**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ′Я УКРАЇНИ**

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ імені П.Л. ШУПИКА**

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ′Я УКРАЇНИ**

**ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Кваліфікаційна наукова

праця на правах рукопису

**Говсєєв Дмитро Олександрович**

УДК 618.3/.7-039.35-06:[616.8-009.24-036.4:616.36-008.6:616.155.194]-07-084-037

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**Повторна акушерська і перинатальна патологія (прееклампсія, плацентарна дисфункція і гестаційна анемія): діагностика, профілактика та прогнозування**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Д.О. Говсєєв

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий консультант – **Вдовиченко Юрій Петрович**, чл.-кор. НАМН України доктор медичних наук, професор

Київ – 2020

АНОТАЦІЯ

Говсєєв Д.О. Повторна акушерська і перинатальна патологія (прееклампсія, плацентарна дисфункція і гестаційна анемія): діагностика, профілактика та прогнозування. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія. – Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України. – Київ, 2020.

Дисертаційна робота присвячена зниженню частоти перинатальної патології при повторних гестаційних ускладненнях (прееклампсія, плацентарна дисфункція та гестаційна анемія) на основі удосконалення і впровадження алгоритму діагностичних, лікувально-профілактичних і прогностичних заходів. Для вирішення поставленої мети були визначені наступні завдання: встановити частоту та структуру повторної гестаційної патології (прееклампсія, плацентарна дисфункція та гестаційна анемія); вивчити вплив повторної прееклампсії на клінічний перебіг вагітності та пологів, а також на перинатальні наслідки; з'ясувати основні зміни системного гемостазу у жінок із повторною прееклампсією; оцінити ефективність удосконаленого алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із повторною прееклампсією; представити вплив повторної плацентарної дисфункції на акушерські на перинатальні наслідки розродження; провести оцінку функціонального стану фето-плацентарного комплексу у жінок із повторною плацентарною дисфункцією; встановити ефективність удосконаленого алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів в жінок із повторною плацентарною дисфункцією; показати вплив повторної гестаційної анемії на клінічний перебіг вагітності, пологів та перинатальні наслідки розродження; з'ясувати основні зміни феритинового статусу у жінок із повторною гестаційною анемією; оцінити ефективність удосконаленого алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із повторною гестаційною анемією; представити сумарний вплив повторної гестаційної патології на акушерські та перинатальні наслідки розродження; впровадити та оцінити сумарну ефективність удосконаленого алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із повторною гестаційною патологією; розробити та впровадити алгоритм прогнозування перинатальної патології у жінок із повторними гестаційними ускладненнями. Установлено патогенетичні ланки розвитку повторної гестаційної патології, які полягають у наступому: при повторній прееклампсії у достовірних змінах у І та ІІ триместрах вагітності показників системного гемостазу: підвищення СТ (coagulation time, час згортання) та CFT (clot formation time, час утворення згустку) при одночасному зниженні α (кут альфа) та LI 30 (lysis index / clot lysis - індекс лізису через 30 хв), а у ІІІ триместрі додатково відбувається достовірне зниження MCF/MA (maximum clot firmness / maximum amplitude, максимальна щільність згустку), що свідчить про розвиток субкомпенсованої гіперкоагуляціїї, яка потребує відповідної медикаментозної корекції. При повторній плацентарній дисфункції - з 20 тижнів вагітності має місце достовірне підвищення систоло-діастолічного відношення у артерії пуповини; зниження вмісту плацентарного лактогену та плацентарного фактору зросту при одночасному підвищенні альфа-фетопротеїну, а після 28 тижнів гестації відбувається підсилення кровотоку у артерії пуповини та матковій артерії: зростають систоло-діастолічне відношення та індекс резистентності, а також відбувається подальше підвищення альфа-фетопротеїну та зниження плацентарного фактору зросту, що свідчить про субкомпенсовані зміни функціонального стану фетоплацентарного комплексу. При повторній гестаційній анемії – відбувається зниження у ІІ триместрі вагітності вмісту ферритину та заліза при одночасному збільшенні рівня трансферрину, що зберігається до розродження. Це вказує на розвиток субкомпенсованого залізодефіцитного стану. Представлено взаємозв’язок між термінами та ступенем тяжкості перших та повторних гестаційних ускладнень, які свідчать, що повторна прееклампсія, повторна плацентарна дисфункція та повторна гестаційна анемія розвиваються на 2-3 тижні раніше, а середній та тяжкі ступені виникають при повторних ускладненнях частіше на 21,2% та 12,3%. Отримані результати дозволили науково обгрунтувати необхідність удосконалення алгоритму діагностичних, лікувально-профілактичних та прогностичних заходів у жінок із повторною гестаційною патологією. Встановлено порівняльні аспекти клініко-анамнестичних даних, структури, термінів розвитку та причин виникнення гестаційних ускладнень у жінок із повторною гестаційною патологією. Доведено, що клінічний перебіг гестації у жінок із повторною прееклампсією частіше ускладнюється ранніми передчасними пологами у 26 тижнів (3,3±0,3%); передчасними пологами у 28-35 тижнів (26,7±2,3%); високим рівнем важкого (12,9±1,2%) та середнього ступеня тяжкості (45,2±4,1%); кесаревих розтинів (56,7±2,3%); сумарної перинатальної патології (33,3±3,3%) та плодових втрат (33,3±0,3%о). У вагітних із ПД в анамнезі - мимовільним перериванням вагітності у І триместрі (3,7±0,3%); ранніми передчасними пологами у 24 тижні (3,0±0,4%); затримкою росту плода (40,0±4,0%); передчасними пологами у 28-34 тижні (24,0±2,4%); порушеннями матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровотоку ІІ (33,3±3,3%) та ІІІ ст. (14,7±1,5%); високим рівнем дистресу плода (45,2±4,1%); кесаревих розтинів (53,8±5,2%); сумарної перинатальної патології (30,7±3,1%) та плодових втрат (38,0±3,8%о). При повторній гестаційній анемії - мимовільним перериванням у І триместрі (2,8±0,3%); ранніми передчасними пологами у 24 тиж. (2,8±0,3%); дистресом плода (19,4±1,9%); передчасними пологами у 28-34 тижні (19,4±1,9%); високим рівнем кесаревих розтинів (28,9±2,9%); сумарної принатальної патології (24,5±2,7%) та плодових втрат (28,9±2,9%о). Показано, що найбільш інформативними показниками для ранньої діагностики та прогнозування перинатальних ускладнень у жінок із повторною гестаційною патологією є: при повторній прееклампсії – СТ; CFT; кут альфа (α); MCF / МА; А; LI30 та ML; при повторній плацентарній дисфункції – плацентарний лактоген; альфафетопротеїн та плацентарний фактор зростання; при повторній гестаційній анемії – ферритин; сироваткове залізо та трансферрин. Удосконалений і впроваджений алгоритм діагностичних, лікувально-профілактичних та прогностичних заходів, направлених на поліпшення акушерських та перинатальних результатів розродження у жінок із повторною гестаційною патологією на основі прегравідарної підготовки покрокового та поетапного комплексного підходу до ведення пацієнток, починаючи з етапу жіночої консультації і закінчуючи акушерським стаціонаром.

Використання удосконаленого алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із повторною прееклампсією дозволить попередити самовільне переривання вагітності та плодових втрат, а також знизити частоту клініко-лабораторних проявів: набряків – на 41,7±4,1%; гіпертензії - на 41,0±4,0%; протеїнурії - на 34,2±3,2%; передчасних пологів - на 17,0±1,1%; прееклампсії важкого - на 9,6±0,9% та середнього ступеня тяжкості - на 16,2±1,4%; кесаревих розтинів - на 30,9±3,0% та сумарної перинатальної патології – на 17,2±1,7%. У жінок із плацентарною дисфункцією в анамнезі вдалось попередити мимовільне переривання вагітності у І триместрі, ранні передчасні пологи та плодові втрати, а також знизити частоту затримки росту плода (на 22,6±2,2%); передчасних пологів (на 15,3±1,3%); порушень матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровотоку ІІ (на 7,2±0,6%) та ІІІ ст. (на 10,4±1,0%); дистресу плода (на 14,4±1,4%); абдомінального розродження (на 27,7±2,6%) та сумарної перинатальної патології (на 17,6±1,7%). У жінок із повторною гестаційною анемією дозволяє попередити мимовільне переривання вагітності у І триместрі, ранні передчасні пологи та плодові втрати. Крім того, зменшується частота передчасних пологів (на 10,9±1,0%); дистресу плода (на 10,9±1,0%); кесаревих розтинів (на 9,2±0,9%) та сумарної перинатальної патології (на 16,4±1,6%). Упровадження удосконаленого алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із повторною гестаційною патологією дозволяє попередити мимовільне переривання вагітності у І триместрі; ранні передчасні пологи та плодові втрати, а також суттєво знизити частоту передчасних пологів (на 17,1±1,6%); кесаревих розтинів (на 31,1±3,1%) та сумарної перинатальної патології (на 15,8±1,5%).

Отримані дані є результатом самостійної роботи дисертанта. Автором самостійно проаналізовано наукову літературу та патентну інформацію з проблеми повторної акушерської та перинатальної патології. Розроблено спеціальні програми спостережень, до яких відноситься карта з детальним визначенням основних клінічних особливостей перебігу вагітності, пологів і стану новонароджених. Проведено ретроспективне обстеження 21.388 пацієнток за трьома основними напрямами повторної патології: повторна прееклампсія – 63 особи; повторна плацентарна дисфункція – 50 осіб; повторна гестаційна анемія – 191 особа. Комплексне клінічно-лабораторне і функціональне обстеження 301 жінки із повторною гестаційною патологією, з яких 130 були проведені за загальноприйнятою методикою, а 171 – за удосконаленим алгоритмом прогностичних та лікувально-профілактичних заходів. Дослідження включали інструментальні, функціональні, лабораторні, мікробіологічні і статистичні методи. Особисто дисертантом проведено статистичний аналіз результатів дослідження, написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки та практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження в медичну практику та відображено в опублікованих роботах. Основні положення роботи доповідалися та обговорювалися на науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Здоров´я матері, плода та новонародженого в Україні» 21 жовтня 2015 року, м Київ; на науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» 20 квітня 2016 року, м. Київ; на науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» 20 жовтня 2016 року, м. Київ; на науково-практичному семінарі із міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» 25 травня 2017 року, м. Київ; на науково-практичному семінару з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» 14 вересня 2017 року, м. Київ; на науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» жовтня 2017 року, м. Київ; на науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» 20 березня 2018 року, Київ-Тернопіль-Хмельницький; на науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» 7 червня 2018 року, Київ-Дніпро-Запоріжжя-Кривий Ріг; на науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» 30 жовтня 2018 року, Київ-Дніпро-Запоріжжя-Кривий Ріг; на науково-практичному семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» 21 травня 2019 року, Київ-Черкаси-Кропивницький-Чернігів; на науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» 12 вересня 2019 року, Київ-Одеса-Миколаїв-Херсон; на науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» 20 лютого 2020 року, Київ-Дніпро-Кривий Ріг-Запоріжжя. Дисертаційну роботу апробовано на спільному засіданні кафедр Інституту репродуктивної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України (2020 р.). Результати дослідження використовуються в практичній роботі клінічного пологового будинку м. Києва № 5; у навчальному процесі на кафедрах акушерства та гінекології Національної медичної академії| післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України та Національного медичного університету імені академіка О.О. Богомольця МОЗ України. За темою дисертації опубліковано 37 робіт, з яких - 25 статті у наукових провідних фахових журналах часописах та збірниках, 12 тез на науково-практичних конференціях, симпозіумах та семінарах.

Ключові слова: прееклампсія; плацентарна дисфункція, гестаційна анемія, повторна патологія, діагностика, профілактика, прогнозування.

ANNOTATION

Govseev D.O. Repeated obstetric and perinatal pathology (preeclampsia, placenta disfunction and gestational anaemia): diagnostics, prophylaxis and prognostication. – Manuscript.

The dissertation for obtaining the scientific degree of the doctor of medical sciences in the specialty 14.01.01 – obstetrics and gynecology. – P.L. Shupik National medical academy of postgraduate education of Ministry of Health of Ukraine. - Kiyv, 2020.

Dissertation work is devoted decline frequencies of perinatal pathology at the repeated gestational complications (preeclampsia, placenta disfunction and gestational anaemia) on the basis of improvement and introduction of algorithm of diagnostic, treatment-and-prophylactic and prognostic measures. For the decision of the put purpose the followings tasks were certain: to set frequency and structure of the repeated gestational pathology (preeclampsia, placenta disfunction and gestational anaemia); to rotin influence of repeated preeclampsia on the clinical flow of pregnancy and births, and also on perinatal consequences; to find out basic changes system to gemostasis for women with repeated preeclampsia; to estimate efficiency f the algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures improved by us for women with repeated preeclampsia; to present influence of the repeated placenta disfunction on obstetric on perinatal consequences deliveries; to conduct the estimation of the functional state of fetoplacental complex for women with the repeated placenta disfunction; to set efficiency of the algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures improved by us for women with the repeated placenta disfunction; to rotin influence of the repeated gestational anaemia on the clinical flow of pregnancy, births and perinatal consequences of delivery; to find out the basic changes of ferritic status for women with the repeated gestational anaemia; to estimate efficiency of the algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures improved by us for women with the repeated gestational anaemia; to present total influence of the repeated gestational pathology on the obstetric and perinatal consequences of delivery. To inculcate and estimate total efficiency of the algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures improved by us for women with the repeated gestational pathology; to develop and inculcate the algorithm of prognostication of perinatal pathology for women with the repeated gestational complications. The nosotropic links of development of the repeated gestational pathology are set, which consist at repeated preeclampsia in reliable changes in I and II trimesters of indexes of the system gemostasis: increase of ST and CFT at a simultaneous decline (and LI 30, and in III trimester additionally there is a reliable decline of MCF/MA, testifying to development of the subcompensated hypercoagulability which needs the directed medicinal correction. At the repeated placenta disfunction - from 20 weeks of pregnancy the reliable increase of systolic-diastolic relation takes place in the artery of umbilical cord; decline of maintenance of placenta lactogen and placenta factor of growth at the simultaneous increase of alpha-fetoprotein, and after 28 weeks of gestation there is strengthening of blood stream in the artery of umbilical cord and uterine artery: a systolic-diastolic relation and index of resistance increases, and also there is a subsequent increase of alpha-fetoprotein and decline of placenta factor of growth, testifying to the subcompensated changes of the functional state of fetoplacental complex. At the repeated gestational anaemia there is a decline in II trimester of pregnancy of maintenance of ferritine and iron at the simultaneous increase of level of transferrin, that is saved to delivery. It specifies on development of the subcompensated iron deficient state. Intercommunication is presented between terms and degree of weigHCT of the first and repeated gestational complications, which testify that repeated preeclampsia, repeated placenta disfunction and repeated gestational anaemia develop on 2-3 weeks before, and middle and heavy degrees arise up at the repeated complications more frequent on 21,2% and 12,3% accordingly. The got results allowed scientifically to ground the necessity of improvement of algorithm of diagnostic, treatment-and-prophylactic and prognostic measures for women with the repeated gestational pathology. The comparative aspects of clinical-anamnestic information, structures, are set, terms of development and reasons of origin of gestational complications for women with the repeated gestational pathology. It is rotined that the clinical flow of gestation for women with repeated preeclampsia more frequent becomes complicated by the considerable level of the involuntary breaking of pregnancy in a 1 trimester (3,1±0,3%); by early premature births in 26 weeks (3,3±0,3%); by premature births in 28-35 weeks (26,7±2,3%); by a high level heavy (12,9±1,2%) and to the middle degree of weigHCT (45,2±4,1%); caesar sections (56,7±2,3%); total perinatal pathology (33,3±3,3%) and fetus losses (33,3±0,3‰). At the repeated placenta disfunction - involuntary breaking of pregnancy in ІІ trimester (3,7±(0,3%); by early premature births in 24 weeks (3,0±0,4%); by the delay of fetation (40,0±4,0%); by premature births in 28-34 weeks (24,0±2,4%); by violations of uteroplacental and fetus-placenta blood stream II (33,3±3,3%) and III degrees (14,7±1,5%); by the high level of distress fetus (45,2±4,1%); caesar sections (53,8±5,2%); total perinatal pathology (30,7±3,1%) and fetus losses (38,0±3,8‰). At the repeated gestational anaemia - involuntary breaking in II trimester (2,8± 0,3%); by early premature births in 24 weeks (2,8±0,3%); distress fetus (19,4±1,9%); by premature births in 28-34 weeks (19,4±1,9%); caesar a high level sections (28,9±2,9%); total perinatal pathology (24,5±2,7%) and fetus losses (28,9±2,9‰). It is rotined that by the most informing indexes for early diagnostics and prognostication of perinatal complications for women with the repeated gestational pathology am: at repeated preeclampsia – ST (coagulation time, time of rolling up); CFT (clot formation time, time of formation of clot); a corner is alpha (α); MCF / MA (maximum clot firmness / maximum amplitude, maximal closeness of clot); A (amplitude); LI30 (lysis index / clot lysis is an index of lysis through 30 mins) and ML (maximal lysis); at repeated of placenta disfunction is a placenta lactogen; alpha-fetoprotein and placenta factor of growth; at the repeated gestational anaemia is ferritin; whey iron and transferrin. Improved and inculcated algorithm of diagnostic, treatment-and-prophylactis and prognostic measures, directed on the improvement of obstetric and perinatal results of delivery for women with the repeated gestational pathology on the basis of pegravid preparation of the incremental and stage-by-stage complex going near the conduct of patients, since the stage of womanish consultation concluding obstetric permanent establishment.

The use of the algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures improved by us for women with repeated preeclampsia allows to warn the wilful breaking of pregnancy and fetus losses, and also to reduce frequency of clinical-laboratory displays: edemata – on 41,7±4,1%; hypertension - on 41,0±4,0%; proteinuria - on 34,2±3,2%; premature births - on 17,0±1,1%; preeclampsia heavy - on 9,6±0,9% and middle degree of weigHCT - on 16,2±1,4%; caesar sections - on 30,9±3,0% and total perinatal pathology – on 17,2±1,7% accordingly. For women with the repeated placenta disfunction it was succeeded to warn the involuntary breaking of pregnancy in II trimester, early premature births and fetus losses, and also to reduce frequency of delay of fetation (on 22,6±2,2%); premature births (on 15,3±1,3%); violations utero-placental and fetus-placenta to the blood stream II (on 7,2±0,6%) and III item (on 10,4±1,0%); distress fetus (on 14,4±1,4%); abdominal delivery (on 27,7±2,6%) and total perinatal pathology (on 17,6±1,7%) accordingly. For women with the repeated gestational anaemia allows to warn the involuntary breaking of pregnancy in II trimester, early premature births and fetus losses. In addition, frequency of premature births diminishes (on 10,9±1,0%); distress fetus (on 10,9±1,0%); caesar section (on 9,2±0,9%) and total perinatal pathology (on 16,4±1,6%). Introduction of the algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures improved by us for women with the repeated gestational pathology allows to warn the involuntary breaking of pregnancy in II trimester; early premature births and fetus losses, and also substantially to reduce frequency of premature births (on 17,1±1,6%); caesar section (on 31,1±3,1%) and total perinatal pathology (on 15,8±1,5%) accordingly.

Findings by is independent job of candidate for a degree performance. An author is independently analyse scientific literature and patent information on issue of the repeated obstetric and perinatal pathology. The special programs of supervisions, to which a map behaves with the detailed determination of basic clinical features of flow of pregnancy, births and state of new-born, are developed. A retrospective inspection is conducted 21.388 patients on three basic directions to the repeated pathology: repeated preeclampsia is 63 patients; repeated placenta disfunction – 50 patients; repeated gestational anaemia – 191 patients. Complex clinically laboratory and functional inspection of a 301 woman with the repeated gestational pathology, from which 130 were conducted on the generally accepted method, and 171 – on the algorithm of prognostic and treatment-and-prophylactic measures improved by us. Research included instrumental, functional, laboratory, microbiological and statistical methods. Personally a candidate for a degree is conduct the statistical analysis of research results, all sections of dissertation are written, conclusions and practical recommendations are formulated, their introduction is well-to-do in medical practice and it is represented in the published works. The substantive provisions of work were given a report and came into question on a scientific-practical seminar with international participation «Health of mother, fetus and new-born in Ukraine» of October, 21, 2015, Kiev; on a scientific-practical seminar with international participation the «International and domestic standards of grant to the gynaecological help» of April, 20, 2016, Kiev; on a scientific-practical seminar with international participation the «International and domestic standards of grant to the gynaecological help» of October, 20, 2016, Kiev; on a scientific-practical seminar with international participation the «International and domestic standards of grant to the gynaecological help» of May, 25, 2017, Kiev; on a scientific-practical seminar by international participation the «International and domestic standards of grant to the gynaecological help» of September, 14, 2017, Kiev; on a scientific-practical seminar with international participation the «International and domestic standards of grant to the gynaecological help» of October, 2017, Kiev; on a scientific-practical seminar in the format of телемоста the «International and domestic standards of grant to the obstetric-gynaecological help» of March, 20, 2018, Кyiv-Ternopil-Khmelnitskiy; on a scientific-practical seminar in the format of teleconference the «International and domestic standards of grant to the obstetric-gynaecological help» of June, 7, 2018, Кyiv-Dnipro-Zaporozhia-Krivoi Rog; on a scientific-practical seminar in the format of teleconference the «International and domestic standards of grant to the obstetric-gynaecological help» of October, 30, 2018, Кyiv-Dnipro-Zaporozhia-Krivoi Rog; on a scientific-practical seminar in the format of teleconference the «International and domestic standards of grant to the obstetric-gynaecological help» of May, 21, 2019, Кyiv-Cherkassy-Kropivnitskiy-Chernigov; on a scientific-practical seminar in the format of teleconference the «International and domestic standards of grant to the obstetric-gynaecological help» of September, 12, 2019, Кyiv–Odessa–Nikolaev-Kherson; on a scientific-practical seminar in the format of teleconference «Clinical recommendations in practice of accoucheur-gynaecologist» of February, 20, 2020, to Кyiv-Dnipro-Zaporozhia-Krivoi Rog. Dissertation work is approved on the joint meeting of departments of Institute of genesial medicine of the P.L. Shupik National medical academy of postgraduate education of Ministry of Health of Ukraine (in 2020). Research results drawn on in practical work of clinical maternity hospital of Kiev N 5; in an educational process on the departments of obstetrics and gynaecology of the P.L. Shupik National medical academy of postgraduate education of Ministry of Health of Ukraine and National medical university of the name of academician O.O. Bogomol'tsa MZ Ukraine. On the topic of dissertation 37 works from which 25 reasons in scientific anchorwomen professional magazines and collections, 12 theses, are published on scientific-practical conferences, symposiums and seminars.

Keywords: preeclampsia; placenta disfunction, gestational anaemia, repeated pathology, diagnostics, prophylaxis, prognostication.

ПЕРЕЛІК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

***Наукові праці, у яких опубліковано основні наукові результати дисертації:***

1. **Говсеєв Д.О.** Особливості акушерської та перинатальної патології у жінок з прееклампсією при попередній гестації//Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 24.-книга 5.- частина 3. -Київ-2015.-С.28-32.
2. **Говсеев Д.О.** Стан вегетативної нервової системи та центральної гемодинаміки у жінок з повторною прееклампсією//Сімейна медицина.-2015.-№6.-С.156-159.
3. **Говсеев Д.А.** Роль нарушений гемостаза в генезе повторной преэклампсии *//* Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 27.- частина 1. -Київ-2016.-С.102-109.
4. **Говсеев Д.А.** Актуальные аспекты профилактики и лечения повторной преэклампсии*//*Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 27.- частина 2. -Київ-2016.-С.19-27.
5. **Говсеев Д.О.** Оптимізація діагностики і корекції повторної плацентарної дисфункції*//*Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 28.- частина 1. -Київ-2017.-С.21-25.
6. **Говсеев Д.О.** Особливості перебігу вагітності та пологів у жінок з повторною гестаційною анемією *//* Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 28.- частина 2. -Київ-2017.-С.10-13.
7. **Говсєев Д.О.** Клінічні чинники у патогенезі повторної затримки розвитку плода *//* Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 28.- частина 3. -Київ-2017.-С.14-21.
8. **Говсеев Д.О.** Тактика ведення жінок з повторною анемією вагітних на фоні різноманітних інфекції *//* Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 31- частина 1. -Київ-2018.-С.16-21.
9. **Говсєєв Д.О.** Клінічні особливості патогенеза повторної затримки розвитку плода *//* Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 31- частина 2. -Київ-2018.-С.9-16.
10. **Говсєєв Д.О.** Оптимізація діагностики тяжких форм повторної плацентарної дисфункції *//* Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 31- частина 3. -Київ-2018.-С.9-16.
11. **Говсєєв Д.О.** Вагітність та пологи у жінок із прееклампсіей на фоні ранньої ендотеліальної дисфункції // Сімейна медицина .-2019.-№1.-С.123-126.
12. **Говсеєв Д.О.** Прогнозування повторних ускладнень гестації в жінок із високим перинатальним ризиком // Сучасна педіатрія.-2019.-№.-С.
13. **Говсєєв Д.О.** Актуальні аспекти повторної прееклампсієї у жінок із тромбофіліями в анамнезі *//* Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 35. -Київ-2019.-С.72-78.
14. **Говсеев Д.О.** Сучасні фактори ризику повторних акушерських та перинатальних ускладнень *//* Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 36. -Київ-2019.-С.8-15.
15. **Говсеев Д.О.** Сучасні аспекти ранньої діагностики повторних ускладнень гестації *//* Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 37. -Київ-2020.-С.39-47. **Говсеев Д.О**. Акушерські та перинатальні аспекти повторної пре еклампсії // Здоровье женщины.-2015.-№10.-С.163-166.
16. **Говсеев Д.О.** Клініко-гемостазіологічні аспекти повторної пре еклампсії // Здоровье женщины.-2016.-№3.-С.40-43.
17. **Говсеев Д.О.** Тактика лікувально-профілактичних заходів у жінок з повторною прееклампсією // Здоровье женщины.-2016.-№4.-С.63-67.
18. **Говсеев Д.О.** Стан психоемоційного та вегетативного статусу у жінок з повторною плацентарною дисфукцією // Здоровье женщины.-2016.-№8.-С.50-55.
19. **Говсєєв Д.О.** Профілактика акушерської та перинатальної патології в жінок із повторною прееклампсією та тромбофіліями в анамнезі // Здоровье женщины.-2018.-№10.-С.61-65.
20. **Говсєєв Д.О.** Прогнозування прееклампсії у жінок із ендотеліальною дисфункцією // Здоровье женщины.-2019.-№1.-С.78-82.
21. M.V. Makarenko, **D.A. Govseev**, L.N. Horodnycha, R.M. Vorona "Effectiveness of circular suturing of the cervix with the mersilene in case of the central placenta praevia", журнал Лікарська справа, випуск №3-4 (1138), 2016, р. 121-123 . (*Здобувачем розроблено метод лікування, виконано клініко-лабораторні дослідження, статистичну обробку одержаних результатів, підготовлено статтю до друку)*
22. M. Makarenko, **D. Govsieiev**, R. Vorona, A. Tsisarenko, O. Vasil’tchuk, O. Pavlyuk, L. Yakovenko, I. Kroupska, A. Pogribna, L. Sidorik “Identification method and characteristics of antibodies for HSP60 in pregnant women”, International Journal Of Pharmacy & Technology, випуск June-2016, Vol. 8, Issue No.2, р. 14666-14673. *(Здобувачу належить ідея дослідження, проведено статистичну обробку результатів дослідження, підготовлено матеріали до друку)*
23. Avramenko T.V, Makarenko M.V, **Govseev D.A.** "Regulatory Effect of Endothelial Dysfunction and Microcirculation Pathology in Pregnant Women Diagnosed with Diabetes Mellitus", журнал Journal of Global Pharma Technology, випуск 11(9), 2017, р. 48-52. *(Здобувачу належить ідея дослідження, проведено статистичну обробку результатів дослідження, підготовлено матеріали до друку)*
24. M. V. Makarenko , D. O. Semeniuk, I. O. Starenka , A. P. Pogribna , I. V. Sokol , L. I. Martinova , **D. O. Govsieiev** "HBD-2 interactions with erythrocyte membranes in vitro", Ukrainian Biochemical Journal, випуск Vol. 91, N 1, 2019, р. 65-73. *(Здобувачу належить ідея дослідження, проведено статистичну обробку результатів дослідження, підготовлено матеріали до друку)*
25. M. V. Makarenko , D. O. Semeniuk, I. O. Starenka , A. P. Pogribna , I. V. Sokol , L. I. Martinova , **D. O. Govsieiev** "HBD-2 interactions with erythrocyte membranes in vitro", Ukrainian Biochemical Journal, випуск Vol. 91, N 1, 2019, р. 65-73. *(Здобувачу належить ідея дослідження, проведено статистичну обробку результатів дослідження, підготовлено матеріали до друку)*

***Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:***

1. **Говсеєв Д.О.** Актуальні аспекти повторної прееклампсії: тези матеріалів науково-практичного семінару з міжнародною участю «Здоров´я матері, плода та новонародженого в Україні» 21 жовтня 2015 року, м. Київ // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 24.-книга 6.- частина 3. -Київ-2015.-С.280-281.
2. **Говсеев Д.О.** Повторная преэклампсия с позиций нарушений гемостаза: тези матеріалів науково-практичного семінару з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» 20 квітня 2016 року, м. Київ // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 27.- частина 1. -Київ-2016.-С.216-217.
3. **Говсеев Д.О.**Повторна прееклампсія: профілактика та тактика лікування: тези матеріалів науково-практичного семінару з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» 20 жовтня 2016 року, м. Київ // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 27.- частина 2. -Київ-2016.-С.253.
4. **Говсеев Д.О.** Сучасні аспекти діагностики і корекції повторної плацентарної дисфункції: тези матеріалів науково-практичного семінару з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» 25 травня 2017 року, м.Київ // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 28.- частина 1. -Київ-2017.-С.223.
5. **Говсеєв Д.О.** Діскусійні питання повторної гестаційної анемії: тези матеріалів науково-практичного семінару з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» 14 вересня 2017 року, м.Київ // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 28.- частина 2. -Київ-2017.-С.153.
6. **Говсєев Д.О.** Особливості патогенезу повторної затримки розвитку плода: тези матеріалів науково-практичного семінару з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» жовтня 2017 року, м. Київ // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 28.- частина 3. -Київ-2017.-С.192.
7. **Говсеєв Д.О.** Удосконалений алгоритм діагностики та лікування ускладнень вагітності у жінок з повторною анемією вагітних: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» 20 березня 2018 року, Київ-Тернопіль-Хмельницкий // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 31.- частина 1. -Київ-2018.-С.202.
8. **Говсєєв Д.О.** Повторна затримка розвитку плода: тактика ведення вагітності та пологів: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» 7 червня 2018 року, Київ-Дніпро-Запоріжжя-Кривий Ріг // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 31.- частина 2. -Київ-2018.-С.173.
9. **Говсєєв Д.О.** Сучасні аспекти діагностики тяжких форм повторної плацентарної дисфункції: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» 30 жовтня 2018 року, Київ-Дніпро-Запоріжжя-Кривий Ріг // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 31.- частина 3. -Київ-2018.-С.149.
10. **Говсєєв Д.О.** Вплив тромбофілії в анамнезі на розвиток повторної преклампсії: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» 21 травня 2019 року, Київ-Черкаси-Кропивницкий-Чернігів // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 35. -Київ-2019.-С.163
11. **Говсеєв Д.О.** Тактика прогнозування повторних акушерських та перинатальних ускладнень: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» 12 вересня 2019 року, Київ-Одеса-Миколаїв-Херсон // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 36. -Київ-2019.-С.111.
12. **Говсеев Д.О.** Сучасна тактика прогнозування повторних ускладнень гестації: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» 20 лютого 2020 року, Київ-Дніпро-Кривий Ріг-Запоріжжя // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 37. - Київ-2020. - С.137.

**ЗМІСТ**

[АНОТАЦІЯ 2](#_Toc57708590)

[ПЕРЕЛІК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ: 15](#_Toc57708591)

[ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ 24](#_Toc57708592)

[ВСТУП 26](#_Toc57708593)

[**РОЗДІЛ 1** 35](#_Toc57708594)

[**СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ПОВТОРНОЇ АКУШЕРСЬКОЇ І ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ (ПЛАЦЕНТАРНА ДИСФУНКЦІЯ, ПРЕЕКЛАМПСІЯ І ГЕСТАЦІЙНА АНЕМІЯ)** 35](#_Toc57708595)

[1.1 Причини і провідні патогенетичні ланки плацентарної дисфункції, вплив на формування і функціональний стан фетоплацентарного комплексу 36](#_Toc57708596)

[**1.2 Сучасний стан проблеми прееклампсії: епідеміологічні аспекти, етіологія і патогенез, сучасні можливості прогнозування ризику розвитку** 48](#_Toc57708597)

[**1.3 Етіологія, діагностика і профілактика гестаційної анемії** 65](#_Toc57708598)

[**РОЗДІЛ 2** 78](#_Toc57708599)

[**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ** 78](#_Toc57708600)

[2.1. Етапи досліджень, групи пацієнток та лікувально-профілактичні заходи. 78](#_Toc57708601)

[2.2. Методи досліджень 86](#_Toc57708602)

[**РОЗДІЛ 3** 101](#_Toc57708603)

[**ПЕРИНАТАЛЬНА ПАТОЛОГІЯ У ЖІНОК ІЗ ПОВТОРНИМИ ГЕСТАЦІЙНИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ** 101](#_Toc57708604)

[3.1. Клініко-статистичний аналіз перинатальної патології за 2015-2019 рр. 101](#_Toc57708605)

[3.2 Особливості акушерської та перинатальної патології у жінок із повторними гестаційними ускладненнями. 110](#_Toc57708606)

[**РОЗДІЛ 4** 118](#_Toc57708607)

[**ПРОФІЛАКТИКА ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ЖІНОК ІЗ ПОВТОРНОЮ ПРЕЕКЛАПСІЄЮ** 118](#_Toc57708608)

[4.1 Клінічна характеристика жінок. 118](#_Toc57708609)

[4.2. Клінічний перебіг вагітності, пологів та перинатальні наслідки. 123](#_Toc57708610)

[4.3. Вплив удосконаленого алгоритму на зміни гомеостазу 133](#_Toc57708611)

[**РОЗДІЛ 5** 145](#_Toc57708612)

[**ШЛЯХИ ЗНИЖЕННЯ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ЖІНОК ІЗ ПОВТОРНОЮ ПЛАЦЕНТАРНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ** 145](#_Toc57708613)

[5.1 Клінічна характеристика жінок. 145](#_Toc57708614)

[5.2 Клінічний перебіг вагітності, пологів та перинатальні наслідки. 151](#_Toc57708615)

[5.3 Зміни функціонального стану фетоплацентарного комплексу, системного гемостазу та гематологічного статусу. 161](#_Toc57708616)

[**РОЗДІЛ 6** 174](#_Toc57708617)

[**ПРОФІЛАКТИКА ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ЖІНОК ІЗ ПОВТОРНОЮ ГЕСТАЦІЙНОЮ АНЕМІЄЮ** 174](#_Toc57708618)

[6.1. Клінічна характеристика жінок. 174](#_Toc57708619)

[6.2. Акушерські та перинатальні наслідки розродження 180](#_Toc57708620)

[жінок із ПГА. 180](#_Toc57708621)

[6.3 Вплив удосконаленого алгоритму на гематологічний статус та стан гомеостазу. 190](#_Toc57708622)

[**РОЗДІЛ 7** 200](#_Toc57708623)

[**ЕФЕКТИВНІСТЬ УДОСКОНАЛЕНОГО АЛГОРИТМУ У ЖІНОК ІЗ ПОВТОРНОЮ ГЕСТАЦІЙНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ** 200](#_Toc57708624)

[7.1 Клінічна характеристика пацієнток. 200](#_Toc57708625)

[7.2. Порівняльні аспекти клінічного перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених 207](#_Toc57708626)

[7.3. Вплив удосконаленого алгоритму та лабораторні та інструментальні показники. 220](#_Toc57708627)

[**РОЗДІЛ 8** 230](#_Toc57708628)

[**ПРОГНОЗУВАННЯ АКУШЕРСЬКИХ ТА ПЕРИНАТАЛЬНИХ НАСЛІДКІВ ПРИ ПОВТОРНІЙ ГЕСТАЦІЙНІЙ ПАТОЛОГІЇ** 230](#_Toc57708629)

[8.1. Показники факторів ризику повторної гестаційної патології 230](#_Toc57708630)

[8.2. Прогнозування наслідків вагітності при повторній прееклампсії. 234](#_Toc57708631)

[8.3. Прогнозування результатів вагітності при повторній плацентарній дисфункції. 240](#_Toc57708632)

[8.4. Прогнозування результатів вагітності при повторній гестаційній анемії. 251](#_Toc57708633)

[**РОЗДІЛ 9** 257](#_Toc57708634)

[**АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ** 257](#_Toc57708635)

[**ВИСНОВКИ** 291](#_Toc57708636)

[**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ:** 294](#_Toc57708637)

[**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ** 297](#_Toc57708638)

[**ДОДАТКИ** 332](#_Toc57708639)

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

А - амплітуда

АП – артерія пуповини

АФП - альфафетопротеїн

α, [°] – кут альфа

БФПП - біофізичний профіль плода

ВР – відносний ризик

ГА – гестаційна анемія

ДІ – довірчий інтервал

ЗРП - затримка росту плода

ІР – індекс резистентності

МА – маткова артерія

ПЕ - прееклампсія

ППЕ – повторна ПЕ

ПЛ – плацентарний лактоген

ПД – плаценарна дисфункція

ППД – повторна плацентарна дисфункція

ПГА – повторна гестаційна анемія

ПІ – пульсацій ний індекс

ППЕ – повторна прееклампсія

ПФР - плацентарний фактор зросту

СДВ – систоло-діастолічне відношення

СТ (coagulation time) - час згортання

CFT (clot formation time) - час утворення згустку

LI30 (lysis index / clot lysis) - індекс лізису через 30 хв і відповідні параметри в %

MCF / МА (maximum clot firmness / maximum amplitude) -

максимальна щільність згустку

ML - максимальний лізис

OR (ВШ) – odds ratio (відношення шансів)

RR (ВР) – risk ratio (відношення ризиків)

ВСТУП

**Актуальність проблеми.** На сьогоднішній день проблема акушерської і перинатальної патології є однією з найважливіших у вітчизняній медицині [76, 84]. При цьому, основними варіантами гестаційних ускладнень є прееклампсія (ПЕ), плацентарна дисфункція (ПД) і гестаційна анемія (ГА) [115, 119, 188, 197].

Повторні акушерські і перинатальні ускладнення є досить складною і водночас недостатньо вивченою проблемою у вітчизняній та світовій медицині. Контроверсійними є думки вчених щодо імовірності розвитку повторних гестаційних ускладнень і тактики ведення таких вагітних [200, 221, 233]. У вагітних із ПЕ в анамнезі частота рецидивів коливається від 11,5% до 65%. Як правило, на тлі існуючих факторів ризику, рецидив відбувається раніше, у порівнянні із попередньою вагітністю [201]. Щодо повторної ПД, загальноприйнятою ознакою якої є затримка росту плода (ЗРП). Загальна частота повтору ПД при другій вагітність становить приблизно 21% та 44% при третій вагітності. Ризик рецидиву пов'язаний із важкістю ПД при попередній вагітності; чим складніший перебіг ПД, тим вище ризик рецидиву. Також не менш вагомий внесок у розвиток повторної акушерської патології здійснюють залізодефіцитні стани. В подальшому, за умови декомпенсації, останні можуть призводити до ГА, яка виникає у 14-51% вагітних. Відповідно у вагітних із анамнезом ГА, рецидив відбувається від 50% до 70%, що поєднується із 2-кратним збільшенням ризику виникнення середнього та важкого ступеню анемії [258, 279].

Повторна акушерська патологія асоційована зі значною кількістю перинатальних ускладнень, а саме: затримкою росту плода, передчасними пологами, респіраторними розладами, дистрес, мертвонародження та ранньою неонатальною смертністю. Частота виникнення ускладнень залежить від терміну розродження, ступеня тяжкості повторної акушерської патології та може сягати від 12,9% до 38,6% випадків [281].

