спазмолітична терапія, направлена на зменшення нервово-психічного напруження, усунення гіпертонусу матки; при гестаційній анемії – нормалізацію рівня насиченості крові залізом, вітамінами, раціональне харчування, прогулянки на свіжому повітрі; при ПЕ – створення лікувально-охоронного режиму, вживання кальцію, низьких доз аспірину чи курантилу, призначення ніфедипіну, гіпотіазиду, Магне В6, нефрофіту, есенціале, метіоніну, засобів, які покращують оксигенацію в організмі вагітної: актовегін, корвітин; донаторів NO: тівортіну. Препарати актовегін та солкосеріл стимулюють аеробний гліколіз і окислювальне фосфорилування, синтез АТФ; покращують транспорт глюкози (інсуліноподібна активність), мають антиоксидантну дію, покращують процеси відновлення та регенерації пошкоджених тканин, мають активність, подібну до факторів росту; попереджають чи зменшують вторинні патологічні зміни в пошкоджених клітинах- цитопротекторна дія; стимулюють утворення колагену і ангиогенез; мають системну протиішемічну дію, усувають гіперфузію тканин, попереджають запальні реакції, розвиток синдрому ішемії-реперфузії, приймають участь в регуляції апоптозу [210, 211].

Для покращення матково-плацентарного і периферичного кровообігу застосовували Актовегін. Препарат сприяє процесам фізіологічної регенерації з утворенням нормальних клітинних популяцій з оптимальним метаболізмом. Препарат за рахунок доставки кисню до тканин, здійснює антигіпоксичну дію, активує обмін речовин, який сприяє видаленню недоокислених речовин та їх метаболітів.

Обґрунтуванням для включення в терапію ДП при ПЕ у вагітних препаратів Тівортін послужили дані про порушення транспортної, трофічної, ендокринної, метаболічної функцій плаценти при ПД і, як наслідок, розвиток патології плода та новонародженого [60]. При ПЦ та ДП порушуються процеси утворення енергії в плаценті та в організмі плода, її запаси різко знижуються, відбувається пригнічення аеробного та активація анаеробного гліколізу, внаслідок чого

накопичуються кислі продукти араеробного гліколізу (лактат, протони), проміжні продукти окислення жирних кислот, що активізують процеси перекисного окислення ліпідів, виявляють пошкоджуючу дію на клітинні мембрани. Оскільки тівортін (L-аргінін-аспартат) має антигіпоксичну, цитопротекторну, дезінтоксикаційну, антиоксидантну та мембраностабілізуючу дії, приймає участь в нейтралізації аміаку, стимулює виведення його з організму, збільшує дезінтоксикаційну функцію печінки, має гепатопротекторну дію, позитивно впливає на енергозабезпечення гепатоцитів та організму в цілому, його застосування є патогенетично направленим саме при пізніх гестозах. Також, препарат Тівортін знижує активацію і адгезію лімфоцитів, тромбоцитів до ендотелію судин, приймає участь в процесах фібринолізу, сприяє корекції кислотно-лужної рівноваги в організмі [77, 95].

При лікуванні вагітних з ГХ – лікувально-охоронний режим; рухові режими та комплекси ЛФК; лікувальне харчування; гіпотензивні препарати (метилдофа), седативна терапія, препарати, дія яких направлена на нормалізацію кровообігу; засоби профілактики ГР і порушень стану плода.

Враховуючи вплив препаратів на організм матері та плода, ми рекомендуємо для тривалого використання у вагітних з ГХ метилдофи (допегіт), клофеліну (клонідин, гемітон), апресину (гідралазин), ніфедіпіну (коринфар, адалат, кордафен) [213].

При ГХ у вагітних терапію слід призначати диференційовано, з урахуванням центрального кровообігу. При гіперкінетичному типі гемодинаміки лікування передбачає підвищення стійкості ЦНС до впливу негативних факторів і зменшення її функціональних розладів. Використовують, окрім седативних препаратів, ще і спазмолітики: препаратом вибору при явищах дієнцефального синдрому є піроксан [199, 200].

При нормокінетичному типі кровообігу лікування спрямовують на зменшення загального периферичного опору (ЗПО). Вагітні з таким типом гемодинаміки потребують тривалого призначення гіпотензивної терапії

допегітом, клофеліном, поєднуючи їх з апресином, коринфаром. При значному підвищенні АТ доцільно призначати седативні препарати. При гіпокінетичному типі гемодинаміки необхідно, окрім зниження ЗПО, нормалізувати хвилинний об'єм (ХО), покращувати органний кровоток і мікроциркуляцію. До терапії додають реополіглюкін в поєднанні з гепарином, курантил.

З метою корекції зрушень ферментної активності сироватки крові у вагітних жінок проводяться дослідження щодо пошуку найбільш ефективного лікування даної патології.

Гепатопротекторна дія препарату Есенціалє ґрунтується на інгібуванні процесів ПОЛ та ОМБ, які розглядаються, як головні патогенетичних процеси розвитку пошкодження печінки. EPL-субстанції власне самі володіють антиоксидантними властивостями, так як самі можуть залучатись в процеси перикисного окислення, покращують мембрани плацентарної тканини [48, 95].

Для профілактики ПД у жінок з груп підвищеного ризику додатково вводять цей препарат внутрішньовенно по 10 мл на добу протягом 3-4 тижнів у термінах вагітності до 12 тижнів, у 20-22 та 30-42 тижні.

Висновок: підсумовуючи вищенаведене, і до цього часу остаточно не з'ясовані механізми розвитку ендотеліальної дисфункції при ДП у вагітних з ГР та їх кореляція з показниками внутрішньоутробного стану плода, що зумовлює необхідність комплексного вивчення показників системи мати-плацента-плід. Дані дослідження дають можливість практичному лікарю провести завчасно прогнозування вказаного патологічного стану та своєчасне бережливе розродження, що дозволить знизити рівень перинатальної захворюваності та смертності.

Виходячи саме з цих позицій, ми і виконували дану роботу.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Матеріали дослідження

Для вирішення поставлених завдань проведено клініко-лабораторні, інструментальні та клініко-математичні та статистичні методи дослідження.

Надані в роботі клінічні дослідження були проведені протягом 2008-2012 р.р. на клінічній базі кафедри акушерства та гінекології №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (ректор університету – академік, член-кореспондент НАМН України, професор, д.мед.н. В.М. Мороз) та на базі відділень патології вагітності Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова та ВМКПБ № 2.

У відповідності до завдань дослідження роботу виконано в три етапи.

На першому етапі були відібрані вагітні жінки, з яких були сформовані 4 групи спостереження. У комплексне дослідження увійшли 120 вагітних жінок, віком від 16 до 41 років, середній вік складав $(22,59+4,23)$ роки. Обстежені були розділені на 4 групи по 30 чоловік в кожній.

- до 1-ої групи увійшли здорові вагітні,
- до 2-ої групи – вагітні з легкою ПЕ,
- до 3-ої групи – вагітні з ВПЕ,
- до 4-ої групи – вагітні з ГХ I-го ступеня.

Дослідження проводили на базі відділень патології вагітних обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова та ВМКПБ №2. З вагітними було проведено письмове анкетне опитування згідно зразка анкети, встановленого на кафедрі акушерства та гінекології №2. Було вивчено перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду у даних вагітних на основі медичної документації та стан новонароджених від даних вагітних.

У спеціально розробленій анкеті (Додаток А) враховували дані анамнезу,

результати об'єктивного огляду (обвід живота, висота стояння дна матки), дані гормональних досліджень, ІФА.

У вагітних усіх груп проведено забір крові з вени в кількості 5,0 мл натщесерце з попереднім 3-х добовим утриманням від прийому білкової їжі. Відцентрифуговані зразки плазми зберігали в епіндорфах при температурі 20°C на базі Вінницької обласної станції переливання крові. Дані зразки плазми вагітних були доправлені до Київської біохімічної лабораторії „Академічна клініка” (Свідоцтво про атестацію КЦ – 027/06 від 22.09.2006 року) та були досліджені рівні плацентарного лактогену, естріолу та методом ІФА був визначений рівень ГЦ на автоматичному аналізаторі IMMULITE 1000, який автоматично виконує хемілюмінесцентний імунологічний аналіз. Вивчали рівень гормонів (естрадіолу, ПГ) та стан ОМБ у вагітних всіх груп.

На другому етапі з метою оцінки особливостей прихоемоційного та ендокринного статусу вагітних виконане проспективне контрольоване когортне дослідження у 120 вагітних жінок. Жінки з декомпенсованими формами патологічних станів з дослідження були виключені. Оцінювали внутрішньоутробний стан плода за даними функціональних методів (БПП, КТГ).

На третьому етапі виконання дисертаційної роботи, провели оцінку ефективності методик лікування, запропонованих з метою зменшення гестаційних та перинатальних ускладнень у вагітних груп ризику по виникненню ГР. Профілактику та корекцію порушень проводили з врахуванням ендокринного та психоемоційного чинників. Аналіз отриманих даних та їх порівняння проводили між чотирма групами. Також, порівняли отримані показники між двома підгрупами вагітних 4 групи та їх зміну під впливом проведеного лікування. 1 підгрупу становили 15 вагітних – з ГР і ДП та 2 підгрупу становили 15 вагітних з ГР без ДП (таблиці в додатках Д.2, Д.3, Д.4, Д.7, Д.9, Д.11, Д.12, Д.14, Д.16, Д.17, Д.18, Д.19).

Розв'язання поставлених наукових завдань визначило зміст розділів дослідження.

2.2 Методи дослідження

2.2.1 Загальноклінічні методи дослідження

Клінічне обстеження полягало у проведенні ретельного суб'єктивного та об'єктивного обстеження вагітних жінок. Під час первинного огляду у кожної жінки з'ясовували скарги, уточнювали анамнез життя, соматичний, алергологічний та акушерсько-гінекологічний анамнез (кількість та особливість перебігу попередніх вагітностей, пологів, абортів, наявність гінекологічних захворювань та отримане з їх приводу лікування, наявність та тривалість безпліддя, особливість становлення менструальної функції), родинний анамнез і спадковість.

Усі пацієнтки були обстежені згідно наказу МОЗ України № 503 від 28.12.02 „Про удосконалення амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні”, відповідно з яким застосовували методи:

- вивчення анамнезу (при постановці на облік, в динаміці спостереження);
- об'єктивного обстеження (загальний огляд, визначення типу будови тіла, оцінка характеру розподілення підшкірно-жирової клітковини, стану шкіри, вимірювання маси тіла та зросту, вимірювання розмірів тазу, вимірювання обхвату живота та висоти стояння дна матки над лобком);
- обстеження молочних залоз, клінічного обстеження за органами та системами;
- вимірювання АТ, пульсу, температури;
- визначення групи крові та резус-фактору;
- оцінки акушерсько-гінекологічного статусу з урахуванням даних огляду зовнішніх статевих органів, огляду піхви у дзеркалах, бімануального дослідження;
- параклінічних досліджень: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, бактеріоскопічний аналіз виділень з піхви, кольпоцитологічне дослідження, обстеження крові на сифіліс, HBS-антиген, ВІЛ, скринінг-тест на альфа-

фетопротеїн, хоріонічний гонадотропін, естрадіол (16-18 тижнів), ПГ, RAPP-A, TORCH-інфекцію;

- ультразвукової фето- та плацентометрії на 9-11 тижнях, 16-21 тижнях, 32-36 тижнях вагітності;

- консультування вагітних суміжними фахівцями, медико-генетичне консультування.

Термін гестації визначався за даними, отриманими з анамнезу щодо дати першого дня останньої менструації та овуляції та за результатами першого гінекологічного огляду та УЗД в I триместрі. Подальше обстеження вагітних проводили на 16-19 тижнях, 20-24 тижнях, 30-34 тижнях, 36-40 тижнях.

Синдром ДП встановлювали на підставі скарг пацієнок на часті рухи плода, відчуття „гикання” у плода, монотонний ритм серцебиття плода на КТГ, серцебиття менше 110 та більше 170 уд. на хв, у поєднанні з УЗ-ознаками ДП (пієлоектазії, знижений тонус кишечника та сечового міхура), характеристика за розширеним біофізичним профілем менше 8 балів та наявністю меконіальнозabarвлених вод під час пологів при головному передлежанні плода.

Синдром загрози переривання вагітності та передчасних пологів (ПП) встановлювали на підставі скарг вагітних на болі внизу живота після виключення інших причин больових відчуттів (патологія сечовидільної системи, кишечника, хребта), у поєднанні із УЗ-ознаками загрози переривання вагітності (гіпертонус матки та наявність плідного яйця витягнутої форми), незначними кров'яними виділеннями із статевих шляхів без ознак відшарування хоріону.

ПЕ встановлювали на підставі скарг на набряки нижніх кінцівок, головний біль, відчуття „закладеності” в носовій порожнині, підвищення АТ вище 149/89 мм.рт.ст., наявність білка в сечі більше 0,033, після виключення терапевтом діагнозу ГХ.

Усі клінічні та лабораторні дослідження проводили згідно встановленим правилам, викладеним у „Міжнародних рекомендаціях до проведення медико-біологічних досліджень” Європейською комісією по контролю за проведенням

лабораторних та інших досліджень [100]. Усі жінки були інформовані про методи обстеження, ними була дана згода на дослідження та лікування.

Отримані дані фіксували в анкетах, копіях історій пологів та спеціально розроблених додатках.

Частота ДП за даними анамнезу, згідно анкеті, представлена в таблиці В.1 в додатку В.

Фактори, що впливають на частоту виникнення ДП представлено в таблиці В.2 в додатку В.

2.2.2 Клініко-психологічні методи дослідження

У сучасній психології поряд із загальнопринятими методами діагностики, які використовуються лише фахівцями, існують спеціальні методики, що набули поширення серед суміжних фахів [13]. Класичним методом психодіагностики вважають психологічне тестування, що дозволяє визначити як особистість у цілому, так і встановити її конкретні риси, здібності, потенціал.

В представленій роботі надається оцінка тривожності, як однієї з психологічних властивостей особистості жінок. Відповідні характеристики визначені в динаміці вагітності за допомогою методик визначення особистісної (ОТ) та реактивної (РТ) тривожності Ч.Д. Спілбергера.-Ю.Л. Ханіна (Шкала реактивної і ОТ Спілбергера-Ханіна) та тест Бека. Інтерпретацію зазначеного показника проводили за шкалою реактивної тривожності (РТ) та ОТ (ШРОТ). Методика дозволяє провести кількісний та якісний аналіз динаміки тривожності при зміні функціонального стану людини. Під час дослідження за зазначеною методикою, обстежуваним жінкам пропонували бланк „Шкали самооцінки ситуативної та ОТ” з інструкціями щодо його використання. Заповнений бланк розшифровували за допомогою “ Протоколу обробки шкали РТ і ОТ”.

Для оцінки РТ із суми запитань 3, 4, 6, 7, 9, 12, 13, 14, 17, 18 віднімали суму запитань 1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 16, 19, 20. До отриманої різниці додавали цифру 50. Підсумковий показник менше 30 балів вказував на наявність низького рівня стану тривожності; 30-45 балів – середнього; вище 45 – високого.

Аналогічно визначали рівень ОТ. Із суми питань 22, 23, 24, 25, 28, 29, 31, 32, 34, 35, 37, 38, 40 вираховували суму відповідей на питання 21, 26, 27, 30, 33, 36, 39. До отриманої різниці додавали цифру 35. Сумарна оцінка ОТ аналогічна такій РТ.

Ми застосовували для оцінки порушень психо-емоційної сфери у вагітних тест опитувальник депресивності Бека. Суму балів 42-63 – оцінювали, як максимально виражену депресію, що потребує консультації психіатра, 41-22 – субдепресивний стан, менш 21- відсутність депресії. Анкету тесту Бека дивись у додатку Д.

2.2.3 Лабораторні методи дослідження

Більшість лабораторних досліджень виконували за допомогою методу імуноферментного аналізу (ІФА).

Використання цього методу дозволяє з великою точністю і специфічністю визначати кількісні показники. ІФА застосовують для якісного і кількісного визначення різноманітних біологічно активних сполук, що обумовлено поєднанням унікальної специфічності імунохімічного аналізу з високою чутливістю детекції ферментативної мітки.

Принцип цього методу полягає у зв'язуванні ферменту через хімічні зв'язки з імунологічними компонентами, в результаті якого утворюються моно-, диполімерні сполуки антитіло-фермент або антиген-антитіло. При цьому комплекс, який утворився зберігає свої основні властивості: антиген-антитіло-імунохімічну специфічність, фермент-ензимну активність.

Дослідження проводили у лабораторії Академічної клініки м. Києва. Про порушення гормональної функції ФПК говорили при зменшенні вмісту тих чи інших гормонів понад 30 % від нормативних показників, характерних для терміну гестації, під час якого проводили дослідження. Визначали рівні ОМБ та гормонів естрадіолу та ПГ.

В своїй роботі ми застосовували оцінку концентрації гормонів, згідно

рекомендацій Савельєвої Г.М. Виділяють 4 типи гормональних реакцій стану системи мати-плацента-плід: нормальний тип, стан напруження, стан нестійкості (дисфункція) і виснаження. При нормальній функції системи мати-плацента-плід рівень ПЛ складає $M \pm 20\%$ М, естріолу – $M \pm 50\%$ М, де М – середнє арифметичне значення норми концентрації гормону для даного терміну гестації. При реакції напруження гормональної функції системи мати-плацента-плід (гормональна гіперфункція) відмічається підвищення вмісту гормону (хоча б одного): рівня ПЛ, порівняно з нормою більше, ніж на 20% М, естріолу – більше, ніж на 50% . Реакція нестійкості гормональної функції характеризується підвищенням рівня в крові одного (або двох) гормонів і зниженням інших або порушенням їх кореляції між рівнем плодових і плацентарних гормонів. При цьому відмічаються різнонаправлені зміни концентрації гормонів, що свідчать про дисфункцію плаценти. При виснаженні гормональної функції плаценти концентрація гормонів знижується, так ПЛ знижується більше, ніж на 20% М, естрадіолу – більше, ніж на 50% М.

В усіх дослідженнях вимірювання оптичної щільності проводили на імуноферментному фотометрі Multiskan EX Labsystems (Хельсинки, Фінляндія).

2.2.4 Апаратні методи дослідження стану фетоплацентарного комплексу (ФПК) (УЗД, КТГ, Допплерівське картування)

Визначення БПП проводили трансабдомінальним скануванням за допомогою ультразвукового сканера „ATL HDI- 4000” з датчиком 3,5 МГц фірми Philips.

Стан ФПК оцінювали на підставі комплексу методів, серед яких УЗД, ДМ матково-плацентарно-плодового кровоплину (МППК), визначення БПП (БПП), проведення непрямой кардіотокографії (КТГ), кількісного визначення гормональної функції плаценти та макроскопічної оцінки плаценти після народження (табл. 2.1).

УЗД проводили на апараті „Medisson” компанії Siemens (Японія) у терміни вагітності, встановлені наказом МОЗ України № 503, та додатково за наявності

потреби. В процесі дослідження у I триместрі вирішували наступні задачі: визначення топіки і контурів плідного яйця; підтвердження прогресуючої вагітності; визначення розташування хоріону, відповідність біометричних показників плода в гестаційному віці, наявність патології матки та придатків, вроджених вад розвитку у плода, істміко-цервікальну недостатність, ехографічні ознаки загрози переривання вагітності (локальне підвищення тонуусу міометрію і деформацію плідного яйця).

Таблиця 2.1 - Особливості показника БПП у вагітних проспективного дослідження

№ п/п	1 група (n=30)	2 група (n=30)	3 група (n=30)	4 група (n=30)
1.	23 (76,67%) \pm 7,85*	14 (46,67%) \pm 9,26*	10 (33,33%) \pm 8,75*	19 (63,33%) \pm 8,94*
2.	7 (23,33%) \pm 7,85*	16 (53,33%) \pm 9,26*	18 (60,0%) \pm 9,08*	8 (26,66%) \pm 8,21*
3.	0 \pm 1,84*	0 \pm 1,84*	2 (6,66%) \pm 4,62*	3 (10,0%) \pm 5,57*

Примітки:

1. 7-10 балів- нормальний БПП;
2. 5-6 балів- початкові ознаки порушення стану плода (ДП);
3. 3-4 бали- сумнівний стан плода (ДП).

Під час II триместру вагітності виконували ультразвукову фетометрію із визначенням біпаріетального розміру плода, обхвату його живота та довжини стегна. Ультразвукова плацентометрія та плацентографія в цей термін вагітності полягали у визначенні товщини та структури плаценти, ступеня її зрілості за P.Grannum et al. (1979) [99]. Одночасно здійснювали скринінгове обстеження органів плода та визначали об'єм навколоплідних вод, відповідність

біометричних показників плода в гестаційному віці (діагностика СЗРП і великого плода), положення і передлежання плода, вроджені вади розвитку плода, локалізацію, розміщення і структуру плаценти).

У III триместрі приділяли увагу вивченню показників функціонального стану плода, відповідності фетометричних та плацентометричних показників гестації. Наявність відставання окремих фетометричних показників більше, ніж на 2 тижні, розглядали як ознаку СЗРП. Виявлені під час УЗД феномени свідчили на користь ПД лише за умови їх поєднання з іншими ознаками патології. Як окремий симптом ПД оцінювали маловоддя.

При виявленні порушень розвитку плода, ускладнень вагітності, патологічної локалізації плаценти і аномалій розвитку плода, УЗД проводили в динаміці.

Фетометричні показники порівнювали з нормативними для даного терміну вагітності за допомогою номограм, розроблених Демідовим В.Н. і співавт. (1990). При виявленні невідповідності фетометричних показників виконували розширену фетометрію.

Оцінку БПП проводили на підставі оцінки даних фетометрії, антенатальної КТГ, результатів дослідження тонуусу, дихальної і рухової активності плода, ультразвукової плацентометрії, визначення об'єму амніотичної рідини.

Визначення серцевої діяльності плода (СДП) і дихальних рухів плода (ДРП) проводили за стандартними методиками. Рухи вважались постійними, якщо вони спостерігалися не рідше, ніж через 60 сек. Також визначали форму ДР. При нормальному стані плода виявляли один або більше епізодів ДРП тривалістю 60 сек та більше. При цьому ДРП мали нормальну форму, а їх частота складала 40-65 за 1 хв.

Рухову акривність плода (РАП) оцінювали на основі визначення кількості її епізодів і характеру рухів тулубом і кінцівками. Нормальним вважали наявність 3-х або більше епізодів ротаційних рухів тулубом одночасно з кінцівками (генералізовані рухи) за 30 хв. спостереження.

Тонус плода розцінювали як здатність в процесі рухів розгинати кінцівки/ і (або) хребет з наступним повним поверненням у вихідне положення згинання плода.

При оцінці ступеня зрілості плаценти, згідно класифікації Grannum P. et al. (1979), звертали увагу на відповідність її терміну гестації: 0 – при 20-30 тижн. вагітності, I – 30-32 тижн., II – в термін 34-36 тижн., III – з 38 до 40 тижнів вагітності. Враховували товщину та локалізацію плаценти, порівнявши з нормативними значеннями, відмічали зміни її структури (кістозні зміни – ехонегативні утворення різної величини), локальне розширення міжворсинкового простору, відкладення солей кальцію на ділянках міжворсинкового простору і в базальному шарі (включення підвищеної акустичної щільності).

Об'єм навколоплідних вод вважали нормальним, якщо середній діаметр „кишень” знаходився в межах 2-8 см. При вираженому маловодді наявність вільної „кишені” має розмір менше 1 см.

Показники БПП оцінювали протягом 30 хв. спостереження.

Доплерометрію МППК також проводили апаратом „Medisson” компанії Siemens (Японія) у терміни вагітності: 16-18 тижнів, 28-30 тижнів та 36-38 тижнів. Під час дослідження вагітним пропонували положення лежачи на лівому боці з метою профілактики синдрому стискання нижньої порожнистої вени. Визначали криву швидкостей кровоплину в судинах МППК (маткові та спіральні артерії, артерії пуповини, середня мозкова артерія плода).

Стан матково-плацентарної гемодинаміки оцінювали за показниками кривих швидкостей кровоплину у обох маткових артеріях в ділянці бічних стінок нижніх відділів тіла матки та спіральних артеріях в материнській частині плаценти близько до базальної мембрани.

Оцінювали плодово-плацентарний кровоплин за показниками кровоплину у проксимальних та дистальних відділах артерій пуповини. З метою підвищення чутливості методу, дослідження проводили в обох артеріях пуповини та орієнтувалися на гірші показники.

Плодову гемодинаміку оцінювали за даними кривих швидкостей кровоплину у СМА плода, яка має найбільший діаметр, чіткий анатомічний орієнтир розміщення та виразну модуляцію сигналів.

Для якісного аналізу стану кровоплину обчислювали індекси судинного опору: систоло-діастолічне співвідношення (С/Д); індекс резистентності (ІР) та пульсаційний індекс (ІІ). Усі зазначені індекси відображають ступінь затухання пульсової хвилі під час її проходження через периферичне судинне русло і використовуються як показники, що характеризують периферичний судинний опір [120, 121, 123].

Отримані доплерометричні дані інтерпретували за класифікацією порушень МППК А.Н. Стрижакова та співавторів (1989) [183, 184, 185].

Класифікація порушення гемодинаміки плода А. Н. Стрижакова.

1-й ступінь - порушення плодово-плацентарного кровоплину не досягає критичних значень, стан гемодинаміки плода задовільний (порушення кровотоку тільки в артерії пуповини). СДО в грудної частини аорти - $5,52 \pm 0,14$, у внутрішній сонній артерії - $3,50 \pm 1,3$. Відбувається компенсаторне зниження індексу діастолічної функції обох шлуночків серця плода в 58,3% випадків, підвищення максимальної швидкості кровотоку через всі клапани серця - в 33,3%.

2-й ступінь – компенсований. Порушення гемодинаміки плода (порушення власне гемодинаміки плода компенсовані). Централізація кровообігу плода. Зниження максимальної швидкості кровотоку через всі клапани серця плоду в 50% випадків, для лівих відділів - у меншій мірі. Подальше зниження показника діастолічної функції шлуночків (Е/А). Зберігається превалювання правих відділів серця плода. Патологічний спектр кровотоку в аорті та / або у внутрішній сонній артерії плода. В аорті - порушення кровообігу по типу порушень в артерії пуповини. У внутрішній сонній артерії реєструється підвищення рівня діастолічного кровоплину - зниження опору мікрovasкулярного русла півкуль ГМ плода. У 100% випадків порушення кровообігу в цих судинах вторинне по

відношенню до змін в артерії пуповини. Вторинність змін у внутрішній сонній артерії по відношенню до змін в аорті плода не встановлена. Первинна зміна кровообігу судин ГМ зустрічається значно рідше (неплацентарний тип гіпоксії плоду), 2-й ступінь нетривалий, швидко переходить в 3-й ступінь.

3-й ступінь - критичний стан гемодинаміки плода. Переважання у функціональному відношенні лівих відділів серця над правими - глибша перебудова внутрішньосерцевої гемодинаміки, пов'язана з централізацією кровообігу. Посилення гіпоксії плоду - зниження чрезнаклапанного кровотоку на 10,3% для клапанів лівих відділів і на 23,3% - для правих. Функціональна недостатність трикуспідального клапана в 66,7% випадків (потоки регургітації). Аорта - зниження діастолічного кровоплину до його відсутності (69,6%). Зниження резистентності внутрішньої сонної артерії в 57,1% випадків. Поєднання одночасного порушення в аорті і у внутрішній сонній артерії частіше, ніж при 2-у ступені порушення (14,3% і 42,3% відповідно).

При наявності ізольованих порушень кровоплину в маткових судинах констатували порушення кровоплину I-A ступеня. При ізольованих порушеннях в судинах пуповини – порушення кровоплину I-B ступеня. При поєднанні порушень кровоплину у маткових і пуповинних судинах без критичних змін констатували порушення МППК II ступеня. При наявності критичних порушень плодово-плацентарного кровоплину (відсутність або реверсний кровоток діастоли) із збереженням або порушенням матково-плацентарного кровоплину, мова йшла про III ступінь порушення.

Аntenатальну КТГ здійснювали за допомогою фетального біомонітора „Sonicaid” компанії Oxford medical (Великобританія) у терміні з 28 до 41 тижня вагітності в положенні вагітної на лівому боці. Реєстрація КТГ здійснювалась протягом 20 хв на стрічці, яка рухалася зі швидкістю 1 см/хв в один і той же час доби (від 10-ої до 12-тої години), через 2 години після їжі та перед застосуванням будь-яких медикаментозних препаратів („ДП при вагітності та під час пологів”: Наказ МОЗ України № 900 від 27 грудня 2006 року).

Оцінювали наступні параметри КТГ плода: серцевий ритм (базальна частота), його варіабельність, наявність акцелерацій та децелерацій. Також визначали зв'язок акцелерацій і децелерацій із підвищенням тонуусу матки. Визначали частоту, тип та виразність децелерацій. Інтерпретацію отриманих даних проводили з використанням шкали Fisher (додаток). Сумарна оцінка КТГ у 8-9 балів свідчила про задовільний стан плода. Тоді як КТГ, оцінені у 7 та менше балів, свідчили про ознаки дитресу плода (Fisher W.V.).

БПП – формалізована шкала біофізичної активності плода та факторів його життєдіяльності. Концепція діагностичної значущості БПП базується на гіпотезі щодо нервової регуляції біофізичної активності, неодночасного дозрівання центрів, які відповідають за її прояв, а також їх різної чутливості до гіпоксії. БПП проводили у терміни з 28 до 41 тижнів вагітності за методикою А. Vintzileos et al. Досліджували наступні біофізичні показники: частоту серцевих скорочень НТ, частоту ДР плода, рухову активність плода, ступінь зрілості плаценти та об'єм навколоплодової рідини (таблиці в додатках Е 9, Е 10, Е 11, Е 12).

У разі наявності реактивного нестресового тесту при КТГ та відсутності маловоддя при УЗД обмежувались коротким протоколом обстеження, констатували задовільний стан плоду. Встановлення ознак ДП під час КТГ дослідження або наявність СЗРП, обумовлювало проведення розгорнутої методики визначення БПП. Про його задовільний стан свідчила оцінка БПП у 9-12 балів. Сума балів 7-8 свідчила про сумнівний стан плода та високу вірогідність розвитку ДП (дослідження повторювали через 3-4 доби після відповідних лікувальних заходів). Загальна сума балів 6 та менше передбачала додаткове обстеження пацієнтки (визначення МППК), а у деяких випадках – розродження.

2.2.5 Морфометричне дослідження плаценти

Функціональний стан плаценти уточнювали після народження за допомогою макроскопічного огляду та морфометрії плаценти із визначенням її

маси та розмірів (діаметру, товщини), діаметру та довжини пупкового канатика, вирахуванням плацентарно-плодового коефіцієнту (ППК), який представляє собою співвідношення маси плаценти до маси плода.

Таблиця 2.2 - Показники плацентарної морфометрії у вагітних проспективного дослідження

№ п/п	1 група (n=30)	2 група (n=30)	3 група (n=30)	4 група (n=30)
Маса плаценти	450,03±0,05 г	555,05±0,05 г	578,04±0,08 г	625,02±0,4 г
Розміри плаценти (діаметр)	255,02±0,05 см	300,04 ±0,05 см	325,04±0,05 см	315,05±0,05 см
(товщина)	1,0±0,05 см	1,05±0,05 см	1,5 ±0,05 см	1,35±0,05 см
Діаметр та довжина пупкового канатика	D 1,7±0,05 см L 55,2±0,05 см	D 1,6±0,05 см L 56,7±0,05 см	D 1,72±0,05 см L 55,6±0,05 см	D 1,3±0,05 см L 58,2±0,05 см
ППК	0,124	0,13	0,14	0,15

Примітка: (p<0,05), D- діаметр, L- довжина.

В плацентах жінок, хворих на гіпертонічну хворобу I ст. визначались компенсаторно-приспосувальні зміни (проліферація термінальних судин), амніональні виростки з явищами метоплазії плацентарного амніону в 70,0 % випадків. На плодових оболонках виявлено інфільтративно-вогнищеву сегментоядерну лейкоцитарну та лімфоцитарну інфільтрацію в 25,0 % випадків, в плаценті – потовщення шару Ланганса, загальні інволютивно-дегенеративні та інволютивно-дистрофічні зміни в 35,0 % випадків. Тоді як в контрольній групі – ці зміни виявлялись лише в 25,0 % випадків. Отримані цифрові дані

опрацьовувались методом варіаційної статистики по Мінцеру О.П. (1999).

2.2.6 Характеристика використаних методик лікування та профілактики

Своєчасна, адекватна, патогенетично обґрунтована медикаментозна корекція порушень, встановлених під час вагітності, є оптимальною, на шляху зменшення частоти гестаційних, акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з ГР.

В роботі використаний диференційований лікувальний підхід до ДП, як одного з ранніх та найпоширеніших ускладнень у вагітних з ГР. З урахуванням даних літератури щодо патогенезу виникнення зазначеного ускладнення у жінок із обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом, розробка нами лікувальних методик опиралася, перш за все, на стан ендокринної та психоемоційної систем досліджуваних вагітних із використанням фолієвої кислоти, корвітину, актовегіну.

Запропоновані лікувальні методики були наступними.

Пацієнткам, які мали ГР, призначали системну терапію, яка включала антигіпертензивні препарати в поєднанні з актовегіном по 5,0 мл на 400,0 мл фіз. розчину внутрішньовенно крапельно 1 раз на добу, на курс по 10 ін'єкцій, в терміні вагітності з 22-24 тижнів вагітності. Актовегін - депротейнізований гемодериват із крові телят, що містить тільки фізіологічні речовини з молекулярною масою менше 5000 дальтонів.

Для препарату Актовегін властиві три основні ефекти: метаболічний, нейропротекторний та мікроциркуляторний. Інозитолфосфат-олігосахариди (ІФО), які входять до складу препарату Актовегін, відповідальні за покращення утилізації та поглинання кисню, а також за покращення енергетичного метаболізму та поглинання глюкози. Така дія потенційно може приносити користь після уражень або пошкоджень тканин та органів, зокрема ГМ, і знижувати утворення лактату.

Вагітним з ГХ I ступеню для профілактики гіпергомоцистеїнемії призначали

фолієву кислоту по 1 г на добу з 7-8 до 16 тижня вагітності безперервно та корвітин по 0,5 г внутрішньовенно крапельно на 100 мл фізрозчину з 8 до 16 тижня вагітності, на курс 10 інфузій. Фолієва кислота належить до вітамінів групи В і в організмі людини синтезується кишечною мікрофлорою. Як ендо-, так і екзогенна фолієва кислота (ФК) відновлюється до тетрагідрофолієвої кислоти – коферменту, який необхідний для багатьох процесів метаболізму. Фолієва кислота приймає участь у синтезі амін окислот, нуклеїнових кислот, піримідинів, пуринів, обміні холіну. У поєднанні з вітаміном В₁₂ (ціанокобаламіном) ФК стимулює процес кровотворення, частково еритропоез. Необхідна для нормального розвитку інших клітин крові, в тому числі утворення і дозрівання мегалобластів. Наслідком дефіциту ФК є гальмування переходу мегалобластичної в нормобластичну фазу кровотворення.

При вагітності ФК захищає організм від дії тератогенних факторів, зменшує кількість ГЦ в крові. Корвітин (Кверцетин), що входить до складу препарату, має властивості модулятора активності різних ферментів, що беруть участь у деградації фосфоліпідів (фосфоліпаз, фосфогеназ, циклооксигеназ), які впливають на вільнорадикальні процеси і відповідають за клітинний біосинтез NO, протеїназ. Інгібуюча дія кверцетину на мембранотропні ферменти і, насамперед, на 5-ліпоксигеназу позначається на гальмуванні синтезу лейкотрієнів LTC₄ і LTB₄. Поряд з цим кверцетин дозозалежно підвищує рівень NO в ендотеліальних клітинах, що пояснює його кардіопротекторну дію при ішемічному і реперфузійному ураженнях серця. Препарат має також антиоксидантні та імуномодулюючі властивості, знижує вироблення цитотоксичного супероксид-аніона, нормалізує активацію субпопуляційного складу лімфоцитів і знижує рівень їх активації. Гальмуючи продукцію прозапальних цитокінів ІЛ-1b, ІЛ-8, препарат впливає на зменшення зони некротизованого міокарда та посилення репаративних процесів. Захисний механізм дії препарату пов'язаний із запобіганням збільшення концентрації внутрішньоклітинного кальцію у тромбоцитах і активації агрегації, з

гальмуванням процесів тромбогенезу. Препарат відновлює регіональний кровообіг і мікроциркуляцію без помітних змін тонуусу судин, збільшуючи реактивність мікросудин. Корвітин[®] нормалізує церебральну гемодинаміку при ішемічних ураженнях, зменшує коефіцієнт асиметрії мозкового кровообігу при ішемічному інсульті.

Ефективність методики лікування оцінювали за скаргами пацієнток, загальноклінічними показниками, даними УЗД, оцінки змін гормонального статусу, рівня ГЦ та показників тривожності у динаміці. Отримані дані порівнювали з такими у вагітних жінок з ГР, які лікувались за традиційною схемою.

2.2.7 Методи статистичної обробки

Кількісні та якісні показники, що були отримані під час дослідження, обробляли на персональному комп'ютері Pentium 4, за допомогою пакету стандартних статистичних програм „Statistica 5.5” ліцензійний номер AXXR910A3 74605FA. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою стандартних методів із застосуванням пакету прикладних програм «MS Excel XP» та «Statistica SPSS 10.0 for Windows» (ліцензійний № 305147890). Оцінювали середнє значення, стандартні помилки, достовірність відмінностей. Для оцінки міжгрупової різниці застосовували параметричний t-критерій Ст'юдента, при визначенні зв'язків між показниками - кореляційний аналіз по Пірсону, при порівнянні частоти змін - критерій F Фішера. Ризик розвитку ДП у вагітних з ГР оцінювали за показником відношення шансів (ВШ) з розрахунком 95% довірчого інтервалу (CI - confidence interval). В програмі Statistica SPSS 10.0 for Windows методом множинного лінійного регресійного аналізу проводили визначення незалежних метаболічних предикторів формування ДП, а при використанні ROC-аналізу (Receiver Operator Characteristic) оцінювали ймовірність клінічних маніфестацій ДП в залежності від вмісту ГЦ в сироватці крові. Достовірною вважали різницю при $p < 0,05$.

За темою даного розділу написані такі статті:

1. Гайструк А.Н., Гайструк Н.А., Мазченко О.О., Мельник А.В. Роль психоемоційного зриву у виникненні плацентарної недостатності у вагітних з гіпертензивними розладами / А.Н.Гайструк, Н.А.Гайструк, О.О.Мазченко, А.В.Мельник // Biomedical Biosocial Antropology.- 2008.- № 11.- С. 150-153.
2. Гайструк Н.А., Мазченко О.О., Шевчук М.В. Сучасний погляд на патогенез розвитку плацентарної недостатності у вагітних з гіпертензивними розладами / Н.А.Гайструк, О.О.Мазченко, М.В.Шевчук // Медичний вісник.- 2008.- № 1.- С. 250-253.
3. Гайструк Н.А., Рудь В.О., Мазченко О.О. Профілактика перинатальних ускладнень гіпергомоцистеїнемії у вагітних з гіпертензивними розладами/ Н.А.Гайструк, В.О.Рудь, О.О.Мазченко // Здоровье женщины.- 2009.- № 3.- С. 50-54.

РОЗДІЛ 3

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК З ГІПЕРТЕНЗИВНИМИ РОЗЛАДАМИ ТА ДИСТРЕСОМ ПЛОДА

Для вивчення особливостей перебігу вагітності та пологів у жінок з ГР та ДП в анамнезі, проведене ретроспективне дослідження в архіві ВОКЛ імені М.І. Пирогова, а саме 180 індивідуальних карт та історій пологів пацієнток, які народжували в відділенні патології вагітності Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова в 2008-2010 р.р. Досліджені були розподілені на 3 групи. 1 групу (основну) склали 90 вагітних з ГР. 2 групу – 40 практично здорових жінок з ДП, 3 (контрольну) групу – 50 практично здорових жінок із фізіологічним перебігом вагітності.

Вік вагітних не розрізнявся і становив $(28,03 \pm 3,4)$ років серед жінок 1 групи, $(26,04 \pm 0,8)$ років в 2 групі та $(29,07 \pm 0,5)$ років у III групі ($p > 0,05$).

Частота ЕГП серед пацієнток 1 групи становила 87 випадків (96,9 %), що перебільшувало відповідний показник 2 групи 13 (32,5%) та III групи 9 (18,0 %).

В 1 групі частота захворювань ССС мала місце у 65 випадках (72,2 %), з них у 35 вагітних була гіпертонічна хвороба I-II ступеня (38,8 %), у 55 вагітних була нейроциркуляторна дистонія за гіпертонічним типом (61,1 %). Захворювання органів дихання (фарингіт та хронічний бронхіт) зустрічались у 14 жінок (15,5 %). Гастроентерологічна патологія була представлена захворюваннями шлунково-кишкового тракту 12 (13,3 %) та захворюваннями печінки та жовчовивідних шляхів 18 (20,0 %). Зазначені захворювання у вагітних 2 та 3 груп не були діагностовані в жодному випадку. Запальні захворювання сечовивідної системи мали місце в анамнезі 13 (14,4 %) пацієнток 1 групи та 2 пацієнтки 2 групи (5,0 %), що перевищувало зазначену патологію в 3 групі – 1 вагітна (2,0 %). Захворювання щитоподібної залози у вигляді гіперплазії I та II

ступенів було діагностовано у 8 пацієток (8,8 %) I групи, у 3 пацієток (7,5 %) 2 групи та 1 пацієтки (2,0 %) 3 групи. Нейроендокринні порушення проявлялись ожирінням I-III ступенів. Пацієтки 1 групи страждали на АО I-III ступенів в 20 випадках (22,2 %), тоді як жінкам 2 групи в 4 випадках (10,0 %), а 3 в 2 випадках (4,0 %) було притаманним АО виключно I-II ступенів. Наявність алергійних реакцій була встановлена у 1 пацієтки 1 групи (1,1 %), в 2, 3 групах алергійний анамнез не був обтяженим, залізодефіцитна анемія відмічалась у 9 вагітних 1 групи (10,0 %), 8 вагітних 2 групи (20,0 %), 5 вагітних 3 групи (10,0 %), розлади зору, в тому числі міопія високого ступеню відмічено у 13 вагітних 1 групи (14,4 %), у 2 вагітних 2 групи (5,0 %), у вагітних 3 групи проблем з зором не було (табл. Г.1, додаток Г).

При вивченні характеру становлення менструальної функції відмічено настання менархе в однаковому віці у всіх групах спостереження ретроспективного дослідження: $(14,2 \pm 1,4)$ років в 1 групі, $(14,7 \pm 0,5)$ років в 2, $(14,5 \pm 0,3)$ років в 3 групі відповідно. Жінок із пізнім менархе (після 15 років) не було в жодній з груп. За даними репродуктивного анамнезу у груп ретроспективного дослідження проблем з настанням вагітності не спостерігали. Пологи в анамнезі мали 50 вагітних (55,5 %) 1 групи, 15 (37,5 %) з 2 та 21 (42,0 %) досліджуваних 3 групи. Прегравідарний анамнез жінок 1 групи обтяжувався артіфіціальним у 15 випадках (16,6 %) та мимовільним – у 8 випадках (8,8 %) абортами. В 2 – відповідно: у 6 (15,0 %) та 5 (12,5 %) випадків. В 3 групі досліджуваних – штучний аборт склав 8 випадків (16,0 %), тоді як мимовільний – 3 (6,0 %) випадків відповідно.

Морфологічним субстратом ПД у вагітних 1 групи була несприятлива плацентажія (передчасне старіння плаценти – 2 випадки (6,66 %), передлежання плаценти – 2 випадки (6,66 %). Для 2 групи характерною була низька локалізація плаценти в 2 випадках (6,66 %), структурно незріла плацента – 1 (3,33 %). В 3 групі – передчасне старіння плаценти склало 2 випадки (6,66 %), ПД – 3 випадки відповідно (10,0 %). Компенсаторно-приспосувальні механізми ФПК в цих групах

полягали в розвитку гіперплазії плаценти та її кальцинозу, які були діагностовані під час УЗД. ДП становив найбільший процент в групі вагітних з ПЕ, причому частота розвитку ДП у вагітних збільшувалась з прогресуванням важкості ГР.

Гестаційна анемія розвивалась у вагітних 1 групи на 7,0, 17,0 та 13,0 % частіше, ніж у пацієток 2, 3 та 4 групи відповідно. На наш погляд, це може бути обумовлено більшим відсотком народження великої дитини в даній групі вагітних, в порівнянні з іншими групами пацієнтів.

Ранній токсикоз також був характернішим для пацієток 3 групи, ніж 1, 2, та 4, де, відповідно, частота його розвитку становила на 7,0, 3,0 та 8,0 % більше, на наш погляд це можна пояснити порушенням гестаційної адаптації у даної групи вагітних, що запускає каскад розвитку ГР в подальшому.

Сідничне передлежання плода в 3 групі становило (6,66 %), в 4 – (10,0%) випадків відповідно, в 1 – 3,33 %, а також зареєстровано косе та поперечне положення плода (по одному випадку відповідно (6,66 %), що не мало вірогідної різниці ($p>0,05$).

Проведений ретроспективний аналіз перебігу пологів показав, що відсоток інтрапартальних ускладнень у жінок з ГР та ДП достовірно перевищує такий в загальній популяції. Результати аналізу представлені в таблиці Г.4 (додаток Г).

У більшості досліджуваних жінок ретроспективного дослідження пологи були своєчасними: в 1 групі – 91,11 %, 43,33 % – 2 групі та 98,0 % – 3 групі відповідно ($p>0,05$).

Загальна тривалість термінових пологів через природні пологові шляхи в групах теж суттєво не відрізнялася і склала в 1 групі ($9,43\pm 0,1$) годин, в 2 групі – ($9,56\pm 0,3$) годин, в 3 групі – ($9,29\pm 0,5$) годин ($p>0,05$).

Питома вага передчасних пологів у жінок 1 групи ретроспективного дослідження перевищувала такий показник у 2 групі на 7,77 % та була вищою за загальнопопуляційні показники цього ускладнення. В 3 групі передчасних пологів не було.

Процес пологів у вагітних 1 групи ускладнювався передчасним розривом

плідного міхура (ПРПО) (допологовим, раннім) на 39,16 та 36,66 % частіше, ніж у жінок 2 та 3 груп.

В 1 групі АПД ускладнювали процес перебігу пологів на 16,11 та 27,11 % частіше, ніж у жінок 2 та 3 груп ретроспективного дослідження.

В 1 групі частота індукованих пологів становила $(15,55 \pm 0,05)$ %, що на 8,05% та 13,55 % вище, ніж у жінок 2 та 3 груп. Отримані дані можна пояснити тим, що методом вибору при розродженні пацієток 1 групи у разі поглиблення форми важкості ПЕ були пологи через природні пологові шляхи, і лише у разі відсутності самостійної спонтанної пологової діяльності при доношеній вагітності, перевага надавалась плановому абдомінальному розродженню.

У вагітних 1 групи ретроспективного дослідження ДП спостерігався на 39,55 % більше, ніж у 3 групі ($p < 0,05$). 2 група вагітних ретроспективного дослідження добиралась ціленаправлено з ДП. В 1 групі дана патологія супроводжувалась плацентарними порушеннями, тоді як 2 групі, де показник ДП у в пологах становив (52,5%), та 3 групі ДП був зумовлений обвиттям пуповини навкруг шийї плода та тимчасовим її притисненням, порушення МПК носили мінущий характер.

Передчасного відшарування нормально розташованої плаценти в усіх трьох групах зареєстровано не було.

Ручні втручання в пологах також частіше траплялись у жінок 1 групи та становили на 10,27 % та 13,77 % випадків більше, ніж у породіль 2 та 3 груп. Провідними показаннями до ручних втручань були щільне прикріплення плаценти та затримка частин посліду.

Оперативне розродження шляхом операції кесарського розтину (КР) в 1 групі перевищувало на 26,66 та 34,66 % частоту втручання серед пацієток 2 та 3 груп, де зазначений показник становив 10,0 % та 2,0 % відповідно, що відповідало загальнопопуляційним даним. Серед показань до планового кесарського розтину в 1 групі були: неспроможний рубець на матці – 15 випадків (16,66 %), сідничне передлежання – 3 випадки (3,33 %), вузький таз – 2 випадки

(2,22 %), проліковане безпліддя в анамнезі – 1 випадок (1,11 %), великий плід – 4 випадки (4,44 %). У структурі показань до екстренного КР перше місце належало акушерській патології: прогресуючий перебіг прееклампсії важкого ступеню при відсутності зрілості пологових шляхів – 8 випадків (8,88%), прогресуючий ДП – 4 випадки (4,44%).

Серед показань до планового кесарського розтину в 2 групі були: неспроможний рубець на матці – 2 випадки (6,66%), сідничне передлежання плода – 2 випадки (6,66%),

Серед показань до планового кесарського розтину в 3 групі були: сідничне передлежання плода – 1 випадок (3,33%),

Слід звернути увагу, що зі збільшенням загальної частоти оперативного розродження в 1 групі вагітних з ГР спостерігалось збільшення питомої ваги операцій екстренного кесарського розтину, що пояснюється збільшенням в цій групі частоти ускладнень, які виникали під час пологів, як з боку матері, так і з боку плоду.

Об'єм крововтрати, що перевищує фізіологічний – 0,5 % від маси тіла породіллі, у жінок 1 групи на 10,83 % перевищував такий показник 2 групи, тоді як в 1 групі – патологічної крововтрати не було. Отримані дані в 1 групі обумовлені рядом причин, пов'язаних з патологією III періоду пологів (дефектом посліду, щільним прикріпленням плаценти, проведенням операції КР).