Не зважаючи на значну кількість наукових публікацій з проблем ПЕ, ПД і ГА, не можна вважати всі дискутабельні питання цього нового наукового напряму повністю вирішеними. Проведений аналіз показав, що в першу чергу це стосується диференційованого підходу до своєчасної діагностики гестаційних ускладнень, а також тактики ведення прегравідарного періоду, вагітності і пологів. Усе вищевикладене свідчить про актуальність обраного наукового напрямку.

Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Виконана дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри акушерства, гінекології і перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України «Актуальні аспекти охорони репродуктивного здоров’я жінок, прегравідарної підготовки та пренатальної діагностики у сучасних умовах (2017-2020 рр.) № 0117U006095».

**Мета і завдання дослідження.**

Мета дослідження: зниження частоти перинатальної патології при повторних гестаційних ускладненнях (прееклампсія, плацентарна дисфункція та гестаційна анемія) на основі удосконалення і впровадження алгоритму діагностичних, лікувально-профілактичних і прогностичних заходів.

Для реалізації мети дослідження були поставлені наступні завдання:

1. Встановити частоту та структуру повторної гестаційної патології (прееклампсії, плацентарної дисфункції та гестаційної анемії).
2. Вивчити вплив повторної прееклампсії на клінічний перебіг вагітності та пологів, а також на перинатальні наслідки.
3. З'ясувати основні зміни системного гемостазу у жінок із повторною прееклампсією.
4. Оцінити ефективність розробленого алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із повторною прееклампсією.
5. Оцінити вплив повторної плацентарної дисфункції на акушерські і перинатальні наслідки вагітності та пологів.
6. Дослідити функціональний стан фетоплацентарного комплексу у жінок із повторною плацентарною дисфункцією.
7. Встановити ефективність розробленого алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із повторною плацентарною дисфункцією.
8. Визначити вплив повторної гестаційної анемії на клінічний перебіг вагітності, пологів та перинатальні наслідки вагітності та пологів.
9. З'ясувати основні зміни феритинового статусу у жінок із повторною гестаційною анемією.
10. Оцінити ефективність розробленого алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із повторною гестаційною анемією.
11. Визначити інтегральний вплив повторної гестаційної патології (повторна прееклампсія, повторна плацентарна дисфункція та повторна гестаційна анемія) на акушерські та перинатальні наслідки пологів та вагітності.
12. Упровадити та оцінити ефективність розробленого алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із повторною гестаційною патологією (повторна прееклампсія, повторна плацентарна дисфункція та повторна гестаційна анемія).
13. Розробити та впровадити алгоритм прогнозування перинатальної патології у жінок із повторними гестаційними ускладненнями та вивчити його точність.

*Об’єкт дослідження*: повторна акушерська та перинатальна патологія.

*Предмет дослідження*: акушерські та перинатальні результати вагітності у жінок із повторною гестаційною патологією (ПЕ, ПД та ГА), показники системного гемостазу, доплерометрії, біохімічні показники, що відображають: функціонування фетоплацентарного комплексу та обміну заліза.

*Методи дослідження*: клінічні, інструментальні, ендокринологічні, біохімічні, гемостазіологічні, функціональні, мікробіологічні та статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів**

Уточнено наукові дані про патогенетичні ланки розвитку повторної гестаційної патології, які полягають при ППЕ у достовірних змінах показників системного гемостазу у І та ІІ триместрах: підвищення часу згортання (СТ) та часу утворення згортка (CFT) при одночасному зниженні кута альфа (α) та індексу лізису через 30 хв і відповідних параметрів у відсотках (LI 30), а у ІІІ триместрі додатково відбувається достовірне зниження максимальної щільності згортка (MCF/MA), що свідчить про розвиток субкомпенсованої гіперкоагуляціїї, яка потребує цілеспрямованої медикаментозної корекції.

Доповнено наукові дані про те, що при ППД - з 20 тижнів вагітності має місце достовірне підвищення систоло-діастолічне відношення (СДВ) у артерії пуповини (АП); зниження вмісту плацентарного лактогену (ПЛ) та плацентарного фактору росту (ПФР) при одночасному підвищенні альфа-фетопротеїну (АФП), а після 28 тижнів гестації відбувається підсилення кровотоку у АП та маткових артеріях (МА): зростають СДВ та індекс резистентності (ІР), а також відбувається подальше підвищення АФП та зниження ПФР, що свідчить про субкомпенсовані зміни функціонального стану фетоплацентарного комплексу.

Доповнено наукові дані про те, що при ПГА – відбувається зниження у ІІ триместрі вагітності вмісту феритину та заліза при одночасному збільшенні рівня трансферину, що зберігається до розродження, що вказує на розвиток субкомпенсованого залізодефіцитного стану.

Вперше науково обґрунтовано та розроблено удосконалений алгоритм діагностичних, прогностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із повторною гестаційною патологією (ППЕ; ППД та ПГА).

Встановлено порівняльні аспекти клініко-анамнестичних даних, структури, термінів розвитку та причин виникнення гестаційних ускладнень у жінок із повторною гестаційною патологією. Показано, що клінічний перебіг гестації у жінок із ПЕ в анамнезі частіше ускладнюється значним рівнем мимовільного переривання вагітності у І триместрі (3,1±0,3%); ранніми передчасними пологами до 28 тижнів (3,3±0,3%); передчасними пологами у 28-35 тижнів (26,7±2,3%); високим рівнем важкого (12,9±1,2%) та середнього ступеня тяжкості ПЕ (45,2±4,1%); кесаревого розтину (56,7±2,3%); перинатальної патології (33,3±3,3%) та плодових втрат (33,3±0,3‰). У вагітних із ПД в анамнезі спостерігались: мимовільне переривання вагітності у І триместрі (3,7±0,3%); ранні передчасні пологи до 34 тижнів гестації (27,0±2,8%); затримка росту плода (ЗРП) (40,0±4,0%); порушення матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровотоку ІІ (33,3±3,3%) та ІІІ ст. (14,7±1,5%); високий рівень дистресу плода (45,2±4,1%); кесаревого розтину (53,8±5,2%); перинатальної патології (30,7±3,1%) та плодових втрат (38,0±3,8%о). При ПГА - мимовільним перериванням у І триместрі (2,8±0,3%); ранніми передчасними пологами до 34 тижнів (22,2±2,2%); дистресом плода (19,4±1,9%); високим рівнем кесаревого розтину (28,9±2,9%); перинатальної патології (24,5±2,7%) та плодових втрат (28,9±2,9‰).

**Практичне значення одержаних результатів**

Для практики охорони здоров’я запропоновано нові інформативні показники ранньої діагностики та прогнозування перинатальних ускладнень у жінок із повторною гестаційною патологією: при ППЕ – СТ (coagulation time, час згортання); CFT (clot formation time, час утворення згустку); кут альфа (α); MCF/МА (maximum clot firmness / maximum amplitude, максимальна щільність згустку); А (амплітуда); LI30 (lysis index / clot lysis - індекс лізису через 30 хв) та ML (максимальний лізис); при ППД – ПЛ; АФП та ПФР; при ПГА – феритин; сироваткове залізо та трансферин.

Удосконалено і впроваджено алгоритм прогностичних, діагностичних та лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на поліпшення акушерських та перинатальних результатів розродження у жінок із повторною гестаційною патологією на основі прегравідарної підготовки покрокового та поетапного комплексного підходу до ведення пацієнток, починаючи з етапу жіночої консультації і закінчуючи акушерським стаціонаром.

**Особистий внесок здобувача**

Отримані дані є результатом самостійної роботи дисертанта. Автором самостійно проаналізовано наукову літературу та патентну інформацію з проблеми повторної акушерської та перинатальної патології.

Розроблено спеціальні програми спостережень, зокрема карту з детальним визначенням основних клінічних особливостей перебігу вагітності, пологів і стану новонароджених. Проведено ретроспективне дослідження медичних карток 21.388 пацієнток за трьома основними напрямами повторної патології: повторна прееклампсія – 63 особи; повторна плацентарна дисфункція – 50 осіб; повторна гестаційна анемія – 191 особа. Проведено ретроспективне дослідження медичних карток 21.388 пацієнток за трьома основними напрямами акушерської патології, яка була відмічена в попередніх пологах, а саме: прееклампсія, плацентарна дисфункція, гестаційна анемія.

Дослідження включали інструментальні, функціональні, лабораторні, мікробіологічні і статистичні методи.

Особисто дисертантом проведено статистичний аналіз результатів дослідження, написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки та практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження в медичну практику та відображено в опублікованих роботах.

**Апробація результатів дисертації**

Основні положення роботи доповідалис та обговорювалися на науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Здоров´я матері, плода та новонародженого в Україні» 21 жовтня 2015 року, м. Київ; на науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» 20 квітня 2016 року, м. Київ; на науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» 20 жовтня 2016 року, м. Київ; на науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» 25 травня 2017 року, м. Київ; на науково-практичному семінару із міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» 14 вересня 2017 року, м. Київ; на науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» жовтня 2017 року, м. Київ; на науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» 20 березня 2018 року, Київ-Тернопіль-Хмельницький; на науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» 7 червня 2018 року, Київ-Дніпро-Запоріжжя-Кривий Ріг; на науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» 30 жовтня 2018 року, Київ-Дніпро-Запоріжжя-Кривий Ріг; на науково-практичному семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» 21 травня 2019 року, Київ-Черкаси-Кропивницький-Чернігів; на науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» 12 вересня 2019 року, Київ-Одеса-Миколаїв-Херсон; на науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» 20 лютого 2020 року, Київ-Дніпро-Кривий Ріг-Запоріжжя.

Дисертаційну роботуапробовано на спільному засіданні кафедр Інституту репродуктивної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України (2020р.). Результати дослідження використовуються в практичній роботі клінічного пологового будинку м. Києва № 5; у навчальному процесі на кафедрах акушерства та гінекології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України та Національного медичного університету імені академіка О.О. Богомольця МОЗ України.

**Публікації:** За темою дисертації| опубліковано 37 робіт, з яких - 25 статті у наукових провідних фахових наукових виданнях та збірниках, 12 тез на науково-практичних конференціях, симпозіумах та семінарах.

Обсяг та структура дисертації: Дисертація викладена на 336 сторінках комп’ютерного тексту (основний текст – на 298 стор., список використаних джерел – на 38 стор.), складається з анотації, вступу, розділів огляду літератури, матеріалу і методів дослідження, шести розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів; висновків та практичних рекомендацій. Список використаних джерел включає 343 джерел кирилицею і латиною. Робота ілюстрована 126 таблицями та 19 рисунками.

# **РОЗДІЛ 1**

# **СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ПОВТОРНОЇ АКУШЕРСЬКОЇ І ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ (ПЛАЦЕНТАРНА ДИСФУНКЦІЯ, ПРЕЕКЛАМПСІЯ І ГЕСТАЦІЙНА АНЕМІЯ)**

На сьогодні проблема акушерської і перинатальної патології є однією з найважливіших у вітчизняній медицині [8, 61, 80]. При цьому основними варіантами гестаційних ускладнень є плацентарна дисфункція (ПД); прееклампсія (ПЕ) і гестаційна анемія (ГА) [6, 11, 115, 154, 308, 316, 331].

Повторні акушерські і перинатальні ускладнення є досить складною і маловивченою проблемою, зустрічаються лише поодинокі наукові публікації представників як вітчизняної, так і закордонної медицини, при цьому думки вчених щодо можливості розвитку повторних гестаційних ускладнень і тактики ведення таких вагітних часто розходяться [21,139,160,182,265, 300, 335].

У сучасному акушерстві прогнозування гестаційних та перинатальних ускладнень базується на концепції високого ризику [80,147], але складність патогенетичних механізмів їх формування утруднює можливості цілеспрямованого прогнозування. Виявлення доклінічних системних змін в організмі жінки відкриває перспективу верифікації провісників гестаційних ускладнень на підставі скринінг-дослідження біохімічних та біофізичних показників [28, 116, 131]. Однак жоден з методів ранньої діагностики не може претендувати на ідеальний скринінг, індивідуальна прогностична цінність кожного з тестів обмежена, а багатофакторність ускладнень вагітності визначає необхідність пошуку комплексних методів їхнього ефективного прогнозування з перспективою використання не одного, а цілої низки клінічних та біохімічних маркерів [82, 159]. Для оптимізації антенатального обстеження з метою формування груп ризику доцільно використовувати найбільш інформативні з доступних тестів оцінки фетоплацентарного гомеостазу, а обґрунтування необхідності всіх видів досліджень повинно мати доказову базу, засновану на епідеміологічному підході до верифікації окремих факторів ризику [126, 128]. Більш точна ідентифікація груп ризику на підставі комплексного підходу до вибору прогностичних стратегій може сприяти розробленню цілеспрямованих заходів профілактичного та лікувального впливу та обмеженню «акушерської агресії», особливо у жінок з повторними гестаційними ускладненнями [8, 116, 140, 291, 300].

Основним досягненням сучасного етапу вивчення патогенезу акушерських ускладнень є кардинальне розширення уявлень щодо ангіогенного дисбалансу та судинних порушень, які супутні початковим стадіям плацентарної дисфукції та асоційованих з нею гестаційних ускладнень, а також визначення значення ендотеліальної дисфункції та спричинюючих її чинників в їх клінічній маніфестації [121, 159, 224].

## 1.1 Причини і провідні патогенетичні ланки плацентарної дисфункції, вплив на формування і функціональний стан фето­плацентарного комплексу

Нині відомо, що найчастіша причина порушень стану плода під час вагітності – плацентарна дисфункція (недостатність), вона є головною причиною гіпоксії внутрішньоутробної дитини, затримки росту плода, його травм в процесі пологів [11, 23, 308]. Механізми, за допомогою яких ці процеси викликають смерть та інвалідність, різноманітні і можуть бути розділені на чотири окремі класи: ушкодження плаценти з втратою функції; індукція передчасних пологів; вивільнення медіаторів запалення; трансплацентарна інфекція [331]. Плацентарна недостатність різного ступеня вираженості ускладнює перебіг кожної п'ятої вагітності і по праву вважається однією з найбільш частих акушерських патологій [101, 160, 185, 328]. Наукових публікацій щодо ускладнень, пов'язаних з плацентою в анамнезі, і розвитком та функціонуванням плаценти при наступній вагітності недостатньо, а дослідження неоднозначні, проте аналіз літературних джерел показує, що плацентарні ускладнення вагітності пов'язані з подальшою плацентарною дисфункцією [21, 300].

У клінічній практиці виділяють первинну і вторинну плацентарну дисфункцію. Первинна ПД характеризується змінами у будові, розташуванні, прикріпленні плаценти і дозріванні ворсин хоріону. Вторинна ПД характеризується інволюційно-дистрофічними і запальними змінами плаценти, що розвиваються в другому-третьому триместрах вагітності. ПД може мати як гострий, так і хронічний перебіг. Гостру ПД визначають порушення матково-плацентарного кровообігу, вона частіше розвивається на фоні великих інфарктів і передчасного відшарування нормально розташованої плаценти, внаслідок чого настає загибель плода і переривання вагітності. Хронічна ПД виникає в результаті порушення компенсаторно-пристосувальних механізмів у поєднанні з циркуляторними розладами та інволюційно-дистрофічними процесами [8, 179]. ПД також підрозділяють на відносну (компенсовану) і абсолютну (субкомпенсовану). Компенсована ПД не вимагає лікування, і вагітність в цих випадках може закінчитися своєчасними пологами життєздатною і здоровою дитиною. Зрив однієї з ланок фізіологічної адаптації материнського організму до вагітності може проявлятися гіпертензивними порушеннями, гострою (відшарування плаценти) або хронічною ПД, внутрішньоутробною затримкою росту плода [71, 101, 155, 320, 331].

Дослідження проблеми хронічної плацентарної дисфункції (недостатності) не втрачає своєї актуальності упродовж багатьох років і продовжує залишатися одним з пріоритетних напрямів в сучасному акушерстві і перинатології [91, 338]. Частота її коливається від 14 до 25% [71, 182], значно зростаючи при супутній екстрагенітальній патології [8, 77, 105, 313].

У ґенезі хронічної ПД важлива роль належить патологічним змінам матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровотоку, порушенням метаболізму, синтетичної функції і стану клітинних мембран плаценти [69, 94, 121, 307, 308], зниженню компенсаторно-пристосувальних реакцій в системі мати-плацента-плід, незрілості ворсинчастого дерева [81, 93, 220].

Внаслідок порушень кровообігу в плаценті розвивається гіпоксія плода, що супроводжується компенсаторним перерозподілом кровотоку та ушкодженнями мікроциркуляторного русла [29, 121, 305]. В результаті хронічної гіпоксії в органах плода розвиваються дистрофічні зміни, які призводять надалі до відставання в рості [182, 305].

Останнім часом активно розробляються нові шляхи корекції метаболічних, гемореологічних, гормональних, імунологічних розладів, що супроводжують хронічну плацентарну дисфункцію [109, 186, 338]. Проте не завжди вдається досягти бажаного ефекту. Таким чином, недостатність функції плаценти продовжує залишатися однією з провідних причин високого рівня захворюваності і смертності дітей не лише в перинатальному періоді, але й на етапах подальшого розвитку [183, 14, 250].

Не менш актуальною проблемою є пошук шляхів прогнозування, доклінічної діагностики хронічної ПД, у тому числі повторної, на основі сучасних медичних технологій з метою своєчасної корекції цього патологічного стану [21, 31, 147, 300].

Вищезгадану проблему в усіх країнах світу покликана вирішити перинатальна медицина та медицина плода, яка сприяє вирішенню актуальних проблем акушерства з позицій охорони здоров'я плода і новонародженого [10, 113, 124, 147].

Незважаючи на ряд досягнень акушерства і перинатології, основними з яких є зниження материнської і перинатальної захворюваності і смертності, має місце тенденція до збільшення кількості вроджених захворювань, детермінованих морфо-функціональними порушеннями у фетоплацентарній системі, передусім у матерів з обтяженим акушерсько-гінекологічним і соматичним анамнезом, а також ускладненим перебігом вагітності [78, 117, 331]. Прогрес в сучасній перинатології призвів до необхідності вирішення нових проблем, пов'язаних з гестаційним процесом і антенатальною охороною плода [158, 207]. Серед них провідне значення належить хронічній плацентарній недостатності, яка, будучи частим ускладненням вагітності, супроводжується гіпоксією, затримкою внутрішньоутробного росту плода і є однією з найбільш частих причин перинатальної захворюваності (до 60%) і смертності [71]. Найчастіше і з високими показниками перинатальної захворюваності і смертності ПД формується на тлі прееклампсії, її частота у пацієнток з прееклампсіеєю складає до 66,3% [129, 136, 168, 172]. Спільність початкових ланок патогенезу прееклампсії і ПД, обумовлена порушеннями ранніх етапів становлення функціональної системи мати-плацента-плід, призводить до істотних порушень компенсації стану не лише матері, але й плода [95].

Нині прееклампсія продовжуює залишатися однією з головних причин материнської і перинатальної захворюваності і смертності [99, 206, 225, 226], частота їх коливається, за даними різних авторів, від 7 до 16% [155, 268]. Впродовж останніх років відмічена тенденція до підвищення частоти прееклампсії [1, 251] і переважанню форм із стертою клінічною картиною захворювання [90, 103, 130, 198, 254, 270].

У вітчизняній і зарубіжній літературі є велика кількість робіт, присвячених етіології і патогенезу прееклампсії, виявлена значущість неврологічних, гормональних, генетичних, імунологічних і плацентарних чинників в ґенезі захворювання [11, 328].

Фундаментальні відкриття останнього десятиріччя двадцятого століття у біології і медицині кардинально змінили погляд на патогенез багатьох ускладнень вагітності. Дослідження проблеми генетичної і придбаної тромбофілії в різних країнах світу [105, 106, 135, 17, 321] дозволили дійти висновку щодо домінуючої ролі антифосфоліпідного синдрому, мутацій і поліморфізму генів, які призводять до тромбофілії в ґенезі прееклампсії, плацентарної дисфункції, відшарування плаценти, звичної втрати вагітності. Ендотеліальна дисфункція при прееклампсії також виражається в гіперкоагуляційних порушеннях усіх ланок системи гемостазу [34, 98, 100, 277].

Певне значення в уточненні ланок патогенезу вказаних ускладнень вагітності має вивчення рівня чинників росту (судинно-ендотеліального і плаценти). В результаті наукових досліджень виявлений взаємозв'язок між порушенням продукції і функціонування ангіогенних чинників росту і розвитком плацентарної дисфункції. Чинники росту регулюють зростання і розвиток плаценти, відіграють важливу роль в ембріогенезі. Важливу роль в розвитку плацентарної тканини відіграють ендогенні регулятори ангіогенезу, що відносяться до стимуляторів ангіогенезу, – судинно-ендотеліальний чинник росту (VEGF) і плацентарний фактор росту (PIGF). Встановлено, що гіпоксія є потужним стимулятором експресії VEGF і PIGF [9, 24, 110, 207, 223, 305, 326].

Проте, незважаючи на вивченість багатьох ланок патогенезу прееклампсії і плацентарної дисфункції, до кінця залишаються не розробленими питання діагностики плацентарної дисфункції на тлі прееклампсії, оцінки ступеня тяжкості, прогнозування перинатальних результатів, акушерської тактики на підставі використання високотехнологічних інструментальних і сучасних лабораторних методів дослідження [28, 29, 87, 115, 116, 131, 220, 224, 227]. Як і раніше, дискутується питання щодо оптимальної частоти і показань до операції кесаревого розтину в сучасному акушерстві [166, 272].

На сучасному етапі встановлення причини і провідних патогенетичних ланок хронічної ПД з урахуванням концепції про роль адаптивних і компенсаторно-захисних механізмів формування реактивності жіночого організму, готовності його до виконання репродуктивної функції і здатності до адекватної функціонально-структурної перебудови в процесі вагітності є ключовим методологічним підходом в розробці науково обґрунтованої системи прогнозування, діагностики і профілактики важких форм ПД [22, 18, 82, 88, 105, 167, 187, 249].

Дослідження останніх років показали, що у формуванні і функціонуванні фетоплацентарного комплексу (ФПК) важлива роль відводиться оптимальному впливу чинників росту і запрограмованої клітинної загибелі, збалансованому функціональному стану судинного ендотелію, стромальных клітин децидуальної оболонки, системи гемостазу та енергообміну в плаценті [147, 155, 200]. Завдяки розширенню діагностичних можливостей для виявлення патологічних станів ФПК, а також у зв'язку з отриманням нових даних про механізми регуляції функцій плаценти, з'явилася можливість внести істотні доповнення в питання патогенезу і тактики ведення вагітних з плацентарною дисфункцією [74, 115, 184, 220].

Досвід клінічної та експериментальної перинатології підтверджує цінність динамічного підходу у визначенні функціонального стану систем життєзабезпечення плода, оскільки будь-які фізіологічні показники мають часовий розкид, обумовлений еволюцією живої матерії [76, 220], у зв'язку з чим вивчення тимчасової організації системи мати-плід-плід на пізніх термінах вагітності і мати-плід-новонарождений в ранньому неонатальному періоді може виявитися корисним для розшифрування механізмів фізіологічного та ускладненого плацентарною дисфункцією перебігу вагітності і ранньої постнатальної адаптації новонароджених [38, 141, 250, 320].

Недостатність фетоплацентарної системи донині залишається однією з актуальних проблем сучасного акушерства. У структурі перинатальної захворюваності і смертності істотна доля належить ускладненням, що індукуються хронічною фетоплацентарною недостатністю. До них відносять синдром затримки росту плода, дистрес плода [143, 331]. Рання ПД, що виникає при порушеннях процесу плацентації і призводить до незрілості плаценти, є однією з причин звичного невиношування вагітності [18, 124, 145, 320]. За даними великої кількості авторів, хронічна ПД в акушерській практиці зустрічається з частотою від 10 до 22-24% [11, 65, 101, 300, 331].

Патологія плаценти, включаючи ПД, становить понад 20% в структурі причин перинатальної та дитячої смертності [136]. Багаторічні спостереження вітчизняних і закордонних дослідників за розвитком дітей, народжених від матерів з діагностованою ПД, дозволили дійти висновку, що дана патологія обумовлює не лише різке зростання перинатальної смертності, але й багаточисельні зміни в організмі дитини, які впродовж перших років життя можуть бути причиною порушень його розумового розвитку, а також підвищеної соматичної та інфекційної захворюваності [92, 136, 161, 249, 269, 300].

Функціональна оцінка стану системи мати-плацента-плід представляє важливу проблему в акушерстві і перинатології [184]. Пам'ять про перинатальний період не лише відображається за механізмом імпринтінгу в усій програмі розвитку дитини, але й істотно впливає на своєрідний «спектр схильностей» до тих або інших патологічних станів, будучи причиною захворювань нервової системи і внутрішніх органів, формуючи індивідуальні особливості їх маніфестації [38, 92, 269]. Це визначає необхідність вивчення функціонального стану адаптаційних процесів в системі мати-плацента-плід, тому нині є актуальною розробка і впровадження в клінічну практику сучасних діагностичних методів, що дозволяють виявляти патологічні зміни фетоплацентарного комплексу на ранній, доклінічній стадії захворювання [28, 115, 116, 227, 246].

При патології матково-плацентарного кровообігу відбувається порушення припливу крові в міжворсинчастий простір, утруднення відтоку крові з нього, зміна властивостей реологічних і коагуляційних властивостей кровотоку матки. Зростає чутливість судинних елементів до циркулюючих пресорних агентів і відбувається активація коагуляційного каскаду, що призводить до одночасного зниження перфузії міжворсинчастого простору [7, 307]. Початкова фізіологічна гіперкоагуляція крові, що досягає максимального розвитку наприкінці третього триместру, забезпечує локальний гемостаз в матці після пологів. Під час вагітності в організмі розвивається гіперволемія і знижується периферичний судинний опір. Ці механізми носять адаптаційно-захисний характер у здорових вагітних, у разі ж патології, що призводить до активації системи гемостазу, вони втрачають свою захисну функцію і сприяють прогресуванню ПД [98, 101].

На сьогодні встановлено, що система плацентарних факторів росту (PlGF) регулює ріст і функцію судин плаценти. Однією з основних причин, що призводять до розвитку гіпертензивних порушень при прогресуванні вагітності, є порушення процесів клітинної регуляції, зумовлене зміною продукції і функціонування факторів росту, що забезпечує розвиток плаценти і формування її судинної системи. З одного боку, вони є стимуляторами ангіогенезу (судинно-ендотеліальний фактор зросту, плацентарний фактор росту), з іншого – за допомогою аутокринного механізму регулюють метаболічну активність трофобласта [11, 297].

При вагітності, ускладненій синдромом затримки росту плода, зменшується кількість проникаючих в міометрій трофобластичних елементів. Неповна інвазія трофобласта в спіральні артерії матки стає причиною недостатньої його перфузії і змін секреції гуморальних чинників [123, 200, 223, 296]. Розробка сучасних методів дослідження стану фетоплацентарного комплексу в динаміці вагітності і пологів дозволяє своєчасно діагностувати і лікувати основні клінічні форми страждання плода – затримку росту (гіпотрофію) і/або дистрес [71, 207].

За даними досліджень S.Baruch (2018), хронічна ПД при прееклампсії зустрічається в 30,6-51,5%, затримка росту плода – в 22,7-43,9%, дистрес – в 28,0-51,5% спостережень [11, 202]. Частота клінічних проявів ПД пропорційна ступеню тяжкості прееклампсія. При проведенні допплерометричного дослідження виявляються порушення матково-плацентарного, плодового і плацентарного кровотоку різного ступеня тяжкості [28, 29, 116, 220]. Серед ускладнень вагітності, що призводять до ПД, одне з провідних місць займає тривала загроза передчасного переривання. Частота цієї патології в числі чинників ризику затримки росту плода складає від 9,4 до 22,6% [154, 277]. Загрозу переривання вагітності слід одночасно розглядати і як причину, і як наслідок плацентарної дисфункції. У зв'язку з різною етіологією плацентарної дисфункції при загрозі переривання вагітності патогенез цього ускладнення має різні варіанти, а прогноз для плода залежить від ступеня розвитку захисно-пристосувальних реакцій. У пацієнток із загрозою переривання вагітності переважно виявляється компенсована і субкомпенсована форми ПД з порушенням кровотоку в артеріях пуповини та її термінальних гілках [116].

Безперечний інтерес представляє концепція про первинне значення нейрогенної регуляції захисно-пристосувальних механізмів, що забезпечують гомеостаз в системі мати-плацента-плід [178]. При цьому особливо важливу роль у виникненні типових акушерських і перинатальних ускладнень відводять первинним порушенням в центральній нервовій системі [175, 269].

У науковій праці О.В. Мамиєва (2006) була детально розроблена концепція родового стресу і наявність в популяції вагітних чотирьох типів адаптації матері і плода до нього: перший тип – задовільна адаптація з нормальним результатом пологів для матері і плода, складає 22%; другий тип (32%) – стан напруги адаптаційних механізмів з явищами декомпенсації і ускладненнями в пологах тільки у плода (18%) або тільки у матері (14%); третій тип (36%) – незадовільна адаптація з декомпенсацією і ускладненнями одночасно у матері і плода; четвертий тип – зрив адаптації, відзначається у 10% вагітних [113]. У зв'язку з вищевикладеним істотний інтерес представляє вивчення особливостей виникнення і розвитку ПД у жінок з позиції типу адаптації до родового стресу [38, 65, 207].

У дослідженні Л.І. Воробей, Р.Р. Ткачук (2015) виявлено, що у жінок з обтяженим акушерським анамнезом вагітність супроводжується порушенням продукції стресових гормонів та визначено позитивну кореляцію між порушеннями стероїдогенезу та наявністю ознак плацентарної дисфункції. Встановлено, що додатковим маркером плацентарної дисфункції є рівні катехоламінів і кортизолу, що обґрунтовує необхідність їх подальшого контролю з огляду на вплив симпато-адреналової системи на адаптацію організму до вагітності та розвиток гестаційного гемостазу [38].

Впродовж останніх років у вивченні патогенетичних механізмів ПД, як вказано вище, особливу увагу дослідників привертає визначення концентрації судинного ендотеліального і плацентарного фактору росту, які регулюють ріст і функцію судин плаценти, що дозволяє використати вивчення їх динаміки для оцінки процесів ангіогенезу [109, 159, 249, 305, 328].

Крім того, відмічено збільшення частоти інфекційно-асоційованої ПД, при цьому етіологічним чинником ПД можуть бути різні мікроорганізми як бактеріальної, так і вірусної природи, а також прості організми й гриби [65, 84, 141, 334]. У зв'язку з цим для визначення міри ендогенної інтоксикації організму у вагітних з ПД представляє інтерес вивчення рівня середніх молекул, оскільки їх висока біологічна активність виражається в пригнічуючій дії на процеси біосинтезу білку, окислення і фосфорилювання, також виявлено їх токсичну дію на еритропоез, фагоцитарну активність лейкоцитів, імунодепресивну і нейротоксичну дію [182, 207, 308].

У вагітних з гострою формою або загостренням хронічної інфекції вкрай важливим є проведення заходів, спрямованих на боротьбу з інфекцією і поліпшення захисних резервів в системі мати-плацента-плід. При плацентарній дисфункції інфекційного ґенезу, разом з поліпшенням показників гемодинаміки і метаболізму в системі мати-плацента-плід, великого значення набувають профілактика і лікування гострої інфекції або загострення хронічної. При необхідності корекції показників імунітету проводять імуноглобулінотерапію і лікування препаратами інтерферону [81, 247].

Нині значно розширився арсенал медикаментозних і немедикаментозних засобів, вживаних для профілактики і лікування ПД. В основному їх дія спрямована на корекцію реологічних властивостей крові, нормалізацію метаболічних порушень, поліпшення кровотоку в системі мати-плацента-плід [109, 121, 184, 224]. Останнім часом підвищується потреба в застосуванні немедикаментозних методів профілактики і лікування ПД [105, 145, 176].

Враховуючи складний характер змін при ПД, вибір профілактичного агента повинен здійснюватися серед засобів, що є універсальними регуляторами основних процесів життєдіяльності. Одним з таких універсальних регуляторів є метаболічний вуглекислий газ. Карбогенотерапія отримала широке поширення в терапевтичній практиці для профілактики соматичних захворювань [176], а результативність превентивної карбогенотерапії у вагітних високого ризику по важких формах ПД детально розглянута в роботах Ю.В. Тезикова (2013, 2017) [105, 167].

Останнім часом передові позиції в акушерській клінічній практиці стали займати екстракорпоральні методи терапії, зокрема поєднання плазмоферезу і медичного озону. Останній має виражені бактерицидні, протизапальні і тромболітичні ефекти, а також потенціює дію гемаферезу – видалення плазмових компонентів з крові. Питанням впливу поєднаного застосування плазмоферезу і медичного озону, що має широкий спектр дії на організм людини – бактерицидний, фунгіцидний, вsрусолітичний, імуномодулюючий, протигіпоксичний, а також стимулюючий репарацію, обмінні процеси, антиоксидантний захист організму, впливаючий на функції органів і систем матері і плода при використанні в лікуванні ПД, присвячена наукова робота А. Клементі (2011) [88]. Цей метод терапії добре переноситься і практично не має побічних ефектів. В акушерській і гінекологічній практиці медичний озон успішно застосовується в комплексній терапії невиношування вагітності, залізодефіцитної анемії, інших ускладнень вагітності. Включення до комплексу лікування анемії у вагітних гіпербаричної оксигенації дозволяє підвищити ефективність хроноферотерапії і знизити медикаментозне навантаження, частоту ускладнень вагітності, пологів і перинатальної патології [164].

Таким чином, об’єктивізація реалізації патогенетичних механізмів хронічної ПД дозволяє скоротити розрив між теоретичними знаннями щодо ПД і практичними можливостями за рахунок підвищення точності прогнозування і своєчасної діагностики цього ускладнення вагітності, особливо його важких форм у разі повторної акушерської і перинатальної патології, можливості об'єктивної оцінки результативності превентивної профілактики і лікування, стандартизації діагностичного пошуку. Впровадження нових методів прогнозування, діагностики ступеня тяжкості, профілактики і лікування ПД дозволить оптимізувати акушерську тактику і значно поліпшити перинатальні результати.

Слід зазначити, що практично всі ускладнення гестації супроводжуються розвитком і наростанням дисфункції плаценти. Плацентарна дисфункція зумовлює плацентарний стрес, що призводить до появи ознак і симптомів прееклампсії [11, 296, 308, 311].

**1.2 Сучасний стан проблеми прееклампсії: епідеміологічні аспекти, етіологія і патогенез, сучасні можливості прогнозування ризику розвитку**

Прееклампсія й донині є одним з найнебезпечніших ускладнень вагітності, пологів і післяпологового періоду, займаючи одне з головних місць в структурі материнської і перинатальної захворюваності і смертності [1, 35, 36, 114, 253, 155, 193, 278].

Прееклампсія, разом з передчасним відшаруванням плаценти, затримкою росту плода і невиношуванням вагітності, належить до «Великих акушерських синдромів» (Great Obstetrical Syndromes), пов’язаних з патологією плацентації, і спільно з акушерськими кровотечами та інфекційними ускладненнями становить «смертельну тріаду», що є основною причиною материнської смертності [153, 211, 290]. За даними 1-го Всесвітнього конгресу з проблем материнської смертності, дані про частоту розвитку прееклампсії у вагітних в різних країнах досить суперечливі: від одного випадку на 147 пологів в країнах, що розвиваються, до одного випадку на 35 000 пологів в економічно розвинених країнах [205, 214]. Згідно даних ВООЗ за 2014 р., тяжка прееклампсія ускладнює від 2 до 8% всіх вагітностей і в структурі прямих причин материнської смертності посідає друге місце та становить близько 14% [149, 153, 188]. Прееклампсія є не лише безпосередньою причиною материнської смертності, але й індуктором багатьох випадків масивних кровотеч і гнійно-септичних ускладнень [130, 222]. Крім того, якщо материнська смертність від кровотеч і сепсису знижується, то смертність від прееклампсії залишається стабільною. У країнах, що розвиваються, прееклампсія є причиною 40-80% материнської смертності, а в деяких розвинених країнах прееклампсія продовжує залишатися головною причиною материнської летальності [268].

ПЕ є найважливішою причиною захворюваності новонароджених (640-780‰) і перинатальної смертності (18-30‰) у світі [104, 153, 286, 292, 290]. За даними досліджень В.Н. Серова і співавторів (2017), перинатальна смертність при прееклампсії перевищує середні показники в 5-7 разів [160].

Впродовж останніх років відмічено збільшення частоти важких форм цього ускладнення вагітності [15, 162, 307], пов'язаних з розвитком еклампсії [72, 251]. Незважаючи на впровадження інноваційних перинатальних технологій, високими залишаються рівні прееклампсії та еклампсії – 2,06 і 2,1% відповідно у 2012 та 2017 роках [73]. Щорічно у світі еклампсія розвивається у 150 000 жінок [229], з них від 50 000 до 75 000 гине від ускладнень, що розвиваються [208, 231]. У разі багатоплідної вагітності частота еклампсії може досягати 3,6%, тільки у 15% випадків еклампсія виникає до пологів, 85% випадків еклампсії припадає безпосередньо на період пологів і післяпологовий період [125, 155].

Прееклампсія призводить до збільшення частоти передчасних пологів, плацентарної недостатності, передчасного відшарування нормально розташованої плаценти, до підвищення частоти оперативних розроджень, кровотеч в пологах і в післяпологовому періоді. Прееклампсія підрозділяється на ранню і пізню, а плацентарна дисфункція є центральною особливістю патогенезу обох. При ранньому типі синцитіотрофобластичний стрес, мабуть, пов'язаний з природженим дефектом трофобласта і судинний захист раннього розвитку плаценти замінюється судинною дисфункцією [123, 175, 224]. При прееклампсії з пізнім початком материнські чинники, такі як генотипічна схильність до ендотеліального захворювання і порушення антиоксидантного захисту з обмеженою здатністю материнської клірингової системи справлятися із зростаючою кількістю апоптотичних клітинних залишків, знаходяться в центрі патогенезу [100, 122, 208, 226]. Синцитіотрофобластичний стрес на пізніх термінах вагітності пов'язаний з молекулярним старінням, а прееклампсія з пізнім початком може розглядатися як зростання нормального старіння плаценти [308]. Порушення в системі мати-плацента-плід при цьому ускладненні призводить до гіпоксії і затримки росту плоду, його можливого внутрішньоутробного інфікування. У більшості жінок, що перенесли прееклампсію, формуються хронічні захворювання нирок, гіпертонічна хвороба, ендокринні зміни [71]. При розвитку еклампсії артеріальний тиск досягає такого високого рівня, що з'являється загроза життя матері і дитини: виникають судоми з втратою свідомості, не пов'язані з будь-якою іншою церебральною патологією (наприклад, епілепсією або крововиливом в головний мозок). Під час нападу можлива асфіксія, прикушення язика, забиття і переломи, після закінчення судом – розвиток аспіраційної пневмонії і печінково-ниркової недостатності. Хвора може померти під час судомного нападу або після його закінчення від крововиливу в мозок, асфіксії, набряку легенів. Плід нерідко гине від дистресу [1, 114, 160, 215, 273, 321].

Судоми, що виникають у вагітної жінки, були відмічені та описані Гіппократом ще в IV столітті до нашої ери. Такий стан дістав назву «еклампсії», що в перекладі з грецького означає «спалах», який виникає абсолютно несподівано. Мало що було відомо про еклампсію аж до 1843 року, тобто до того моменту, коли Lever з лікарні Гайз встановив, що в пробах сечі багатьох жінок з судорожними нападами виявляється білок. Проте лише з широким впровадженням в практику тонометрів цей стан став асоціюватися з підвищенням системного артеріального тиску. Оскільки відзначалося, що ще до початку розвитку судомних нападів проявляється така симптоматика, як альбумінурія і гіпертензія, був введений термін «прееклампсія». Прееклампсію упродовж віків описували під такими назвами: пологові судоми, пологовий нефрит і альбумінурія, еклампсія і прееклампсична токсемія, пізній токсикоз вагітних, нефропатія тощо [129, 162, 191, 229].

Нині немає єдиної концепції, яка повністю розкриває етіологію і патогенез прееклампсії, що обумовлено складністю механізмів розвитку цього ускладнення вагітності, яке проявляється у вигляді різних клінічних картин його перебігу, оскільки до нього залучається більшість систем організму: серцево-судинна, сечовидільна, ендокринна, гепатобіліарна, система гемостазу [16, 36, 86, 160, 284, 301].