Показник середньої тривалості перебування у стаціонарі жінок трьох груп становив відповідно (5,76), (4,30) та (4,06) ліжкоднів ($p > 0,05$).

Пологи в усіх трьох групах закінчились народженням живої дитини. Середня оцінка новонароджених за шкалою Аргаг склала в матерів 1 групи (6,94) балів на 1-й хвилині та (7,57) балів на 5-й хвилині. Новонароджені 2 групи на 1-й хвилині були оцінені за даною шкалою (8,57) балів та (9,64) балів на 5-й хвилині. Діти матерів 3 групи мали на 1 хвилині (8,73) балів та (9,87) балів на 5-й хвилині. Загальний бал новонароджених 1 групи, оцінених на 1-й хвилині життя в середньому в 7 балів, свідчить, на наш погляд, про порушення в них миттєвої

постнатальної адаптації. Середня вага новонароджених від жінок 1 групи становила $2765 \pm 0,2$ г та була достовірно нижчою від таких в 2 групі ($3568 \pm 0,3$) г та 3 групі ($3243 \pm 0,1$) г ($p < 0,05$).

Перинатальних втрат та вад розвитку серед новонароджених не було.

Отже, з огляду на отримані результати ретроспективного дослідження можна зробити висновок, що жінки з ГР мають виразний обтяжений соматичний та акушерсько-гінекологічний анамнез. Це, в свою чергу, створює несприятливий вихідний фон організму вагітної, що викликає надмірне напруження гестаційних механізмів та адаптаційних реакцій, даний факт призводить до порушень формування, розвитку та функціонування ФПК, і виникнення високого рівня ускладнень вагітності, пологів та перинатальної патології.

Отримані дані обумовили подальше ретельне вивчення особливостей гестаційної адаптації організму матері та функціонування ФПК у вагітних з ГР.

Через слабкість потуг в 1 групі було в 3 випадках (10,0%) накладено вакуум-екстрактор.

Серед показань до планового КР в 1 групі були: неспроможний рубець на матці – 1 випадок (3,30%), косе та поперечне передлежання – 2 випадки (6,66%), проліковане безпліддя в анамнезі – 1 випадок (3,33%).

Кесарського розтину у вагітних 2 групи не було.

Серед показань до планового КР в 3 групі були: неспроможний рубець на матці – 3 випадки (10,0 %), прогресування преєклампсії важкого ступеню при відсутності зрілості пологових шляхів – 3 випадки (10,0 %).

У вагітних з ГР зростала частка передчасних пологів з виконанням кесарського розтину, частіше зустрічались ускладнення пологів (передчасне вилиття навколоплідних вод, ДП, АПД, патологічна крововтрата) та післяпологового періоду (субінволюція матки, субфібрилітет, лохіометра). Поряд з цим збільшилась частка недоношених, достовірно зменшувалась вага новонароджених, частіше виникала легка асфіксія та асфіксія середнього ступеня важкості, зростала перинатальна захворюваність новонароджених. За умов

приєднання ПЕ вказані зміни носили більш масштабний характер, порівняно з такими при ГХ.

Отримані дані обумовили подальше ретельне вивчення особливостей гестаційної адаптації організму матері та функціонування ФПК у вагітних з ГР.

За темою даного розділу написані такі статті:

1. Гайструк Н.А., Мазченко О.О., Надєждін М.В., Черних М.О., Шевчук М.В. Профілактика та лікування ДП і ранніх судинних порушень у вагітних групи ризику виникнення ГР / Н.А.Гайструк, О.О.Мазченко, М.В.Надєждін, М.О.Черних, М.В.Шевчук // Биологическая терапия.- 2012.- № 2.- С.42-46.

2. Гайструк Н.А., Мазченко О.О. Надєждін М.В. Сучасні аспекти діагностики та терапії ДП і ранніх судинних порушень у вагітних / Н.А.Гайструк, О.О.Мазченко, М.В.Надєждін //Здоровье женщины.- 2012.- № 8 (74).- С.98-101.

4. Гайструк Н.А., Мазченко О.О. Разработка эффективной системы диагностики и профилактики ДПса плода путем изучения метаболических процессов у беременных с гипертензивными расстройствами и плацентарной недостаточностью.

5. An effective system of fetal distress diagnosis and prevention development by metabolic processes in pregnant women with hypertensive disorders and placental insufficiency investigation / Н.А.Гайструк, О.О.Мазченко // Journal of Education, Health and Sport.- 2016.- № 6 (6).- P. 155-176. Elssr 2391-8306.

6. Гайструк А.Н., Гайструк Н.А., Мазченко О.О., Рудь В.О. Фактори ризику перинатальної смертності для вагітних жінок з гіпертензивними розладами // Інтегративна антропологія.-2018.-№ 1. (31). – С.45-49.

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ВАГІТНИХ

4.1 Анкетний метод

Проаналізувавши дані анкет вагітних, які увійшли до проспективного дослідження, а саме: 120 вагітних, по 30 чоловік в кожній групі. 1 група- 30 вагітних здорових, 2 група- 30 вагітних з легкою прееклампсією, 3 група- 30 вагітних з важкою прееклампсією, 4 група – 30 вагітних з ГХ I ст., з'ясували, що в 1-й групі, (здорові вагітні) відсоток жінок, які палили до вагітності становив 3,33 %, продовжують палити під час вагітності до 10 цигарок на день – 6,66 %, пасивно палять – 10,0%, процент вагітних, які вживали алкоголь до вагітності становив – 3,33 %, тобто процент вагітних зі шкідливими звичками становив – 23,0 %.

В 2-й групі, (вагітні з легкою ПЕ) відсоток жінок, які палили до вагітності склав 10,0 %, продовжують палити до 10 цигарок на день – 6,66 %, під час вагітності пасивно палять – 10,0 % вагітних, процент вагітних, які вживали до вагітності алкогольні напої – 13,33 %, тобто процент вагітних зі шкідливими звичками становив 40,0 %.

В 3 групі (вагітні з ВПЕ) до вагітності палили 13,33 %, пасивно палять 30,0 %, вживали алкоголь до вагітності – 6,66 %. Отже, процент шкідливих звичок у вагітних даної групи склав 50,0 %.

В 4 групі (вагітні з ГХ I ступеню) до вагітності палили 6,66 % (від 10 до 20 цигарок на день), пасивно палять 30,0 %, вживали алкоголь до вагітності – 10,0 %. Отже, процент шкідливих звичок у вагітних даної групи склав 46,6 %.

Для порівняння, проаналізувавши дані анкет 120 вагітних, які увійшли в наше дослідження, подано наступну таблицю супутньої патології вагітних 1

групи (здорові вагітні), 2 групи (вагітні з легкою ПЕ), 3 групи (вагітні важкою ПЕ), 4 групи (вагітні з ГХ I ст.). В кожній групі було по 30 жінок, загалом 120 вагітних.

З огляду на вище зазначене, можна зробити висновок, що дані про супутню патологію у вагітних, що увійшли в наше дослідження стосовно АО значно відрізняються від попередніх 3-х груп ретроспективного дослідження (відсоток вагітних з ожирінням зріс суттєво).

Гінекологічні захворювання в групах дослідження розподілились наступним чином. Стосовно 4-х груп вагітних, що увійшли в дослідження, з'ясували, що серед гінекологічної патології у вагітних 1 групи запальні захворювання піхви та хронічні запальні захворювання органів малого тазу переважали, ніж в 3 групі та 4 групах; патологічні зміни шийки матки у вигляді порушень епітелізації та дисплазії легкого ступеню переважали в 2 та в 3 групах. Захворювання на фіброміому матки констатовано лише в жінок 4 групи, СПКЯ (синдром полікістозних яєчників) – в 1 групі, безпліддя з однаковою частотою зустрічались в 1, 2 та 3 групах, вдвічі менша частота в 4 групі; порушення менструального циклу – (АМК) – переважало в 2 групі. Аномалії розвитку матки відмічені з однаковою частотою у 2 та 3 групах. Гіперпластичні поцеси ендометрія реєстрували у жінок 3 групи.

В групі здорових вагітних до вагітності спостерігалась наступна соматична патологія: апендицит – 10,0 %, анемія – 30,0 %, інфекції сечостатевого шляху – 10,0 %, головні болі – 10,0 %, жовтяниця – 10,0 %, захворювання щитоподібної залози – 30,0 %, захворювання жовчного міхура – 5,0 %, розлади зору – 10,0 %, в тому числі міопія середнього ступеню – 5,0 %, захворювання серцево-судинної системи (ССС) – 10,0 %, перехворіли на вітряну віспу – 15,0 % вагітних, на герпесвірусну інфекцію – 3,33 %. Процент вагітних з медикаментозною алергією – 3,33 %.

Процент вагітних, батьки яких хворіють на гіпертонічну хворобу становив – 35,0 %.

У однієї пацієнтки була генетична патологія – атрезія лівого вушного проходу – 3,33 %.

Серед акушерсько-гінекологічної патології у вагітних 1 групи в анамнезі були перенесені: аднексит – 10,0 %, кандидоз – 30,0 %, цитомегаловірусна інфекція – 3,33 %, СПКЯ – 3,33 %, первинне безпліддя – 3,33 %, дисменорея – 3,33 %, альгодисменорея – 3,33 %, ерозія шийки матки – 6,66 %, токсоплазмоз – 3,3 %, двурога сідловидна матка – 3,33 %, самовільний викидень – 6,66 %, замерла вагітність – 10,0 %, пізній викидень – 3,33%, ПП – 10%.

Штучний аборт склав – 3,33 %. Перенесені операції: правобічний фімбріолізис – 3,33 %, КР – 3,33 %.

В даній групі процент вагітних, що працювали на комп'ютері – 30,0 %, відмітили наявність нервово-психічного напруження – 30,0 %, стресу – 30,0 %, наявність шкідливих факторів на виробництві – 20,0 %.

В 2 групі до вагітності відмічена така соматична патологія, як: апендицит – 10,0 %, анемія – 20,0 %, жовтяниця – 10,0 %, головні болі – 10,0 %, захворювання щитоподібної залози – 3,33 %, захворювання жовчного міхура – 3,33 %, інфекції сечостатевої системи – 10,0 %, гепатит – 3,33 %, мед.алергія – 3,33 %, вітряна віспа – 3,33 %, герпесвірусна інфекція – 3,33 %, розлади зору, в тому числі міопія високого ступеня – 10,0 %, захворювання ССС (задишка) – 10,0 %.

Процент вагітних, батьки яких хворіють на ГХ становив 33,3 %.

Вагітних з генетичною патологією не було. Стосовно груп проспективного дослідження, то менархе в 1 групі настало в період $(13,05 \pm 0,4)$ років, в 2 групі – $(14,08 \pm 0,3)$ років, в 3 – $(14,8 \pm 1,3)$ років, в 4 – $(13,45 \pm 0,8)$ років ($p > 0,05$). Регулярний менструальний цикл встановився одразу у переважної кількості жінок всіх груп: у 87 пацієток (96,6%) 1 групи, 36 (90,0%) 2 групи та 42 (84,0%) 3 групи ретроспективного дослідження та 18 (90,0%) жінок 1 групи, 15 (75,0%) жінок 2 групи, 11 (55,0%) – 3 групи та 16 (80,0%) вагітних 4 групи проспективного дослідження. Встановлення циклу у решти досліджуваних відбулось протягом 3-12 місяців. Середня тривалість менструального циклу та

тривалість менструацій в жінок з нормальним менструальним циклом в групах майже не розрізнялись і відповідали показникам норми (по 3-5 днів, через 28-31 день, регулярні, безболісні, з незначною крововтратою).

Серед акушерсько-гінекологічної патології у вагітних 2 групи в анамнезі були перенесені: аднексит – 6,66 %, дисплазія шийки матки – 6,66 %, ерозія шийки матки – 10,0 %, позаматкова трубна вагітність – 3,33 %, дисменорея – 5,0%, альгодисменорея – 15,0 %, гіперменорея – 5,0 %, стрімкі пологи – 3,33 %, самовільний викидень – 3,33 %, завмерла вагітність – 10,0 %, ПП – 3,33 %, кровотеча в I половині вагітності (загроза пізнього викидня) – 3,33 %.

Штучний аборт склав 10,0 %. Перенесені операції: видалення правої маткової труби – 3,33 %.

В даній групі не було вагітних, які працювали з комп'ютером, але відмітили у себе наявність нервово-психічного напруження – 3,33 % вагітних, стресу – 3,33 %, наявність шкідливих факторів на виробництві – 10,0 %, поганих житлово-побутових умов вдома та екології місця проживання – 3,33 %.

В 3-й групі, (вагітні з ВПЕ) до вагітності відмічена така соматична патологія, як: апендицит – 10,0 %, анемія – 20,0 %, жовтяниця – 10,0%, головні болі – 10,0 %, захворювання щитовидної залози (гіпотиреоз) – 30,0%, захворювання жовчного міхура – 3,33%, інфекції сечостатевої системи – 3,33%, гепатит – 3,33%, панкреатит – 3,33%, вітряна віспа – 16,33 %, герпесвірусна інфекція – 3,33 %, ГРВЗ – 20,0 %, червінка – 10,0 %, гіпертонічна хвороба – 10,0 %, паротит – 3,33%, пневмонія – 3,33%, цистит – 3,33%, розлади зору, в тому числі міопія високого ступеня – 10,0%, захворювання ССС (задишка, НЦД по гіпертонічному типу) – 10,0 %.

Процент вагітних, батьки яких хворіють на ГХ становив 5,0 %.

В однієї пацієнтки даної групи була генетична патологія: полідактилія – 5,0 %.

Серед акушерсько-гінекологічної патології в анамнезі були: кандидоз – 10,0 %, ПОМЦ (нерегулярні місячні) – 3,33%, ерозія шийки матки – 20,0 %,

вторинне безпліддя – 6,66 %, вогнищевий аденоматоз – 3,33 %, залозистий поліп ендометрію – 3,33%, гіперплазія ендометрію – 3,33 %, слабкість пологової діяльності – 10,0 %, кровотеча в II половині вагітності (передлежання плаценти) – 3,33 %.

Штучний аборт склав 10,0 %. Перенесені операції: КР – 20,0 %.

В даній групі процент вагітних, що працювали на комп'ютері – 30,0 %, відмітили наявність нервово-психічного напруження – 30,0 %, стресу – 16,33 %, наявність шкідливих факторів на виробництві – 25,0 %, контакт з чоловіком, який хворіє на туберкульоз – 3,33 %.

В 4-й групі (вагітні з ГХ I ст.) до вагітності відмічена така соматична патологія, як: апендицит – 10, 0%, анемія – 30,0 %, захворювання щитовидної залози (гіпотиреоз) – 3,33 %, інфекції сечостатевої системи – 10,0 %, вітряна віспа – 40,0 %, ГРВЗ – 30,0 %, гіпертонічна хвороба – 100,0 %, паротит – 3,33 %, ПДевмонія – 3,33 %, ангіна – 3,33 %, ревматизм – 3,33%, панкреатит – 3,33 %, бронхіт – 20,0 %, кір – 30,0 %, захворювання серцево-судинної системи (задишка, НЦД по гіпертонічному типу) – 10,0 %, пролапс мітрального клапану – 3,33 %, АО– 65,0 %, неврит слухового нерва – 3,33 %.

Процент вагітних, батьки яких хворіють на ГХ становив 50,0 %.

В однієї пацієнтки була відмічена генетична патологія – вроджена вада нирок (гіпоплазія правої нирки) – 3,33 %.

Серед акушерсько-гінекологічної патології в анамнезі були: кандидоз – 10,0 %, ПОМЦ (нерегулярні місячні) – 10,0 %, ерозія шийки матки – 10,0 %, первинне безпліддя – 15,0 %, двоорога матка – 6,66 %, повна перетинка матки – 3,33 %, фіброміома матки – 6,66 %, самовільний викидкенъ – 10,0 %, ПП – 30,0 %, завмерла вагітність – 3,33 %.

Штучний аборт склав 30,0 %. Перенесені операції: КР – 20,0 %, акушерські щипці – 5,0 %.

В даній групі процент вагітних, що працювали на комп'ютері – 30,0 %, відмітили наявність нервово-психічного напруження – 35,0 %, стресу – 40,0 %,

наявність шкідливих факторів на виробництві (віддаленість від житла, під'їом ваги, шум, пил) – 35,0 %. Стосовно 4-х груп досліджуваних проспективного дослідження, в 1 групі – вагітність наступила після лікування первинного безпліддя у 1 жінки (3,33 %) випадків, в 3 групі вагітність наступила після лікування вторинного безпліддя у 1 жінки (3,33 %), в 4 групі – вагітність наступила після лікування первинного безпліддя у 1 жінки (3,33 %) випадків. Пологи в анамнезі мали 15 (50,0 %) досліджуваних 1 групи, 9 вагітних (30,0 %) 2 групи, 15 жінок (50,0 %) 3 групи та 43,33% пацієнок 4 групи. Прегравідарний анамнез жінок обтяжувався атрифіціальним у 1 випадку (3,33 %) та мимовільним – у 2 випадках (6,66 %) абортами, завмерлою вагітністю – у 3 випадках (10,0 %), пізнім викиднем у 1 випадку (3,33 %), ПП у 1 випадку (3,33 %) у вагітних 1 групи.

Прегравідарний анамнез жінок 2 групи обтяжувався атрифіціальним абортom у 3 випадках (10,0 %) та мимовільним – у 1 випадку (3,33 %) абортами, завмерлою вагітністю – у 2 випадках (6,66 %), загрозою пізнього викидня (кровотеча в II половині вагітності) у 1 випадку (3,33 %), ПП у 1 випадку (3,33 %), позаматковою вагітністю у 1 жінки (3,33 %) випадків.

Прегравідарний анамнез жінок 3 групи обтяжувався атрифіціальним у 2 випадках (6,66 %), передлежанням плаценти (кровотеча в II половині вагітності) в 1 випадку (3,33 %).

Прегравідарний анамнез жінок 4 групи обтяжували атрифіціальний у 6 випадках (20,0 %) та мимовільний – у 2 випадках (6,66 %) аборти, завмерла вагітність – у 1 випадку (3,33 %).

Самостійне спонтанне настання вагітності відбулось у переважної кількості жінок групи – (96,67 %). Використання допоміжних репродуктивних технологій (правобічний фімбріолізис та ЕКЗ) у лікуванні безпліддя, асоційованого з трубним фактором, встановлено у 1 вагітної I групи (3,33 %).

Перебіг вагітності був ускладнений у 78 жінок (86,6 %) 1 групи та 20 пацієнок 2 групи (50,0 %), а у 3 групі ретроспективного дослідження процент

ускладнень вагітності був незначним у 15 вагітних (30,0 %).

Стосовно ускладнень перебігу вагітності пацієнток проспективного дослідження, то він був ускладнений переважно у вагітних 3 та 4 груп 24 (80%), 26 (86,66 %) відповідно, тоді як в 1 та 2 групах він становив 28 (93,33 %), 15 (50 %) відповідно (табл. Г.1 та Г.2, додаток Г).

Встановлено, що серед жінок 1 групи найбільш частим ускладненням була ЛЕ – 68 (75,6 %). Загальний показник зазначеного ускладнення в 1 групі перевищував такі у 2 та 3 групах на 63,05 % та 73,55 % відповідно. Клінічний перебіг ускладнення у трьох групах дослідження дещо відрізнявся.

Загальна кількість різноманітних проявів ПД у вагітних (ПД, передчасне старіння плаценти, низька плацентажія, передлежання плаценти, структурно незріла плацента) у вагітних 1 групи перевищувала такі в 2 та 3 групах на 26,11 % та 63,11 % відповідно.

СЗРП, як один з клінічних проявів ПД, на 5 % та 8 % частіше виникав в 1 групі, в порівнянні з 2 та 3 групами вагітних, які увійшли в ретроспективне дослідження.

Маловоддя на 4,44 % та 10,44 % частіше ускладнювало перебіг вагітності у жінок 1 групи та часто поєднувалось з СЗРП. Всі випадки зазначеного ускладнення в 1 групі характеризувалися помірним маловоддям.

Аntenатальний ДП, діагностований під час КТГ, в 1 групі становив 35,55 % випадків, жінки даної групи мали минуці порушення показників КТГ в половині випадків (17,77 %), які мали зворотній характер, що на 20,55 % перебільшувало показник у здорових вагітних. Ізольовані порушення ФПК I ступеня становили (7,77 % випадків), поєднані порушення II ступеня становили (10,0 % випадків) та поєднувались з СЗРП. Морфологічним субстратом ПД у вагітних 1 групи була несприятлива плацентажія (низька плацентажія – 10 випадків (71,42 %), в ділянці дна – 4 (29,58 % випадки). Для 2 групи характерною була локалізація плаценти по передній стінці – 3 випадки (60,0 %), в ділянці дна – 2 (40,0 %). В 3 групі плацента була структурно незріла у 3 випадках (6,0 %). Компенсаторно-

приспосувальні механізми ФПК в 1 та 2 групах полягали в розвитку гіперплазії плаценти, які були діагностовані під час УЗД.

Гестаційна анемія розвивалась у вагітних 1 групи на 5,56 % та 4,44 % рідше, ніж у пацієток 2 та 3 групи відповідно. На наш погляд, це може бути обумовлено ретельною передгравідарною підготовкою жінок з ПЕ в амнезі та зацікавленістю у сприятливому настанні, перебігу та результатах вагітності.

Ранній токсикоз також був характернішим для пацієток 1 групи, ніж 2 та 3, де частота його розвитку становила на 10,27 % та 7,27 % більше, на наш погляд це можна пояснити порушенням гестаційної адаптації у даної групи вагітних, що запускає каскад розвитку ГР в подальшому .

Сідничне передлежання плода в 1 групі становило (3,33 %), в 2 – (3,33 %), в 3 – (6,66 %) випадків відповідно, що не мало достовірної різниці ($p > 0,05$).

Проведений ретроспективний аналіз перебігу пологів показав, що відсоток інтрапартальних ускладнень у жінок з ГР та ДП достовірно перевищує такий в загальній популяції. Результати аналізу представлені в таблиці Г.3 (додаток Г).

Стосовно груп вагітних проспективного дослідження, патологія вагітності розподілилась таким чином: найбільший відсоток становила ПЕ в 3 та 4 групах по 100 та 60 % відповідно. Щодо перебігу ПЕ, то в 3 групі переважала ПЕ важкого ст. (99,9 %), тоді як в 4 групі ЛЕ становила 26,66 %, ВПЕ– 33,33 % відповідно.

ПД в 3 групі розвивалась частіше, ніж в 1, 2 та 4 групах проспективного дослідження. Плацентарні порушення (гіпоплазія, передлежання, низька плацентажія) найбільший відсоток (16,66 %) склали в 3 групі вагітних, тоді як в 1, 2, та 4 групах він становив 10,0, 13,33 та 6,66 % випадків відповідно. ХПД частіше в 2 рази розвивалась в групі вагітних з ПЕ, порівняно з групою ГХ I ст.

СЗРП, як прояв ПД в 3 рази частіше зустрічався в 3 групі вагітних (10,0 % випадків), ніж у пацієток 1, 2 та 4 груп.

Маловоддя з однаковою частотою зустрічалось в пацієток 1, 3 та 4 груп, причому всі випадки СЗРП плода поєднувались з маловоддям.

Аntenатальний ДП, діагностований під час КТГ, в 4 групі становив 36,66 % випадків, жінки даної групи мали минуці порушення показників КТГ, які мали зворотній характер, що на 30 % перебільшувало показник у здорових вагітних та на 5 % у вагітних 3 групи. 2 група пацієток була відібрана з ДП ціленаправлено, ґрунтуючись на показниках порушення МПК. В даній групі вагітних ізольовані порушення ФПК I ступеня становили 30,0 %, поєднані порушення II ступеня становили 10,0 %, критичних порушень зареєстровано не було, в решти пацієток 2 групи були минуці порушення показників КТГ, які мали зворотній характер, що склало 60,0 %, (відповідно у даних пацієток МПП кровоплин за даними ДМ порушенням не був). В 4 групі проспективного дослідження показник планового кесарського розтину склав 5 випадків (16,66 %), 4 (13,33%) – с приводу неспроможного рубця на матці, 1 (3,33 %) – с приводу повної перегородки матки. В 4-х випадках (13,33 %) був виконаний ургентний КР через наростання важкості пізнього ГР. Під час операції ургентного КР виникла гіпотонічна кровотеча, геморагічний шок I ступеня, с приводу чого жінці була проведена надпiхвова ампутація матки.

Найбільш поширеним серед встановлених порушень пологової діяльності в 1 групі була слабкість пологової діяльності (первинна – $(10,11 \pm 0,5)$ % та вторинна – $(1,0 \pm 0,45)$ %). Окрім цього, в межах зазначеної групи спостерігалась дискоординувана пологова діяльність $(8,88 \pm 0,55)$ % та патологічний прелімінарний період $(2,22 \pm 0,48)$ %. Серед діагностованих АПД 2 групи первинна слабкість пологової діяльності реєструвалась у 32,5 % випадків, а також стрімкі пологи – 2,5 % випадків. В пацієтів 3 групи первинна слабкість пологової діяльності відзначалась у 14 % випадків, тоді як вторинна – 10,0 % випадків відповідно. Слід звернути увагу, що зі збільшенням загальної частоти оперативного розродження в 4 групі спостерігалось збільшення питомої ваги операцій екстренного КР, що пояснюється збільшенням в цій групі частоти ускладнень, які виникали під час пологів, як з боку матері, так і з боку плода у вагітних з ГХ I ст..

Об'єм крововтрати, що перевищує фізіологічний – 0,5 % від маси тіла породіллі, у жінок 3 та 4 групи на 5,0 % перевищував такий показник 1 та 2 групи, де патологічної крововтрати не було взагалі. Отримані дані в 3 групі обумовлені рядом причин, пов'язаних з патологією III періоду пологів (дефектом посліду, щільним прикріпленням плаценти, гіпотонічної кровотечі), а в 4 групі – проведенням операції кесарського розтину та виникненням гіпотонічної кровотечі).

Показник середньої тривалості перебування у стаціонарі жінок 1, 2, та 3 груп становив відповідно $(4,40 \pm 0,3)$, $(4,00 \pm 0,1)$ та $(4,00 \pm 0,2)$ ліжокднів, а в 4 групі – $(6,45 \pm 0,3)$ відповідно ($p > 0,05$).

Пологи в 2, 3 та 4 групах закінчились народженням живої дитини. Загальна тривалість термінових пологів через природні пологові шляхи в групах теж суттєво не відрізнялася і склала в 1 групі $(8,13 \pm 0,3)$ годин, в 2 групі – $(8,15 \pm 0,1)$ годин, в 3 групі – $(7,43 \pm 0,2)$ годин, в 4 групі – $(8,26 \pm 0,4)$ годин відповідно ($p > 0,05$).

В 1 групі проспективного дослідження зареєстровано 1 мертвонародженого. Середня оцінка новонароджених за шкалою Аргаг склала в матерів I групи $(7,90 \pm 0,1)$ балів на 1-й хвилині та $(8,95 \pm 0,2)$ балів на 5-й хвилині. Новонароджені 2 групи на 1-й хвилині були оцінені за даною шкалою $(7,50 \pm 0,3)$ балів та $(8,50 \pm 0,1)$ балів на 5-й хвилині. Діти матерів 3 групи мали на 1 хвилині $(6,35 \pm 0,2)$ балів та $(7,70 \pm 0,1)$ балів на 5-й хвилині. Діти матерів IV групи мали на 1 хвилині $(7,30 \pm 0,3)$ балів та $(8,70 \pm 0,2)$ балів на 5-й хвилині. Загальний бал новонароджених 4 групи, оцінених на 1-й хвилині життя в середньому в 6,5 балів, свідчить, на наш погляд, про порушення в них миттєвої постнатальної адаптації. Середня вага новонароджених від жінок 1 групи становила $(3620 \pm 0,2)$ г, 2 групи – $(3997 \pm 0,3)$ г, 3 групи – $(3997 \pm 0,3)$ г, 4 групи – $(3997 \pm 0,1)$ г ($p < 0,05$).

Недоношеність серед новонароджених 4 групи на 20,0% зустрічалась частіше, ніж в 3 групи (показник в якій становив 25,0 % випадків). В 1 та 2 групах недоношених новонароджених зареєстровано не було.

Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС серед новонароджених, які перенесли асфіксію, було діагностовано виключно в матерів 4 групи – 3 випадки (10,0 %), 1 з яких ускладнився набряком мозку (3,33 %), тоді як в III групі був лише 1 випадок синдрому гіперзбудливості ЦНС.

РДС новонароджених зареєструвано в 3 групі в 4 випадках (13,33 %), що на 10 % перевищувало показник РДС в 4 групі. Ускладнення РДС новонароджених в 3 групі – ДН II ступеня у 1 випадку (3,33 %), ДН III ступеня у 4 випадках (13,33 %). В 4 групі ДН I ступеня – 1 випадок (3,33 %) та ДН II ступеня – 1 випадок (3,33 %), в 1 групі РДС становив 3,33 %.

Перинатальні втрати були в 1, 3 та 4 групах. Вади розвитку серед новонароджених були відмічені в 4 групі – дефект розвитку ШКТ, вроджена атрезія стравоходу, низька форма, трахеостравохідна нориця.

При аналізі перебігу вагітності й пологів, періоду новонародженості виявлено, що частота перинатальної патології, оперативного розродження та передчасних пологів в групі вагітних з ГХ є найвищою, в порівнянні з іншими групами.

ДП частіше виникав в 2 групі в 1,28 разів, в 3 групі- в 1,71 разів, в 4 групі- в 1,92 разів частіше, ніж в групі контролю. Загроза передчасних пологів частіше виникала в 3 групі в 1,5 разів, в 4- в 6,75 разів, ніж в 1 групі. Недоношеність новонароджених в 3 групі переважала, ніж в 4 в 1,66 разів відповідно. В 1 та 2 групі недоношених новонароджених не було. КР частіше застосовувався в 3 та 4 групі (30 та 35% відповідно). АН частіше виникала в 3 групі в 5 разів, в 4 групі в 6 разів частіше, ніж в групі контролю. РДС новонародженого виникав частіше в 3 групі, в 10 разів частіше, ніж в групі контролю. СЗРП II ст. частіше в 1,5 рази виникав в 3 та 4 групах, порівняно з групою контролю. Новонароджених від матерів з ГХ частіше переводили до неонатального відділення недоношених ВОДКЛ для подальшого лікування та виходжування.

Проводили оцінку психо-емоційного стану вагітних шляхом визначення показника тривожності. Було доведено, що адаптація до вагітності в значній мірі

обумовлена як генетично детермінованими характеристиками жінки, так і певним впливом її психоемоційного статусу в процесі розвитку вагітності. Була доведена роль психоемоційних зрушень у пацієнток в генезі та прогресуванні ПЕ.

З огляду на вище зазначені дані, можна зробити висновок, що в 4-й групі, рівень стресу та нервово-психічного напруження, як і процент патології вагітності та оперативного розродження вищі, ніж в попередніх групах.

1 група (здорові вагітні). Середній вік вагітних, що увійшли в дану групу становив $28,03 \pm 3,4$ років.

Жінок, які народжували вперше, було – 19 (63,33 %), з повторною вагітністю та II-ми пологами – 11 (36,67 %). Вагітність завершилась терміновими пологами у 27-ми вагітних (90,0 %), запізнілими пологами – у 3-х вагітних (10,0 %). АПД зареєстровано не було. Пологи ускладнились допологовим вилиттям навколоплідних вод у 3 вагітних (10 %) випадків, їх раннім відходженням – у 2-х вагітних (6,0 %) випадків відповідно.

Захворюваність вагітних на акушерську патологію розподілилась таким чином: багатоводдя – 3,33 %, легка ПЕ 3,33 %, важка ПЕ – 3,33 %, передчасне старіння плаценти – 6,66 %, ПД – 6,66 %, маловоддя 6,66 %, резус-сенсibiliзація – 6,66 %, СЗРП I ст. – 10,0 %, обвиття пуповиною навкруг шийі плода – 30,0 %, ДП – 23,33 %, великий плід – 10,0 %, загроза передчасних пологів – 13,33 %, загроза переривання вагітності – 3,33 %, передлежання плаценти – 6,66%, гестаційний набряк – 10,0 %, косе та поперечне положення плода – 6,66 %, сідничне передлежання – 3,33 %, токсоплазмоз – 3,33 %, хоріонамніоніт – 3,33 %, носійство TORCH-інфекції – 5,0 %, плацентит – 3,33 %, антенатальна асфіксія плода – 3,33 %.

ЕГП в жінок I групи: варикозна хвороба вен нижніх кінцівок, варикоз вульви – 6,66 %, анемія – 23,33 %.

Пологи ускладнились: ДП у 20,0 % випадків, загрозою розриву промежини у 10,0 % випадків, пологовим травматизмом (розрив шийки матки I ст. 10,0 %, розрив вагіни – 3,33 %, розрив задньої спайки – 10,0 %), загалом – 33,0 %,

обривом оболонок, дефектом посліду – 6,66 %, вторинною слабкістю пологової діяльності – 10,0 %.

Проводилась ПГК (профілактика гіпотонічної кровотечі) – 35,0 % випадків, перінеотомія, -рафія – 10,0 %, епізіотомія, -рафія – 5,0 %, інструментальна ревізія стінок порожнини матки (ІРСІМ) – 10,0 %, ручна ревізія стінок порожнини матки – 6,66,0 %, краніотомія – 3,33 %.

Середня крововтрата становила 300 мл, СЗРП I ст., гіпотрофічний варіант – 10,0 %, антенатальна асфіксія плода – 3,33 %, пієлоектазії плода за УЗД – 3,33%. Середня вага новонароджених становила – $3620 \pm 0,05$ г.

КР (КР) з метою пологорозрішення в даній групі був застосований через неспроможність рубця на матці (ПОКР) в 6,66 % випадків, через безпліддя в анамнезі у 3,33 % випадків, через косе та поперечне положення плода в 6,66 % відповідно, також проводилась енуклеація фіброматозних вузлів матки під час операції КР в 3,33 % випадків та стерилізація в 10,0 % випадків. Переливання СЗП проведено в 10,0 % випадків.

2 група (вагітні з легкою преекламсією). Середній вік вагітних, що увійшли в дану групу становив ($29 \pm 0,8$) років. Жінок, які народжували вперше, було – 24 (80,0 %), з повторною вагітністю та II-ми пологами – 6 (20,0 %). Вагітність завершилась терміновими пологами у 19-ти вагітних (95,0 %), ПП – 5,0 %. Стрімкі пологи були в 5,0 % випадків.

Пологи ускладнились допологовим відходженням навколоплідних вод у 20,0 % випадків, раннім відходженням – у 10,0 % випадків.

Захворюваність вагітних протягом вагітності на акушерську патологію розподілилась таким чином: багатоводдя – 10,0 %, ЛЕ – 15,0 %, передчасне старіння плаценти – 10,0 %, ПД – 10,0 %, маловоддя – 5,0 %, ізоімунізація по АВ0 – 5,0 %, структурно незріла плацента – 5,0 %, СЗРП – 5,0 %, обвиття пуповиною навкруг шийі плода – 45,0 %, ДП – 30,0 %, великий плід – 25,0 %, загроза передчасних пологів – 5,0 %, низька плацентажія – 5,0 %, переношена вагітність – 5,0 %.

ЕГП в жінок 2 групи: АО I ст. – 5,0 %, сечокислий діатез – 5,0 %, анемія – 30,0 %.

Пологи ускладнились: ДП у 40,0 % випадків, загрозою розриву промежини у 20,0 % випадків, пологовим травматизмом (розрив шийки матки – 20,0 %, розрив вагіни – 5,0 %, розрив малої статевої губи – 5,0 %, розрив задньої спайки – 5,0 %), загалом – 35,0 %, щільним прикріпленням плаценти – 5,0 %, слабкістю пологової діяльності – 10,0 %.

Проводилась індукція пологів у 5,0 % випадків, ПГК (профілактика гіпотонічної кровотечі) – 90,0 % випадків, перінеотомія, -рафія – 10,0 %, епізіотомія, -рафія – 10,0 %, ІРСПМ – 5,0 %, ручне відділення та виділення посліду – 5,0 %.

Середня крововтрата становила 200 мл, серед новонароджених зустрічались незрілість функціональна – 5,0 % випадків, СЗРП II ст. – 5,0 %, синдром гіперзбудливості ЦНС – 5,0 %, легка АН – 5,0 % відповідно. Середня вага новонароджених становила – $3997 \pm 0,05$ г.

Кесарського розтину з метою пологорозрішення в даній групі не було застосовано.

3 група (вагітні з важкою ПЕ). Середній вік вагітних, що увійшли в дану групу становив $31 \pm 0,5$ років.

Середня вага новонароджених в даній групі вагітних становила – $3588 \pm 0,05$ г.

Жінок, які народжували вперше було – 16 (55,0 %), з повторною вагітністю та II-ми пологами – 12 (35,0 %), III-ми пологами – 1 (5,0 %), IV-ми пологами – 1 (5,0 %). Вагітність завершилась терміновими пологами у 27-и вагітних (85,0 %), ПП – у 3-х (15,0 %). Стосовно АПД – первинна слабкість пологової діяльності була в 5,0 % випадків, вторинна – у 10,0 % відповідно.

Пологи ускладнились допологовим відходженням навколоплідних вод у 5,0 % випадків.

Захворюваність вагітних протягом вагітності на акушерську патологію

розподілилась таким чином: багатоводдя – 15,0 %, легка ПЕ– 100,0 %, гестаційна гіпертензія – 5,0 %, важка ПЕ- 100%, передчасне старіння плаценти – 10,0 %, ПД – 15,0 %, маловоддя – 5,0 %, СЗРП – 15,0 %, обвиття пуповиною навкруг шії плода – 15,0 %, ДП – 40,0 %, великий плід – 25,0 %, загроза передчасних пологів – 10,0 %, сідничне передлежання – 5,0 %, носійство TORCH-інфекції – 5,0 %, переношеної вагітності не було, ПЕ прогресувала у важку у 100,0 % випадків під кінець вагітності.

ЕГП в жінок 3-ї групи: АОІ ст. – 15,0 %, II ст. – 10,0 %, III ст. – 10,0 %, (разом – 35,0 %), варикозна хвороба вен нижніх кінцівок – 5,0 %, гіпотиреоз – 5,0 %, вузловий зоб I ст. – 5,0 %, хронічний пієлонефрит – 10,0 %, сечокам'яна хвороба – 5,0 %, олігофренія – 5,0 %, синдром Лоуренса-Муна-Бідля – 5,0%, анемія – 10,0%, НЦД за змішаним типом – 5,0%, за гіпертонічним – 5,0%, гіпертонічна хвороба II ст. – 5,0%, міопія високого ступеня – 5,0%, судомний синдром – 5,0%, синдром ZZZ – 5,0%.

Пологи ускладнились: ДП у 55,0 % випадків, загрозою розриву промежини у 25,0 % випадків, пологовим травматизмом (розрив шийки матки – 5,0 %, розрив вагіни – 10,0 %, розрив задньої спайки – 5,0 %, розривом промежини I ст. – 5,0 %), загалом – 25,0 %, щільним прикріпленням плаценти – 10,0 %, слабкістю пологової діяльності – 15,0 %, дефектом посліду – 15,0 %.

Проводилась індукція пологів у 10,0 % випадків, ПГК (профілактика гіпотонічної кровотечі) – 25,0 % випадків, епізіотомія, -рафія – 25,0 %, інструментальна ревізія стінок порожнини матки – 10,0 %, ручне відділення та виділення посліду – 10,0 %, амніотомія – 20,0 %, мед.пологопосилення – 10,0 %, переливання СЗП – 10,0 % випадків, ер.маси – 5,0 % відповідно.

Середня крововтрата становила 350 мл, серед новонароджених зустрічались незрілість функціональна – 5,0 % випадків, СЗРП I ст. – 5,0 %, синдром гіперзбудливості ЦНС – 5,0 %, помірна АН – 10,0 %, важка асфіксія – 5,0 % відповідно (загалом – 15,0 %), недоношеність – 25,0 %, жовтяниця – 5,0 %. РДС Іст. – 20,0 %, який ускладнився ДН II ст. – 5,0 %,

III ст. – 15,0 %. Середня вага новонароджених становила – $3997 \pm 0,05$ г.

КР з метою пологорозрішення в даній групі був застосований в 30,0 % випадків, причому з приводу неспроможного рубця на матці (ПОКР) – в 15,0 % випадків. Проводилась стерилізація під час операції КР в 10,0 % випадків.

4 група (вагітні з ГХ I ст.). Середній вік вагітних, що увійшли в дану групу становив $35 \pm 0,4$ років.

Жінок, які народжували вперше, було – 21 (55,0 %), з повторною вагітністю та II-ми пологами – 7 (35,0 %), III-ми пологами – 2 (10,0 %) відповідно. Вагітність завершилась терміновими пологами у 21-ти вагітних (відповідно 55,0 %), ПП – 9 (45,0 %). АПД, допологового, раннього відходження навколоплідних вод не було.

Захворюваність на акушерську патологію розподілилась таким чином: багатоводдя – 5,0 %, легка ПЕ – у 8-ми вагітних – 26,6 %, ВПЕ у 8-ти вагітних 26,6 %), передчасне старіння плаценти – 5,0 %, ПД – 5,0 %, маловоддя – 10,0 %, ізоімунізація по АВ0 – 5,0 %, СЗРП I ст. плода – 5,0 %, обвиття пуповиною навколо шиї плода – 15,0 %, ДП – 45,0 %, великий плід – 10,0 %, загроза передчасних пологів – 10,0 %, низька плацентажія – 5,0 %, гестаційний набряк – 15,0 %, сідничне передлежання – 15,0 %.

ЕГП в жінок 4 групи: ГХ I ст. – 100,0 % випадків, АО I ст. – 25,0 %, II ст. – 5,0 %, III ст. – 10,0 %, IV ст. – 5,0 % (загалом – 45,0 %), правобічні пієлоектазії – 5,0 %, подвоєння нирки – 5,0%, пролапс мітрального клапану – 5,0 %, варикозна хвороба вен нижніх кінцівок – 5,0 %, аутоімунний тиреоїдит – 5,0 %, анемія – 20,0%, синдром ZZZ – 5,0%.

Пологи ускладнились: ДП у 45,0 % випадків, загрозою розриву промежини у 10,0 % випадків, пологовим травматизмом (розрив шийки матки I ст. – 10,0 %, II ст. – 10,0 %, розрив вагіни – 15,0 %, розрив задньої спайки – 5,0 %), загалом – 40,0 %, щільним прикріпленням плаценти – 5,0 %, дефектом оболонок – 5,0 %, надмірною пологовою діяльністю (стрімким потужним періодом) – 5,0 %.

Проводилась індукція пологів у 5,0 % випадків, ПГК (профілактика

гіпотонічної кровотечі) – 15,0 % випадків, ІРСПМ – 5,0 %, ручне відділення та виділення посліду – 5,0 %, амніотомія – 10,0 %.

Середня крововтрата становила 680 мл, серед новонароджених зустрічались функціональна незрілість – 15,0 % випадків через недоношеність, СЗРП І ст., асиметричний варіант – 5,0 %, гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС – 15,0 %, легка АН – 10,0 %, помірна асфіксія – 5,0 %, важка асфіксія – 5,0 %, (загалом – 20 %), РДС – 10,0 %, ДН Іст. – 5,0 % ІІ ст. – 5,0 % (загалом – 10,0 %), пренатальна ішемія нирок – 5,0 %. набряк мозку – 5,0%, гемолітична хвороба новонародженого, жовтянична форма, легкий перебіг – (АВ0-конфлікт) – 5,0 %, правобічний парез Ерба – 5,0 %, вроджена вада ШКТ, атрезія стравоходу, низька форма, трахеостравоходна норія – 5,0 %, відповідно. Середня вага новонароджених становила – $3280 \pm 0,05$ г.

КР з метою пологорозрішення в даній групі був застосований в 7 вагітних – (23,3 %) випадків, з приводу неспроможного рубця на матці ПОКР – 20,0 %, з приводу повної перегородки матки – 5,0 %, з приводу важкої прееклампсії – 10,0 %. Під час операції КР внаслідок крововтрати 1100 мл (ГШ І ст.) одній жінці проведено НАМ (надпихвову ампутацію матки). В 15,0% випадків під час операції КР проводилась стерилізація.

З огляду на вище зазначені дані видно, що відсоток перинатальної патології, оперативного розродження та передчасних пологів в групі вагітних з ГХ найвищий, в порівнянні з іншими групами, як і крововтрата, як і кількість дітей, що були переведені до неонатального відділення недоношених ВОДКЛ для подальшого лікування та виходжування.

Розподіл вагітних на групи проводився у відповідності з прийнятою класифікацією ГХ, відповідно МКХ-Х перегляду. Обстежено 30 вагітних з ГХ І ступеню, 25 – з м'якою формою і 5 – з помірною, в поєднанні з ПЕ, на фоні ожиріння. Контрольну групу склали 30 вагітних з фізіологічним перебігом вагітності.

Поряд з оцінкою загального стану вагітних, динаміки АТ,

загальноприйнятих досліджень (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, проба Зимницького, залишковий азот крові, креатинін, сечовина, загальний білок, білірубін, АлАТ, АсАТ), ЕКГ, УЗД серця, консультація кардіологом, окулістом, неврологом, проводилась оцінка показника тривожності у вагітних, які увійшли в дослідження.

Попередніми дослідженнями було показано, що адаптація до вагітності в значній мірі обумовлена як генетично детермінованими характеристиками жінки, так і певним впливом її психоемоційного статусу в процесі розвитку вагітності. Була доведена роль психоемоційних особливостей пацієнток в генезі та прогресуванні ПЕ.

При оцінці стану плода та показників фетоплацентарної гемодинаміки було встановлено, що у вагітних з ГР показник середнього балу за шкалою Fisher (1976) та Vintzileos (1983), відповідно на 28,7 та 31,0% менший ($p < 0,05$), порівняно з практично здоровими вагітними. При ПЕ важкого ступеня показник БПП-відповідно на 34,8 та 38,7% був меншим, ніж у вагітних з легкою ПЕ. Поряд з цим відмічалось порушення гемодинаміки в системі мати-плацента-плід: у вагітних з ГР та ДП в басейні маткових артерій достовірно зростали показники судинного опору - СДС (на 7, 0%), ІР (на 13,3%) та ІІІ (на 29,3%), порівняно з групою вагітних з ГР без ДП. За умов ГР зміни фетоплацентарної гемодинаміки були більш вираженими: збільшення частоти порушень матково-плацентарно-плодового кровообігу І ступеню становило відповідно в І триместрі в 2 групі на 6,7% , в 3 групі- на 27%, в 4 групі- на 33,3% більше, порівняно з контрольною групою. Також при ГР у вагітних зареєстрували порушення кровотоку в басейні пупкової артерії: збільшення СДС, ІР та ІІІ становило відповідно 14,7%, 16,2% та 16,9%. В той же час, у групі вагітних з ГР та ДПом плоду ще в більшій мірі поглиблювались зміни гемодинаміки в артеріях пуповини: збільшення СДС, ІР та ІІІ становило відповідно 28,5%, 41,9% та 41,0%, порівняно з контролем.

КТГ плода у вагітних з ГХ І ст. достовірно нижчу частоту миттєвих осциляцій плода можна розглядати як наслідок порушень регуляції вегетативного

тону, обумовлених несприятливими змінами у ФПК при ПЕ на ґрунті ГХ.

Виявлені оптимальні середні показники частоти акцелерацій серцебиття плодів у жінок 1 групи ($7,7 \pm 0,3$) за 20 хв та достовірно нижчі показники в 2, 3 та 4 груп ($5,2 \pm 0,56$), ($4,3 \pm 0,15$) і ($3,7 \pm 0,13$) за 20 хв відповідно, ($p < 0,05$). Вік обстежених вагітних був від 16 до 42 років, тривалість захворювання на гіпертонічну хворобу I ст. становила від 9 місяців до 8 років. У 14,0% жінок гіпертензія була вперше виявлена на перших термінах вагітності. У 33,0% вагітних ГХ I ст. ускладнилась ПЕ.

Нами оцінений перебіг пологів, післяпологового періоду та стан новонародженого і виявлено, що у вагітних з ГР зростала частка передчасних пологів з виконанням кесарського розтину, частіше зустрічались ускладнення пологів (передчасне вилиття навколоплідних вод, ДП, АПД, крововтрата більша за фізіологічну) та післяпологового періоду (субінволюція матки, субфібрилітет, лохіометра). Поряд з цим збільшилась частка недоношених, достовірно зменшувалась вага новонароджених, частіше виникала легка асфіксія та асфіксія середнього ступеня важкості, зростала перинатальна захворюваність новонароджених. За умов приєднання ПЕ вказані зміни носили більш масштабний характер, порівняно з такими при ГХ. Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС серед новонароджених, які перенесли асфіксію, було діагностовано виключно в матерів 4 групи – 3 випадки (10,0 %), 1 з яких ускладнився набряком мозку (3,33 %), тоді як в 3 групі був лише 1 випадок синдрому гіперзбудливості ЦНС.

РДС новонароджених зареєстровано в 3 групі в 4 випадках (13,33 %), що на 10 % перевищувало показник РДС в 4 групі. Ускладнення РДС новонароджених в 3 групі – ДН II ступеня у 1 випадку (3,33 %), ДН III ступеня у 4 випадках (13,33 %). В 4 групі ДН I ступеня – 1 випадок (3,33 %) та ДН II ступеня – 1 випадок (3,33 %), в 1 групі РДС становив 3,33 %, ($p < 0,05$).

Перинатальні втрати були в 1, 3 та 4 групі. Вади розвитку серед новонароджених були відмічені в 4 групі – дефект розвитку ШКТ, вроджена

атрезія стравоходу, низька форма, трахеостравохідна нориця. Рання неонатальна смертність була зафіксована в III групі- набряк мозку в недоношеній дитини та в IV групі- ВВР ШКТ.