Існує понад тридцяти гіпотез розвитку прееклампсії/еклампсії. З часів Гіппократа аж до початку XVIII століття вважали, що еклампсія – це специфічна форма епілепсії. Історично однією з перших теорій розвитку прееклампсії була так звана інфекційна теорія, що не підтвердилася надалі, оскільки не вдалося знайти збудника захворювання. У 20-40-і роки XX століття багато авторів пов'язували виникнення прееклампсії з отруєнням, інтоксикацією організму вагітною речовинами. Ця точка зору панувала дуже довго, попри те, що ніяких токсичних речовин, що первинно викликають прееклампсію, виявлено не було. Проте на сьогодні доведено, що в якості токсичних речовин для організму можуть виступати продукти обміну у високих концентраціях, активовані ферменти, медіатори запалення, перекисні продукти, агресивні компоненти комплементу, бактерійні токсини і віруси [161, 297]. Причому ендотоксикоз може бути викликаний не лише збільшенням вмісту якихось конкретних речовин, але й порушенням рівноваги між речовинами-антагоністами. При прееклампсії системний ендотеліоз розвивається у відповідь на дію будь-яких з цих чинників як універсальна реакція [66, 122, 15, 261, 264, 343].

Незважаючи на багаторічні і численні дослідження, в проблемі прееклампсії залишається багато «білих плям». З точки зору етіології прееклампсія є мультифакторним захворюванням (ускладненням) вагітності [104, 160]. За клінічною характеристикою прееклампсія – це синдром, що проявляється основною тріадою симптомів після 20 тижнів вагітності (набряки, протеїнурія, гіпертензія – тріада Цангемейстера), а також багатьма іншими симптомами, що є наслідком порушення кровообігу в різних системах і органах. Тріада Цангемейстера, якою керуються практичні лікарі, не може дати істинного уявлення про стан хворої, оскільки її симптомокомплекс є лише вершиною «айсберга» тих глибоких метаболічних порушень, які розвиваються при прееклампсії задовго до появи артеріальної гіпертензії, набряків, протеїнурії [172]. Перебіг важкої прееклампсії може бути багатогранним, і не випадково її назвали «great mostor» (великим обманщиком) [16, 36, 161, 267].

Згідно даних В.Н. Серова (2017), пусковим механізмом розвитку плацентарної дисфункції є дифузно-перфузійна недостатність матково-плацентарного кровообігу з подальшим розвитком спазму судин, порушенням мікроциркуляції, розвитком гіпоксії, гіповолемії, коагулопатії, імунологічного дисбалансу[161]. Зрештою розвивається синдром поліорганної недостатності з різним клінічним перебігом. Патологічний механізм включається за типом порочного кола, в якому головну роль відіграє матка і плацента [17, 160, 329].

Нині увагу дослідників все частіше притягує комплекс змін функціонального стану ендотелію, що є однією з основних ланок патогенезу прееклампсії [67, 100, 311]. В основі дисфункції ендотелію, на думку більшості авторів, полягає ішемія плаценти, що розвивається внаслідок недостатньої інвазії трофобласта в стінку спіральних артерій. Вивчення патології матково-плацентарної ділянки розпочалося з класичної публікації I. Brosens і співавторів (1972), в якій уперше виявлено відсутність гестаційних змін в міометральних сегментах матково-плацентарних артерій у жінок, які мали прееклампсію [212]. Подальші дослідження виявили, що під час нормальної вагітності відбуваються характерні морфологічні зміни в спіральних артеріях [211, 274]. В результаті цитотрофобластної інвазії в стінки спіральних і радіальних артерій спостерігається повна втрата м'язово-еластичних компонентів із заміщенням фібриноїдними масами, яка супроводжується значним розширенням просвіту цих артерій, що пояснює постійний приріст об'єму матково-плацентарного кровотоку під час вагітності [121, 206]. Наслідком цього процесу є значне зменшення судинної резистентності. Втрачаючи гладком'язові волокна, стінки спіральних артерій втрачають чутливість до вазоактивних речовин (ангіотензину II) [193, 274, 276].

Перше припущення щодо активації ендотелію у матері як основи патологічного процесу при прееклампсії було висловлено в роботі J.N. Roberts і співавторами в 1980 році, на сьогодні більшістю дослідників визнається, що ключовою ланкою патогенезу прееклампсії, яка визначає її клінічні прояви, є ендотеліальна дисфункція [129, 264]. Гіпоксія, що розвивається в тканинах матково-плацентарного комплексу, викликає локальне ушкодження ендотелію, яке в подальшому набуває генералізованого характеру. Ушкодження і подальша дисфункція ендотелію призводять до порушення регуляції судинного тонусу, судинної проникності, що лежить в основі клінічних проявів прееклампсії – гіпертензії, протеїнурії, набряків, матково-плацентарної недостатності, змін з боку згортаючої системи крові [67, 85, 267, 311]. У результаті порушується мікроциркуляція в життєво важливих органах з розвитком поліорганної недостатності. Імунне запалення ендотелію (ендотеліоз) є причиною порушення продукції і співвідношення між простацикліном і тромбоксаном, змінюється співвідношення в продукції простагландинів. Переважання простагландинів класу F2α, збільшення продукції тромбоксану призводять до спазму прекапілярів, артеріол, дрібних артерій, що супроводжується підвищенням периферичного опору та артеріальною гіпертензією. Іншим механізмом ушкодження ендотелію при прееклампсії є утворення продукти пероксидації ліпідів і продуктів реактивного кисню [87, 251].

Дисбаланс між оксидантами і антиоксидантами призводить до окислювального (оксидативного) стресу. Оксидативний стрес і запалення є нерозривно пов'язаними процесами. З одного боку, активовані лейкоцити продукують вільні радикали кисню. У свою чергу, під впливом оксидативного стресу відбувається транслокація ядерного чинника NF-kB і активується транскрипція різних чинників, контролюючих запальну і імунну відповідь. Це замикає “порочне круг”, який охоплює активацію лейкоцитів, оксидативний стрес і продукцію прозапальних цитокінів і, зрештою, призводить до клінічних проявів прееклампсії у вагітної і до ускладнень у плода [96, 208, 276, 306]. На підставі численних досліджень, присвячених прееклампсії, останніми роками сформувалися і отримали широке поширення погляди на прееклампсію як на прояв системної запальної відповіді організму і, як наслідок, розвиток ендотеліальної дисфункції. У тому випадку, якщо регулюючі системи не здатні підтримувати гомеостаз, деструктивні ефекти цитокінів та інших медіаторів починають домінувати, що призводить до порушення проникності і функції ендотелію капілярів, формування віддалених вогнищ системного запалення, розвитку моно- і поліорганної дисфункції. Синдром системної запальної відповіді є симптомокомплексом, що характеризує вираженість запальної реакції в системі ендотеліоцитів, а, отже, і спрямованість запальної відповіді на ушкодження [104, 263].

Виділяють три основні групи змін, характерних для синдрому системної запальної відповіді: 1) цитокінова атака на ендотеліоцити викликає «кисневий» вибух клітини, який асоціюється з наростанням пулу токсичних речовин, продуктів протеолізу, так званих молекул середньої маси на тлі дисфункції систем перекисного окислення ліпідів і антиоксидантної системи; 2) порушення тромбоцитарної і плазмової ланок гемостаза з наростанням тромбогенного потенціалу і ушкодженням мікроциркуляторного русла; 3) ендотоксикоз. Генералізація цих змін призводить до ішемії органів і систем і розвитку синдрому поліорганної недостатності [34, 111, 283, 321].

Останнім часом все більшу увагу дослідників привертає імунологічна теорія виникнення прееклампсії. Гіпотеза про імунну етіологію прееклампсії заснована на великій кількості клінічних спостережень. Висока частота прееклампсії характерна для першонароджуючих, при перенесенні сторонньої яйцеклітини в програмі екстракорпорального дослідження, при гіперплацентації, спостерігається деякий захист при повторній вагітності від того ж партнера, і, що особливо важливо, швидке поліпшення стану жінки після пологів. Усе це свідчить про антигенну роль плаценти [127, 155, 213, 317]. Згідно імунної теорії, основою для розвитку прееклампсії є співіснування двох організмів матері, що розрізняються за антигенною структурою, і плода. Встановлено, що імунна відповідь організму матері на антигенний подразник генетично детермінована. Плід відрізняється від материнського організму за рахунок тієї інформації, яку він отримує з генами батька [235].

Імунологічна теорія розглядає прееклампсію як імунобіологічний конфлікт між антигенними системами матері і плода. Провідна роль в цьому конфлікті відводиться порушенню проникності плацентарного бар'єру і зниженню міри імунологічної толерантності. Єдиною системою, здатною розпізнавати сторонній білок, є імунна система і, отже, в розвитку прееклампсії найбільш суттєвим компонентом є реакція цієї системи на сторонні антигени [168, 174, 260, 326].

Крім того, імунна система вагітної знаходиться в жорстких фізіологічних рамках імуносупресії завдяки чіткій роботі імунорегуляторних механізмів. Але саме механізми імунітету першими реагують на дію будь-якого дестабілізуючого чинника як екзогенної природи, так і ендогенної. Таким чином, імунно-структурний гомеостаз забезпечує адаптаційні механізми при вагітності [17, 163, 270, 326].

З огляду на прееклампсію як результат дисбалансу між материнськими антитілами і антигенною структурою плоду, висловлюється припущення про зв'язок між антифосфоліпідними антитілами і важкими формами прееклампсії [15, 307, 319]. Підтвердженням цьому є високий титр антифосфоліпідних антитіл, який спостерігається у багатьох жінок з цією патологією. На думку А.Д. Макацария та співавторів (2012), 70% прееклампсій, виявлених при першій вагітності, виникають на тлі природжених тромбофілій [111]. При повторній вагітності, у випадку якщо в попередніх вагітностях мала місце прееклампсія, наявність тромбофілії має місце в 100% випадків [106, 186, 307].

Існують численні спостереження, які свідчать про важливу роль спадкового компонента в етіології і патогенезі прееклампсії. Прееклампсія є типовим гетерогенним захворюванням, в ґенезі якого важлива роль належить як генетичному компоненту, так і різним несприятливим екзогенним чинникам, що провокують це захворювання [19, 173]. Поява системних проектів з вивчення прееклампсії, в яких передбачається об'єднання результатів біохімічних, клінічних і молекулярно-генетичних досліджень в єдину програму пошуку, вселяє певний оптимізм відносно швидкого прогресу розуміння патогенетичних механізмів цього захворювання [89, 90, 253, 270].

В основі прееклампсії лежить ураження судинної системи, яке починається в системі матково-плацентарного кровотоку, а надалі поширюється на судинну систему і гомеостаз в цілому. Біодоступність оксиду азоту (NO) є ключовим маркером в судинному здоров'ї. Зниження NO викликає патологічний стан, виражений ендотеліальною дисфункцією, яка спостерігається при різних патологіях, таких як ожиріння, діабет, захворювання нирок, серцево-судинні захворювання і прееклампсія. Нещодавні дослідження F. Zeniga і співавторів (2016) показують, що плацента вагітних з ПЕ експресує високі рівні лектиноподібного окисленого рецептора ЛПНП-1 (LOX-1), який індукує ендотеліальну дисфункцію за рахунок збільшення активних форм кисню (АФК) і зменшення внутрішньоклітинного NO [343]. Вивчення значення оксиду азоту в імплантації показало, що різні форми ендотеліальної синтази потрібні для різних стадій цього процесу. Передбачається, що великі гранулярні лімфоцити, що знаходяться в цій області, синтезують оксид азоту, який індукує розслаблення гладких м'язів судин. Вважають, що первинні порушення матково-плацентарного кровотоку пов'язані з порушенням інвазії цитотрофобласта в міометральний сегмент спіральних і радіальних артерій. Клітини цитотрофобласта, заміщаючи внутрішню і середню оболонки, перетворюють ці судини на широкі «мішки», які не скорочуються. Матково-плацентарна ділянка при вагітності, ускладненій прееклампсією, стає областю «високого опору», в якій сповільнюється кровотік, і, як наслідок, відбувається утворення мікротромбів і ушкодження ендотелію. Згідно із сучасними дослідженнями, порушення матково-плацентарного кровотоку пов'язане з ушкодженням ендотелію і порушенням вироблення оксиду азоту [4, 12, 17, 124, 245, 295].

*Генетичні передумови розвитку прееклампсії.* У науковій літературі останніх років велика увага приділяється спадковим чинникам як індукторам розвитку прееклампсії, численні спостереження свідчать про важливу роль спадковості в її етіології і патогенезі. У жінок, які мають сімейний анамнез прееклампсії, ризик цього ускладнення зростає в 4-5 разів у жінок, чиї матері мали це ускладнення, і в 2-3 рази, якщо прееклампсія була у їх бабусь [107, 332]. Згідно з даними З.С. Ходжаєвої і співавторів (2015), спадкова схильність до прееклампсії передається як по жіночій, так і по чоловічій лінії [173]. Сімейна схильність до прееклампсії пов'язана із спадкоємністю мутуючих генів, які кодують синтез регуляторів судинного тонусу, інших компонентів ендотелію, компонентів гемостазу [4, 265].

На сьогодні більшість дослідників вважають, що прееклампсія є поліетіологічним ускладненням вагітності і має цілий ряд генів схильності [114, 169, 265]. Завдяки відкриттю Francis Crick, James Watson (1953) стала можлива ідентифікація багатьох тисяч генів, з'ясування генної природи і молекулярних механізмів багатьох спадкових хвороб, виявлена роль генетичних чинників в етіології і патогенезі різних патологічних станів, доведена генетична індивідуальність кожної людини. Одним з важливих підсумків кінця XX і початку XXI століть є поява і швидкий розвиток якісно нового етапу молекулярної медицини. Наслідком розвитку цього розділу медичної науки стало вивчення варіабельної генома. Мутації в ньому можуть або пошкодити його, і тоді вони призводять до того або іншого дефекту чи загибелі організму, або виявитися нейтральними. Якщо доля останніх в популяції перевищує 1%, то говорять про поліморфізм (різноманіття) генома [261, 275, 283].

Для виявлення жінок групи ризику усіх форм прееклампсії слід проводити тестування генів-маркерів трьох основних метаболічних систем: контролюючих артеріальний тиск; регулюючих процеси згортання крові і тих, що визначають функції ендотеліальних клітин. Нині відомі понад тридцять генів-кандидатів прееклампсії. Для прогнозування важкого перебігу прееклампсії рекомендують проводити тестування гена II фази детоксикації GSMI, гена ендотеліальної NO-синтази. Тромбофілічні зміни при прееклампсії визнаються усіма дослідниками, проте на молекулярному рівні доки не визначена асоціація генів, відповідальних за ці зміни. Позитивний зв'язок з прееклампсією відмічений в експресії материнського гена PAI-1, є дані про роль варіабельної ембріональних генів HLA, що беруть участь в імплантації. Невдача або неповноцінність цієї стадії призводять до викидня або сприяють подальшому розвитку прееклампсії [17, 213, 216].

Таким чином, поєднання механізмів плацентарного і материнського патогенезу прееклампсії є особливо руйнівним [106, 268, 330].

*Чинники ризику розвитку прееклампсії.* Очевидні складнощі оцінки сучасного патогенезу прееклампсії і еклампсії цілком з'ясовні і пов'язані не з дефіцитом достовірних фактів, а з мозаїчністю, фрагментарністю і великою кількістю інформації, оскільки йдеться про генералізований, мультифакторний і тривалий процес, що виникає в усіх компонентах репродуктивної системи, яка розвивається, – мати-плацентарне ложе матки-плацента-плід [87, 107, 124, 251]. Основного значення в цій системі набуває матково-плацентарна область: «істина лежить посередині», в зоні анатомічного контакту плацентарних якірних ворсин з ендометрієм матки [174, 295].

Нині до чинників ризику розвитку цього ускладнення вагітності відносяться: прееклампсія при попередній вагітності, вік, перша вагітність, багатопліддя, генетичні чинники, патологія ендокринної системи, соціальні аспекти, професійні шкідливості, шкідливі звички, незадовільна екологічна обстановка, недостатнє і незбалансоване харчування, ускладнений акушерсько-гінекологічний анамнез, запальні захворювання жіночої статевої сфери, що, як правило, поєднуються з ураженням сечовивідних шляхів, захворюваннями серцево-судинної системи [67, 85, 215, 301].

На сьогодні в Україні прийнято прогнозувати розвиток преклампсії на підставі наявності у вагітної тих чи інших факторів ризику [133]. Західні джерела вважають за доцільне також групувати останні у дві категорії – чинники високого та помірного ризику [153, 189]. Важливість їхнього диференціювання полягає у доцільності призначення ацетилсаліцилової кислоти як профілактуючого агента за конкретних умов.

У Великій Британії Національний інститут здоров’я і якості медичної допомоги (National Institute for Health and Clinical Excelence – NICE) встановив критерії оцінювання високого ризику розвитку прееклампсії [285]. До факторів високого ризику належать гіпертензія при попередніх вагітностях, хронічна патологія нирок, аутоімунні захворювання, цукровий діабет, гіпертонічна хвороба. До факторів помірного ризику відносять першу вагітність, вік 40 років і більше, інтервал між вагітностями більше 10 років, індекс маси тіла при першому візиті понад 35 кг/м2, епізоди прееклампсії у сімейному анамнезі.

У США, згідно з рекомендаціями Американського коледжу акушерства і гінекології (ACOG), розгляд медичної історії для оцінювання факторів ризику на сьогодні – найкращий і єдиний рекомендований скринінговий підхід для прееклампсії [190]. Факторами ризику є перша вагітність, вік понад 40 років, індекс маси тіла понад 30 кг/м2, вагітність, що настала внаслідок допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), прееклампсія при попередніх вагітностях, наявність прееклампсії у сімейному анамнезі, хронічна гіпертензія, хронічні захворювання нирок, цукровий діабет, системний червоний вовчак, тромбоемболія.

Ризик розвитку прееклампсії має місце практично у кожної вагітної. Вірогідність розвитку прееклампсії пов'язана з кількістю і поєднанням чинників ризику розвитку цього синдромокомплексу у однієї вагітної [85, 321].

Загальновизнано, що чим вищий рівень життя суспільства, тим менше в структурі материнських втрат доля таких причин як кровотечі, прееклампсія і сепсис, які упродовж багатьох років займають лідируючі позиції [73, 124, 153, 161]. Частіше прееклампсія і материнські смерті від еклампсії зустрічаються в країнах з низьким і середнім рівнем соціально-економічного розвитку і пов'язані з відсутністю належного моніторингу вагітних в цих країнах [73, 229, 232]. Бідність, важкі умови праці, погане харчування, відсутність реєстрації і, як наслідок, безкоштовної медичної допомоги є чинниками ризику розвитку ускладнень вагітності.

Фактором ризику прееклампсії є характер харчування. Так, в ендемічних областях, в яких виявляється дефіцит тих або інших мікроелементів і вітамінів, відзначається більш висока частота прееклампсії. Важливу роль в розвитку прееклампсії відіграє кальцій, проте результати дослідження суперечливі і говорять про те, що додавання кальцію в харчовий раціон вагітних ефективно тільки в тих регіонах, де відзначається недостатність цього мікроелемента [163]. У групі пацієнток з низьким соціально-економічним рівнем життя частіше зустрічаються хронічні інфекції. Деякі дослідники, вважаючи прееклампсію запальним захворюванням, зосередилися на можливій ролі інфекції в патогенезі прееклампсії. Дослідження показали, що ризик розвитку прееклампсії вищий у жінок, серонегативних до вагітності відносно вірусних інфекцій. Ризик розвитку гіпертензивних станів, що індукуються вагітністю, значно підвищений у присутності вірусів групи герпесу. Для юних вагітних, гестація яких ускладнилася прееклампсією, характерні в анамнезі запальні захворювання матки, придатків, інфекції, що передаються статевим шляхом, і відсутність повноцінного лікування. Відзначається, що пацієнтки з прееклампсією пізнього репродуктивного періоду перенесли до вагітності, як правило, 5-6 і більше соматичних та інфекційно-запальних захворювань [138, 161, 210, 247].

За даними літератури, прееклампсія найчастіше супроводжує першу вагітність, діагноз прееклампсії ставлять в 5,8% випадків первовагітним і усього лише в 0,4% випадків при повторних вагітностях [67, 73, 265].

Більшістю авторів підтверджується думка про те, що під час вагітності екстрагенітальні захворювання обтяжують перебіг гестаційного періоду, сприяють виникненню прееклампсії у більш ранні терміни і значно посилюють перебіг цього ускладнення як для матері, так і для плоду [161, 174, 182, 320, 326]. При аналізі більшості випадків материнської смертності при прееклампсії виявлене одне і більше соматичне захворювання (серцево-судинної, ендокринної, сечовидільної та інших систем), які за життя іноді залишалися невиявленими [17, 33, 68, 8, 301, 343]. Патологія нирок – серйозний чинник ризику, до 80% первовагітних з прееклампсією страждають на захворювання нирок [284, 313]. Частим фоновим екстрагенітальним захворюванням у вагітних є хронічний пієлонефрит, який не завжди є результатом персистуючої інфекції, а може розвиватися внаслідок обструктивних причин (сечокам'яної хвороби, стриктури, міхурово-мискового рефлюксу). Сама вагітність, як правило, погіршує морфо-функціональний стан нирок при гломерулонефриті, а останній у свою чергу несприятливо впливає на перебіг вагітності: можливі ранній розвиток важкої гіпертензії, важка прееклампсія, високий ризик протеїнурії, що проявляється з ранніх термінів вагітності, затримка росту плоду, повне відшарування нормально розташованої плаценти [78, 105, 267, 298, 307, 320]. Таким чином, при хронічному захворюванні нирок виникає «системність» ураження органів, тому приєднання такого імунокомплексного ускладнення, як прееклампсія, викликає важкі поліорганні порушення, що нерідко призводять до летального результату [33, 191, 263, 264, 313].

Серцево-судинна патологія, вегето-судинна дистонія за гіпотонічним, гіпертонічним і змішаним типом виявляються у 32,6% вагітних, гіпертонічна хвороба – у 6,8% [215, 301, 313, 321, 343]. В Україні більше 40% населення у віці від 30 до 35 років страждає на судинні розлади, у тому числі на артеріальну гіпертензію, у віці старше 35 років частота судинних захворювань зростає майже удвічі [73], що збільшує ризик серцево-судинної патології у вагітних, оскільки нині спостерігається тенденція збільшення віку як первовагітних, так і повторновагітних [86, 299, 301].

Питання ведення вагітних з прееклампією після пологів розглядаються в роботі І.В. Лахно (2019). Відмічено, що у пацієнток з допологовою ПЕ був встановлений підвищений рівень аламінів (сечової кислоти), збільшення кількості лімфоцитів і моноцитів, в разі післяпологової ПЕ відмічено зростання амфотерину – білка, який вивільнюється при некрозі тканин, медіатора запалення, збільшення кількості великих гранулярних лімфоцитів (NK-клітин), збільшену кількість імунних клітин CD45+ у плацентах, у всіх обстежених жінок з різними варіантами ПЕ встановлено наявність прзапальних змін материнського імунітету, які призводили до пошкодження плацентарної тканини [104].

Багатоцентрові дослідження неодноразово показували, що у жінок з прееклампсією наявна різна частота розвитку артеріальної гіпертензії і цукрового діабету, захворювання нирок, інсульту надалі [69, 263, 313]. Ретроспективно показано, що приблизно половина повторнонароджуючих мала невиявлену перед вагітністю хронічну артеріальну гіпертензію. Пацієнтки з ПЕ потребують проведення ретельного моніторингу артеріального тиску і призначення антигіпертензивних препаратів після пологів [104, 264, 320]. Значно (у 3-5 рази) збільшує ризик виникнення важкої прееклампсії цукровий діабет [69, 172, 204, 299]. Частота розвитку цукрового діабету в подальшому і у першонароджуючих, і у повторно народжуючих, таких, що перенесли прееклампсію, втричі перевищує популяційну [73]. Велика вірогідність розвитку метаболічних порушень після прееклампсії. Жінки з прееклампсією в анамнезі мають більш високий ризик передчасної смерті від судинних захворювань, венозних тромбоемболій, ниркової недостатності, ускладнень цукрового діабету [172, 284, 321].

Деякі дослідники вважають, що у зв'язку з тісним причинним зв'язком захворюваності вагітних і їх новонароджених дітей створюється порочний замкнутий цикл: хвора мати – хвора дитина – хворий підліток – хвора мати – хвора дитина [174, 235]. В анамнезі у кожної третьої вагітної з прееклампсією були порушення антенатального росту [265].

Більшість дослідників вважають, що моніторинг вагітних з ранніх термінів вагітності дозволяє вчасно виявити гіпертензію і рано почати профілактику можливих ускладнень прееклампсії [86, 153, 299]. Інші вчені підкреслюють важливість підготовки жінки до вагітності з метою виключення важких форм прееклампсії у вагітних групи високого ризику, величезного значення набуває прогнозування і первинна профілактика у пацієнток з високою вірогідністю розвитку прееклампсії [15, 105, 215, 264, 307].

За даними Ю. П. Орлова і співавторів (2016), прееклампсію можна розглядати як імунокомплексну патологію, в основі якої лежить активація вільнорадикального окислення (ВРО), тотальний ендотеліоз і ендотоксемія, які потенціюють вазоспазм зі збільшенням артеріального тиску [140]. Але в умовах вазоспазму процеси ВРО сприяють гемолізу еритроцитів, виходу вільного гемоглобіна і подальшому розгалуженню ВРО та потенціюванню процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) за рахунок окислювальних властивостей іонів вільного заліза [150]. Однак рекомендації з дослідження рівня вільного гемоглобіну (Hb), концентрації сироваткового заліза, феритину і трансферинової ємності заліза, що підвищують ризик розвитку гестаційної анемії, в публікаціях, присвячених прееклампсії, нечисельні [196, 218].

Отже, більш поглиблене розуміння патогенезу може сприяти можливості раннього оцінювання ризику розвитку прееклампсії, що дозволяє розробити адекватний алгоритм терапії для збереження життя матері і дитини. Саме тому методи ранньої діагностики та профілактики розвитку ПЕ потребують подальших досліджень для уточнення доцільності їхнього використання у клінічній практиці [11, 27, 165, 326].

**1.3 Етіологія, діагностика і профілактика гестаційної анемії**

У вітчизняній і зарубіжній літературі можна знайти безліч публікацій щодо негативного впливу анемії як обтяжуючого чинника, що безпосередньо впливає на стан репродуктивного здоров'я жінок, на перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду, стан плода і новонародженого, розвиток дитини першого року життя [6, 26, 257, 289, 316].

Останніми роками активно обговорюється вплив анемії на плодовий нейрогенез з подальшим катамнестичним відображенням на психічному і моторному розвитку дитини. Зокрема, за даними шести рандомізованих контрольованих досліджень, виконаних в 13 наукових центрах, вже у віці 6-24 місяців у немовлят від матерів із залізодефіцитною анемією були відмічені порушення когнітивного і емоційного розвитку, наслідки яких відстежувалися надалі упродовж багатьох років [197, 255].

Відомо, що адаптаційно-пристосовні реакції організму матері, спрямовані на забезпечення росту і розвитку плода, вимагають значних морфо-функціональних змін в різних системах, у тому числі і в системі крові. Основним при цьому є гестаційна гіперплазмія, яка супроводжується збільшенням об'єму циркулюючої крові за рахунок плазми. Гестаційна гіперплазмія досягає максимуму до терміну 20-24 тижні вагітності. Процес гемодилюції призводить до відносного «розведення» крові: в'язкість її знижується, що зменшує опір кровотоку в органах і сприяє припливу крові в міжворсинчастий простір, забезпечуючи живлення і ріст плода [3]. Наслідком аутогемодилюції є зниження концентраційних показників крові (гематокриту і гемоглобіну). Рівень останнього мінімальний в другому триместрі і в нормі може опускатися до 105 г/л, в інші періоди він повинен перевищувати 110 г/л [70, 120]. Падіння концентрації гемоглобіну не позначається на транспорті кисню, у тому числі й тому, що вагітність є єдиним фізіологічним станом дорослої людини, при якій поновлюється синтез фетального Нb. Максимальне його збільшення відзначається на 18-22 тижні гестації (саме в ті терміни, коли гемодилюція досягає свого піку). Проте зниження рівня гемоглобіну у вагітних може виникати з причин, далеких від фізіологічного процесу гестаційної гемодилюції, і бути відображенням анемії.

Анемія займає особливе місце в списку захворювань людської популяції. Її частота у світі перевищує 1,6 мільярда осіб, а це означає, що на цю патологію страждає близько 25% населення планети. Відомо, що найбільшої поширеності анемія досягає у дітей і жінок, але вагітні традиційно вважаються найвразливішою групою: за оцінками експертів ВООЗ, вона спостерігається майже у 40% вагітних у світі [120], в т.ч. в Україні – майже у 26% [73].

Подібна статистика не може не хвилювати світову наукову спільноту, яка присвячує проблемі анемії і залізодефіциту численні дослідження і рекомендації, серед них «Рекомендації ВООЗ щодо надання допологової допомоги з метою формування позитивного досвіду вагітності» [120], «Рекомендації Міжнародної федерації акушерів-гінекологів (FIGO)» (2019) [239]. Основна задекларована мета – боротьба з анемією вагітних як одним з найважливіших чинників материнської смертності. Навіть у розвинених країнах материнські втрати на тлі анемії значно зростають. Зокрема, у Великобританії анемія вагітних називається другим за значенням незалежним чинником ризику материнської смертності, що підвищує шанси останньої в три з половиною рази [246]. У державах з низьким соціально-економічним рівнем це захворювання, як і раніше, часто забирає життя вагітних і визначає точку неповернення між станом nearmiss і материнською смертністю [259]. До головних причин, що призводять до незворотних наслідків, відносять важкі акушерські кровотечі, гостру серцеву недостатність, ушкодження нирок, гнійно-септичні ускладнення. Особливе значення в цьому ряду має масивна крововтрата в пологах і післяпологовому періоді, оскільки це ускладнення пов'язане не лише з гіпотонією/атонією матки, але й з початковою коагулопатією, яка є закономірним станом у жінок з гестаційною (антенатальною) анемією. У сучасних рекомендаціях підкреслюється, що діагностика і лікування гестаційної анемії, пов’язаної з нестачею заліза, фолієвої кислоти та вітаміну А, може зменшити захворюваність, пов'язану з післяпологовими кровотечами [120, 228, 239].

Переважаюча форма анемії гестаційного періоду – залізодефіцитна, вона діагностується в 75-95% випадків гестаційної анемії. Актуальність своєчасного виявлення патології пов'язана з високою вірогідністю ускладненого перебігу вагітності і виникнення станів гіпоксій на тлі фізіологічного підвищення потреби в кисні на 15-33% [293, 294]. Зміна вмісту заліза сприяє розвитку окислювального стресу, що розглядається нині як один з основних механізмів розвитку акушерської патології [96, 138, 145, 206, 322, 340].

У світі частота залізодефіцитної анемії (ЗДА) у вагітних коливається від 25 до 50% [62], зокрема у країнах, що розвиваються, – від 35 до 75%, а в розвинених – від 18 до 20%. Частота ЗДА у вагітних по Україні в середньому складає 41,7%, при цьому частота передлатентного і латентного дефіциту заліза значно вища [120].

Залізо в організмі представлене трьома основними пулами. Функціональний пул являє собою активні метаболічні форми заліза у вигляді гемоглобіну, міоглобіну, цитохромів та інших гемових ферментів. Із загальної кількості заліза (3,0-4,0 г) на долю цього пулу припадає близько 70%, тобто 2,1-2,8 г [5, 26, 99, 228]. Транспортний пул заліза представлений трансферином, негемовым білком плазми, що відноситься до глікопротеїнів, який зв'язує іони заліза в плазмі і переносить його до клітин різних органів і систем. Залізо, пов'язане з трансферином, складає 3-4 мг (0,1% від загальної кількості заліза в організмі) [14, 302]. Інтенсивність синтезу трансферину регулюється вмістом заліза в організмі в обернено пропорційній залежності від вмісту феритину [180, 181]. Третій пул заліза представлений резервними формами у вигляді феритину і гемосидерину. В умовах надлишку заліза залізовмісне ядро феритину трансформується в напівкристалічний гемосидерин, який є нерозчинною у воді фракцією феритину [151, 181, 266]. На долю резервного пулу припадає близько 1 г заліза: 0,6 г запасається у вигляді феритину, 0,4 г представлене гемосидерином. Проте на відміну від феритину, гемосидерин важко мобілізується для потреб організму матері і плода [303].

За даними досліджень C.N. Roy і співавторів (2010), абсорбція заліза в кишечнику регулюється сироватковим феритином і трансферином [303]. Залізо з просвіту кишечника за допомогою білків-переносників проникає в плазму крові. Феритин, що міститься в ентероциті, конкурує в процесі переходу заліза з клітини слизової оболонки кишечника в плазму. Ефективність цієї конкуренції визначаться кількістю феритину, що знаходиться в ентероциті. При високому вмісті заліза в ентероциті біосинтез феритину посилюється, останній відкладається в цитоплазмі, в результаті пул феритину в ентероциті збільшується. В процесі злущування клітин слизової оболонки кишківика феритин, що міститься в них, втрачається. При дефіциті заліза синтез феритину пригнічений і в результаті велика частина заліза, що поступає ентерально, потрапляє в кров [26, 180, 240, 303].

Крім клітинного бар'єру слизової оболонки кишечника в організмі немає таких інших ефективних екскреторних систем і тому залізо, потрапляючи в кров і розподіляючись в різних органах і тканинах, втрачається тільки при втраті крові і в невеликій кількості – з епітелієм шкіри і волоссям [5, 26, 84].

Залізодефіцитні стани у вагітних – клініко-гематологічний синдром, що часто зустрічається, спостерігається у будь-якому терміні гестації через дефіцит заліза, що розвивається впродовж вагітності. Розрізняють три стадії дефіциту заліза: передлатентний, латентний і маніфестний. Передлатентний дефіцит заліза характеризується зниженням запасів мікроелемента, але без зменшення його витрачання на еритропоез. При латентному дефіциті спостерігається повне виснаження запасів заліза в депо, проте гематологічні показники підтримуються в межах нормативних значень. Маніфестний дефіцит заліза або залізодефіцитна анемія виникає при зниженні гемоглобінового фонду заліза і супроводжується симптомами анемії і гіпосидерозу [13, 30, 62, 70, 315].

Дефіцит заліза у вагітних несприятливо відбивається на перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду, стані плоду і новонародженого, сприяючи збільшенню частоти передчасних пологів, ПД, загрози переривання вагітності, гіпотрофії плода, інфекційних ускладнень і гіпогалактії у породіль, частоти й об'єму патологічної крововтрати в пологах і післяпологовому періоді, слабкості пологової діяльності. Крім того, недостатнє депонування заліза в антенатальному періоді є однією з причин розвитку дефіциту заліза та анемії у немовлят, відставання в психомоторному і розумовому розвитку дітей перших років життя [6, 99, 240, 316].

Головна увага в проблемі залізодефіцитних станів (ЗДС), як і 180 років тому, коли в 1823 році G. Andral уперше спостерігав і описав анемію вагітних, продовжує приділятися маніфестному дефіциту заліза (МДЗ) або залізодефіцитній анемії, яка вважається основною формою цього захворювання у вагітних. Між тим, швидко вилікувати маніфестну стадію, що виникає переважно в другій половині вагітності, нелегко. Крім того є дані, які доводять, що застосування препаратів заліза, хоча і сприяє поліпшенню лабораторних показників, знімає симптоми, але не знижує частоту акушерських ускладнень, пов'язаних з дефіцитом заліза [13, 112, 157, 335].

У статті Д.Е. Омертаева, Д.В. Вазенмиллер (2018) розглянуті позитивні сторони застосування феротерапії у вагітних жінок з ПЕ, а також питання негативного впливу препаратів заліза як одного з факторів розвитку ПЕ, патогенетичного зв'язку між насиченням організму залізом ззовні і розвитком каскаду подій ПЕ [138]. Більшість досліджень присвячено користі препаратів заліза у вагітних жінок, в той час як існує ряд патологічних станів, пов'язаних з надлишком заліза, таких як: розвиток інфекції сечостатевої системи, особливо у вагітних з хронічним пієлонефритом, надмірного утворення вільних радикалів в умовах гіпероксигенації і, як наслідок, формування окислювального стресу [14, 96, 120, 340]. У представленій статті в ході вивчення літературних даних виявлено факти існування так званої фізіологічної анемії як компенсаторно-пристосувального механізму захисту організму вагітної жінки в першу чергу від розвитку прееклампсії, а також інфекційно-запальних процесів [3, 38, 334].

Ю.П. Орловим і співавторами (2016) наведено дані щодо несприятливого впливу профілактики і корекції анемії у вагітних препаратами заліза на розвиток фетоплацентарної недостатності, гестаційної гіпертензії, прееклампсії, можливих септичних ускладнень, оскільки залізо як прямий окислювач небезпечний для тканин [139, 140]. Автори дотримуються думки, що природа в період вагітності включає усі механізми безпеки і сприйняття заліза як активатора вільно-радикального окислення [26, 96, 322, 340], як мембраноагресора [94, 209] і джерела енергетичного потенціалу для бактерій [25, 304, 322], не може залишитися поза увагою. Тому незначне зниження концентрації сироваткового заліза, феритину і ступеня насичення трансферину за певної ситуації слід інтерпретувати як захисний механізм [139]. У літературі відзначається, що у половини жінок, які померли внаслідок важкої прееклампсії, концентрація Hb перевищувала 128-140 г/л, а в клінічному спостереженні фатального перебігу еклампсії вказані гемограми, де фігурують показники HCT 43%, Hb 145 г/л, тобто спостерігається виражена гемоконцентрація, що підкреслює вплив високого рівня загального Hb на тяжкість прееклампсії [140]. Незважаючи на це, практично всі клінічні керівництва рекомендують лікування анемії вагітних будь-якого ступеню важкості, основою якого є феротерапія. Експертами ж ВООЗ рекомендується прийом препаратів заліза вагітним з рівнем Hb ≤ 110 г/л, при цьому з ранніх термінів вагітності [119].

У роботі ж В.І. Медведя, Н.Б. Степури (2019) розглянуто питання попередження залізодефіциту, анемії та їхніх негативних материнських і перинатальних наслідків з огляду на рекомендації ВООЗ (2017) [120]. Надано посилання на дослідження, які наводять позитивні наслідки додаткового вживання вагітними препаратів заліза та фолієвої кислоти [293, 294], водночас не знайдено доказів впливу на частоту прееклампсії, кровотечі під час вагітності і пологів.

Основними властивостями ЗДС є їх оборотність і можливість попередження, чим і пояснюється їх менша частота в розвинених країнах. Навіть у ранніх, латентних стадіях, дефіцит заліза має біохімічні ознаки, що дозволяють його виявляти [170, 315]. Нині розроблені методи діагностики ЗДС, є різні препарати заліза, у тому числі в рідкій формі і для парентерального застосування, а також такий потужний засіб дії на еритропоез і метаболізм заліза, як рекомбінантний еритропоетин, проте, частота маніфестного дефіциту заліза залишається високою [138, 257, 337]. Величезне значення для поліпшення перинатальних результатів має виявлення та інтерпретація критеріїв і прогностичних маркерів, на підставі яких можна виділяти групи ризику розвитку анемії і проводити в цих групах профілактичне лікування [30, 120, 146].

*Еритропоез при вагітності.* Концентрація еритропоетину в материнській крові є предметом систематичного вивчення [26, 83, 315]. При вагітності відбувається активація еритропоетину і підвищується потреба організму в залізі, що є чинником ризику розвитку анемії. Вважають, що рівень еритропоетину в організмі матері за період вагітності істотно підвищується і до моменту пологів перевищує такий невагітної жінки, що не має дефіциту заліза, в 2-4 рази. На сьогоднійшній день не визначено терміни вагітності коли розпочинається збільшення синтезу еритропоетину: Д.В. Вазенмиллер і співавтори (2018) вважають, що еритропоетин збільшується з ранніх термінів вагітності, тоді як дослідження Т. Harstad і співавторів (2017) свідчать на користь другої половини вагітності [26, 248]. Не визначені й механізми, що запускають цей процес. В якості ймовірних стимулів можуть розглядатися гормони, особливо плацентарний лактоген і хоріонічний гонадотропін людини [25]. Таким чином, виражена зворотна кореляція між концентрацією еритропоетину і рівнем гемоглобіну, існуюча поза вагітністю, на тлі вагітності або відсутня або слабо виражена [164, 318].