Таблиця 3.1 - Показники плацентарної морфометрії у вагітних проспективного дослідження

№ п/п	1 група (n=30)	2 група (n=30)	3 група (n=30)	4 група (n=30)
Маса плаценти	450,03±0,05 г	555,05±0,05 г	578,04±0,08 г	625,02±0,4 г
Розміри плаценти (діаметр)	255,02±0,05 см	300,04 ±0,05 смS	325,04±0,05 см	315,05±0,05 см
(товщина)	1,0±0,05 см	1,05±0,05 см	1,5 ±0,05 см	1,35±0,05 см
Діаметр та довжина пупкового канатика	D 1,7±0,05 см L 55,2±0,05 см	D 1,6±0,05 см L 56,7±0,05 см	D 1,72±0,05 см L 55,6±0,05 см	D 1,3±0,05 см L 58,2±0,05 см
ППК	0,124	0,13	0,14	0,15

Примітка: (p<0,05), D- діаметр плаценти, L- довжина пупкового канатика.

Функціональний стан плаценти уточнювали після народження за допомогою макроскопічного огляду та морфометрії плаценти із визначенням її маси та розмірів (діаметру, товщини), діаметру та довжини пупкового канатика, вирахуванням плацентарно-плодового коефіцієнту (ППК), який представляє собою співвідношення маси плаценти до маси плода.

В плацентах жінок, хворих на гіпертонічну хворобу I ст. визначались компенсаторно-приспосувальні зміни (проліферація термінальних судин), амніональні виростки з явищами метаплазії плацентарного амніону в 70,0 %

випадків. На плодових оболонках виявлено інфільтративно-вогнищеву сегментоядерну лейкоцитарну та лімфоцитарну інфільтрацію в 25,0 % випадків, в плаценті – потовщення шару Лангганса, загальні інволютивно-дегенеративні та інволютивно-дистрофічні зміни в 35,0 % випадків. Тоді як в контрольній групі – ці зміни виявлялись лише в 25,0 % випадків. Отримані цифрові дані опрацьовувались методом варіаційної статистики по Мінцеру О.П. (1999).

Отже, з огляду на отримані результати проспективного дослідження можна зробити висновок, що жінки з ГР мають більшу частоту ускладнень ускладнень вагітності, пологів, перинатального періоду у новонароджених.

На наступному етапі дослідження ми оцінили роль ГГЦ, стану ОМБ та розладів матково-плацентарно-плодової гемодинаміки у формуванні ДП, ідентифікували найбільш значущі метаболічні предиктори цього патологічного стану і на цій основі створили модель індивідуалізованого прогнозування порушень функціонального стану плода у вагітних з ГР.

Попередніми дослідженнями було показано, що адаптація до вагітності в значній мірі обумовлена як генетично детермінованими характеристиками жінки, так і певним впливом її психоемоційного статусу в процесі розвитку вагітності. Була доведена роль психоемоційних особливостей пацієнток в генезі та прогресуванні пізнього ГР.

4.1.1 Показники психоемоційного стану обстежених вагітних

У даній роботі вивчали показник тривожності в динаміці розвитку вагітності у жінок, які увійшли в дослідження усіх 4 груп. Зазначений показник вважається однією з важливих характеристик психоемоційного стану. З метою оцінки змін показнику тривожності, проаналізовані результати тестування досліджуваних жінок за методикою Ч.Д. Спілбергера-Ю.Л. Ханіна та тесту Бека. Обстеження пацієнток проводили одноразово в процесі взяття на облік та в динаміці протягом вагітності відповідно до триместрів (22 тижня, 35 тижнів). Насамперед, визначали показник ОТ, який свідчив про тривожність, як рису

характеру.

Психоемоційний стан вагітних визначали за анкетним методом Спілберга. За допомогою анкетного опитування визначали кількість жінок з наявністю окремих судинно-вегетативних розладів (головного болю, підвищеної пітливості, порушень сну, сухості шкіри) та емоційно-афективної симптоматики (втоми, зниження пам'яті, плаксивості, зміни настрою, емоційної збудливості) в усіх групах досліджених. Окрім того, визначали ступінь депресії за тестом Бека та рівень реактивної та ОТ за особистісним опитувальником Спілбергера-Ханіка.

Опитувальник депресивності Бека складається із 21 групи стверджувальних. Уважно читаючи кожен пункт опитування, пацієнти позначали ствердження, які найліпшим чином відображали самопочуття протягом останнього тижня. Відповіді оцінено балами, сума яких у межах 42-63 відповідає максимально вираженій депресії, що вимагає консультації психіатра та психотропної терапії; 22-41 бал – відображають стан тривожності, сума менше 21 бала свідчить про відсутність ознак тривожності.

Тест ступеня тривожності Спілберга і Ханіка має дві частини, перша з яких використовується для дослідження факторів РТ в момент дослідження, друга – для дослідження характеристики людини. Сума вирахованих балів до 10 відповідає нормальному стану пацієнта, 11-15 балів – відображає середній рівень тривожності, 16-20 балів – вказує на високий рівень тривожності, що вимагає консультації та лікування у психіатра.

Дослідження проводили до і після призначеного лікування, яке тривало два тижні. Хворим жінкам в якості антистресового засобу призначали Магне В6 по 1 таблетці 4 рази на добу в комплексі з антигомотоксичним препаратом Неврохеель по 1 таблетці сублінгвально 3 рази на день за 30 хвилин до їди. Ці препарати мають заспокійливу, снодійну та антидепресивну дію, згідно супровідної рекомендації відсутні протипоказання та побічні ефекти.

Судинно-вегетативні розлади були представлені середнім ступенем вираженості. Найбільш частими проявами вегетативного синдрому були:

головний біль у 80,0 % вагітних з ВПЕ, у 70,0 % вагітних з легкою ПЕ та у 65,0 % вагітних з ГХ I ст.; підвищена пітливість у 96,0 % вагітних з важкою ПЕ, у 90,0 % вагітних з легкою ПЕ та у 90,0 % вагітних з ГХ I ст.; порушення сну у 96,0 % вагітних з ВПЕ, у 90,0 % вагітних з легкою ПЕ та у 92,0 % вагітних з ГХ I ст.; сухість слизових оболонок у 70,0 % вагітних з ВПЕ, у 60,0 % вагітних з легкою ПЕ та у 65,0 % вагітних з ГХ I ст.

Отже, вище наведені судинно-вегетативні розлади приблизно з однаковою частотою зустрічаються в усіх групах вагітних з ГР, хоча існує тенденція до збільшення їх частоти у вагітних з важкою ПЕ.

Серед емоційних, когнітивних та мотиваційних розладів найбільш часто зустрічалися: емоційна збудливість у 98,0 % вагітних з ПЕ важкого ступеня, у 92,0 % вагітних з легкою ПЕ та у 90% вагітних з ГХ I ст.; втома у 98,0 % вагітних з ВПЕ, у 88,0% вагітних з легкою ПЕ та у 90,0 % вагітних з ГХ I ст.; зниження пам'яті у 87,0 % вагітних з ВПЕ, у 80,0 % вагітних з легкою ПЕ та у 80,0 % вагітних з ГХ I ст.; плаксивість у 95,0 % вагітних з ВПЕ, у 90,0 % вагітних з легкою ПЕ та у 88,0 % вагітних з ГХ I ст.; зміна настрою у 90,0 % вагітних з ВПЕ, у 80,0 % вагітних з легкою ПЕ та у 85,0 % вагітних з ГХ I ст.

З метою порівняння стану вагітних з ГР, в залежності від наявності ДП, група вагітних з ГР була поділена на 2 підгрупи, в першій – був діагностований ДП, в другій – ні.

З метою уточнення емоційно-афективних розладів у жінок з ГР нами проаналізовано результати тестів Бека і Спілбергера. Тест Бека визначає ступінь депресії. Середні бали за тестом Бека у досліджуваних групах жінок представлені в таблиці Д.1 (в додатку Д).

У літературі [60, 66] показано тісний зв'язок характеру емоційних розладів з вегетативними проявами в спокої та на фоні різних форм діяльності. Емоційно-вегетативні зв'язки виявлені як у здорових людей (конкретний їх характер визначається характером акцентуації практично здорових людей), так і при різних формах патології. Вегетативні порушення закономірно супроводжують усі

етапи поводження людини: формування потреби, а потім і мотивації, організації і здійснення діяльності, емоційної оцінки задоволення і незадоволення потреб.

Тест Спілбергера дозволив оцінити рівень реактивної (РТ) та особистісної (ОТ) тривожності. Результати розрахунків з подальшим співставленням їх з нормативними межами різних ступенів тривоги показали наявність високого ступеня тривоги, як реактивної, так і особистісної (табл. Д.2, Д.3, Д.4 додаток Д).

В процесі лікування вагітних з ГР внаслідок нормалізації АТ покращився загальний стан жінок, зменшувались також симптоми порушень сомато-вегетативної і психоемоційної сфери. Як вказувало більшість жінок, на їх загальний емоційний стан негативно впливав сам факт перебування в лікувальному закладі та зміна звичного оточення.

Таким чином, здорові жінки з фізіологічним перебігом вагітності мають психоневрологічний профіль, який характеризується психічною рівновагою, емоційною стійкістю і низьким ступенем неспокою. Анкетування вагітних з ГР виявило наявність психовегетативного синдрому, представленого вегето-судинними, та емоційно-афективними розладами. Якщо вагітність у більшості випадків сприймається як емоційно-позитивний процес (укріплення сім'ї, очікування дитини), то гіпертензивні розлади викликають протилежні, негативні емоції, оскільки супроводжуються страхом за наслідок вагітності, необхідністю перебування в пологовому закладі та необхідністю пристосовуватись до нових обставин та оточення.

На стан вагітних з ГР негативно впливають прояви системних емоційних стресових реакцій, що вимагає застосування всебічних заходів для корекції психоемоційного стану вагітних жінок із підвищеним артеріальним тиском [3, 21, 60, 66, 76, 102, 172].

Застосування комплексного медикаментозного лікування вагітних з ГР впливає на судинно-вегетативні прояви стресу в більшому ступені, ніж на розлади психоемоційної сфери.

Отримані висновки потребують у подальшому проведення змін емоційного

стану у вагітних з ГР і розробки адекватних методів його корекції. Подальше вивчення цієї проблеми дозволить індивідуалізувати підхід до боротьби зі стресом у жінок із різною формою гіпертензії з урахуванням особливостей їх психоемоційної сфери.

4.1.2 Особливості гормонального статусу вагітних досліджуваних груп

При вивченні гормонального статусу вагітних з фізіологічним перебігом вагітності встановлено, що рівень ПГ наростав протягом збільшення терміну вагітності. У групі вагітних з ДП та ГР при ускладненні вагітності плацентарною дисфункцією реєстрували статистично достовірні ($p < 0,05$) показники зниження концентрації ПГ сироватки крові.

При вивченні рівня естрогенів у вагітних з фізіологічним перебігом вагітності встановлено, що рівень естрадіолу наростав протягом збільшення терміну вагітності. У групі вагітних з ДП та ГР при ускладненні вагітності ПД реєструвались статистично достовірні ($p < 0,05$) показники зниження концентрації естрадіолу сироватки крові в другій половині вагітності.

Рівень гормонів плацентарного комплексу у вагітних з ГР (нмоль/л) представлені в наступних таблицях Д.5, Д.6 (додаток Д).

Згідно з даними таблиці Д.5. концентрація досліджуваних гормонів крові мала тенденцію до зниження при легкій преєклампсії і майже не відрізнялася від нормальних значень у вагітних з ГХ I ст. Відсутність достовірних змін рівня естрадіолу у вагітних з ГХ I ст. свідчить про наявність компенсаторної напруженості гормональної функції плацентарного комплексу (табл. Д.7, додаток Д). Зрушення в показниках гормонального статусу у вагітних з ПЕ вказують на зрив компенсаторних можливостей в системі мати-плацента-плід. Найбільша вираженість змін у гормональному статусі у даних вагітних свідчить про виражену ступінь ПД і страждання плода у даної групи вагітних.

4.1.3 Особливості функціонального стану ФПК у вагітних з дистресом плода та гіпертензивними розладами

Попередніми дослідженнями встановлено, що жінки, вагітність яких настала на фоні ГР, становлять групу ризику виникнення перинатальної патології. Зазначене є підставою для ретельного вивчення функціонального стану ФПК у таких пацієнток.

З метою комплексної оцінки функціонального стану ФПК вивчали дані доплерометрії МППК, КТГ та БПП (табл. Д.8, додаток Д).

При оцінці стану плода ми використовували загальноприйнятий метод непрямой реєстрації серцевої діяльності плода протягом 30 хвилин в положенні жінки на лівому боці за допомогою приладу „Sonicaid” з комп’ютерною обробкою отриманих даних. Швидкість руху паперу – 1 см/хв. При розрахунку показників КТГ кривих, останні були розподілені на 10-ти хвилинні відрізки, в яких проводили основний розрахунок основних показників з наступним виведенням середніх для всієї плівки в цілому. Інтерпретацію проводили за шкалою Fisher W.M. et al. Аналіз КТГ в залежності від важкості захворювання показав, що є суттєві зміни показників КТГ з наростанням важкості гіпертонічної хвороби – знижувалась амплітуда миттєвих осциляцій, проявлялись децелерації, відмічався монотонний ритм кривих КТГ, що вказує на поглиблення ДП у вагітних 4 групи (ГХ І ст.).

Щодо маркерів хронічної кисневої недостатності плода, проаналізувавши дані УЗД плодів вагітних, в яких діагностовано ДП, можна відмітити наступне: об’єм навколоплодових вод, відіграючи роль навколишнього середовища для плода, на відміну від інших параметрів БПП, не відбиваючи функціонального стану ЦНС плода, безпосередньо впливає на закінчення вагітності внаслідок ризику компресії пуповини. Другий маркер ДП (ІІІ ступінь зрілості плаценти) у проведених дослідженнях відмічено лише у випадках ускладнень вагітності, у зв’язку з чим цьому фактору надавалось велике значення під час вибору тактики

ведення пологів.

Таким чином, показник БПП є достатньо надійним критерієм оцінки стану плода. Він дозволяє судити про ступінь вираженості страждання плода, а також прогнозувати закінчення вагітності та пологів у вагітних груп високого ризику в плані перинатальних уражень ЦНС плода та іншої перинатальної захворюваності. Показники БПП у вагітних з ГХ I ст. див. в додатках Й.

Вивчення доплерометричних показників МППК у досліджуваних пацієнток починали проводити з 16-18 тижнів. За відсутністю потреби повторну оцінку здійснювали у 28-30 та 36-38 тижнів вагітності. Встановлення тих чи інших гемодинамічних порушень ФПК в зазначені терміни гестації обумовлювало додаткове проведення доплерометричних досліджень з метою уточнення діагнозу та розробки адекватної тактики подальшого ведення вагітності. Моніторинг основних показників МППК (МППК) здійснювали за допомогою УЗД системи „Радмир”. При цьому проводили доплерівське картування та імпульсну доплерометрію маткових артерій на боці плацентації, артерії пуповини. Ми досліджували наступні індекси судинного опору: систоло-діастолічне співвідношення (СДС), пульсаційний індекс (ПІ), індекс резистентції (ІР) табл. Д.9 (додаток Д).

Доплерометричні порушення МППК з ранніх термінів вагітності були виявлені виключно у вагітних з ГХ I ст. В терміні 16-18 тижнів гестації зазначені порушення кровообігу мали ізольований характер, I А або I В ступеню та достовірно частіше реєструвалися серед пацієнток 4 групи: I А – 13 (65,0 %), I В – 5 (25,0 %), ніж у жінок 1 та 2 груп: відповідно I А – 2 (10,0 %), I В – 1 (5,0 %) в 1 групі та I А – 3 (15,0 %), I В – 2 (10,0 %) в другій групі. В групі вагітних з ВПЕ цей показник був дещо вищим, ніж в 1, 2 групах, але меншим, ніж в IV групі та складав I А – 6 (30,0 %), I В – 3 (15,0%) ($p < 0,05$). У пацієнток 1 групи гемодинамічні порушення носили мінущий характер.

Загальна кількість встановлених порушень МППК у 28-30 тижнів серед пацієнток 4 групи залишалась незмінною. У пацієнток 3 групи переважали

показники гемодинамічних порушень II ступеню при поглибленні важкості прееклампсії. Випадки порушень МППК II ступеня достовірно найбільшими були у жінок 3 групи – 16 (80,0 %) ($p < 0,05$). Серед пацієток групи контролю в цей термін гестації реєстрували випадки виключно ізольованих гемодинамічних порушень у ФПК: I A – 3 (15,0 %) та I B – 2 (10,0 %). Щодо групи вагітних з ДП, то загальна кількість встановлених раніше гемодинамічних порушень у ФПК в цьому терміні вагітності залишалась незмінною.

Прогресування важкості ГР супроводжувалось достовірними ознаками порушень МППК у представниць 3 та 4 груп ($p < 0,05$). Привертало увагу погіршення структури порушень МППК: так, у вагітних контрольної групи напередодні пологів попередні ізольовані доплерометричні порушення в 2-х випадках погіршились до II ступеня (туге обвиття пуповиною навколо шиї плода) та III ступеня (плацентит, хоріонамніоніт при гострому токсоплазмозі – антенатальна загибель плоду) (10,0 %). У вагітних 2 групи стан ФПК залишався задовільним та не зазнавав достовірних доплерометричних погіршень МППК ($p > 0,05$). Жінки 3 та 4 груп напередодні пологів мали зменшення на 30,0 % кількості гемодинамічних порушень IA – 2 (10,0 %) та I B ступеня – 1 (5,0 %) на користь порушень II ступеня, що становили в цей термін вагітності гестації більше половини від загальної кількості – 11 (55,0 %). III ступеня порушень МППК не було зареєстровано, оскільки при прогресуванні важкості пізнього ГР та ДП ставили питання про дострокове пологорозрішення в інтересах матері та плоду. Слід зазначити, що усі випадки порушень МППК будь-якого ступеня супроводжувались клінічними проявами ПД: СЗРП різного ступеня, маловоддям або антенатальним ДП. Так, з представлених вагітних 1 групи у 1 випадку порушення МППК супроводжувалось наявністю СЗРП I ступеня (3,33 %). Антенатальний ДП із гемодинамічними порушеннями II ступеня виникав у більшості жінок 3 групи 11 – (36,66 %), IV групи – 9 (30,0 %), II групи – 2 (6,66 %) напередодні пологів.

За даними УЗД відмічено, що погіршення стану плода та МППК

відмічалось у 65,0 % вагітних з ГР. При доплерометричному дослідженні було виявлено достовірне збільшення індексів резистентності в судинах матки і плаценти, що відображає зниження кровотоку. В пуповинній вені більшості плодів вагітних з ГХ відмічався знижений об'єм кровотоку, що вказує на зменшення плодово-плацентарної перфузії і супроводжується відставанням плода в масо-зростових показниках. Існує високий прямий кореляційний зв'язок між загальним периферичним опором в судинах вагітної і опором в аркуатних судинах матки (r приблизно $+ 0,75$). Затримка росту плода виникала, як правило, при поєднанні ГХ з ПЕ у 5,0 % таких вагітних. В даному випадку патогенез таких порушень полягає в розвитку гіпоксії материнського організму внаслідок порушення кровообігу (циркуляторна гіпоксія). У жінок з ДП порушення МППК носили мінущий характер за рахунок притиснення чи обвиття пуповиною навколо шиї плода. При оцінці стану плода та показників фетоплацентарної гемодинаміки було встановлено, що у вагітних з ГР показник середнього балу за шкалою Fisher (1976) та Vintzileos (1983), відповідно на 28,7 та 31,0% менший ($p < 0,05$), порівняно з практично здоровими вагітними. При ПЕ важкого ступеня показник БПП- відповідно на 34,8 та 38,7% був меншим, ніж у вагітних з легкою ПЕ. Поряд з цим відмічалось порушення гемодинаміки в системі мати-плацента-плід: у вагітних з ГР та ДП в басейні маткових артерій достовірно зростали показники судинного опору - СДС (на 7, 0%), ІР (на 13,3%) та ПІ (на 29,3%), порівняно з групою вагітних з ГР без ДП. За умов ГР зміни фетоплацентарної гемодинаміки були більш вираженими: збільшення частоти порушень матково-плацентарно-плодового кровообігу становило відповідно в 2 групі на 6,7%, в 3 групі- на 27%, в 4 групі- на 33,3% більше, порівняно з контрольною групою. Також при ГР у вагітних без ДП реєстрували порушення кровотоку в басейні пуповинної артерії: збільшення СДС, ІР та ПІ становило відповідно 14,7%, 16,2% та 16,9%. В той же час, у групі вагітних з ГР та ДП ще в більшій мірі поглиблювались зміни гемодинаміки в артерії пуповини: збільшення СДС, ІР та ПІ становило відповідно 28,5%, 41,9% та 41,0%, ($p < 0,05$), порівняно з контролем.

Виявлені оптимальні середні показники частоти акцелерацій серцебиття плодів у жінок 1 групи ($7,7 \pm 0,3$) за 20 хв та достовірно нижчі показники в 2, 3 та 4 групах ($5,2 \pm 0,56$), ($4,3 \pm 0,15$) і ($3,7 \pm 0,13$) за 20 хв відповідно, ($p < 0,05$).

Ізольоване підвищення судинної резистентності лише в матково-плацентарній чи плодово-плацентарній ланці виявлено у 13 вагітних 4 групи (43,33 %), а у 7 (23,33 %) – вагітних відмічалось поєднане порушення як в плодово-плацентарній, так і в матково-плацентарній ланці кровотоку. У 3 (15 %) випадках виявлена асиметрія кровотоку в маткових артеріях з наявністю дикротичної виїмки. При аналізі характеру порушень артеріального кровообігу плода відмічено, що виражена централізація кровообігу спостерігалась при ускладненні ВПЕ у 3-х вагітних 4 групи (10,0 %), при гестаційній гіпертензії в 1 (3,33 %) вагітної 2 групи та ПЕ важкого ступеню у 30-ти вагітних 3 групи, при внутрішньоутробному інфікуванні плода у 1-ї вагітної 1 групи (3,33 %), при тривалій загрозі переривання вагітності у 1-ї вагітної 2 групи (3,33 %). Найбільш рано централізація кровообігу спостерігалась при ГХ I ступеню, де в подальшому приєднувалась ПЕ. Середній термін пологорозрішення в 4 групі склав ($33,55 \pm 1,4$) тижнів, всього народилось 31 живих дітей (двійня у I-ї вагітної). Середня вага новонароджених склала (2760 ± 120) г., середній зріст – ($45 \pm 1,3$) см. Оцінка по Апгар на 1 хвилині після народження в середньому склала ($7,3 \pm 1,4$), на 5 хвилині – ($8,7 \pm 1,1$) балів. З 30 дітей, народжених від вагітних з ГХ I ст., 6 (30,0 %) були переведені до відділення інтенсивної терапії новонароджених. Показами до переводу послужили недоношеність 4 (20,0 %) і гіпоксично-ішемічні зміни чи перивентрикулярні крововиливи в мозок. Перинатальних втрат в даній групі на момент переведення до відділення недоношених ВОКДЛ не було. Відмічаються значимі відмінності ($p < 0,05$) між наслідками вагітності у жінок з ПЕ, ГХ I ст. і контрольної групи за терміном пологорозрішення, за масо-зростовим показником новонароджених і оцінкою за шкалою Апгар. Таким чином, ЛП характеризується поглибленням важкості перебігу ГР. ГХ є несприятливим фоном для вагітності, причому розвиток

гіпертензивних розладів, а саме прееклампсії був характерний в терміні вагітності 24-25 тижнів, важкість ГР наростала до 32-34 тижнів вагітності (у 11 вагітних – (36,33 %)) важкого ступеню. В даному випадку компенсаторно-приспосувальні механізми материнського організму відчують граничне напруження, що не дозволяє забезпечити їх реалізацію в достатньому ступені для адекватного перебігу вагітності і розвитку плоду, збільшується ризик виникнення ускладнень для плоду і новонародженого. При прееклампсії важкого ступеню ми рекомендуємо оцінити біофізичний профіль плоду (БПП), при нормальній оцінці БПП можлива повторна комплексна оцінка відповідно через добу. При оцінці БПП 4-6 балів – повторно оцінити БПП і кровотік ФПК через 24 години, при оцінці 0-2 бали – вирішити питання про дострокове пологорозрішення в інтересах плода та матері.

Вік обстежених вагітних 4 групи був від 16 до 42 років, тривалість захворювання на гіпертонічну хворобу I ст. становила від 9 місяців до 8 років. У 14,0 % жінок дана патологія була вперше виявлена на початкових термінах вагітності. У більшості жінок погіршення перебігу хвороби не відмічалось. Воно виникало у 33,0 % вагітних при розвитку на ґрунті ГХ та ПЕ. Серед досліджуваних вагітних материнської смертності не було.

Для оцінки БПП використано методику Vintzileos et al. Враховували 6 біофізичних параметрів плода: дані нестресового тесту при кардіомоніторному спостереженні; 3 показники, що вивчаються при УЗД – дихальні рухи плода (ДРП), рухова активність, м'язовий тонус плода; об'єм навколоплодових вод та ступінь зрілості плаценти. Кожний параметр БФП плода оцінювали в 0, 1, 2 бали, згідно таблиці 1. КТГ дослідження вагітної здійснювали незадовго до ультразвукового та доплерометричного досліджень у її положенні на лівому боці впродовж 20 хвилин.

Загалом, як видно з таблиці Д.4 (додаток Д), показники КТГ у пацієнток з ГР відрізнялись від таких у жінок з контрольної групи, хоча перебували у межах нормативних значень. Так, базальний ритм у КТГ становив в середньому

(138,75±3,34) уд/хв, при цьому в I групі та II групі становив (156,35±4,71) і (168,12±3,54) відповідно, ($p<0,05$). Достовірно вищі середні показники базального ритму у плодів пацієток з ДП були обумовлені більшою кількістю КТГ із базальною тахікардією плода (вище від 170 ударів за хвилину), що може вказувати на активацію його компенсаторних можливостей та внутрішньоутробне страждання. В 3 та 4 групах базальний ритм становив відповідно в середньому (143,32±4,56) та (152,23±2,25) уд/хв.

Амплітуда миттєвих осциляцій в групах дослідження суттєво не розрізнялась. Деякі інші взаємовідносини виявлені між показниками частоти миттєвих осциляцій в порівнюваних групах. Так, частота миттєвих осциляцій в 1, 2 та 3 групах суттєво не розрізнялась (4,8±0,4), (4,4±0,3) та (5,3±0,53) за 1 хв відповідно, ($p>0,05$), а у пацієток 4 групи була достовірно нижчою (3,45±0,42 за 1 хв), ніж в 1 групі ($p<0,05$). Враховуючи, що повільні похвилинні коливання базального ритму виникають внаслідок чергування тонуусу симпатичної та парасимпатичної вегетативної НС, достовірно нижчу частоту миттєвих осциляцій у плодів пацієток даної групи можна розглядати як наслідок порушень регуляції вегетативного тонуусу, обумовлених несприятливими змінами у ФПК при ПЕ на ґрунті ГХ.

Виявлені оптимальні середні показники частоти акцелерацій серцебиття плодів у жінок 1 групи (7,7±0,3) за 20 хв та достовірно нижчі показники в 2, 3 та 4 групах (5,2±0,56), (4,3±0,15) і (3,7±0,13) за 20 хв відповідно, ($p<0,05$). Такі параметри КТГ, як амплітуда акцелерацій та середня їх тривалість між пацієтками 1 та 2 груп статистично не розрізнялись (24,3±0,3) і (23,65±0,32) уд/хв та (34,3±0,55) і (35,08±0,47) с відповідно, ($p>0,05$). Проте, у жінок 3 та 4 груп зазначені показники були нижчими: амплітуда акцелерацій – (19,6±0,65) і (21,72±0,94) уд/хв та тривалість акцелерацій (25,76±0,43) і (28,98±0,56) с ($p<0,05$). Враховуючи те, що акцелерації відображають компенсаторні можливості організму плода, можна вважати, що зменшення їх кількості, амплітуди і тривалості вказує на зниження таких можливостей у плодів жінок 3

та 4 груп.

Середня кількість децелерацій серцевих скорочень плода у жінок 1 групи становила $1,77 \pm 0,33$ за 20 хв, а їх тривалість – $(20,31 \pm 3,04)$ с. Для серцевої діяльності плодів жінок 2 групи була характерною достовірно більша кількість децелерацій – $(3,05 \pm 0,13)$ за 20 хв та їх тривалість – $(25,76 \pm 2,94)$ с ($p < 0,05$). Показник глибини децелерацій в 1 та 2 групах дещо відрізнявся – $(20,75 \pm 1,78)$ та $(24,16 \pm 1,35)$ уд/хв, відповідно ($p > 0,05$). В 3 та 4 групах його значення було достовірно нижчим від двох попередніх груп і дорівнювало $(28,65 \pm 1,76)$ та $(27,45 \pm 1,43)$ уд/хв ($p < 0,05$). При детальному аналізі децелерацій, виявилось, що в 1 та 2 групах виникали виключно децелерації спонтанного характеру, тоді як для КТГ плодів жінок з ГР були притаманні здебільшого децелерації типу dip I і dip II чи комплекси акцелерація- децелерація. Поява таких типів децелерацій зазвичай свідчить про ризик, а їх тривалість та глибина про ступінь виразності ДПу.

Сумарна оцінка КТГ у вагітних 1 групи статистично відрізнялась від свого значення в 2, 3 та 4 групах – $(8,89 \pm 0,56)$ балів ($p < 0,05$), тоді як в 2, 3 та 4 групах вона дорівнювала відповідно $(7,56 \pm 0,45)$, $(7,49 \pm 0,36)$ та $(6,89 \pm 0,34)$ балів відповідно. Серед пацієток з ГР зазначений показник достовірно знижувався в залежності від важкості пізнього ГР та ГХ.

Аналіз КТГ в залежності від важкості захворювання показав, що є суттєві зміни показників КТГ з наростанням важкості ГР та гіпертонічної хвороби: знижувалась амплітуда миттєвих осциляцій, проявлялись децелерації, відмічався монотонний ритм кривих КТГ, що вказує на поглиблення ДП у вагітних 4 групи (ГХ I ст.).

За даними УЗД відмічено, що погіршення стану плода та МПК відмічалось у 65,0 % вагітних. При доплерометричному дослідженні було виявлено достовірне збільшення індексів резистентності в судинах матки і плаценти, що відображає зниження кровотоку. В пуповинній вені більшості плодів вагітних з ГХ відмічався знижений об'єм кровотоку, що вказує на зменшення плодово-плацентарної перфузії, і супроводжується відставанням плода в масо-зростових

показниках. Існує високий прямий кореляційний зв'язок між загальним периферичним опором в судинах вагітної і опором в аркуатних судинах матки (r приблизно $+ 0,75$). Затримка росту плода виникала, як правило при поєднанні ГХ з ПЕ у 69 % таких вагітних. В даному випадку патогенез таких порушень полягає в розвитку гіпоксії материнського організму внаслідок порушення кровообігу (циркуляторна гіпоксія).

4.1.4 Показники обміну гомоцистеїну у досліджуваних вагітних

Ми вивчали рівень ГЦ у вагітних чотирьох груп. З даних можна зробити висновок, що в групі вагітних з ГХ рівень ГЦ в 1,6 разів більший, ніж в здорових, в групі вагітних з ВПЕ – в 1,3 рази більший, ніж в здорових, а в групі з легкою ПЕ – 1,2 разів більший, ніж в здорових. Отже, при наростанні рівня ГЦ, рівень патології вагітності наростає. Всі вказані зміни вказують на виражені порушення метаболічних процесів та судинно-ендотеліальну дисфункцію в організмі вагітних з ГХ I ст. (табл. Д.10, Д.11, додаток Д).

Проведені дослідження показали, що в групах вагітних з ГХ I ступеня та з ПЕ, рівень ГЦ був достовірно вищим, ніж в двох попередніх групах, ($p < 0,05$).

Нами було проведено розподіл вагітних 4-ї групи (ГХ I ст.) на 2 підгрупи (по 15 чоловік). 1-а підгрупа отримувала лікування згідно з протоколом надання допомоги вагітним з ГР № 676, затвердженим МОЗ України від грудня 2004 року. 2-а підгрупа отримувала додаткове введення розчинів Актотегіну в кількості 5,0 мл на фізрозчині в кількості 200,0 мл внутрішньовенно один раз на добу, на курс 10 ін'єкцій. Порівнявши ускладнення вагітності даних підгруп, прийшли до висновку, що застосована терапія дозволила зменшити ризик повторного виникнення ДП та ПД і СЗРП вдвічі (табл. Д.12, додаток Д). Розвиток у вагітних в послідуєчому ПЕ в 2-й підгрупі був у 1,5 рази менший, ніж в 1-й. Варто відмітити, що достатньо добрий ефект від лікування дає право рекомендувати його для широкого застосування в практичному акушерстві. Але, не дивлячись на лікування, все-таки частота акушерських ускладнень у вагітних з ГХ та

перинатальних втрат залишається високою. Вагітні з ГХ потребують постійного спостереження як акушер-гінекологом, так і терапевтом протягом вагітності та до 6 місяців після пологів.

Згідно до даної схеми лікування отримано Патенти України:

1. Спосіб лікування перинатальних ускладнень гіпергомоцистеїнемії у вагітних з ГР. № 48654 від 25.03.10 р. Україна. Гайструк А.Н., Гайструк Н.А., Мазченко О.О.

2. Спосіб корекції нервово- психічних розладів у вагітних при сідничному передлежанні плоду. № 53646 від 11.10.10 р. Україна. Гайструк Н.А., Кливак В.В., Мазченко О.О.

3. Спосіб лікування плацентарної недостатності у вагітних з прееклампсією середнього ступеня. № 69717 від 10.05.12 року Україна. Гайструк Н.А., Гайструк А.Н., Мазченко О.О.

4. Спосіб профілактики гіпотонічної маткової кровотечі у жінок з багатоплідною вагітністю (Патент № 83630 від 25.09.13 року, Україна. Гайструк А.Н., Гайструк Н.А., Мазченко О.О., Притуляк Л.В.)

5. Спосіб лікування дистресу плода у вагітних з багатоводдям. № 117206 Гайструк Н.А., Дубас Л.Г., Гайструк А.Н., Мазченко О.О.; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова. - № у 2016 12030 заявл. 28.11.2016 р.; опубл. 28.11.2016, Бюл. № 8 в рамках НДР 0109U003395.

Отримано 2 інформаційних листи:

1. „Спосіб лікування плацентарної недостатності у вагітних з синдромом артеріальної гіпертензії”.

2. „Спосіб лікування дистресу плода у вагітних з багатоводдям”.

4.1.5 Оцінка стану окисної модифікації білка у вагітних з дистресом плода та гіпертензивними розладами

З метою вивчення стану ОМБ визначали рівні карбонільних похідних при різних довжинах хвиль в умовах спонтанного і металкаталізованого окислення у вагітних з ГХ та ПЕ, в порівнянні з контрольною групою. Рівні карбонільних похідних визначали в одиницях оптичної щільності на 1 мл сироватки. З метою визначення карбонільних похідних використовували методику Левіна в модифікації Дубініної.

З огляду на отримані результати дослідження, можна сказати, що зафіксовані нами зміни активності ферментів пов'язані з наростаючим напруженням метаболічних процесів і функціонального стану печінки. Враховуючи велику роль даного органу в процесах синтезу білка в організмі, доречно очікувати не тільки на окремі відхилення їх перебігу, але й на можливі постсинтетичні модифікації білків.

Після проведеного аналізу показників СОМБ було встановлено достовірну її активацію у вагітних з ПЕ, особливо при важкому ступені (табл. Д.13, Д.14, додаток Д). При порівнянні показників металкаталізованої ОМБ також було виявлено достовірне її зниження у вагітних з ПЕ (табл. Д.15, Д.16, додаток Д). Особливо достовірними зміни були на довжині хвилі 356 нм, тобто тій, яка знаходиться в ультрафіолетовій ділянці. Ці показники вказують на наявність оксидантного стресу, зміни в структурно-функціональній організації білка, накопичення в організмі вагітних з ГР низькомолекулярних продуктів деградації білка, які забезпечують токсичний вплив на всі органи і системи вагітних.

Отже, така закономірність виявлених змін активності ферментів може свідчити про те, що при пізньому гестозі вагітних відбувається підвищення активності даних ферментів, причому чим більше, тим тяжчий перебіг ГР.

Доведено, що по мірі зростання ступеня важкості ГР у вагітних відбувається накопичення окисномодифікованих білків, особливо на довжині хвилі 356 нм, посилюється гіпоксія та імуноагресія, збільшується глибинність деструктивних процесів у клітинах плаценти та вираженість клінічних проявів ускладненого перебігу вагітності.

Виявлені метаболічні зрушення є причиною зниження гормональної, регенеративної та транспортної функцій плаценти і відіграють вирішальну роль у розвитку ускладнень вагітності та порушенні стану плода.

4.1.6 Динаміка взаємозв'язку показників внутрішньоутробного стану плода, фетоплацентарної гемодинаміки з біохімічними показниками сироватки крові вагітних за умов ДП і ГР

Проведений кореляційний аналіз показав, що у вагітних з ДП і ГР показники внутрішньоутробного стану плода найбільш тісно корелюють з рівнем ГЦ. За цих умов, показники фетоплацентарної гемодинаміки виявляють сильні кореляційні зв'язки ($r=0,51-0,52$), $p<0,05$. При оцінці показників встановили, що є обернено пропорційна залежність з наростанням показників металкаталізованої окисної модифікації білків, естрадіолу, ПГ. Найбільш сильні кореляційні зв'язки відмічались між зростанням індексу резистентності маткової артерії і артерії пуповини та зниженням рівня металкаталізованої ОМБ та збільшенням рівня ГЦ (табл. Д.17-Д.19, додаток Д).

За темою даного розділу написані такі статті:

1. Мазченко О.О. Особливості акушерсько-гінекологічного анамнезу у вагітних з ГР / О.О.Мазченко // Biomedical and biosocial Anthropology.- 2017.- № 28.- March. Official Journal of the International Academy of Integrative Anthropology.- С.154-157.

2. Мазченко О.О. Особливості перебігу раннього неонатального періоду у новонароджених від матерів з ГР / О.О.Мазченко // Вісник морфології. Reports of morphology.- 2017.- № 1. (Т. 23) Лютий.- С.111-114.

РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСОВАНОЇ СХЕМИ ЛІКУВАННЯ ВАГІТНИХ З ГІПЕРТЕНЗИВНИМИ РОЗЛАДАМИ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ДИСТРЕСУ ПЛОДА

5.1 Обґрунтування диференційованого лікування

Профілактика ДП у вагітних ґрунтувалась на усуненні негативних чинників впливу на вагітну (при загрозі передчасних пологів – ліжковий режим, повноцінний сон, седативна, спазмолітична терапія, направлена на зменшення нервово-психічного напруження, усунення гіпертонусу матки; при гестаційній анемії – нормалізацію рівня насиченості крові залізом, вітамінами, раціональне харчування, прогулянки на свіжому повітрі; при ПЕ – створення лікувально-охоронного режиму, вживання кальцію, низьких доз аспірину чи курантилу, призначення ніфедипіну, гіпотіазиду, магnezії сульфату, Магне В6, нефрофіту, есенціале, метіоніну, засобів, які покращують оксигенацію в організмі вагітної: актовегін, солкосеріл, корвітин; донаторів NO: тівортіну. Препарат актовегін стимулює аеробний гліколіз і окислювальне фосфорилування, синтез АТФ; покращуює транспорт глюкози (інсуліноподібна активність), має антиоксидантну дію, покращує процеси відновлення та регенерації пошкоджених тканин, має активність, подібну до факторів росту; попереджає чи зменшує вторинні патологічні зміни в пошкоджених клітинах- цитопротекторна дія; стимулює утворення колагену і ангиогенез; має системну протиішемічну дію, усуває гіпоперфузію тканин, попереджає запальні реакції, розвиток синдрому ішемії-реперфузії, приймає участь в регуляції апоптозу.

При ГХ – лікувально-охоронний режим; рухові режими та комплекси ЛФК; лікувальне харчування; гіпотензивні препарати, седативна терапія, препарати, дія яких направлена на нормалізацію кровообігу; засоби профілактики ГР і порушень стану плода.

Враховуючи вплив препаратів на організм матері та плода, ми рекомендуємо для тривалого використання у вагітних з ГХ метилдофи (допегіт), клофеліну (клонідин, гемітон), апресину (гідралазин), ніфедіпіну (коринфар, адалат, кордафен).

При ГХ терапію слід призначати диференційовано, з урахуванням центрального кровообігу. При гіперкінетичному типі гемодинаміки лікування передбачає підвищення стійкості ЦНС до впливу негативних факторів і зменшення її функціональних розладів. Використовують, окрім седативних препаратів, ще і спазмолітики: препаратом вибору при явищах дієнцефального синдрому є піроксан.

При нормокінетичному типі кровообігу лікування спрямовують на зменшення загального периферичного опору (ЗПО). Вагітні з таким типом гемодинаміки потребують тривалого призначення гіпотензивної терапії допегітом, клофеліном, поєднуючи їх з апресином, коринфаром. При значному підвищенні АТ доцільно призначати седативні препарати.

При гіпокінетичному типі гемодинаміки необхідно, окрім зниження ЗПО, нормалізувати хвилинний об'єм (ХО), покращувати органний кровоток і мікроциркуляцію. До терапії додають реополіглокін в поєднанні з гепарином, курантил.

Для нормалізації вегетативних розладів при гіпертензивних розладах рекомендували нормалізувати режим дня, перейти на легшу роботу, відвідувати консультації психолога та школу безпечного материнства, застосування седативних препаратів рослинного походження, продовжити реабілітацію в умовах санаторію „Авангард”, м. Немирів.

Застосування комплексного медикаментозного лікування препаратом Магне В6, валеріани, гомеопатичним засобом Невро-Хеель та гліцеседом сприяє зменшенню таких психо-емоційних та вегетосудинних порушень, як роздратування, головний біль, порушення сну, тривожність, часте серцебиття, страх та поганий настрій та сомато-вегетативної симптоматики (пітливість,

плаксивість) у 70-90,0% вагітних з ГР. Більшість симптомів, які свідчили про нервово-психічний дисбаланс, зникало на 2-5 день після призначеного лікування, але порушення сну у більшості жінок зменшувались тільки на другому тижні після початку лікування. В процесі лікування зменшення емоційної збудливості спостерігалось у 65,0 % вагітних з важкою ПЕ, 72,0 % жінок з ГХ I ст. і в 78,0 % вагітних з легкою ПЕ. Втома і зниження настрою відмічались у 30,0 % жінок з важкою ПЕ та у 20-25,0 % вагітних з легкою ПЕ і ГХ I ст. Після проведеної терапії ми спостерігали покращення загального самопочуття, нормалізацію сну, зменшення відчуття страху та плаксивості у 15% вагітних.

5.2 Порівняльна характеристика ефективності лікування вагітних з гіпертензивними розладами та дистресом плода

Ефективність терапії вагітних з ГР та ДП оцінювали шляхом комплексного дослідження внутрішньоутробного стану плода, використовували КТГ, УЗД та доплерівське моніторування. Група вагітних з ДП і ГХ отримувала наступні препарати: ніфедіпін, дезагреганти (діпірідамо́л), антиоксиданти (віт.Є), кокарбоксілазу. Група вагітних з легкою ПЕ та ДП отримувала лікування: вітамін Е, метіонін, есенціале, седативну терапію, антианемічну, токолітичну терапію, лікування ускладнень вагітності за показами. Лікування тривало протягом двох тижнів. У жінок з даних груп було проаналізовано також перебіг вагітності і пологів, особливості післяпологового періоду, стан плода і новонародженого.

В ході дослідження було розділено 4 групу вагітних з ГХ I ст. на дві підгрупи, по 15 вагітних в кожній, одній з яких призначалась базова терапія патології (згідно клінічного протоколу МОЗ України № 676), а другій – додатково призначали Фолієву кислоту по 1 г на добу з 7-8 тижнів вагітності до 16 тижнів вагітності, Корвітин по 0,5 г внутрішньовенно крапельно на 100 мл фізрозчину 1 раз на добу з 7-8 тижнів вагітності до 16 тижнів вагітності, на курс 10 інфузій, Актовегін по 5 мл внутрішньовенно крапельно на 200 мл фізрозчину 1 раз на

добу з 22 до 24 тижнів вагітності, на курс 10 інфузій. Потім порівняли кількість ускладнень вагітності та пологів в підгрупах, які отримували різне лікування своєї патології та як змінилися біохімічні показники, показники гормонального та психоемоційного статусу вагітних, показники стану внутрішньоутробного плода та фетоплацентарної гемодинаміки в динаміці. Також, проаналізували взаємозв'язок між рівнем ГЦ сироватки крові вагітних з контрольної групи, вагітних з ПЕ та ГХ та виникненням патології у вагітних з ГР. Отримані результати показують, що терапія запропонованими нами препаратами за здатністю нормалізувати гемодинаміку в басейні пуповинної артерії плода має перевагу над традиційною терапією. (Дивись таблиці Е.1-Е.13, Е.16, додаток Е).

5.3 Результати використання запропонованої схеми профілактики дистресу плода у вагітних з ГР

Усі пацієнтки, які приймали препарати для профілактики ДП скаржились на часті рухи плода, швидку втомлюваність, задуху при швидкій ході, сонливість, зниження апетиту, періодичне запаморочення, також на підвищення АТ, набряки на ногах, в деяких вагітних була патологічна прибавка у вазі, шум у вухах, відчуття жару, безсоння. У деяких вагітних були діагностовані такі ускладнення, як: загроза передчасних пологів, гіперплазія плаценти, гіпоплазія плаценти, маловоддя, багатоводдя, СЗРП I-II ст., а також супутня ЕГП, анемія, вегетосудинна дистонія за кардіальним та змішаним типом, ожиріння, хронічний пієлонефрит.

Оцінювання результатів лікування проводили за наступними критеріями:

клінічними: до клінічних критеріїв ефективності запропонованого лікувального комплексу ми відносили показники зменшення частоти ускладнень вагітності в послідуєчому у обстежуваних вагітних;

інструментальними: вивчали число, тривалість та частота децелерацій, число акцелерацій, базальна частота серцевих скорочень, кількість балів БПП (БПП).

Лабораторні обстеження включали: клінічний аналіз крові, сечі, біохімічні дослідження крові на глюкозу, печінкові проби, коагулограму. Проводили аналіз сечі по Зимницькому, визначення толерантності до глюкози, бактеріологічний аналіз сечі (посів на визначення мікробів), УЗД плоду, , КТГ, ЕКГ, консультації суміжних фахівців (кардіологом, нефрологом, ендокринологом та окулістом при потребі).

В структурі ускладнень вагітності найменшу кількість закономірно спостерігали в групі здорових вагітних (рис. 5.1). У 5,7 % з них виявлена загроза передчасних пологів, у 5,1 % спостережень був виявлений ДП, у 4,5% жінок спостерігали ПД.

В групах вагітних з ПЕ та ГХ I ст. (рис. 5.2, 5.3) показники ускладнень вагітності були значно вищими.

Так, в 2 і 3 групах вагітних загроза передчасних пологів виявлена, відповідно, у 12,2 та 12,5 % вагітних, синдром СЗРП спостерігався у 14,9 і 12,2 % жінок з ГР. Найбільшу кількість ускладнень вагітності у жінок з ПЕ та ГХ склав ДП (відповідно, 30,5 і 18,0 %), а ПД у досліджених вагітних 2 і 3 групи спостерігалась, відповідно, у 19,1 та 13,2 % жінок.

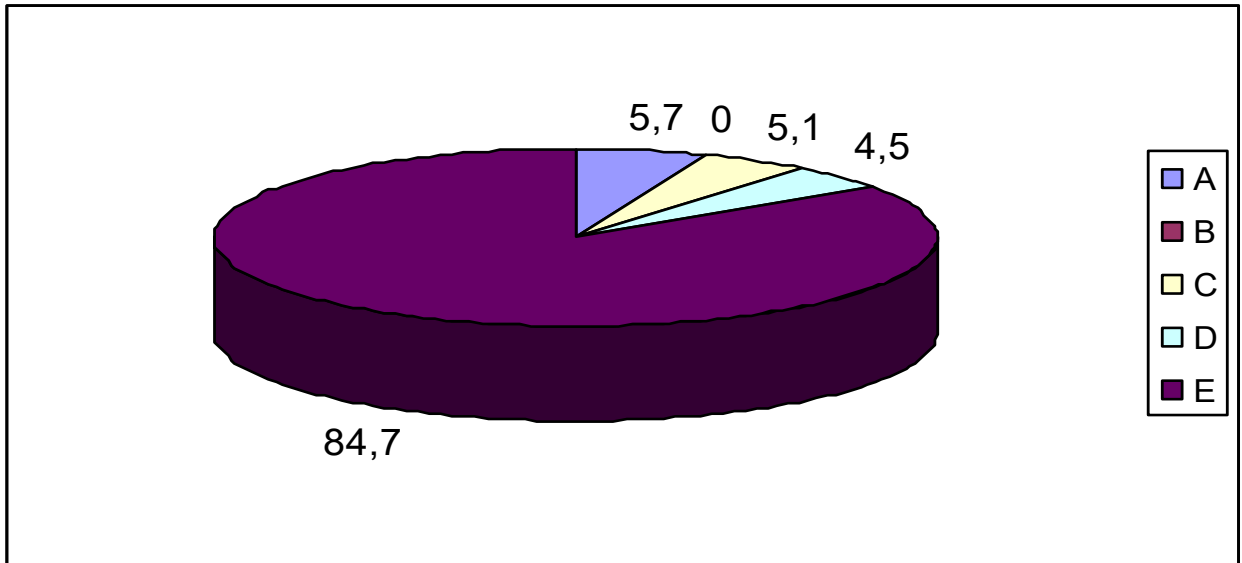


Рисунок 5.1 - Частота ускладнень вагітності у здорових вагітних (%).