Проте, можна однозначно стверджувати, що за відсутності анемії у вагітної жінки спостерігається гіперпроліферативний еритропоез, спрямований на збільшення об'єму еритроцитарної маси в другому і третьому триместрах. У випадках ЗДА спостерігається неефективний еритропоез, тобто при достатньому біосинтезі еритропоетину спостерігається нестача заліза і в результаті відбувається дозрівання гіпохромних еритроцитів з укороченим періодом життя. Ряд авторів у своїх дослідженнях спостерігали пригнічення продукції еритропоетину при анемії вагітних, що пов'язано з наявністю у них інфекційного процесу або важкої соматичної патології [83, 209, 327]. У цьому випадку можна говорити про наявність у вагітних з анемічним синдромом третього варіанту еритропоезу, що носить гіпопроліферативний характер.

З'ясуванню взаємовідносин між впливом імунної системи на обмін заліза і розвитком анемії, пов'язаної з хронічними захворюваннями, сприяло відкриття білку гострої фази запалення гепсидину, заліза, що складається з 25 амінокислот і бере участь в регуляції метаболізму. Синтез гепсидину клітинами печінки стимулюють ліпополісахариди та інтерлейкіни 1 і 6 [26, 266], а пригнічує TNF-α. Спадкове або конституціональне підвищення експресії гепсидину призводить до розвитку важкої залізодефіцитної анемії [37, 288]. В експериментах на мишах було показано, що при дефіциті цього білку запальний процес не супроводжується гіпоферемією, це дозволяє припустити основну роль гепсидину в порушенні розподілу заліза шляхом зниження абсорбції в дванадцятипалій кишці і перешкоді вивільненню заліза з макрофагів [266].

Феропортин слугує свого роду рецептором для гепсидину: при їх взаємодії відбувається блокування транспорту іонів заліза в клітину за рахунок інтерканалізації і подальшого руйнування феропортину [180, 181, 282, 288]. D.A. Weinstein і співавтори (2012) визначили, що рефрактерні до лікування препаратами заліза форми анемії пов'язані з надмірною продукцією гепсидину і нагадують за своїм патогенезом анемію хронічних хвороб [339].

Таким чином, на сьогодні гепсидин є імовірним кандидатом на роль гормону, що регулює обмін заліза [2, 37, 132, 180, 266, 287].

З метою уточнення ролі гепсидину при анемії К. Schulze і співавтори (2008) обстежили 149 вагітних жінок, контролюючи у них рівень гепсидину, гемоглобіну, еритропоетину, С-реактивного білка, сироваткового феритину та інших показників обміну заліза. В результаті був показаний міцний зв'язок між концентрацією гепсидину і сироваткового феритину у вагітних жінок з анемічним синдромом і відсутність будь-якого зв'язку між рівнями гепсидину, гемоглобіну, С-реактивного білка та еритропоетину [159, 310]. Передбачається, що посилена продукція гепсидину у вагітних жінок може бути пов'язана з хронічною інфекцією, захворюваннями аутоіммунного характеру і палінням [181, 219].

Таким чином, надлишкова продукція гепсидину викликає зниження абсорбції заліза і сприяє його затримці в макрофагальній системі («пастка для заліза») за рахунок порушення роботи феропортину. І навпаки, знижений рівень синтезу гепсидину чинить сприятливий вплив на абсорбцію заліза і скорочення його затримки (зменшення запасів) в макрофагах [2, 282].

При неускладненій вагітності концентрація гепсидину в материнській крові знижується в другому і третьому триместрах, що сприяє збільшенню поступлення заліза в кровотік [2, 37, 266]. В умовах запалення синтез гепсидину зростає, блокується всмоктування заліза в кишківику і реутилізація з депо, знижується його концентрація в плазмі крові і, отже, делегування гема мікроорганізмом. Механізм дії гепсидину пов'язаний з деградацією феропортину – основного переносника заліза з ентероцита в плазму крові. Також гепсидин потенціює зниження експорту заліза з макрофагів і гепатоцитів. У результаті при підвищенні синтезу гепсидина формується залізодефіцитний еритропоез і розвивається анемічний синдром, відомий як інфект-анемія або анемія хронічних хвороб [37, 181, 337].

По суті він є захисним варіантом реагування організму в умовах інфекційного процесу. Дотації заліза в подібних випадках протипоказані, оскільки можуть сприяти активації патогенної флори. Отже, важливим завданням з клінічної точки зору є якісна діагностика анемічного синдрому і виключення анемії запалення перед ухваленням рішення щодо вибору раціональної терапії цієї патології [37, 233, 237].

Відомо, що до числа патологій, що характеризуються високим рівнем маркерів запалення (у тому числі цитокінів), відноситься ожиріння. Оскільки ожиріння і діабет часто супроводжують один одного, сприяючи розвитку в організмі субклінічного запалення і, як наслідок, порушенню обміну заліза, можна рахувати цю категорію пацієнтів, особливо вагітних з надмірною масою тіла і порушенням вуглеводного обміну, групою підвищеного ризику розвитку анемії хронічних захворювань [102]. Т.С. Прохоренко і співавтори (2017) вказують, що у ряді випадків для корекції анемічного стану досить лікування основного захворювання або призначення рекомбінантного еритропоетину [144].

*Патогенез анемії вагітних.* Останніми роками в зарубіжній [13, 63, 194, 282, 318] і вітчизняній [30, 39, 62, 70, 120] літературі інтенсивно обговорюються питання патогенезу анемічного синдрому у вагітних жінок. Так, ряд авторів вважає, що резистентні до феротерапії форми анемії вагітних мають перебіг за типом анемії хронічних захворювань. Патогенез таких форм недокрів'я у вагітних жінок схожий з патогенезом анемічного синдрому у хворих з хронічною нирковою недостатністю [146]. Характерною рисою анемії, пов'язаної з хронічними захворюваннями, є порушення метаболізму заліза, що виражається в його перерозподілі з судинного русла в місця депонування в ретикулоендотеліальній системі [228, 287]. Наслідком цього процесу є зниження кількості заліза, доступного для еритропоезу, який в результаті набуває гіпопроліферативного характеру і продукція еритроцитів відбувається в умовах відносного дефіциту заліза.

Слід враховувати, що ліпополісахариди, γ-інтерферон і TNF-α стимулюють експресію спеціального трансмембранного білка DMT-1, відповідального за однонаправлене перенесення іонів заліза в клітину, внаслідок чого зростає інтенсивність надходження заліза в активовані макрофаги. Вказані прозапальні агенти також сприяють утриманню заліза в макрофагах шляхом інгібування експресії феропортину білка, що бере участь в однонаправленому транспорті іонів заліза з клітини, блокуючи, таким чином, вивільнення заліза з клітин ретикулоендотеліальної системи [144]. В результаті відбувається посилене депонування заліза в клітинах у вигляді феритину.

У розвиток анемії вносять вклад і прозапальні цитокіни, такі як інтерлейкін-10, шляхом стимуляції захоплення заліза макрофагами, опосередкованого трансферином і за допомогою підвищення синтезу феритину [323]. Встановлено, що внаслідок пригнічуючого впливу TNF-α, γ-інтерферону та інтерлейкіну-10 порушуються процеси проліферації і диференціювання клітин-попередників еритропоезу [164, 282]. Інтенсивність потрапляння еритропоетину в кровотік знаходиться в зворотній залежності від рівня тканинної оксигенації і концентрації гемоглобіну. Відмічена напівлогарифмічна залежність між вивільненням еритропоетину (логарифмічна) і ступенем розвитку анемії (лінійна). Інтенсивність продукції еритропоетину при анемії, пов'язаній з хронічними захворюваннями, не відповідає ступеню вираженості анемії на тлі більшості патологічних станів, що лежать в її основі [164,].

Відмічено гальмування запальними цитокінами процесу дії еритропоетину на еритроїдну клітину-попередницю шляхом інгібування фосфорилювання тирозинкінази [97, 267, 282].

Прозапальні цитокіни чинять пригнічуючий вплив на проліферацію клітин-попередників еритропоезу, одночасно знижуючи чутливість рецепторів до еритропоетину і обмежуючи доступ заліза до синтезу еритроцитів і гемоглобіну. В результаті відбувається подальше зменшення чутливості до еритропоетину. Посилення фагоцитозу еритроцитів при запаленні і безпосередня ушкоджуюча дія, що чиниться цитокінами і вільними радикалами на червоні клітини крові, призводять до скорочення періоду життя еритроцитів [181, 263, 298].

Виходячи з вищесказаного, можна виділити декілька патогенетичних форм анемічного синдрому у вагітних жінок: 1) класична ЗДА вагітних; 2) анемія вагітних, пов'язана з перерозподілом заліза у вигляді феритину в клітини ретикулоендотеліальної системи з пригніченням еритропоезу на тлі запалення або хронічної соматичної патології. Очевидно, що останній варіант недокрів'я буде стійкий до лікування препаратами заліза, оскільки при цій формі є не істинний, а відносний дефіцит заліза, зумовлений його посиленим депонуванням усередині клітин. Ці дані необхідно враховувати при діагностиці та виборі тактики лікування анемії і призначенні препаратів заліза, щоб уникнути розвитку синдрому перевантаження залізом у пацієнток з відносним дефіцитом заліза.

Отже, оцінка концентраційних показників крові у вагітних жінок має вагоме значення. Своєчасна діагностика анемії, визначення її характеру і причин, виявлення ознак гемоконцентрації і прогнозування наслідків цих станів є концептуальним завданням, вирішення якого може сприяти підбору персоніфікованої раціональної терапії, спрямованої на оптимізацію перинатальних результатів.

# **РОЗДІЛ 2**

# **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

## 2.1. Етапи досліджень, групи пацієнток та лікувально-профілактичні заходи.

**Матеріали та методи дослідження.** Для реалізації мети та поставлених у роботі завдань на першому етапі проведено клінічне одноцентрове обсерваційне ретроспективне дослідження. Виконано дослідження медичних карток 21.388 пацієнток за трьома основними напрямами акушерської патології, яка була відмічена в попередніх пологах (прееклампсія, плацентарна дисфункція, гестаційна анемія). Було відібрано 1277 пацієнток, з яких: прееклампсія – 275 осіб; плацентарна дисфункція – 184 особи; гестаційна анемія – 818 осіб. З 1277 пацієнток в дослідження увійшла 304 вагітна у яких відбувся рецидив попередньої акушерської патології: за трьома основними напрямками: А (повторна прееклампсія ­­­­­­– ППЕ) – 63 особи, Б (повторна плацентарна дисфункція ­– ППД) – 50 осіб, В (повторна гестаційна анемія – ПГА) – 191 особа. Вибірки сформовано з різних популяцій пацієнтів відповідно до критеріїв включення та виключення.

Критерії включення – наявність повторної гестаційної патології, а при їх поєднанні перевага надавалась більшому ступеню тяжкості. Критерієм виключення було наявність багатоплідної вагітності, яка є самостійною науковою проблемою.

Дослідження проводились на базі 5 пологового будинку м. Києва протягом 2015-2019 рр.

На ІІ етапі було проведено оцінку удосконаленого алгоритму лікувально-профілактичних заходів для пацієнток із повторною гестаційною патологією. Для цього 3 основні групи (А, Б і В) були розподілені на дві підгрупи кожна в залежності від використовуваних лікувально-профілактичних заходів. При цьому, була чітка залежність по рокам досліджень – у 2015-17 рр. у жінок були використані стандартні лікувально-профілактичні заходи згідно наказу МОЗ №417 від 15.07.2011 (Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні), а у 2018-19 рр. – удосконалений алгоритм.

Загалом загальноприйняті діагностичні та лікувально-профілактичні заходи отримували 130 жінок (1 група), а удосконаленим алгоритм – 171 пацієнтка (2 група).

Так, група А (63 жінки із ППЕ) була розподілена на дві підгрупи: 1.А – 32 жінки, у яких використовували стандартні лікувально-профілактичні заходи у 2015-17 рр. та 2.А – 31 жінка протягом 2017-2019 рр, у яких лікувально-діагностичні заходи проводили за удосконалений алгоритмом.

Контрольну групу складали 30 жінок, які самостійно народжували уперше, мали не обтяжений репродуктивний та соматичний анамнез.

Удосконалений алгоритм у жінок із ППЕ включав методично-лікувальні підходи. Так, основними завданнями у веденні пацієнтів з історією попередньої прееклампсії є зменшення впливу факторів ризику, аналіз акушерського анамнезу та покращення материнського здоров’я в преконцепційному періоді. Ці цілі можуть бути досягнуті завдяки формуванню раціонального підходу, який включає в себе раннє допологове консультування, збільшення кількості візитів до лікаря жіночої консультації для моніторингу перебігу вагітності та своєчасне розродження. Ведення пацієнтки з попередньою вагітністю, ускладненою прееклампсією, повинно починатися до зачаття, для проведення оцінки ризику рецидиву. Потрібно оцінити материнські фактори ризику, такі як: безпліддя, ожиріння, гіпертонічна хвороба, хвороби нирок, цукровий діабет, захворювання сполучної тканини і набуті тромбофілії. Акушерський анамнез повинен включати детальні дані про материнські і перинатальні наслідки від попередньої вагітності. Насамперед, дані про дебют прееклампсії під час попередньої вагітності, материнські ускладнення (HELLP-синдром, еклампсія, набряк легень, ниркова недостатність, відшарування плаценти), перинатальні ускладнення (затримка росту плода, перинатальна захворюваність, респіраторний дистрес синдром плода, перинатальна смерть) та лабораторні дослідження, в тому числі оцінка гемостазу та імунологічного статусу жінки. Хронічні захворювання повинні бути проліковані та введенні в ремісію до зачаття. Пацієнти з надмірною масою тіла/ожирінням повинні бути проконсультовані з приводу раціонального підходу до втрати ваги та нормалізації харчування. Втрата ваги знижує імовірність хронічної гіпертонічної хвороби та інсулін-незалежного цукрового діабету. Ризик прееклампсії корелює з важкістю материнської гіпертензії і рівнем глікемії, відповідно рівень артеріального тиску (АТ) і глікемії мають бути приведені в норму до зачаття. Також необхідно звернути увагу на те, які препарати приймає пацієнтка для корекції АТ, і зробити акцент на препаратах, які потрібно вилучити із лікування гіпертензії (інгібітори АПФ, сартани).

Ранні допологові консультації є ключем до успішного результату вагітності у жінок з прееклампсією в анамнезі. Лабораторні дослідження отримані для оцінки функції органів і систем, які можуть бути порушені прееклампсією і встановити основу для майбутньої оцінки. Ці дослідження включали: аналіз сечі, добову оцінку сечі на кліренс креатиніну і протеїнурію, індекс маси тіла, загальний аналіз крові, тест на толерантність до глюкози, коагулограму, тромбоеластографію. Додаткові тести, такі як антикардіоліпінові антитіла, вовчаковий антикоагулянт, антиядерні антитіла і гормони щитовидної залози, були отримані в обраній групі пацієнток відповідно до клінічної ситуації. Надалі лабораторні методи діагностики були виконані в залежності від клінічного перебігу вагітності. Для профілактики виникнення прееклампсії було використано антиагрегантні засоби, головним чином низькі дози аспірину, а при підтвердженні АФС додаткове призначення низькомелукярних гепаринів.

Вагітна також була поінформована про симптоми прееклампсії. Протягом всього терміну вагітності, жінка повинна була уважно стежити за ознаками і симптомами прееклампсії і у разі появи/погіршення – негайно повідомити свого лікаря. Оцінка та ведення пацієнток з прееклампсією в анамнезі.

1. Тактика ведення жінок із ППЕ полягає у наступному:

Преконцепційна підготовка:

* Фізикальне обстеження;
* Терапія вітаміном D (10 мкг на добу);
* Терапія низькими дозами аспірину (75мг/доба);
* Психокаталітична терапія.

І триместр:

* УЗД для уточнення терміну вагітності та кількості плодів;
* Визначення індексу маси тіла та аналіз крові;
* Комбінований скринінг для першого триместру;
* Терапія вітаміном D (10 мкг на добу);
* Терапія низькими дозами аспірину (75мг/доба);
* Психокаталітична терапія.

ІІ триместр:

* Моніторинг наявності ознак прееклампсії;
* Введення внутрішньовенних імуноглобулінів (5%, 0,2 г/кг) при появі симптомів прееклампсії;
* УЗД у 15-22 тиж. для моніторингу стану плода;
* Доплерометрія маткових артерій;
* Психокаталітична терапія.

ІІІ триместр:

* Моніторинг наявності ознак прееклампсії;
* Введення внутрішньовенних імуноглобулінів (5%, 0,2 г/кг) при появі симптомів прееклампсії;
* Психокаталітична терапія.

Групу Б (50 жінок із ППД) було розподілено також на дві підгрупи. 1.Б – 27 жінок, які отримували стандартні лікувально-профілактичні заходи у 2015-17 рр. та 2.Б – 23 жінки, які отримували удосконалений алгоритм у 2018-19 рр.

Методично-лікувальні підходи до ведення жінок із ППД полягали у зменшенні впливу факторів ризику, аналіз акушерського анамнезу та покращення материнського здоров’я в преконцепційному періоді. Ці цілі можуть бути досягнуті завдяки формуванню раціонального підходу, який включає в себе раннє консультування до пологів, часті візити до лікаря жіночої консультації для моніторингу перебігу вагітності і своєчасне розродження. Ведення пацієнтки із ППД починалося ще до зачаття, для проведення оцінки ризику рецидиву. Потрібно оцінити материнські фактори ризику, такі як: прееклампсія під час даної вагітності або в анамнезі, гестаційний діабет, паління та прийом наркотичних засобів, прийом антикоагулянтів. Акушерський анамнез повинен включати детальні дані про материнські і перинатальні наслідки від попередньої вагітності. Насамперед дані про дебют ПД під час попередньої вагітності, материнські ускладнення (HELLP-синдром, еклампсія, набряк легень, ниркова недостатність, відшарування плаценти), перинатальні ускладнення (затримка росту плода, перинатальна захворюваність, респіраторний дистрес синдром плода, перинатальна смерть) та лабораторні дослідження, в тому числі оцінка гемостазу та імунологічного статусу жінки

Ранні допологові візити є ключем до успішного результату вагітності у жінок із ППД. Ультразвукове дослідження в І триместрі необхідно для точного датування і визначення кількості плодів. Також необхідно робити доплерометрію судин плода та виявляти рівень плацентарного лактогену.

Оцінка та ведення пацієнток із ППД включала наступні моменти:

Преконцепційна підготовка:

* Огляд наслідків попередньої вагітності;
* Ідентифікація факторів ризику;
* Терапія L-аргініном (1 мірна ложка, 4 р. на добу, 10 днів);
* Психокаталітична терапія.

І триместр:

* УЗД для уточнення терміну та кількості плодів;
* Визначення індексу маси тіла та гемоглобіну;
* Комбінований скринінг для першого триместру;
* Терапія L-аргініном (1 мірна ложка, 4 р. на добу, 10 днів);
* Психокаталітична терапія.

ІІ триместр:

* Моніторинг наявності ознак плацентарної дисфункції;
* УЗД у 15-22 тиж. для моніторингу за станом плода;
* Доплерографія маткових артерій та судин плода;
* Визначення рівня плацентарного лактогену;
* Введення внутрішньовенних імуноглобулінів (5%, 0,2 г/кг), при появі ознак плацентарної дисфункції;
* Терапія L-аргініном (1 мірна ложка, 4 р. на добу, 10 днів);
* Психокаталітична терапія.

ІІІ триместр:

* Моніторинг наявності ознак плацентарної дисфункції
* Психокаталітична терапія

Групу В (191 жінка із ПГА) було також розподілено на дві підгрупи: 1.В – 71 жінка, яка отримувала загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи у 2015-17 рр. та 2.В – 117 жінок, у яких було використано удосконалений алгоритм у 2018-19 рр.

Основними завданнями у веденні пацієнтів із ПГА є зменшення впливу факторів ризику, аналіз акушерського анамнезу та покращення материнського здоров’я в преконцепційному періоді. Ці цілі можуть бути досягнуті завдяки формуванню раціонального підходу, який включає в себе раннє допологове консультування, часті візити до лікаря жіночої консультації для моніторингу перебігу вагітності і своєчасне розродження. Ведення пацієнток із ПГА починається до зачаття із проведення оцінки ризику рецидиву. Потрібно оцінити материнські фактори ризику, такі як: невеликий часовий проміжок між вагітностями, гіперемезіс вагітних, дієта з низьким вмістом заліза, вегетеріанство. Акушерський анамнез повинен включати детальні дані про материнські і перинатальні наслідки від попередньої вагітності. Насамперед дані про анемію під час попередньої вагітності, материнські ускладнення та лабораторні дослідження, в тому числі оцінка гемоглобіну, рівня ферретину, трансферину та сироваткового заліза. Ранні допологові візити є ключем до успішного результату вагітності у жінок із ПГА. Ультразвукове дослідження в І триместрі необхідно для точного датування і визначення кількості плодів. Під час кожного візиту до лікарня жіночої консультації жінка повинна уважно стежити за ознаками і симптомами анемії. Вона також повинна бути поінформована про симптоми анемії, та вчасно повідомляти про них лікаря.

Преконцепційна підготовка:

* Огляд наслідків попередньої вагітності;
* Ідентифікація факторів ризику;
* Визначення вихідного рівня феритину;
* Терапія препаратами заліза (80 мг., 1 табл. 2р. на добу), при зниженому рівні феритину;
* Психокаталітична терапія.

І триместр:

* Моніторинг наявності ознак та симптомів анемії;
* УЗД для уточнення терміну та кількості плодів;
* Визначення індексу маси тіла, аналіз кількості гемоглобіну,  
  феритину, трансферину ЛДГ та сироваткового заліза;
* Комбінований скринінг для першого триместру;
* За необхідності, терапія препаратами заліза (80 мг., 1 табл. 2р. на добу);
* За потреби, еритропоетинова терапія (підшкірно 2–3 мг/кг/доба, 10 днів);
* При наявності гемолізу розпочати імунокорегуючу терапію, шляхом введення внутрішньовенних імуноглобулінів (5%, 0,2 г/кг), кортикостероїдів (дексаметазон 4мг., внутрішньом’язово);
* Психокаталітична терапія.

ІІ триместр:

* Моніторинг наявності ознак та симптомів анемії;
* УЗД у 15-22 тиж. для моніторингу за станом плода;
* Визначення індексу маси тіла та аналіз кількості гемоглобіну,  
  феритину, трансферину, ЛДГ та сироваткового заліза;
* Терапія препаратами заліза (80 мг., 1 табл. 2 р. на добу) за необхідності
* Еритропоетинова (підшкірно 2–3 мг/кг/доба, 10 днів) терапія за потреби
* При наявності гемолізу - імунокорегуюча терапія (5%, 0,2 г/кг) та кортикостероїди (дексаметазон 4 мг., внутрішньом’язово);
* Психокаталітична терапія.

ІІІ триместр:

* Моніторинг наявності ознак анемії;
* За необхідності, терапія препаратами заліза (80 мг., 1 табл. 2р. на добу);
* За потреби, еритропоетинова терапія (підшкірно 2–3 мг/кг/доба, 10 днів);
* При наявності гемолізу - імунокорегуюча терапія (5%, 0,2 г/кг) та кортикостероїди (дексаметазон 4 мг., внутрішньом’язово);
* Психокаталітична терапія.

## 2.2. Методи досліджень

Для включення пацієнтів у дослідження розроблено персональну карту, в якій відображено основні клініко-лабораторні та інструментальні данні.

У жінок із ППЕ в комплекс проведених лабораторних досліджень були включені наступні показники:

* СТ (coagulation time, час згортання, с) - це час з моменту початку тесту шляхом додавання активатора згортання до моменту, коли досягається амплітуда 2 мм. СТ вказує, наскільки швидко починається утворення фібрину. Даний параметр аналогічний часу згортання в класичному тесті на згортання, проведеному в лабораторії. Тим не менш, вони не ідентичні, оскільки має бути утворено і стабілізовано більше фібрину для досягнення певної щільності згустку, достатньою, щоб з'єднати дві рухомі частини осередку для вимірювання. На величину СТ впливають фактори згортання і антикоагулянти.

Клінічне застосування СТ:

Параметр СТ спрощує прийняття рішення про заміщення факторів згортання крові (наприклад, свіжозаморожена плазма, концентрати факторів згортання крові, активовані концентрати факторів згортання крові або інгібітори антикоагулянту (наприклад, протамін). - CFT (clot formation time, час утворення згустку, с) - це час між амплітудою 2 мм і амплітудою 20 мм сигналу згортання. CFT описує таку фазу згортання: динаміку утворення стабільного згустку через активовані тромбоцити і фібрин. На величину CFT впливає кількість тромбоцитів і їх участь в ущільненні згустку, а також рівень фібриногену і його здатність полімеризуватися.

Клінічне застосування CFT:

Подовження CFT, як правило, викликано порушенням функції тромбоцитів,низьким вмістом тромбоцитів, порушеннями полімеризації фібрину або дефіцитом фібриногену. Фактор III (фібринстабілізуючий) також бере участь в цій фазі. Параметр CFT спрощує прийняття рішення про заміщення концентратом тромбоцита або фібриногеном (як кріопреципітат, свіжозаморожена плазма, концентрат фібриногену) або обома. Скорочення CFT відзначено при гіперкоагуляції (так само як параметр MCF (Максимальна щільність згустку) і кут альфа). У зразках з низьким формуванням згустку час утворення згустку може бути не досягнуто і з цієї причини не визначено.

Кут альфа (α, [°]) - визначається як кут між середньою віссю і дотичною до кривої згортання в точці амплітуди 2 мм. Описує динаміку згортання - швидкість зростання фібринової мережі і її структуроутворення. Характеризує рівень фібриногену. Діагностична інформативність даного параметра схожа з CFT.

Клінічне застосування кута α:

Зменшений кут альфа вказує на стан гіпокоагуляції (див. CFT). MCF / МА (maximum clot firmness / maximum amplitude, максимальна щільність згустку, мм)- це вимірювання щільності згустку і, отже, якості згустку, відображає абсолютну міцність фібрину і тромбоцитів тромбу. Це максимальна амплітуда, яка досягається перед розчиненням згустку при фібринолізі і зниженням щільності згустку. На величину MCF впливають тромбоцити, фібриноген (концентрація і здатність полімеризуватися), фактор XIII, стан фібринолізу.

Клінічне застосування MCF:

Низький MCF вказує на низьку щільність згустку і є показником зменшення кількості тромбоцитів або їх функції, зниження рівня фібриногену або порушення полімеризації фібрину або низькою активністю фактора XIII. Механічно слабкий згусток є серйозним ризиком кровотечі і потрібно негайно приступити до терапевтичних заходів. Значення MCF використовується для спрощення прийняття рішення про заміщення терапії концентратом тромбоцитів або на фібриноген (концентрат, кріопреципітат або свіжозаморожена плазма, якщо в наявності). Перед застосуванням джерела фібриногену, необхідно переконатися у відсутності гіперфібринолізу, так як гіперфібриноліз може привести до виникнення нестабільного згустку. Високе значення MCF може вказувати на гіперкоагуляцію.

А (амплітуда через (x) хвилин (значення в мм)- значення амплітуди через (X) хвилин представляють щільність згустку. Aмплітуда через (x) хвилин (значення в мм) - це амплітуда через певний час х після СТ (наприклад, А10 після 10 хв). На величину А впливають тромбоцити, фібриноген (концентрація і здатність полімеризуватися), фактор XIII.

Клінічне застосування А: Аналогічно MCF.

LI30 (lysis index / clot lysis - індекс лізису через 30 хв і відповідні параметри в %) - являє процес фібринолізу через 30 хвилин після СТ. Це відношення амплітуди до максимальної щільності згустку (% залишкової щільності згустку). Параметри LI45 і LI60 описують відповідність залишкової щільності згустку 45 і 60 хвилинах після СТ.

Клінічне застосування LI30:

Внаслідок високої концентрації інгібіторів фібринолізу процес фібринолізу може практично не спостерігатися в зразках крові здорових людей.

Атипове значення, головним чином, вказує на гіперфібриноліз. Таким чином, параметр LI30 спрощує процес прийняття рішення на користь або проти терапії антифібринолітичними препаратами. У деяких випадках гіперфібриноліз може розвиватися відносно пізно. У таких випадках LI45 і LI60 також можуть використовуватися в якості рішення.

ML (максимальний лізис, %) - вказує рівень фібринолізу відповідно до MCF, досягнутої в ході вимірювання (% втраченої щільності згустку).

Клінічне застосування ML:

5% ML означає, що в період спостереження MCF знизився на 5%. Оскільки максимальний лізис не розраховується на певний момент часу, але визначається як % лізису в кінці етапу вимірювань, загальний час робочого циклу і час після максимального формування згустку завжди беруться до уваги.

Лабораторні дослідження проводили на автоматичному коагулометрі Diagon “Coagl” (Угорщина); аналізаторі гематологічному “Swelab Alfa” (Швеція); аналізаторі біохімічному автоматичному “Respons 920” (Німеччина) за загальноприйнятими методиками [131].

У жінок із ППД вивчались наступні показники. Плацентарний лактоген (ПЛ) визначали за допомогою імуноферметного набору для кількісного визначення в сироватці крові (DRG, Germany). Це поліпептидний гормон, що виробляється клітинами синцитіотрофобласту і необхідний для регуляції метаболізму матері і плода. Він з'являється в крові з 6-го тижня вагітності, і рівень його підвищується паралельно зі збільшенням маси плаценти до 34-го тижня вагітності, коли ріст плаценти припиняється. Завдяки цьому концентрація ПЛ може бути використана для оцінки маси і функції плаценти і діагностики плацентарної дисфункції. Зріла плацента виробляє близько 1 г ПЛ на добу, жоден інший гормон не виробляється в людському організмі в такій кількості. У кровотік плода надходить незначна частина ПЛ.

Референтні значення

10-12 тиждень вагітності - 0.05-1.00

13-14 тиждень вагітності - 0.1-1.7

15-16 тиждень вагітності - 0.3-2.8

17-18 тиждень вагітності - 0.5-3.5

19-20 тиждень вагітності - 0.9-4.0

21-22 тиждень вагітності - 1.1-5.0

23-24 тиждень вагітності - 1.3-5.8

25-26 тиждень вагітності - 1.6-6.7

27-28 тиждень вагітності - 2.0-7.7

29-30 тиждень вагітності - 2.7-8.5

31-32 тиждень вагітності - 3.2-9.5

33 -34 тиждень вагітності - 3.7-10.1

35-36 тиждень вагітності - 4.0-10.7

37-38 тиждень вагітності - 4.3-11.2

39-40 тиждень вагітності - 4.4-11.7

41-42 тиждень вагітності - 4.3-11.6

Плацентарна дисфункція : 1-3.9

Альфафетопротеїн (АФП) визначали за допомогою реагента (HumanAlpha-fetoprotein, AFP ELISA Kit, Cusabio, China). Це білок, який в нормі при вагітності синтезується клітинами жовточного мішка, з 5-го тижня вагітності – печінкою плоду. Виділяється в амніотичну рідину з сечею, потім всмоктується через плідні оболонки в кров вагітної. В крові матері починає визначатись з 10 тижня та постійно зростає до 25 тижня вагітності, а потім поступово знижується. Протягом першого року АФП знижується до показників дорослої людини. Як маркер патології плоду використовується при 14-21,5 тижнів вагітності (оптимально 16-18 тижнів).

Вагітні, 2-ий триместр:

Тиждень

гeстації медіана

14 22.5

15 26.8

16 31.5

17 36.4

18 40.5

19 45.9

20 54.6

21 60.4

Плацентарний фактор росту (ПФР). Плацентарний фактор росту (Placental growth factor, ПЦФ, PlGF або PLGF) визначали за допомогою реагенту (Humanplacentagrowthfactor, PLGF ELISA kit, Cusabio, China). Це білок, фактор росту ендотелію судин, є ключовою молекулою в процесі утворення судин (ангіогенезі). ПФР, який синтезується плацентою під час вагітності, циркулює в крові у високій концентрації при нормальному перебігу вагітності. ПФР є високочутливим, специфічним прогностичним маркером розвитку прееклампсії. Також встановлена експресія ПФР в серці, легенях, щитовидній залозі, жировій тканині (ендотеліальними клітинами, гладком'язовими клітинами судин, клітинами запалення, клітинами кісткового мозку, нейронами). Рівень ПФР в сироватці жінок з прееклампсією, або у яких в подальшому розвивається прееклампсія, значно нижче, ніж при неускладненій прееклампсією вагітності.

Дослідження проводили на біохімічному аналізаторі “Finecare FIA Meter Plus, FS-113” (Німеччина) за загальноприйнятими методиками [131].

Враховувались наступні доплерометричні показники (табл. 2.1).

Відповідно до класифікації порушень матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровотоку [115] виділяють три ступеня тяжкості гемодинамічних порушень:

I ступінь: А - порушення матково-плацентарного кровоточу при зберіганні плодово-плацентарного кровотоку, Б - порушення плодово-плацентарного кровотоку при збереженому матково-плацентарному кровотоку;

II ступінь: одночасне порушення матково-плацентарного кровотоку і плодово-плацентарного кровотоку, не досягає критичних змін (збережено кінцево-діастолічний кровотік);

*Таблиця 2.1*

**Допплерометричні показники кровотоку при фізіологічній вагітності**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Термін вагітносі | Індекс | Артерія пуповини | Маткова артерія |
| 20 тиж. | СДВ  ІР | 4,0-5,2  0,74-0,90 | 2,0-2,3  0,51-0,61 |
| 24 тиж. | СДВ  ІР | 3,5-4,3  0,71-0,88 | 1,9-2,5  0,51-0,57 |
| 28 тиж. | СДВ  ІР | 3,1-3,7  0,65-073 | 1,7-1,9  0,46-0,55 |
| 32 тиж. | СДВ  ІР | 2,8-3,4  0,60-0,67 | 1,7-1,9  0,69-0,86 |
| 36 тиж. | СДВ  ІР | 2,4-3,0  0,55-0,63 | 1,7-1,9  0,69-0,86 |

III ступінь: критичні порушення плодово-плацентарного кровотоку (відсутність кровотоку або реверсний діастолічний кровоток) при зберіганню або порушення матково-плацентарного кровотоку.

У медичній практиці ПД різниться за такими формами: компенсована, субкомпенсована, декомпенсована.

Відмінною рисою кровотоку в маткових артеріях в III триместрі неускладненої вагітності є наявність високої кінцевої максимальної діастолічної швидкості кровотоку, що характерно для судинних систем з низьким периферичним опором.

Маткові артерії.

Маткові артерії в режимі В-сканування не візуалізуються. Вони знаходяться на області передбачуваного проходження. Ідентифікується по характерному аудіо- і відеосигналу. Звук нагадує шум прибою. Відмінною рисою відеосигналу є висока систола і висока діастола.

Свій відбиток на відеосигнал кровотоку в матковій артерії накладає її звивистість. Зазвичай допплерометричні показники кровотоку в обох маткових артеріях однакові. Але в зв'язку з можливими анатомічними аномаліями судин, особливостями кровопостачання, зумовленими становищем плаценти і гемодинамічними проявами ПЕ, допплерометрія кровотоку в цих судинах повинна проводитися з двох боків.

Пошук маткової артерії, точна прив'язка місця дослідження до її гілкам і облік кутів інсонації істотно полегшується при використанні апаратів з кольоровим доплером. З їх допомогою відслідковуються судини аж до спіральних артерій

Дані, одержувані при допплерометричному дослідженні без колірного забезпечення, завжди мають три недоліки. Вони не прив'язані до певного топографічного місця цієї артерії, вони не завжди можуть бути диференційовані з допплерограмами аркуатних артерій і принципово не можуть бути трансформовані в абсолютні числові значення лінійної і об'ємної швидкості кровотоку. Оскільки саму артерію побачити, як правило, не вдається, а значить неможливо виміряти її просвіт і правильно врахувати кут інсонаціі.

У зоні пошуку крім маткової артерії можуть виявлятися аркуатні, внутрішні і зовнішні клубові артерії.

Допплерограма потоку крові в зовнішньої клубової артерії має високу, пікоподібну систолу і низьку амплітуду діастолічної складової з реверсивним компонентом. Аудіосигнал від зовнішньої клубової артерії пульсуючий, зі свистом.

Відмінною рисою допплерограми кровотоку у внутрішній клубовій артерії також є висока амплітуда систоли, низька амплітуда діастоли, але без реверсивного діастолічного кровотоку. Аудіосигнал "м'якше", ніж у зовнішньої клубової артерії, і без свистячого компонента.

Артерії пуповини.

Від вени вона відрізняється діаметром, а також допплерометричними аудіо- та відеосигналами. Аудіосигнал від вени пуповини сприймається як дуючий шум, а відеосигнал - як рівноширока стрічка. Для дослідження артерії пуповини вибирається ділянка, яка перебуває на деякій відстані від плодового та плацентарного ложа пуповини. Перевагу слід віддавати найбільш прямим ділянкам. Через спіралеподібний хід артерій пуповини визначити кут падіння ультразвукового променя не завжди просто або навіть можливо. Кольорове допплеровское картування істотно полегшує вирішення цього завдання.

Допплерограми кровотоку в артеріях пуповини при доношеній вагітності і її нормальному перебігу характеризуються однонаправленим рухом крові і відносно слабким розмежуванням систолічного і діастолічного компонентів. Перший переходить в другий під тупим кутом, вершину якого не завжди можна досить впевнено визначити. Діастолічний спектр не має ні вершини, ні плато. Протягом серцевого циклу його верхня межа нахилена до нульової лінії, але не досягає її . Зі збільшенням терміну гестації чисельні значення індексів зменшуються.

При фізіологічній вагітності допплерометричні показники в обох судинах однакові. Відмінності можуть спостерігатися при звуженнях однієї з артерій, які можуть бути викликані аномаліями розвитку, тромбозами та істинними вузлами.

При вагітності менше 23 тижнів крива швидкості кровотоку може мати нульовий діастолічний компонент. Тривала персистенція нульового кровотоку часто спостерігається у плодів з хромосомними аномаліями, в особливості з трисомією 18 і 21.

Кут-незалежні індекси. У практичній діяльності далеко не завжди до судини, що розташовується в глибині досліджуваної області, вдається піддвести ультразвуковий промінь під бажаним кутом. Це призводить до погрішностей у визначенні абсолютних значень швидкостей кровотоку та зниженню діагностичної цінності допплерометичного дослідження. Щоб усунути цей недолік, було запропоновано користуватись не абсолютними значеннями отримуваних параметрів, а їх відношенням. У них коефіцієнт перерахунку швидкості кровотоку, пов’язано з кутовими характеристиками зондування (α1=α2, cosα1= cosα2), скорочується:

V1/V2=K1xF∆1x cosα1 / K2xF∆2x cosα2 = K1xF∆1 / K2xF∆2.

Як відношення використовуються: індекс резистеності (ІР), пульсаційний індекс (ПІ) та систоло-діастолічне відношення (СДВ).

Індекси розраховуються з нижченаведених формул, в яких С – систолічна, Д – діастолічна, М – середня швидкості кровотоку

СДВ=С/Д, ІР = С-Д/C, ПІ = C-D/M.

З ІР та ПІ може бути визначено СДВ:

СДВ=ІР+1=МхПІ/D+1

Індекси незалежні від косинуса кута інсонації. Вони не тотожні поняттю швидкості і не характеризують її абсолютних значень. Але вони відображають градієнт зміни швидкості протягом серцевого викиду.

Коли ж в судині рух крові в систолу та діастолу мало відрізняється, як наприклад, у вені пуповини, то значення СДВ→1, ІР→0, ПІ→0. На допплерограмах такий спектр швидкостей виглядає у виді стрічки майже однакової ширини протягом всього серцевого циклу. Аудіосигнал від таких судин спрймається як дуючий шум.

Чим більше різниця між систолічною, середньою і діастолічною швидкостями, тим величини індексів більше. Їх найбільші значення отримують, у разі коли систолічний спектр швидкостей короткочасний, імпульсивний, а його вектор суттєво більший, ніж у фазу діастоли. При цьому числові значення індексів залежать від напрямку току крові у фазу діастоли. При однонаправленому русі крові впродовж серцевого циклу максимальні значення СДВ, ІР, ПІ відмічаються при нульовому діастолічному кровотоку. Вони відповідно дорівнюють ∞, 1 і lim ПІ→T/t+1, де Т – тривалість серцевого циклу, t – тривалість систоли. При наявнності реверсного кровотоку екстремум СДВ →(-1), ІР→2, ПІ→∞.