Примітка (тут і далі). А – загроза передчасних пологів; В – синдром СЗРП; С – ДП; D – ПД; E – без ускладнень.

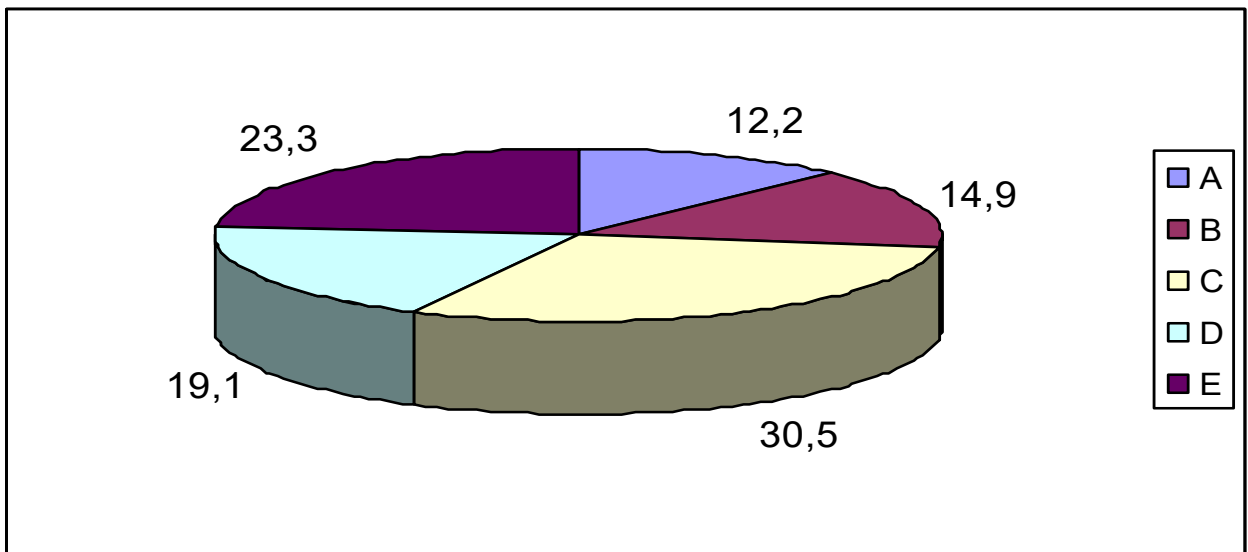


Рисунок 5.2 - Частота ускладнень вагітності у вагітних з ПЕ (%).

Аналізуючи показники частоти ускладнень вагітності в обстежених вагітних (рис. 5.4, 5.5) можна зробити висновок, що у жінок 1 підгрупи, які отримували рекомендовану нами терапію в комплексі з актовегіном, достовірно знижувалась частота загрози передчасних пологів, проявів ПД, синдрому затримки розвитку плода, ДП відносно групи вагітних, що отримували

традиційну терапію.

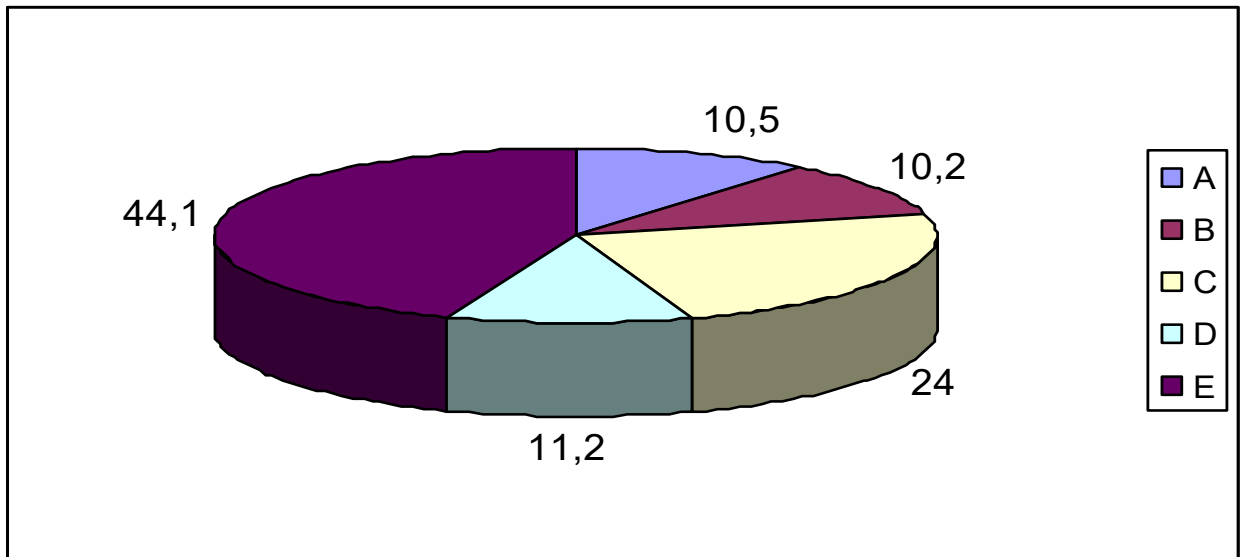


Рисунок 5.3 - Частота ускладнень вагітності у вагітних з гіпертонічною хворобою I ст. (%).

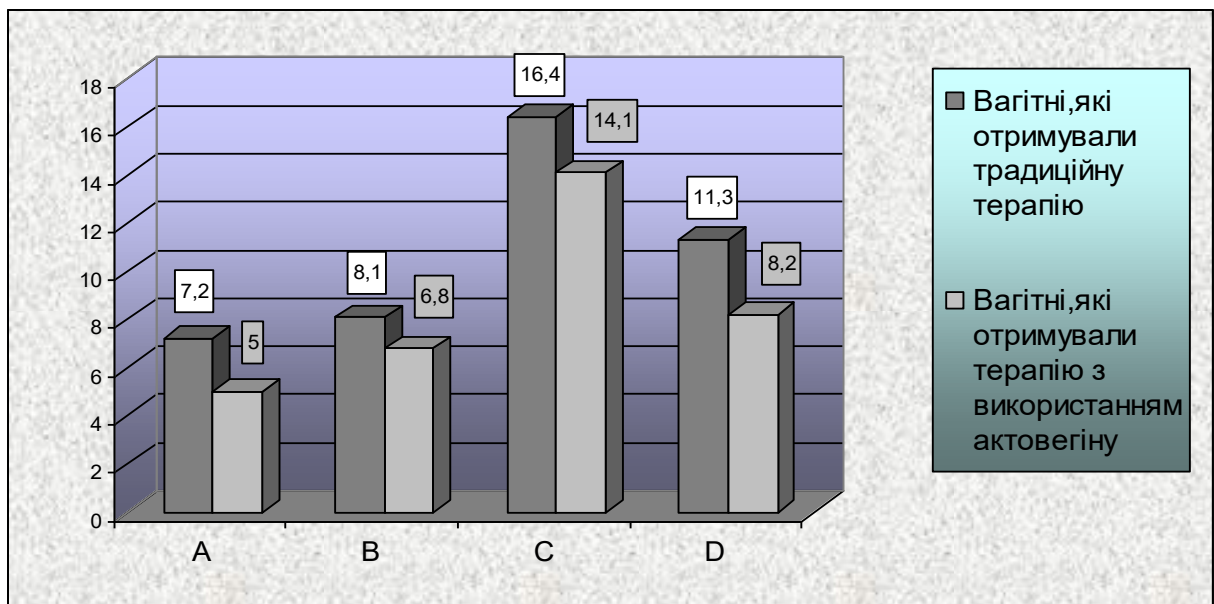


Рисунок 5.4 - Частота ускладнень у вагітних з ПЕ, які лікувались традиційними методами та з використанням актовегіну.

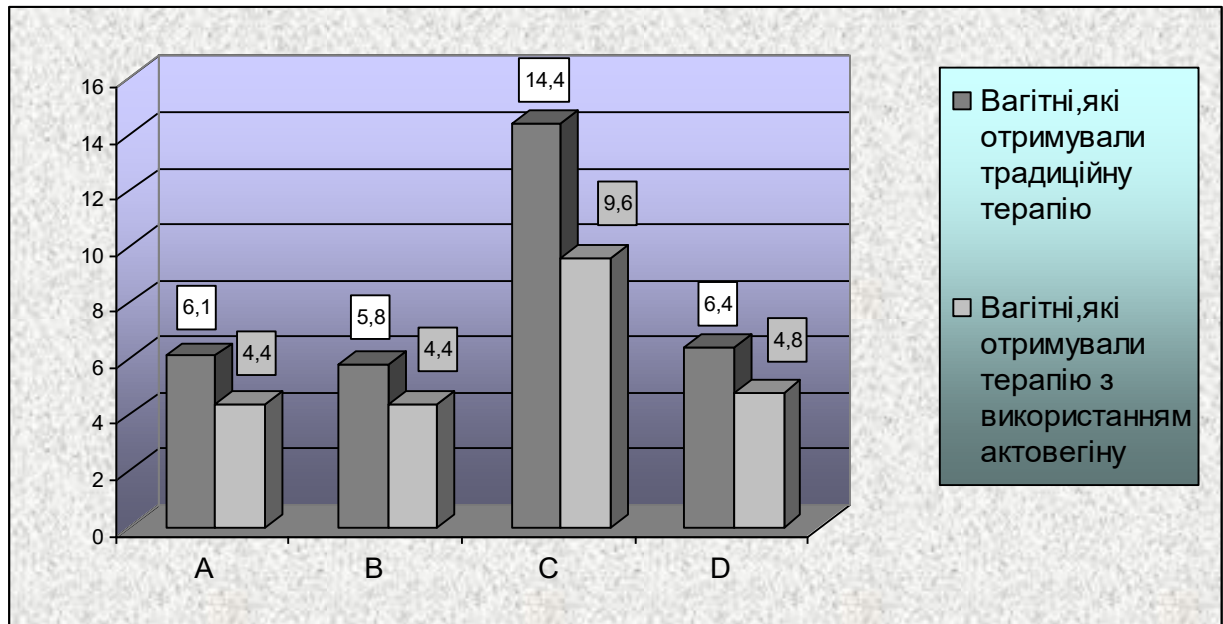


Рисунок 5.5 - Частота ускладнень у вагітних з ГХ, які лікувались традиційними методами та з використанням актовегіну.

На фоні прийому препаратів було відмічено позитивні зміни, включаючи як зникнення суб'єктивних симптомів, так і зміни показників біохімічного стану крові, гемограми, загального аналізу сечі, зменшилась добова протеїнурія у вагітних з ГР, що свідчить про ефективність використання даної схеми лікування основного захворювання та профілактики ДП (табл. Е.14, Е 15, додаток Е).

Як видно з таблиці 5.1, під впливом проведеного лікування суттєво покращився стан плоду за даними БПП в підгрупі 1, яка отримувала терапію з актовегіном.

Інструментальні методи дослідження дозволили помітити, що у вагітних, які отримували терапію в комплексі з актовегіном знизилась число, тривалість та частота децелерацій з одночасним зростанням числа акцелерацій, базальної частоти серцевих скорочень. За шкалою Фішера у вагітних, які отримували традиційне лікування, зростання кількості балів БПП було меншим ($9 \pm 0,1$), ніж у вагітних, які отримували рекомендоване нами лікування ($11 \pm 0,2$) (табл. Е.15, додаток Е).

Таблиця 5.1 - Динаміка показників БПП у вагітних з ГХ I ст. під впливом проведеного лікування

№ п/п	1 підгрупа (n=15)	2 підгрупа (n=15)	4 група (n=30)
1	13 (86,66%) \pm 9,08*	10 (68,66%) \pm 12,39*	19 (63,33%) \pm 8,94*
2	2 (13,33%) \pm 9,08*	5 (33,33%) \pm 12,59*	8 (26,66%) \pm 8,21*
3	0 \pm 2,65*	0 \pm 2,65*	3 (10%) \pm 5,57*

Примітки:

1. (1) 7-10 балів – нормальний БПП;
2. (2) 5-6 балів – початкові порушення стану плоду (ДП);
3. (3) 3-4 бали – виражені порушення стану плоду (ДП), $p < 0,05$.

На другому етапі роботи ми порівняли частоту виявлення порушень обміну ГЦ у здорових вагітних та вагітних з ПЕ та ГХ. Ранжування рівнів ГЦ проводилось згідно рекомендацій Jacobsen [1998], де нормальним для вагітних вважається рівень ГЦ менше 10 мкмоль/л; субнормальним – 10-15 мкмоль/л; а вище 15 мкмоль/л розглядається як ГГЦ. Як видно з графіку розподілу рівня ГЦ сиворотці вагітних досліджуваних нами груп, аберантні рівні ГЦ зустрічаються досить часто як в групі практично здорових вагітних, так і особливо у пацієнтів з ГХ та легкою ПЕ. Зокрема, середній рівень ГЦ у вагітних, хворих на гіпертонічну хворобу на 31% перевищував відповідний показник у здорових вагітних.

Без сумніву, певна частина виявлених нами випадків гіпергомоцистеїнемії є наслідком генетично успадкованих особливостей метаболізму. За даними літератури біля 10-13,0 % популяції є гомозиготами по дефектній МТГР [8].

Результати використання запропонованої схеми лікування вагітних з ГР та профілактики дистресу плода.

Слід відзначити, що за результатами проведеного обстеження плодів шляхом УЗД-ДМ та кардіотокографії, в динаміці після проведеного лікування, ефективнішою виявилась схема, яка включала застосування актовегіну. Так, у 87

% випадків було зареєстровано одужання вагітної і покращення стану плода при обох методах обстеження, тоді як в групі вагітних з ДП та ГХ, які отримували лікування за схемою, що містила діпірідамомол та кокарбоксілазу, за даними УЗД-доплерівського обстеження залишались дані про підвищення судинного опору в артерії пуповини плода у 68,0 % випадків, а у 48,0 % випадків в заключенні кардіомоніторного обстеження були дані про початкові порушення стану плода.

Позитивна динаміка при лікуванні ДП також проявилась в поліпшенні стану МППК у пацієток з ПД, ДП на фоні лікування нормохромної анемії. Відповідно оцінено покращення показників систоло-діастолічного співвідношення кривих кровотоку в пуповині, СМА і МА, індекс резистентності у вище перерахованих судинах, відповідно, а також церебро-плацентарне співвідношення. Позитивний вплив на плід був підтвержений шляхом вивчення заключень КТГ за методом W. Fisheret і співавт. (1976) та визначення БПП за методикою А.М. Ventzeleos і співавт. (1983), які проводились усім жінкам після проведеного лікування. Було визначено, що сумарна оцінка БПП до лікування склала $(10 \pm 0,1)$ балів, після лікування – $(12 \pm 0,2)$ балів, а показник серцевої діяльності плода склав $(8 \pm 0,1)$ і $(10 \pm 0,2)$ балів відповідно. Застосування комплексного медикаментозного лікування сприяє зменшенню сомато-вегетативної симптоматики у 70-90,0% вагітних з ГР. Більшість симптомів, які свідчили про нервово-психічний дисбаланс, зникла на 2-5 день після призначеного лікування, але порушення сну у більшості жінок зменшувались тільки на другому тижні після початку лікування. В процесі лікування зменшення емоційної збудливості спостерігалось у 65,0 % вагітних з ПЕ важкого ступеня, 72,0 % жінок з ГХ I ст. і в 78,0 % вагітних з легкою ПЕ. Втома і зниження настрою відмічались у 30,0 % жінок з ПЕ важкого ступеня та у 20-25,0 % вагітних з легкою ПЕ і ГХ I ст. Слід відмітити, що проведене лікування позитивно вплинуло на перебіг та наслідок пологів. У вагітних, які приймали участь в дослідженні, були відмічені такі ускладнення під час пологів та в післяпологовому періоді: слабкість пологової діяльності – в 6,0 % випадків,

гіпотонічна кровотеча – в 3,0 % випадків, в післяпологовому періоді – гіпогалактія – в 6,0 % випадків. Новонароджені мали характеристику за шкалою Апгар – 8-9 балів в 94,0 % випадків, асфіксія легкого ступеня була діагностована в 6,0 % випадків.

Таким чином, більш вагомою є терапія, яка містила комплексне лікування із застосування актовегіну і була направлена на стимулювання енергетичних процесів функціонального метаболізму і анаболізму на фоні терапії основного захворювання при ДП у вагітних з ГР.

РОЗДІЛ 6

ПРОГНОЗУВАННЯ ДИСТРЕСУ ПЛОДА ТА СТАТИСТИЧНА ОБРОБКА ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

6.1 Вибір моделі

Для аналізу ролі ГЦ, гормонального фону (рівнів ПГ, естрадіолу), віку, рівнів СОМБ та МОМБ, повторності пологів та наявності АГ у батьків у формуванні ДП у вагітних з огляду на незбалансований план дослідження “випадок-контроль без зіставлення за факторами змішування” (unmatched case-control design) ми використали логістичну регресію. Використання саме логістичної процедури (проти альтернатив тобіт, пробіт процедур) обумовлено логістичним розподілом залишків, які наслідують логістичний розподіл змінних моделі (табл. Ж.1, додаток Ж). Більш того, процедура оцінювання менш чутлива до колінеарності між деякими предикторними змінними (табл. Ж.2, додаток Ж).

Логістична регресія відрізняється від множинної тим, що залежна змінна дихотомна (приймає лише 2 цілочисельні значення: 0 – немає ДП, 1 – є ДП), не обов’язкова вимога багатомірної нормальності розподілу предикторів, форма залежностей довільна (в т.ч. нелінійна), незалежні змінні можуть бути як безперервними, так і дискретними.

Основне рівняння логістичної регресії у нашому випадку має вигляд:

$$\text{Prob}(Y=1) = (1 + \text{Exp}(-(b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_px_p)))^{-1}$$

$$\text{Prob}(Y=0) = 1 - \text{Prob}(Y=1),$$

(табл. Ж 1.)

де x – незалежні змінні (предиктори),

Y – бінарна залежна змінна (ДП),

$\text{Prob}(Y=1)$ – функція вірогідності того, що Y приймає ціле значення 1,

$\text{Prob}(Y=0)$ – функція вірогідності того, що Y приймає ціле значення 0,

Exp – експонента,

b_i – коефіцієнт регресії на змінній i .

Знаходження параметрів моделі здійснювалось на основі методу Гіббса з функцією втрат виду

$$\sum [Y \ln \hat{Y} + (1-Y) \ln (1-\hat{Y})],$$

де

Y - наявність ДП;

\hat{Y} - модельна оцінка вірогідності виникнення ДП.

Оцінщик МСМС використовує функцію правдоподібності L виду:

$$L = \prod_{i=1}^m [1 - \Lambda(\mathbf{X}_i \boldsymbol{\beta})] \prod_{i=m+1}^n \Lambda(\mathbf{X}_i \boldsymbol{\beta}) = \prod_{i=1}^n [1 - \Lambda(\mathbf{X}_i \boldsymbol{\beta})]^{1-y_i} \Lambda(\mathbf{X}_i \boldsymbol{\beta})^{y_i} \quad (\text{Табл. Ж 2.}),$$

де:

$\Lambda(\mathbf{X}_i \boldsymbol{\beta})$ – значення функції логістичного розподілу за аргумента $\mathbf{X}_i \boldsymbol{\beta}$ у i -го пацієнта з вектором предикторів \mathbf{X}_i ;

$$y_i^* = \mathbf{X}_i \boldsymbol{\beta} + \varepsilon_i;$$

ε_i – залишки моделі, які мають логістичний розподіл;

y_i^* - латентна змінна прогностичного значення наявності ДП,

y_i - значення прогностичного значення наявності ДП;

$$y_i = 1 \text{ (є ДП) якщо } y_i^* > 0;$$

$$y_i = 0 \text{ (немає ДП) якщо } y_i^* < 0;$$

Розрахунок коефіцієнтів проводиться за ітеративною МСМС процедурою, описаною нижче.

6.2 МСМС процедура оцінки параметрів моделі

Загальна концепція класичного оцінщика полягає в максимізації функції правдоподібності $L = f(y|\theta, x)$ шляхом знаходження похідних першого порядку за вектором шуканих параметрів θ і оцінки останніх знаходяться з системи диференціальних рівнянь:

$$\frac{\partial f(y|\theta, x)}{\partial \theta} = 0$$

Одна з переваг МСМС оцінщиків в тому, що вони використовують на додаток до функції правдоподібності також інформацію про параметри θ з попередніх досліджень у вигляді розподілів параметрів $f(\theta)$ у вигляді

$$f(\theta|y, x) \propto f(y|\theta, x) \cdot f(\theta)$$

тобто оцінює апостеріорний розподіл параметрів θ на основі узагальнення апріорної інформації $f(\theta)$ і даних дослідження $f(y|\theta, x)$. Саме тому, що функція $f(y|\theta, x) \cdot f(\theta)$ як правило не має закритого виразу, і, отже, недиференційована, застосовують семплери МСМС. Ми використали найбільш вживаний семплер Гіббса (Gibbs sampler).

Семплер Гіббса оснований на повному умовному постеріорному розподілу. Згенеровані у такий спосіб нові значення параметрів θ завжди приймаються алгоритмом. Зручність ще й у тому, що нові значення генеруються з однорозмірних розподілів.

Так, на кроці t алгоритму значення параметрів $\theta_1^{(t)} \dots \theta_p^{(t)}$ генеруються як послідовність :

$$\begin{aligned} \theta_1^{(t)} &\sim f(\theta_1|\theta_2^{(t-1)}, \theta_3^{(t-1)}, \dots, \theta_p^{(t-1)}, \mathbf{y}), \\ \theta_2^{(t)} &\sim f(\theta_2|\theta_1^{(t)}, \theta_3^{(t-1)}, \dots, \theta_p^{(t-1)}, \mathbf{y}), \\ \theta_3^{(t)} &\sim f(\theta_3|\theta_1^{(t)}, \theta_2^{(t)}, \theta_4^{(t-1)}, \dots, \theta_p^{(t-1)}, \mathbf{y}), \\ &\vdots \\ \theta_j^{(t)} &\sim f(\theta_j|\theta_1^{(t)}, \theta_2^{(t)}, \dots, \theta_{j-1}^{(t)}, \theta_{j+1}^{(t-1)}, \dots, \theta_p^{(t-1)}, \mathbf{y}), \\ &\vdots \\ \theta_p^{(t)} &\sim f(\theta_p|\theta_1^{(t)}, \theta_2^{(t)}, \dots, \theta_{p-1}^{(t)}, \mathbf{y}). \end{aligned}$$

Алгоритм семплера Гіббса має два кроки:

1. Вводяться початкові значення параметрів $\theta^{(0)}$
2. На кроках $t = 1, \dots, T$:
 - а. встановлюють $\theta = \theta^{(t-1)}$
 - б. для $j = 1, \dots, d$ генерують нові значення θ'_j з пропозиційного розподілу $f(\theta_j | \theta_{-j}, y)$
 - в. оновлюють $\theta^{(t)} = \theta'$

6.3 Реалізація в програмному середовищі статистичних аналітичних систем

Ми проводили дескриптивний аналіз в пакетах статистичної аналітичної системи R для Mac OS X FAQ, Версія 3.1.0 2014-04-10, R.app 1.64 на базі платформи Mac OS X 10.9, архітектура 64-bit Intel Core i7. А саме, використаний пакет STATS.

Аналітичний програмний модуль для оцінки параметрів логістичної моделі написано мовою WinBUGS, що є аббревіатурою виразу Bayesian inference using Gibbs (software). Розрахунок параметрів моделей здійснювався в середовищі пакету WinBUGS версії 1.4, з використанням семплера Гіббса. Для діагностики конвергенції використані тести Гюке (Geweke's Z) та Хейделберга-Велча (Heidelberg - Welch halfwidth test, H-W).

Попередня підготовка даних, а також дослідження конвергенції в ланцюгах Маркова здійснена в середовищі математичної аналітичної системи R версії 3.1.0 на основі пакету CODA. Усі наведені графічні зображення теж створені в середовищі R (пакет Graphics). Текст модулю працює в середовищі R. Для цього його слід скопіювати у новостворений файл скрипту. З середовища R частина коду обробляється процесором WinBUGS, який активується з передачею даних

через call «*bugs*» пакету R2WinBUGS системи R. Результати симуляцій повертаються в середовище R у вигляді об'єкта спеціального класу WinBUGS (в тексті програмного модулю об'єкт позначено як «results»).

6.4 Тестування гіпотез

Особлива потужність МСМС методології полягає в уможливленні отримання розподілів оцінок параметрів на основі апостеріорних розподілів, чого не можливо уявити в рамках оцінщиків класичної статистики. Це одна із суттєвих переваг, яка доклала до швидкої популярності аналізу даних за МСМС алгоритмами. Ми виділили значення 2,5 % (0,025) і 97,5 % (0,975) центилів апостеріорних розподілів оцінок параметрів, які відповідають 5 % площі двостороннього тестування гіпотез. Якщо вказаний інтервал включає нуль, ефект не достовірний і приймається нульова гіпотеза (Табл. Ж 4.).

Відношення шансів (ВШ) вираховувалось як

Відношення осіб з експозицією і без неї серед випадків

Відношення осіб з експозицією і без неї серед контролю

за умови контролю усіх інших змішуючих факторів (ефектів), тобто в математичному виразі як:

$$SE_i = e^{b_i(x_i(1) - x_i(0))}$$

де

$x_i(1)$ – найбільше значення фактора x_i

$x_i(0)$ – найменше значення фактора x_i

Довірчі інтервали (ДІ) SE на рівні достовірності 95% ($p=0,05$) визначались за формулою

$$DI_i = e^{(x_i(1) - x_i(0))(b_i \pm z_{(1-p)/2} s_i)}$$

де z – значення стандартного розподілу на $1-p$ центилі.

6.5 Трансформація та дескриптивні властивості даних

Індивідуальні рівні ГЦу, ПГу, естрадіолу, СОМБ (СОМБ) та металкаталізованої ОМБ (МОМБ) трансформувались у їх відхилення від верхніх/нижніх нормативних значень, так як саме перевищення нормативних значень гіпотетично модифікує ризик виникнення ДП.

Дескриптивна характеристика предикторів наведена в табл. Ж.1.

Видно, що індивідуальні виміри досить широко варіювали і охоплювали переважну більшість їх реальних комбінацій. Значення коефіцієнтів асиметрії та ексцесу (за модулем перевищують 5 для СОМБ356, СОМБ530, МОМБ536) свідчать про логістичний характер розподілу предикторів, що стало підставою для використання логістичної процедури моделювання.

Для перевірки колінеарності вимірів ми дослідили матрицю парних коефіцієнтів кореляції Пірсона з відповідними значеннями достовірності p . Результати наведені в табл. Ж.2. Нижній рядок містить значеннями достовірності p . У разі, якщо $p < 0,05$, коефіцієнт можна вважати достовірним.

З Табл. Ж 2. видно, що ряд вимірів є закономірно висококолінеарними, як наприклад рівні СОМБ356 і СОМБ430 ($r=0.84$), рівні СОМБ356 і СОМБ370 ($r=0.74$), рівні СОМБ30 і МОМБ430 ($r=0.85$), що доводить необхідність додаткової ідентифікації пов'язаних ефектів моделі. На кожному кроці алгоритму ми центрували ефекти МОМБ і СОМБ, а також приписали їм інформативні апріорні нормальні розподіли з нульовим середнім та точністю 0,1 (дисперсією 10). Високі кореляції змінних МОМБ і СОМБ також унеможливають логічну інтерпретацію ВШ на цих змінних, так як регресійні ефекти обрахування змінних МОМБ і СОМБ крім інформативної складової впливу на ризик ДП також ділять між собою співнаправлений вплив, тобто містять дистрибуційні ваги.

6.6 Результати

Загальна оцінка адекватності повної моделі представлена в табл. Ж.3.

Як видно з Табл.Ж 3., всі враховані предиктори відповідають за 53,7 % поведінки результативної змінної – наявність/відсутність ДП (значення R-квадрату=0,537), що оцінюється значенням хі-квадрату 120,6 за числа ступенів свободи 14,6 на рівні достовірності $p < 0,0001$. Такі значення уможливають використання моделі для цілей індивідуального прогнозу ризику ДП за відомими значеннями предикторів (ГЦ, ПГ, естрадіолу, віку, рівнів СОМБ та МОМБ, повторності пологів та наявності АГ у батьків).

Очевидно, що за виключення ГЦ модель значно втрачає потужність в передбаченні ДП. Значення інформаційної потужності моделі за критерієм DIC падає (DIC зростає на 4,3 одиниці), що супроводжується падінням значення хі-квадрату з 120,6 до 111,2 з суттєвою різницею $\Delta\chi^2=9,4$ ($p=0,0022$). Значення R-квадрату падає на 0,095, тобто на 9,5 %.

Аналіз суттєвості впливу предикторів на ризик ДП за центилями апостеріорних розподілів оцінок регресійних коефіцієнтів логістичної моделі наведений в табл Ж.4.

Як видно з Табл. Ж 4. вік на межі суттєвості ($p < 0,05$) збільшує ризик ДП, так як ліва межа 95% інтервалу довіри ($\beta_{2,5} = -0,01834$) мало відрізняється від нуля. Медіанний регресійний ефект кожного додаткового року становить $\beta_{50} = 0,01359$.

Повторні пологи теж мають позитивний медіанний регресійний ефект який становить $\beta_{50} = 0,8452$, тобто збільшує ризик ДП. Ефект суттєвий, так як нуль знаходиться за межами 95 % інтервалу довіри ($\beta_{2,5} = 0,01608$; $\beta_{97,5} = 1,912$).

Зниження від норми рівня естрадіолу є важливим суттєвим предиктором виникнення ДП з медіанним регресійним ефектом -0,074.

Перевищення норми рівня ГЦу є важливим суттєвим предиктором виникнення ДП з позитивним медіанним регресійним ефектом 0,1941.

Фактори «наявність АГ (АГ) у батьків» та «рівень ПГу» виявились не суттєвими, так як, нуль знаходиться у межах 95 % інтервалів довіри апостеріорного розподілу вказаних регресійних ефектів.

Ефекти змінних МОМБ як зазначалось вище модифіковані їх структурними вагами внаслідок високої колінеарності змінних. В цілому ефект МОМБ негативний, тобто із зменшенням значень показників (менше норми) МОМБ очікується збільшення ризику ДП. Найбільше спільний ефект виражений через ефект МОМБ530.

Ефекти змінних СОМБ аналогічно до МОМБ модифіковані їх структурними вагами внаслідок високої колінеарності. В цілому ефект СОМБ позитивний, тобто із збільшенням значень показників СОМБ (понад норму) ризик ДП підвищується. Найбільше спільний ефект виражений через ефекти СОМБ430 та СОМБ530.

Для наглядної інтерпретації ролі окремих предикторів ми розрахували співвідношення шансів (СШ) та їх 95 % довірчі інтервали для предикторів моделі (табл. Ж.5.).

Кожний додатковий рік віку (можна розглядати як кожний додатковий рік експозицій до факторів ризику поряд з біологічним ефектом) збільшує вірогідність розвитку ДП (ДП) в 1,014 разів (на 1,4 %) при умові контролю впливу всіх інших факторів ($ВШ=1,014$ з 95 % інтервалом довіри від 0,981 до 1,160). Як видно з меж довірчого інтервалу, який включає 1, це збільшення, проте, не є суттєвим, що відповідає недостовірному ефекту віку (таблиця Ж 4.).

Повторні пологи обумовлюють практично 2-кратний ризик розвитку ДП (ДП), порівняно з першими, при умові контролю впливу всіх інших факторів ($ВШ=2,328$ з 95 % інтервалом довіри від 1,010 до 3,048). Як видно з меж довірчого інтервалу, який не включає 1, це переважання є суттєвим. На вірогідне збільшення ризику ДП за повторних пологів свідчить і висока достовірність коефіцієнта регресії b ($p<0,05$): ($b= 0,8452$) (див. табл. Ж 4.).

Кожна додаткова одиниця відхилення від меж норм концентрації

естрадіолу достовірно зменшує ризик ДП в 0,929 разів (приблизно на 7 %).

Кожна додаткова одиниця відхилення від меж норм концентрації ГЦу достовірно збільшує ризик ДП в 1,214 разів (на 21,4 %).

Відхилення від норми ПГ фактично не впливає на ризик ДП (ВШ=1,001).

Наявність АГ у батьків збільшує ризик ДП в 1,745 разів, проте не доведена суттєвість ефекту.

Виділено чотири основних фактори ризику перинатальної захворюваності та смертності новонароджених від матерів з ГР:

- 1) вік матері (ВШ= 1,25; 95 % ДІ 1,04 – 1,51 на кожен рік)
- 2) ГГЦ (ВШ 36,3; 95 % ДІ 3,4-386,7) ;
- 3) недоношеність новонародженого (ВШ 95; 95 % ДІ 3-2900)
- 4) підвищення СОМБ (ВШ 1,65; 95% ДІ 1,8-457,5).

6.7 Формуляція прогностичної моделі ДП

В модель прогнозу ДП ми вирішили включити всі предиктори, так як навіть несуттєві ефекти можуть сприяти точності прогнозу. Це особливо очевидно для показників металкаталізованої ОМБ (МОМБ) і СОМБ (СОМБ), деякі з них мають різну направленість, проте, зважаючи на дистрибуційне навантаження коефіцієнтів, їх слід використовувати лише разом.

Таким чином, лінійний предиктор моделі (ЛПМ) за отриманими параметрами можна представити як:

$$1.317 + 0.01359 \cdot \text{Вік} + 0.8452 \cdot \text{Повторні пологи} + 0.5565 \cdot \Delta \text{АГ у батьків} - 0.074 \cdot \Delta \text{Естрадіол} + 0.00122 \cdot \Delta \text{ПГ} + 0.1941 \cdot \Delta \text{ГЦ} + 0.222 \cdot \Delta \text{МОМБ356} - 0.3394 \cdot \Delta \text{МОМБ370} - 1.23 \cdot \Delta \text{МОМБ430} - 1.651 \cdot \Delta \text{МОМБ530} + 0.5868 \cdot \Delta \text{СОМБ356} - 0.396 \cdot \Delta \text{СОМБ370} + 6.499 \cdot \Delta \text{СОМБ430} + 3.301 \cdot \Delta \text{СОМБ530} .$$

Сама ж модель прогнозу ДП має вигляд:

$\text{Вір}(Y=1) = 1/(1+\text{Exp}(-\text{ЛПМ}))$, де Exp - 2,7- стала величина (константа лінійного

логарифму).

$\text{Pr}(Y=1)$ – вірогідність того, що у вагітної розвинеться ДП (ДП).

ЛПМ- лінійний предиктор моделі.

Для практичного використання формули, а також візуального аналізу поведінки вірогідності ДП від значень лінійного предиктора їх взаємозв'язок зображений на рис. 6.1. Методика визначення моделі прогнозу розвитку ДП полягає в визначенні лінійного предиктора вагітної жінки, для цього потрібно підставити значення параметрів вагітної і виконати дії додавання та віднімання, щоб дізнатись значення лінійного предиктора моделі (ЛПМ). Потім слід підставити його значення у формулу $\text{Pr}(Y=1) = 1/(1+2,7 \times (-\text{ЛПМ}))$. Потім, отримане значення потрібно підставити на вісь абсцис в графік залежності вірогідності ДП від значень лінійного предиктора логістичної моделі (рис. 6.1) і провести лінію вгору до графіку, а в місці перетину з графіком- до осі ординат і знайти значення вірогідності. У випадку отримання значення вірогідності розвитку ДП більше 0,5, слід вважати, що у вагітної є висока вірогідність ризику розвитку ДП.

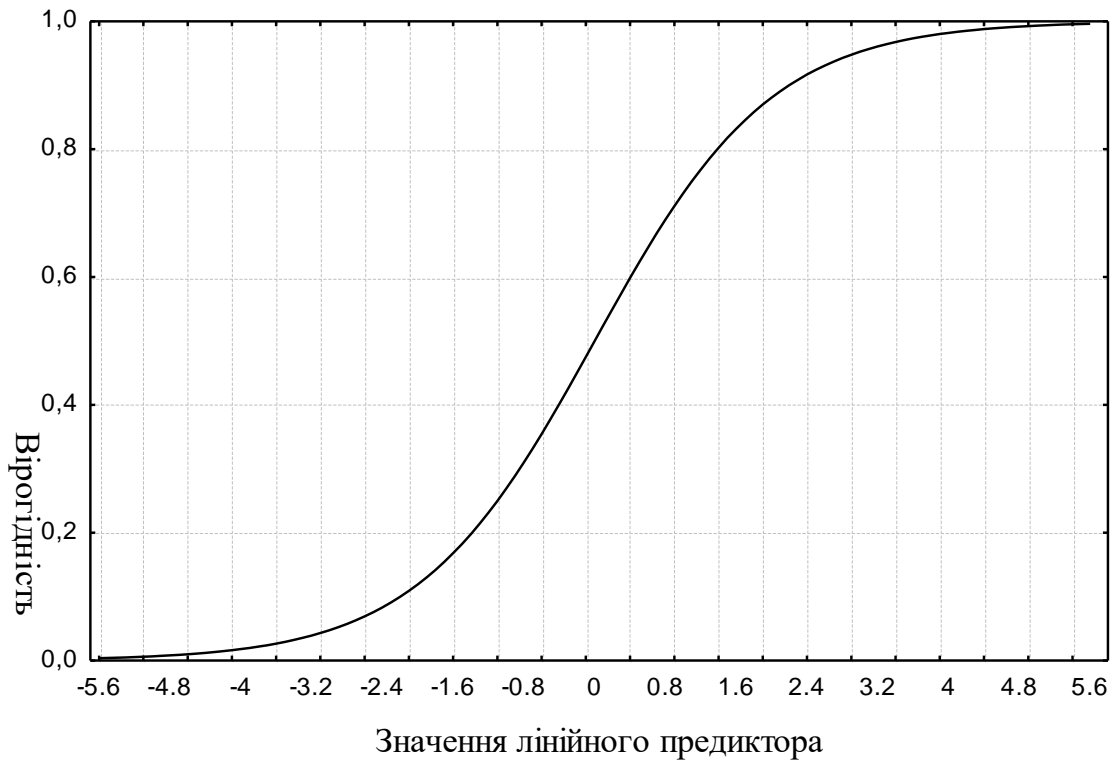


Рисунок 6.1 - Залежність вірогідності ДП від значень лінійного предиктора логістичної моделі.

Наприклад, якщо вагітна з ризиком, тобто має менш сприятливі значення предикторів, то ЛПМ=4,81 (остання колонка табл. Ж.6.).

Тоді вірогідність виникнення ДП розраховується як:

$$\text{Вір}(Y=1) = 1/(1+\text{Exp}(-4,8095)) = 0,992, \text{ тобто становить } 99,2\%.$$

Для практичного використання формули, а також візуального аналізу поведінки вірогідності ДП від значень лінійного предиктора їх взаємозв'язок зображений на рис. 6.1 (див. у додатках).

Оцінка прогностичної потужності моделі прогнозу ДП (ДП) проведена на основі ROC – аналізу, а саме оцінений зв'язок між спостереженими випадками та прогнозованими за моделлю. Так, відсоток вірно класифікованих випадків за результатами застосування логістичної моделі прогнозування наявності/відсутності ДП за відомими значеннями предикторів становить 82,2 % (таблиця Ж.7.), що підтверджує практичну ефективність застосування моделі.

Коефіцієнт асоціації Сомера стверджує наявність сильного прямого кореляційного зв'язку (0,711).

Детальні результати класифікації з відповідними значеннями чутливості та специфічності у розрізі порогових рівнів ризику наведені в табл. Ж.8.

Дані таблиці свідчать про непогані характеристики перш за все специфічності моделі, що доводить її ефективність для практичного використання. Чутливість використовується як статистичний індекс прогностичної точності моделі і означає властивість моделі вірно ідентифікувати розвиток ДП. Наприклад, на пороговому рівні 0,25 88,37 % чутливість означає, що 88,37 % пацієнтів з ДП будуть виявлені моделлю, а 11,63 % випадків патології будуть пропущені. Специфічність означає здатність моделі правильно ідентифікувати вагітних, у котрих ДП немає, тобто отримати “вірно-негативні” результати. Так, на пороговому рівні 0,75 91,49 % специфічність прогнозу означає, що 91,5 % пацієнтів без патології за результатами прогнозу будуть ідентифіковані вірно як “негативні”, і лише 8,5% будуть хибно ідентифіковані як пацієнти з ДП.

Такі характеристики моделі свідчать про доцільність комбінації з попереднім тестом, що має високу чутливість. Отже, область застосування моделі – відсіяння хибно-позитивних, виявлених на першому кроці скринінгу тестом з високою чутливістю чи відсіяння “не-випадків” з груп ризику.

Для отримання оперативної характеристики тесту ми побудували ROC криву, яка зображена на рис. 6.2.

Крива побудована на основі площі кумулятивного логістичного розподілу, а саме:

$$P\{Y \geq u \mid \alpha, \beta, X^{(1)}, x = -1/2, u\}, \quad P\{Y \geq u \mid \alpha, \beta, X^{(1)}, x = 1/2, u\}$$

Де P – функція кумулятивного логістичного розподілу

α - константа моделі

β – регресійні коефіцієнти

X – відповідні ефектам предиктори

x – додатковий предиктор введений для побудови ROC кривої, значення якого $-1/2$ свідчить про присутність ДП, тоді як значення $1/2$ свідчить про відсутність ДП.

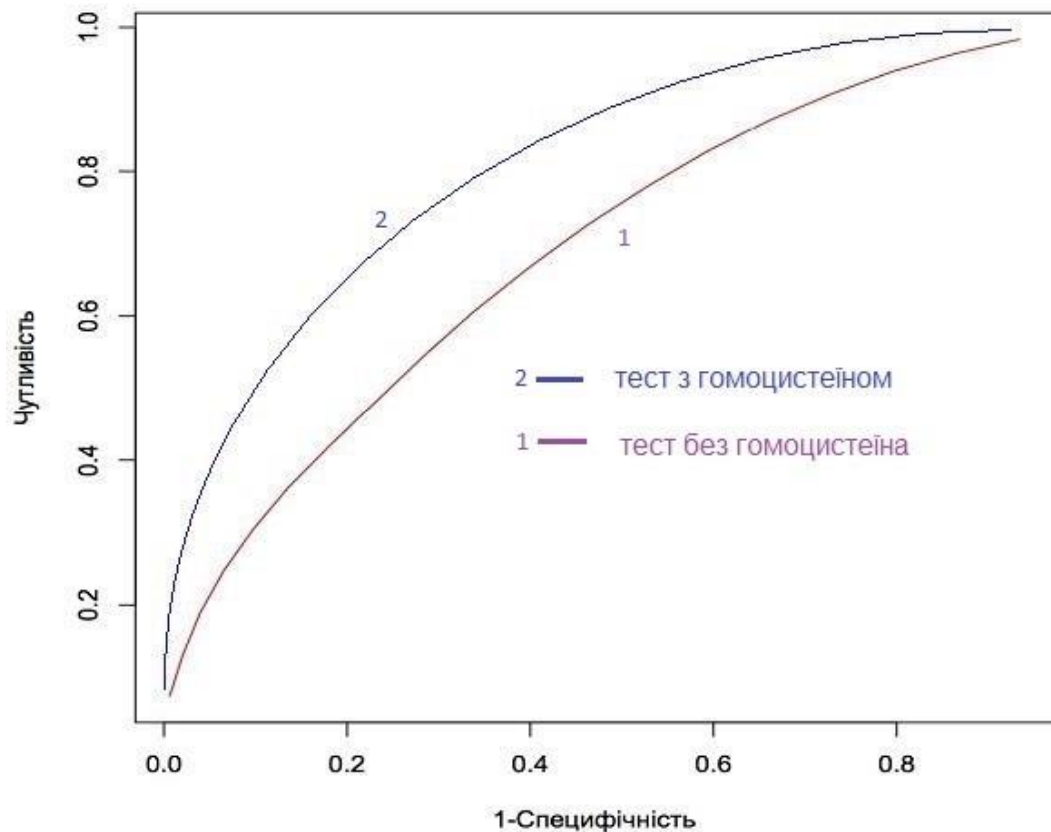


Рисунок 6.2 - ROC криві тестів прогнозу ДП з включеним і виключеним ГЦ.

Перша площа позначає вірогідність вірно позитивного результату (чутливість), друга площа позначає вірогідність хибно позитивного результату (1-специфічність). Ці площі на діапазоні порогів класифікації u (від 0 до 1) і утворюють ROC криву. В програмному скрипті частина коду, що виконує побудову ROC кривої позначена як `#Sensitivity & Specificity Analysis`, див. Додаток. Для аналізу ролі ГЦ ми побудували дві ROC криві – одна без включення ГЦ (червона крива), інша, більш глибока, з включенням ГЦ в лінійний предиктор моделі (синя крива). Очевидна краща оперативна характеристика тесту з включенням ГЦ (див. рис. 6.2) з візуальною перевагою вірно позитивних і особливо вірно-негативних результатів. Таблиці та рисунки дивіться в додатках.

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Аntenатальна охорона плода є важливим напрямком акушерства та перинатології, завданням яких є зниження перинатальної захворюваності та смертності. Велике значення для нормального розвитку дитини має стан здоров'я матері, плода, функції плаценти, перебігу та ведення вагітності та пологів, соціально-біологічні фактори.

Патологічні зміни, які відбуваються в ендотелії судин при ГР, призводять до розвитку ПД, що в свою чергу зменшує матково-плацентарний і фетоплацентарний кровотік, знижує артеріальне кровопостачання плаценти і плода, обмежує газообмін, порушує метаболізм в ФПК, порушує процеси плацентації, дозрівання плаценти та знижує синтез та призводить до дисбалансу гормонів плаценти та їх попередників.

Вище перераховані зміни знижують компенсаторно-приспосувальні можливості системи мати-плацента-плід, сповільнюють ріст та розвиток плода, обумовлюють ускладнений перебіг вагітності та пологів, що зумовлює постановку питання про передчасне розродження вагітної з пізнім гестозом для попередження материнської та перинатальної смертності.

Особливо нагальним в теперішній час стоїть питання про необхідність вдосконалення лабораторної та функціональної діагностики стану ФПК у вагітних з ГР для попередження розвитку ДП та зменшення репродуктивних втрат.

Метою нашого дослідження стало комплексне вивчення показників фетоплацентарної системи вагітних з ГР за допомогою лабораторних та інструментальних методів дослідження для вдосконалення спостереження за її перебігом і своєчасної профілактики та лікування можливих ускладнень (ДП).

Нами комплексно обстежено 120 вагітних, з яких 30 – здорові вагітні, 30 –

з легкою ПЕ, 30- з ВПЕ, 30 – з ГХ I ступеню.

Для моніторингу перебігу вагітності та встановлення діагнозу ДП, ПДта СЗРП плода враховували дані анамнезу, результати об'єктивного огляду (обвід живота, висота стояння дна матки), дослідження гормональної, білковосинтезуючої функції плаценти, ГЦ крові, оцінювали стан плода за даними функціональних методів (кардіомоніторне дослідження, ультразвукова діагностика та визначення БПП).

Завдяки розширенню діагностичних можливостей для виявлення порушень ендотеліальної функції судин, а також у зв'язку з отриманням нових даних про механізм регуляції обміну ГЦу в організмі при фізіологічній та ускладненій ГР вагітності з'явилась можливість внести деякі доповнення до питань патогенезу та тактики ведення вагітних з ГР та ДП.

Пріоритет у трактовці проблеми ДП, ПД при ГР належить Коломійцевій А.Г., Гайструк Н.А., Жабченко І.А., Скрипченко Н.Я., які одні з перших розглянули дану патологію з позицій етіології і патогенезу в залежності від стану компенсаторно-приспосувальних реакцій на молекулярному, клітинному та органному рівнях.

В розвитку ДП при хронічній плацентарній дисфункції основне значення має поступове погіршення децидуальної перфузії в результаті зниження компенсаторно-приспосувальних реакцій плаценти у відповідь на дію патологічних станів материнського організму

Розвиток ДП супроводжує майже усі ускладнення вагітності та загострення чи погіршення перебігу основного захворювання.

Нами було вивчено нервово-психічний статус вагітних з фізіологічною вагітністю та у вагітних з ГР.

Встановлено, що емоційні, когнітивні та мотиваційні розлади приблизно з однаковою частотою зустрічаються в усіх групах вагітних з ГР, хоча існує тенденція до збільшення частоти їх виникнення у вагітних з ВПЕ.

Здорові жінки з фізіологічним перебігом вагітності мають

психоневрологічний профіль, який характеризується психічною рівновагою, емоційною стійкістю і низьким ступенем неспокою. Анкетування вагітних з ГР виявило наявність психовегетативного синдрому, представленого вегетосудинними та емоційно-афективними розладами.

При вивченні гормонального статусу вагітних з фізіологічним перебігом вагітності встановлено, що рівень ПГ наростав протягом збільшення терміну вагітності. У групі вагітних з ДП та ГР при ускладненні вагітності плацентарною недостатністю реєстрували статистично достовірні ($p < 0,05$) показники зниження концентрації ПГ в сироватці крові.

При вивченні рівня естрогенів у вагітних з фізіологічним перебігом вагітності встановлено, що рівень естрадіолу наростав протягом збільшення терміну вагітності. У групі вагітних з ДП та ГР при ускладненні вагітності ПД реєструвались статистично достовірні ($p < 0,05$) показники зниження концентрації естрадіолу сироватки крові в другій половині вагітності.

Проведені дослідження рівня гомоцистеїнемії показали, що в групах вагітних з ГХ I ступеня та з ВПЕ, показник ГЦ був достовірно вищим, ніж в двох попередніх групах, (ГГЦ) ($p < 0,05$). Доведено, що рівень ГЦ більше, ніж 7 мкмоль/л в III триместрі вагітності є предиктором розвитку дистресу плода у даної категорії вагітних. Визначення рівня ГЦ в сировотці крові вагітних може бути використано як прогностичний маркер стосовно ризику розвитку преєклампсії у вагітних.