Усі індекси корелюють один з одним, але кожний з них відрізняється своїми властивостями. СДВ – простий у розрахунку, має широкий діапазон змін, але неприйнятний при нульовому діастолічному кровоточу:

СДВ=С/0 (ділення на нуль)

ІР може розраховуватись в цьому випадку так

ІР=С-0/C=C/C=1

Отримувана при цьому величина не залежить від тривалості відсутності діастолічного кровоточу, завжди дорівнює 1. Тому ІР недостатньо повно відображає ступінь тяжкості порушення кровотоку.

ПІ також може розраховуватись при нульовому діастолічному кровоточу:

ПІ=С-0/M=C/M

Градієнт змін ПІ на початкових стадіях прояву патології не такий широкий, як у СДВ, але і не обмежений постійними числами, як у ІР (0 і 1). Але ПІ може використовуватись при будь-яких кривих швидкостей кровоточу.

Ехографічні та доплерометричні дослідження проводили на апараті “ToshibaAplioMX” (Японія) загальнопринятими методиками [121, 192].

Кардіотокографічні дослідження проводили на апараті “SonicaidTeamDuo” (Великобританія) за загальноприйнятими методиками [115].

У жінок із ПГА вивчались наступні показники. Гемоглобін- основний компонент еритроцитів, складний білок, що складається з гему та білка глобіну.

Визначення концентрації гемоглобіну в крові проводили фотометричним методом (535+/-5нм) за допомогою реагенту BouleMedicalAB (Швеція). Даний показник грає велику роль в діагностиці анемій. При анеміях вміст гемоглобіну варіює у широких межах і залежить від її форми і ступеню вираженості. При залізодефіцитній анемії по вираженості зниження рівня гемоглобіну виділяють ступені важкості анемії: легка - 90-109 г/л; середня - 70-89 г/л та важка - менше 70 г/л.

Феритин визначали за допомогою діагностичного набору для визначення концентрації феритину (CormayFerritin, Cormay, Poland). Це розчинний у воді комплекс гідроксиду заліза з білком апоферитином. В сироватці крові виконує функції транспорту заліза від ретикулоендотеліальних до паренхіматозних клітин печінки, депо заліза в організмі. Хоча в сироватці феритин присутній в невеликих кількостях, його концентрація в сироватці відображає запаси заліза організму. Зниження феритину виявляється при залізодефіцитній і гемолітичній анемії з внутрішньосудинним гемолізом.

Сироваткове залізо визначали за допомогою діагностичного набіру (LiquickCor-Ferrum,Cormay, Poland). Цей показник виконує свою біологічну функцію головним чином у вигляді інших біологічно активних сполук, здебільшого ферментів. Залізовмісні ферменти виконують чотири основні функції:

* транспорт електронів (цитохроми, залізосеропептиди)
* транспорт і депонування кисню (гемоглобін та міоглобін)
* участь у формуванні активних центрів окисно-відновних ферментів (оксидази, гідроксилази тощо)
* транспорт і депонування заліза (трансферин, гемосидерин, феритин).

Трансферин визначали за допомогою діагностичного набору

(Cormay, Transferrin, Cormae, Poland). Цей показник відноситься до бета

глобулінів. Головна функція трансферину – транспорт заліза в його депо.

Підвищений вміст трансферину, на фоні зниженого заліза сироватки буває при залізодефіцитних анеміях і є одним з найбільш важливих ознак для встановлення причини анемії.

Гематологічні дослідження проводили на вищеперерахованих аналізаторах, а також на тромбоеластографі “TEG 5000” за загальноприйнятими методиками [131].

Статичні методи дослідження проводились на кафедрі медичної інформатики НМАПО імені П.Л. Шупика під керівництвом д.біол.н, доцента Бабінцевої Л.Ю. за сучасними методиками [108, 126, 128, 134, 148]

Кластеризацію здійснювали за принципом типологічного групування за окремими контингентами пацієнтів і клінічної симптоматики. Стратегія аналізу матеріалів дослідження узгоджувалася з класичними твердженнями доказової медицини. Статистичне оброблення даних виконували за допомогою пакету прикладних програм Statistica v.7.0.

Частина параметричних показників не відповідала нормальному розподілу (відповідно до критерію Шапіро-Вілкса), тому їх порівнювали за допомогою критерію Манна-Уїтні, в окремих випадках застосовували односторонній критерій Фішера.

При порівнянні якісних характеристик застосовували критерій χ2. Багатофакторний аналіз проводили методом дискримінантного аналізу. Використовували також множинні регресії.

Відмінності вважали статистично значущими при значеннях р<0,05.

Розрахунок прогностичних коефіцієнтів здійснювали за методом Вальда-Гублера-Генкіна. Розраховували відношення шансів і 95 % довірчий інтервал для нього розраховували за допомогою онлайн калькуляторів.

Центральна тенденція та варіація кількісних показників позначались Ме (медіана), М±m, де М – середнє арифметичне, m – стандартне відхилення; М (95 % ДІ), де ДІ – довірчий інтервал. Розподіл якісних показників наведений у вигляді абсолютної та відносної частоти виявлення (%); для останньої в окремих випадках розраховували 95 % ДІ. Визначення 95 % ДІ для cереднього арифметичного та відносної частоти проводили за допомогою online-калькулятора (<https://www.allto.co.uk/tools/statistic-calculators/confidence->interval-for-mean-calculator/).

Аналіз відповідності розподілу кількісних ознак до закону нормального розподілу проводили за допомогою W-тесту Shapiro-Wilk. У зв’язку з тим, що розподіл більшості кількісних ознак відрізнявся від нормального, їх порівняння у двох незалежних вибірках здійснювали за допомогою U-критерію Mann-Whitney, у трьох – за допомогою непараметричного дисперсійного аналізу Kruskal-Wallis з наступними апостеріорними порівняннями за допомогою U-критерію Mann-Whitney.

Порівняння абсолютної і відносної частот виявлення якісних показників проводили за таблицями спряження з оцінюванням критерію χ2 Пірсона, а у таблицях формату «2х2» − з урахуванням статистичної значущості точного критерію Фішера (ТКФ). За наявності статистично значущої відмінності за критерієм χ2 парні порівняння номінальних ознак у трьох чи більше незалежних групах здійснювали за допомогою процедури Мараскуїло-Ляха-Гур’янова. Порівняння абсолютної і відносної (%) частоти виявлення якісних показників у зв’язаних вибірках проводили за допомогою критерію McNemar (при двократному визначенні), а також Q-критерію Cochran (при трикратному визначенні) з наступними апостеріорними порівняннями.

Кореляційний аналіз здійснювали за допомогою непараметричного коефіцієнту кореляції Спірмена (r). Кількісне оцінювання клінічного ефекту здійснювали за допомогою показника відносного ризику (ВР), для якого визначали 95 % ДІ. Рівнем статистичної значущості вважали р<0,05 (з урахуванням поправки Bonferroni).

# **РОЗДІЛ 3**

# **ПЕРИНАТАЛЬНА ПАТОЛОГІЯ У ЖІНОК ІЗ ПОВТОРНИМИ ГЕСТАЦІЙНИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ**

## 3.1. Клініко-статистичний аналіз перинатальної патології за 2015-2019 рр.

При оцінці показників перинатальної патології за 5 років (2015-19 рр.) звертає на себе увагу спочатку зменшення числа пологів на 360 (з 2015 по 2016 рр.), а потім зростання у 2019 році – до 4633 пологів. Разом з тим, відбулося зростання числа мертвонароджених із 5 у 2015 році – до 8 – 2017 і до 14 – у 2019 році. Провідною причиною антенатальних втрат плода була асфіксія – у 38 з 45 випадків (84,4%). Серед інших причин можна відмітити уроджені аномалії розвитку – у 3 з 45 (6,7%) спостереження (табл. 3.1).

Частота абдомінального розродження (табл.3.2) коливалась від 26,9% у 2015 році до 24,6% у 2018 році. Практично, кожна третя операція кесаревого розтину (29,4-36,8%) проводилась ургентно. Шляхом абдомінального розродження за 5 років народилось 5786 дітей, з яких мертвими – тільки 5 (0,09%). При цьому, рання неонатальна смертність складала 0,4%. Показники перинатальних втрат за цей період коливались від 8,05‰ у 2015 році до 2,44‰ – у 2019 році. Розродження за допомогою ваккум-екстрактора було використано за 5 років у 516 випадках, випадків перинатальної патології – не було.

*Таблиця 3.1*

**Показники перинатальної патології**

| Найменування показників | 2015 р. | 2016 р. | 2017 р. | 2018 р. | 2019 р. |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кількість пологів, усього | 4367 | 4007 | 4077 | 4304 | 4633 |
| Народилося дітей, усього | 4479 | 4092 | 4194 | 4432 | 4754 |
| в т.ч. мертвими - | 5 | 6 | 8 | 10 | 14 |
| ‰ | 1,12 | 1,47 | 1,91 | 2,26 | 2,95 |
| Загинули, (разом): | 5 |  |  |  |  |
| · Антенатально | 5 | 6 | 8 | 10 | 14 |
| Асфіксія | 4 | 5 | 7 | 8 | 14 |
| ПД |  | 1 |  |  |  |
| Кількість пологів, усього | 110 | 83 | 115 | 125 | 120 |
| § Двійнями | 108 | 82 | 113 | 122 | 119 |
| § Трійнями | 2 | 1 | 2 | 3 | 1 |
| Народилося дітей, усього | 222 | 167 | 232 | 253 | 241 |
| Кількість живих дітей | 222 | 167 | 232 | 253 | 241 |
| Померло до 7-ми діб | 3 | 1 |  |  |  |
| РНС | 13,5 | 5,99 |  |  |  |
| ПНС, ‰ | 13,5 | 5,99 |  |  |  |

*Таблиця 3.2*

**Показники перинатальної патології**

| Найменування показників | 2015 р. | 2016 р. | 2017 р. | 2018 р. | 2019 р. |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кількість вагітностей, які закінчилися операцією кесаревого розтину | 1175 | 1013 | 1017 | 1149 | 1149 |
| % | 26,9 | 25,3 | 24,9 | 24,6 | 24,8 |
| з них ургентних | 345 | 321 | 324 | 322 | 423 |
| % | 29,4 | 31,7 | 31,9 | 30,4 | 36,8 |
| Народилося дітей, усього | 1243 | 1071 | 1091 | 1154 | 1227 |
| в т.ч. мертвими | 1 | 1 | 2 | 1 | - |
| Померло до 7-ми діб | 9 | 2 | 5 | 3 | 3 |
| РНС | 7,25 | 1,87 | 4,59 | 2,6 | 2,44 |
| ПНС, ‰ | 8,05 | 2,80 | 6,42 | 3,47 | 2,44 |
| Кількість пологів, які закінчилися операцією накладання вакуум-екстрактора | 117 | 94 | 93 | 96 | 116 |
| Народилося дітей | 117 | 94 | 93 | 96 | 116 |
| Кількість живих дітей | 117 | 94 | 93 | 96 | 116 |

У тазовому передлежанні було розроджено за 5 років 1115 жінок, що складало від 3,6% у 2015 році до 6,3% - у 2108 році. Частота кесаревого розтину була від 62,4% у 2015 році до 94,1% - у 2019 році (табл. 3.3). Більшість операцій були проведені у плановому порядку (від 76,1% до 84,5%). Серед 1169 дітей, які народились у тазовому передлежанні було тільки 2 випадки (0,2%) мертвонародження та 2 випадки (0,2%) ранньої неонатальної смертності внаслідок інфекцій перинатального періоду.

На увагу заслуговують дані про показники перинатальної патології при передчасних пологах (табл.3.4). Так, загальна кількість передчасних пологів складала на 5 років 1535, а частота по рокам коливалась від 5,8% у 2015 році до 8,2% - у 2019 році. При цьому було проведено 979 операцій кесаревого розтину: від 57,6% - у 2015 році до 69,9% - у 2018 році. По ваговим категоріям спостерігалась наступна картина: вагою до 500 г народилось 2 дитини; від 500 до 999 г – 29 дітей; від 1000до 1499 г. - 91 дитина; від 1500 до 1999 г - 233 дитини; від 2000 до 2500 г - 601 дитина та більше 2500 г - 981 дитина

Дані табл. 3.5 свідчать, що серед усіх 21908 народжених, недоношених дітей було 1916 (8,7%). Рання неонатальна смертність коливалась від 2,46‰ у 2015 році до 0,84‰ у 2019 році. Провідними причинами були асфіксія у пологах – 9 випадків; уроджені аномалії – 6 випадків; інфекції перинатального періоду – 5 випадків; крововиливи у бокові шлуночки мозку – 5 випадків. Усі інші причини мали місце у поодиноких випадках. Загальний показник перинатальної смертності коливался від 2,93‰ у 2016 році до 3,79‰ у 2019 році.

*Таблиця 3.3*

**Показники перинатальної патології**

| Найменування показників | 2015 р. | 2016 р. | 2017 р. | 2018 р. | 2019 р. |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Тазове передлежання,  Кількість пологів, усього | 157 | 197 | 239 | 269 | 253 |
| % | 3,6 | 4,9 | 5,9 | 6,3 | 5,5 |
| - з них у чисто сідничному передлежанні | 101 | 131 | 164 | 186 | 156 |
| - змішаному сідничному | 20 | 24 | 13 | 18 | 21 |
| - ніжному передлежанні | 36 | 42 | 62 | 65 | 76 |
| Кількість пологів, що закінчилися оперативним втручанням | 98 | 162 | 225 | 252 | 238 |
| % | 62,4 | 82,2 | 94,1 | 93,7 | 94,1 |
| закінчилися кесаревим розтином, | 97 | 162 | 224 | 252 | 238 |
| % | 99,0 | 100 | 99,6 | 100 | 100 |
| планових, | 76 | 130 | 182 | 213 | 181 |
| % | 78,4 | 80,2 | 81,3 | 84,5 | 76,1 |
| ургентних, | 21 | 32 | 42 | 39 | 57 |

| % | 21,6 | 19,8 | 18,8 | 15,5 | 23,9 |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| при чисто сідничному передлежанні, | 50 | 99 | 151 |  |  |
| % | 51,0 | 61,1 | 67,4 |  |  |
| змішаному сідничному, | 17 | 23 | 12 |  |  |
| % | 17,3 | 14,2 | 5,4 |  |  |
| ніжному передлежанні | 30 | 40 | 61 |  |  |
| % | 30,6 | 24,7 | 27,2 |  |  |
| % | 1,0 |  |  |  |  |
| Кількість дітей, усього | 157 | 204 | 246 | 291 | 271 |
| Кількість мертвонародженних |  |  |  | 1 | 1 |
| Загинули: |  |  |  |  |  |
| § Антенатально |  |  |  | 1 | 1 |
| Померло дітей до 7-ми діб |  | 1 |  |  | 1 |
| інші, інфекції перинатального періоду |  | 1 |  |  | 1 |

*Продовження таблиці 3.3*

*Таблиця 3.4*

**Показники перинатальної патології**

| Найменування показників | 2015 р. | 2016 р. | 2017 р. | 2018 р. | 2019 р. |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Передчасні пологи:  1) Кількість передчасних пологів | 255 | 284 | 313 | 302 | 381 |
| % передчасних пологів від загальної кількості пологів | 5,8 | 7,1 | 7,7 | 7,0 | 8,2 |
| кількість передчасних пологів що закінчилися кесаревим розтином | 147 | 177 | 196 | 211 | 248 |
| % | 57,6 | 62,3 | 62,6 | 69,9 | 65,1 |
| 2) Кількість дітей, які народилися недоношеними, усього | 319 | 344 | 397 | 403 | 476 |
| % недоношених від загальної кількості народжених дітей | 7,1 | 8,4 | 9,5 | 9,1 | 10,0 |
| 3) Вагові категорії |  |  |  |  |  |
| народилося, усього | 1 | 1 |  |  |  |
| померло до 7-ми діб | 1 |  |  |  |  |
| народилося, усього | 9 | 3 | 8 | 3 | 6 |

*Продовження таблиці 3.4*

| мертвонароджених |  |  |  | 1 | 1 |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| померло до 7-ми діб | 3 |  | 4 |  |  |
| 1000-1499, народилося, усього | 25 | 16 | 20 | 13 | 17 |
| мертвонароджених | 1 | 2 |  | 2 | 3 |
| померло до 7-ми діб | 1 | 1 | 1 | 2 |  |
| 1500-1999, народилося, усього | 48 | 40 | 40 | 53 | 52 |
| мертвонароджених |  |  | 2 | 1 | 3 |
| померло до 7-ми діб | 1 |  |  | 1 |  |
| 2000-2500, народилося, усього | 90 | 116 | 117 | 118 | 160 |
| мертвонароджених |  | 3 |  |  | 4 |
| померло до 7-ми діб | 2 | 2 |  |  | 2 |
| більше 2500, народилося, усього | 146 | 168 | 212 | 216 | 239 |
| мертвонароджених |  | 1 | 2 | 3 | 1 |
| померло до 7-ми діб | 1 |  |  | 1 |  |

*Таблиця 3.5*

**Показники перинатальної патології**

| Найменування показників | 2015 р. | 2016 р. | 2017 р. | 2018 р. | 2019 р. |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Народилося дітей живими, усього | 4474 | 4086 | 4186 | 4422 | 4740 |
| у т.ч. недоношених | 318 | 338 | 393 | 403 | 464 |
| Померло дітей у перші 7 діб | 11 | 6 | 5 | 4 | 4 |
| у т.ч. недоношених | 9 | 3 | 5 | 4 | 2 |
| Рання неонатальна смертність,‰ | 2,46 | 1,47 | 1,19 | 0,9 | 0,84 |
| · Уроджені аномалії | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| · Асфіксія при пологах | 5 |  | 2 | 1 | 1 |
| · Пневмонія, інфікування |  | 2 |  |  | 1 |
| · Крововиливи в бічні шлуночки мозку | 2 | 1 | 2 |  |  |
| · Інші інфекції перинатального періоду | 3 | 1 |  | 1 | 1 |
| Перинатальна смертність – ‰ | 3,57 | 2,93 | 3,1 | 3,16 | 3,79 |
| Переведено в інші ЛПЗ | 130 | 121 |  | 59 | 74 |
| Перинатальна смертність із переведеними в інші ЛПЗ – ‰ | 3,57 | 2,93 | 3,1 | 3,16 | 3,79 |

Отже, проведений аналіз перинатальної патології за останні 5 років свідчить про наявні резерви зниження перинатальної смертності та захворюваності, що і є основною метою дослідження.

## 3.2 Особливості акушерської та перинатальної патології у жінок із повторними гестаційними ускладненнями.

У даному розділі наукової роботи доцільно проаналізувати особливості акушерської та перинатальної патології у жінок, які отримували загально-прийняті діагностичні та лікувально-профілактичні заходи протягом 2015-2017 років.

Дані рис. 3.1 свідчать, що по рокам досліджень частота загрози переривання вагітності коливалась від 32,3% до 36,1%, а в середньому показник був 34,6%. У ІІ триместрі вагітності (рис. 3.2) звертає на себе увагу значна частота загрози переривання вагітності (31,8% - 33,3%), в середньому – 32,5%. Рівень ранніх передчасних пологів коливався у межах 3%, в середньому – 3,2%. По рокам досліджень – 2015-2017 суттєвих відмінностей не встановлено.



Рис. 3.1. Клінічний перебіг І триместру вагітності за 2015-2017 рр.



Рис. 3.2. Клінічний перебіг ІІ триместру вагітності за 2015-2017 рр. (%).

Особливий інтерес представляють дані щодо клінічного перебігу ІІІ триместру вагітності (рис. 3.3). У першу чергу, звертає увагу значний рівень передчасних пологів – від 26,4% до 28,4%, а в середньому – 27,0%, що і обумовлює велику частоту перинатальної патології. Крім, можна відмітити і велику частоту загрози переривання вагітності – від 32,7% до 34,7%, а в середньому – 33,6%. 

Рис. 3.3.Клінічний перебіг ІІІ триместру вагітності за 2015-2017 рр. (%).

Серед провідних особливостей клінічного перебігу пологів (рис. 3.4) встановлено високий рівень передчасного розриву плодових оболонок – від 22,7% до 24,4%, в середньому 23,3%. Це було однією з причин значної частоти різних варіантів аномалій пологової діяльності – від 15,9% до 17,5%, в середньому – 16,8%. Показники дистоції шийки матки та травматизму пологів шляхів знаходились у межах 9,8% - 11,5% та 25,7% - 28,3%.



Рис. 3.4. Клінічний перебіг пологів за 2015-2017 рр. (%).

Серед основних особливостей оперативних втручань (рис. 3.5) звертає на себе увагу висока частота кесаревих розтинів – 54,7% - 57,3%, в середньому – 56,8% та використання вакуум-екстракцій – 9,2% - 11,5%, в середньому 10,4%. По рокам досліджень суттєвих відмінностей між показниками не встановлено.



Рис. 3.5. Оперативні втручання та маніпуляції за 2015-2017 рр. (%).

На рис. 3.6 показані основні варіанти перинатальної патології. Так, частіше за інших констатували респіраторний дистрес-синдром та ознаки затримки росту плода – від 15,1% до 17,4%, в середньому 15,9%; реалізацію внутрішньоутробного інфікування та антенатальні його ознаки – від 12,0% до 13,8%, в середньому – 12,7%, а також гіпербілірубінемію – від 9,1% до 10,7%, в середньому – 9,5%. По рокам досліджень суттєвих відмінностей не встановлено.



Рис. 3.6. Стан новонароджених та постнатальна патологія за 2015-2017 рр. (%).

Отже, результати проведених досліджень свідчать про необхідність удосконалення діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із повторною гестаційною патологією, що є метою нашого наукового дослідження.

Отримані результаті викладені у наступних публікаціях:

1. Говсеев Д.О. Сучасні фактори ризику повторних акушерських та перинатальних ускладнень ***//*** Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 36. -Київ-2019.-С.8-15.
2. Говсеев Д.О.Повторна прееклампсія: профілактика та тактика лікування: тези матеріалів науково-практичного семінару із міждународною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» 20 жовтня 2016 року, м.Київ // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 27.- частина 2. -Київ-2016.-С.253.
3. Говсєєв Д.О. Повторна затримка розвитку плода: тактика ведення вагітності та пологів: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» 7 червня 2018 року, Київ-Дніпро-Запоріжжя-Кривий Ріг // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 31.- частина 2. -Київ-2018.-С.173.
4. Говсєєв Д.О. Сучасні аспекти діагностики тяжких форм повторної плацентарної дисфункції : тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» 30 жовтня 2018 року, Київ-Дніпро-Запоріжжя-Кривий Ріг // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 31.- частина 3. -Київ-2018.-С.149.
5. Говсєєв Д.О. Вплив тромбофілії в анамнезі на розвиток повторної преклампсії: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» 21 травня 2019 року, Київ-Черкаси-Кропивницкий – Чернігів // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 35. -Київ-2019.-С.163.

# **РОЗДІЛ 4**

# **ПРОФІЛАКТИКА ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ЖІНОК ІЗ ПОВТОРНОЮ ПРЕЕКЛАПСІЄЮ**

## 4.1 Клінічна характеристика жінок.

Як було вказано у 2 розділі було розроблено та впроваджено удосконалений алгоритм лікувально-профілактичних заходів для зниження перинатальної патології у жінок із ППЕ, якій використаний у 2.А групі (31 жінка) у порівнянні із загально-прийнятими заходами – 1.А група (32 жінки).

Середній вік жінок контрольної групи складав 24,6±2,4 років; А.1 групи – 29,3±2,8 та А.2 – 30,2±2,6 років, що було достовірно більше (р<0,05).

При оцінці репродуктивного анамнезу (табл. 4.1) було

*Таблиця 4.1*

**Репродуктивний анамнез (% - M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.А n=32 | 2.А n=31 |
| 1 пологи | - | 65,6±2,3 | 64,5±2,8 |
| 2 пологів | - | 34,4±2,1 | 35,5±2,3 |
| 1-2 артифіційних аборти | 6,7±0,7 | 53,1±1,9\*\* | 51,6±2,2\*\* |
| 3-5 артифіційних абортів | - | 28,1±2,2 | 32,3±2,4 |
| 1 мимовільний аборт | 3,3±0,3 | 15,6±1,1\* | 12,9±1,6\* |
| 2 мимовільних аборти | - | 3,1±0,3 | 3,2±0,3 |
| Безпліддя | 6,7±0,7 | 21,9±2,1\* | 19,4±1,2\* |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи \*<0,05; \*\*<0,01

установлено переважання 1 пологів в анамнезі (1.А група - 65,6±2,3% та 2.А - 64,5±2,8%) у порівнянні із 2 пологами (34,4±2,1% та 35,5±2,3%). У половині випадків жінки основних груп мали в анамнезі 1-2 артифіційних аборти (53,1±1,9% та 51,6±2,2%), а у кожному третьому випадку – 3-5 артифіційних абортів (28,1±2,2% та 32,3±2,4%). Крім того, обстежені жінки також відмічали мимовільні аборти: 1 – у 15,6±1,1% та у 12,9±1,6% випадках та 2 – відповідно у 3,1±0,3% та 3,2±0,3%. Порушення репродуктивної функції мали місце у кожному п’ятому випадку (21,9±2,1% та 19,4±1,2%). Достовірних відмінностей між основними групами не встановлено (p>0,05). Показники жінок контрольної групи відповідали критеріям включення, при чому у поодиноких випадках мали місце 1-2 артифіційних аборти (6,7±0,7%); 1 мимовільне переривання вагітності (3,3±0,3%) та безпліддя в анамнезі (6,7±0,7%).

Серед особливостей клінічної характеристики пацієнток була проведена оцінка частоти генітальної патології (табл. 4.2). Так, у жінок контрольної групи частіше мали місце порушення мікробіоценозу статевих шляхів (16,7±1,1%), хронічні запальні процеси (10,0±1,0%) та у поодиноких випадках – патологія шийки матки (6,7±0,3%) та порушення менструальної функції (3,3±0,3%). У порівнянні з цим, у жінок основних груп у кожному третьому випадку були констатовані достовірно частіше (р<0,05 та р<0,01) порушення мікробіоценозу статевих шляхів (33,3±0,3% та 29,0±2,2%); хронічні запальні процеси (21,9±2,1% та 19,4±1,2%); патологічні зміни шийки матки (15,6±1,3% та

*Таблиця 4.2*

**Генітальна патологія (%-M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.А n=32 | 2.А n=31 |
| Хронічні запальні процеси | 10,0±1,0 | 21,9±2,1\* | 19,4±1,2\* |
| Порушення менструальної функції | 3,3±0,3 | 9,4±0,6\*\* | 12,9±1,1\*\* |
| Патологія шийки матки | 6,7±0,3 | 15,6±1,3\* | 19,4±1,2\* |
| Гіперпластичні процеси матки | - | 6,3±0,3 | 3,2±0,3 |
| Порушення мікробіоценозу статевих шляхів | 16,7±1,1 | 33,3±0,3\* | 29,0±2,2\* |
| Дифузна мастопатія | - | 12,5±1,2 | 9,7±0,6 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи \*<0,05; \*\*<0,01

19,4±1,2%) та порушення менструальної функції (9,4±0,6% та 12,9±1,1%), у кожному десятому випадку мала місце дифузна мастопатія (12,5±1,2% та 9,7±0,6%), а у поодиноких випадках – гіперпластичні процеси ендометрія - 6,3±0,3% та 3,3±0,3%.

Тобто, отримані дані свідчать про наявність обтяженого репродуктивного та гінекологічного анамнезу у жінок із ППЕ в анамнезі, що враховано при розробці алгоритму лікувально-профілактичних заходів.

Результати оцінки соматичної захворюваності (табл.4.3) свідчать, що серед жінок контрольної групи зустрічалось по одному випадку серцево-судинних захворювань (3,3±0,3%); гепато-біліарної патології (3,3±0,3%) та супутнього ожиріння (3,3±0,3%). У жінок основних груп достовірно частіше (р>0,05) мала місце гепато-біліарна патологія (12,5±1,1% та 9,7±0,6%); серцево-судинні захворювання (9,4±0,6% та 12,9±1,2%) та супутнє ожиріння (9,4±0,6% та 9,7±0,6%). Тільки у жінок основних груп були супутні захворювання сечовивідної системи (6,3±0,3% та 9,7±0,6%) та патологія дихальної системи

*Таблиця 4.3*

**Соматична захворюваність (% - M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.А n=32 | 2.А n=31 |
| Серцево-судинні захворювання | 3,3±0,3 | 9,4±0,6\* | 12,9±1,2\* |
| Гепато-біліарна патологія | 3,3±0,3 | 12,5±1,1\* | 9,7±0,6\* |
| Супутне ожиріння | 3,3±0,3 | 9,4±0,6\* | 9,7±0,6\* |
| Захворювання сечовивідної системи | - | 6,3±0,3 | 9,7±0,6 |
| Патологія дихальної системи | - | 6,3±0,3 | 3,2±0,3 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи \*<0,05

(6,3±0,3% та 3,2±0,3%). Отримані дані свідчать, що розвиток ППЕ відбувається у жінок із незначним рівнем супутньої екстрагенітальної патології, що дозволяє, практично, виключити її із факторів ризику ППЕ.

При розгляді перебігу передньої гестації (табл. 4.4 та рис. 4.1)

встановлено, що ПЕ легкого ступеня мала місце, приблизно, у половині випадків (46,9±2,2% та 51,6±2,3%); середнього ступеня – у кожному третьому випадку - 34,4±3,1% та 32,3±2,1%; важкого ступеня – у 18,7±1,6% та 16,1±1,6%. Серед супутніх варіантів ускладнень вагітності слід вказати на суттєвий рівень загрози переривання вагітності - 34,4±3,1% та 32,3±3,1%; ГА - 21,8±2,1% та 25,8±2,1%; передчасних пологів - 18,7±1,2% та 22,6±2,2%; ПД - 15,6±1,2% та 12,9±1,1% та ЗРП - 9,4±0,6% та 6,5±0,3%. Як наслідок, такої високої частоти акушерської патології був і сумарний рівень перинатальної патології - 28,1±2,6% та 32,3±3,1%.

Отже, як свідчать результати проведеної клінічної характеристики, групи жінок були підібрані відповідно до принципів рандомізації із врахуванням критеріїв включення та виключення [126, 148].

*Таблиця 4.4*

Перебіг попередньої вагітності (% - M±m)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.А n=32 | 2.А n=31 |
| ПЕ легкого ступеня | - | 46,9±2,2 | 51,6±2,3 |
| ПЕ середнього ступеня | - | 34,4±3,1 | 32,3±2,1 |
| ПЕ важкого ступеня | - | 18,7±1,6 | 16,1±1,6 |
| ПД | - | 15,6±1,2 | 12,9±1,1 |
| ЗРП | - | 9,4±0,6 | 6,5±0,3 |
| ГА | - | 21,8±2,1 | 25,8±2,1 |
| Загроза переривання | - | 34,4±3,1 | 32,3±3,1 |
| Передчасні пологи | - | 18,7±1,2 | 22,6±2,2 |
| Перинатальна патологія | - | 28,1±2,6 | 32,3±3,1 |

Примітка: достовірність р відносно підгрупи 1.А р>0,05





Рис. 4.1.(А1, А2) Структура прееклампсії при попередніх пологах (%).

## 4.2. Клінічний перебіг вагітності, пологів та перинатальні наслідки.

При оцінці клінічного перебігу І триместру вагітності (табл. 4.5) встановлено, що при використанні удосконаленого алгоритму мало місце достовірно зниження частота загрози переривання вагітності (з 34,4±3,2% до 19,4±1,6%; р<0,05); порушень мікробіоценозу статевих шляхів (з 31,3±3,1% до 16,1±1,2%; р<0,05) та погіршення соматичної патології (з 12,5±1,2% до 6,5±0,3%; р<0,05). У порівнянні з цім, рівень ранньої прееклампсії та респіраторної вірусної інфекції був без достовірних відмінностей між групами (р>0,05). Було відмічено один випадок (3,1±0,3%) мимовільного переривання вагітності тільки при використанні загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів: завмерла вагітність у 8 тижнів у жінки із гіпертонічною хворобою та важким ступенем прееклампсії при попередній вагітності. У подальшому, група А.1 складала вже 30 жінок.

*Таблиця 4.5*

**Клінічний перебіг І триместру вагітності (% - M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.А n=32 | 2.А n=31 |
| Загроза переривання | 10,0±1,0 | 34,4±3,2\*\* | 19,4±1,6\* |
| Порушення мікробіоценозу статевих шляхів | 10,0±1,0 | 31,3±3,1\*\* | 16,1±1,2\* |
| Ранні ознаки прееклампсії | 13,3±1,3 | 25,0±2,5\* | 22,6±2,2\* |
| Погіршення соматичної патології | - | 12,5±1,2 | 6,5±0,3 |
| Респіраторна вірусна інфекція | 6,7±0,5 | 15,6±1,5\* | 12,9±1,1\* |
| Мимовільне переривання | - | 3,1±0,3 | - |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи \*<0,05; \*\*<0,01

У ІІ триместрі вагітності (табл. 4.6), у першу чергу треба відмітити достовірне зниження усіх клініко-лабораторних ознак прееклампсії: набряки (з 51,6±3,2% до 25,8±2,2%; р<0,05); гіпертензія (з 35,5±2,4% до 19,4±1,6%; р<0,05) та протеїнурія (з 22,6±2,1% до 9,7±0,8%; р<0,05). Крім того, у групі 2.А мало місце достовірне зниження рівня загрози переривання вагітності (з 32,3±3,1% до 16,1±1,2%; р<0,05); порушень мікробіоценозу статевих шляхів (з 22,6±2,1% до 9,7±0,8%; р<0,05); погіршення соматичної патології (з 9,7±0,8% до 3,2±0,3%; р<0,05) та респіраторної вірусної

*Таблиця 4.6*

**Клінічний перебіг ІІ триместру вагітності (% - M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.А n=31 | 2.А n=31 |
| Загроза переривання | 10,0±1,0 | 32,3±3,1\*\* | 16,1±1,2\* |
| Набряки | 3,3±0,3 | 51,6±3,2\*\* | 25,8±2,2\* |
| Гіпертензія | - | 35,5±2,4 | 19,4±1,6 |
| Протеїнурія | - | 22,6±2,1 | 9,7±0,8 |
| Порушення мікробіоценозу статевих шляхів | 6,7±0,3 | 22,6±2,1\*\* | 9,7±0,8\* |
| Погіршення соматичної патології | - | 9,7±0,8 | 3,2±0,3 |
| Респіраторна вірусна інфекція | 3,3±0,3 | 12,9±1,1\*\* | 6,5±0,3\* |
| Мимовільне переривання до 22 тижнів | - | - | - |
| Ранні передчасні пологи | - | 3,2±0,3 | - |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи \*<0,05; \*\*<0,01

інфекції (з 12,9±1,1% до 6,5±0,3%; р<0,05). У жінок контрольної групи у поодиноких випадках спостерігались загроза переривання вагітності (10,1±1,0%); порушення мікробіоценозу статевих шляхів (6,7±0,3%); набряки (3,3±0,3%) та респіраторна вірусна інфекція (3,3±0,3%). Випадки самовільного переривання вагітності з 14 до 22 тижнів не спостерігалось. Однак, у групі 1.А у терміні 26 тижнів вагітності відбулися передчасні пологи на фоні прееклампсії середнього ступеня важкості (при попередній вагітності були також передчасні пологи у 28 тижнів на фоні прееклампсії важкого ступеня) хлопчиком вагою 1650 г.

*Таблиця 4.7*

**Клінічний перебіг ІІІ триместру вагітності (% - M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.А n=30 | 2.А n=31 |
| Загроза переривання | 10,0±1,0 | 33,3±3,3 | 16,1±1,2\* |
| Набряки | - | 93,3±6,1 | 51,6±3,2\* |
| Гіпертензія | - | 73,3±3,1 | 32,3±2,3\* |
| Протеїнурія | - | 60,0±3,0 | 25,8±2,2\* |
| Порушення мікробіоценозу статевих шляхів | 6,7±0,3 | 23,3±2,3 | 9,7±0,6\* |
| Погіршення соматичної патології | - | 13,3±1,3 | 6,5±0,3\* |
| Респіраторна вірусна інфекція | - | 6,7±0,3 | 6,5±0,3 |
| Передчасні пологи |  | 26,7±2,3 | 9,7±0,8\* |

Примітка: достовірність р відносно підгрупи 1.А \*<0,05

Відмінності між групи жінок, які отримували різні варіанти лікувально-профілактичних заходів мали місце у ІІІ триместрі вагітності (табл. 4.7). Так, у групі 2.А спостерігали достовірне зниження частоти основних клініко-лабораторних проявів прееклампсії: набряки (з 93,3±6,1% до 51,6±3,2%; р<0,05); гіпертензія (з 73,3±3,1% до 32,3±2,3%; р<0,05) та протеїнурія (з 60,0±3,0% до 25,8±2,2%; р<0,05). Крім того, мало місце достовірне зменшення загрози переривання вагітності (з 33,3±3,3% до 16,1±1,2%; р<0,05); порушень мікробіоценозу статевих шляхів (з 23,3±2,3% до 9,7±0,6%; р<0,05) та загострення соматичної патології (з 13,3±1,3% до 6,5±0,3%; р<0,05). При використанні загально-прийнятих лікувально-профілактичних заходів відбулося 8 випадків (26,7±2,3%) передчасних пологів на фоні ППЕ середнього та важкого ступеня, а при використанні удосконаленого алгоритму – тільки 3 випадки (9,7±0,8%; р<0,05).



Рис. 4.2. Структура тяжкості повторної прееклампсії (%).

При порівняльній оцінці структури ступеня тяжкості ППЕ (рис. 4.2) встановлено, що у групі 2.А частіше мала місце легка ступінь (67,7% у порівнянні із 41,9%), а у групі 1.А – середня (45,2% проти 29,0%) та важка (12,9% у порівнянні із 3,3%). Отримані дані наочно підтверджують ефективність удосконаленого алгоритму лікувально-профілактичних заходів у жінок із ППЕ.

У табл. 4.8 представлені результати клінічної оцінки перебігу пологів. Так, у групі 2.А мало місце достовірне зниження рівня передчасного розриву плодових оболонок (з 23,3±2,3% до 9,7±0,6%; р<0,05); аномалій пологової діяльності (з 16,7±1,2% до 9,7±0,6%; р<0,05); травм пологових шляхів (з 26,7±2,2% до 12,9±1,2%; р<0,05) та дистоції шийки матки (з 10,0±1,0% до 3,2±0,3%; р<0,05).

*Таблиця 4.8*

**Клінічний перебіг пологів (% - M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.А n=30 | 2.А n=31 |
| Передчасний розрив плодових оболонок | 6,7±0,3 | 23,3±2,3\*\* | 9,7±0,6\* |
| Аномалії пологової діяльності | 3,3±0,3 | 16,7±1,2\*\* | 9,7±0,6\* |
| Дистоція ш/матки | - | 10,0±1,0 | 3,2±0,3 |
| Травми пологових шляхів | 10,0±1,0 | 26,7±2,2\* | 12,9±1,2 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи \*<0,05; \*\*<0,01

Аналогічна закономірність спостерігалась і при оцінці частоти оперативних втручань та маніпуляцій (табл. 4.9). Вагомою перевагою удосконаленого алгоритму є суттєве зниження рівня кесаревого розтину (з 56,7±2,3% до 25,8±2,1%; р<0,05), що підтверджує ефективність удосконаленого алгоритму. Крім того, слід відмітити, достовірне зниження частоти пологовикликань (з 16,7±1,2% до 6,5±0,3%; р<0,05); пологостимуляцій (з 20,0±2,0% до 9,7±0,6%; р<0,05) та вакуум-екстракцій (з 10,0±1,0% до 3,2±0,3%; р<0,05).

*Таблиця 4.9*

**Оперативні втручання та маніпуляції (% - M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.А n=30 | 2.А n=31 |
| Пологовикликання | 3,3±0,3 | 16,7±1,2\*\* | 6,5±0,3\* |
| Пологостимуляція | 6,7±0,3 | 20,0±2,0\*\* | 9,7±0,6\* |
| Вакуум-екстракція | - | 10,0±1,0 | 3,2±0,3 |
| Кесарів розтин | - | 56,7±2,3 | 25,8±2,1 |
| Ушивання травм статевих шляхів | 10,0±1,0 | 36,7±2,3\*\* | 32,3±3,1\*\* |
| Кюретаж порожнини матки | - | 100,0 | 100,0 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи \*<0,05; \*\*<0,01

Проведена оцінка стану новонароджених (табл. 4.10). Отримані результати свідчать, що при використанні загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів був достовірно нижче показник стану новонароджених по Апгар на 1 (6,7±0,2% проти 7,2±0,2%; р<0,05) та на 5 хвилині (з 7,1±0,2% у порівнянні із 7,6±0,2%; р<0,05). Серед новонароджених 1.А групи частіше були діагностовані ознаки внутрішньоутробного інфікування (12,9±1,1% проти 6,5±0,4%; р<0,05) та затримки росту плода (16,1±1,1% у порівнянні із 6,5±0,4%; р<0,05).

*Таблиця 4.10*

**Стан новонароджених (% - M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.А n=31 | 2.А n=31 |
| Апгар на 1 хв. (бал) | 7,8±0,2 | 6,7±0,3\* | 7,2±0,2 |
| Апгар 5 хв. (бал) | 8,0±0,3 | 7,1±0,2\* | 7,6±0,2 |
| Ознаки внутрішньоутробного інфікування | - | 12,9±1,1\* | 6,5±0,4 |
| Ознаки затримки росту плода |  | 16,1±1,1\* | 6,5±0,4 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи та 2.А підгрупи \*<0,05

*Таблиця 4.11*

**Перебіг пуерперального періоду (% - M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.А n=31 | 2.А n=31 |
| Порушення інволюції матки | 3,3±0,3 | 12,9±1,1\*\* | 6,5±0,4\* |
| Ендометрит |  | 3,2±0,3 | - |
| Раньова інфекція | - | 6,5±0,4 | - |
| Гіпогалактія | 10,0±1,0 | 38,7±3,6\*\* | 16,1±1,1\* |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи \*<0,05; \*\*<0,01

У пуерперальному періоді (табл. 4.11) тільки у 1.А групі був один випадок ендометриту (3,2±0,3%) та два випадки ранової інфекції (6,5±0,4%), а також більш високий рівень порушень інволюції матки (12,9±1,1% проти 6,5±0,4%; р<0,05) та гіпогалактії (38,7±3,6% у порівнянні із 16,1±1,1%; р<0,05).

*Таблиця 4.12*

**Перебіг постнатального періоду (% - M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.А n=31 | 2.А n=31 |
| Постгіпоксична енцефалопатія | - | 16,1±1,1\* | 6,5±0,4 |
| Реалізація внутрішньоутробного інфікування | - | 12,9±1,1\* | 6,5±0,4 |
| Гіпербілірубінемія |  | 9,7±0,6\* | 3,2±0,3 |
| Респіраторний дистрес синдром |  | 16,1±1,1\* | 9,7±0,6 |

Примітка: достовірність р відносно підгрупи 2.А \*<0,05

У постнатальному періоді (табл. 4.12) при використанні удосконаленого алгоритму спостерігалось достовірне зниження частоти постгіпоксичної енцефалопатії (з 16,1±1,1% до 6,5±0,4%; р<0,05); реалізація внутрішньоутробного інфікування (з 12,9±1,1% до 6,5±0,4%; р<0,05); гіпербілірубінемії (з 9,7±0,6% до 3,2±0,3%; р<0,05) та респіраторного дистрес синдрому (з 16,1±1,1% до 9,7±0,6%; р<0,05). Перинатальні втрати мали місце тільки при використанні загальноприйнятих лікувально- профілактичних заходів – один випадок (33,3%о) – інтранатальна загибель плода внаслідок передчасного відшарування нормально розташованої плаценти у жінки із важким ступенем прееклампсії, також вдалось знизити частоту перинатальної патології з 33,3±3,3% до 16,1±1,1% (р<0,05) – у 2,1 рази.

## 4.3. Вплив удосконаленого алгоритму на зміни гомеостазу

Серед широкого спектру сучасних показників гемостазу у жінок із ППЕ зупинилися на наступних [131]:

* СТ (coagulation time, час згортання, с) - це час з моменту початку тесту шляхом додавання активатора згортання до моменту, коли досягається амплітуда 2 мм. СТ вказує, наскільки швидко починається утворення фібрину. Даний параметр аналогічний часу згортання в класичному тесті на згортання, проведеному в лабораторії. Параметр СТ спрощує прийняття рішення про заміщення факторів згортання крові (наприклад, свіжозаморожена плазма, концентрати факторів згортання крові, активовані концентрати факторів згортання крові або інгібітори антикоагулянту (наприклад, протамін). - CFT (clot formation time, час утворення згустку, с) - це час між амплітудою 2 мм і амплітудою 20 мм сигналу згортання. CFT описує таку фазу згортання: динаміку утворення стабільного згортку через активовані тромбоцити і фібрин. На величину CFT впливає кількість тромбоцитів і їх участь в ущільненні згустку, а також рівень фібриногену і його здатність полімеризуватися. Подовження CFT, як правило, викликано порушенням функції тромбоцитів, низьким вмістом тромбоцитів, порушеннями полімеризації фібрину або і дефіцитом фібриногену. Фактор III (фібринстабілізуючий) також бере участь в цій фазі. Параметр CFT спрощує прийняття рішення про використання тромбоцитарної маси або фібриногену (кріопреципітат, свіжозаморожена плазма, концентрат фібриногену) або обох. Скорочення CFT відзначено при гіперкоагуляції (так само як параметр MCF (Максимальна щільність згустку) і кут альфа). У зразках з низьким формуванням згортку час утворення згортку може бути не досягнуто і з цієї причини не визначено.
* Кут альфа (α, [°]) - визначається як кут між середньою віссю і дотичною до кривої згортання в точці амплітуди 2 мм. Описує динаміку згортання - швидкість зростання фібринової мережі і її структуроутворення. Характеризує рівень фібриногену. Діагностична інформативність даного параметра схожа з CFT. Зменшений кут альфа вказує на стан гіпокоагуляції.
* MCF / МА (maximum clot firmness / maximum amplitude, максимальна щільність згустку, мм)- це вимірювання щільності згортку і, отже, якості згустку, відображає абсолютну міцність фібрину і тромбоцитів тромбу. Це максимальна амплітуда, яка досягається перед розчиненням згустку при фібринолізі і зниженням щільності згортку. На величину MCF впливають тромбоцити, фібриноген (концентрація і здатність полімеризуватися), фактор XIII, стан фібринолізу. Низький MCF вказує на низьку щільність згустку і є показником зменшення кількості тромбоцитів або їх функції, зниження рівня фібриногену або порушення полімеризації фібрину або низькою активністю фактора XIII. Механічно слабкий згорток є серйозним ризиком кровотечі і потрібно негайно приступити до терапевтичних заходів. Значення MCF використовується для спрощення прийняття рішення про заміщення терапії концентратом тромбоцитів або на фібриноген (концентрат, кріопреципітат або свіжозаморожена плазма, якщо в наявності). Перед застосуванням джерела фібриногену, необхідно переконатися у відсутності гіперфібринолізу, так як гіперфібриноліз може привести до виникнення нестабільного згортку. Високе значення MCF може вказувати на гіперкоагуляцію.
* LI30 (lysis index / clot lysis - індекс лізису через 30 хв і відповідні параметри в %) - являє процес фібринолізу через 30 хвилин після СТ. Це відношення амплітуди до максимальної щільності згустку (% залишкової щільності згустку). Параметри LI45 і LI60 описують відповідність залишкової щільності згустку 45 і 60 хвилинах після СТ. Внаслідок високої концентрації інгібіторів фібринолізу процес фібринолізу може практично не спостерігатися в зразках крові здорових людей. Атипове значення, головним чином, вказує на гіперфібриноліз. Таким чином, параметр LI30 спрощує процес прийняття рішення на користь або проти терапії антифібринолітичними препаратами. У деяких випадках гіперфібриноліз може розвиватися відносно пізно. У таких випадках LI45 і LI60 також можуть використовуватися в якості рішення.

*Таблиця 4.13*

**Показники гемостазу у І триместрі вагітності (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна п=30 | 1.А n=32 | 2.А n=31 |
| СТ min (с) | 6,9±0,7 | 10,5±1,1\* | 7,6±0,8 |
| CFT min (с) | 1,8±0,2 | 2,7±0,2\* | 1,9±0,1 |
| α (°) | 65,9±6,6 | 46,9±2,6\* | 60,9±6,7 |
| MCF/MA (мм) | 67,6±6,8 | 68,9±6,2 | 66,7±6,5 |
| LI 30 (%) | 97,3±9,5 | 61,5±6,3\* | 96,3±6,2 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи \*<0,05

При оцінці вищеперерахованих показників гемостазу у жінок із ППЕ у І триместрі (табл. 4.13) встановлено, що при використанні загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів у групі А.2 має місце достовірне підвищення СТ (до 10,5±1,1 с; р<0,05); СFT (до 2,7±0,2 с; р<0,05) при одночасному зниженні α (до 46,9±2,6 °; р<0,05) та LI 30 (до 61,5±6,3 %; р<0,05), показник MCF/MA був без достовірних відмінностей (р>0,05).

У ІІ триместрі вагітності (табл. 4.14) спостерігалась аналогічна ситуація відносно показників гемостазу.

У ІІІ триместрі вагітності (табл. 4.15) додатково до вищеописаних змін спостерігали достовірне зниження MCF/MA (до 52,7±4,9 мм; р<0,05).

*Таблиця 4.14*

**Показники гемостазу у ІІ триместрі вагітності (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.А n=31 | 2.А n=31 |
| СТ min (с) | 7,2±0,7 | 11,9±1,6\* | 6,9±0,7 |
| CFT min (с) | 1,9±0,2 | 3,2±0,2\* | 2,1±0,2 |
| α (°) | 63,9±6,4 | 45,3±4,1\* | 60,5±6,1 |
| MCF/MA (мм) | 66,9±6,7 | 58,2±5,1 | 61,3±4,2 |
| LI 30 (%) | 41,2±3,8 | 30,2±3,1\* | 39,5±2,7 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи \*<0,05

*Таблиця 4.15*

**Показники гемостазу у ІІІ триместрі вагітності (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.А n=31 | 2.А n=31 |
| СТ min (с) | 8,4±0,8 | 13,2±1,3\* | 9,3±0,9 |
| CFT min (с) | 2,2±0,2 | 3,9±0,3\* | 2,4±0,2 |
| α (°) | 61,5±6,1 | 44,7±3,8\* | 58,3±4,8 |
| MCF/MA (мм) | 68,5±6,8 | 52,7±4,9\* | 65,3±4,7 |
| LI 30 (%) | 42,5±4,3 | 29,2±1,8\* | 38,5±2,2 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи \*<0,05

Отримані результати свідчать про наявність виражених порушень гемостазу у жінок із ППЕ при використанні загально-прийнятих лікувально-профілактичних заходів. Впровадження удосконаленого алгоритму дозволяє попередити суттєві зміни гемостазу, що позитивно відображається на перинатальних наслідках розродження.

Крім вищеперерахованих показників системного гемостазу доцільно оцінити основні параметри функціонального стану фетоплацентарного комплексу.

Як свідчать дані табл. 4.16, у 20 тижнів вагітності у жінок 1.А групи мало місце достовірне підвищення СДВ у АП (до 5,8±0,3; р<0,05) на фоні відсутності достовірних змін інших показників у АП та усіх параметрів у МА (р>0,05).

*Таблиця 4.16*

**Показники допплерометрії у 20 тижнів вагітності (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.А n=31 | 2.А n=31 |
| Артерія пуповини |  |  |  |
| СДВ | 4,6±0,4 | 5,8±0,3\* | 4,8±0,2 |
| ІР | 0,5±0,07 | 0,6±0,05 | 0,5±0,04 |
| Маткова артерія |  |  |  |
| СДВ | 2,2±0,4 | 2,4±0,2 | 2,3±0,3 |
| ІР | 0,6±0,05 | 0,7±0,05 | 0,6±0,04 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи \*<0,05

На наступному етапі у 28 тижнів вагітності (табл. 4.17) констатували підсилення кровотоку у АП – СДВ - до 5,1±0,5 (р<0,05) та ІР - до 1,1±0,1 (р<0,05), а також і у МА – СДВ - до 3,4±0,3 (р<0,05) та ІР – до 1,2±0,1 (р<0,05).

*Таблиця 4.17*

**Показники допплерометрії у 28 тижнів вагітності (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.А n=31 | 2.А n=31 |
| Артерія пуповини |  |  |  |
| СДВ | 3,4±0,3 | 5,1±0,5\* | 4,0±0,4 |
| ІР | 0,7±0,07 | 1,1±0,1\* | 0,8±0,08 |
| Маткова артерія |  |  |  |
| СДВ | 1,8±0,2 | 3,4±0,3\* | 2,0±0,2 |
| ІР | 0,5±0,05 | 1,2±0,1\* | 0,6±0,06 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи \*<0,05

Аналогічна закономірність спостерігалась і у 36 тижнів вагітності (табл. 4.18).

У 10-12 тижнів вагітності у жінок із ППЕ не спостерігалось достовірних відмінностей з боку показників ендокринного статусу (р>0,05) (табл. 4.19).

*Таблиця 4.18*

**Показники допплерометрії у 36 тижнів вагітності (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.А n=31 | 2.А n=31 |
| Артерія пуповини |  |  |  |
| СДВ | 2,7±0,3 | 4,3±0,4\* | 2,9±0,2 |
| ІР | 0,6±0,05 | 1,2±0,1\* | 0,7±0,03 |
| Маткова артерія |  |  |  |
| СДВ | 1,8±0,1 | 2,9±0,2\* | 2,0±0,1 |
| ІР | 0,8±0,07 | 1,4±0,1\* | 0,9±0,06 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи \*<0,05

*Таблиця 4.19*

**Показники ендокринного статусу у 10-12 тижнів вагітності (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.А n=32 | 2.А n=31 |
| ПЛ (нг/л) | 0,5±0,05 | 0,6±0,06 | 0,5±0,05 |
| АФП (МО/мл) | 22,5±2,3 | 25,7±2,5 | 23,9±2,2 |
| ПФР (пг/мл) | 12,0±1,2 | 13,5±1,2 | 12,8±1,0 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи>0,05

У порівнянні з цим, вже у 21-22 тижня вагітності (табл. 4.20) при використанні загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів мало місце достовірне зниження вмісту ПЛ (до 2,1±0,2 нг/л; р<0,05) та ПФР (до 62,1±6,3 пг/мл; р<0,05) при одночасному підвищенні рівня АФП (до 68,1±3,3 МО/мл; р<0,05).

*Таблиця 4.20*

**Показники ендокринного статусу у 21-22 тижнів вагітності (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.А n=31 | 2.А n=31 |
| ПЛ (нг/л) | 3,1±0,3 | 2,1±0,2\* | 3,0±0,3 |
| АФП (МО/мл) | 50,4±4,9 | 68,1±3,3\* | 53,2±5,3 |
| ПФР (пг/мл) | 83,8±8,1 | 62,1±6,3\* | 79,2±6,3 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи \*<0,05

У 27-28 тижнів вагітності (табл. 4.21) спостерігалась аналогічна закономірність, за винятком вираженого зниження вмісту ПФР (до 58,7±5,4 пг/мл; р<0,01).

На заключному етапі – 37-38 тижнів вагітності (табл. 4.22) було отримано такі ж показники, як і у 27-28 тижнів вагітності.

*Таблиця 4.21*

**Показники ендокринного статусу у 27-28 тижнів вагітності (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.А n=31 | 2.А n=31 |
| ПЛ (нг/л) | 4,9±0,5 | 2,8±0,2\* | 4,5±0,4 |
| АФП (Мо/мл) | 31,3±3,2 | 48,9±2,2\* | 34,3±3,5 |
| ПФР (пг/мл) | 109,3±9,1 | 58,7±5,4\*\* | 82,1±6,3\* |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи \*<0,05; \*\*<0,01

*Таблиця 4.22*

**Показники ендокринного статусу у 37-38 тижнів вагітності (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.А n=31 | 2.А n=31 |
| ПЛ (нг/л) | 7,8±0,8 | 5,8±0,4\* | 7,1±0,7 |
| АФП (МО/мл) | 20,4±2,1 | 37,7±2,9\* | 23,5±1,8 |
| ПФР (пг/мл) | 110,2±10,5 | 57,9±4,8\*\* | 77,9±6,2\* |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи \*<0,05; \*\*<0,01

Тобто, при оцінці функціонального стану фетоплацентарного комплексу у жінок із ППЕ, які отримували різні алгоритми лікувально-профілактичних заходів, можна констатувати наявність ознак ПД у жінок групи 1.А., що можна пов’язати із ППЕ.

Враховуючи можливість поєднання ППЕ із ГА, доцільно вивчити основні показники гематологічного статусу.

Як свідчать отримані результати у І (табл. 4.23) та у ІІ триместрах вагітності (табл. 4.24) достовірні зміни між групами були відсутні (р>0,05).

У ІІІ триместрі вагітності (табл. 4.25) при використанні загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів у групі 1.А мало місце достовірне зниження вмісту Hb (до 99,2±8,4 г/л; р<0,05); феритину (до 50,4±4,4 мг/л; р<0,05) та Fe (до 13,2±1,4 мкмоль; р<0,05) при одночасному збільшенні рівня трансферину (до 6,2±0,5 г/л; р<0,05). Отримані дані підтверджують наявність ГА легкого ступеня у жінок із ППЕ.

*Таблиця 4.23*

**Показники гематологічного статусу у І триместрі вагітності (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.А n=32 | 2.А n=31 |
| Hb (г/л) | 127,5±6,3 | 120,7±7,5 | 121,8±8,2 |
| Феритин (мг/л) | 90,3±7,2 | 87,8±6,2 | 89,2±5,1 |
| Fe (мкмоль) | 16,5±1,5 | 15,3±1,3 | 14,9±1,2 |
| Трансферин (г/л) | 2,9±0,3 | 3,5±0,3 | 3,4±6,4 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи>0,05

*Таблиця 4.24*

**Показники гематологічного статусу у ІІ триместрі вагітності (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.А n=31 | 2.А n=31 |
| Hb (г/л) | 129,1±7,2 | 121,1±8,3 | 120,9±9,3 |
| Феритин (мг/л) | 144,2±12,1 | 138,1±12,2 | 140,3±10,9 |
| Fe (мкмоль) | 19,9±1,8 | 18,1±1,8 | 18,5±1,6 |
| Трансферин (г/л) | 3,3±0,3 | 4,0±0,5 | 3,8±0,2 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи>0,05

*Таблиця 4.25*

**Показники гематологічного статусу у ІІІ триместрі**

**вагітності (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.А n=31 | 2.А n=31 |
| Hb (г/л) | 130,2±8,4 | 99,2±8,4\* | 120,3±8,7 |
| Феритин (мг/л) | 82,5±8,1 | 50,4±4,4\* | 78,9±7,3 |
| Fe (мкмоль) | 21,1±2,0 | 13,2±1,4\* | 20,2±2,4 |
| Трансферин (г/л) | 4,1±0,4 | 6,2±0,5\* | 4,6±0,4 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи \*<0,05

Отже, результати проведених досліджень підтверджують клінічну ефективність удосконаленого алгоритму лікувально-профілактичних заходів у жінок із ППЕ – зниження перинатальної патології у 2,61 разу та попередження перинатальних втрат. Отримані результати додаткових методів дослідження дозволяють констатувати позитивний вплив удосконаленого алгоритму на стан системного гемостазу, функціонального стан фетоплацентарного комплексу та гематологічний статус жінок із ППЕ.

Отримані результати викладені у наступних публікаціях:

1. Говсеєв Д.О. Особливості акушерської та перинатальної патології у жінок з прееклампсією при попередній гестації // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 24.-книга 5.- частина 3. -Київ-2015.-С.28-32.
2. Говсеев Д.О. Акушерські та перинатальні аспекти повторної пре еклампсії // Здоровье женщины.-2015.-№10.-С.163-166.
3. Говсеев Д.О. Стан вегетативної нервової системи та центральної гемодинаміки у жінок з повторною прееклампсією // Сімейна медицина.-2015.-№6.-С.156-159.
4. Говсеев Д.О. Клініко-гемостазіологічні аспекти повторної пре еклампсії // Здоровье женщины.-2016.-№3.-С.40-43.
5. Говсеев Д.О. Тактика лікувально-профілактичних заходів у жінок з повторною прееклампсією // Здоровье женщины.-2016.-№4.-С.63-67.
6. Говсеев Д.А. Роль нарушений гемостаза в генезе повторной преэклампсии ***//*** Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 27.- частина 1. -Київ-2016.-С.102-109.
7. Говсеев Д.А. Актуальные аспекты профилактики и лечения повторной преэклампсии ***//*** Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 27.- частина 2. -Київ-2016.-С.19-27.
8. Говсєєв Д.О. Профілактика акушерської та перинатальної патології в жінок із повторною прееклампсією та тромбофіліями в анамнезі // Здоровье женщины.-2018.-№10.-С.61-65.
9. Говсєєв Д.О. Вагітність та пологи у жінок із прееклампсіей на фоні ранньої ендотеліальної дисфункції // Сімейна медицина .-2019.-№1.-С.123-126.
10. Говсєєв Д.О. Актуальні аспекти повторної прееклампсієї у жінок із тромбофіліями в анамнезі ***//*** Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 35. -Київ-2019.-С.72-78.
11. Говсеєв Д.О. Актуальні аспекти повторної прееклампсії:тези матеріалів науково-практичного семінару із міждународною участю «Здоров´я матері, плода та новонародженого в Україні» 21 жовтня 2015 року, м Київ **//** Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 24.-книга 6.- частина 3. -Київ-2015.-С.280-281.
12. Говсеев Д.О. Повторная преэклампсия с позиций нарушений гемостаза: тези матеріалів науково-практичного семінару із міждународною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» 20 квітня 2016 року, м.Київ // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 27.- частина 1. -Київ-2016.-С.216-217.

# **РОЗДІЛ 5**

# **ШЛЯХИ ЗНИЖЕННЯ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ЖІНОК ІЗ ПОВТОРНОЮ ПЛАЦЕНТАРНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ**

## 5.1 Клінічна характеристика жінок.

У даному розділі нашої наукової роботи представлені клініко-лабораторні та інструментальні дані у 50 жінок із ППД, які були розподілені на дві групи: 1.Б – 27 жінок, які отримували загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи та 2.Б – 23 жінки, у яких був використано удосконалений алгоритм.

Результати проведеного аналізу репродуктивного анамнезу (табл. 5.1) свідчать, що більшість жінок обох груп мали в анамнезі

*Таблиця 5.1*

**Репродуктивний анамнез (% - M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.Б n=27 | 2.Б n=23 |
| 1 пологи | - | 66,7±3,1 | 65,2±3,7 |
| 2 пологів | - | 33,3±3,1 | 34,8±3,2 |
| 1-2 артифіційних аборти | 6,7±0,7 | 51,9±2,8\*\* | 52,2±3,3\*\* |
| 3-5 артифіційних абортів | - | 29,6±2,8 | 30,4±3,0 |
| 1 мимовільний аборт | 3,3±0,3 | 14,8±1,2\* | 13,0±1,3\* |
| 2 мимовільних аборти | - | 3,7±0,3 | 4,3±0,4 |
| Безпліддя | 6,7±0,7 | 22,2±2,2\* | 17,4±1,6\* |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи

\*<0,05; \*\*<0,01

1пологи (1.Б група - 66,7±3,1% та 2.Б - 65,2±3,7%), а інші –2 пологів (33,3±3,1% та 34,8±3,2%). Констатовано високий рівень артифіційних абортів в анамнезі. Так, частота 1-2 абортів складала 51,9±2,8% та 52,2±3,3%; 3-5 – відповідно 29,6±2,8% та 30,4±3,0%. Крім того, у обстежених жінок репродуктивний анамнез був обтяжений 1 (14,8±1,2% та 13,0±1,3%) та 2 мимовільними абортами - 3,7±0,3% та 4,3±0,4%. Частота безпліддя в анамнезі складала у групі 1.Б - 22,2±2,2%, а у групі 2.Б - 17,4±1,6%. Отримані результати свідчать про наявність обтяженого репродуктивного анамнезу у жінок із ППД, не зважаючи на тактику використовуваних лікувально-профілактичних заходів.

У табл. 5.2 представлені результати оцінки генітальної

*Таблиця 5.2*

**Генітальна патологія (%-M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.Б n=27 | 2.Б n=23 |
| Хронічні запальні процеси | 10,0±1,0 | 22,2±2,1\* | 17,4±1,5\* |
| Порушення менструальної функції | 3,3±0,3 | 7,4±0,7\* | 13,0±1,3\*\* |
| Патологія шийки матки | 6,7±0,3 | 14,8±1,4\* | 17,4±1,5\* |
| Гіперпластичні процеси матки | - | 7,4±0,5 | 4,4±0,4 |
| Порушення мікробіоценозу статевих шляхів | 16,7±1,1 | 33,3±3,3\* | 30,4±3,0\* |
| Дифузна мастопатія | - | 11,1±1,1 | 13,0±1,2 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи

\*<0,05; \*\*<0,01

патології у обстежених жінок. Так, частіше зустрічались порушення мікробіоценозу статевих шляхів (33,3±3,3% та 30,4±3,0%) і хронічні запальні процеси репродуктивної системи (22,2±2,1% та 17,4±1,5%). Серед інших варіантів слід вказати на наявність патологічних змін шийки матки - 14,8±1,4% та 17,4±1,5%; дифузної мастопатії - 11,1±1,1% та 13,0±1,2%; порушень менструальної функції - 7,4±0,7% та 13,0±1,3% та гіперпластичних процесів матки - 7,4±0,5% та 4,4±0,4%. Ці дані підтверджують наявність кореляційних залежностей між обтяженим репродуктивним анамнезом та високим рівнем гінекологічної захворюваності у жінок із ППД.

Рівень супутньої соматичної захворюваності був достатньо низьким (табл. 5.3). Так, у обстежених жінок мали місце серцево-

*Таблиця 5.3*

**Соматична захворюваність (% - M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.Б n=27 | 2.Б n=23 |
| Серцево-судинні захворювання | 3,3±0,3 | 11,1±1,1\* | 13,0±1,3\* |
| Гепато-біліарна патологія | 3,3±0,3 | 11,1±1,1\* | 8,7±0,7\* |
| Захворювання сечовивідної системи | - | 7,4±0,7 | 8,7±0,7 |
| Супутнє ожиріння | - | 7,4±0,7 | 4,4±0,4 |
| Патологія дихальної системи | - | 7,4±0,7 | 4,4±0,4 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи \*<0,05

судинні захворювання (11,1±1,1% та 13,0±1,3%); гепато-біліарна патологія (11,1±1,1%та8,7±0,7%). У поодиноких випадках у обстежених жінок зустрічались Захворювання сечовивідної системи (7,4±0,7% та 8,7±0,7%); супутнє ожиріння (7,4±0,7% та 4,4±0,4%), а також патологія дихальної системи (7,4±0,7% та 4,4±0,4%). Тобто, у жінок із ППД, екстрагенітальна патологія не є єдиним фактором ризику розвитку порушень функціонального стану фетоплацентарного комплексу.

Важливе значення має перебіг попередньої гестації (табл. 5.4).

*Таблиця 5.4*

**Перебіг попередньої вагітності (% - M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.Б n=27 | 2.Б n=23 |
| ПД | - | 100,0±1,0 | 100,0±1,0 |
| ЗРП | - | 62,9±6,6 | 60,9±6,0 |
| ГА |  | 22,2±2,2 | 21,7±2,1 |
| ПЕ | - | 18,5±1,7 | 17,4±1,7 |
| Загроза переривання | - | 33,3±3,3 | 34,8±3,4 |
| Передчасні пологи | - | 18,5±1,6 | 17,4±1,8 |
| Перинатальна патологія | - | 29,6±2,6 | 30,4±3,0 |

Примітка: достовірність р відносно групи 1.Б р > 0,05

Крім 100% ПД, достатньо часто мала місце ЗРП (62,9±6,6% та 60,9±6,0%), а також загроза переривання вагітності - 33,3±3,3% та 34,8±3,4%. Серед інших варіантів ускладнень вагітності слід вказати на наявність ГА (22,2±2,2% та 21,7±2,1%; ПЕ (18,5±1,7% та 17,4±1,7%) та передчасних пологів (18,5±1,6% та 17,4±1,8%). Сумарна частота перинатальної патології складала 29,6±2,6% та 30,4±3,0%. Було вивчено терміни розвитку ПД при попередній вагітності (рис.5.1). Так, частіше за все дане ускладнення розвивалось після 33 тижнів вагітності (44,5±4,4% та 43,5±4,3%); дещо рідше – у 29-32 тиж. - 37,0±3,7% та 39,1±3,9%; а до 28 тижнів - 18,5±1,8% та 17,4±1,7%.



Рис. 5.1. Терміни розвитку ПД при попередній вагітності (%).

При оцінці структури порушень матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровотоку при попередній вагітності (рис. 5.2) встановлено, що більше, як у половині випадків (51,9±5,2% та 52,2±5,1%) мали місце порушення І ст., у кожному третьому (33,3±3,3% та 34,8±3,4%) – ІІ ст. і у 14,8±1,5% та у 13,0±1,3% - відповідно ІІІ ст. порушень кровотоку.



Рис. 5.2. Структура порушень матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровотоку при попередній вагітності (%).

Отже, результати проведеної клінічної характеристики вказують на наявність обтяженого репродуктивного та гінекологічного анамнезу у жінок із ППД, переважний розвиток даного ускладнення після 30 тижнів, високий рівень сумарної перинатальної патології, а також відсутність достовірних відмінностей між групами за основними клінічними параметрами.

## 5.2 Клінічний перебіг вагітності, пологів та перинатальні наслідки.

При оцінці клінічного перебігу І триместру вагітності (табл. 5.5) встановлено, що завдяки використанню удосконаленого

*Таблиця 5.5*

**Клінічний перебіг І триместру вагітності (% - M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.Б n=27 | 2.Б n=23 |
| Загроза переривання | 10,0±1,0 | 33,3±3,3\*\* | 17,4±1,7\* |
| Порушення мікробіоценозу статевих шляхів | 10,0±1,0 | 29,6±2,7\*\* | 13,0±1,3\* |
| Рання ПЕ | 13,3±1,3 | 25,9±2,6\* | 21,7±2,1\* |
| Загострення соматичної патології | - | 11,1±1,1 | 8,7±0,6 |
| Респіраторна вірусна інфекція | 6,7±0,5 | 14,8±1,4\* | 13,0±1,2\* |
| Мимовільне переривання | - | 3,7±0,3 | - |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи

\*<0,05; \*\*<0,01

алгоритму, вдалось знизити частоту таких ускладнень, як загроза переривання (з 33,3±3,3% до 17,4±1,7%; р<0,05); порушень мікробіоценозу статевих шляхів (з 29,6±2,7% до 13,0±1,3%; р<0,05). При цьому рівень таких ускладнень, як ранній токсикоз, погіршення соматичної патології і респіраторна вірусна інфекція були без достовірних відмінностей (р>0,05). Мимовільне переривання вагітності мало місце тільки при використанні загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів - 3,7±0,3%. Група 1.Б к ІІ триместру складала вже 26 жінок.

У ІІ триместрі вагітності (табл. 5.6) достовірні розбіжності між групами носили більше суттєвий характер. Завдяки використанню удосконаленого алгоритму було відмічено зниження частоти загрози переривання вагітності (з 30,8±3,0% до

*Таблиця 5.6*

**Клінічний перебіг ІІ триместру вагітності (% - M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.Б n=26 | 2.Б n=23 |
| Загроза переривання | 10,0±1,0 | 30,8±3,0\*\* | 17,4±1,5\* |
| Порушення мікро-біоценозу статевих шляхів | 6,7±0,3 | 23,0±2,3\*\* | 8,7±0,7\* |
| Погіршення соматичної патології | - | 11,5±1,1 | 4,4±0,4 |
| Респіраторна вірусна інфекція | 3,3±0,3 | 11,5±1,0\*\* | 8,7±0,7\* |
| Мимовільне пере-ривання до 22 тижнів | - | - | - |
| Ранні передчасні пологи | - | 3,8±0,4 | - |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи \*<0,05; \*\*<0,01

17,4±1,5%; р<0,05); порушень мікробіоценозу статевих шляхів (з 23,0±2,3% до 8,7±0,7%; р<0,05); респіраторної вірусної інфекції (з 11,5±1,0% до 8,7±0,7%; р<0,05) та погіршення соматичної патології (з 11,5±1,1% до 4,4±0,4%; р<0,05). Тільки у жінок групи 1.Б мав місце один випадок (3,8±0,4%) ранніх передчасних пологів (24-25 тижнів) – передчасний розрив плодових оболонок у жінки із клініко-лабораторними та інструментальними ознаками інтраамніального інфікування, ЗРП та маловоддя, вага при народженні склала 400 г, а стан бу визначений як важкий. Група 1.Б складала к ІІІ триместру вже 25 жінок.

При оцінці клінічного перебігу ІІІ триместру вагітності (табл. 5.7) встановили, що при використанні удосконаленого

*Таблиця 5.7*

**Клінічний перебіг ІІІ триместру вагітності (% - M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.Б n=25 | 2.Б n=23 |
| Загроза переривання | 10,0±1,0 | 32,0±3,2 | 17,4±1,5\* |
| ЗРП |  | 40,0±4,0 | 17,4±1,5\* |
| Порушення мікробіоценозу статевих шляхів | 6,7±0,3 | 24,0±2,4 | 8,7±0,7\* |
| Погіршення соматичної патології | - | 12,0±1,2 | 8,7±0,7\* |
| Респіраторна вірусна інфекція | - | 8,0±0,8 | 8,7±0,7 |
| Передчасні пологи |  | 24,0±2,4 | 8,7±0,7\* |

Примітка: достовірність р відносно групи 1.Б \*<0,05

алгоритму у 2.Б групі мало місце достовірне зниження, відносно групи 1.Б, частоти ЗРП (з 40,0±4,0% до 17,4±1,5%; р<0,05); загрози переривання (з 32,0±3,2% до 17,4±1,5%; р<0,05); передчасних пологів (з 24,0±2,4% до 8,7±0,7%; р<0,05); порушень мікробіоценозу статевих шляхів (з 24,0±8,7% до 8,7±0,7%; р<0,05) та погіршення соматичної патології (з 12,0±1,2% до 8,7±0,7%; р<0,05).

Показовими є терміни розвитку ППД (рис. 5.3). Так, якщо при використанні загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів більш, як у половині випадків (54,0±5,4%) дане ускладнення починалось до 28 тиж., а у кожному третьому (30,0±3,0%) – у 29-32 тиж., то при використанні удосконаленого алгоритму у більшості випадків ППД розвивалась після 33 тижн. гестаціїї (73,9±3,8%). Отримані дані підтверджують клінічну ефективність удосконаленого алгоритму у жінок із ППД.



Рис. 5.3. Терміни розвитку ППД (%).

На рис. 5.4 представлена структура порушень матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровотоку у жінок із ППД, які отримували різні лікувально-профілактичні методики. Так, при використанні удосконаленого алгоритму вдалось підвищити частоту порушень І ст. (з 52,0±5,2% до 69,6±6,9%) за рахунок зниження рівня ІІ ст. (з 33,3±3,3% до 26,1±2,6%) та ІІІ ст. (з 14,7±1,5% до 4,3±0,4%).



Рис. 5.4. Структура порушень матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровотоку (%).

У табл. 5.8 представлені дані щодо клінічного перебігу пологів у жінок із ППД. При цьому, можна констатувати, що у жінок групи 2.Б відбувалось достовірно зниження провідних ускладнень: передчасного розриву плодових оболонок (з 23,1±2,3% до 8,7±0,7%; р<0,05); дистресу плода (з 23,1±2,3% до 8,7±0,7%; р<0,05); аномалій пологової діяльності (з 15,4±1,5% до 8,7±0,7%; р<0,05) та травм пологових шляхів (з 15,4±1,5% до 8,7±0,7%; р<0,05).

Як наслідок такої суттєвої різниці у частоті ускладнень вагітності, спостерігали зменшення рівня абдомінального розродження (з 53,8±5,2% до 26,1±2,5%; р<0,05); пологовикликань (з 15,4±1,5% до 6,5±0,3%; р<0,05); пологостимуляцій (з 11,5±1,1% до 8,7±0,7%; р<0,05); вакуум-екстракцій (з 7,7±0,7% до 4,4±0,4%; р<0,05) і ушивань травм статевих шляхів (з 15,4±1,5% до 8,7±0,7%; р<0,05), що підтверджує ефективність удосконаленого алгоритму (табл. 5.9).

*Таблиця 5.8*

**Клінічний перебіг пологів (% - M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.Б n=26 | 2.Б n=23 |
| Передчасний розрив плодових оболонок | 6,7±0,3 | 23,1±2,3\*\* | 8,7±0,7\* |
| Аномалії пологової діяльності | 3,3±0,3 | 15,4±1,5\*\* | 8,7±0,7\* |
| Дистрес плода | - | 23,1±2,3 | 8,7±0,7 |
| Травми пологових шляхів | 10,0±1,0 | 15,4±1,5\* | 8,7±0,7 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи

\*<0,05; \*\*<0,01

*Таблиця 5.9*

**Оперативні втручання та маніпуляції (% - M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.Б n=26 | 2.Б n=23 |
| Пологовикликання | 3,3±0,3 | 15,4±1,5\*\* | 6,5±0,3\* |
| Пологостимуляція | 6,7±0,3 | 11,5±1,1\*\* | 8,7±0,7\* |
| Вакуум-екстракція | - | 7,7±0,7 | 4,4±0,4 |
| Кесарів розтин | - | 53,8±5,2 | 26,1±2,5 |
| Ушивання травм статевих шляхів | 10,0±1,0 | 15,4±1,5\* | 8,7±0,7 |
| Ручний контроль порожнини матки | - | 7,7±0,7 | 4,4±0,4 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи

\*<0,05; \*\*<0,01

Аналогічна закономірність спостерігалась і при оцінці стану новонароджених (табл. 5.10). Так, у жінок групи 1.Б показник стану

*Таблиця 5.10*

**Стан новонароджених (% - M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.Б n=26 | 2.Б n=23 |
| Апгар на 1 хв. (бал) | 7,8±0,2 | 6,6±0,1\* | 7,1±0,2 |
| Апгар 5 хв. (бал) | 8,0±0,3 | 7,0±0,2\* | 7,5±0,2 |
| Ознаки внутрішньо-утробного інфікування | - | 15,4±1,5\* | 8,7±0,5 |
| Ознаки затримки росту плода |  | 38,5±3,8\* | 17,4±1,5 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної та 2.Б групи \*<0,05

по Апгар був достовірно нижче, як на 1 (6,6±0,1% та 7,1±0,2%; р<0,05), так і на 5 хвилині (7,0±0,2% та 7,5±0,2%; р<0,05). Разом з тим, частота ознак внутрішньоутробного інфікування (15,4±1,5% та 8,7±0,5%; р<0,05) та затримки росту плода (38,5±3,8% та 17,4±1,5%; р<0,05) була достовірно меншою у жінок, які отримували удосконалений алгоритм лікувально-профілактичних заходів.

Проведено оцінку клінічного перебігу пуерперального періоду (табл. 5.11). При цьому, встановлено, що при використанні загально-прийнятих лікувально-профілактичних заходів достовірно частіше виникають порушення інволюції матки (15,4±1,3% та 8,7±0,5%; р<0,05) та гіпогалактія (з 38,5±3,8% та 17,4±1,5%; р<0,05). Ранова інфекція мала місце тільки у групі Б.1 (3,8±0,4%).

*Таблиця 5.11*

**Перебіг пуерперального періоду (% - M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.Б n=26 | 2.Б n=23 |
| Порушення інволюції матки | 3,3±0,3 | 15,4±1,3\*\* | 8,7±0,5\* |
| Ранова інфекція | - | 3,8±0,4 | - |
| Гіпогалактія | 10,0±1,0 | 38,5±3,8\*\* | 17,4±1,5\* |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи

\*<0,05; \*\*<0,01

У постнатальному періоді (табл. 5.12) при використанні удосконаленого алгоритму відбувалось достовірне зниження частоти респіраторного дистрес синдрому (з 19,2±1,9% до 8,7±0,5%; р<0,05); постгіпоксічної енцефалопатії (з 15,4±1,3% до 8,7±0,5%; р<0,05); реалізації внутрішньоутробного інфікування (з 15,4±1,3% до 8,7±0,5%; р<0,05) та гіпербілірубінемії (з 11,5±1,1% до 4,4±0,4%; р<0,05). Перинатальні втрати спостерігали тільки у 1.Б групі – постанатальна загибель плода вагою 400 г після ранніх передчасних пологів (24-25 тижнів) – передчасний розрив плодових оболонок у жінки із клініко-лабораторними та інструментальними ознаками інтраамніального інфікування, ЗРП та маловоддя, що складало 38,0‰.