Таким чином, оцінка стану плода з використанням методу ІФА стає більш достовірною, починаючи з самих ранніх симптомів на 2-3 тиж., і дозволить раннє прогнозування ризику розвитку ДП та ПД та застосування своєчасних профілактики та лікування ускладнень вагітності та пологів.

Отже, в I триместрі вагітності раціонально призначати вагітній аналіз крові на вміст ПГ, естріолу, ГЦ, а в III триместрі – плацентарного лактогену. Зниження на 50,0 % від норми навіть одного з гормонів потребує уваги та призначення відповідної терапії. Високий вміст ГЦ на початку вагітності

свідчить про можливу наявність вад розвитку внутрішньоутробного плода (аномалій спинного мозку, ШКТ).

Попередніми дослідженнями встановлено, що жінки, вагітність яких настала на фоні ГР, становлять групу ризику виникнення перинатальної патології. Зазначене є підставою для ретельного вивчення функціонального стану ФПК у таких пацієнток.

З метою комплексної оцінки функціонального стану ФПК вивчали дані доплерометрії МППК, КТГ та БПП.

Аналіз КТГ в залежності від важкості захворювання показав, що є суттєві зміни показників КТГ з наростанням важкості гіпертонічної хвороби знижувалась амплітуда миттєвих осциляцій, проявлялись децелерації, відмічався монотонний ритм кривих КТГ, що вказує на поглиблення ДП у вагітних 4 групи (ГХ I ст.).

Щодо маркерів хронічної кисневої недостатності плода, проаналізувавши дані УЗД плодів вагітних, в яких діагностовано ДП, можна відмітити наступне: об'єм навколоплідних вод, відіграючи роль навколишнього середовища для плода, на відміну від інших параметрів БПП, не відображаючи функціонального стану ЦНС плода, безпосередньо впливає на закінчення вагітності. При ускладненні вагітності ПД та маловіддям, зростає частота ДП, при обвитті пуповиною шиї плода – зростає ризик компресії пуповини. Другий маркер ДП (III ступінь зрілості плаценти) у проведених дослідженнях відмічено лише у випадках ускладнень вагітності, у зв'язку з чим цьому фактору надавалось велике значення під час вибору тактики ведення пологів.

Таким чином, показник БПП є достатньо надійним критерієм оцінки стану плода. Він дозволяє судити про ступінь вираженості страждання плода, а також прогнозувати закінчення вагітності та пологів у вагітних груп високого ризику в плані перинатальних уражень ЦНС плода та іншої перинатальної захворюваності.

Вивчення доплерометричних показників МППК у досліджуваних

пацієнток починали проводити з 16-18 тижнів. За відсутністю потреби повторну оцінку здійснювали у 28-30 та 36-38 тижнів вагітності. Встановлення тих чи інших гемодинамічних порушень ФПК в зазначені терміни гестації обумовлювало додаткове проведення доплерометричних досліджень з метою уточнення діагнозу та розробки адекватної тактики подальшого ведення вагітності.

Аntenатальний ДП із гемодинамічними порушеннями II ступеню виникав у більшості жінок 3 групи 11 – (36,66 %), 4 групи – 9 (30,0%), 2 групи – 2 (6,66 %) напередодні пологів.

За даними УЗД відмічено, що погіршення стану плода та МППК відмічалось у 65,0 % вагітних з ГР. При доплерометричному дослідженні було виявлено достовірне збільшення індексів резистентності в судинах матки і плаценти, що відображає зниження кровотоку. В пуповинній вені більшості плодів вагітних з ГХ відмічався знижений об'єм кровотоку, що вказує на зменшення плодово-плацентарної перфузії і супроводжується відставанням плода в масо-зростових показниках. Існує високий прямий кореляційний зв'язок між загальним периферичним опором в судинах вагітної і опором в аркуатних судинах матки (r приблизно + 0,75). Затримка росту плода виникала, як правило, при поєднанні ГХ з ПЕ у 5,0 % таких вагітних. В даному випадку патогенез таких порушень полягає в розвитку гіпоксії материнського організму внаслідок порушення кровообігу (циркуляторна гіпоксія). У жінок з ДП порушення МППК носили мінущий характер за рахунок притиснення чи обвиття пуповиною навколо шиї плода.

Ізольоване підвищення судинної резистентності лише в матково-плацентарній чи плодово-плацентарній ланці виявлено у 13 вагітних 4 групи (43,33 %), а у 7 (23,33 %) – вагітних відмічалось поєднане порушення як в плодово-плацентарній, так і в матково-плацентарній ланці кровотоку. В 3 (10,0%) випадках виявлена асиметрія кровотоку в маткових артеріях з наявністю дикротичної виїмки. При аналізі характеру порушень артеріального

кровообігу плода відмічено, що виражена централізація кровообігу спостерігалась при ускладненні важкій прееклампсії у 3-х вагітних 4 групи (10,0 %), при гестаційній гіпертензії в 1 (3,33 %) вагітної 3 групи та прееклампсії важкого ступеня у 3-х вагітних 3 групи (10,0 %), при внутрішньоутробному інфікуванні у 1-ї вагітної 1 групи (3,33 %), при тривалій загрозі переривання вагітності у 1-ї вагітної 2 групи (3,33 %). Найбільш рано централізація кровообігу спостерігалось при ГХ, де в подальшому приєднувалась ПЕ. Середній термін пологорозрішення в 4 групі склав $(33,55 \pm 1,4)$ тижнів, всього народилось 31 живих дітей. Середня вага новонароджених склала (2760 ± 120) г., середній зріст – $(45 \pm 1,3)$ см. Оцінка по Апгар на 1 хвилині після народження в середньому склала $(7,3 \pm 1,4)$, на 5 хвилині – $(8,7 \pm 1,1)$ балів. З 30 дітей, народжених від вагітних з ГХ, 6 (20,0%) були переведені до відділення інтенсивної терапії новонароджених. Показанням до переведення послужили недоношеність 4 (16,66%) і гіпоксично-ішемічні зміни чи перивентрикулярні крововиливи в мозок. Перинатальних втрат в даній групі на момент переведення до відділення недоношених Вінницької обласної клінічної дитячої лікарні не було. Відмічається значимі відмінності ($p < 0,05$) між наслідками вагітності у жінок з ПЕ, ГХ і контрольної групи за терміном пологорозрішення, за масо-зростовим показником новонароджених і оцінці за шкалою Апгар. Гіпертонічна хвороба є несприятливим фоном для вагітності, причому розвиток ГР, а саме прееклампсії був характерний в терміні вагітності 24-25 тижнів, важкість ГР наростала до 32-34 тижнів вагітності у 11 вагітних – важкого ступеню (55,0 %). Компенсаторно-приспосувальні механізми організму вагітних відчувають межове напруження, що не дозволяє забезпечити їх реалізацію в достатньому ступені для адекватного перебігу вагітності і розвитку плоду, збільшується ризик виникнення ускладнень для вагітної, плоду і новонародженого. При прееклампсії важкого ступеню ми рекомендуємо оцінити БПП, при нормальній оцінці БПП необхідно повторно комплексно оцінити стан плода відповідно через добу та в динаміці до народження. При

оцінці БПП 4-6 балів – повторно оцінити БПП і кровотік ФПК через 24 години, при оцінці 0-2 бали – вирішити питання про дострокове пологорозрішення в інтересах плода та матері.

ГР є фактором ризику передчасних пологів, що може ускладнити перебіг післяпологового періоду, підвищити ризик перинатальної захворюваності, потреби в спеціалізованій неонатальній допомозі, смертності та інвалідизації недоношених новонароджених, при цьому найбільш значущі проблеми мають місце у немовлят, що народилися до 32 тижнів вагітності [7, 13, 34]. Зазначена проблема є дуже складною через свою комплексність і багатогранність. Вона об'єднує водночас значну варіативність факторів ризику ДП, наявність суперечливих думок щодо етіопатогенезу даної патології, відсутність стратифікації ризику ДП на догоспітальному етапі, його своєчасної та достовірної ідентифікації й діагностики. З клінічної точки зору, ситуацію ускладнює той факт, предиктори прогнозу ДП в значній мірі досі невідомі, а кінцева ефективність цілої низки превентивних стратегій при ГР й досі залишається під великим сумнівом. ПП несуть також матеріальні аспекти, адже виходжування недоношених немовлят вимагає значних коштів, особливо для народжених в терміні до 28 тижнів [28]. Таким чином, у сучасній медицині продовжується пошук оптимального клінічного підходу до пацієток із ДП й ГР, а прогнозування та профілактика виникнення перинатальних ускладнень у цієї категорії жінок є важливим напрямком сучасного акушерства. ДП у даному напрямку не тільки сприяє погіршенню показників перинатальної смертності та захворюваності, але й може мати серйозні негативні наслідки для здоров'я майбутніх поколінь. Доведено, що народжені в асфіксії діти мають підвищений ризик розвитку патології ЦНС, серцево-судинних захворювань, гіпертонії, діабету. Невизначеність більшості з перерахованих позицій у проблемі ДП у вагітних з ГР зумовлює необхідність розробки нових підходів до прогнозування виникнення ДП, методів профілактики та лікування даної патології у вагітних з ГР за рахунок застосування різних акушерських стратегій і сформувало мету та

завдання нашого дослідження. Для встановлення зв'язку між параметрами вихідного стану здоров'я, перебігу вагітності та пологів у жінок із в місті Вінниця та Вінницькій області від жовтня 2008-го по грудень 2013-го року проведено ретроспективне та проспективне когортне дослідження. До масиву увійшли 180 жінок із ретроспективного дослідження та 120 з проспективного дослідження.

В клінічне дослідження увійшли 120 вагітних, з них 1 групу склали 30 здорових вагітних (контрольна група), 2 групу- 30 вагітних з лекою ПЕ, 3 групу- 30 вагітних з ВПЕ, 4 групу- 30 вагітних з ГХ I ступеню.

При аналізі перебігу вагітності й пологів, періоду новонародженості виявлено, що частота перинатальної патології, оперативного розродження та передчасних пологів в групі вагітних з ГХ є найвищою, в порівнянні з іншими групами.

ДП частіше виникав в 2 групі в 1,28 разів, в 3 групі- в 1,71 разів, в 4 групі- в 1,92 разів частіше, ніж в групі контролю. Загроза передчасних пологів частіше виникала в 3 групі в 1,5 разів, в 4- в 6,75 разів, ніж в 1 групі. Недоношеність новонароджених в 3 групі переважала, ніж в 4 в 1,66 разів відповідно. В 1 та 2 групі недоношених новонароджених не було. КР частіше застосовувався в 3 та 4 групі (30 та 35% відповідно). АН частіше виникала в 3 групі в 5 разів, в 4 групі в 6 разів частіше, ніж в групі контролю. РДС новонародженого виникав частіше в 3 групі, в 10 разів частіше, ніж в групі контролю. СЗРП II ст. частіше в 1,5 рази виникав в 3 та 4 групах, порівняно з групою контролю. Новонароджених від матерів з ГХ частіше переводили до неонатального відділення недоношених ВОДКЛ для подальшого лікування та виходжування.

Проводили оцінку психо-емоційного стану вагітних шляхом визначення показника тривожності. Було доведено, що адаптація до вагітності в значній мірі обумовлена як генетично детермінованими характеристиками жінки, так і певним впливом її психоемоційного статусу в процесі розвитку вагітності. Була доведена роль психоемоційних зрушень у пацієнток в генезі та прогресуванні

ПЕ.

При оцінці стану плода та показників фетоплацентарної гемодинаміки було встановлено, що у вагітних з ГР показник середнього балу КТГ за шкалою Fisher (1976) та Vintzileos (1983), відповідно на 28,7 та 31,0% менший ($p < 0,05$), порівняно з практично здоровими вагітними. При ПЕ важкого ступеня показник БПП- відповідно на 34,8 та 38,7% був меншим, ніж у вагітних з легкою ПЕ. Поряд з цим відмічалось порушення гемодинаміки в системі мати-плацента-плід: у вагітних з ГР та ДП в басейні маткових артерій достовірно зростали показники судинного опору - СДС (на 7, 0%), ІР (на 13,3%) та ПІ (на 29,3%), порівняно з групою вагітних з ГР без ДП. За умов ГР зміни фетоплацентарної гемодинаміки були більш вираженими: збільшення частоти порушень матково-плацентарно-плодового кровообігу становило відповідно в 2 групі на 6,7%, в 3 групі- на 27%, в 4 групі- на 33,3% більше, порівняно з контрольною групою. Також при ГР у вагітних без ДП реєстрували порушення кровотоку в басейні пуповинної артерії: збільшення СДС, ІР та ПІ становило відповідно 14,7%, 16,2% та 16,9%. В той же час, у групі вагітних з ГР та ДП ще в більшій мірі поглиблювались зміни гемодинаміки в артерії пуповини: збільшення СДС, ІР та ПІ становило відповідно 28,5%, 41,9% та 41,0%, ($p < 0,05$), порівняно з контролем.

Виявлені оптимальні середні показники частоти акцелерацій серцебиття плодів у жінок 1 групи ($7,7 \pm 0,3$) за 20 хв та достовірно нижчі показники в 2, 3 та 4 групах ($5,2 \pm 0,56$), ($4,3 \pm 0,15$) і ($3,7 \pm 0,13$) за 20 хв відповідно, ($p < 0,05$).

У вагітних з ГР зростала частка передчасних пологів з виконанням кесарського розтину, частіше зустрічались ускладнення пологів (передчасне вилиття навколоплідних вод, ДП, АПД, патологічна крововтрата) та післяпологового періоду (субінволюція матки, субфібрилітет, лохіометра). Поряд з цим збільшилась частка недоношених, достовірно зменшувалась вага новонароджених, частіше виникала легка асфіксія та асфіксія середнього ступеня важкості, зростала перинатальна захворюваність новонароджених. За

умов приєднання ПЕ вказані зміни носили більш масштабний характер, порівняно з такими при ГХ.

Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС серед новонароджених, які перенесли асфіксію, було діагностовано виключно в матерів 4 групи – 3 випадки (10,0 %), 1 з яких ускладнився набряком мозку (3,33 %), тоді як в 3 групі був лише 1 випадок синдрому гіперзбудливості ЦНС.

РДС новонароджених зареєстровано в 3 групі в 4 випадках (13,33 %), що на 10 % перевищувало показник РДС в 4 групі. Ускладнення РДС новонароджених в 3 групі – ДН II ступеня у 1 випадку (3,33 %), ДН III ступеня у 4 випадках (13,33 %). В 4 групі ДН I ступеня – 1 випадок (3,33 %) та ДН II ступеня – 1 випадок (3,33 %), в 1 групі РДС становив 3,33 %, ($p < 0,05$).

Перинатальні втрати були в 1, 3 та 4 групі. Вади розвитку серед новонароджених були відмічені в 4 групі – дефект розвитку ШКТ, вроджена атрезія стравоходу, низька форма, трахеостравохідна норичця. Рання неонатальна смертність була зафіксована в 3 групі- набряк мозку в недоношеній дитини та в IV групі- ВВР ШКТ.

Вагітних з ГХ I ступеню (30 жінок) ми поділили на 2 підгрупи: по 15 чоловік в кожній. 1-й підгрупі ми додатково призначали Фолієву кислоту по 1 г на добу з 7-8 тижнів вагітності до 16 тижнів вагітності, Корвітин по 0,5 г внутрішньовенно крапельно на 100 мл фізрозчину 1 раз на добу з 7-8 тижнів вагітності до 16 тижнів вагітності, на курс 10 інфузій, Актовегін по 5 мл внутрішньовенно крапельно на 200 мл фізрозчину 1 раз на добу з 22 до 24 тижнів вагітності, на курс 10 інфузій. 2 підгрупа отримувала традиційне лікування згідно протоколу наказу МОЗ України № 676.

В 1-й підгрупі, яка отримувала запропоновану нами терапію, порівняно з другою підгрупою вагітних з ГХ I ст. зменшився відсоток ПД у 1,6 рази, знизилась кількість асфіксії у новонароджених у 1,7 рази. Запропонована нами терапія чинила достовірно більший позитивний вплив на стан плода (середній бал по шкалам Fisher (1976) та Vintzileos (1983) були відповідно на 17,5 та

16,5% вищими, ніж до лікування), на показники фетоплацентарного кровотоку (СДС, ІР та ІІ в маткових та пуповинній артеріях статистично вірогідно не відрізнялись від здорових вагітних) та стан новонароджених (середній бал новонароджених за шкалою Апгар достовірно не відрізнявся від такого показника новонароджених від здорових вагітних), порівняно з 2-ю підгрупою. У недоношених новонароджених він становив на 1 хвилині $6,35 \pm 0,2$ балів та $7,70 \pm 0,1$ балів на 5-й хвилині. Загальний бал недоношених новонароджених, оцінених на 1-й хвилині життя в середньому в 6,5 балів, свідчить, на наш погляд, про порушення в них миттєвої постнатальної адаптації. Недоношеність серед новонароджених 4 групи на 20,0% зустрічалась частіше, ніж в 3 групи (показник в якій становив 15,0 % випадків). В 1 та 2 групах недоношених новонароджених зареєстровано не було.

На наступному етапі дослідження ми оцінили роль гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ), стану ОМБ та розладів матково-плацентарно-плодової гемодинаміки у формуванні ДП, ідентифікували найбільш значущі метаболічні предиктори цього патологічного стану і на цій основі створили модель індивідуалізованого прогнозування порушень функціонального стану плода у вагітних з ГР.

За даних патологічних станів реєструвалось наростання показників СОМБ (СОМБ) та зменшення показників металкаталізованої ОМБ (МОМБ) в групах вагітних з ГР, порівняно з контролем. Так, збільшення показника СОМБ у вагітних з легкою ПЕ, ВПЕ та ГХ І ступеню становило відповідно на 1,19, 1,4, 1,71; разів, в порівнянні з групою контролю (на довжині хвилі 356 нм).

В групі вагітних з ГР та ДП, показник СОМБ був у 0,8 разів більшим ($p < 0,05$).

В даній роботі ми застосували ROC – криву в оцінці чутливості прогностичної моделі ризику розвитку ДП. Ми використали модель для цілей індивідуального прогнозу ризику ДП за відомими значеннями предикторів (ГЦу, ПГу, естрадіолу, віку, рівнів спонтанної (СОМБ) та металкаталізованої ОМБ (МОМБ), повторності пологів та наявності АГ у батьків).

Доведено, що за виключення ГЦ модель значно втрачає потужність в передбаченні ДП. Значення інформаційної потужності моделі за критерієм DIC падає (DIC зростає на 4,3 одиниці), що супроводжується падінням значення хі-квадрату з 120,6 до 111,2 з суттєвою різницею $\Delta\chi^2=9,4$ ($p=0,0022$). Значення R-квадрату падає на 0,095, тобто на 9,5%. Перевищення норми рівня ГЦ являється важливим суттєвим предиктором виникнення ДП з позитивним медіанним регресійним ефектом 0,1941.

Ефекти змінних МОМБ, як зазначалось вище, модифіковані їх структурними вагами внаслідок високої колінеарності змінних. В цілому ефект МОМБ негативний, тобто із зменшенням значень показників (менше норми) МОМБ очікується збільшення ризику ДП. Найбільше спільний ефект виражений через ефект МОМБ530.

Ефекти змінних СОМБ аналогічно до МОМБ модифіковані їх структурними вагами внаслідок високої колінеарності. В цілому ефект СОМБ позитивний, тобто із збільшенням значень показників СОМБ (понад норму) ризик ДП підвищується. Найбільше спільний ефект виражений через ефекти СОМБ430 та СОМБ530.

Для наглядної інтерпретації ролі окремих предикторів ми розрахували відношення шансів (ВШ) та їх 95% довірчі інтервали для предикторів моделі (табл. 1).

Таким чином, лінійний предиктор моделі (ЛПМ) за отриманими параметрами можна представити як:

$$1.317 + 0.01359 * \text{Вік} + 0.8452 * \text{Повторні пологи} + 0.5565 * \Delta \text{АГ у батьків} - 0.074 * \Delta \text{Естрадіол} + 0.00122 * \Delta \text{ПГ} + 0.1941 * \Delta \text{ГЦ} + 0.222 * \Delta \text{МОМБ356} - 0.3394 * \Delta \text{МОМБ370} - 1.23 * \Delta \text{МОМБ430} - 1.651 * \Delta \text{МОМБ530} + 0.5868 * \Delta \text{СОМБ356} - 0.396 * \Delta \text{СОМБ370} + 6.499 * \Delta \text{СОМБ430} + 3.301 * \Delta \text{СОМБ530}.$$

Модель прогнозу ДП:

$\text{Вір}(Y=1) = 1/(1+\text{Ехр}(-\text{ЛПМ}))$, де Ехр - 2,7- стала величина (константа лінійного логарифму).

$\text{Вір}(Y=1)$ – вірогідність того, що у вагітної розвинеться ДП (ДП).

ЛПМ- лінійний предиктор моделі.

Для практичного використання формули, а також візуального аналізу поведінки вірогідності ДП від значень лінійного предиктора їх взаємозв'язок зображений на рис. 1. Методика визначення моделі прогнозу розвитку ДП полягає в визначенні лінійного предиктора вагітної жінки, для цього потрібно підставити значення параметрів вагітної і виконати дії додавання та віднімання, щоб дізнатись значення лінійного предиктора моделі (ЛПМ). Потім слід підставити його значення у формулу $\text{Вір}(Y=1) = 1/(1+2,7 \times (-\text{ЛПМ}))$. Потім, отримане значення потрібно підставити на вісь абсцис в графік залежності вірогідності ДП від значень лінійного предиктора логістичної моделі (рис. 6.1) і провести лінію вгору до графіку, а в місці перетину з графіком- до осі ординат і знайти значення вірогідності. У випадку отримання значення вірогідності розвитку ДП більше 0,5, слід вважати, що у вагітної є висока вірогідність ризику розвитку ДП.

Оцінка прогностичної потужності моделі прогнозу дистресу плода проведена на основі ROC – аналізу, а саме оцінений зв'язок між спостереженими випадками та прогнозованими за моделлю. Так, відсоток вірно класифікованих випадків за результатами застосування логістичної моделі прогнозування наявності/відсутності ДП за відомими значеннями предикторів становить 82,2%, що підтверджує практичну ефективність застосування моделі. Коефіцієнт асоціації Сомера стверджує наявність сильного прямого кореляційного зв'язку (0,711).

Для отримання оперативної характеристики тесту ми побудували ROC криву, яка зображена на рис. 6.2.

Для аналізу ролі ГЦ ми побудували дві ROC криві – одна без включення

ГЦ (1 - червона крива), інша, більш глибока, з включенням ГЦу в лінійний предиктор моделі (2 - синя крива). Очевидна краща оперативна характеристика тесту з включенням ГЦ (рис. 2) з візуальною перевагою вірно позитивних і особливо вірно-негативних результатів.

Для встановлення прогностичної цінності гіпергомоцистеїнемії як метаболічного чинника формування ДП у вагітних з ГР оцінені показники відносного ризику (OR). Виявилось, що ГГЦ збільшує ймовірність розвитку ДП в 1,214 разів.

За результатами власних досліджень та даних літератури нами було створено схему, на якій показані можливі молекулярні механізми, через які опосередковується негативний вплив ГР на стан плода (рис. 7.1). Так, при ГР у вагітних відбувається збільшення рівня ГЦ, активація процесів ОМБ, генералізований ендотеліоз, генералізована вазоконстрикція, гіповолемія, порушення реологічних властивостей крові, розвиток синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, який призводить до дефектного матково-плацентарного кровообігу і плацентарної ішемії. Розвивається тканинна гіпоксія, яка призводить до розвитку ДП.



Рисунок 7.1 - Біохімічні механізми розвитку ДП у вагітних з ГР.

ДП в терміні до 36 тижнів гестації був обраний як експозиційний фактор. Частота передчасних пологів у когорті ретроспективного дослідження склала 18 жінок (19,99%), у когорті проспективного дослідження- 14 (49,99%), що в цілому співвідноситься з даними про превалентність розродження в цьому терміні в популяції [82, 183, 198, 204]. Відмінності в основній групі (жінки, у яких відбулися спонтанні ПП) були зафіксовані на більшості етапів дослідження. Так, ми встановили, що одним з факторів перинатальної патології та смертності є вік вагітних. Кожний додатковий рік віку (можна розглядати як кожний додатковий рік експозицій до факторів ризику поряд з біологічним ефектом) збільшує вірогідність розвитку ДП (ДП) в 1,014 разів (на 1,4 %) при умові контролю впливу всіх інших факторів (ВШ=1,014 з 95 % інтервалом довіри від 0,981 до 1,160). Як видно з меж довірчого інтервалу, який включає 1, це збільшення, проте, не є суттєвим, що відповідає недостовірному ефекту віку (таблиця Ж 4.).

За даними літератури, вік матері 40 років і старше асоціюється з ПП, що ймовірно пояснюється більш високою інцидентністю у старших вікових групах вагітних факторів ризику передчасних пологів, таких як передлежання плацента, гестаційний діабет, обтяжений соматичний анамнез, використання допоміжних репродуктивних технологій, інвазивних процедур і т.п. [109, 133, 168, 212].

Фактом, який не співпадає з даними літератури, слід вважати відсутність у нашому дослідженні чітких відмінностей щодо частоти тютюнопаління. Так, кількість жінок, які продовжували палити під час вагітності в експозиційній групі була значущо вищою, тоді як значущі відмінності між групами у кількості жінок, котрі палили до вагітності були відсутні. Аналіз структури супутніх соматичних захворювань показав більшу схильність 3 і 4 груп до АО (63,33% і 56,66%). Вважається, що активація материнської гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, одним із клінічних проявів якої є ГР, та локальний або

системний запальний процес, являються двома з чотирьох можливих патогенетичних механізмів, котрі призводять до передчасних пологів [120, 150, 168]. Сам по собі МС збільшує ризик ГР, пов'язаних із вагітністю [200]. За даними літератури, ризик розвитку гіпертензії у матері є пропорційним загальному числу плодів, при одноплідній вагітності – на 6,5%, близнюкам – на 12,7%, а при трійні – 20,0% [100]. У нашому дослідженні на зв'язок із ГР у непрямий спосіб вказує і той факт, що в нашому дослідженні ПП частіше виникали у старшої вікової групи. Крім цього, підвищений ризик гіпертензії мають жінки із надмірною масою тіла, частота яких, як зазначено вище, була достовірно вищою в групах з ГР. На сьогодні існують численні дослідження, які підтверджують зв'язок ризику ГР та ожирінням [91]. При порівнянні даних соматичного анамнезу, доведено більшу схильність основної групи жінок з ГР щодо АО (22,2% в групі ретроспективного дослідження та 63,33 і 56,66% в 3 і 4 групах проспективного дослідження). Можна думати, що патологія ендокринної системи у жінок з ГР, може призводити до порушень процесу плацентації за рахунок патологічних змін гормонального стану і ймовірно стимулювати розвиток плацентарної дисфункції. Контroversійним питанням на сьогодні залишається питання взаємозв'язку між народженням вагітних з малою вагою та виникненням у них в послідуєчому АГ. З анкетних даних стало відомо, що більшість вагітних з ГХ народились з малою гестаційною вагою, при наявності у їхніх батьків АГ в анамнезі. При проведенні регресійного аналізу фактори «наявність артеріальної гіпертензії (АГ) у батьків», як і «рівень ПП» виявились не суттєвими, так як, нуль знаходиться у межах 95 % інтервалів довіри апостеріорного розподілу вказаних регресійних ефектів.

Більшість досліджень в цьому напрямку стосувались тільки одноплідної вагітності. У той же час існують досить вагомі підстави для припущення, що у вагітних із багатоплідною вагітністю частіше виникають ГР. Останнє підтверджується даними літератури, згідно з якими рекомендується посилення моніторингу вагітних із багатоплідною вагітністю на предмет зменшення

ризик розвитку ГР та ПП [104, 173], хоча питання точності у встановленні частоти ПП у вагітних з ГР на теперішній час дискутується, оскільки при даній патології при поважчанні перебігу ГР вирішується питання про індукцію пологів та пологорозршення оперативним шляхом при незрілості пологових шляхів у вагітної. Такі спостереження співпадають з даними літератури, у якій представлено значну кількість досліджень про зв'язок поважчання ГР та наростанням частоти ПП [16, 102, 105]. Ці дані в цілому вкладаються в загально прийняті відомості про ускладнення вагітності ГР [66]. Таким чином, жінки із ГР, які мали ПП, склали 14% вагітних проспективного дослідження. Дане спостереження підтверджує необхідність ретельного збору анамнезу, вивчення вихідного стану здоров'я та перебігу вагітності пацієнтки з метою вчасної стратифікації ризику ГР, передчасних пологів, а отже й можливості їх профілактики.

Роль анамнезу, вихідного стану здоров'я, віку, паритету, показників ГЦ, ОМБ, ПГ, Е2, наявності АГ у батьків вагітної, підтверджено при побудові логістичної моделі, до якої увійшли: кількість пологів в анамнезі, вік, паритет, показники ГЦ, ОМБ, ПГ, естрадіолу, наявності АГ у батьків вагітної.

Математичний зв'язок між залежною (ДП) та незалежними (обраними в процесі аналізу предикторами) змінними описує дане множинне регресійне рівняння Незалежна змінна (X) приймає значення «1» у випадку наявності у вагітної даного предиктору або «0» у випадку його відсутності. Оптимальна точка відсічки для прогнозування ДП у жінок ГР, була обрана за критерієм максимального балансу між чутливістю і специфічністю, і відповідала -2,14 балам. При оцінці чутливості та специфічності моделі на навчальній вибірці, в яку були включені 120 жінок популяційної когорти, описаної вище, виявлено, що чутливість становить 65,8%, а специфічність – 77,9%, цінність позитивного прогнозу – 32,8%, цінність негативного прогнозу – 82,1%. Дослідження діагностичної цінності розробленої нами моделі проводилося з жовтня по серпень 2013-го року включно. Для цього використовувалася контрольна

(екзаменаційна) вибірка, у яку були включені 80 вагітних із гіпертензивними роладами. ДП в терміні гестації 33- 34 тижні діагностований у 30 жінок із ГР, що склало 37,5%, у терміні вагітності ≥ 34 тижнів ДП діагностований у решти 45 (56,25%) жінок.

Чутливість моделі в екзаменаційній вибірці склала 69,2%, специфічність – 78,5%, цінність позитивного прогнозу – 56,4%, негативного прогнозу – 65,9%, $p < 0,001$. Як спосіб прогнозування ризику ДП вже робилися спроби розробити шкали ризику та математичні прогностичні моделі [71, 182, 276]. Отримані нами результати в цілому узгоджуються з даними літератури, в тому, що шкали ризику та математичні прогностичні моделі при високій специфічності характеризується низькою чутливістю. В роботах інших авторів цей показник був і того нижче, не перевищуючи 50% [142]. Однак, ми вважаємо, що розроблена нами модель прогнозування є важливою та клінічно значущою, оскільки вона сприяє формуванню клінічної настороженості щодо ризику майбутнього ДП при виявленні поєднання факторів, які ввійшли до цієї моделі. Добрі показники за всіма 4 значенням цінності прогностичного фактору були отримані нами для концентрації ГЦ та СОМБ в сироватці крові вагітних з ГР. Цей факт опосередковано свідчить про те, що ГЦ та СОМБ можуть бути етіологічними чинниками ДП через їхній вплив на ендотелій судин [134]. Розрахункова частота ДП у жінок із ГР склала 82% серед осіб із концентрацією ГЦ $\geq 10,2$ мкмоль/л та 15% серед пацієток із рівнем цього ГЦ нижче встановленого порогового значення. Чутливість, специфічність, позитивне і негативне прогностичне значення тесту були оцінені нами як 82,9%; 70,9%; 54,9% і 89,7% відповідно. У літературі можна знайти підтвердження того, що у пацієток із ДП відбувається збільшення ГЦ [134, 196], в сироватці крові [176, 203, 206].

Слід визнати, що найбільш бажаним є прогнозування ДП у I триместрі вагітності, що дозволило би розширити можливості профілактичної інтервенції, зокрема, завершення курсу профілактики вад розвитку плода та порушень

плацентації у жінок із групи ризику по виникненню ГР. Проведений нами аналіз показав, що єдиним незалежним чинником, котрий мав зв'язок із розвитком ДП, була концентрація ГЦ в сироватці крові.

Цілком ймовірно, що отримані нами результати в прогнозуванні ДП в I триместрі на основі рівня ГЦ, особливо в комплексі з показником СОМБ шляхом розробленої нами прогностичної моделі, дозволять покращити відбір пацієнток для проведення профілактичної інтервенції, в тому числі профілактики вад розвитку ЦНС та дефектів плацентації. Для удосконалення системи рекомендацій з покращення профілактики ДП у жінок із ГР нами було проведено нерандомізоване відкрите контрольоване клінічне дослідження декількох превентивних засобів та їх комбінації. Дослідження проводилося з жовтня 2008 по вересень 2010 року включно. У ньому взяли участь 120 вагітних з 4-х груп (в кожній по 30 чоловік). У 36 жінок групи №1 (контрольної) застосовували вичікувальну тактику. Група №2 (вагітні з легкою ПЕ), № 3 (вагітні з важкою ПЕ) та №4 (вагітні з ГХ I ст.). Вагітним з 4 групи (яку ми розділили на 2 підгрупи по 15 чоловік в кожній), в 1 підгрупі застосовували таку профілактику ДП: з 7-8 тижнів вагітності призначали фолієву кислоту по 1 г надобу внутрь протягом 9 тижнів вагітності, корвітин по 0,5 г на 100 мл фізрозчину внутрішньовенно крапельно 1 раз на добу, на курс- 10 інфузій, в терміні вагітності з 7-8 до 16 тижнів вагітності та Актовегін по 5,0 мл внутрішньовенно крапельно на 200,0 мл фізрозчину з 22 до 24 тижнів вагітності, на курс- 10 інфузій. В другій підгрупі проводили застосування традиційної терапії. Виходячи з отриманих нами та іншими дослідниками даних [95, 122, 145, 204, 220, 225], можна припустити, що однією з причин розвитку ДП при вагітності з ГР є ГГЦ, ймовірно пов'язана з метаболічним синдромом. В цьому аспекті потенційно корисною виглядала профілактики ГГЦ шляхом призначення 1,0 г фолієвої кислоти на добу, механізм дії якої полягає в дії на цикл Кребса та обмін ГЦ, пов'язаної з зменшенням рівня ГЦ [68]. При порівнянні частоти ДП в підгрупах 4 – і групи вагітних з ГХ I ст., що первинно

було кінцевою метою дослідження, отримано значущі відмінності в частоті ДП та асфіксії новонародженого, а саме в групі вагітних, яка лікувалась за нашою схемою, кількість ДП була меншою в 1,6 раз, кількість асфіксій новонародженого в 1,7 раз, ($p < 0,05$). Порівняння перинатальних наслідків показало, що поєднане застосування комплексної метаболічної терапії асоціювалося з достовірним зменшенням кількості вагітностей, що завершилися народженням дітей із критично малою масою тіла (в 1,2 рази), АН та зниженням інцидентності РДС синдрому (в 1,5 рази), що корелювало із зниженням рівня ГЦ, СОМБ та покращенням показників БПП, МППК, КТГ та стану новонародженого за шкалою Апгар. В літературі неодноразово наголошувалося на необхідності проведення аналізу залежності наслідків вагітності від ступеня важкості ГР.

Отримані нами результати свідчать про залежність акушерських та перинатальних наслідків ГР від ДП та ПП. Важливо, що використання превентивної комбінації метаболічних препаратів було ефективним щодо зниження частоти ДП. У жінок із ГР застосування комплексної метаболічної терапії також призвело до зменшення частки новонароджених із низькою масою тіла в порівнянні з групою жінок, у яких була традиційна тактика. Аналіз отриманих нами та іншими дослідниками даних [82, 97, 104, 108, 200, 206, 210] показав, що призначення засобів, направлених на нормалізацію доставки кисню до тканин, покращення реологічних властивостей крові, зменшення проявів судинного ендотеліозу, нормалізацію АТ, МППК зменшує кількість перинатальних ускладнень. Отримані нами дані дозволяють зробити висновок, що у жінок із ГР раннє виявлення предикторів ризику виникнення ДП та призначення комплексної метаболічної терапії в I триместрі з продовженням в II триместрі покращує перинатальні наслідки в порівнянні з застосуванням традиційної тактики ведення.

Отримані нами результати свідчать про клінічну ефективність застосованого метаболічного лікування щодо зниження кількості ДП та

перинатальної патології в порівнянні з групою вагітних, якій проводилась традиційна терапія. Таким чином, отримані дані показали, що на сьогоднішній день існує ряд заходів, які досить ефективно вирішують певні терапевтичні завдання. Оскільки проблема ДП при ГР є дуже багатогранною, комбінація превенцій є більш ефективною з огляду на вірогідну сумачію позитивних ефектів кожної із застосованих інтервенцій. Крім цього, нами зроблений висновок щодо залежності акушерських та перинатальних наслідків вагітності, ускладненої ГР від терміну, при якому поважчали ГР, наявності ДП, необхідності передчасного розродження, ступеню морфо-функціональної незрілості новонародженого. Таким чином, спостереження за пацієнткою (визначення рівня ГЦ та СОМБ) дозволить підібрати ефективний метод профілактики ДП.

ВИСНОВКИ

У дисертації представлено теоретичне узагальнення та досягнуто вирішення наукового завдання, яке полягає в зниженні перинатальних втрат, профілактики розвитку дистресу плода у вагітних з ГР шляхом розробки патогенетично обгрунтованої системи лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на корекцію гіпергомоцистеїнемії та асоційованих з нею метаболічних та гемодинамічних порушень в фетоплацентарній системі.

1. ГР супроводжуються значним збільшенням кількості ускладнень вагітності, пологів, післяпологового періоду та порушень стану новонародженого. Нервово- психічні розлади переважали в групі вагітних з гіпертензивними розладами, порівняно зі здоровими вагітними, що проявлялись вегето-судинними, та емоційно-афективними розладами. Дистрес плода частіше виникав в 2 групі в 1,28 разів, в 3 групі- в 1,71 разів, в 4 групі- в 1,92 разів частіше, ніж в групі контролю. Загроза передчасних пологів частіше виникала в 3 групі в 1,5 разів , в 4- в 6,75 разів, ніж в 1 групі, ($p < 0,05$). Недоношеність новонароджених в 3 групі переважала, порівняно з 4 групою в 1,66 разів. В 1 та 2 групі недоношених новонароджених не було. Кесарський розтин частіше застосовувався в 3 та 4 групі (30 та 35% відповідно), ($p < 0,05$). Асфіксія новонародженого виникала в 3 групі в 5 разів, в 4 групі в 6 разів частіше, ніж в групі контролю. РДС новонародженого виникав частіше в 3 групі в 10 разів частіше, ніж в групі контролю. Синдром затримки розвитку плода II ст. частіше в 1,5 рази виникав в 3 та 4 групах, порівняно з групою контролю ($p < 0,05$).

2. У жінок з ГР гемодинамічні розлади у системі мати-плаценти-плід при дистресі плода, зумовленому ПД, характеризуються універсальністю змін показників кривих швидкості кровотоку (КШК) і часто випереджають

прояв клінічних симптомів при СЗРП, гіпоксії плода. У вагітних з ПЕ масштабність змін вказаних показників достовірно вища, ніж у жінок з ГХ. Допплерометричні порушення МППК на початку II триместру вагітності були виявлені виключно у представниць вагітних з гіпертонічною хворобою I ст. Порушення МППК найчастіше зустрічались у жінок 3 групи – 16 випадків (53,3 %) ($p < 0,05$). Серед пацієток групи контролю в цей термін гестації реєструвались лише поодинокі випадки ізольованих гемодинамічних порушень.

Прогресування ГР супроводжувалось достовірними ознаками порушень МППК у представниць 3 та 4 груп ($p < 0,05$).

3. При ГР у вагітних відмічається підвищення рівня гомоцистеїну вище 7-8 мкмоль/л, яке вказує на наростання ендотеліальної дисфункції, а отже і ПД. Формування дистресу плода у вагітних з ГР супроводжується достовірним зростанням вмісту ГЦ та СОМБ. Виділено чотири основних фактори ризику перинатальної захворюваності та смертності новонароджених від матерів з гіпертензивними розладами: 1) вік матері (ВШ= 1,25; 95 % ДІ 1,04 – 1,51 на кожен рік); 2) гіпергомоцистеїнемія (ВШ 36,3; 95 % ДІ 3,4-386,7); 3) недоношеність новонародженого (ВШ 95; 95 % ДІ 3-2900); 4) підвищення спонтанної окисної модифікації білка (ВШ 1,65; 95% ДІ 1,8-457,5).

4. У вагітних з ГР відмічається посилення процесів спонтанної ОМБ, що асоціюється зі зменшенням металкаталізованої ОМБ. Масштабність змін вказаних біохімічних показників зростає за умов формування ДП та збільшення вмісту ГЦ в сироватці крові. Поєднання ГГЦ з наростанням показників ОМБ у вагітних з ГР збільшує ризик розвитку порушень стану плода в 5-6 разів, ($p < 0,05$). Розроблена чутлива математична модель індивідуалізованого прогнозування ДП у вагітних з ГР.

5. Включення до базисної терапії вагітних з гіпертензивними розладами комплексної метаболічної терапії (фолієва кислота, корвітин, актовегін)

більш ефективно (порівняно з традиційною терапією) та статистично достовірно дозволило зменшити розлади гемодинаміки в системі мати-плацента-плід, покращити стан плода, та зменшити частоту асфіксії новонародженого в 1,7 раз, що асоціювалось із зменшенням вмісту в сироватці крові вагітних ГЦ, показників СОМБ ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для активного моніторингу перебігу вагітності, прогнозування та вчасної профілактики дистресу плода у вагітних з гіпертензивними розладами доцільно в I триместрі визначення показників окисної модифікації білка, гомоцистеїну.

2. В клінічному акушерстві з метою визначення ризику розвитку дистресу плода у вагітних з ГР доцільно використовувати рівняння прогностичної моделі дистресу плода.

$$\text{Вір}(Y=1) = 1/(1+\text{Exp}(-\text{ЛПМ})),$$
 де Exp - 2,7, ЛПМ- $1.317 + 0.01359*\text{Вік} + 0.8452*\text{Повторні пологи} + 0.5565*\Delta\text{АГ у батьків} - 0.074*\Delta\text{Естрадіол} + 0.00122*\Delta\text{Прогестерон} + 0.1941*\Delta\text{Гомоцистеїн} + 0.222*\Delta\text{МОМБ356} - 0.3394*\Delta\text{МОМБ370} - 1.23*\Delta\text{МОМБ430} - 1.651*\Delta\text{МОМБ530} + 0.5868*\Delta\text{СОМБ356} - 0.396*\Delta\text{СОМБ370} + 6.499*\Delta\text{СОМБ430} + 3.301*\Delta\text{СОМБ530}$. Визначивши значення $\text{Вір}(\hat{Y}=1)$ вірогідності розвитку дистресу плода більше 0,5, слід вважати, що у вагітної є висока вірогідність ризику розвитку дистресу плода.

3. Підвищення вмісту гомоцистеїну в сироватці крові вище 7-8 мкмоль/л є фактором ризику розвитку дистресу плода.

4. Призначення вагітним з ГР, у яких прогнозований високий ризик виникнення ДП, Фолієвої кислоти по 1 г на добу з 7-8 тижнів вагітності до 16 тижнів вагітності, Корвітину по 0,5 г внутрішньовенно крапельно на 100 мл фізрозчину 1 раз на добу з 7-8 тижнів вагітності до 16 тижнів вагітності, на курс 10 інфузій. Актовегіну по 5 мл внутрішньовенно крапельно на 200 мл фізрозчину 1 раз на добу з 22 до 24 тижнів вагітності, на курс 10 інфузій, достовірно зменшує перинатальну патологію в 1,7 разів.

5. Спосіб профілактики ДП у вагітних з ГР впроваджений в практику пологових будинків м. Вінниці.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Айламазян Э.К., Мозговая Е.В. Гестоз: теория и практика. - М.: МЕДпресс-информ, 2008. - 272 с.
2. Авдеева М.В., Щеглова Л.В. Особенности нейрогуморальной регуляции системы кровообращения при физиологической беременности // Акушерство и гинекология.- 2007.- №4.- С. 3-5.
3. Барт Б.Я. Гипертензивные состояния у беременных (социальные и медицинские аспекты) // Российский кардиологический журнал.- 2010.- № 3.- С. 26-33.
4. Баскаков П.М., Дубовенко Д.В. Тактика ведения жінок з ДП і метаболічним синдромом // Здоровье женщины.- 2011.- № 8 (64).- С. 147-148.
5. Бартош Л.Ф., Дорогова И.В. Артериальные гипертензии у беременных. М: ДЕКОМ. 2007.- 148 с.
6. Биохимия человека: в 2-х т.: учебник. Т. 1/ Р. Марри.: пер. с англ. под ред. Л.М. Гинопдмана.- М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; М.: Мир, 2009.- 381 с.
7. Білоусов О.Г. Прогнозування, рання діагностика та профілактика тяжких форм преєклампсії. Автореферат дис. канд. мед.н. 14.01.01. зах. 15.11.2006. Донецький ДМУ ім. М.Горького. Донецьк.- 2006.- 18 с.
8. Бекасова Т.В. Сравнительная характеристика методов оценки внутриутробного состояния плода / О.Н.Харкевич. Медицинские новости 2008.- № 12, С.102-106.
9. Богданов С.В., Жаворонкова Е.Ю. Гетерогенность гипертензивных состояний у беременных / Уральский съезд кардиологов, 4-й. Материалы. Ханты-Мансийск.- 2009.- С. 23-25.
10. Борис Е.Н. Современные аспекты применения гепатопротекторов в составе комплексной терапии ранних и поздних гестозов // Здоровье женщины.- 2010.- № 7.- С. 99-107.

11. Борщова О.П. Патогенетичне значення порушень в системі гемостазу в розвитку ПД у вагітних з ПЕ і патологічним рівнем антифосфоліпідних антитіл // Одеський медичний журнал. Науково-практичний журнал.- 2006.- № 1.- С.43-46.

12. Ванько Л.В. Значение оксидативного стресса в развитии осложненной беременности и послеродового периода (обзор) // Акушерство и гинекология.- 2010.- № 2.- С.7-11.

13. Васильєва І.А. Нові підходи до визначення стану порушення плацентарно-плодової гемодинаміки у вагітних із ПЕ // Здоровье женщины.- 2009.- № 8.- С.199-202.

14. Васильєва І.А. Роль факторів програмованої загибелі клітини в формуванні та прогнозуванні порушень плацентарного кровообігу при прееклампсії. Автореферат дис. на здоб. наук. ст. к.мед.н. Харківський НМУ. Харків МА ПДО.- 2010.- 20 с.

15. Вдовиченко Ю.П., В.В.Маркевич. Вікові аспекти ПД// Акушерство та гінекологія .-2011.-№ 6.- С. 81-83.

16. Вдовиченко С.Ю. Кесаревий розтин при ДП-синдромі плода. Автореферат дис. На здобуття наук. ст. к.мед.н. 14.01.01. Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМНУ. Нац. МАПДО ім. П.Л. Шупика. К.:.- 2012.- 16 с.

17. Венцковський Б.М., Витовський Я.М. Интенсивное наблюдение и лечение при позднем гестозе. Новейший медицинский справочник./Под редакцией Г.К. Степанковской // Акушерство и гинекология. Неотложная помощь.- М.: ЭКСМО, 2008.-Глава 4.- С.51-83.

18. Гайструк Н.А. Антенатальная охрана плода у беременных с гипертензивными расстройствами (патогенез, диагностика, прогнозирование и лечение): Дис. докт. мед. наук.- ВНМУ им. Н.И. Пирогова.- 2006.- 346 с.

19. Гайструк Н.А., Гайструк А.Н. Кислотнo-лужний стан крові в породілей з ГС і корекція його порушення // Вісник Вінницького національного

медичного університету.- 2005.- № 9(1).- С. 87-89.

20. Гайструк Н.А., Гайструк А.Н., Мельник А.В. Стан системи L-аргінін/NO у вагітних з ізольованою і поєднаною із фетоплацентарною недостатністю гестаційною гіпертензією // Biomedical and Biosocial Anthropology.- 2005.- № 5.- С. 62-65.

21. Гайструк А.Н., Гайструк Н.А., Мороз О.В.: Учебник „Неотложные состояния в акушерстве”. Издательство „Книга-Вега”, 2009.-576 С.

22. Гайструк Н.А., Задорожна Т.Д., Гайструк А.Н. Морфологічні та імуногістохімічні особливості гістохімічного бар'єру при гіпертензивному синдромі, обумовленому гіпертонією вагітних // Вісник морфології.- 2006.- №12(1).- С. 57-60.

23. Гайструк Н.А. Особенности течения беременности и родов у женщин с гипертензивным синдромом // Вісник морфології.- 2004.- №10(1).- С. 159-162.

24. Гайструк А.Н., Гайструк Н.А., Мазченко О.О., Мельник А.В. Роль психоемоційного зриву у виникненні ПД у вагітних з ГР // Biomedical Biosocial Antropology.- 2008.- № 11.- С. 150-153.

25. Гайструк Н.А., Мазченко О.О., Шевчук М.В. Сучасний погляд на патогенез розвитку ПД у вагітних з ГР // Медичний вісник.- 2008.- № 1.- С. 250-253.

26. Гайструк Н.А., Рудь В.О., Мазченко О.О. Профілактика перинатальних ускладнень гіпергомоцистеїнемії у вагітних з ГР // Здоров'є жінчини.- 2009.- № 3.- С. 50-54.

27. Гайструк Н.А., Мазченко О.О., Надєждін М.В., Черних М.О., Шевчук М.В. Профілактика та лікування ДП і ранніх судинних порушень у вагітних групи ризику виникнення ГР // Биологическая терапия.- 2012.- № 2.-С.42-46.