*Таблиця 5.12*

**Перебіг постнатального періоду (% - M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.Б n=26 | 2.Б n=23 |
| Постгіпоксична енцефалопатія | - | 15,4±1,3\* | 8,7±0,5 |
| Реалізація внутрішнь- оутробного інфікування | - | 15,4±1,3\* | 8,7±0,5 |
| Гіпербілірубінемія |  | 11,5±1,1\* | 4,4±0,4 |
| Респіраторний дистрес синдром |  | 19,2±1,9\* | 8,7±0,5 |

Примітка: достовірність р відносно підгрупи 2.Б \*<0,05

Також вдалося знизити частоту перинатальної патології із 30,7±3,1% у групі 1.Б до 13,1±1,3%.

Отже, як свідчать результати даної частини нашої наукової роботи, жінки із ППД складають групу високого ризику щодо розвитку невиношування вагітності, перинатальних втрат та перинатальної захворюваності. Використання загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів не дозволяє суттєво знизити частоту перинатальної патології. У порівнянні із цим, удосконалений алгоритм сприяє зменшенню сумарної перинатальної патології у 2,3 рази, а також попередити мимовільне переривання вагітності та перинатальні втрати.

## 5.3 Зміни функціонального стану фетоплацентарного комплексу, системного гемостазу та гематологічного статусу.

Згідно сучасних рекомендацій [131] у жінок із ППД вивчали наступні показники:

* ПЛ - поліпептидний гормон, що продуктується клітинами синцитіотрофобласту і необхідний для регуляції метаболізму матері і плода. Він з'являється в крові з 6-го тижня вагітності, і рівень його підвищується паралельно зі збільшенням маси плаценти до 34-го тижня вагітності, коли ріст плаценти припиняється. Завдяки цьому концентрація ПЛ може бути використана для оцінки маси і функції плаценти і діагностики плацентарної дисфункції. Зріла плацента продуктує близько 1 г ПЛ на добу, жоден інший гормон не синтезується в людському організмі в такій кількості. У кровотік плода надходить незначна частина ПЛ.
* АФП - білок, який в нормі при вагітності синтезується клітинами жовточного мішка, з 5-го тижня вагітності – печінкою плода. Виділяється в амніотичну рідину з сечею, потім всмоктується через плідні оболонки в кров вагітної. В крові матері починає визначатись з 10 тижня та постійно зростає до 25 тижня вагітності, а потім поступово знижується. Протягом першого року АФП знижується до показників дорослої людини. Як маркер патології плода використовується при 14-21,5 тижнів вагітності (оптимально 16-18 тижнів).
* ПФР - білок, фактор росту ендотелію судин, є ключовою молекулою в процесі утворення судин (ангіогенезі). ПФР, який синтезується плацентою під час вагітності, циркулює в крові у високій концентрації при нормальному перебігу вагітності. ПФР є високочутливим, специфічним прогностичним маркером розвитку прееклампсії. Також встановлена експресія ПФР в серці, легенях, щитовидній залозі, жировій тканині (ендотеліальними клітинами, гладком'язовими клітинами судин, клітинами запалення, клітинами кісткового мозку, нейронами). Рівень ПФР в сироватці жінок з прееклампсією, або у яких в подальшому розвивається прееклампсія, значно нижче, ніж при неускладненій прееклампсією вагітності.

Відповідно до класифікації порушень матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровотоку [115] виділяють три ступеня тяжкості гемодинамічних порушень:

I ступінь: А - порушення матково-плацентарного кровоточу при зберіганні плодово-плацентарного кровотоку, Б - порушення плодово-плацентарного кровотоку при збереженому матково-плацентарному кровотоку;

II ступінь: одночасне порушення матково-плацентарного кровотоку і плодово-плацентарного кровотоку, не досягає критичних змін (збережено кінцево-діастолічний кровотік);

III ступінь: критичні порушення плодово-плацентарного кровотоку (відсутність кровотоку або реверсний діастолічний кровоток) при зберіганню або порушення матково-плацентарного кровотоку.

Відмінною рисою кровотоку в маткових артеріях в III триместрі неускладненої вагітності є наявність високої кінцевої максимальної діастолічної швидкості кровотоку, що характерно для судинних систем з низьким периферичним опором.

При фізіологічній вагітності допплерометричні показники в обох судинах однакові. Відмінності можуть спостерігатися при звуженнях однієї з артерій, які можуть бути викликані аномаліями розвитку, тромбозами та істинними вузлами [121, 192].

Згідно отриманих результатів у 20 тижнів вагітності (табл. 5.13) тільки при використанні загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів мало місце достовірне підвищення СДВ у АП (до 6,7±0,4 ум.од..; р<0,05). Усі інші показники були без достовірних розбіжностей у контрольній та основних групах (р>0,05).

*Таблиця 5.13*

**Показники допплерометрії у 20 тижнів вагітності (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.Б n=26 | 2.Б n=23 |
| Артерія пуповини | | | |
| СДВ | 4,6±0,4 | 6,7±0,4\* | 4,9±0,3 |
| ІР | 0,5±0,07 | 0,7±0,08 | 0,6±0,06 |
| Маткова артерія | | | |
| СДВ | 2,2±0,4 | 2,5±0,3 | 2,4±0,2 |
| ІР | 0,6±0,05 | 0,8±0,09 | 0,7±0,07 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи \*<0,05

На наступному етапі досліджень у 28 тижнів спостерігали зовсім іншу картину (табл. 5.14) – підсилення кровотоку у АП – СДО

*Таблиця 5.14*

**Показники допплерометрії у 28 тижнів вагітності (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.Б n=25 | 2.Б n=23 |
| Артерія пуповини | | | |
| СДВ | 3,4±0,3 | 5,7±0,6\* | 4,1±0,3 |
| ІР | 0,7±0,07 | 1,5±0,2\* | 0,9±0,09 |
| Маткова артерія | | | |
| СДВ | 1,8±0,2 | 3,7±0,4\* | 2,1±0,2 |
| ІР | 0,5±0,05 | 1,7±0,2\* | 0,7±0,09 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи \*<0,05

до 5,7±0,6 ум.од.. (р<0,05); ІР до 1,5±0,2 ум.од. ( р<0,05) та у МА – СДО до 3,7±0,4 ум.од.. (р<0,05) та ІР – до 1,7±0,2 ум.од.. (р<0,05). Ці дані підтверджують початок розвитку ППД при використанні загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів.

Аналогічна закономірність збереглась і у 36 тиж. вагітності (табл. 5.15).

*Таблиця 5.15*

**Показники допплерометрії у 36 тижнів вагітності (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.Б n=25 | 2.Б n=23 |
| Артерія пуповини | | | |
| СДВ | 2,7±0,3 | 4,8±0,5\* | 3,0±0,3 |
| ІР | 0,6±0,05 | 1,5±0,2\* | 0,8±0,08 |
| Маткова артерія | | | |
| СДВ | 1,8±0,1 | 3,3±0,3\* | 2,1±0,2 |
| ІР | 0,8±0,07 | 1,7±0,2\* | 1,0±0,09 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи \*<0,05

При оцінці ендокринного статусу у 10-12 тижнів вагітності (табл. 5.16) констатована відсутність достовірних змін між контрольною та основними групами (р>0,05).

*Таблиця 5.16*

**Показники ендокринного статусу у 10-12 тижнів**

**вагітності (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.Б n=27 | 2.Б n=23 |
| ПЛ (нг/л) | 0,5±0,05 | 0,4±0,04 | 0,5±0,06 |
| АФП (МО/мл) | 22,5±2,3 | 24,9±2,4 | 24,8±2,3 |
| ПФР (пг/мл) | 12,0±1,2 | 13,9±1,3 | 12,9±1,2 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи>0,05

На наступному етапі досліджень – у 21-22 тижня вагітності (табл.5.17) мало місце достовірне зниження вмісту ПЛ (до 2,0±0,2 нг/л; р<0,05) та ПФР (до 60,9±6,2 пг/мл; р<0,05) при одночасному

*Таблиця 5.17*

**Показники ендокринного статусу у 21-22 тижнів**

**вагітності (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.Б n=26 | 2.Б n=23 |
| ПЛ (нг/л) | 3,1±0,3 | 2,0±0,2\* | 2,9±0,2 |
| АФП (МО/мл) | 50,4±4,9 | 78,2±6,2\* | 55,1±5,4 |
| ПФР (пг/мл) | 83,8±8,1 | 60,9±6,2\* | 78,8±6,5 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи \*<0,05

достовірному підвищенні рівня АФП (до 78,2±6,2 МО/мл; р<0,05) при використанні загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів. Достовірних змін контрольною та 2.Б групами не спостерігали (р>0,05), що вказує на профілактичний напрямок удосконаленого алгоритму.

Надалі, у 27-28 тижнів вагітності (табл. 5.18), встановлені особливості мали виражений характер, у вигляді підвищення АФП (до 64,5±6,3 МО/мл; р<0,01) та зниженні ПФР (до 55,9±5,5 пг/мл; р<0,05).

*Таблиця 5.18*

**Показники ендокринного статусу у 27-28**

**тижнів вагітності (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.Б n=25 | 2.Б n=23 |
| ПЛ (нг/л) | 4,9±0,5 | 2,4±0,1\* | 4,4±0,5 |
| АФП (МО/мл) | 31,3±3,2 | 64,5±6,3\*\* | 48,7±4,5\* |
| ПФР (пг/мл) | 109,3±9,1 | 55,9±5,5\*\* | 81,9±6,5\* |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи

\*<0,05; \*\*<0,01

На заключному етапі ендокринних досліджень у 37-38 тижнів вагітності (табл. 5.19) у групі 1.Б мало місце виражене зниження вмісту ПЛ (до 3,2±0,3 нг/л; р<0,05) у порівнянні із попередніми даними. Отримані результати наочно підтверджують наявність гормонального дисбалансу у жінок із ППД, що враховано при розробці удосконаленого алгоритму лікувально-профілактичних заходів.

*Таблиця 5.19*

**Показники ендокринного статусу у 37-38**

**тижнів вагітності (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.Б n=25 | 2.Б n=23 |
| ПЛ (нг/л) | 7,8±0,8 | 3,2±0,3\*\* | 5,2±0,5\* |
| АФП (МО/мл) | 20,4±2,1 | 47,9±3,9\*\* | 33,7±2,8\* |
| ПФР (пг/мл) | 110,2±10,5 | 55,1±5,1\*\* | 76,7±6,5\* |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи

\*<0,05; \*\*<0,01

У І триместрі вагітності (табл. 5.20) не встановлено достовірних розбіжностей з боку основних показників гематологічного статусу між контрольною та основними групами (р>0,05).

*Таблиця 5.20*

**Показники гематологічного статусу у І триместрі**

**вагітності (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.Б n=27 | 2.Б n=23 |
| Hb (г/л) | 127,5±6,3 | 121,1±7,3 | 122,1±8,5 |
| Феритин (мг/л) | 90,3±7,2 | 88,3±6,3 | 89,1±5,4 |
| Fe (мкмоль) | 16,5±1,5 | 15,5±1,4 | 14,8±1,4 |
| Трансферин (г/л) | 2,9±0,3 | 3,4±0,3 | 3,3±0,3 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи>0,05

Аналогічна закономірність спостерігалась і у ІІ триместрі вагітності (табл. 5.21).

*Таблиця 5.21*

**Показники гематологічного статусу у ІІ триместрі вагітності (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.Б n=26 | 2.Б n=23 |
| Hb (г/л) | 129,1±7,2 | 122,3±8,5 | 121,4±9,5 |
| Феритин (мг/л) | 144,2±12,1 | 139,2±12,5 | 140,1±10,8 |
| Fe (мкмоль) | 19,9±1,8 | 18,2±1,7 | 18,6±1,5 |
| Трансферин (г/л) | 3,3±0,3 | 3,9±0,6 | 3,7±0,4 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи>0,05

У ІІІ триместрі (табл. 5.22) тільки при використанні загально-прийнятих лікувально-профілактичних заходів мало місце достовірне зниження вмісту Hb (до 106,7±8,5 г/л; р<0,05), що відповідало гестаційній анемії легкого ступеня.

*Таблиця 5.22*

**Показники гематологічного статусу у ІІІ триместрі вагітності (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.Б n=26 | 2.Б n=23 |
| Hb (г/л) | 130,2±8,4 | 106,7±8,5\* | 120,7±8,9 |
| Феритин (мг/л) | 82,5±8,1 | 80,5±4,6 | 78,8±7,2 |
| Fe (мкмоль) | 21,1±2,0 | 19,3±1,8 | 20,4±2,5 |
| Трансферин (г/л) | 4,1±0,4 | 4,2±0,4 | 4,2±0,5 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи \*<0,05

При оцінці показників гемостазу у І триместрі вагітності (табл. 5.23) не спостерігали достовірних відмінностей між контрольною та основними групами (р>0,05).

*Таблиця 5.23*

**Показники гемостазу у І триместрі вагітності (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.Б n=27 | 2.Б n=23 |
| СТ min (с) | 6,9±0,7 | 7,5±0,7 | 7,7±0,6 |
| CFT min (с) | 1,8±0,2 | 1,7±0,1 | 1,8±0,2 |
| α (°) | 65,9±6,6 | 66,8±5,5 | 63,7±6,5 |
| MCF/MA (мм) | 67,6±6,8 | 68,7±6,1 | 66,2±6,3 |
| LI 30 (%) | 97,3±9,5 | 94,7±9,2 | 95,9±8,2 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи>0,05

Така ж сама закономірність мала місце і у ІІ триместрі вагітності (табл. 5.24).

Перед розродженням у 37-38 тижнів вагітності (табл. 5.25) у жінок групи 1.Б спостерігали достовірне підвищення рівня СТ min (до 12,8±1,2 с; р<0,05) при одночасному зниженні вмісту α (до 44,9±4,1 °; р<0,05) та LI 30 (до 28,9±2,7 %; р<0,05). Отримані дані вказують на початку розвитку гіперкоагуляції у жінок із ППД при використанні загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів.

*Таблиця 5.24*

**Показники гемостазу у ІІ триместрі вагітності (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.Б n=26 | 2.Б n=23 |
| СТ min (с) | 7,2±0,7 | 7,9±0,6 | 6,9±0,7 |
| CFT min (с) | 1,9±0,2 | 2,2±0,1 | 2,1±0,2 |
| α (°) | 63,9±6,4 | 65,2±5,3 | 64,7±6,3 |
| MCF/MA (мм) | 66,9±6,7 | 68,3±5,4 | 65,5±6,2 |
| LI 30 (%) | 41,2±3,8 | 40,8±4,1 | 39,9±2,9 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи>0,05

*Таблиця 5.25*

**Показники гемостазу у ІІІ триместрі вагітності (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.Б n=25 | 2.Б n=23 |
| СТ min (с) | 8,4±0,8 | 12,8±1,2\* | 9,9±0,8 |
| CFT min (с) | 2,2±0,2 | 2,3±0,2 | 2,5±0,1 |
| α (°) | 61,5±6,1 | 44,9±4,1\* | 59,2±5,2 |
| MCF/MA (мм) | 68,5±6,8 | 58,7±4,9 | 65,3±4,7 |
| LI 30 (%) | 42,5±4,3 | 28,9±2,7\* | 39,9±3,8 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи \*<0,05

Отже, результати проведених досліджень вказують на високий перинатальний ризик у жінок із ППД, що потребує використання удосконаленого алгоритму лікувально-профілактичних заходів. Отримані результати підтверджують їх ефективність та дозволяють рекомендувати до використання у медичному закладі.

Отримані результати викладені у наступних публікаціях:

1. Говсеев Д.О. Стан психоемоційного та вегетативного статусу у жінок з повторною плацентарною дисфукцією // Здоровье женщины.-2016.-№8.-С.50-55.
2. Говсеев Д.О. Оптимізація діагностики і корекції повторної плацентарної дисфункції ***//*** Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 28.- частина 1. -Київ-2017.-С.21-25.
3. Говсєев Д.О. Клінічні чинники у патогенезі повторної затримки розвитку плода ***//*** Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 28.- частина 3. -Київ-2017.-С.14-21.
4. Говсєєв Д.О. Клінічні особливості патогенеза повторної затримки розвитку плода ***//*** Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 31- частина 2. -Київ-2018.-С.9-16.
5. Говсєєв Д.О. Оптимізація діагностики тяжких форм повторної плацентарної дисфункції ***//*** Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 31- частина 3. -Київ-2018.-С.9-16.
6. Говсеев Д.О. Сучасні аспекти діагностики і корекції повторної плацентарної дисфункції: тези матеріалів науково-практичного семінару з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» 25 травня 2017 року, м.Київ // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 28.- частина 1. -Київ-2017.-С.223.
7. Говсєев Д.О. Особливості патогенезу повторної затримки розвитку плода: тези матеріалів науково-практичного семінару з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» жовтня 2017 року, м. Київ // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 28.- частина 3. -Київ-2017.-С.192.

# **РОЗДІЛ 6**

# **ПРОФІЛАКТИКА ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ЖІНОК ІЗ ПОВТОРНОЮ ГЕСТАЦІЙНОЮ АНЕМІЄЮ**

## 6.1. Клінічна характеристика жінок.

Результати проведеної клінічної характеристики жінок із ПГА свідчать, що їх середній вік складав у 1.В групі - 31,1±3,1 року, а у 2.В - 30,8±3,0; (р>0,05).

При оцінці репродуктивного анамнезу (табл. 6.1)

*Таблиця 6.1*

**Репродуктивний анамнез (% - M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.В n=71 | 2.В n=117 |
| 1 пологи | - | 66,2±3,2 | 64,9±4,3 |
| 2 пологів | - | 33,8±3,4 | 35,1±3,5 |
| 1-2 артифіційних аборти | 6,7±0,7 | 52,1±2,9\*\* | 51,8±3,2\*\* |
| 3-5 артифіційних абортів | - | 29,6±2,9 | 30,8±3,1 |
| 1 мимовільний аборт | 3,3±0,3 | 15,5±1,5\* | 12,8±1,2\* |
| 2 мимовільних аборти | - | 4,2±0,4 | 4,3±0,3 |
| Безпліддя | 6,7±0,7 | 22,5±2,5\* | 17,1±1,7\* |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи

\*<0,05; \*\*<0,01

встановлено, що у більшості випадків (1.В група - 66,2±3,2% та 2.В - 64,9±4,3%) мали місце 2 пологів, а у інших випадках – 1 пологи в анамнезі (33,8±3,4% та 35,1±3,5% відповідно). У половині випадків (52,1±2,9% та 51,8±3,2%) були 1-2 артифіційних абортів анамнезі, а у кожному третьому випадку – 3-5 (29,6±2,9% та 30,8±3,1%). Невиношування в анамнезі у вигляді 1 мимовільного аборту зустрічалось у 1.В групі у 15,5±1,5% випадках, а у 2.В – у 12,8±1,2%. Звичайне невиношування мало місце ріже – у 4,2±0,4% та у 4,3±3,2%. Рівень порушень репродуктивної функції був достатньо високим (22,5±2,5% та 17,1±1,7%).

У табл. 6.2 представлено результати оцінки генітальної патології у обстежених жінок. Частіше зустрічались порушення

*Таблиця 6.2*

**Генітальна патологія (%-M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.В n=71 | 2.В n=117 |
| Хронічні запальні процеси | 10,0±1,0 | 22,5±2,3\* | 17,1±1,6\* |
| Порушення менструальної функції | 3,3±0,3 | 7,0±0,6\* | 12,8±1,2\*\* |
| Патологія шийки матки | 6,7±0,3 | 15,5±1,5\* | 17,1±1,7\* |
| Гіперпластичні процеси матки | - | 7,0±0,7 | 4,3±0,3 |
| Порушення мікробіоценозу статевих шляхів | 16,7±1,1 | 33,8±3,4\* | 30,8±3,1\* |
| Дифузна мастопатія | - | 11,3±1,2 | 12,8±1,3 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи

\*<0,05; \*\*<0,01

мікробіоценозу статевих шляхів (33,8±3,4% та 30,8±3,1%) та хронічні запальні процеси (22,5±2,3% та 17,1±1,6%). Серед інших варіантів звертає на себе увагу рівень патологічних змін шийки матки (15,5±1,5% та 17,1±1,7%); дифузна мастопатія (11,3±1,2% та 12,8±1,3%); порушення менструальної функції (7,0±0,6% та 12,8±1,2%) та гіперпластичні процеси матки (7,0±0,7% та 4,3±0,3%). Тобто, отримані результати свідчать про наявність обтяженого репродуктивного та гінекологічного анамнезу у жінок із ПГА, що враховано при розробці алгоритму лікувально-профілактичних заходів.

Результати оцінки частоти соматичної патології (табл. 6.3)

*Таблиця 6.3*

**Соматична захворюваність (% - M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.В n=71 | 2.В n=117 |
| Серцево-судинні захворювання | 3,3±0,3 | 11,3±1,2\* | 12,8±1,2\* |
| Гепато-біліарна патологія | 3,3±0,3 | 11,3±1,2\* | 8,5±0,8\* |
| Супутнє ожиріння |  | 7,0±0,6 | 8,5±0,8 |
| Захворювання сечовивідної системи | - | 7,0±0,6 | 8,5±0,8 |
| Патологія дихальної системи | - | 7,0±0,6 | 4,3±0,3 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи \*<0,05

свідчать, що у кожному десятому випадку мали місце серцево-судинні захворювання (11,3±1,2% та 12,8±1,2%) та патологія гепато-біліарної системи (11,3±1,2% та 8,5±0,8%). Дещо рідше зустрічались супутнє ожиріння (7,0±0,6% та 8,5±0,8%); захворювання сечовивідної системи (7,0±0,6% та 8,5±0,8%) та патологія дихальної системи (7,0±0,6% та 4,3±0,3%). Проведений аналіз вказує на низький рівень соматичної патології у жінок із ПГА.

Проведено аналіз перебігу попередньої вагітності (табл. 6.4). У кожному третьому випадку можна констатувати наявність загрози переривання вагітності (33,8±3,4% та 35,0±3,5%) та ПЕ (29,6±2,9% та 30,8±3,0%). У кожному п’ятому спостереженні мали місце ПД (22,5±2,3% та 21,4±2,2%) із ЗРП (18,3±1,8% та 17,1±1,6%) та передчасні пологи (18,3±1,7% та 17,1±1,7%). Сумарна частота перинатальної патології при попередній гестації була достатньо високою (29,5±2,5% та 29,9±2,9%).

*Таблиця 6.4*

**Перебіг попередньої вагітності (% - M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.В n=71 | 2.В n=117 |
| ГА | - | 100,0±1,0 | 100,0±1,0 |
| ПЕ | - | 29,6±2,9 | 30,8±3,0 |
| ПД |  | 22,5±2,3 | 21,4±2,2 |
| ЗРП | - | 18,3±1,8 | 17,1±1,6 |
| Загроза переривання | - | 33,8±3,4 | 35,0±3,5 |
| Передчасні пологи | - | 18,3±1,7 | 17,1±1,7 |
| Перинатальна патологія | - | 29,5±2,5 | 29,9±2,9 |

Примітка: достовірність р відносно підгрупи 1.В р > 0,05

Окремим питанням було визначення термінів розвитку (табл.6.1) та ступенів тяжкості ГА при попередній вагітності (табл. 6.2). Так, частіше всього ГА розвивалась до 28 тижнів (39,4±3,7% та 40,2±4,0%), а у інших випадках – у 29-32 тижня (29,6±2,9% та 29,9±3,0%) та після 33 тижнів (31,0±3,1% та 29,9±2,9%).

Серед різних ступенів тяжкості ГА, у половині випадків спостерігався легкий ступінь (49,3±4,7% та 50,4±5,0%), у кожному третьому випадку – середній ступень тяжкості (31,0±3,1% та 29,9±2,9%), а у кожному п’ятому – тяжкий ступінь (19,7±1,9% та 19,7±1,9%).



Рис. 6.1. Терміни розвитку ГА при попередній вагітності (%).



Рис. 6.2. Ступінь тяжкості ГА при попередній вагітності (%).

Отже, результати проведеної клінічної характеристики жінок вказують на наявність обтяженого репродуктивного та гінекологічного анамнезу, а також ускладнений перебіг попередньої гестації, крім ГА, з високим рівнем сумарної перинатальної патології. Усі особливості проведеної клінічної характеристики жінок враховані при розробці алгоритму лікувально-профілактичних заходів.

## 6.2. Акушерські та перинатальні наслідки розродження

## жінок із ПГА.

При оцінці клінічного перебігу І триместру вагітності (табл. 6.5) вдалось достовірно знизити частоту

*Таблиця 6.5*

**Клінічний перебіг І триместру вагітності (% - M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.В n=71 | 2.В n=117 |
| Загроза переривання | 10,0±1,0 | 32,4±3,2\*\* | 20,4±2,0\* |
| Порушення мікробіо-ценозу статевих шляхів | 10,0±1,0 | 29,6±2,8\*\* | 12,8±1,2\* |
| Ранній токсикоз | 13,3±1,3 | 25,4±2,5\* | 21,4±2,2\* |
| Погіршення соматичної патології | - | 11,3±1,2 | 8,5±0,8 |
| Респіраторна вірусна інфекція | 6,7±0,5 | 14,1±1,3\* | 12,8±1,3\* |
| Мимовільне переривання | - | 2,8±0,3 | - |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи

\*<0,05; \*\*<0,01

загрози переривання вагітності (з 32,4±3,2% до 20,4±2,0%; р<0,05) та порушень мікробіоценозу статевих шляхів (з 29,6±2,8% до 12,8±1,2%; р<0,05). Рівень усіх інших ускладнень: ранній токсикоз, погіршення соматичної патології та респіраторна вірусна інфекція були без достовірних відмінностей (р>0,05). Тільки при використанні загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів мали місце 2 випадки мимовільного переривання вагітності (2,8±0,3%).

У ІІ триместрі вагітності (табл. 6.6) вищеописана тенденція повністю збереглася. Так, при використанні удосконаленого алгоритму відбувалось зниження рівня загрози переривання

*Таблиця 6.6*

**Клінічний перебіг ІІ триместру вагітності (% - M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.В n=69 | 2.В n=117 |
| Загроза переривання | 10,0±1,0 | 30,4±3,1\*\* | 17,1±1,6\* |
| Порушення мікробіоценозу статевих шляхів | 6,7±0,3 | 21,7±2,2\*\* | 8,5±0,8\* |
| Погіршення соматичної патології | - | 11,6±1,1 | 4,3±0,3 |
| Респіраторна вірусна інфекція | 3,3±0,3 | 11,6±1,1\*\* | 8,5±0,8\* |
| Мимовільне переривання до 22 тижнів | - | - | - |
| Ранні передчасні пологи | - | 2,8±0,3 | - |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи

\*<0,05; \*\*<0,01

вагітності (з 30,4±3,1% до 17,1±1,6%; р<0,05); порушень мікробіоценозу статевих шляхів (з 21,7±2,2% до 8,5±0,8%; р<0,05); погіршення соматичної патології (з 11,6±1,1% до 4,3±0,3%; р<0,05) та респіраторної вірусної інфекції (з 11,6±1,1% до 8,5±0,8%; р<0,05). Ранні передчасні пологи мали місце тільки при використанні загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів (2,8±0,3%),тобто група 1.В к ІІІ триместру складала вже 67 жінок.

Отримані результати у ІІІ триместрі вагітності (табл. 6.7) свідчать про зниження рівня, практично, усіх ускладнень вагітності: загрози переривання (з 31,3±3,1% до 17,1±1,6%; р<0,05); ПД (з 25,4±2,5% до 17,1±1,6%; р<0,05); передчасних пологів (з 19,4±1,9% до 8,5±0,8%; р<0,05); ПЕ (з 11,6±1,1% до 8,5±0,8%; р<0,05); порушень мікробіоценозу статевих шляхів (з 19,4±1,9% до 8,5±0,8%; р<0,05) та погіршення соматичної патології (з 11,6±1,1% до 8,5±0,8%; р<0,05).

*Таблиця 6.7*

**Клінічний перебіг ІІІ триместру вагітності (% - M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.В n=67 | 2.В n=117 |
| Загроза переривання | 10,0±1,0 | 31,3±3,1 | 17,1±1,6\* |
| ПД | - | 25,4±2,5 | 17,1±1,6\* |
| ПЕ | - | 11,6±1,1 | 8,5±0,8\* |
| Порушення мікробіоценозу статевих шляхів | 6,7±0,3 | 19,4±1,9 | 8,5±0,8\* |
| Погіршення соматичної патології | - | 11,6±1,1 | 8,5±0,8\* |
| Респіраторна вірусна інфекція | - | 7,5±0,7 | 8,5±0,8 |
| Передчасні пологи |  | 19,4±1,9 | 8,5±0,8\* |

Примітка: достовірність р відносно групи 1.В \*<0,05

Визначено терміни розвитку ПГА (рис. 6.3). Так, завдяки використанню удосконаленого алгоритму вдалось знизити частоту виникнення ПГА до 28 тижнів (з 52,1±5,2% до 41,9±4,1%; р<0,05) та у 29-32 тижня (з 39,4±3,9% до 28,2±2,8%; р<0,05) при одночасному збільшенні рівня ПГА після 33 тижнів (з 8,5±0,8% до 29,9±2,9%; р<0,05).



Рис. 6.3. Терміни розвитку ПГА (%).

Дані рис. 6.4. свідчать про суттєве збільшення частоти ПГА легкого ступеня (з 28,4±2,8% до 51,3±5,1%; р<0,05) на фоні зниження рівня середнього (з 56,3±5,6% до 41,9±4,2%; р<0,05) та важкого ступеня (з 15,3±1,5% до 6,8±0,6%; р<0,05), що свідчить про ефективність удосконаленого алгоритму.

Звертає на себе увагу клінічний перебіг пологів (табл. 6.8). У групі 1.В при використанні загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів мало місце достовірно висока частота передчасного розриву плодових оболонок (19,4±1,9% проти 8,5±0,8%; р<0,05); аномалій пологової діяльності (17,4±1,7% у порівнянні із 8,5±0,8%; р<0,05); дистресу плода (19,4±1,9% проти 8,5±0,8%; р<0,05) та травм статевих шляхів (з 19,4±1,9% у порівнянні із 8,5±0,8%; р<0,05).



Рис. 6.4. Ступінь тяжкості ПГА (%).

*Таблиця 6.8*

**Клінічний перебіг пологів (% - M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.В n=69 | 2.В n=117 |
| Передчасний розрив плодових оболонок | 6,7±0,3 | 19,4±1,9\*\* | 8,5±0,8\* |
| Аномалії пологової діяльності | 3,3±0,3 | 17,4±1,7\*\* | 8,5±0,8\* |
| Дистрес плода | - | 19,4±1,9 | 8,5±0,8 |
| Травми пологових шляхів | 10,0±1,0 | 19,4±1,9\* | 8,5±0,8 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи

\*<0,05; \*\*<0,01

Частота оперативних втручань та маніпуляцій представлена у табл. 6.9. При використанні удосконаленого алгоритму мало

*Таблиця 6.9*

**Оперативні втручання та маніпуляції (% - M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.В n=69 | 2.В n=117 |
| Пологовикликання | 3,3±0,3 | 10,1±1,1\*\* | 4,3±0,4\* |
| Пологостимуляція | 6,7±0,3 | 8,7±0,8\*\* | 3,4±0,3\* |
| Вакуум-екстракція | - | 7,2±0,6 | 3,4±0,3 |
| Кесарів розтин | - | 28,9±2,9 | 19,7±1,9 |
| Ушивання травм статевих шляхів | 10,0±1,0 | 19,4±1,9\* | 8,5±0,8 |
| Ручний контроль порожнини матки | - | 7,2±0,6 | 3,4±0,3 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи

\*<0,05; \*\*<0,01

місце достовірне зниження кесаревих розтинів (з 28,9±2,9% до 19,7±1,9%; р<0,05); пологовикликань (з 10,1±1,1% до 4,3±0,4%; р<0,05); пологостимуляцій (з 8,7±0,8% до 3,4±0,3%; р<0,05); вакуум-екстракцій (з 7,2±0,6% до 3,4±0,3%; р<0,05); ушивань травм статевих шляхів (з 19,4±1,9% до 8,5±0,8%; р<0,05) та ручного контролю порожнини матки (з 7,2±0,6% до 3,4±0,3%; р<0,05). Отримані дані підтверджують ефективність удосконаленого алгоритму лікувально-профілактичних заходів.

При оцінці стану новонароджених (табл. 6.10) при використанні загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів мало місце достовірне знижені показники стану по Апгар на 1 (6,5±0,5 б проти 7,2±0,6 б; р<0,05) та 5 хвилинах (7,1±0,4 б у порівнянні із 7,6±0,5 б; р<0,05). Аналогічна закономірність спостерігалась при порівнянні частоти ознак внутрішньоутробного інфікування плода (10,1±1,1% проти 4,3±0,4%; р<0,05) та затримки росту плода ( 18,8±1,8% у порівнянні із 8,5±0,8%; р<0,05).

*Таблиця 6.10*

**Стан новонароджених (% - M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.В n=69 | 2.В n=117 |
| Апгар на 1 хв. (бал) | 7,8±0,2 | 6,5±0,5\* | 7,2±0,6 |
| Апгар 5 хв. (бал) | 8,0±0,3 | 7,1±0,4\* | 7,6±0,5 |
| Ознаки внутрішньо-утробного інфікування | - | 10,1±1,1\* | 4,3±0,4 |
| Ознаки затримки росту плода |  | 18,8±1,8\* | 8,5±0,8 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної та 2.В групи \*<0,05

У пуерперальному періоді (табл. 6.11) завдяки використанню удосконаленого алгоритму відбулося зниження частоти порушень інволюції матки (з 10,1±1,1% до 7,6±0,5%; р<0,05) та гіпогалактії (з 40,6±4,1% до 19,7±1,9%; р<0,05). 2 випадки ранової інфекції (2,9±0,3%) мали місце тільки у групі 1.В при використанні загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів.

*Таблиця 6.11*

**Перебіг пуерперального періоду (% - M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.В n=69 | 2.В n=117 |
| Порушення інволюції матки | 3,3±0,3 | 10,1±1,1\*\* | 7,6±0,5\* |
| Ранова інфекція | - | 2,9±0,3 | - |
| Гіпогалактія | 10,0±1,0 | 40,6±4,1\*\* | 19,7±1,9\* |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи \*<0,05; \*\*<0,01

Перебіг постнатального періоду (табл. 6.12) мав

*Таблиця 6.12*

**Перебіг постнатального періоду (% - M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.В n=69 | 2.В n=117 |
| Постгіпоксична енцефалопатія | - | 10,1±1,1\* | 4,3±0,4 |
| Реалізація внутрішнь- оутробного інфіку-вання | - | 10,1±1,1\* | 4,3±0,4 |
| Гіпербілірубінемія |  | 8,7±0,9\* | 2,6±0,2 |
| Респіраторний дистрес синдром |  | 18,8±1,8\* | 8,5±0,8 |

Примітка: достовірність р відносно групи 2.В \*<0,05

ускладнений характер у групі 1.В Так, при використанні удосконаленого алгоритму відбулося достовірно зниження частоти постгіпоксичної енцефалопатії (з 10,1±1,1% до 4,3±0,4%; р<0,05); реалізації внутрішньоутробного інфікування (з 10,1±1,1% до 4,3±0,4%; р<0,05); гіпербілірубінемії (з 8,7±0,9% до 2,6±0,2%; р<0,05) та респіраторного дистрес синдрому (з 18,8±1,8% до 8,5±0,8%; р<0,05). Перинатальні втрати мали місце тільки у групі 1.В при використанні загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів: 2 випадки на 69 пологів (28,9%о) – постнатальна загибель одного недоношеного плода (400 г) на 5 добу внаслідок тяжкої форми респіраторного дистрес синдрому та другого (1500 г – 6 доба) генералізація внутрішньоутробного інфікування із розвитком поліорганної недостатності. Завдяки використанню удосконаленого алгоритму відбувалось зниження сумарної частоти перинатальної патології із 27,5±2,7% до 11,1±1,1% (р<0,05) при використанні удосконаленого алгоритму – в 2,5 рази.

Отже, результати проведених досліджень свідчать, жінки із ПГА складають групу високого ризику щодо розвитку передчасних пологів, перинатальних втрат та сумарної перинатальної патології. Використання удосконаленого алгоритму дозволили знизити частоту передчасних пологів у 2,3 рази; сумарної перинатальної патології – у 2,5 рази та попередити перинатальні втрати.

## 6.3 Вплив удосконаленого алгоритму на гематологічний статус та стан гомеостазу.

При оцінці показників гематологічного статусу у І триместрі вагітності (табл. 6.13) не спостерігалися достовірні зміни між групами в залежності від використаних лікувально-профілактичних заходів (р>0,05).

*Таблиця 6.13*

**Показники гематологічного статусу у І триместрі вагітності (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.В n=71 | 2.В n=117 |
| Hb (г/л) | 127,5±6,3 | 115,1±7,5 | 117,2±9,3 |
| Феритин (мг/л) | 90,3±7,2 | 85,2±7,4 | 84,3±8,5 |
| Fe (мкмоль) | 16,5±1,5 | 14,9±1,5 | 14,4±2,1 |
| Трансферин (г/л) | 2,9±0,3 | 3,3±0,3 | 3,4±0,3 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи >0,05

У порівнянні у ІІ триместрі (табл. 6.14) мало місце достовірне зниження у жінок групи 1.В у порівнянні із 2.В вмісту гемоглобіну (з 121,3±5,2 г/л до 110,2±6,3 г/л; р<0,05); феритину (з 141,2±10,7 мг/л до 111,2±10,3 мг/л; р<0,05) та заліза (з 18,1±1,6 мкмоль до 12,3±1,2 мкмоль; р<0,05) при одночасному збільшенні рівня трансферину (з 3,6±0,3 г/л до 5,6±0,5 г/л р<0,05).

*Таблиця 6.14*

**Показники гематологічного статусу у ІІ триместрі вагітності (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.В n=69 | 2.В n=117 |
| Hb (г/л) | 129,1±7,2 | 110,2±6,3\* | 121,3±5,2 |
| Феритин (мг/л) | 144,2±12,1 | 111,2±10,3\* | 141,2±10,7 |
| Fe (мкмоль) | 19,9±1,8 | 12,3±1,2\* | 18,1±1,6 |
| Трансферин (г/л) | 3,3±0,3 | 5,6±0,5\* | 3,6±0,3 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи \*<0,05

Аналогічна закономірність мала місце і у ІІІ триместрі вагітності (табл. 6.15).

*Таблиця 6.15*

**Показники гематологічного статусу у ІІІ триместрі вагітності (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.В n=67 | 2.В n=117 |
| Hb (г/л) | 130,2±8,4 | 102,7±6,3\* | 112,8±6,4 |
| Феритин (мг/л) | 82,5±8,1 | 60,3±4,2\* | 78,8±7,2 |
| Fe (мкмоль) | 21,1±2,0 | 11,2±1,0\* | 20,4±2,5 |
| Трансферин (г/л) | 4,1±0,4 | 6,6±0,5\* | 4,2±0,5 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи \*<0,05

У І та ІІ триместрах вагітності (табл. 6.16 та 6.17) достовірних змін з боку показників гемостазу не спостерігали (р>0,05).