28. Гайструк Н.А., Мазченко О.О. Надєждін М.В. Сучасні аспекти діагностики та терапії ДП і ранніх судинних порушень у вагітних // Здоров'є жінчини.- 2012.- № 8 (74).- С.98-101.

29. Гайструк Н.А., Мазченко О.О. Разработка эффективной системы диагностики и профилактики ДПса плода путем изучения метаболических процессов у беременных с гипертензивными расстройствами и плацентарной недостаточностью.

An effective system of fetal distress diagnosis and prevention development by metabolic processes in pregnant women with hypertensive disorders and placental insufficiency investigation // Journal of Education, Health and Sport.- 2016.- № 6(6).- С.155-176. Elssr 2391-8306.

30. Галич С.Р. Особливості психоемоційного стану вагітних з ПЕ // Одеський медичний журнал.- 2004.- № 1.- С.49-53.

31. Геряк С.М. Стан системи гемостазу у вагітних із ПЕ // Вісник наукових досліджень.- 2011.- № 2.- С.89-90.

33. ГГЦ: стан проблеми / В.Б. Жукова, Ю.В. Протасов, К.Ю. Гніденко, І.І. Зелена // Сучасна гастроентерологія.- 2006.- №1, Т.27.- С. 87-92.

34. Гойда Н.Г. Державна політика України щодо збереження репродуктивного здоров'я. // Педіатрія, акушерство і гінекологія.-2004.- № 1.- С.72-74.

35. Головко Г.В. Профілактика прееклампсії у жінок великого промислового міста. Автореферат дис. кан. мед.н. ДУ інст. Педіатрії, акушерства і гінекології. АМНУ.- 2009.- 18 с.

36. Головчак І.С. Зміни метаболічного гомеостазу в патогенезі прееклампсії легкого та середнього ступеню важкості, корекція та лікування. Автореферат дис. к.мед.н., зах. 29.09.07. Львів. Національний медичний університет ім. Данила Галицького.- 2007.- 20 с.

37. Горбась І.М. Фактори ризику серцево-судинних захворювань: поширеність і контроль // Здоров'я України.- 2007.- № 21/1 (додатковий).- С. 62-63.

38. Гребенник Г.К. Возможности прогнозирования преэклампсии (обзор) // Акушерство и гинекология.- 2011.- № 6.- С.17-21.

39. Грищенко О.Г. Профилактика нарушений энергетического статуса внутриутробного плода у беременных с преэклампсией // Здоровье женщины.- 2010.- № 4.- С. 66-68.

40. Грищенко О.Г. Тівортін як потужний регулятор судинного тонуусу та його місце в патогентичній терапії прееклампсії // Педіатрія, акушерство та гінекологія.- 2010.- №3, Т. 72.- С.101-106.

41. Грищенко О.Г. Компенсаторно-присосовні реакції пуповинного кровоплину у вагітних з ПЕ // Педіатрія, акушерство та гінекологія.- 2011.- №1, Т. 73.- С. 67-70.

42. Гурьев Д.Л., Охапкин М.Б., Карпов Н.Ю., Блинов Д.В. Течение и исходы беременности, осложненной преэклампсией, в зависимости от типа центральной материнской гемодинамики // Акушерство и гинекология.- 2011.- №17 (2).- С. 14-19.

43. Гурьев Л. Диагностическое и прогностическое значение протеинурии для матери и плода у беременных с артериальной гипертензией // Российский вестник акушер-гинеколога.- 2009.- №6, Т.9.- С. 50-54.

44. Гурьева В.М. Критерии артериальной гипертензии и начала гипотензивной терапии у беременных с позиции акушера // Российский вестник акушер-гинеколога.- 2010.- №1, Т. 10.- С. 59-63.

45. Двудіт М.П. Визначення білків плаценти для діагностики та прогнозування ПД у вагітних з артеріальною гіпертензією // Вісник наукових досліджень.- 2006.- № 2.- С. 31-32.

46. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Национальные рекомендации. - М., 2010. - 40 с.

47. Доброхотова Ю.Э. Окислительный стресс в плаценте при физиологической и патологически протекающей беременности // Российский вестник акушер-гинеколога.- 2008.- №6, Т.8.- С.33-36.

48. Доклад рабочей группы Всероссийского научного общества кардиологов по высокому артериальному давлению при беременности (Текст).-

М.: 2007. 48 с.

49. Долгушина Н.В. Иммунологические аспекты развития плацентарной недостаточности и невынашивания беременности у пациенток с хронической вирусной инфекцией // Акушерство и гинекология.- 2008.- № 4.- С. 16-19.

50. Дубовенко Д.В. Тактика ведення жінок з ДП і метаболічним синдромом. Автореферат дис. канд. мед.н. Нац. МАПДО ім. П.Л.Шупика. Кримський ГМУ ім. С.И.Георгієвського.- 2012.- 16 с.

51. Занозина О.В., Щербатюк Т.Г., Боровков Н.Н. Окислительная модификация белков в плазме крови больных сахарным диабетом II типа в зависимости от степени компенсации углеводного обмена и длительности заболевания.- 2013.- 6 с. Internet.

52. Знаменская Т.К., Шевченко Л.И. Влияние гипоксии на развитие плода и новорожденного // Перинатология и педиатрия.- 2006.- № 2 (26).- С. 105-108.

53. Знаменская С.И., Блох М.Е., Киселев А.Г. Динамика изменений эмоциональных состояний в течение беременности // Журнал акушерства и женских болезней.- 2011.- Т. LX Выпуск 3.- С. 81-85.

54. Евсюкова И.И. Окислительная модификация белков у здоровых доношенных новорожденных детей и их матерей при различных способах родоразрешения // Журнал акушерства и женских болезней.- 2011.- №4 ,Т. 60.- С. 32-36.

55. Иванов И.И. Апоптоз в плаценте при физиологической и осложненной преэклампсией беременности // Здоровье женщины.- 2009.- № 10.- С. 104-108.

56. Карахманова В.А., Торчинов А.М. Функциональные изменения печени у пациенток, перенесших гестоз // Акушерство и гинекология.- 2007.- №6.- С. 17-21.

57. Картель В.М. Профілактика і лікування гестозів вагітних з використанням санаторно-курортних факторів. Автореферат дис. канд.мед.н. 14.01.01. Одеса. ДМУ.- 2008.-20 с.

58. Кирильчук М.Є. Природжені пороки серця у вагітних // Педіатрія, акушерство та гінекологія.- 2008.- №1.- С. 106-110.
59. Клементе Х.М. Использование показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы защиты для прогнозирования и диагностики хронической фетоплацентарной недостаточности // Российский вестник акушер-гинеколога.- 2009.- №6, Т.9.- С. 6-9.
60. Кливак В.В. Профілактика ДП у вагітних з тазовим передлежанням плода та плацентарною недостатністю. Магістерська робота. 14.01.01. Вінницький НМУ ім. М.І. Пирогова.- 2011.- 90 с.
61. Коробейникова Э.Н. Окислительная модификация белков сыворотки крови у больных ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью с дислиппротеинемией и без нее // Клиническая лабораторная диагностика.- 2010.- № 3.- С. 22-24.
62. Компендиум 2010- Лекарственные препараты /Под ред. Коваленко В.Н., Викторова А.П. К.: Морион.- 2010.- 2244 с.
63. Кравченко Н. Сосудистые изменения у беременных на фоне артериальной гипертензии и возможности их коррекции // Врач.- 2010.- № 5.- С.84-88.
64. Латишева І.В. Сучасні методи профілактики розвитку прееклампсії у вагітних з артеріальною гіпертензією. Автореферат дис. к. мед.н. Донецького НМУ ім. М. Горького. НДІ медичних проблем сім'ї. Донецьк: 2008.- 20 с.
65. Левченко В.Г. Некоторые аспекты патогенеза преэклампсии у беременных // Российский вестник акушер-гинеколога.- 2010.- №3, Т.10.- С.21-25.
66. Лиманська А.Ю., Лук'янова І.С., Єрмолова Г.С. Особливості матково-плацентарного кровоплину, плодової гемодинаміки та перебіг періоду ранньої постнатальної адаптації новонароджених у жінок з миготливою аритмією // Педіатрія, акушерство та гінекологія.- 2007.- №2.- С. 52-56.
67. Лобастова Т.В. Клінічний перебіг прееклампсії на фоні гіпергомоцистеїнемії в III триместрі вагітності // Biomedical and Biosocial

Anthropology.- 2009.- № 13.- С.205-209.

68. Логутова Л.С. Циркуляция внеклеточной плодной ДНК в плазме крови беременных и формирование у них клинко-патогенетических особенностей артериальной гипертензии // Российский вестник акушер-гинеколога.- 2012.- №2, Т.12.- С.18-21.

69. Майоров М.В. Предосторожности и противопоказания (некоторые особенности фармакотерапии в акушерстве и гинекологии) // Провизор.- 2007.- № 10.- С. 12-15.

70. Майоров М.В. HELLP-синдром: неотложное состояние в практике акушер-гинеколога // Медицинские аспекты здоровья женщины.- 2007.- № 3 (6).- С. 36-37.

71. Майоров М.В. HELLP-синдром: ночной кошмар врачей-акушеров // Провизор.- 2007.- № 5.- С. 28-30.

72. Майоров М.В. Нефропатия беременных, гестоз, преэклампсия, эклампсия: только ли смена названий? Часть I. II // Провизор.- 2008.- № 7.-С. 17-20, 30-34.

73. Майоров М.В. Гипертензия во время беременности: современная фармакотерапия // Провизор.- 2010.- № 1.- С. 16-20.

74. Мазорчук Б.Ф. Особливості доплерівського дослідження плацентарного кровоплину при преєклампсії вагітних // Вісник Вінницького державного медичного університету.- 2008.- №1, Т.12.- С. 79-82.

75. Мазченко О.О. Особливості акушерсько-гінекологічного анамнезу у вагітних з ГР / /Biomedical and biosocial Anthropology.- 2017.- № 28, March. Official Journal of the International Academy of Integrative Anthropology.- С.154-157.

76. Мазченко О.О. Особливості перебігу раннього неонатального періоду у новонароджених від матерів з ГР // Вісник морфології. Reports of morphology.- 2017.- № 1, Т. 23 Лютий.- С.111-114.

77. Макаров О. В. Роль про- и антиангиогенных факторов в диагностике различных форм гипертензивных состояний при беременности // Российский

вестник акушер-гинеколога.- 2012.- №3, Т. 12.- С. 15-20.

78. Макаров О.В., Волкова Е.В., Винокурова И.Н. Антигипертензивная терапия у беременных // Российский Вестник акушера-гинеколога.- 2011.- № 6.- С. 33-40.

79. Макаров О.В., Волкова Е.В., Джохадзе Л.С. Клинические аспекты преэклампсии // Российский вестник акушера-гинеколога.- 2011.- № 4.- С.29-35.

80. Маланчин І.М. Особливості кардіотокограми плода у вагітних з ПЕ // Вісник наукових досліджень.- 2011.- № 2.- С. 97-98.

81. Марічереда В.Г. Аналіз сучасних і перспективних біомаркерів прееклампсії (Огляд літератури і власні дані. Частина II) // Педіатрія, акушерство та гінекологія.- 2011.- № 6.- С.107-111.

82. Марічереда В.Г. ПЕ: імуногенетичні детермінанти патогенезу, діагностики та прогнозування. Автореферат дис. на здоб. наук.ст. доктора мед. н. Одеський НМУ.- 2013.-36 с.

83. Маркін Л.Б., Гірник О.М. Розлади гестаційної трансформації плацентарного кровообігу // Педіатрія, акушерство та гінекологія.- 2006.- № 5.- С. 67-70.

84. Маркін Л.Б., Шатилович К.Л. Стан венозної гемодинаміки плода при фізіологічному та патологічному перебігу вагітності // Педіатрія, акушерство та гінекологія.- 2007.- №4.- С. 148-154.

85. Маркін Л.Б., Шатилович К.Л. Моніторинг стану артеріальної гемодинаміки плода при порушеннях матково-плацентарного та плацентарно-плодового кровообігу // Акушерство та гінекологія.- 2011.-№ 6.- С.61-66.

86. Маркін Л.Б., Шатилович К.Л. Диференційований підхід до корекції гемодинамічних порушень у системі мати-плацента-плід при синдромі фетоПД // Педіатрія, акушерство та гінекологія.- 2006.- № 1.- С. 67-72.

87. Маркін Л.Б., Михайлів О.О. Діагностично-профілактичні заходи при затримці функціонального диференціювання плаценти // Педіатрія, акушерство та гінекологія.- 2008.- № 5.- С. 63-67.

88. Маркін Л.Б., Филипів З.З. Удосконалена шкала комплексної оцінки стану плода при затримці його росту // Педіатрія, акушерство та гінекологія.- 2010.- №2, Т. 72.- С. 54-58.

89. Маркін Л.Б. Ткачук Л.Л. Вплив особливостей формування матково-плацентарно-плодових плацентарних гемодинамічних відношень у II триместрі вагітності на подальши перебіг гестаційного процесу // Педіатрія, акушерство та гінекологія.- 2008.- № 3.- С. 81-84.

90. Меллина И.М., Гутман Л.Б., Гудыменко А.А. Государственное учреждение «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины», Киев // Современные подходы и выбор оптимальной тактики лечения беременных с гипертонической болезнью.- Интернет.- Рамблер.-2012.

91. Мелліна І.М., Гутман Л.Б., Тутченко Л.І., Гудименко А.А. Визначення частоти та структури ГР у вагітних. Оцінка якості діагностики гіпертонічної хвороби на етапі жіночої консультації // Здоровье женщины.- 2007.- № 3 (31).- С. 67-69.

92. Меллина И.М. Профилактика преэклампсии- основа предотвращения материнской и перинатальной смертности у женщин с гипертонической болезнью // Здоровье женщины.- 2009.- № 5. С.35-36.

93. Мелліна І.М., Гутман Л.Б., Тутченко Л.І., Гудименко А.А. Гіпертонічна хвороба у вагітних: удосконалення організаційних і лікувально-профілактичних заходів //АГ.- 2011.- № 1 (15).- С. 46-50.

94. Муравлева Л.Е., Молотов-Луганский В.Б., Клуев Д.А. Окислительная модификация белков: проблемы и перспективы исследований.- 2013.- С. 74-78. Internet.

95. Мурашко Л.Е., Бадоева З.Т., Бадоева Ф.С. и соавт. Влияние гипергомоцистеинемии на тяжесть гипертензии у беременных и перинатальные исходы // Акушерство и гинекология.- 2010.- №3.- С. 24-27.

96. Мурашко Л.Е. Оксид азота в генезе преэклампсии // Акушерство и гинекология.- 2009.- № 6.- С. 24-27.

97. Назаренко Л.Г., Савон О.Л. Про зв'язок різних форм пізнього ГР з факторами спадковості // Педіатрія, акушерство та гінекологія.- 2011.- №6.- С.84-87.

98. Наказ № 676 від 31.12.2004. „Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги” . ГР під час вагітності (Текст).- К.: МОЗ України.- С. 3-29.

99. Наказ № 900 від 27.12.2006. „Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги”. ДП під час вагітності (Текст).- К.: МОЗ України.- С. 34-45.

100. Нетяженко В.М., Корост Я.І. Вагітність та серцево-судинні захворювання: деякі аспекти ішемічної хвороби серця, АГ, аритмій у вагітних / /Ліки.- 2005.- №3.- С. 17-20.

101. Никольская В.А., Меметова З.Н. Изменение показателей окислительной модификации белков и других молекул средней массы в сыворотке крови больных сахарным диабетом II типа // Таврический медицинско-биологический вестник.- 2010.- №4, Т. 14.- С. 116-121.

102. Оганов Р.Г. Лечебно-диагностическая тактика ведения беременных с артериальной гипертензией в России. Лечебная тактика // Акушерство и гинекология.- 2010.- № 6.- С. 30-36.

103. Оценка влияния артериальной гипертензии у беременных на гемодинамику в системе мать-плацента-плод и развитие плода / И.Б. Татарченко, Е.О. Молокова, О.М. Морозова, Л.А. Фатеева // Врач.- 2007.- №3.- С. 98-100.

104. Павловська Т.Л. Профілактика преєклампсії та перинатальної патології у вагітних з ГХ. Автореферат дис. Інститут педіатрії, акушерства та гінекології. АМНУ. К.: 2006.- 19 с.

105. Перспективы применения нейропротекторов в терапии преэклампсии / В.И. Черний, А.Н. Колесников, В.В. Колесников и др. // Новости медицины и фармации.- 2007.- №10 (214).- С.8-10.

106. Петрухин В.А. Плацентарная недостаточность у беременных с

артериальной гипертензией и возможности ее коррекции // Российский вестник акушер-гинеколога.- 2011.- №5, Т. 11.- С. 81-84.

107. Пикаускайте Д.О. Популяционный и клинико-генетический анализ преэклампсии // Медицинская генетика: научно-практический журнал.- 2006.- № 11.- С. 28-30.

108. Подгорная О.А. Роль доплерометрии средней мозговой артерии плода в оценке его состояния при физиологическом течении родов и в раннем неонатальном периоде /А.В.Орлов, З.С. Крымшохалова, З.С.Шомахова/ „Российский вестник акушерства и гинекологии.- 2008.- №3, Т. 8.- С. 52-57.

109. Рагулина В.А., Покровский М.В., Новиков О.О., Денисюк Т.А., Даниленко Л.М., Покровская Т.Г., Гуреев В.В., Корокин М.В., Белоус А.С., Корокина Л.В., Полянская О.С. Влияние L-аргинина, витамина В6 и фолиевой кислоты на показатели эндотелиальной дисфункции и микроциркуляции в плаценте при моделировании L-NAME индуцированного дефицита оксида азота // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.- 2011.- № 7.- С.77-79.

110. Радьков О.В. Ассоциация полиморфизмов генов АДД1 и ACE с клинико-патогенетическими особенностями преэклампсии // Российский вестник акушер-гинеколога.- 2012.- №2, Т.12.- С.22-25.

111. Радьков О.В. Геннофенотипический анализ полиморфизма M 235 T гена ангиотензиногенаи преэклампсии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. Международный научно-практический журнал.- 2012.- №9, Т.154.- С.339-341.

112. Ребров Б.А. Артериальная гипертензия. Патологические явления организма и беременность.: Учебное пособие под ред. проф. Реброва Б.А. Донецк: издатель Заславский А.Ю.-2010.- С. 29-51.

113. Регеда М.С., Любінець Л. А., Бідюк М.М., Кочмарська М.О. Гіпоксія.- Львов: Спалом.- 2006.- 56с.

114. Резніченко Г.І. Доклінічні прояви преєклампсії: норма чи патологія // Педіатрія, акушерство та гінекологія.- 2008.- № 6.- С.60-61.

115. Рец Ю.В., Ушакова Г.А., Шрайбер С.А. Значение кортикокатехоламиновых гормонов плода в патогенезе хронической плацентарной недостаточности // Акушерство и гинекология.- 2008.- №1.- С. 44-48.

116. Руденко І.В. Діагностична значимість визначення ГЦу у крові вагітних, що виношують плоди з вадами розвитку // Український медичний альманах.- 2009.- №1, Т.12.- С.152-154.

117. Рунихина Н.К., Барт Б.Я., Ткачева О.Н. Нифедипин в лечении артериальной гипертензии у беременных: за и против // Практична ангіологія.- 2008.- № 1.- С. 34-36.

118. Рунихина Н.К., Андросова Ю.М., Барт Б.Я. Динамика вариабельности сердечного ритма, артериального давления и состояния когнитивных функций при осложненном гипертензивным синдромом течения беременности // Медицинский вестник Северного Кавказа.- 2011.- № 3.- С. 47-51.

119. Рунихина Н.К., Шарашкина Н.В., Барт Б.Я., Ткачева О.Н. Клиническое значение нарушений суточного профиля артериального давления у беременных, возможности медикаментозной профилактики гестационных гипертензивных осложнений // Акушерство и гинекология.- 2011.- № 8.- С. 54-59.

120. Рутковская Ж.А., Котович И.Л. Окислительная модификация липидов и белков в легких и плазме крови новорожденных морских свинок в динамике гипероксии.- 2013.- 13 с. Internet.

121. Савельева Г.М. Эклампсия в современном акушерстве // Акушерство и гинекология.- 2010.- № 6.- С. 4-9.

122. Савельева Г.М., Курцер М.А. Шалина Р.И. Материнская смертность и пути ее снижения // Акушерство и гинекология.- 2009.- № 3.- С.11-15.

123. Савельева Г.М. Справочник по акушерству, гинекологии и перинатологии. М.: Медицина, 2006.- 175 с.

124. Савельева И.В. Прогностическое значение плацентарного фактора роста в снижении функциональной активности формирующегося хориона у

беременных с метаболическим синдромом // Акушерство и гинекология.- 2012.- № 7.- С. 26-29.

125. Савченко С.Є. Стан стрес-регулюючих систем у вагітних з патологічним прелімінарним періодом // Медіко-соціальні проблеми сім'ї.- 2006.- №3, Т.11.- С. 60-61.

126. Садыкова Г.К., Гребенкин Б.Е., Семягина Л.М., Мельникова М.Л., Заплатина В.С. Гормональная поддержка ранних сроков гестации- неожиданный барьер для преэклампсии? // Медицинский альманах.- 2011.- № 6.- С.50-52.

127. Салов И. А., Глухова Т. Н., Чеснокова Н. П., Довгалецкий П. Я. Механизмы развития артериальной гипертензии при гестозе различной степени тяжести // Российский вестник акушера-гинеколога.- 2003.- №6, Том 3.- С. 8-10.

128. Сидорова И.С. Кулаков В.И. Макаров И.О. Гестоз // Руководство по акушерству.- М.: Медицина, 2006. С.333-433.

129. Сидорова И.С., Зайратьянц О.В., Никитина Н.А. Гестоз и материнская смертность // Акушерство и гинекология.- 2008.- № 2.- С. 13-178.

130. Сидорова И.С., Зарубенко Н.Б., Гурина О.И. Современная тактика лечения пациенток с преэклампсией различной степени тяжести // Акушерство и гинекология.- 2011.- № 6.- С. 42-46.

131. Сидорова И.С. Роль окислительного стресса в патогенезе гестоза // Акушерство и гинекология.- 2007.- № 3.- С. 3-5.

132. Сидорова И.С. Роль плода в развитии преэклампсии // Акушерство и гинекология.- 2012.- № 2.- С.23-28.

133. Стрижаков А.Н. Ранняя профилактика и лечение плацентарной недостаточности у беременных высокого риска перинатальной патологии/ А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.- 2005.- №3.- С.7-13.

134. Стрюк Р.И. Фармакотерапия и анализ течения беременности и перинатальных исходов у женщин с артериальной гипертензией // Кардиология.- 2009.- №12, Т.49.- С. 29-32.

135. Стрюк Р.И. Функция эндотелия и маточно-плацентарно-плодовый кровоток у беременных с артериальной гипертензией // Кардиология.- 2010.- №4, Т.50.- С. 18-22.

136. Суханова Л., Юсупова А.Н., Глушенкова В.А. Клинико-статистический анализ современных тенденций материнской смертности в России // Здоровохранение Российской Федерации.- 2009.- № 4.- С. 14-19.

137. Сухоруков В.П. Интегральные гематологические индексы как критерий тяжести и эффективности терапии преэклампсии // Клиническая лабораторная диагностика.- 2007.- № 11.- С.47-50.

138. Тарабрин О.А. Некоторые вопросы диагностики расстройств гемостаза и прогноз развития тромбгеморрагических осложнений у беременных с преэклампсией. Регионарная анестезия с позиции оценки коагулопатий // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія.- 2007.- № 3.- С. 42-48.

139. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К. Артериальная гипертензия у беременных. Антагонисты кальция. М.: ИД „МЕДПРАКТИКА-М”.- 2010.- 148 с.

140. Ткачева О.Н., Барабашкина А.В. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и фармакотерапии артериальной гипертензии у беременных. ПАГРИ, 2006.

141. Унанян Л.С., Соцкий О.П., Хачатрян Л.Г. Окислительная модификация белков сыворотки белых крыс под влиянием шума и β_2 -адреноблокаторов // Биологический журнал Армении.- 2010.- № 1 (62).- С.79-83.

142. Ухналь Л.В. Роль корекції порушень гемодинаміки в системі мати-плацента-плід в комплексному лікуванні ПД у вагітних з ПЕ. Дисертація канд. мед.н. 14.01.01. Українська медична стоматологічна академія. Полтава.- 2007.- 182 с.

143. Фаткуллина И.Б. Результаты сравнительного изучения вегетативной регуляции сердечного ритма при преэклампсии и хронической артериальной гипертензии во время беременности // Сибирское медицинское обозрение.- 2011.- № 2.- С. 30-33.

144. Филиппов О.С., Гусева Е.В., Фролова О.Г. Итоги мониторинга материнской смертности в Российской Федерации в 2006 г. // Российский вестник акушер-гинеколога.- 2008.- № 2.- С. 9-12.

145. Фофанова И.Ю. Профилактика витаминной недостаточности во время беременности: роль витаминно-минеральных комплексов. ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения и социального развития РФ (директор – акад. РАМН проф. Г.Т. Сухих), Москва.- Internet.- 2012.

146. Ходжаева З.С. Оптимизация акушерской тактики при хроническом ДПСе плода у женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе // Акушерство и гинекология.- 2011.- № 6.- С.58-63.

147. Цхай В.Б. Влияние комплексной патогенетической терапии преэклампсии на исходы и длительность пролонгирования беременности // Акушерство и гинекология.- 2011.-№ 8.- С. 36-41.

148. Чайка В.К. Стан перекисного окислення ліпідів та показників гуморальних пресорно-депресорних механізмів у вагітних з різними варіантами ГР // Педіатрія, акушерство та гінекологія.- 2008.- № 2.- С. 71-77.

149. Черній В.І. Адаптаційні особливості функціональних систем організму вагітних із ПЕ різного ступеня тяжкості // Здобутки клінічної і експериментальної медицини.- 2012.- № 1.- С. 135-140.

150. Чулков В.С., Сеницын С.П., Вереина Н.К. Клиническое течение беременности, состояние гемостаза и функция эндотелия у пациенток с артериальной гипертензией и факторами риска тромбогенных осложнений // Российский вестник акушера-гинеколога.- 2010.- №3, Том 10.- С. 9-12.

151. Шалимова М.А., Глобачева М.Г. Современные принципы ведения беременности и родов при гестозах // Справочник фельдшера и акушерки.- 2011.- № 9.- С. 23-33.

152. Шатилович К.Л. Диференційований підхід до надання допомоги при розладах стану функціональної системи мати-плацента-плід: Автореф. дис. канд.

мед. наук.- Львів, 2006.- 20 с.

153. Шатковська Н.С., Григоренко А.П., Шиманська — Горбатюк О.Г., Гніколюк Л.С. АГ і вагітність // Медицинские аспекты здоровья женщины.- 2011.- № 9-10 (50-51).- С. 14-18.

154. Шафарчук В.М. Клініко-імунологічні особливості материнсько-плодових взаємовідносин, корекція їх порушень у вагітних з артеріальною гіпертензією. Автореферат дис. канд. мед.н. Інститут педіатрії, акушерства та гінекології. АМНУ. К.: 2008.-20 с.

155. Шевелькова А.А. Окислительная модификация белков и содержание тиолов в крови при физиологически протекающей беременности // Журнал акушерства и женских болезней.- 2012.- №4, Т. 61.- С. 109-112.

156. Щеголев А.И. Морфометрическая характеристика терминальных ворсин плаценты при преэклампсии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. Международный научно-практический журнал.- 2012.- № 7, Т. 154.- С. 104-107.

157. Щеголев А.И. Экспрессия антиангиогенных факторов в структурах плаценты при преэклампсии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. Международный научно-практический журнал.- 2012.- №8, Т. 154.- С. 104-107.

158. Щербаков А.Ю. Течение беременности и ведение родов у женщин с хронической гипертензией // Медицина неотложных состояний.- 2008.- № 6.- С.9-15.

159. Шилин Д.Е. Первичная профилактика преэклампсии кальцием и витамином D (с позиций акушерства, основанного на доказательствах) // Гинекология.- 2011.- № 4.- С. 4-10.

160. Шифтман Е.М. Активированный протеин С и преэклампсия // Российский медицинский журнал.- 2006.- № 3.- С. 49-52.

161. Шифман Е.М., Тихов Г.П., Флок С.Е. Клинико-физиологические особенности развития неврологических осложнений эклампсии:

систематический обзор // Акушерство и гинекология.-2010.- № .- С. 614.

162. Шифман Е.М., Тихов Г.П., Флок С.Е. Синдром задньої зворотньої лейкоенцефалопатії у хворих ПЕ та еклампсією // Неврологічний журнал.- 2011.- № 5.- С.35-40.

163. Єфіменко О.К. Генетичні форми тромбофілії в генезі прееклампсії вагітних у Львівській області. Автореферат дис. на здоб. вч.зв. к.мед.н. Львівський НМУ ім. Д. Галицького. Львів.- 2012.- 20 с.

164. Яворський П.В. Рання діагностика, причини розвитку та профілактика прееклампсії у вагітних. Автореферат дисертації. Вінницький НМУ ім. М.І. Пирогова. Вінниця.- 2008.- 20 с.

165. Яворський П.В. Стан інтерлейкінів у вагітних як ранній діагностичний критерій прееклампсії // Вісник Вінницького державного медичного університету.- 2008.- № 2.- С. 372-374.

166. ACOG compendium of selected publications: Antepartum Fetal surveillance.- 2009. p. 634

167. Barry C. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy // National Collaborating Centre for Women's and Children Health // Barry C., Fielding R., Green P. et al. // London: Royal of College Obstetrics and Gynecologic.- 2010.- 296 p.p.

168. De Gracia P.V. Rueda C.M.Smith A. Pregnancy and severe Chronic Hypetension in Pregnancy. – 2004. Vol, 23. N 3, P. 121-123.

169. Fetal programming of hypothalamo-pituitary-adrenal function: prenatal stress and glucocorticoids / A. Kapoor, E. Dunn, A. Kostari et al. // J. Physiol.- 2006.- Vol. 572, №1.- P. 31-44.

170. Gilbert W.M.,Young A.L., Danielsen B.J. Pregnancy outcomes in women with chronic hypertension: a. population-based study // Reprod. Med.- 2007.- Vol.52, № 11.- P. 1046-1051.

171. Greer I.A. Nelson- Piercy C. Maternal Medicine, Medical problems in pregnancy // 2007. Churchill Livengstone Elsevier, 376 p.p.

172. Grivell R.M., Wong L., Bhatia V. Regimens of fetal surveillance for impaired fetal growth (Review) // The Contrace Library/- 2009.- № 1.- P. 20.

173. Harrington K., Cooper D., Lees C. Doppler Ultrasound of the uterine arteries; the importance of bilateral notching in the prediction of the preeclampsia, placental abruption or delivery of a small for gestational age baby. *Ultrasound Obstetrics Gynecologic.*- 2006; (7)(3): 182-188.

174. Demir SC, Evruke C, Ozgunen T, Kadayifci O, Altintas U, Kokangul S. The relationship between pregnancy induced hypertension and congenital thrombophilia // *Saudi Med J.*- 2006.- Aug;27(8):1.- P. 161-6.

175. Dijke P., Coumans M.S. Angiogenesis.- 2008.-Vol. 11. № 1.- P. 79-89.

176. Mei-Ling Huang^{*}, Yung-Yan Hsu *Journal of Biomedical Science and Engineering* Vol. 5 No. 9 (2012), Article ID: 22421, 8 pages DOI:10.4236/jbise.-2012.59065. Fetal distress prediction using discriminant analysis, decision tree, and artificial neural network.

177. Chandrharan, E. and Arulkumaran, S. (2007) Prevention of birth asphyxia: Responding appropriately to cardiotocograph (CTG) traces. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 21, 609-624. doi:10.1016/j.bpobgyn.2007.02.008

178. Lunghi, F., Magenes, G., Pedrinazzi, L. and Signorini, M. G. (2005) Detection of fetal distress through a support vector machine based on fetal heart rate parameters. *Computers in Cardiology*, 25-28 September 2005, 247-250. doi:10.1109/CIC.2005.1588083

179. Romano, M., Bracale, M., Cesarelli, M., et al. (2006) Antepartum cardiotocography: A study of fetal reactivity in frequency domain. *Computers in Biology and Medicine*, 36, 619-633. doi:10.1016/j.combiomed.2005.04.004

180. Polat, K., Günes S. and Arslan, A. (2008) A cascade learning system for classification of diabetes disease: Generalized discriminant analysis and least square support vector machine. *Expert System with Applications*, 34, 482-487. doi:10.1016/j.eswa.2006.09.012

181. Piacenti da Sliva, M., Zucchi, O.L.A.D., Ribeiro-Silva, A., et al. (2009) Discriminant analysis of trace elements in normal, benign and malignant breast tissues measured by total reflection X-ray fluorescence. *Spectrochimica Acta Part B*, 64, 587-592. doi:10.1016/j.sab.2009.05.026
182. Chang, C.L. and Chen, C.H. (2009) Applying decision tree and neural network to increase quality of dermatologic diagnosis. *Expert Systems with Applications*, 36, 4035-4041. doi:10.1016/j.eswa.2008.03.007
183. Atkins, J.P., Burdon, D. and Allen, J.H. (2007) An application of contingent valuation and decision tree analysis to water quality improvement. *Marine Pollution Bulletin*, 55, 591-602. doi:10.1016/j.marpolbul.2007.09.018
184. Waheed, T., Bonnell, R.B., Prasher, S.O. and Paulet, E. (2006) Measuring performance in precision agriculture: CART-A decision tree approach. *Agricultural Water Management*, 84, 173-185. doi:10.1016/j.agwat.2005.12.003
185. Lin, C.C., Ou, Y.K., Chen, S.H., et al. (2010) Comparison of artificial neural network and logistic regression models for predicting mortality in elderly patients with hip fracture. *International Journal of the Care of the Injured*, 41, 869-873.
186. Frank, A. and Asuncion, A. (2010) UCI Machine Learning Repository. University of California, School of Information and Computer Science. Irvine. <http://archive.ics.uci.edu/ml>.
187. Lu, T., Chen, X. and Zhou, S. (2010) Optimization for impact factors of dam deformation based on BP neural network model. *International Conference on Intelligent Computation Technology and Automation*, Changsha, 11- 12 May 2010, 854-857.
188. Yarngray, T. and Kanarkard, W. (2011) A radial basis function committee machine for cardiocography classification. *The 12th Graduate Research Conference*, Khon Kaen University, Khon Kaen, 262-267.
189. Huang, M.L., Hung, Y.H. and Chen, W.Y. (2010) Neural network classifier with entropy based feature selection on breast cancer diagnosis. *Journal of Medical Systems*, 34, 865-873. doi:10.1007/s10916-009-9301-x

190. Huang, M.L. and Chen, H.Y. (2011) Glaucoma classification model based on GDx VCC measured parameter by decision tree. *Journal of Medical Systems*, 34, 1141-1147.doi:10.1007/s10916-009-9333-2 st with prot
191. Hypertensive Disorders of Pregnancy LAWRENCE LEEMAN, MD, MPH, University of New Mexico School of Medicine, Albuquerque, New Mexico PATRICIA FONTAINE, MD, MS,. University of Minnesota Medical School, Minneapolis, Minnesota *Am Fam Physician*. 2008 Jul 1;78(1):93-100.
192. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD002252.
193. Poston L, Briley AL, Seed PT, Kelly FJ, Shennan AH, for the Vitamins in Preeclampsia (VIP) Trial Consortium. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for preeclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9517):1145–1154.
194. Hofmeyr GJ, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD001059.
195. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing preeclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD004659.
196. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Prevention of preeclampsia.http://www.ctfphc.org/Full_Text/Ch13full.htm. Accessed October 12, 2007.
197. Wheeler TL II, Blackhurst DW, Dellinger EH, Ramsey PS. Usage of spot urine protein to creatinine ratios in the evaluation of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(5):465.e1–4.
198. Leeners B, Rath W, Kuse S, Irawan C, Imthurn B, Neumaier-Wagner P. BMI: new aspects of a classical risk factor for hypertensive disorders in pregnancy. *Clin Sci (Lond)*. 2006;111(1):81-6.
199. Tebeu P.M., Ngassa P., Kouam L., Major A.L. , Fomulu J.N. Maternal

mortality in Maroua Provincial Hospital, Cameroon (2003-2005). *West Indian Med. J.* 2007; 56 (6) : 502-507.

200. Adeyinka DA, Oladimeji O, Adekanbi TI, Adeyinka FE, Falope Y, Aimakhu C. Outcome of adolescent pregnancies in southwestern Nigeria: a case control study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010; 23(8):785-9.

201. Usta IM, Zoorob D, Abu-Musa A, Naassan G, Nassar AH. Obstetric outcome of teenage pregnancies compared with adult pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(2):178-83.

202. Suzuki S, Igarashi M. Risk factors for preeclampsia in Japanese twin pregnancies: comparison with those in singleton pregnancies. *Arch Gynecol Obstet.* 2009;280(3):389-93.

203. Assis TR, Viana FP, Rassi S. Study on the major maternal risk factors in hypertensive syndromes. *Arq Bras Cardiol.* 2008;91(1):11-7.

204. Poon LC, Kametas NA, Chelemen T, Leal A, Nicolaides KH. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach. *J Hum Hypertens.* 2010;24(2):104-10.

205. Kimbally KG, Barassoumbi H, Buambo SF, Gombet T, Kibeke P, Monabeka HG, et al. [Arterial hypertension: epidemiological aspects and risk factors on pregnant and delivered woman]. *Dakar Med.* 2007;52(2):148-52. French.

206. Silva LM, Coolman M, Steegers EA, Jaddoe VW, Moll HA, Hofman A, et al. Low socioeconomic status is a risk factor for preeclampsia: the Generation R Study. *J Hypertens.* 2008;26(6): 1200-8.

207. Silva L, Coolman M, Steegers E, Jaddoe V, Moll H, Hofman A, et al. Maternal educational level and risk of gestational hypertension: the Generation R Study. *J Hum Hypertens.* 2008;22(7):483-92.

208. Jansen PW, Tiemeier H, Verhulst FC, Burdorf A, Jaddoe VW, Hofman A, et al. Employment status and the risk of pregnancy complications: the Generation R Study. *Occup Environ Med.* 2010;67(6): 387-94.

209. El-Gilany AH, El-Wehady A, El-Hawary A. Maternal employment and

maternity care in Al-Hassa, Saudi Arabia. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2008;13(3):304-12.

210. Craici I, Wagner S, Garovic VD. Preeclampsia and future cardiovascular risk: formal risk factor or failed stress test? *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2008; 2(4):249-59.

211. Luealon P, Phupong V. Risk factors of preeclampsia in Thai women // *J Med Assoc Thai*.- 2010.- Vol. 93, № 6.- P. 661-6.

212. Magee L.A., Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy // *2007 Guidelines for the management of arterial hypertension* // *J Hypertension*.- 2007.- № 25.- P. 990-998.

213. Maynard S.E., Karumanchi S.A. *Semin. Nephrol.* - 2011. Vol. 31. № 1. P. 33-44.

ДОДАТКИ

Додаток А

Міністерство охорони здоров'я України
Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова
Кафедра акушерства і гінекології № 2

АНКЕТА

прогнозування ДП (фактори ризику)

Загальні дані

1. Прізвище, ім'я, по- батькові _____
2. Вік _____ Домашня адреса, телефон _____
3. Соціальний стан: домогосподарка, студентка, робітниця, служача
4. Освіта: (початкова, середня, вища (неповна), вища (закінчена))
5. Екологія:
6. Виробничі умови:
 - проф.шкідливості:
 1. фізичне перенавантаження
 2. хімічні фактори (робота з шкідливими парами, запахами, хім.речовинами)
 3. опромінювання (радіоактивне, пил, робота на комп'ютері, рентгенапараті)
 4. шум, вібрація, перегрівання, переохолодження
 - сумісництво роботи з навчанням
 - нервово- емоційне напруження:
 - стресова ситуація:
 - добова робота:
 - відрядження:
 - перехід на більш легку роботу: до 12 тижнів., з 12 тиж.
 - віддаленість роботи від житла:
 - використання транспорту:
 - використання декількох видів транспорту:
7. Сімейно- побутові умови:
 - сімейний статус: заміжня, незаміжня
 - сімейна невлаштованість: незареєстрований шлюб, розірваний шлюб
 - психологічна несумісність чоловіка і жінки:
 - погані взаємовідносини в сім'ї:
 - незадовільні житлово- побутові умови:
 - матеріальна забезпеченість (зарплатня): до 1000 грн., 1000- 2000 грн., більше 2000 грн.

- фізична підготовка:
- тривалість сну: достатня, мала
- харчування: хороше, погане

8. Вагітність бажана?

Демографічні дані

- жінка, яка народжує вперше, віком до 18 років,
- жінка, яка народжує вперше, з повторною вагітністю,
- жінка, яка народжує вперше, віком старше 30 років,
- жінка, яка багато народжувала

Об'єктивні дані

1. Ріст, см ____ Маса тіла, кг: ____

2. Група крові та резус-приналежність:

O(I) Rh(+) O(I) Rh(-) A(II) Rh(+) A(II) Rh(-)
 B(III) Rh(+) B(III) Rh(-) AB(IV) Rh(+) AB(IV) Rh(-)

-імунологічна несумісність: за системою ABO (ABO-сенсibiliзація), за резус-фактором (резус-сенсibiliзація)

3. Шкідливі звички:

- тютюнопаління (до 10, 10-20, більше 20 цигарок на день):

- до вагітності:
- під час вагітності:

- пасивне паління (наявність курця в сім'ї):

- вживання алкоголю: до вагітності, під час вагітності

-прийом наркотиків під час вагітності

- до вагітності

Дані анамнезу життя

1. Наявність гінекологічних захворювань у матері, сестер, які _____, в тому числі порушень оваріо-менструального циклу: так, ні, їх регуляція (якими гормональними препаратами проводилась корекція _____).

2. Який перебіг мала вагітність у матері (чи була корекція гормональними препаратами, якщо була, то якими _____).

3. Які ускладнення в пологах були у матері (слабкість пологової діяльності, ПП, гестози, тощо _____).

4. Жінка народилась при ПП: так, ні.

5. Маса тіла жінки при народженні: _____.

6. Який перебіг мали вагітності та пологи у сестер, ускладнення

7. Перенесені захворювання:

- дитячі (кір, вітряна віспа, червінка, паротит тощо)
- ЕГП:

- 1) захворювання дихальної системи (бронхіт, ПДевмонія, бронхіальна астма)
- 2) захворювання серцево-судинної системи (вроджені вади серця, ревматизм, ревматичні вади, гіпертонічна хвороба, гіпотонія)
- 3) хірургічна патологія органів черевної порожнини (панкреатит, холецистит, апендицит)
- 4) гепатит
- 5) захворювання сечовивідної системи (цистит, пієлонефрит, гломерулонефрит): до вагітності, загострення під час вагітності)
- 6) ендокринна патологія (цукровий діабет, порушення функції щитовидної залози, гіперандрогенія, синдром полікістозних яєчників, феохромоцитома)
- 7) анемія (вміст гемоглобіну менше 110 г/л)
- 8) гострі інфекційні захворювання під час вагітності (грип, аденовірусна інфекція, ГРВІ, герпес)
- 9) хронічні інфекційні захворювання: бактеріальні (тонзиліт, туберкульоз, хламідіоз, сифіліс), вірусні (червінка, грип), паразитарні (токсоплазмоз, трихомоніаз)
- 10) Настання вагітності на фоні хронічної ЕГП: так, ні
- 11) Спадкові фактори (наявність генетичної патології):
 - у жінки, яка _____
 - у чоловіка, яка _____
- 12) Алергічні захворювання, аутоімунні процеси (колагенози та ін.): є, немає

Дані акушерсько-гінекологічного анамнезу

1. Менструальна функція

-початок менструацій (менархе): 10-12, 12-14, 14-16 рок, пізніше 16 років

-регулярність менструацій: регулярні, нерегулярні;

через 21-27 днів, 28-30 днів, 30-36 днів

-інтенсивність виділень під час менструацій: скудні, помірні, значні, по_днів

-біль за 1-2 дніта під час менструації: є, немає

-дата останньої менструації _____

2. Статева функція

-початок статевого життя: до 16 років, 16-18, 18-20, після 20 років

3. Акушерський анамнез

Вагітність за рахунком: _____

Кількість штучних абортів: 1,2 та більше _____

Самовільні викидні: ранніх строків (до 12 тижнів): 1,2 та більше

пізніх строків(13-28 тижнів): 1,2 та більше

Кількість пологів (паритет): 0,1,2,3 _____

Чим закінчилась попередня вагітність: штучним аборт, самовільним викиднем, ПП, пологами в 38-40 тижнів

ПП в терміні: 28-30 тиж., 31-35 тиж., 36-37 тиж.

Кількість: 1,2 та більше 2

Ускладнений перебіг попередніх вагітностей, які закінчились пологами:

- виражений ранній гестоз(слинотеча, нудота блювання)
- кровотечі в 1-шій — 2-гій половині вагітності
- загроза переривання вагітності
- багатоводдя, маловоддя
- сідничне передлежання плода
- пізній гестоз вагітних: водянка, ПЕ легкого, середнього або важкого ступенів, еклампсія
- тривале застосування медикаментозних препаратів під час вагітності
- часткове передчасне відшарування нормально розміщеної плаценти

Ускладнений перебіг попередніх пологів:

- травма шийки матки
- народження дітей з масою тіла менше, ніж 2500 г
- народження дітей з вадами розвитку
- мертвородження або рання неонатальна смертність в анамнезі

4.Гінекологічний анамнез

Інфекційні захворювання геніталій: кольпіт, запалення придатків, матки

Патологія шийки матки: ендцервіцит ектропіон, ерозія шийки матки, дисплазія

Перенесені операції на яєчниках: видалення яєчника, клиновидна резекція яєчника

Перенесені операції на трубах: видалення труби з приводу трубної вагітності

Перенесення операції на матці (рубць на матці): вилучення фіброматозних вузлів, зашивання перфораційного отвору, що утворився під час штучного аборт

Безплідність більше 2-5 років: первинна, вторинна

Вади розвитку матки: генітальний інфантилізм (гіпоплазія матки), однорога, дворога, сідлоподібна матка, перегородка в порожнині матки, подвійна матка

Істміко-цервікальна недостатність: так, ні

Пухлини матки та придатків: фіброміома матки, кісти та кістоми яєчників

Дані про перебіг теперішньої вагітності

1.Багатоплідна вагітність: так, ні

2.Сенсибілізація за ресурс-фактором та АВО-сенсибілізація (проводилась корекція, і чим _____)

3.Гестоз: ранній(лікування, чим _____)

4.Сідничне передлежання плода: так, ні

5.Часткове передчасне відшарування нормально розміщеної плаценти:

так, ні

(лікування, чим _____)

6.Передлежання плаценти : так, ні (лікування, чим _____)

7.Загроза переривання вагітності:

в 1-му триместрі(лікування, чим _____)

в 2-му триместрі(лікування, чим _____)

в 3-му триместрі(лікування, чим _____)

8.Кровотеча в 1-му і (або) 2-му триместрі вагітності: так, ні (лікування, чим _____)

9.Багатоводдя: так, ні(лікування, чим _____)

10.Маловоддя: так, ні (лікування, чим _____)

11.Внутрішньоутробна затримка розвитку плода, гіпоксія, гіпотрофія плода: є, немає (проводилось лікування, чим _____)

12.Неправильне положення плода (косе, поперечне)

Особливості перебігу теперішніх пологів

1.Діагноз: _____

2.Допологове відходження навколоплідних вод: є, немає, кількість годин після відходження вод _____

3.Тривалість першого періоду пологів _____

4.Швидкі пологи, стрімкі пологи

5.Пологовий травматизм

6.внутрішньоутробна гіпоксія плода

7.АПД: слабкість пологової діяльності, чи проводилось родозбудження та родостимуляція і чим _____

8.Патологія пуповини: випадіння, обвиття пуповини навколо шії, справжні та несправжні вузли пуповини, крайове прикріплення пуповини, коротка пуповина

9.Тазове передлежання: екстракція плода за тазовий кінець

10.Оперативні втручання: акушерські щипці, кесаревий розтин

Дані про новонародженого

Маса новонародженого _____

Довжина тіла новонародженого _____

Об'єм грудної клітини _____

Оцінка за шкалою Апгар _____

Ступінь асфіксії _____

Оцінка новонародженого за шкалою Сільвермана _____

Чи проводилась реанімація новонародженого: так, ні (в якому об'ємі
_____)

Додаток Б

Шкала реактивної та ОТ (ШРОТ)

Ч.Д.Спілбергера — Ю.Л.Ханіна

Пропонується відповідати за принципом „перше, що прийде на розум”, маючи на увазі стан жінки у момент опитування

№ п/п	Ствердження	Ні, це не так	Швидше так	Вірно	Абсолютно вірно
1	2	3	4	5	6
1.	Я спокійна	1	2	3	4
2.	Мені ніщо не загрожує	1	2	3	4
3.	Я напружена	1	2	3	4
4.	Я внутрішньо скута	1	2	3	4
5.	Я почуваю себе вільною	1	2	3	4
6.	Я розстроєна	1	2	3	4
7.	Мене хвилюють можливі невдачі	1	2	3	4
8.	Я спокійна	1	2	3	4
9.	Я стривожена	1	2	3	4
10.	Я відчуваю внутрішнє задоволення	1	2	3	4
11.	Я впевнена в собі	1	2	3	4
12.	Я нервую	1	2	3	4
13.	Я не знаходжу собі місця	1	2	3	4
14.	Я напружена	1	2	3	4
15.	Я не почуваю скутості, напруженості	1	2	3	4
16.	Я задоволена	1	2	3	4
17.	Я стурбована	1	2	3	4
18.	Я занадто збуджена, мені не по собі	1	2	3	4
19.	Мені радісно	1	2	3	4
20.	Мені приємно	1 Ніколи	2 майже ніколи	3 часто	4 майже завжди
21.	У мене буває піднятий настрій	1	2	3	4
22.	Я буваю дратівливою	1	2	3	4
23.	Я легко можу розстроїтись	1	2	3	4

1	2	3	4	5	6
24.	Я хотіла б бути такою щасливою, як і інші	1	2	3	4
25.	Я сильно переживаю неприємності і довго не можу про них забути	1	2	3	4
26.	Я почуваю приплив сил, бажання працювати	1	2	3	4
27.	Я спокійна, холонокровна і зібрана	1	2	3	4
28.	Мене тривожать можливі труднощі	1	2	3	4
29.	Я занадто переживаю через дрібниці	1	2	3	4
30.	Я буваю цілком щасливою	1	2	3	4
31.	Я усе приймаю близько до серця	1	2	3	4
32.	Мені не вистачає впевненості в собі	1	2	3	4
33.	Я почуваю себе беззахисною	1	2	3	4
34.	Я намагаюся уникати критичних ситуацій і труднощів	1	2	3	4
35.	У мене буває нудьга	1	2	3	4
36.	Я буваю задоволеною	1	2	3	4
37.	Усякі дрібниці відволікають і хвилюють мене	1	2	3	4
38.	Буває, що я почуваю себе невдахою	1	2	3	4
39.	Я урівноважена людина	1	2	3	4
40.	Мене охоплює занепокоєння, коли я думаю про свої справи і турботи	1	2	3	4

Додаток В

Таблиця В.1

Частота ДП при різних анамнестичних даних

№ п/п	Ознака, що вивчається	Фізіологічний перебіг, n=%	ДП, n-%
1	2	3	4
1.	Порушення менструального циклу: - ні - так	17-21,25 2-2,5	35-43,75 6-7,5
2.	Артифіціальні аборти: - ні - 1-3 - 4 і більше	18-22,5 1-1,25	30-37,5 11-13,75
3.	Самовільні аборти та/чи завмерлі вагітності - ні - 1-2 - 3 і більше	14-17,5 5-6,25 0	35-43,75 6-7,5 0
4.	Запальні захворювання статевих органів - ні - так	13-16,25 6-7,5	34-42,5 7-8,75
5.	Безпліддя: - ні - первинне - вторинне	18-22,5 1-1,25	40-50,0 0 1-1,25
6.	Шкідливості - ні - так	15-18,75 4-5,0	27-33,75 14-17,5
7.	Невиношування в анамнезі - ні - так	15-18,75 4-5,0	37-46,25 4-5,0

Продовж. табл. В.1

1	2	3	4
8.	Перебіг попередніх пологів - нормальний - ускладнений	16-20,0 4-5,0	27-33,75 14-17,5
9.	ПД в анамнезі - ні - так - той самий батько при II пологах - інший батько при II пологах	18-22,5 1-1,25 6-7,5 0	28-35,0 13-16,25 40-50,0 1-1,25
10.	Гіпотрофія вагітної та в її роду при народженні: - ні - так	18-22,5 1-1,25	38-47,5 3-3,75
11.	Вагітність: - спонтанна - стимуляція овуляції - після оперативного втручання	18-22,5 0 1-1,25	41-51,25 0 0
12.	Ушкодження мікроциркуляторного русла - ні - так	19-23,75 0	28-35,0 13-16,25
13.	Наявність соматичної патології - ні - так	13-16,25 6-7,5	23-28,75 28-35,0
14.	Наявність залізодефіцитної анемії - ні - так	16-20,0 3-3,75	31-38,75 10-12,5

Примітка: * - $p < 0,05$ у порівнянні з попереднім показником.

Таблиця В.2

Фактори, що впливали на частоту виникнення ДП

№ п/п	Ознака, яка вивчається	Фізіологічний перебіг вагітності, n=%	ДП, n=%
1	2	3	4
1.	Пологи зарахунком: - перші - повторні	13-14,0 6-7,5	25-31,25 8-10,0
2.	Вік: - <18 - 18-35 - 36 і >	1 -1,205 17-21,02 1-1,205	0 33-41,25 9-11,25
3.	Фізичні навантаження та стреси під час вагітності: - ні - так	3,4- 5,0 1,2-3,5	5,6-7,0 4,8- 8,6
4.	Паління до вагітності: - ні - пасивно - 1-3 цигарки на день - 4 і більше цигарки на день	15-18,75 3-3,75 0 2-2,5	30-37,5 7-8,75 0 4-5,0
5.	Паління під час вагітності: - ні - пасивно - 1-6 цигарки на день - 7 і більше цигарок на день	16-20,0 3-3,75 1-1,25	29-36,25 7-8,75 0 3-3,75
6.	Вживання алкоголю до вагітності: - ні - так	18-22,5 1-1,25	32-40,0 9-11,25
7.	Робота з комп'ютером: - ні - так	13-16,25 6-7,5	19-23,75 12-15,0

Продовж. табл. В.2

1	2	3	4
8.	Збільшення маси за вагітність: - норма - патологічна прибавка	18-22,5 2-2,5	23-28,75 18-22,5
9.	Аномалії розвитку матки: - ні - так	17-21,25 1-1,25	38-47,5 4-5,0
10.	ПП: - ні - так	19-23,75 0	28-35,0 13-16,25
11.	Пізній гестоз: - ні - прегестоз та ЛЕ - ПЕ середнього - та важкого ступеню	19-23,75 0 0 0	22-27,5 19-23,75 13-16,25 6-7,5
12.	Ранній токсикоз: - ні - так	13-16,25 6-7,5	19-23,73 22-27,5
13.	AB0, Rh-конфлікт: - ні - так	18-22,5 1-1,25	38-47,5 3-3,75
14.	Передлежання плода: - головне - тазове - поперечне - косе	17-21,25 0 1-1,25 1-1,25	41-51,25 0 0 0
15.	Фіброміома матки: - ні - так	18 1	41 0

1	2	3	4
16.	Рівень глікемії: - нормальний - порушення толерантності - <2,5 ммоль/л	19-23,75 0 0	40-50 1-1,25 0
17.	Середній рівень гемоглобіну крові за вагітність: - нормальний - 90-105 г/л - <90г/л	16-20,0 3-3,75	31-38,75 10-12,5
18.	Загроза переривання вагітності: - ні - 1-3 рази за вагітність - часто повторюється	18-22,5 1-1,75 0	20-25,0 10-12,5 11-13,75
19.	Бактеріальний вагіноз: - немає - є	19-23,75 0	41 0
20.	Стать плода: - чоловіча - жіноча	8-10,0 11-13,75	24-30,0 17-21,25
21.	Обвиття пуповиною навколо шиї плода: - ні - так	14-17,5 5-6,25	26-32,5 15-18,75
22.	ПД: - ні - так	18-22,5 1-1,25	35-43,75 6-7,5
23.	Рівень ГЦу: - нормальний - вище 5,8 мкмоль/л	15-18,75 4-5,0	20-25,0 21-26,25
24.	Багатоводдя: - ні - так	18-22,5 1-1,25	34-42,5 7-8,75
25.	Маловоддя: - ні - так	19-23,75 0	39-48,75 2-2,5

Примітка.* - $p < 0,05$ у порівнянні з попереднім показником.

Додаток Г

Таблиця Г.1

Супутня патологія вагітних основної, групи з ДП та контрольної груп

Групи вагітних	Патологія ССС, %	НЦД, %	ЗДА, %	Патологія ОД, %	Патологія ШКТ, %	Патологія печінки та ЖВШ, %	Патологія СВС, %	Патологія НС, органів зору, %	Патологія ендокринної системи, %	Ожиріння, %	Алергійні реакції, %
I (n=90)	72,2 ±4,7 4*	61,1 ±5,1 6*	10,0 ±3,1 7*	15,5 ±3,8 3*	13,3 ±3,5 9*	20,0±4 ,23*	14,4± 3,72*	14,4±3, 72*	8,8±3, 0*	22,2±4, 4*	1,1±1, 1*
II (n=40)	0±1, 59*	0±1, 59*	20,0 ±6,4 *	0±1, 59*	0±1, 59*	0±1,59 *	5,0±3, 48*	5,0±3,8 *	7,5±4, 21*	10,0±4, 8*	0±1,59 *
III (n=50)	0±1, 42*	0±1, 42*	10,0 ±4,2 8*	0±1, 42*	0±1, 42*	0±1,42 *	2,0±2, 0*	0±1,42 *	2,0±2, 0*	4,0±2,7 9*	0±1,42 *

Примітка. ССС — серцево-судинна система; ОД- органи дихання; ШКТ - шлунково-кишковий тракт; ЖВШ — жовчовивідні шляхи; НС — нервова система; СВС — сечовивідна система; ЗДА — залізодефіцитна анемія; НЦД — нейроциркуляторна дистонія, $p < 0,05$.

Таблиця Г.2

Супутня патологія вагітних 1, 2, 3, 4 груп

Групи вагітних	Патологія ССС, %	НЦД, %	ЗДА, %	Патологія ОД, %	Патологія ШКТ, %	Патологія печінки та ЖВШ, %	Патологія СВС, %	Патологія НС, Органів зору, %	Патологія ендокринної системи, %	Ожиріння, %	Алергійні реакції, %
1 (n=30)	6,66 ±4,6 2*	6,66 ±4,6 2*	36,66 ±8,94 *	0±1, 84*	0±1, 84*	3,33±3, 33*	10,0 ±5,5 6*	3,33±3, 33*	3,33±3, 33*	13,33 ±6,31 *	6,66± 4,62*
2 (n=30)	6,66 ±4,6 2*	6,66 ±4,6 2*	20,0± 7,42*	0±1, 84*	0±1, 84*	6,66±4, 62*	10,0 ±5,5 6*	6,66±4, 62*	0±1,84 *	13,33 ±6,31 *	6,66± 4,62*
3 (n=30)	6,66 ±4,6 2*	6,66 ±4,6 2*	23,33 ±7,85 *	3,33 ±3,3 3*	0±1, 84*	6,66±4, 62*	3,33 ±3,3 3*	13,33± 6,31*	3,33±3, 33*	63,33 ±8,94 *	0±1,8 4*
4 (n=30)	100, 0±1, 84*	6,66 ±4,6 2*	23,33 ±7,85 *	3,33 ±3,3 3*	0±1, 84*	0±1,84 *	10,0 ±5,5 6*	3,33±3, 33*	0±1,84 *	56,66 ±9,20 *	0±1,8 4*

Примітка. ССС — серцево-судинна система; ОД- органи дихання; ШКТ - шлунково-кишковий тракт; ЖВШ — жовчовивідні шляхи; НС — нервова система; СВС — сечовивідна система; ЗДА — залізодефіцитна анемія; НЦД — нейроциркуляторна дистонія, $p < 0,05$.

Таблиця Г.3

Гінекологічні захворювання

Групи вагітних	Кольпіт, %	Аднексит, %	Ерозія ш/м, %	ПОМЦ, %	СПКЯ, %	Гіперпластичні процеси ендометрію, %	Дисплазія ш/м, %	Безпліддя, %	Апоплексія яєчника, %	Фіброміома матки, %	Аномалії матки, %
1 (n=30)	13,3 3±6 ,31*	13,33 ±6,31 *	3,33± 3,33*	6,66± 4,62*	3,33± 3,33*	0±1,84 *	6,66± 4,62*	6,66 ±4,6 2*	0±1, 84*	0±1,8 4*	0±1,84 *
2 (n=30)	0±1 ,84*	3,33± 3,33*	3,33± 3,33*	16,66 ±6,91 *	0±1,8 4*	0±1,84 *	13,33 ±6,31 *	6,66 ±4,6 2*	0±1, 84*	0±1,8 4*	3,33±3, 33*
3 (n=30)	6,66 ±4, 62*	3,33± 3,33*	3,33± 3,33*	3,33± 3,33*	0±1,8 4*	10,0±5, 56*	13,33 ±6,31 *	6,66 ±4,6 2*	3,33 ±3,3 3*	0±1,8 4*	3,33±3, 33*

Примітка. ПОМЦ - ; СПКЯ - .

Таблиця Г.4

Частота ускладнень вагітності у досліджених пацієнток ретроспективного дослідження

Ускладнення вагітності	1 група (n=90)	2 група (n=40)	3 група (n=50)
Патологія	1	2	3
Ранній токсикоз	16 (17,77%) ± 4,02*	3 (7,50%) ± 4,16*	5 (10,00%) ± 4,24*
Загроза переривання Вагітності	20 (22,22%) ± 4,38*	7 (17,50%) ± 6,0*	10 (20,00%) ± 5,65*
Загроза передчасних пологів	19 (21,11%) ± 4,30*	6 (15,00%) ± 5,64*	2 (4,00%) ± 2,77*
Гестаційна анемія	13 (14,44%) ± 3,70*	8 (20,0%) ± 6,32*	5 (10,0%) ± 4,24*
ПД	50 (55,55%) ± 5,23*	13 (32,50%) ± 7,4*	2 (4,00%) ± 2,77*
Синдром затримки росту плода	9 (10,00%) ± 3,16*	2 (5,00%) ± 3,44*	1 (2,00%) ± 1,97*
Аntenатальний ДП	32 (35,55%) ± 5,04*	40 (100,00%) ± 5,0*	5 (10,00%) ± 4,24*
Маловоддя	13 (14,44%) ± 3,70*	4 (10,00%) ± 4,74*	2 (4,00%) ± 2,77*
Багатоводдя	6 (6,66%) ± 2,62*	1 (2,50%) ± 2,46*	0 ± 1,42*
Плацентарні порушення	14 (15,55%) ± 3,81*	5 (12,50%) ± 5,22*	2 (4,00%) ± 2,77*
Передчасне відшарування плаценти	2 (2,22%) ± 1,55*	0 ± 1,59*	0 ± 1,42*
ПЕ легка ступінь	68 (75,55%) ± 4,53*	5 (12,50%) ± 5,22*	1 (2,00%) ± 1,97*
важка ступінь	10 (11,11%) ± 3,31*	2 (5,00%) ± 3,44*	1 (2,00%) ± 1,97*
Сідничне передлежання	3 (3,33%) ± 1,89*	2 (5,00%) ± 3,44*	1 (2,00%) ± 1,97*
Гестаційна гіпертензія	5 (5,55%) ± 2,41*	1 (2,50%) ± 2,46*	0 ± 1,42*

Примітка. * - (p<0,05) ймовірність згідно критерію Ст'юдента.

Таблиця Г.5

Частота ускладнень вагітності у досліджених пацієнток проспективного дослідження

Ускладнення вагітності	1 група (n=30)	2 група (n=30)	3 група (n=30)	4 група (n=30)
Патологія	1	2	3	4
Ранній токсикоз	16(53,33%) ± 9,1*	20(66,66%) ± 8,6*	23(76,66%) ± 7,72*	15(50%) ± 9,12*
Загроза переривання вагітності	10(33,33%) ± 8,6*	5 (16,66%) ± 6,77*	8(26,66%) ± 8,07*	12(40,0%) ± 8,94*
Загроза передчасних пологів	6(20,0%) ± 7,3*	4(13,33%) ± 6,2*	12(40,0%) ± 8,94*	8(26,66%) ± 8,07*
AB0-, Rh-сенсibiliзація	3(10,00%) ± 5,47*	1(3,33%) ± 3,27*	0±1,84	1(3,33%) ± 3,27*
Гестаційна анемія	10(33,33%) ± 8,6*	8(26,66%) ± 8,07*	5(16,66%) ± 6,77*	6(20,0%) ± 7,3*
ПД	2(6,66%) ± 4,55*	2(6,66%) ± 4,55*	5(16,66%) ± 6,77*	1(3,33%) ± 3,27*
Синдром затримки росту плода	1(3,33%) ± 3,27*	1(3,33%) ± 3,27*	3(10,00%) ± 5,47*	1(3,33%) ± 3,27*
Аntenатальний ДП	7(23,33%) ± 7,72*	16(55,33%) ± 9,23*	16(53,33%) ± 9,1*	11(36,66%) ± 8,79*
Маловоддя	2 (6,66%) ± 4,55*	1(3,33%) ± 3,27*	2(6,66%) ± 4,55*	2(6,66%) ± 4,55*
Багатоводдя	1(3,33%) ± 3,27*	2(6,66%) ± 4,55*	3(10,0%) ± 5,47*	1(3,33%) ± 3,27*

Продовж. табл. Г.5

Патологія	1	2	3	4
Плацентарні порушення (гіпоплазія, передлежання, низька плацентажія)	5(16,66%) \pm 6,77*	3(10,00%) \pm 5,47*	4(13,33%) \pm 6,2*	2(6,66%) \pm 4,55*
Передчасне відшарування плаценти	0 \pm 1,84*	0 \pm 1,84*	1 (3,33%) \pm 3,27*	0 \pm 1,84*
Обвиття пуповиною	4(13,33%) \pm 6,2*	11(36,66%) \pm 8,79*	6(20,0%) \pm 7,3*	4(13,33%) \pm 6,2*
ПЕ легка важка ступінь	2 (6,66%) \pm 4,55* 0 \pm 1,84*	30(100,00%) 6(20,0%) \pm 7,3*	4(13,33%) + 6,2* 30(100,00%)	18(60,0%) \pm 8,94* 6(20,0%) \pm 7,3*
Сідничне передлежання	1 (3,33%) \pm 3,27*	0 \pm 1,84*	1(3,33%) \pm 3,27*	3(10,0%) \pm 5,47*
Косе положення плода	1(3,33%) \pm 3,27*	0 \pm 1,84*	0 \pm 1,84*	0 \pm 1,84*
Поперечне положення плода	(3,33%) \pm 3,27*	0 \pm 1,84*	0 \pm 1,84*	0 \pm 1,84*
TORCH-інфекція	1(3,33%) \pm 3,27*	0 \pm 1,84*	1(3,33%) \pm 3,27*	0 \pm 1,84*
Аntenатальна загибель плоду	1(3,33%) \pm 3,27*	0 \pm 1,84*	0 \pm 1,84*	0 \pm 1,84*

Примітка.* відмінності між групами достовірні з вірогідністю 95% (p<0,05).

Таблиця Г.6

Особливості перебігу пологів у досліджених пацієнток ретроспективного дослідження

Особливості перебігу пологів	1 група (n=90)	2 група (n=40)	3 група (n=50)
Патологія	1	2	3
Термінові пологи	82(91,11%) \pm 2,99*	39(43,33%) \pm 7,83*	49(98,0%) \pm 1,97*
ПП	8(8,88%) \pm 2,99*	1(1,11%) \pm 1,65*	0 \pm 1,42*
Передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО)	42(46,66%) \pm 5,25*	3(7,50%) \pm 4,16*	5(10,0%) \pm 4,24*
АПД	46(51,11%) \pm 5,26*	14(35,0%) \pm 7,54*	12(24,0%) \pm 6,03*
Посилення пологів	36(40,0%) \pm 5,16*	13(32,50%) \pm 7,4*	12(24,0%) \pm 6,03*
Індукція пологів	14(15,55%) \pm 3,81*	3(7,50%) \pm 4,16*	1(2,0%) \pm 1,97*
ДП	41(45,55%) \pm 5,24*	21(52,50%) \pm 7,89*	3(6,0%) \pm 3,35*
Передчасне відшарування плаценти	0 \pm 1,05*	0 \pm 1,59*	0 \pm 1,42*
Ручні втручання в пологах	16(17,77%) \pm 4,02*	3(7,50%) \pm 4,16*	2(4,0%) \pm 2,77*
Дефект посліду	16(17,77%) \pm 4,02*	2(5,0%) \pm 3,44*	1(2,0%) \pm 1,97*
Операція кесарева розтину	33(36,66%) \pm 5,07*	4(10,0%) \pm 4,74*	1(2,0%) \pm 1,97*
Рубець на матці	15(16,66%) \pm 5,07*	2(5,0%) \pm 3,44*	1(2,0%) \pm 1,97*
Об'єм крововтрати >0,5% від маси тіла роділлі	12(13,33%) \pm 3,58*	1(2,50%) \pm 2,46*	0 \pm 1,42*

Продовж. табл. Г.6

Патологія	1	2	3
Запізнілі пологи	$0 \pm 1,05^*$	$0 \pm 1,59^*$	$1(2,0\%) \pm 1,97^*$
Обвиття пуповиною н/ш плода	$29(32,22\%) \pm 4,92^*$	$12(30,0\%) \pm 7,24^*$	$5(10,0\%) \pm 4,24^*$
Акушерський травматизм	$29(32,22\%) \pm 4,92^*$	$5(12,5\%) \pm 5,22^*$	$2(4,0\%) \pm 2,77^*$
Ушивання розривів пологових шляхів	$23(25,55\%) \pm 4,59^*$	$5(12,5\%) \pm 5,22^*$	$2(4,0\%) \pm 2,77^*$
Епізіо-перінеотомія,- ррафія	$6(6,66\%) \pm 2,62^*$	$4(10,0\%) \pm 4,74^*$	$6(12,0\%) \pm 4,59^*$
Недоношеність	$8(8,88\%) \pm 2,99^*$	$1(2,50\%) \pm 2,46^*$	$0 \pm 1,42^*$
Асфіксія	$7(7,77\%) \pm 2,82^*$	$1(2,50\%) \pm 2,46^*$	$2(4,0\%) \pm 2,77^*$

Примітка: * відмінності між групами достовірні з вірогідністю 95% ($p < 0,05$)

Таблиця Г.7

Особливості перебігу пологів у досліджених пацієнток проспективного дослідження

Особливості перебігу пологів	1 група (n=30)	2 група (n=30)	3 група (n=30)	4 група (n=30)
Патологія	1	2	3	4
Термінові пологи	27 (90,0%) ± 5,47*	29 (96,6 %) ± 3,3*	18(60,0%) ± 8,94*	12(40,0%) ± 8,94*
ПП	0±1,84*	1(3,33%) ± 3,27*	4(13,33%) ± 6,2*	10(33,33%) ± 8,6*
(ПРПО)	7(23,33%) ± 7,72*	9(30,0%) ± 8,36*	2 (6,66%) ± 4,55*	1(3,33%) ± 3,27*
Аномалії п/д	5 (16,66%) ± 6,8*	3(10,0%) ± 5,47*	2(6,66%) ± 4,55*	1(3,33%) ± 3,27*
Посилення пологів	5(16,66%) ± 6,8*	3 (10%) ± 5,47*	2(6,66%) ± 4,55*	0±1,84*
Індукція пологів	4 (13,33%) ± 6,2*	0±1,84*	6(20,0%) ± 7,3*	2(6,66%) ± 4,55*
ДП в пологах	6(20,0%) ± 7,3*	12(40,0%) ± 8,94*	19(63,33%) ± 8,79*	11(36,66%) ± 8,7*
ПВНР плаценти	0±1,84*	0±1,84*	1(3,33%) ± 3,27*	0±1,84*
Ручні втручання в пологах (ІРСІМ)	2(6,66%) ± 4,55*	2(6,66%) ± 4,55*	6(20,0%) ± 7,3*	3(10,0%) ± 5,47*
Дефект посліду	2(6,66%) ± 4,55*	2(6,66%) ± 4,55*	6(20,0%) ± 7,3*	3(10,0%) ± 5,47*
Операція кесарева розтину	5(16,66%) ± 6,8*	3(10%) ± 5,47*	9(30,0%) ± 8,36*	7(23,33%) ± 7,72*

Продовж. табл. Г.7

Патологія	1	2	3	4
Рубець на матці	2(6,66%) \pm 4,55*	1(3,33%) \pm 3,27*	6(20,0%) \pm 7,3*	4(13,33%) \pm 6,2*
Аномалії матки	0 \pm 1,84*	0 \pm 1,84*	1 (3,33%) \pm 3,27*	1 (3,33%) \pm 3,27*
Об'єм крововтрати >0,5% від маси тіла роділлі	0 \pm 1,84*	0 \pm 1,84*	1 (3,33%) \pm 3,27*	1 (3,33%) \pm 3,27*
Запізнілі пологи	3(10,0%) \pm 5,47*	0 \pm 1,84*	0 \pm 1,84*	0 \pm 1,84*
Обвиття пуповиною н/ш плода	9 (30,0%) \pm 8,36*	11(36,66%) \pm 8,79*	6(20,0%) \pm 7,3*	4(13,33%) \pm 6,2*
Акуш. Травматизм	8(26,66%) \pm 8,07*	2(6,66%) \pm 4,55*	7(23,33%) \pm 7,72*	9(30,0%) \pm 8,36*
Ушивання розривів П/шляхів	8(26,66%) \pm 8,07*	2(6,66%) \pm 4,559*	7(23,33%) \pm 7,72*	9(30,0%) \pm 8,36*
Епізіо-перінеотомія,- ррафія	9(30,0%) \pm 8,36*	2(6,66%) \pm 4,55*	5(16,66%) \pm 6,8*	0 \pm 1,84*
Краніотомія	1(3,33%) \pm 3,27*	0 \pm 1,84*	0 \pm 1,84*	0 \pm 1,84*
Асфіксія	2(6,66%) \pm 4,55*	3(10,0%) \pm 5,47*	3(10,0%) \pm 5,47*	5(16,66%) \pm 6,8*
Недоношеність	0 \pm 1,84*	0 \pm 1,84*	7(23,33%) \pm 7,72*	10(30,0%) \pm 8,36*

Примітка. * відмінності між групами достовірні з вірогідністю 95% (p<0,05)

Додаток Д

Таблиця Д.1

Середні бали за тестом Бека у досліджуваних групах жінок

№ групи	Характеристика групи	n	Бали за тестом Бека	Бали за тестом Спілберга	
				Реактивна тривожність	Особистісна тривожність
1	Здорові вагітні	30	5,15±0,20	26,6±0,44	19,8±0,36
2	ПЕ легкого ступеня	30	15,1±0,34* #	45,7±0,47*#	41,6±0,61*#
3	ВПЕ	30	19,2±0,67* #&	55,6±0,61*# &	53,5±0,99*#&
4	ГХ I ст.	30	12,4±0,55*	41,4±0,52*	35,8±0,50*

Примітки:

- * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно здорових вагітних;
- # - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно здорових вагітних;
- & - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно здорових вагітних.

Таблиця Д.2

Середні бали по тестам Бека та Спілберга у вагітних з ГР залежно від наявності

ДП

№ групи	Характеристика групи	n	Бали за тестом Бека	Бали за тестом Спілберга	
				Реактивна тривожність	Особистісна тривожність
1	Вагітні з ГР без ДП	61	14,6±0,48	46,4±0,82	42,2±0,94
2	Вагітні з ГР та ДП	29	17,6±0,72*	50,0±1,22*	46,6±1,81*

Примітка. * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно вагітних з ГР та відсутністю ДП.

Таблиця Д.3

Динаміка середніх балів по тесту Бека у вагітних з ГР на тлі лікування

№ групи	Характеристика групи	n	Середні бали по тесту Бека, мкмоль/л	
			До лікування	Після лікування
1	Вагітні з ГР, які отримували традиційну терапію	53	15,3±0,59	10,3±0,46*
2	Вагітні з ГР, які отримували пропоновану терапію	37	16,0±0,62	7,20±0,43*

Примітка. * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно відповідних показників до лікування.

Таблиця Д.4

Динаміка середніх балів по тестам Спілберга у вагітних з ГР на тлі лікування

№ групи	Характеристика групи	n	Тести Спілберга			
			Реактивна тривожність		Особистісна тривожність	
			До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
1	Вагітні з ГР, які отримували традиційну терапію	53	46,6±0,98	38,0±0,50*	43,0±1,26	30,7±0,90*
2	Вагітні з ГР, які отримували пропоновану терапію	37	48,9±0,97	30,1±0,62*	44,4±1,20	24,3±0,81*

Примітка. * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно відповідних показників до лікування

Таблиця Д.5

Вміст естрадіолу та ПГу в сироватці крові вагітних з ГР

№ групи	Характеристика групи	n	Естрадіол, нмоль/л	ПГ, нмоль/л
1	Здорові вагітні	30	56,9±3,19	596±34,6
2	ЛЕ.	30	42,2±2,96*	440±28,1*
3	ВПЕ	30	37,7±2,65*#	395±23,9*#
4	ГХ I ст.	30	46,8±3,29*	497±30,0*

Примітки: 1. * – достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно здорових вагітних;

2. # - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно здорових вагітних;

3. & - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно здорових вагітних

Таблиця Д.6

Вміст естрадіолу та ПГу в сироватці крові вагітних з ГР залежно від наявності ДПу

№ групи	Характеристика групи	n	Естрадіол, нмоль/л	ПГ, нмоль/л
1	Вагітні з ГР без ДП	61	49,5±1,76	518±15,6
2	Вагітні з ГР та ДП	29	27,1±1,98*	288±15,5*

Примітка. * – достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно вагітних з ГР та відсутністю ДП

Таблиця Д.7

Динаміка вмісту естрадіолу та ПГу в сироватці крові вагітних на тлі лікування

№ групи	Характеристика групи	n	Естрадіол, нмоль/л		ПГ, нмоль/л	
			До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
1	Вагітні з гіпертензивними розладами, які отримували традиційну терапію	53	41,6±2,53	50,7±2,48*	464±22,9	521±20,9
2	Вагітні з гіпертензивними розладами, які отримували пропонувану терапію	37	42,7±2,26	54,3±1,78*	410±21,6	576±24,5*

Примітка. * – достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно відповідних показників до лікування

Таблиця Д.8

Порушення МППК у досліджуваних груп вагітних

Порушення МППК	I група (n=30)	II група (n=30)	III група (n=30)	IV група (n=30)
16-18 тижнів				
I А ступінь	2 (6,66)	3 (10,0)	6 (20,0)	13 (43,33)
I В ступінь	1 (3,33)	2 (6,66)	3 (10,0)	0
28-30 тижнів				
I А ступінь	3 (10,0)	3 (10,0)	2 (6,66)	13 (43,33)
I В ступінь	2 (6,66)	2 (6,66)	1 (3,33)	5 (16,66)
II ступінь	0	0	16 (53,33)	2 (6,66)
III ступінь	0	0	0	0
36-38 тижнів				
I А ступінь	3 (10,0)	3 (10,0)	2 (6,66)	3 (10,0)
I В ступінь	0	0	1 (3,33)	2 (6,66)
II ступінь	2 (6,66)	2 (6,66)	11 (36,66)	9 (30,0)
III ступінь	1 (3,33)	0	0	0

Примітка: в дужках наведено відсоток (%).

Таблиця Д.9

Допплерівські показники МППК у вагітних з ГР, в залежності від виявленого ДП

№	Групи вагітних	n	СДС	ІР	ПІ
1.	Контрольна група	30	3,18±0,06	0,63±0,01	0,82±0,03
2.	Вагітні з ГР без ДП	30	3,28±0,03	0,65±0,01	0,89±0,04
3.	Вагітні з ГР з ДП	30	3,53±0,02*#	0,75±0,01*#	1,26±0,05*#

Примітка: *- $p < 0,05$ відносно контрольної групи;

#- $p < 0,05$ відносно групи вагітних з ГР без ДП.

Таблиця Д.10

Вміст ГЦ в сироватці крові вагітних з ГР

№ групи	Характеристика групи	n	ГЦ, мкмоль/л
1	Здорові вагітні	30	5,04±0,12
2	Легка прееклампсія	30	14,1±0,63*#
3	ВПЕ	30	16,9±0,32*#&
4	ГХ I ст.	30	8,90±0,22*

Примітки: * – достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно здорових вагітних;

– достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно здорових вагітних;

& – достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно здорових вагітних.

Таблиця Д.11

Вміст ГЦу в сироватці крові вагітних з ГР залежно від наявності ДП

№ групи	Характеристика групи	n	ГЦ, мкмоль/л
1	Вагітні з ГР без ДП	61	12,4±0,46
2	Вагітні з ГР та ДП	29	15,2±0,82*

Примітка. * – достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно вагітних з ГР та відсутністю ДП

Таблиця Д.12

Динаміка вмісту ГЦ в сироватці крові вагітних на тлі лікування

№ групи	Характеристика групи	n	ГЦ, мкмоль/л	
			До лікування	Після лікування
1	Вагітні з ГР, які отримували традиційну терапію	53	13,1±0,60	11,2±0,52
2	Вагітні з ГР, які отримували пропонувану терапію	37	13,5±0,60	7,26±0,43*

Примітка. * – достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно відповідних показників до лікування

Таблиця Д.13

Спонтанна окисна модифікація білків у сироватці крові вагітних з ГР

№ групи	Характеристика групи	n	Спонтанна ОМБ, од.опт.щ/мл			
			356 нм	370 нм	430 нм	530 нм
1	Здорові вагітні	30	2,47±0,12	2,28±0,09	1,38±0,11	0,450±0,04
2	Легка прееклампсія	30	3,50±0,09*#	3,20±0,16* #	2,15±0,12* #	0,756±0,08 *
3	ВПЕ	30	4,23±0,12*# &	3,80±0,28* #	2,29±0,14* #	0,790±0,06 *
4	ГХ I ст.	30	2,95±0,14*	2,56±0,09	1,59±0,14	0,700±0,05 *

Примітки: * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно здорових вагітних;

- достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно здорових вагітних;

& - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно здорових вагітних.

Таблиця Д.14

Спонтанна окисна модифікація білків у сироватці крові вагітних з ГР залежно від наявності ДП

№ групи	Характеристика групи	n	Спонтанна ОМБ, од.опт.щ/мл			
			356 нм	370 нм	430 нм	530 нм
1	Вагітні з ГР без ДП	61	3,30±0,10	2,84±0,13	1,72±0,09	0,590±0,03
2	Вагітні з ГР та ДП	29	4,10±0,12*	3,93±0,21*	2,61±0,10*	1,09±0,04*

Примітка. * – достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно вагітних з ГР та відсутністю ДП

Таблиця Д.15

Металкаталізована окисна модифікація білків у сироватці крові вагітних з ГР

№ групи	Характеристика групи	n	Металкаталізована ОМБ, од.опт.щ/мл			
			356 нм	370 нм	430 нм	530 нм
1	Здорові вагітні	30	4,50±0,16	4,32±0,12	3,08±0,16	1,05±0,08
2	Легка преєкламсія	30	6,22±0,29*#	6,00±0,39* #	4,54±0,41*	1,46±0,11*
3	ВПЕ	30	6,56±0,53*#	5,80±0,58*	3,95±0,27*	1,38±0,15*
4	ГХ I ст.	30	4,80±0,28	4,59±0,29	3,56±0,26	1,38±0,13*

Примітки: * – достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно здорових вагітних;

– достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно здорових вагітних;

& – достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно здорових вагітних

Таблиця Д.16

Металкаталізована окисна модифікація білків у сироватці крові вагітних з ГР залежно від наявності ДП

№ під-групи	Характеристика підгрупи	n	Металкаталізована ОМБ, од.опт.щ/мл			
			356 нм	370 нм	430 нм	530 нм
1	Вагітні з ГР без ДП	61	5,02±0,23	4,59±0,28	3,46±0,22	1,13±0,08
2	Вагітні з ГР та ДП	29	7,63±0,36*	7,31±0,36*	5,18±0,25*	2,00±0,09*

Примітка. * достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно вагітних з ГР та відсутністю ДП

Таблиця Д.17

Кореляційні зв'язки показників спонтанної та металкаталізованої окисної модифікації білків у сироватці крові вагітних з ГР залежно від наявності ДП з показниками внутрішньоутробного стану плода

№	Характеристика підгрупи	n	ОМБ, од.опт.щ/мл								КТГ (бали) Fisher	БФПП (бали) Vintzileos
			356 нм		370 нм		430 нм					
			с	м	с	м	с	м	с	м		
1.	Вагітні з ГР та ДП	29	4,1	7,6	3,9	7,31	2,61	5,18	1,09	2,0	+0,48*	+0,45*
											-0,50*	-0,47*

Примітка. * – достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно вагітних з ГР та відсутністю ДП.

Таблиця Д.18

Кореляційні зв'язки показників ГЦу, естрогену, ПГу у сироватці крові вагітних з ГР залежно від наявності ДП з показниками внутрішньоутробного стану плода

№	Характеристика підгрупи	n	Показник	Значення	Вимір (СІ)	КТГ (бали) Fisher	БФПП (бали) Vintzileos
1.	Вагітні з гіпертензивними розладами та ДП	29	ГЦ	15,2	мкмоль/л	+0,36*	+0,39*
			Естрадіол	27,1	нмоль/л	-0,52*	-0,48*
			ПГ	288	нмоль/л	-0,51*	-0,56*

Примітка. * – достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно вагітних з ГР та відсутністю ДП.

Таблиця Д.19

Кореляційні зв'язки показників ГЦу, естрогену, ПГу, ОМБ у сироватці крові вагітних з ГР залежно від наявності ДП з показниками внутрішньоутробного стану плода (ФПК) при ДМ

№	Підгрупа	n	Показник	Середнє значення	Вимір (СІ)	ІРМА	ІРПА
1.	Вагітні з гіпертензивними розладами та дистресом плода	29	Спонтанна ОМБ	2,9	од.опт.щ/мл	-0,38*	-0,39*
			Металкаталізована ОМБ	5,14	од.опт.щ/мл	+0,35*	+0,41*
			ГЦ	15,2	мкмоль/л	-0,51*	-0,52*
			Естрадіол	27,1	нмоль/л	+0,29*	+0,30*
			ПГ	288	нмоль/л	+0,27*	+0,25*

Примітка. * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно вагітних з ГР та відсутністю ДП.

Таблиця Д.20

Списки вагітних та результати їх обстежень

№ з/п	П.І.П	Спонтанна ОМБ				Металкаталізована ОМБ			
		356	370	430	530	356	370	430	530
		нм	нм	нм	нм	нм	нм	нм	нм
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Здорові вагітні									
1.	Зозуля В.М.	3,52	3,17	1,86	0,841	5,97	5,27	4,39	1,84
2.	Мельник Н.О.	3,55	2,92	2,40	0,693	6,09	4,82	4,22	1,39
3.	Турчак З.Т.	3,58	2,58	2,23	0,849	5,44	5,27	4,42	1,68
4.	Герлій І.Ю.	3,11	2,63	2,41	0,732	5,29	4,85	3,56	1,21
5.	Кривешко Л.В.	2,85	2,95	2,41	0,642	5,06	5,02	3,59	1,10
6.	Тюлєпіна О.Д.	3,29	2,98	1,56	0,484	4,89	4,90	4,42	1,27
7.	Лавренюк О. В.	3,00	2,80	1,77	0,720	5,77	5,19	3,83	1,46
8.	Постоєнко В. В.	2,61	2,65	1,87	0,535	5,57	5,24	3,13	1,62
9.	Сауляк І. В.	2,62	2,54	1,55	0,740	4,61	4,62	2,96	1,31
10.	Бровченко Н.О.	2,81	2,20	2,09	0,704	5,32	4,71	3,11	1,53
11.	Прушинська І.В.	2,97	2,78	1,22	0,556	5,43	4,95	3,80	1,57
12.	Цимбалюк О.А.	3,03	2,65	1,70	0,308	5,29	4,85	3,41	1,22
13.	Слободянюк К.О.	2,17	2,66	1,87	0,362	4,73	4,66	3,51	1,36
14.	Городник Н.О.	2,73	2,18	1,32	0,455	4,03	4,34	3,90	1,05
15.	Буданевич Л.В.	2,48	2,08	1,75	0,387	4,11	4,19	2,68	1,37
16.	Кравчук Д. М.	2,92	2,43	1,08	0,466	3,74	4,03	3,53	1,28
17.	Дідик І.В.	2,08	2,20	0,83	0,276	4,05	3,85	3,21	0,80
18.	Киричук В.Ф.	2,34	2,12	1,41	0,559	3,57	4,42	3,63	0,96
19.	Нетребська Ю.С.	2,61	2,49	0,92	0,306	4,38	3,69	3,21	0,99
20.	Буріченко М.О.	2,26	1,71	1,10	0,249	4,06	4,15	2,73	1,07
21.	Васюк Ю.М.	1,95	1,71	0,87	0,448	3,77	3,86	2,57	0,58
22.	Гончарова В.В.	1,67	1,78	0,50	0,364	4,52	4,38	2,12	0,42
23.	Бернова О.П.	1,71	1,80	0,55	0,298	4,29	3,97	2,69	0,59

Продовження табл. Д.20

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
24.	Дзвонко І.А.	2,24	1,81	1,30	0,383	4,07	3,53	2,90	0,62
25.	Зінченко О.В.	1,49	2,18	0,87	0,091	3,80	3,85	1,85	0,41
26.	Горкушова А.В.	1,71	1,53	0,49	0,327	3,19	3,53	2,32	0,80
27.	Пліхта С.М.	2,11	1,80	0,91	0,225	3,03	3,66	1,71	0,68
28.	Семчук-Мусіюк О.В.	1,79	1,88	0,94	0,102	3,86	3,21	2,01	0,49
29.	Лемець І.П.	1,32	1,44	1,04	0,144	3,87	3,26	1,49	0,34
30.	Кріль І.В.	1,57	1,75	0,60	0,256	3,19	3,35	1,49	0,50
М		2,47	2,28	1,38	0,450	4,50	4,32	3,08	1,05
М		0,12	0,09	0,11	0,04	0,16	0,12	0,16	0,08
Вагітні з ГХ І ст.									
1.	Горхолінська Т. В.	1,93	1,75	0,27	0,213	2,47	1,77	1,01	0,11
2.	Шарандакова О.А.	1,94	1,85	0,49	0,230	2,62	2,08	1,53	0,14
3.	Насушна Т. П.	1,94	1,85	0,53	0,276	2,73	2,25	1,65	0,43
4.	Голодецька І.В.	1,99	1,88	0,63	0,298	2,81	2,60	1,86	0,52
5.	Вивдюк Л. В.	2,13	1,96	0,64	0,427	2,94	2,69	1,87	0,56
6.	Голубева Н.В.	2,15	1,99	0,65	0,434	3,21	2,75	1,91	0,69
7.	Турчина О. К.	2,18	2,18	0,79	0,474	3,37	2,78	2,27	0,87
8.	Гордійчук О. К.	2,29	2,18	0,97	0,553	3,61	3,48	2,37	0,88
9.	Конопляста О.О.	2,32	2,19	1,07	0,594	3,73	3,65	2,39	0,92
10.	Гніденко О.О.	2,37	2,32	1,09	0,596	4,00	3,82	2,63	0,97
11.	Дищук О. А.	2,54	2,36	1,14	0,600	4,03	5,64	2,96	1,11
12.	Таранчук М.В.	2,61	2,92	1,31	0,605	5,99	5,47	3,11	1,86
13.	Чендей О. Я.	2,70	2,81	1,38	0,606	5,80	5,37	4,75	1,85
14.	Плахотнюк С.В.	2,81	2,74	2,22	0,622	5,70	4,83	4,75	1,82
15.	Чернишенко Т.В.	3,30	2,71	2,12	0,639	5,66	4,66	4,22	1,74
16.	Мачок Т. В.	3,20	2,68	2,11	0,727	4,73	4,57	4,02	1,72
17.	Оліник Л.В.	3,18	2,66	2,11	0,814	4,70	4,46	4,01	1,63
18.	Андросюк Л.В.	2,99	2,58	2,07	0,812	4,64	4,14	3,95	1,48
19.	Гераскевич Г.Б.	2,96	2,55	1,93	0,788	4,61	4,05	3,89	1,32
20.	Звіринська О.Б.	2,90	2,54	1,78	0,758	4,53	4,05	3,71	1,30
21.	Миرونюк Н.О.	2,88	2,38	1,68	0,742	4,24	3,83	3,69	1,18

Продовження табл. Д.20

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
22.	Куба Н.М.	3,49	2,37	1,60	0,879	4,09	5,95	3,36	1,17
23.	Михальчук Я.А.	3,65	2,98	1,56	0,912	6,00	6,23	3,12	1,12
24.	Сорочинська М. Ю.	3,69	3,03	2,27	1,003	6,30	6,25	5,06	1,91
25.	Горхолінська Т. В.	3,84	3,07	2,31	1,008	6,64	6,33	5,16	2,11
26.	Голота А. С.	3,92	3,17	2,38	1,020	6,82	6,33	5,26	2,22
27.	Почерняєва Н.А	4,03	3,19	2,53	1,046	6,86	6,84	5,41	2,32
28.	Маковійчук І.І.	4,14	3,20	2,57	1,074	6,87	6,85	5,51	2,41
29.	Смеречинська А.В.	4,17	3,23	2,65	1,118	6,95	6,87	5,69	2,43
30.	Буніч О.П.	4,25	3,48	2,86	1,132	7,33	7,12	5,69	2,65
М		2,95	2,56	1,59	0,700	4,80	4,59	3,56	1,38
М		0,14	0,09	0,14	0,05	0,28	0,29	0,26	0,13
Вагітні з легкою ПЕ									
1.	Охримчук Н. А.	2,73	1,81	1,10	0,020	3,29	1,95	0,07	0,35
2.	Карасевич М.В.	2,76	1,96	1,10	0,116	3,33	2,37	1,47	0,41
3.	Огороднічук В. Д.	2,76	1,98	1,23	0,150	4,03	3,22	1,49	0,64
4.	Дубчак Т. В.	2,88	2,19	1,41	0,244	4,03	3,30	1,54	0,69
5.	Чуба Н.О.	2,92	2,27	1,43	0,266	4,49	3,49	1,62	0,76
6.	Суткевич Л.А.	3,07	2,28	1,49	0,289	4,56	3,98	1,63	0,77
7.	Куліш О. М.	3,10	2,35	1,59	0,380	4,93	4,05	2,53	0,86
8.	Ковальчук Н.В.	3,16	2,39	1,69	0,405	5,11	4,32	2,79	0,91
9.	Маліцька Я.В.	3,17	2,54	1,71	0,467	5,46	4,59	3,34	1,12
10.	Влага О. С.	3,18	2,68	1,74	0,539	5,64	4,90	3,41	1,18
11.	Жолукевська Н. В.	3,19	2,77	1,75	0,542	5,67	4,95	3,56	1,25
12.	Семчук О.І.	3,28	2,78	1,82	0,562	5,68	5,14	7,10	1,32
13.	Мороз М. Р.	3,31	2,86	1,89	0,562	5,79	5,36	7,01	1,35
14.	Гончарук А.І.	3,36	2,91	2,07	0,587	5,83	5,53	6,80	1,42
15.	Рацул Т. С.	3,42	2,93	2,15	0,665	5,84	5,91	6,77	1,51
16.	Нагул Н. В.	3,46	3,22	2,64	0,727	6,10	5,95	6,55	2,01
17.	Голота А. С.	3,58	4,23	2,53	1,152	6,34	8,85	6,12	1,95
18.	Дегтяр Н. А.	4,02	4,09	2,51	1,135	6,35	8,33	5,99	1,92
19.	Балик З. І.	3,98	4,07	2,48	1,045	7,75	7,98	5,48	1,80
20.	Мединська О. А.	3,93	4,06	2,38	1,007	7,49	7,74	4,95	1,71

Продовження табл. Д.20

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
21.	Костецька І.В.	3,82	3,96	2,21	0,996	7,42	7,64	4,84	1,69
22.	Ковальчук Н.В.	3,81	3,79	2,20	0,939	7,28	7,59	4,39	1,64
23.	Маліцька Я.В.	3,74	3,75	2,16	0,870	7,19	7,34	4,11	1,58
24.	Бабич В.Г.	3,71	3,58	2,80	0,868	6,36	6,86	4,11	1,56
25.	Зарицька А.І.	3,68	3,40	2,82	1,198	7,78	6,79	3,94	2,03
26.	Крокус Ю.М.	4,05	3,32	2,82	1,282	8,13	6,70	3,93	2,20
27.	Кащук Н.П.	4,06	4,26	3,03	1,362	8,14	6,56	7,41	2,24
28.	Кошуба Ю.М.	4,17	4,44	3,14	1,387	8,56	9,25	7,64	2,26
29.	Руденчук Н.П.	4,33	4,53	3,21	1,445	8,78	9,55	7,80	2,26
30.	Коваль С.М.	4,37	4,59	3,34	1,473	9,26	9,80	7,83	2,39
М		3,50	3,20	2,15	0,756	6,22	6,00	4,54	1,46
m		0,09	0,16	0,12	0,08	0,29	0,39	0,41	0,11
Вагітні з ВПЕ									
1.	Влага О.С.	3,18	1,47	0,92	0,225	1,56	0,45	1,33	0,10
2.	Гончарук А.І.	3,26	1,63	1,18	0,296	2,20	0,53	1,58	0,16
3.	Нагул Н.В.	3,31	1,85	1,20	0,322	2,40	1,59	1,66	0,23
4.	Голота А.С.	3,44	1,91	1,27	0,325	2,58	1,81	2,04	0,40
5.	Балик З.І.	3,49	2,07	1,29	0,407	3,45	1,89	2,32	0,51
6.	Костецька І.В.	3,53	2,17	1,47	0,506	3,69	2,04	2,38	0,60
7.	Маліцька Я.В.	3,60	2,33	1,56	0,508	3,86	2,43	2,71	0,60
8.	Голодецька І.В.	3,68	2,34	1,56	0,544	3,88	2,67	2,86	0,65
9.	Вивдюк Л.В.	3,70	2,61	1,69	0,563	4,00	3,27	3,30	0,71
10.	Андросюк Л.В.	3,85	2,91	1,75	0,595	4,38	4,55	3,34	0,75
11.	Таранчук М.В.	4,01	2,92	1,99	0,609	4,81	4,62	3,38	0,97
12.	Плахотнюк С.В.	4,01	3,09	2,10	0,610	5,52	5,29	3,39	1,05
13.	Гераскевич Г.Б.	4,10	3,23	2,11	0,737	6,32	5,48	3,67	1,14
14.	Гніденко О.О.	4,12	3,32	2,16	0,784	6,34	5,51	3,68	1,21
15.	Михальчук Я.А.	4,19	3,70	2,54	0,792	6,37	5,54	3,82	1,29
16.	Шарандакова О.А.	4,22	3,72	2,56	0,809	6,41	5,81	3,88	1,36
17.	Куліш О.М.	4,25	4,09	3,12	0,839	7,15	8,92	4,07	2,24
18.	Дубчак Т.В.	4,88	4,11	3,04	1,081	7,46	8,81	5,30	2,10
19.	Огороднічук В.Д.	4,88	5,54	2,93	1,048	9,32	8,72	5,22	2,05

Продовження табл. Д.20

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
20.	Карасевич М.В.	4,85	5,47	2,77	0,971	9,03	8,14	5,17	1,99
21.	Жолукевська Н. В.	4,68	5,46	2,73	0,965	8,98	7,89	4,97	1,90
22.	Семчук О.І.	4,66	5,10	2,62	0,949	8,56	7,23	4,86	1,75
23.	Ковальчук Н.В.	4,52	5,03	2,60	0,918	8,20	6,78	4,77	1,68
24.	Маліцька Я.В.	4,33	4,78	2,59	0,859	8,00	6,72	4,39	1,60
25.	Бабич В.Г.	4,32	4,48	2,57	1,151	9,55	6,22	4,22	1,55
26.	Зарицька А.І.	4,91	4,46	3,13	1,160	9,92	8,93	5,43	2,30
27.	Крокус Ю.М.	5,14	5,91	3,13	1,238	9,96	9,52	5,90	2,43
28.	Кашук Н.П.	5,18	5,92	3,21	1,259	10,29	10,55	6,04	2,60
29.	Кошуба Ю.М.	5,26	6,05	3,43	1,314	11,25	10,65	6,06	2,70
30.	Руденчук Н.П.	5,38	6,35	3,49	1,318	11,36	11,40	6,75	2,78
М		4,23	3,80	2,29	0,790	6,56	5,80	3,95	1,38
m		0,12	0,28	0,14	0,06	0,53	0,58	0,27	0,15

Анкета тесту Бека

1) 0. Я не відчуваю себе засмученим, сумним.

1. Я засмучений.

2. Я весь час засмучений і не можу від цього відключитися.

3. Я настільки засмучений і нещасливий, що не можу це витримати.

2) 0. Я не турбуюся про своє майбутнє.

1. Я відчуваю, що здивований майбутнім.

2. Я відчуваю, що мене нічого не чекає в майбутньому.

3. Моє майбутнє безнадійно, і ніщо не може змінитися на краще.

3) 0. Я не відчуваю себе невдахою.

1. Я відчуваю, що терпів більше невдач, ніж інші люди.

2. Коли я оглядаюся на своє життя, я бачу в ній багато невдач.

3. Я відчуваю, що як особистість я - повний невдаха.

4) 0. Я отримую стільки ж задоволення від життя, як раніше.

1. Я не отримую стільки ж задоволення від життя, як раніше.

2. Я більше не отримую задоволення ні від чого.

3. Я повністю не задоволений життям і мені все набридло.

5) 0 Я не відчуваю себе в чому-небудь винуватим.

1. Досить часто я відчуваю себе винуватим.

2. Більшу частину часу я відчуваю себе винуватим.

3. Я постійно відчуваю почуття провини.

6) 0. Я не відчуваю, що можу бути покараним за що-небудь.

1. Я відчуваю, що можу бути покараний.

2. Я очікую, що можу бути покараний.

3. Я відчуваю себе вже покараним.

7) 0. Я не розчарувався в собі.

1. Я розчарувався в собі.

2. Я собі огидний.

3. Я себе ненавиджу.

8) 0. Я знаю, що я не гірше інших.

1. Я критикую себе за помилки і слабкості.

2. Я весь час звинувачую себе за свої вчинки.

3. Я звинувачую себе у всьому поганому, що відбувається.

9) 0. Я ніколи не думав накласти на себе руки.

1. До мене приходять думки накласти на себе руки, але я не буду їх здійснювати.

2. Я хотів би накласти на себе руки.

3. Я б убив себе, якби випала нагода.

10) 0. Я плачу не більше, ніж зазвичай.

1. Зараз я плачу частіше, ніж раніше.

2. Тепер я весь час плачу.

3. Раніше я міг плакати, а зараз не можу, навіть якщо мені хочеться.

11) 0. Зараз я дратівливий не більше, ніж зазвичай.

1. Я легше драгуюся, ніж раніше.

2. Тепер я постійно відчуваю, що роздратований.

3. Я став байдужий до речей, які мене раніше драгували.

12) 0. Я не втратив інтересу до інших людей.

1. Я менше цікавлюся іншими людьми, ніж раніше.

2. Я майже втратив інтерес до інших людей.

3. Я повністю втратив інтерес до інших людей.

13) 0. Я відкладаю прийняття рішення іноді, як і раніше.

1. Я частіше, ніж раніше, відкладаю прийняття рішення.

2. Мені важче приймати рішення, ніж раніше.

3. Я більше не можу приймати рішення.

14) 0. Я не відчуваю, що виглядаю гірше, ніж зазвичай.

1. Мене турбує, що я виглядаю старим і непривабливим.

2. Я знаю, що в моїй зовнішності відбулися істотні зміни, що роблять мене непривабливим.

3. Я знаю, що виглядаю потворно.

15) 0. Я можу працювати так само добре, як і раніше.

1. Мені необхідно зробити додаткове зусилля, щоб почати робити що-небудь.

2. Я насилу змушую себе робити що-небудь.

3. Я зовсім не можу виконувати ніякої роботи.

16) 0. Я сплю так само добре, як і раніше.

1. Зараз я сплю гірше, ніж раніше.

2. Я прокидаюся на 1-2 години раніше, і мені важко заснути знову.

3. Я прокидаюся на декілька годин раніше звичайного і більше не можу заснути.

17) 0. Я втомлююся не більш, ніж зазвичай.

1. Тепер я втомлююся швидше, ніж раніше.

2. Я втомлююся майже від усього, що я роблю.

3. Я не можу нічого робити через втому.

18) 0. Мій апетит не гірше, ніж зазвичай.

1. Мій апетит став гірше, ніж раніше.

2. Мій апетит тепер значно гірше.

3. У мене взагалі немає апетиту.

19) 0. Останнім часом я не схудла або втрата ваги була незначною.

1. За останній час я втратив більше 2 кг.

2. Я втратив більше 5 кг.

3. Я втратив більше 7 Кг.

Я навмисно намагаюся схуднути і їм менше (вказати хрестиком). Так ___
ні _____

20) 0. Я турбуюся про своє здоров'я не більше, ніж зазвичай.

1. Мене турбують проблеми мого фізичного здоров'я, такі, як болі, розлад шлунка, запори і т.д.

2. Я дуже стурбований своїм фізичним станом, і мені важко думати про щось інше.

3. Я настільки стурбований своїм фізичним станом, що більше ні про що не можу думати. 21) 0. Останнім часом я не помічав зміни свого інтересу до близькості.

1. Мене менше займають проблеми близькості, ніж раніше.

2. Зараз я значно менше цікавлюся міжстатевими стосунками, ніж раніше.

3. Я повністю втратив лібідо- інтерес.

Обробка результатів.

Показник по кожній категорії розраховується наступним чином: кожен пункт шкали оцінюється від 0 до 3 відповідно до наростанням тяжкості симптому. Сумарний бал становить від 0 до 62 і знижується відповідно при поліпшенні стану. Інтерпретація (ключ) тесту Бека. Результати тесту інтерпретували наступним чином: 0-9 - відсутність депресивних симптомів, 10-15 - легка депресія (субдепресія), 16-19 - помірна депресія, 20-29 - виражена депресія (середньої тяжкості), 30-63 - важка депресія. Також в методиці виділяються дві субшкали : Пункти 1-13 - когнітивно-афективна Субшкала (СА) Пункти 14-21 - Субшкала соматичних проявів депресії (S-P).

Додаток Е

Таблиця Е.1

№ з/п	П.І.П	Бали за тестом Бека	Бали за тестом Спілберга		ПГ	Естрадіол	ГЦ	Спонтанна ОМБ	каталізована ОМБ
			4	5					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Вагітні з ГР, які отримували традиційну терапію									
1.	Жолукевська Н. В.	16	44	46	520	35,5	4,56	3,95	2,23
2.	Семчук О.І.	16	45	45	510	56,6	4,65	4,45	2,62
3.	Голота А.С.	16	44	44	680	56,9	5,38	4,13	2,71
4.	Горхолінська Т. В.	15	43	30	755	81,5	5,42	4,26	2,83
5.	Шарандакова О.А.	15	41	30	745	71,2	5,80	3,65	2,84
6.	Голубева Н.В.	14	43	35	721	74,1	5,95	3,78	3,01
7.	Турчина О. К.	14	42	30	705	74,6	6,07	4,01	3,03
8.	Гордійчук О. К.	14	42	32	624	63,3	6,11	3,42	3,03
9.	Конопляста О.О.	14	42	32	701	61,3	7,0	4,21	3,12
10.	Гніденко О.О.	14	43	35	700	74,2	7,2	3,78	3,28
11.	Дищук О. А.	13	39	31	679	75,7	7,29	3,89	3,29
12.	Таранчук М.В.	13	43	25	678	48,7	7,80	4,19	3,45
13.	Чендей О. Я.	13	38	25	661	53,5	8,1	4,04	3,68
14.	Плахотнюк С.В.	13	39	28	545	65,5	8,15	3,31	3,71
15.	Чернишенко Т.В.	13	42	29	642	65,5	8,3	3,81	3,73
16.	Мачок Т. В.	13	40	32	640	48,7	8,5	3,49	3,74
17.	Олійник Л.В.	13	42	32	580	46,0	8,9	3,99	4,00
18.	Андросюк Л.В.	12	40	33	606	44,0	9,0	3,32	4,17
19.	Охримчук Н. А.	12	41	33	710	42,2	9,6	3,03	4,38
20.	Карасевич М.В.	12	41	33	680	78,6	9,64	3,60	4,51
21.	Огороднічук В. Д.	12	39	34	567	65,5	10,2	3,23	4,65
22.	Дубчак Т. В.	12	40	34	720	77,2	10,5	2,80	4,84
23.	Чуба Н.О.	11	38	36	547	67,3	10,7	3,67	4,97

Продовж. табл. Е.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
24.	Суткевич Л.А.	11	38	36	620	70,8	10,7	3,03	5,09
25.	Куліш О. М.	11	39	37	610	77,9	10,8	2,80	5,34
26.	Ковальчук Н.В.	11	37	38	503	77,7	10,8	3,36	5,44
27.	Маліцька Я.В.	10	39	39	501	58,8	11,2	2,82	5,49
28.	Влага О. С.	10	35	40	484	41,8	11,7	3,10	5,54
29.	Жолукевська Н. В.	10	38	41	625	62,8	11,7	2,48	5,86
30.	Семчук О.І.	10	38	39	472	49,6	11,8	2,38	6,05
31.	Мороз М. Р.	9	39	35	453	58,9	11,8	3,34	6,17
32.	Гончарук А.І.	9	36	27	439	44,6	12,4	3,10	6,20
33.	Рацул Т. С.	9	37	34	429	52,4	12,5	2,95	6,24
34.	Нагул Н. В.	9	35	28	428	54,1	12,5	2,68	6,38
35.	Голота А. С.	9	35	28	580	46,0	12,5	2,19	6,48
36.	Дегтяр Н. А.	8	38	23	426	34,9	12,7	3,05	6,61
37.	Балик З. І.	8	36	25	610	37,0	13,6	2,47	6,63
38.	Мединська О. А.	8	34	26	520	50,1	13,8	2,31	6,78
39.	Костецька І.В.	8	37	28	530	33,8	14,2	2,52	6,94
40.	Зарицька А.І.	8	34	30	384	35,6	14,3	1,93	7,01
41.	Крокус Ю.М.	7	36	30	382	39,7	14,4	2,67	7,23
42.	Кащук Н.П.	7	35	27	369	35,6	14,4	2,05	7,30
43.	Кошуба Ю.М.	7	34	27	350	25,8	14,5	2,18	7,44
44.	Руденчук Н.П.	7	34	25	336	37,2	15,1	2,59	7,59
45.	Коваль С.М.	7	35	22	323	24,7	15,2	1,78	7,61
46.	Ковальчук Н.В.	6	32	19	322	32,7	15,9	2,06	8,15
47.	Маліцька Я.В.	6	35	20	420	25,8	16,2	2,27	8,37
48.	Бабич В.Г.	6	32	23	289	21,0	16,6	1,93	8,49
49.	Зарицька А.І.	5	34	22	267	26,6	16,7	1,74	8,52
50.	Крокус Ю.М.	5	33	23	320	21,3	17,2	2,39	8,73
51.	Кащук Н.П.	5	32	25	240	22,8	17,8	1,75	8,78
52.	Кошуба Ю.М.	5	33	19	237	28,8	17,9	1,59	9,11
53.	Руденчук Н.П.	4	33	23	208	28,7	18,2	2,03	9,20

Продовж. табл. Е.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Вагітні з ГР, які отримували пропоновану терапію									
1.	Насушна Т. П.	5	30	29	758	72,5	2,5	1,29	2,60
2.	Голодецька І.В.	4	30	29	794	72,9	3,05	1,33	2,65
3.	Вивдюк Л. В.	10	35	33	837	60,4	3,17	1,58	2,88
4.	Влага О.С.	11	37	32	700	68,4	3,3	1,66	2,96
5.	Нагул Н.В.	9	33	27	705	67,3	4,22	1,70	3,07
6.	Балик З.І.	11	36	30	638	58,7	4,3	1,75	3,10
7.	Костецька І.В.	11	32	26	797	66,4	4,49	1,87	3,15
8.	Маліцька Я.В.	10	36	27	763	66,7	4,51	1,89	3,26
9.	Голодецька І.В.	7	34	31	773	66,9	5,5	1,92	3,55
10.	Вивдюк Л.В.	9	30	28	575	57,0	5,56	1,96	3,71
11.	Андрюк Л.В.	10	34	24	720	68,5	5,59	1,99	3,76
12.	Таранчук М.В.	8	32	30	653	62,1	5,71	2,07	3,85
13.	Плахотнюк С.В.	7	29	30	657	57,1	5,78	2,09	4,14
14.	Гераскевич Г.Б.	8	33	25	572	53,4	6,07	2,21	4,15
15.	Гніденко О.О.	7	34	28	662	58,2	6,2	2,23	4,19
16.	Михальчук Я.А.	7	32	29	587	63,3	7,11	2,42	4,22
17.	Шарандакова О.А.	5	29	26	525	51,0	7,2	2,45	4,31
18.	Куліш О.М.	5	33	23	674	48,3	7,2	2,57	4,33
19.	Дубчак Т.В.	5	32	21	593	61,0	7,30	2,58	4,34
20.	Огороднічук В.Д.	9	28	22	668	55,0	7,8	2,71	4,38
21.	Карасевич М.В.	8	31	27	472	58,5	8,0	2,78	4,62
22.	Гераскевич Г.Б.	2,96	28	23	617	52,0	8,3	2,84	4,82
23.	Звіринська О.Б	2,90	30	20	441	49,0	8,4	2,86	5,01
24.	Миронюк Н.О.	2,88	30	20	540	52,0	8,8	2,94	5,06
25.	Куба Н.М.	3,49	28	18	506	48,0	8,9	2,99	5,06
26.	Михальчук Я.А.	3,65	31	24	552	41,8	8,9	3,03	5,16
27.	Сорочинська М. Ю.	3,69	27	20	469	40,3	9,0	3,10	5,48
28.	Горхолінська Т. В.	3,84	25	21	399	52,0	9,0	3,10	5,52
29.	Голота А. С.	3,92	26	24	377	41,8	9,6	3,23	5,62
30.	Почерняєва Н.А	4,03	29	22	354	43,6	10,18	3,24	5,66

Продовж. табл. Е.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
31.	Маковійчук І.І.	4,14	26	16	419	41,2	10,2	3,35	5,67
32.	Смеречинська А.В.	4,17	25	20	342	36,8	10,4	3,37	5,70
33.	Буніч О.П.	4,25	24	21	321	37,7	10,9	3,46	5,89
34.	Ковальчук Н.В.	5	25	16	451	37,8	11,1	3,66	5,93
35.	Маліцька Я.В.	12	24	15	423	46,1	11,20	3,69	6,00
36.	Бабич В.Г.	12	25	16	399	42,6	11,98	3,88	6,03

Таблиця Е.2

Динаміка середніх балів по тесту Бека у вагітних з ГР на тлі лікування

№ під-групи	Характеристика підгрупи	n	Середні бали по тесту Бека, мкмоль/л	
			До лікування	Після лікування
1	Вагітні з ГР, які отримували традиційну терапію	53	15,3±0,59	10,3±0,46*
2	Вагітні з ГР, які отримували пропонувану терапію	37	16,0±0,62	7,20±0,43*

Примітка. * – достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно відповідних показників до лікування.

Таблиця Е.3

Динаміка середніх балів по тестам Спілберга у вагітних з ГР на тлі лікування

№ підгрупи	Характеристика підгрупи	n	Тести Спілберга			
			Реактивна тривожність		Особистісна тривожність	
			До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
1	Вагітні з ГР, які отримували традиційну терапію	53	46,6±0,98	38,0±0,50*	43,0±1,26	30,7±0,90*
2	Вагітні з ГР, які отримували пропонувану терапію	37	48,9±0,97	30,1±0,62*	44,4±1,20	24,3±0,81*

Примітка. * – достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно відповідних показників до лікування

Таблиця Е.4

Динаміка вмісту естрадіолу та ПГу в сироватці крові вагітних на тлі лікування

№ під-групи	Характеристика підгрупи	n	Естрадіол, нмоль/л		ПГ, нмоль/л	
			До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
1	Вагітні з ГР, які отримували традиційну терапію	53	41,6±2,53	50,7±2,48*	464±22,9	521±20,9
2	Вагітні з ГР, які отримували пропоновану терапію	37	42,7±2,26	54,3±1,78*	410±21,6	576±24,5*

Примітка. * – достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно відповідних показників до лікування.

Таблиця Е.5

Динаміка вмісту ГЦу в сироватці крові вагітних на тлі лікування

№ під-групи	Характеристика підгрупи	n	ГЦ, мкмоль/л	
			До лікування	Після лікування
1	Вагітні з ГР, які отримували традиційну терапію	53	13,1±0,60	11,2±0,52
2	Вагітні з ГР, які отримували пропоновану терапію	37	13,5±0,60	7,26±0,43*

Примітка. * – достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно відповідних показників до лікування.

Таблиця Е.6

Динаміка спонтанної та металкаталізованої окисної модифікації білків в сироватці крові вагітних на тлі лікування

№ під-групи	Характеристика підгрупи	n	Спонтанна ОМБ (356 нм), од.опт.щ./мл		Металкаталізована ОМБ (356 нм), од.опт.щ./мл	
			До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
1	Вагітні з ГР, які отримували традиційну терапію	53	3,47±0,12	3,01±0,11*	6,20±0,32	5,52±0,28
2	Вагітні з ГР, які отримували пропонувану терапію	37	3,70±0,12	2,55±0,12*	5,46±0,32	4,44±0,18*

Примітка. * – достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно відповідних показників до лікування.

Таблиця Е.7

Динаміка КТГ вагітних з ГР, які отримували традиційне лікування ДП

Бали	До лікування	До лікування	Після лікування	Після лікування
	Абсолютне число	Відносне число, %	Абсолютне число	Відносне число, %
8	0	0	2	13,3
7	0	0	7	46,7*
6	3	20,0	6	40,0
5	8	53,3	0	0*
4	4	26,7	0	0*
Сума	15	100,0	15	100,0

Примітка. * $p < 0,05$, в порівнянні зі станом плода до лікування за точним методом Фішера.

Таблиця Е.8

Динаміка КТГ вагітних з ГР, які отримували запропоноване лікування

Бали	До лікування	До лікування	Після лікування	Після лікування
	Абсолютне число	Відносне число, %	Абсолютне число	Відносне число, %
8	0	0	10	66,7
7	1	6,7	5	33,3
6	4	26,6	0	0*
5	7	46,7	0	0*
4	3	20,0	0	0*
Сума	15	100,0	15	100,0

Примітка: * $p < 0,05$, в порівнянні зі станом плода до лікування за точним методом Фішера.

Таблиця Е.9

Динаміка БФП плода вагітних з ГР, які отримували традиційне лікування

Бали	До лікування	До лікування	Після лікування	Після лікування
	Абсолютне число	Відносне число, %	Абсолютне число	Відносне число, %
9	0	0	1	6,7
8	0	0	3	20,0
7	0	0	7	46,7
6	6	40,0	4	26,6
5	9	60,0	0	0*
4	0	0	0	0*
Сума	15	100,0	15	100,0

Примітка: * – $p < 0,05$, в порівнянні зі станом плода до лікування за точним методом Фішера.

Таблиця Е.10

Динаміка БФП плода вагітних з ГР, які отримували пропоноване лікування

Бали	До лікування	До лікування	Після лікування	Після лікування
	Абсолютне число	Відносне число, %	Абсолютне число	Відносне число, %
9	0	0	1	6,7
8	0	0	9	60,0*
7	0	0	5	33,3*
6	8	53,4	0	0*
5	5	33,3	0	0*
4	2	13,3	0	0*
Сума	15	100,0	15	100,0

Примітка: * $p < 0,05$, в порівнянні зі станом плода до лікування за точним методом Фішера.

Таблиця Е.11

Динаміка доплерівського моніторингу кровоплину в матковій артерії вагітних з ГР, які отримували традиційне та пропоноване лікування

Показники	До традиц. лікування	Після традиц. лікування	До пропонованого лікування	Після пропонованого лікування
СДС	2,37 \pm 0,04	1,95 \pm 0,04*	2,5 \pm 0,04	1,86 \pm 0,03*
ІР	1,21 \pm 0,02	0,84 \pm 0,02*	1,16 \pm 0,02	0,67 \pm 0,01*
ІІ	1,28 \pm 0,02	0,88 \pm 0,02	1,28 \pm 0,02	1,8 \pm 0,02*

Примітка: * – $p < 0,05$, в порівнянні зі станом плода до лікування за точним методом Фішера.

Таблиця Е.12

Динаміка доплерівського моніторингу кровоплину в пуповинній артерії плода вагітних з ГР, які отримували традиційне та пропоноване лікування

Показники	До традиц. лікування	Після традиц. лікування	До пропонованого лікування	Після пропонованого Лікування
СДС	3,56±0,03	3,32±0,02*	3,5±0,03	3,22±0,02
ІР	0,75±0,02	0,7±0,02	0,75±0,02	0,65±0,01*
ІІ	1,28±0,08	0,95±0,04*	1,24±0,07	0,88±0,03*

Примітка: * – $p < 0,05$, в порівнянні зі станом плода до лікування за точним методом Фішера

Таблиця Е.13

№ з/п	П.І.П	Бали за тестом Бека	Бали за тестом Спілберга		ІІ нмоль/л	Естрадіол нмоль/л	ГЦ мкмоль/л	Спон-танна ОМБ 356 нм	Метал-кагализована ОМБ 356 нм
			РТ	ОТ					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Вагітні з ГР, які отримували традиційну терапію									
1	Жолукевська Н. В.	16	44	46	520	35,5	4,56	3,95	2,23
2	Семчук О.І.	16	45	45	510	56,6	4,65	4,45	2,62
3	Голота А.С.	16	44	44	680	56,9	5,38	4,13	2,71
4	Горхолінська Т. В.	15	43	30	755	81,5	5,42	4,26	2,83
5	Шарандакова О.А.	15	41	30	745	71,2	5,80	3,65	2,84
6	Голубева Н.В.	14	43	35	721	74,1	5,95	3,78	3,01

Продовження табл. Е.13

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
7	Турчина О. К.	14	42	30	705	74,6	6,07	4,01	3,03
8	Гордійчук О. К.	14	42	32	624	63,3	6,11	3,42	3,03
9	Конопляста О.О.	14	42	32	701	61,3	7,0	4,21	3,12
10	Гніденко О.О.	14	43	35	700	74,2	7,2	3,78	3,28
11	Дищук О. А.	13	39	31	679	75,7	7,29	3,89	3,29
12	Таранчук М.В.	13	43	25	678	48,7	7,80	4,19	3,45
13	Чендей О. Я.	13	38	25	661	53,5	8,1	4,04	3,68
14	Плахотнюк С.В.	13	39	28	545	65,5	8,15	3,31	3,71
15	Чернишенко Т.В.	13	42	29	642	65,5	8,3	3,81	3,73
16	Мачок Т. В.	13	40	32	640	48,7	8,5	3,49	3,74
17	Олійник Л.В.	13	42	32	580	46,0	8,9	3,99	4,00
18	Андросюк Л.В.	12	40	33	606	44,0	9,0	3,32	4,17
19	Охримчук Н. А.	12	41	33	710	42,2	9,6	3,03	4,38
20	Карасевич М.В.	12	41	33	680	78,6	9,64	3,60	4,51
21	Огороднічук В. Д.	12	39	34	567	65,5	10,2	3,23	4,65
22	Дубчак Т. В.	12	40	34	720	77,2	10,5	2,80	4,84
23	Чуба Н.О.	11	38	36	547	67,3	10,7	3,67	4,97
24	Суткевич Л.А.	11	38	36	620	70,8	10,7	3,03	5,09
25	Куліш О. М.	11	39	37	610	77,9	10,8	2,80	5,34
26	Ковальчук Н.В.	11	37	38	503	77,7	10,8	3,36	5,44
27	Маліцька Я.В.	10	39	39	501	58,8	11,2	2,82	5,49
28	Влага О. С.	10	35	40	484	41,8	11,7	3,10	5,54
29	Жолукевська Н. В.	10	38	41	625	62,8	11,7	2,48	5,86
30	Семчук О.І.	10	38	39	472	49,6	11,8	2,38	6,05
31	Мороз М. Р.	9	39	35	453	58,9	11,8	3,34	6,17
32	Гончарук А.І.	9	36	27	439	44,6	12,4	3,10	6,20
33	Рацул Т. С.	9	37	34	429	52,4	12,5	2,95	6,24
34	Нагул Н. В.	9	35	28	428	54,1	12,5	2,68	6,38
35	Голота А. С.	9	35	28	580	46,0	12,5	2,19	6,48
36	Дегтяр Н. А.	8	38	23	426	34,9	12,7	3,05	6,61
37	Балик З. І.	8	36	25	610	37,0	13,6	2,47	6,63

Продовження табл. Е.13

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
38	Мединська О. А.	8	34	26	520	50,1	13,8	2,31	6,78
39	Костецька І.В.	8	37	28	530	33,8	14,2	2,52	6,94
40	Зарицька А.І.	8	34	30	384	35,6	14,3	1,93	7,01
41	Крокус Ю.М.	7	36	30	382	39,7	14,4	2,67	7,23
42	Кащук Н.П.	7	35	27	369	35,6	14,4	2,05	7,30
43	Кошуба Ю.М.	7	34	27	350	25,8	14,5	2,18	7,44
44	Руденчук Н.П.	7	34	25	336	37,2	15,1	2,59	7,59
45	Коваль С.М.	7	35	22	323	24,7	15,2	1,78	7,61
46	Ковальчук Н.В.	6	32	19	322	32,7	15,9	2,06	8,15
47	Маліцька Я.В.	6	35	20	420	25,8	16,2	2,27	8,37
48	Бабич В.Г.	6	32	23	289	21,0	16,6	1,93	8,49
49	Зарицька А.І.	5	34	22	267	26,6	16,7	1,74	8,52
50	Крокус Ю.М.	5	33	23	320	21,3	17,2	2,39	8,73
51	Кащук Н.П.	5	32	25	240	22,8	17,8	1,75	8,78
52	Кошуба Ю.М.	5	33	19	237	28,8	17,9	1,59	9,11
53	Руденчук Н.П.	4	33	23	208	28,7	18,2	2,03	9,20
Вагітні з ГР, які отримували пропоновану терапію									
1	Насушна Т. П.	5	30	29	758	72,5	2,5	1,29	2,60
2	Голодецька І.В.	4	30	29	794	72,9	3,05	1,33	2,65
3	Вивдюк Л. В.	10	35	33	837	60,4	3,17	1,58	2,88
4	Влага О.С.	11	37	32	700	68,4	3,3	1,66	2,96
5	Нагул Н.В.	9	33	27	705	67,3	4,22	1,70	3,07
6	Балик З.І.	11	36	30	638	58,7	4,3	1,75	3,10
7	Костецька І.В.	11	32	26	797	66,4	4,49	1,87	3,15
8	Маліцька Я.В.	10	36	27	763	66,7	4,51	1,89	3,26
9	Голодецька І.В.	7	34	31	773	66,9	5,5	1,92	3,55
10	Вивдюк Л.В.	9	30	28	575	57,0	5,56	1,96	3,71
11	Андросюк Л.В.	10	34	24	720	68,5	5,59	1,99	3,76
12	Таранчук М.В.	8	32	30	653	62,1	5,71	2,07	3,85
13	Плахотнюк С.В.	7	29	30	657	57,1	5,78	2,09	4,14
14	Гераскевич Г.Б.	8	33	25	572	53,4	6,07	2,21	4,15

Продовження табл. Е.13

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
15	Гніденко О.О.	7	34	28	662	58,2	6,2	2,23	4,19
16	Михальчук Я.А.	7	32	29	587	63,3	7,11	2,42	4,22
17	Шарандакова О.А.	5	29	26	525	51,0	7,2	2,45	4,31
18	Куліш О.М.	5	33	23	674	48,3	7,2	2,57	4,33
19	Дубчак Т.В.	5	32	21	593	61,0	7,30	2,58	4,34
20	Огороднічук В.Д.	9	28	22	668	55,0	7,8	2,71	4,38
21	Карасевич М.В.	8	31	27	472	58,5	8,0	2,78	4,62
22	Гераскевич Г.Б.	2,96	28	23	617	52,0	8,3	2,84	4,82
23	Звіринська О.Б.	2,90	30	20	441	49,0	8,4	2,86	5,01
24	Миронюк Н.О.	2,88	30	20	540	52,0	8,8	2,94	5,06
25	Куба Н.М.	3,49	28	18	506	48,0	8,9	2,99	5,06
26	Михальчук Я.А.	3,65	31	24	552	41,8	8,9	3,03	5,16
27	Сорочинська М. Ю.	3,69	27	20	469	40,3	9,0	3,10	5,48
28	Горхолінська Т. В.	3,84	25	21	399	52,0	9,0	3,10	5,52
29	Голота А. С.	3,92	26	24	377	41,8	9,6	3,23	5,62
30	Почерняєва Н.А.	4,03	29	22	354	43,6	10,18	3,24	5,66
31	Маковійчук І.І.	4,14	26	16	419	41,2	10,2	3,35	5,67
32	Смеречинська А.В.	4,17	25	20	342	36,8	10,4	3,37	5,70
33	Бунич О.П.	4,25	24	21	321	37,7	10,9	3,46	5,89
34	Ковальчук Н.В.	5	25	16	451	37,8	11,1	3,66	5,93
35	Маліцька Я.В.	12	24	15	423	46,1	11,20	3,69	6,00
36	Бабич В.Г.	12	25	16	399	42,6	11,98	3,88	6,03

Таблиця Е.14

Списки вагітних та результати їх обстежень

№ з/п	ППП	Бали за тестом Бека	Бали за тестом Спілберга		Прогестерон нмоль/л	Естрадіол нмоль/л	Гомоцистеїн мкмоль/л
			РТ	ОТ			
1	2	3	4	5	6	7	8
Здорові вагітні							
1.	Зозуля В.М.	7	29	22	874	71,3	5,72

Продовження табл. Е.14

1	2	3	4	5	6	7	8
2.	Мельник Н.О.	6	30	23	927	72,4	5,96
3.	Турчак З.Т.	7	29	23	793	80,8	6,07
4.	Герлій І.Ю.	6	27	21	893	87,7	5,60
5.	Кривешко Л.В.	6	31	21	860	60,5	5,66
6.	Тюлепіна О.Д.	6	29	21	828	78,6	5,98
7.	Лавренюк О. В.	7	28	23	671	64,7	5,98
8.	Постоєнко В. В.	7	29	21	678	56,2	5,27
9.	Сауляк І. В.	6	30	22	729	81,0	5,54
10.	Бровченко Н.О.	6	29	22	793	78,5	4,97
11.	Прушинська І.В.	5	29	21	622	75,6	5,17
12.	Цимбалюк О.А.	6	27	21	768	59,6	5,55
13.	Слободянюк К.О.	5	28	20	516	67,4	5,20
14.	Городник Н.О.	6	27	19	706	54,4	4,77
15.	Буданевич Л.В.	4	27	21	520	66,9	5,61
16.	Кравчук Д. М.	5	25	19	624	52,1	5,41
17.	Дідик І.В.	5	25	19	631	55,5	4,94
18.	Киричук В.Ф.	5	27	18	446	62,4	4,50
19.	Нетребська Ю.С.	5	25	20	524	40,9	5,11
20.	Буріченко М.О.	5	26	18	447	49,0	4,31
21.	Васюк Ю.М.	4	24	20	448	41,6	4,40
22.	Гончарова В.В.	4	26	18	364	42,0	4,87
23.	Бернова О.П.	5	24	17	339	56,7	5,03
24.	Дзвонко І.А.	5	23	17	315	48,9	4,61
25.	Зінченко О.В.	4	26	19	452	29,0	3,99
26.	Горкушова А.В.	4	25	17	511	50,5	4,34
27.	Пліхта С.М.	3	24	16	471	43,7	4,03
28.	Семчук-Мусіюк О.В.	3	22	19	260	28,3	4,12
29.	Лемець І.П.	4	23	17	410	24,6	4,24
30.	Кріль І.В.	4	23	17	460	26,2	4,26
М		5,15	26,6	19,8	596	56,9	5,04
М		0,20	0,44	0,36	34,6	3,19	0,12

Продовження табл. Е.14

1	2	3	4	5	6	7	8
Вагітні з ГХ І ст.							
1.	Горхолінська Т. В.	7	36	31	701	78,3	6,76
2.	Шарандакова О.А.	8	37	32	757	60,2	7,10
3.	Насушна Т. П.	8	37	32	720	79,9	7,22
4.	Голодецька І.В.	9	37	32	781	64,6	7,39
5.	Вивдюк Л. В.	9	38	32	525	66,4	7,55
6.	Голубева Н.В.	9	38	33	655	71,5	7,67
7.	Турчина О. К.	10	39	33	542	61,1	7,99
8.	Гордійчук О. К.	10	40	34	589	52,5	8,15
9.	Конопляста О.О.	10	40	34	686	55,4	8,16
10.	Гніденко О.О.	10	40	34	628	71,5	8,23
11.	Дищук О. А.	11	40	34	632	67,8	8,30
12.	Таранчук М.В.	12	41	38	532	39,2	8,33
13.	Чендей О. Я.	15	41	35	658	46,5	8,34
14.	Плахотнюк С.В.	14	41	36	389	32,2	8,45
15.	Чернищенко Т.В.	14	41	37	527	59,4	8,95
16.	Мачок Т. В.	13	41	37	563	39,9	9,08
17.	Оліник Л.В.	13	41	37	439	32,5	9,10
18.	Андросюк Л.В.	13	42	37	577	28,5	9,10
19.	Гераскевич Г.Б.	12	42	38	403	50,4	9,19
20.	Звіринська О.Б	12	43	38	322	39,4	9,34
21.	Миронюк Н.О.	12	43	38	285	43,6	9,60
22.	Куба Н.М.	12	43	35	374	36,5	9,69
23.	Михальчук Я.А.	15	44	35	403	20,9	9,96
24.	Сорочинська М. Ю.	16	44	35	256	23,3	10,00
25.	Горхолінська Т. В.	16	44	38	438	32,6	10,19
26.	Голота А. С.	16	45	39	403	42,5	10,32
27.	Почерняєва Н.А	16	45	39	201	26,4	10,33
28.	Маковійчук І.І.	16	45	40	302	37,3	10,76
29.	Смеречинська А.В.	17	46	40	368	28,5	10,84
30.	Буніч О.П.	18	46	40	252	15,0	10,91

Продовження табл. Е.14

1	2	3	4	5	6	7	8
М		12,4	41,4	35,8	497	46,8	8,90
М		0,55	0,52	0,50	30,0	3,29	0,22
Вагітні з легкою ПЕ.							
1.	Охримчук Н. А.	12	41	35	690	59,8	9,0
2.	Карасевич М.В.	12	42	37	652	70,5	7,9
3.	Огороднічук В. Д.	12	42	37	590	58,4	12,0
4.	Дубчак Т. В.	12	43	38	690	64,7	11,2
5.	Чуба Н.О.	13	43	38	516	60,3	10,5
6.	Суткевич Л.А.	13	43	38	598	65,3	10,2
7.	Куліш О. М.	14	43	38	563	61,4	10,3
8.	Ковальчук Н.В.	14	43	39	497	62,8	13,2
9.	Маліцька Я.В.	14	44	39	617	46,3	13,6
10.	Влага О. С.	14	44	39	410	40,6	12,1
11.	Жолукевська Н. В.	14	44	39	612	57,4	11,5
12.	Семчук О.І.	14	45	41	544	38,1	10,2
13.	Мороз М. Р.	14	45	41	405	49,5	14,6
14.	Гончарук А.І.	17	45	41	456	33,4	14,7
15.	Рацул Т. С.	17	46	41	405	38,4	13,4
16.	Нагул Н. В.	17	46	42	351	39,6	12,5
17.	Голота А. С.	16	46	42	513	46,2	12,0
18.	Дегтяр Н. А.	16	46	43	295	38,4	12,5
19.	Балик З. І.	16	46	43	521	30,3	15,1
20.	Мединська О. А.	16	47	43	437	42,8	15,3
21.	Костецька І.В.	16	47	43	467	25,2	15,9
22.	Ковальчук Н.В.	15	47	44	274	35,7	18,0
23.	Маліцька Я.В.	15	48	44	300	44,0	17,7
24.	Бабиц В.Г.	15	48	44	327	39,5	18,5
25.	Зарицька А.І.	17	48	45	200	26,6	17,6
26.	Крокус Ю.М.	17	49	45	396	17,4	19,4
27.	Кашук Н.П.	17	49	46	308	17,6	20,2
28.	Кошуба Ю.М.	18	49	46	200	14,5	17,2

Продовження табл. Е.14

1	2	3	4	5	6	7	8
29.	Руденчук Н.П.	18	50	47	154	20,7	17,4
30.	Коваль С.М.	18	50	47	209	20,8	20,0
М		15,1	45,7	41,6	440	42,2	14,1
М		0,34	0,47	0,61	28,1	2,96	0,63
Вагітні з ВПЕ							
1.	Влага О.С.	13	50	46	590	62,3	13,7
2.	Гончарук А.І.	14	50	47	612	60,7	13,9
3.	Нагул Н.В.	14	51	48	478	58,9	14,3
4.	Голота А.С.	15	51	48	604	47,6	14,4
5.	Балик З.І.	15	52	49	550	49,2	15,1
6.	Костецька І.В.	16	53	49	592	45,2	15,3
7.	Маліцька Я.В.	16	53	49	511	56,6	15,3
8.	Голодецька І.В.	16	53	49	485	50,3	15,6
9.	Вивдюк Л.В.	17	53	49	429	38,9	16,1
10.	Андросюк Л.В.	17	53	50	514	44,5	16,3
11.	Таранчук М.В.	17	53	50	378	52,5	16,4
12.	Плахотнюк С.В.	18	54	50	443	48,0	16,5
13.	Гераскевич Г.Б.	18	54	50	462	39,9	16,5
14.	Гніденко О.О.	18	54	51	392	48,0	16,6
15.	Михальчук Я.А.	23	55	52	409	36,6	16,6
16.	Шарандакова О.А.	23	56	53	359	43,3	16,7
17.	Куліш О.М.	22	56	54	328	32,4	16,7
18.	Дубчак Т.В.	22	57	55	346	44,3	17,4
19.	Огороднічук В.Д.	21	57	55	274	31,2	17,5
20.	Карасевич М.В.	20	57	55	278	27,6	17,5
21.	Жолукевська Н. В.	20	58	55	416	28,2	17,6
22.	Семчук О.І.	20	58	56	420	34,4	17,6
23.	Ковальчук Н.В.	19	59	60	284	24,0	18,2
24.	Маліцька Я.В.	19	59	60	393	18,6	18,7
25.	Бабич В.Г.	19	59	63	225	14,4	18,8
26.	Зарицька А.І.	24	59	56	205	21,4	18,9

Продовження табл. Е.14

1	2	3	4	5	6	7	8
27.	Крокус Ю.М.	24	60	63	310	20,5	19,1
28.	Кащук Н.П.	25	60	57	230	18,5	19,4
29.	Кошуба Ю.М.	25	60	58	176	19,6	20,0
30.	Руденчук Н.П.	26	61	68	158	14,5	20,4
М		19,2	55,6	53,5	395	37,7	16,9
М		0,67	0,61	0,99	23,9	2,65	0,32

Таблиця Е.15

Шкала Фішера

Параметри КТГ	0 балів	1 бал	2 бали
Базальний ритм уд/хв	>180 або <100	100-119 або 161-180	120-160
Варіабельність: амплітуда уд/хв	<3	3-5	6-25
Варіабельність: частота за 1 хв	<3	3-5	>6
Акцелерації за 30 хв	0	Періодичні 1-4	5 і більш спорадичних
Децелерації за 30 хв	Dір 2, важкі і атипові Dір 3	Легкі і середні за ступенем важкості Dір 3	Dір 0 I Dір 1

Таблиця Е.16

Показники перинатальної захворюваності 4 групи вагітних з ГХ I ст.

№ п.п.	ДП	ПД	СЗРП	Асфіксія новонароджених
1 (n=30)	11(36,66%) \pm 8,7*	3(9,99%) \pm 5,56*	1(3,33%) \pm 3,33*	5(16,66%) \pm 6,8*
1 підгрупа (n=15)	4(26,66%) \pm 11,81*	1(6,24%) \pm 6,46*	0(2,08%) \pm 2,65*	2(9,8%) \pm 7,94*
2 підгрупа (n=15)	7(46,66%) \pm 13,33*	2(10,3%) \pm 8,12*	1(3,43%) \pm 4,86*	3(16,85%) \pm 10*

Примітка: $p < 0,05$ 1 підгрупа – запропоноване лікування, 2 підгрупа – традиційне.

Додаток Ж

Таблиця Ж.1

Дескриптивна характеристика трансформованих предикторів

Предиктори	Середні	Мінімальні	Максимальні	Сигма	Коеф. асиметрії	Коеф. ексцесу
Вік	27,55	16,00	42,00	6,10	0,585722	-0,63319
ПГ	-66,77	-362,00	265,00	163,00	0,089591	-0,86650
Естрадіол	6,3944	-10,200	37,4000	11,2707	0,915096	-0,15023
ГЦ	7,2530	0,600	14,3300	4,0807	0,070373	-1,37895
СОМБ356	0,1158	0,000	1,2100	0,2741	2,543380	5,67355
СОМБ370	0,5988	-0,060	3,1800	0,8258	1,257126	0,69192
СОМБ430	0,0989	-0,230	1,0800	0,2433	2,378693	5,50116
СОМБ530	0,0775	0,000	0,8290	0,1426	2,465194	8,10356
МОМБ356	0,5580	-1,830	7,3600	1,4686	2,394759	6,44896
МОМБ370	0,1416	-2,580	4,4900	1,2403	0,864893	2,27237
МОМБ430	0,2924	-0,700	2,3300	0,5531	1,422442	1,79320
МОМБ530	0,0826	-0,690	1,5700	0,3719	1,268972	2,97636

Таблиця Ж.2

Матриця парних коефіцієнтів кореляції Пірсона, r між вимірами (обсяг вибірки 90, нульова гіпотеза $r=0$)

Предиктори	Вік	ПГ	Естрадіол	ГЦ	СОМБ356	СОМБ370	СОМБ430	СОМБ530	МОМБ356	МОМБ370	МОМБ430	МОМБ530
Вік	1,00	-0,16	-0,22	-0,01	0,03	0,07	-0,01	0,12	0,03	0,13	0,19	0,14
ПГ	-0,16	1,00	0,71	-0,60	-0,45	-0,22	-0,52	-0,60	-0,36	-0,63	-0,61	-0,59
Естрадіол	-0,22	0,71	1,00	-0,59	-0,35	-0,23	-0,44	-0,51	-0,37	-0,66	-0,52	-0,47
ГЦ	-0,01	-0,60	-0,59	1,00	0,48	0,12	0,53	0,51	0,43	0,37	0,48	0,47
СОМБ356	0,03	-0,45	-0,35	0,48	1,00	0,74	0,86	0,73	0,72	0,63	0,63	0,45
СОМБ370	0,07	-0,22	-0,23	0,12	0,74	1,00	0,63	0,44	0,59	0,55	0,36	0,18
СОМБ430	-0,01	-0,52	-0,44	0,53	0,86	0,63	1,00	0,79	0,69	0,73	0,76	0,59
СОМБ530	0,12	-0,60	-0,51	0,51	0,73	0,44	0,79	1,00	0,59	0,72	0,85	0,65
МОМБ356	0,03	-0,36	-0,37	0,43	0,72	0,59	0,69	0,59	1,00	0,53	0,45	0,29
МОМБ370	0,13	-0,63	-0,66	0,37	0,63	0,55	0,73	0,72	0,53	1,00	0,70	0,51
МОМБ430	0,19	-0,61	-0,52	0,48	0,63	0,36	0,76	0,85	0,45	0,70	1,00	0,68
МОМБ530	0,14	-0,59	-0,47	0,47	0,45	0,18	0,59	0,65	0,29	0,51	0,68	1,00

Таблиця Ж.3

Загальна оцінка адекватності логістичної моделі регресії предикторів виникнення ДП

Параметри	Оцінки
R-квадрат	0,537 (0,442)
DIC	135,2 (139,5)
Ступені свободи	14,6 (13,9)
Значення χ^2 -квадрату	120,6 (111,2)
p-рівень достовірності	<0,0001
-2 Log L, Dhat	106,0

Примітка. В дужках наведені дані за виключення рівня ГЦу.

Таблиця Ж.4

Аналіз суттєвості впливу предикторів на ризик ДП за центилями апостеріорних розподілів оцінок регресійних коефіцієнтів логістичної моделі

Виміри	Центиль 2.5%	Медіана	Центиль 97.5%
Константа	-1,45	1,317	4,462
Вік	-0,01834	0,01359	0,09375
Повторні пологи	0,01608	0,8452	1,912
Естрадіол*	-0,1574	-0,074	-0,008553
ГЦ*	0,0005	0,1941	0,3803
МОМБ356*	-0,2975	0,222	0,3942
МОМБ370*	-1,387	-0,3394	0,0654
МОМБ430*	-3,329	-1,23	0,0908
МОМБ530*	-4,218	-1,651	-0,5893
АГ у батьків	-0,221	0,5565	0,6189
ПГ*	-0,003418	0,001222	0,006621
СОМБ356*	-4,42	0,5868	5,139
СОМБ370*	-0,555	-0,396	0,2507
СОМБ430*	0,6419	6,499	13,22
СОМБ530*	1,234	3,301	9,21

Примітка. * – показує відхилення від крайніх меж норм показників

Таблиця Ж.5

Аналіз відношень частот присутності експозицій (предикторів) за наявності/відсутності ДП (ВШ) у вагітних за результатами логістичної моделі

Предиктори	ВШ	Нижня границя 95% довірчого інтервалу.	Верхня границя 95% довірчого інтервалу.
Вік	1,014	0,981	1,160
Повторні пологи	2,328	1,010	3,048
Естрадіол*	0,929	0,825	0,981
ГЦ*	1,214	1,019	1,490
АГ у батьків	1,745	0,811	2,211
ПГ*	1,001	0,802	1,329

Примітка. * –

Таблиця. Ж.6

Приклад розрахунку індивідуального ризику ГХС за індивідуальними значеннями предикторів нетримання співвідношення шансів (СШ)

Предиктори	Регресійні коефіцієнти (b _i)	Значення предикторів (X _i)	Добуток (b _i * X _i)
1	2	3	4
Константа	1,317	1	1,3170
Вік	0,01359	25	0,3398
Повторні пологи	0,8452	1	0,8452
Естрадіол*	-0,074	6	-0,4440
ГЦ*	0,1941	10	1,9410
МОМБ356*	0,222	0,6	0,1332
МОМБ370*	-0,3394	0,2	-0,0679
МОМБ430*	-1,23	0,3	-0,3690
МОМБ530*	-1,651	0,1	-0,1651
АГ у батьків	0,5565	1	0,5565
ПГ*	0,001222	-10	-0,0122

Продовж. табл. Ж.6

1	2	3	4
СОМБ356*	0,5868	0,1	0,0587
СОМБ370*	-0,396	0,6	-0,2376
СОМБ430*	6,499	0,1	0,6499
СОМБ530*	3,301	0,08	0,2641
ЛПМ= $\sum (b_i * X_i)$			4,8095

Таблиця Ж.7

Оцінки зв'язку між спостереженими та прогнозованими за моделлю ризиками

Оцінки	Значення
Відсоток конкордантних пар	82,2%
Відсоток дискордантних пар	17,8%
Відсоток пов'язаних пар	0,4%
Коефіцієнт Сомера	0,711

Таблиця Ж.8

Результати класифікації одиниць спостережень з відповідними значеннями чутливості та специфічності у розрізі порогових рівнів ризику

Поріг	Чутливість	Специфічність
1	2	3
0,05	0.9767	0.06383
0,10	0.9767	0.1277
0,15	0.9535	0.2128
0,20	0.907	0.2766
0,25	0.8837	0.3404
0,30	0.8372	0.4043
0,35	0.7907	0.4681
0,40	0.7209	0.5319

Продовж. табл. Ж.8

1	2	3
0,45	0.6744	0.5957
0,50	0.6047	0.6596
0,55	0.5349	0.7234
0,60	0.4884	0.766
0,65	0.4186	0.8085
0,70	0.3721	0.8723
0,75	0.3023	0.9149
0,80	0.2558	0.9362
0,85	0.186	0.9574
0,90	0.1163	0.9787
0,95	0.06977	1.0