*Таблиця 6.16*

**Показники гемостазу у І триместрі вагітності (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.В n=71 | 2.В n=117 |
| СТ min (с) | 6,9±0,7 | 7,4±0,6 | 7,3±0,7 |
| CFT min (с) | 1,8±0,2 | 1,6±0,2 | 1,7±0,1 |
| α (°) | 65,9±6,6 | 66,3±5,4 | 64,9±6,2 |
| MCF/MA (мм) | 67,6±6,8 | 68,2±6,5 | 66,9±6,7 |
| LI 30 (%) | 97,3±9,5 | 95,9±9,1 | 96,8±8,7 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи>0,05

*Таблиця 6.17*

**Показники гемостазу у ІІ триместрі вагітності (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.В n=69 | 2.В n=117 |
| СТ min (с) | 7,2±0,7 | 7,4±0,5 | 7,3±0,4 |
| CFT min (с) | 1,9±0,2 | 2,0±0,2 | 2,2±0,1 |
| α (°) | 63,9±6,4 | 64,9±6,4 | 64,2±6,1 |
| MCF/MA (мм) | 66,9±6,7 | 67,5±6,4 | 66,3±6,3 |
| LI 30 (%) | 41,2±3,8 | 40,5±4,0 | 39,8±2,8 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи>0,05

У ІІІ триместрі (табл. 6.18) при використанні загально-прийнятих лікувально-профілактичних заходів спостерігали достовірне збільшення СТ min (з 9,6±0,9 с до 12,9±1,1 с; р<0,05) при одночасному зменшенні α (з 59,8±5,9° до 44,5±4,0 °; р<0,05) та LI 30 (з 40,5±4,1% до 28,5±2,6%; р<0,05). Ці зміни вказують на розвиток компенсованої гіперкоагуляції у жінок із ПГА.

*Таблиця 6.18*

**Показники гемостазу у ІІІ триместрі вагітності (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.В n=67 | 2.В n=117 |
| СТ min (с) | 8,4±0,8 | 12,9±1,1\* | 9,6±0,9 |
| CFT min (с) | 2,2±0,2 | 2,1±0,2 | 2,3±0,2 |
| α (°) | 61,5±6,1 | 44,5±4,0\* | 59,8±5,9 |
| MCF/MA (мм) | 68,5±6,8 | 59,8±5,8 | 63,5±5,6 |
| LI 30 (%) | 42,5±4,3 | 28,5±2,6\* | 40,5±4,1 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи \*<0,05

При оцінці функціонального стану фетоплацентарного комплексу у 20 тижнів вагітності (табл. 6.19) встановлено відсутність достовірних змін між групами (р>0,05).

*Таблиця 6.19*

**Показники допплерометрії у 20 тижнів вагітності (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.В. n=69 | 2.В n=117 |
| Артерія пуповини | | | |
| СДВ | 4,6±0,4 | 4,7±0,4 | 4,9±0,3 |
| ІР | 0,5±0,07 | 0,7±0,08 | 0,6±0,06 |
| Маткова артерія |  |  |  |
| СДВ | 2,2±0,4 | 2,5±0,3 | 2,4±0,2 |
| ІР | 0,6±0,05 | 0,8±0,09 | 0,7±0,07 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи> 0,05

У 28 тижнів вагітності (табл. 6.20) при використанні

*Таблиця 6.20*

**Показники допплерометрії у 28 тижнів вагітності (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.В n=67 | 2.В n=117 |
| Артерія пуповини | | | |
| СДВ | 3,4±0,3 | 5,8±0,5\* | 4,0±0,4 |
| ІР | 0,7±0,07 | 1,6±0,1\* | 0,8±0,08 |
| Маткова артерія | | | |
| СДВ | 1,8±0,2 | 3,6±0,3\* | 2,0±0,2 |
| ІР | 0,5±0,05 | 1,6±0,1\* | 0,6±0,07 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи \*<0,05

удосконаленого алгоритму встановлено підсилення кровотоку у АП: СДВ (з 4,0±0,4 до 5,8±0,05; р<0,05) та ІР (з 0,8±0,08 до 1,6±0,1; р<0,05) та у МА: СДВ (з 2,0±0,2 до 3,6±0,3; р<0,05) та ІР (з 0,6±0,07 до 1,6±0,1; р<0,05).

Аналогічну закономірність спостерігали і у 36 тижнів вагітності (табл. 6.21), що вказує на розвиток компенсованої ПД.

*Таблиця 6.21*

**Показники допплерометрії у 36 тижнів вагітності (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.В n=67 | 2.В n=117 |
| Артерія пуповини | | | |
| СДВ | 2,7±0,3 | 4,9±0,4\* | 2,9±0,2 |
| ІР | 0,6±0,05 | 1,6±0,1\* | 0,7±0,07 |
| Маткова артерія | | | |
| СДВ | 1,8±0,1 | 3,4±0,2\* | 2,0±0,1 |
| ІР | 0,8±0,07 | 1,6±0,1\* | 0,9±0,08 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи \*<0,05

Результати оцінки ендокринологічного статусу вказують на відсутність достовірних змін з боку усіх досліджуваних показників у 10-12 тижнів вагітності (р>0,05) (табл. 6.22).

*Таблиця 6.22*

**Показники ендокринного статусу у 10-12 тижнів**

**вагітності (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.В n=71 | 2.В n=117 |
| ПЛ (нг/л) | 0,5±0,05 | 0,4±0,03 | 0,5±0,04 |
| АФП (МО/мл) | 22,5±2,3 | 24,2±2,2 | 24,1±2,1 |
| ПФР (пг/мл) | 12,0±1,2 | 13,7±1,2 | 12,8±1,1 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи>0,05

На наступному етапі досліджень – у 21-22 тижня (табл. 6.22)

*Таблиця 6.23*

**Показники ендокринного статусу у 21-22**

**тижнів вагітності (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.В n=69 | 2.В n=117 |
| ПЛ (нг/л) | 3,1±0,3 | 2,1±0,1\* | 2,8±0,3 |
| АФП (МО/мл) | 50,4±4,9 | 78,8±6,1\* | 55,2±5,3 |
| ПФР (пг/мл) | 83,8±8,1 | 60,6±6,1\* | 78,9±6,3 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи \*<0,05

Встановлено, що у жінок групи 1.В достовірно знижувався вміст ПЛ (2,1±0,1 нг/л та 2,8±0,3 нг/л; р<0,05) та ПФР (60,6±6,1 пг/мл та 78,9±6,3 пг/мл; р<0,05) при одночасному збільшенні АФП (78,8±6,1 МО/мл та 55,2±5,3 МО/мл; р<0,05). Встановлені зміни ендокринологічного статусу характерні для початку розвитку ПД.

Характерною особливістю отриманих даних у 27-28 тижнів вагітності (табл. 6.24) є то, що у жінок 2.В групи, які отримували

*Таблиця 6.24*

**Показники ендокринного статусу у 27-28**

**тижнів вагітності (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.В n=67 | 2.В n=117 |
| ПЛ (нг/л) | 4,9±0,5 | 2,3±0,2\* | 4,5±0,4 |
| АФП (Мо/мл) | 31,3±3,2 | 65,1±6,2\*\* | 48,5±4,4\* |
| ПФР (пг/мл) | 109,3±9,1 | 55,4±5,3\*\* | 82,3±6,3\* |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи

\*<0,05; \*\*<0,01

вдосконалений алгоритм відносно контрольної групи, мало місце достовірне збільшення рівня АФП (48,5±4,4 МО/мл та 31,3±3,2 МО/мл; р<0,05) при одночасному зниженні концентрації ПФР (109,3±9,1 пг/мл та 82,3±6,3 пг/мл; р<0,05). При використанні загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів відносно групи В.2 спостерігали достовірне зменшення ПЛ (2,3±0,2 нг/л та 4,5±0,4 нг/л; р<0,05) та ПФР (55,4±5,3 пг/мл та 82,3±6,3 пг/мл; р<0,05) та одночасне збільшення АФП (65,1±6,2 МО/мл та 48,5±4,4 МО/мл; р<0,05).

На заключному етапі у 37-38 тижнів вагітності (табл. 6.25) додатково до вищеописаних змін можна констатувати достовірне зменшення вмісту ПЛ у групі 2.В відносно контрольної групи (7,8±0,8 нг/л та 5,1±0,4 нг/л; р<0,05).

*Таблиця 6.25*

**Показники ендокринологічного статусу у 37-38**

**тижнів вагітності (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1.В n=67 | 2.В n=117 |
| ПЛ (нг/л) | 7,8±0,8 | 3,1±0,2\*\* | 5,1±0,4\* |
| АФП (МО/мл) | 20,4±2,1 | 47,7±3,8\*\* | 33,2±2,7\* |
| ПФР (пг/мл) | 110,2±10,5 | 55,0±5,0\*\* | 76,5±6,3\* |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи

\*<0,05; \*\*<0,01

Отже, результати проведених досліджень свідчать, що використання удосконаленого алгоритму дозволяє попередити зміни гематологічного статусу та системного гемостазу, а також зменшити порушення функціонального стану фетоплацентарного комплексу. Клінічно це виражається у попередженні перинатальних втрат та суттєвому зниженні сумарної перинатальної патології. Отримані результати дозволяють рекомендувати удосконалений алгоритм для широкого використання у практичній охороні здоров’я.

Отримані результати викладені у наступних публікаціях:

1.Говсеев Д.О. Особливості перебігу вагітності та пологів у жінок з повторною гестаційною анемією ***//*** Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 28.- частина 2. -Київ-2017.-С.10-13.

2.Говсеев Д.О. Тактика ведення жінок з повторною анемією вагітних на фоні різноманітних інфекції ***//*** Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 31- частина 1. -Київ-2018.-С.16-21.

3.Govseev D.A. "HBD-2 interactions with erythrocyte membranes in vitro", Ukrainian Biochemical Journal, випуск Vol. 91, N 1, 2019, р. 65-73.

4. Говсеєв Д.О. Діскусійні питання повторної гестаційної анемії: тези матеріалів науково-практичного семінару з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» 14 вересня 2017 року, м. Київ // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 28.- частина 2. -Київ-2017.-С.153.

5.Говсеєв Д.О. Удосконалений алгоритм діагностики та лікування ускладнень вагітності у жінок з повторною анемією вагітних: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» 20 березня 2018 року, Київ-Тернопіль-Хмельницький // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 31.- частина 1. -Київ-2018.-С.202.

# **РОЗДІЛ 7**

# **ЕФЕКТИВНІСТЬ УДОСКОНАЛЕНОГО АЛГОРИТМУ У ЖІНОК ІЗ ПОВТОРНОЮ ГЕСТАЦІЙНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ**

У даному розділі наукової роботи проведена клініко-лабораторна та інструментальна оцінка ефективності удосконаленого алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із повторною гестаційною патологією.

## 7.1 Клінічна характеристика пацієнток.

При оцінці основних параметрів клінічної характеристики пацієнток (табл. 7.1) встановлено, що 1 пологи в анамнезі були

*Таблиця 7.1*

**Репродуктивний анамнез (%)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1 n=130 | 2 n= 171 |
| 1 пологи | - | 65,4±2,7 | 64,3±3,1 |
| 2 пологів | - | 34,6±3,2 | 35,7±2,7 |
| 1-2 артифіційних аборти | 6,7±0,7 | 53,1±2,3\*\* | 51,5±2,5\*\* |
| 3-5 артифіційних абортів | - | 28,5±2,4 | 32,2±2,3 |
| 1 мимовільний аборт | 3,3±0,3 | 15,4±1,3 \* | 12,9±1,8\* |
| 2 мимовільних аборти | - | 3,1±0,3 | 2,0±0,2 |
| Безпліддя | 6,7±0,7 | 22,3±2,2\* | 19,3±1,3\* |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи \*<0,05; \*\*<0,01

у більшості жінок як 1 (65,4±2,7%), так і 2 груп (64,3±3,1%). Відмічається висока частота 1-2 (1 група - 53,1±2,3% та 2 - 51,5±2,5) та 3-5 артифіційних абортів в анамнезі (1 група - 28,5±2,4% та 2 - 32,2±2,3%). Аналогічна закономірність мала місце і при аналізі рівня 1 (1 група - 15,4±1,3% та 2 - 12,9±1,8%) та 2 мимовільних переривань вагітності в анамнезі (1 група - 3,1±0,3% та 2 - 2,0±0,2%). Якщо у контрольній групі частота порушень репродуктивної функції складала лише 6,7±0,7%, то у основних групах цей показник був достовірно вище (1 група - 22,3±2,2% та 2 - 19,3±1,3%; р<0,05).

Дані, представлені у табл. 7.2 свідчать, що у жінок 1 та 2 груп

*Таблиця 7.2*

**Генітальна патологія (%)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1 n=130 | 2 n=171 |
| Хронічні запальні процеси | 10,0±1,0 | 22,3±2,2\* | 19,3±1,9\* |
| Порушення менструальної функції | 3,3±0,3 | 9,2±0,9\*\* | 12,9±1,3\*\* |
| Патологія шийки матки | 6,7±0,3 | 15,4±1,5\* | 19,3±1,9\* |
| Гіперпластичні процеси матки | - | 6,2±0,6 | 3,5±0,3 |
| Порушення мікробіо-ценозу статевих шляхів | 16,7±1,1 | 33,1±3,3\* | 29,2±2,9\* |
| Дифузна мастопатія | - | 12,3±1,2 | 9,9±0,9 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи \*<0,05; \*\*<0,01

були достовірно вище усі показники гінекологічної захворюваності. Особливо наглядно це можна побачити при оцінці частоти порушень мікробіоценозу статевих шляхів (контрольна група - 16,7±1,1% проти 1 - 33,1±3,3% та 2 - 29,2±2,9%; р<0,05); хронічних запальних процесів (контрольна група - 10,0±1,0% у порівнянні із 1 - 22,3±2,2% та 2 - 19,3±1,9%; р<0,05) та патології шийки матки (контрольна група - 6,7±0,3%; проти 1 - 15,4±1,5% та 2 - 19,3±1,9%; р<0,05). Усі інші варіанти генітальної патології були у поодиноких випадках.

Частота екстрагенітальної патології (табл. 7.3) була достовірно вище у жінок 1 та 2 груп. Так, у цьому аспекті можна виділити серцево-судинні захворювання (контрольна група - 3,3±0,3%; 1 - 9,2±0,9% та 2 - 12,9±1,3%; р<0,05) та гепатобіліарну патологію (контрольна група - 3,3±0,3%; 1 - 12,3±1,2% та 2 - 9,9±0,9%; р<0,05).

*Таблиця 7.3*

**Соматична захворюваність (%)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1 n=130 | 2 n=171 |
| Серцево-судинні захворювання | 3,3±0,3 | 9,2±0,9\* | 12,9±1,3\* |
| Гепато-біліарна патологія | 3,3±0,3 | 12,3±1,2\* | 9,9±0,9\* |
| Супутнє ожиріння | 3,3±0,3 | 9,2±0,9\* | 9,9±0,9\* |
| Захворювання сечовивідної системи | - | 6,2±0,6 | 9,9±0,9 |
| Патологія дихальної системи | - | 6,2±0,6 | 3,5±0,4 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи

\*<0,05

Серед усіх жінок 1 та 2 груп (табл. 7.4) частіше мала місце ГА (1 група - 54,6±5,5% та 2 - 68,4±6,8%) у порівнянні із ПЕ (1 група - 24,6±2,4% та 2 - 26,5±2,6%) та ПД (1 група - 20,8±2,1% та 2 - 13,5±1,3%). Крім того, відмічено значний рівень загрози переривання вагітності (1 група - 34,6±3,5% та 2 - 32,2±3,2%); передчасних пологів (1 група - 18,5±1,8% та 2 - 22,8±2,3%) та сумарної перинатальної патології (1 група - 28,5±2,9% та 2 - 32,2±3,2%). Достовірної різниці між групами не встановлено (р>0,05).

*Таблиця 7.4*

**Перебіг попередньої вагітності (%)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1 n=130 | 2 n=171 |
| ПЕ | - | 24,6±2,4 | 26,5±2,6 |
| ПД | - | 20,8±2,1 | 13,5±1,3 |
| ГА | - | 54,6±5,5 | 68,4±6,8 |
| Загроза переривання | - | 34,6±3,5 | 32,2±3,2 |
| Передчасні пологи | - | 18,5±1,8 | 22,8±2,3 |
| Перинатальна патологія | - | 28,5±2,9 | 32,2±3,2 |

Примітка: достовірність р відносно 1 групи р > 0,05

При оцінці структури ступеня тяжкості ПЕ при попередній вагітності (рис. 7.1) встановлено переважання ПЕ легкого ступеня в обох групах (А1 – 46,9% та А2 – 51,6%), одна і частота важкого ступеня була суттєвої (А1 – 18,7% та А2 – 16,1%).

Було вивчено терміни розвитку ПД при попередній гестації (рис. 7.2). Отримані результати свідчать, що частіше за все, дане ускладнення розвивалось після 33 тижнів вагітності (Б1 – 44,5% та Б2 – 43,5%), но і до 28 тижнів показник був суттєвим (Б1 – 18,5% та Б2 – 17,4%).





Рис. 7.1. Структура прееклампсії при попередніх пологах (%).



Рис. 7.2. Терміни розвитку ПД при попередній вагітності (%).

Було визначено структуру порушень матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровотоку при попередній гестації (рис. 7.3). При цьому, у обох групах переважали порушення І ст. (Б1 – 51,9% та Б2 – 52,2%) у порівнянні із ІІ ст. (33,3% та 34,8%) та ІІІ ст. відповідно (Б1 – 14,8% та Б2 – 13,0%).

На рис. 7.4 представлені результати оцінки терміну розвитку ГА при попередній гестації. Так, згідно отриманих результатів частіше це ускладнення розвивалось до 28 тижнів вагітності (В1 – 39,4% та В2 – 40,2%). Інші показники (29-32 та після 33 тижнів) були, практично, у кожному третьому спостереженні.



Рис. 7.3. Структура порушень матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровотоку при попередній вагітності (%).



Рис. 7.4. Терміни розвитку ГА при попередній вагітності (%).

Отже, результати проведеної клінічної характеристики свідчать, що групи пацієнток, які отримували загальноприйняті та удосконалені діагностичні та лікувально-профілактичні заходи були підібрані відповідно до мети та завдань наукового дослідження із дотриманням принципу рандомізації.

## 7.2. Порівняльні аспекти клінічного перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених

При оцінці клінічного перебігу І триместру вагітності (табл. 7.5) можемо констатувати достовірне зниження у жінок 2 групи,

*Таблиця 7.5*

**Клінічний перебіг І триместру вагітності (%)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна  n=30 | 1 n =130 | 2 n =171 |
| Загроза переривання | 10,0±1,0 | 34,6±3,5\*\* | 19,3±1,9\* |
| Порушення мікробіоценозу статевих шляхів | 10,0±1,0 | 31,5±3,2\*\* | 16,4±1,6\* |
| Ранні ознаки прееклампсії | 13,3±1,3 | 25,4±2,5\* | 22,8±2,3\* |
| Погіршення соматичної патології | - | 12,3±1,2 | 6,4±0,6 |
| Респіраторна вірусна інфекція | 6,7±0,5 | 15,4±1,5\* | 12,9±1,2\* |
| Мимовільне переривання | - | 3,1±0,3 | - |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи \*<0,05; \*\*<0,01

які отримували удосконалений алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів, частоти загрози переривання вагітності (з 34,6±3,5% до 19,3±1,9%; р<0,05) та порушень мікробіоценозу статевих шляхів (з 31,5±3,2% до 16,4±1,6%; р<0,05). Мимовільне переривання вагітності зустрічалось тільки серед жінок 1 групи (3,1±0,3%). Завдяки використанню удосконаленого алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів репродуктивних втрат серед жінок 2 групи не спостерігали.

У ІІ триместрі вагітності (табл. 7.6) різниця у клінічному

*Таблиця 7.6*

**Клінічний перебіг ІІ триместру вагітності (%)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1 n =126 | 2 n =171 |
| Загроза переривання | 10,0±1,0 | 32,5±3,3\*\* | 16,4±1,6\* |
| Порушення мікробіоценозу статевих шляхів | 6,7±0,3 | 23,0±2,3\*\* | 9,9±0,9\* |
| Погіршення соматичної патології | - | 9,5±0,9 | 3,3±0,3 |
| Респіраторна вірусна інфекція | 3,3±0,3 | 12,7±1,3\*\* | 6,6±0,6\* |
| Мимовільне пере-ривання до 22 тижнів | - | - | - |
| Ранні передчасні пологи | - | 3,2±0,3 | - |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи \*<0,05; \*\*<0,01

перебігу гестації була більш вираженою, що підтверджувалось достовірним зменшенням частоти загрози переривання вагітності (з 32,5±3,3% до 16,4±1,6%; р<0,05); погіршення соматичної захворюваності (з 9,5±0,9% до 3,3±0,3%; р<0,05); респіраторної вірусної інфекції (з 12,7±1,3% до 6,6±0,6%; р<0,05). Ранні передчасні пологи мали місце тільки серед жінок 1 групи (загальноприйнята тактика ведення) - 3,2±0,3%, а при використанні удосконаленого алгоритму – недоношування вагітності не спостерігали.

Дані спостереження у ІІІ триместрі вагітності представленні у (табл. 7.7). Так, завдяки використанню удосконаленого

*Таблиця 7.7*

**Клінічний перебіг ІІІ триместру вагітності (%)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1 n =122 | 2 n =171 |
| Загроза переривання | 10,0±1,0 | 33,6±3,4 | 16,4±1,6\* |
| Порушення мікробіо-ценозу статевих шляхів | 6,7±0,3 | 22,9±2,3 | 9,9±0,9\* |
| Погіршення соматичної патології | - | 13,1±1,3 | 6,6±0,6\* |
| Респіраторна вірусна інфекція | - | 6,6±0,6 | 6,6±0,6 |
| Передчасні пологи |  | 27,0±2,7 | 9,9±0,9\* |

Примітка: достовірність р відносно 1 групи \*<0,05

алгоритму вдалось знизити частоту загрози переривання вагітності (з 33,6±3,4% до 16,4±1,6%; р<0,05); порушень мікробіоценозу статевих шляхів (з 22,9±2,3% до 9,9±0,9%; р<0,05) та погіршення соматичної захворюваності (з 13,1±1,3% до 6,6±0,6%; р<0,05). Рівень передчасних пологів знизився із 27,0±2,7% до 9,9±0,9%; р<0,05).

Було проведено оцінку зміни ступеня тяжкості ППЕ (рис. 7.5). При цьому, у жінок 1Б групи збільшилась частота ППЕ легкого ступеня (з 41,9% до 67,7%) за рахунок зниження ППЕ середнього ступеня тяжкості (з 45,2% до 29,0%) та важких форм (з 12,9% до 3,3%). Отримані дані наочно підтверджують ефективність удосконаленого алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

При оцінці термінів розвитку ППД (рис. 7.6) встановлено,



Рис. 7.5. Структура тяжкості повторної прееклампсії (%).



Рис. 7.6. Терміни розвитку ППД (%).

що у жінок 2Б групи це ускладнення розвивалось у більшості випадків (73,9%) після 33 тижнів вагітності, а у пацієнток 1Б групи – відповідно – до 28 тижнів гестації (54,0%). Відтермінування розвитку порушень функціонального стану системи мати-плацента-плід є позитивною ознакою з точки зору розвитку подальшої перинатальної патології.

Це припущення підтверджується і структурою порушень матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровотоку (рис. 7.7). Так, при використанні удосконаленого алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів частота порушень І ст. збільшилась з 52,0% до 69,6% при одночасному зменшені рівня порушень ІІ ст. (з 33,3% до 26,1%) та ІІІ ст. (з 14,7% до 4,3%).



Рис. 7.7. Структура порушень матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровотоку (%).

Було проаналізовано терміни розвитку ПГА (рис. 7.8). Отримані



Рис. 7.8. Терміни розвитку ПГА (%).

результати свідчать, що у жінок групи В2 початок клініко-лабораторних проявів був частіше після 33 тижнів вагітності (8,5% проти 29,9%) за рахунок зменшення показників 29-32 тижня (28,4% у порівнянні із 28,2%) та до 28 тижнів (41,9% проти 52,1%).

Аналогічну закономірність спостерігали і при оцінці ступеня тяжкості ПГА (рис. 7.9). При використанні удосконаленого алгоритму спостерігали суттєву різницю у частоті ПГА легкого ступеня (В1 група – 28,4% і В2 – 51,3%); середнього ступеня (56,3% і 41,9%) та тяжкого ступеня (15,3% і 6,8%). Отримані дані підтверджують ефективність удосконаленого алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.



Рис. 7.9. Ступінь тяжкості ПГА (%).

Підтвердженням вищеперерахованих відмінностей у перебігу вагітності є дані о клінічному перебігу пологів (табл. 7.8). Завдяки використанню удосконаленого алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів вдалось достовірно знизити частоту передчасного розриву плодових оболонок (з 23,3±2,3% до 9,9±0,9%; р<0,05); аномалій пологової діяльності (з 16,8±1,7% до 9,9±0,9%; р<0,05); дистоцій шийки матки (з 10,4±1,0% до 3,3±0,3%; р<0,05) та травм пологових шляхів (з 26,4±2,6% до 13,3±1,3%; р<0,05).

*Таблиця 7.8*

**Клінічний перебіг пологів (%)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1 n =125 | 2 n =171 |
| Передчасний розрив плодових оболонок | 6,7±0,3 | 23,3±2,3\*\* | 9,9±0,9\* |
| Аномалії пологової діяльності | 3,3±0,3 | 16,8±1,7\*\* | 9,9±0,9\* |
| Дистоція ш/матки | - | 10,4±1,0 | 3,3±0,3 |
| Травми пологових шляхів | 10,0±1,0 | 26,4±2,6\* | 13,3±1,3 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи

\*<0,05; \*\*<0,01

У свою чергу це вплинуло і на частоту оперативних втручань та маніпуляцій (табл. 7.9). Удосконалена тактика ведення вагітності у жінок із повторними гестаційними ускладненнями призводить до зниження частоти кесаревих розтинів (з 56,8±5,7% у 1 групі до 25,7±2,6% у 2 групі; р<0,05). Крім того, звертає на себе увагу зменшення рівня пологовикликань (з 16,8±1,7% до 6,6±0,6%; р<0,05); пологостимуляцій (з 20,0±2,0% до 9,9±0,9%; р<0,05) та вакуум-екстракцій (з 10,4±1,0% до 3,3±0,3%; р<0,05).

*Таблиця 7.9*

**Оперативні втручання та маніпуляції (%)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1 n =125 | 2 n =171 |
| Пологовикликання | 3,3±0,3 | 16,8±1,7\*\* | 6,6±0,6\* |
| Пологостимуляція | 6,7±0,3 | 20,0±2,0\*\* | 9,9±0,9\* |
| Вакуум-екстракція | - | 10,4±1,0 | 3,3±0,3 |
| Кесарів розтин | - | 56,8±5,7 | 25,7±2,6 |
| Ушивання травм статевих шляхів | 10,0±1,0 | 36,8±3,7\*\* | 32,2±3,2\*\* |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи

\*<0,05; \*\*<0,01

При оцінці стану новонароджених (табл. 7.10) звертає на себе

*Таблиця 7.10*

**Стан новонароджених (%)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1 n =126 | 2 n =171 |
| Апгар на 1 хв. (бал) | 7,8±0,2 | 6,7±0,3\* | 7,2±0,2 |
| Апгар 5 хв. (бал) | 8,0±0,3 | 7,1±0,2\* | 7,6±0,2 |
| Ознаки внутрішньоутробного інфікування | - | 12,7±1,3\* | 6,6±0,6 |
| Ознаки затримки росту плода |  | 15,9±1,6\* | 6,6±0,6 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи та 2 групи

\*<0,05

увагу факт, що у новонароджених від жінок 1 групи (загальноприйнята тактика ведення вагітності) мали місце достовірно низькі показники по Апгар на 1 хв. (6,7±0,3 б проти 7,2±0,2 б; р<0,05) та на 5 хв. (7,1±0,2 б у порівнянні із 7,6±0,2 б; р<0,05). Також, треба відзначити достовірне зниження у жінок, які отримували удосконалений алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів, частоту ознак внутрішньоутробного інфікування (з 12,7±1,3% до 6,6±0,6%; р<0,05) та ознак затримки росту плода (з 15,9±1,6% до 6,6±0,6%; р<0,05).

Проаналізовано клінічний перебіг пуерперального періоду (табл. 7.11). Провідними відмінностями між

*Таблиця 7.11*

**Перебіг пуерперального періоду (%)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1 n =126 | 2 n =171 |
| Порушення інволюції матки | 3,3±0,3 | 12,7±1,3\*\* | 6,6±0,6\* |
| Ендометрит |  | 3,2±0,3 | - |
| Ранова інфекція | - | 6,4±0,6 | - |
| Гіпогалактія | 10,0±1,0 | 38,1±3,8\*\* | 16,4±1,6\* |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи

\*<0,05; \*\*<0,01

порівнюваними групами були відсутність випадків ендометриту та ранової інфекції у жінок, які отримували удосконалений алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів. Крім того, у 2 групі відмічалось достовірне зменшення рівня порушень інволюції матки (з 12,7±1,3% до 6,6±0,6%; р<0,05) та гіпогалактії (з 38,1±3,8% до 16,4±1,6%; р<0,05).

На заключному етапі клінічних досліджень проведена оцінка перебігу постнатального періоду (табл. 7.12). Отримані результати свідчать про достовірне зниження у 2 групі усіх показників, а саме: постгіпоксічної енцефалопатії (з 15,9±1,6% до 6,6±0,6%; р<0,05); реалізації внутрішньоутробного інфікування (з 12,7±1,3% до 6,6±0,6%; р<0,05); гіпербілірубінемії (з 9,5±0,9% до 3,3±0,3%; р<0,05) та респіраторного дистрес синдрому (з 15,9±1,6% до 9,9±0,9%; р<0,05).

*Таблиця 7.12*

**Перебіг постнатального періоду (%)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1 n =126 | 2 n =171 |
| Постгіпоксична енцефалопатія | - | 15,9±1,6\* | 6,6±0,6 |
| Реалізація внутрішньо-утробного інфікування | - | 12,7±1,3\* | 6,6±0,6 |
| Гіпербілірубінемія |  | 9,5±0,9\* | 3,3±0,3 |
| Респіраторний дистрес синдром |  | 15,9±1,6\* | 9,9±0,9 |

Примітка: достовірність р відносно 2 групи \*<0,05

Отже, результати проведених досліджень свідчать, що використання удосконаленого алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів дозволяє суттєво знизити частоту акушерських та перинатальних ускладнень у жінок із повторною гестаційною патологією: ПЕ, ПД та ГА. Для підтвердження клінічної ефективності удосконаленої тактики ведення вагітності було проаналізовано результати додаткових лабораторних методів досліджень.

## 7.3. Вплив удосконаленого алгоритму та лабораторні та інструментальні показники.

При оцінці показників гемостазу у І триместрі вагітності (табл. 7.13) встановлено достовірне зниження у жінок 2 групи СТ min

*Таблиця 7.13*

**Показники гемостазу у І триместрі вагітності (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1 n =130 | 2 n =171 |
| СТ min (с) | 6,9±0,7 | 10,6±1,0\* | 7,5±0,7 |
| CFT min (с) | 1,8±0,2 | 2,8±0,3\* | 1,8±0,2 |
| α (°) | 65,9±6,6 | 46,8±4,7\* | 60,8±6,1 |
| MCF/MA (мм) | 67,6±6,8 | 68,8±6,9 | 66,8±6,7 |
| LI 30 (%) | 97,3±9,5 | 61,6±6,2\* | 96,4±9,6 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи \*<0,05

(до 7,5±0,7 с; р<0,05) та CFT min (до 1,8±0,2 с; р<0,05) при одночасному підвищенні рівня α (до 60,8±6,1 °; р<0,05) та LI 30 (до 96,4±9,6%; р<0,05). Показники гемостазу у жінок контрольної та 2 групи між собою достовірно не відрізняються (р>0,05).

У ІІ триместрі вагітності вищеописана закономірність повністю зберіглася (табл. 7.14).

*Таблиця 7.14*

**Показники гемостазу у ІІ триместрі вагітності (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1 n =126 | 2 n =171 |
| СТ min (с) | 7,2±0,7 | 11,8±1,2\* | 6,8±0,6 |
| CFT min (с) | 1,9±0,2 | 3,3±0,3\* | 2,2±0,3 |
| α (°) | 63,9±6,4 | 45,3±4,5\* | 60,6±6,1 |
| MCF/MA (мм) | 66,9±6,7 | 58,3±5,8 | 61,4±6,1 |
| LI 30 (%) | 41,2±3,8 | 30,3±3,0\* | 39,6±3,8 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи \*<0,05

У ІІІ триместрі вагітності (табл. 7.15) додатково до вищеописаних змін встановлено у жінок І групи достовірне зменшення MCF/MA (до 52,8±5,3 мм; р<0,05), що підтверджує недостатню ефективність загальноприйнятих діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Дані табл. 7.16 свідчать, що у жінок 1 групи у 20 тижнів вагітності мало місце достовірне збільшення СДВ у артерії пуповини

*Таблиця 7.15*

**Показники гемостазу у ІІІ триместрі вагітності (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1 n =123 | 2 n =171 |
| СТ min (с) | 8,4±0,8 | 13,3±1,2\* | 9,4±0,8 |
| CFT min (с) | 2,2±0,2 | 3,8±0,2\* | 2,3±0,3 |
| α (°) | 61,5±6,1 | 44,8±4,4\* | 58,5±5,8 |
| MCF/MA (мм) | 68,5±6,8 | 52,8±5,3\* | 65,4±6,1 |
| LI 30 (%) | 42,5±4,3 | 29,3±2,8\* | 38,6±3,8 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи \*<0,05

*Таблиця 7.16*

**Показники допплерометрії у 20 тижнів вагітності (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1 n =126 | 2 n =171 |
| Артерія пуповини | | | |
| СДВ | 4,6±0,4 | 5,9±0,2\* | 4,7±0,3 |
| ІР | 0,5±0,07 | 0,6±0,05 | 0,5±0,04 |
| Маткова артерія | | | |
| СДВ | 2,2±0,4 | 4,2±0,3\* | 2,3±0,3 |
| ІР | 0,6±0,05 | 0,7±0,05 | 0,6±0,04 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи \*<0,05

(до 5,9±0,2; р<0,05) та матковій артерії (до 4,2±0,3; р<0,05), що вказує на начальні ознаки порушень гемодинаміки у системі мати-плацента-плід при використанні загальноприйнятих діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

На наступному етапі, у 28 тижнів вагітності (табл. 7.17), додатково до вищеописаних змін, встановлено достовірне збільшення у жінок 1 групи ІР у артерії пуповини (до 1,2±0,09; р<0,05) та у матковій артерії (до 1,1±0,08; р<0,05), що свідчить про подальше поглиблене порушення гемодинаміки у фетоплацентарному комплексі.

*Таблиця 7.17*

**Показники допплерометрії у 28 тижнів вагітності (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1 n =123 | 2 n =171 |
| Артерія пуповини | | | |
| СДВ | 3,4±0,3 | 5,2±0,4\* | 4,1±0,3 |
| ІР | 0,7±0,07 | 1,2±0,09\* | 0,9±0,07 |
| Маткова артерія | | | |
| СДВ | 1,8±0,2 | 3,5±0,2\* | 2,1±0,1 |
| ІР | 0,5±0,05 | 1,1±0,08\* | 0,6±0,05 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи \*<0,05

Аналогічна закономірність збереглася і у 36 тижнів вагітності (табл. 7.18).

*Таблиця 7.18*

**Показники допплерометрії у 36 тижнів вагітності (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1 n =123 | 2 n =171 |
| Артерія пуповини | | | |
| СДВ | 2,7±0,3 | 4,4±0,3\* | 2,8±0,3 |
| ІР | 0,6±0,05 | 1,3±0,1\* | 0,8±0,04 |
| Маткова артерія | | | |
| СДВ | 1,8±0,1 | 3,0±0,3\* | 2,1±0,2 |
| ІР | 0,8±0,07 | 1,5±0,1\* | 0,8±0,07 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи \*<0,05

У 10-12 тижнів вагітності достовірних відмінностей (р>0,05) між групами серед показників ендокринного статусу не спостерігали (табл. 7.19).

*Таблиця 7.19*

**Показники ендокринного статусу у 10-12**

**тижнів вагітності (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1 n =130 | 2 n =171 |
| ПЛ (нг/л) | 0,5±0,05 | 0,6±0,05 | 0,5±0,04 |
| АФП (МО/мл) | 22,5±2,3 | 25,8±2,6 | 24,1±2,4 |
| ПФР (пг/мл) | 12,0±1,2 | 13,4±1,3 | 12,9±1,1 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи>0,05

На наступному етапі, у 21-22 тижня вагітності (табл. 7.20) у жінок 1 групи мало місце достовірне зниження вмісту ПЛ (до 2,2±0,1 нг/л; р<0,05) та ПФР (до 62,0±6,2 пг/л; р<0,05) на фоні одночасному підвищення АФП (до 68,4±6,1 МО/мл; р<0,05). Отримані результати співпадають із високою частотою репродуктивних втрат.

*Таблиця 7.20*

**Показники ендокринного статусу у 21-22**

**тижнів вагітності (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1 n =126 | 2 n =171 |
| ПЛ (нг/л) | 3,1±0,3 | 2,2±0,1\* | 3,1±0,2 |
| АФП (МО/мл) | 50,4±4,9 | 68,4±6,1\* | 53,1±5,1 |
| ПФР (пг/мл) | 83,8±8,1 | 62,0±6,2\* | 79,5±7,1 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи \*<0,05

Як свідчать дані табл. 7.21., у 27-28 тижнів додатково до вищеперерахованих змін встановлено виражене зниження відносно контрольної групи вмісту ПФР у 1 групі (до 58,5±5,3 пг/мл; р<0,01), а у 2 групі цей показник був менш виражений відносно контрольної групи (до 82,2±6,1 пг/мл; р<0,05).

*Таблиця 7.21*

**Показники ендокринного статусу у 27-28**

**тижнів вагітності (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1 n =123 | 2 n =171 |
| ПЛ (нг/л) | 4,9±0,5 | 2,7±0,3\* | 4,6±0,5 |
| АФП (Мо/мл) | 31,3±3,2 | 48,8±4,6\* | 34,1±3,4 |
| ПФР (пг/мл) | 109,3±9,1 | 58,5±5,3\*\* | 82,2±6,1\* |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи

\*<0,05; \*\*<0,01

На заключному етапі, у 37-38 тижнів вагітності, (табл. 7.22) спостерігали аналогічну закономірність, як і на попередньому етапі.

*Таблиця 7.22*

**Показники ендокринного статусу у 37-38**

**тижнів вагітності (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1 n =123 | 2 n =171 |
| ПЛ (нг/л) | 7,8±0,8 | 5,7±0,5\* | 7,2±0,6 |
| АФП (МО/мл) | 20,4±2,1 | 37,8±3,1\* | 23,3±2,3 |
| ПФР (пг/мл) | 110,2±10,5 | 57,8±4,7\*\* | 77,8±6,1\* |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи

\*<0,05; \*\*<0,01

Аналізуючи показники гематологічного статусу у жінок обстежених груп не знайдено достовірних відмінностей як у І (табл. 7.23), так і у ІІ триместрі вагітності (табл. 7.24).

*Таблиця 7.23*

**Показники гематологічного статусу у І триместрі**

**вагітності (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1 n =130 | 2 n =171 |
| Hb (г/л) | 127,5±6,3 | 120,8±7,7 | 121,9±8,1 |
| Феритин (мг/л) | 90,3±7,2 | 87,9±6,1 | 89,1±5,2 |
| Fe (мкмоль) | 16,5±1,5 | 15,2±1,5 | 14,8±1,4 |
| Трансферин (г/л) | 2,9±0,3 | 3,6±0,3 | 3,5±0,4 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи>0,05

*Таблиця 7.24*

**Показники гематологічного статусу у ІІ триместрі**

**вагітності (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1 n=126 | 2 n=171 |
| Hb (г/л) | 129,1±7,2 | 121,3±8,2 | 120,8±9,2 |
| Феритин (мг/л) | 144,2±12,1 | 138,3±12,3 | 140,2±10,8 |
| Fe (мкмоль) | 19,9±1,8 | 18,2±1,7 | 18,6±1,7 |
| Трансферин (г/л) | 3,3±0,3 | 4,1±0,4 | 3,9±0,3 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи>0,05

У ІІІ триместрі вагітності (табл. 7.25) у жінок 1 групи мало місце достовірне зниження усіх показників: Hb (до 99,1±8,2 г/л; р<0,05); феритину (до 50,3±4,2 мг/л; р<0,05) та Fe (до 13,1±1,3 мкмоль; р<0,05) при одночасному підвищенні трансферину (до 6,1±0,6 г/л; р<0,05).

*Таблиця 7.25*

**Показники гематологічного статусу у ІІІ триместрі**

**вагітності (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи пацієнток | | |
| контрольна n=30 | 1 n=124 | 2 n=171 |
| Hb (г/л) | 130,2±8,4 | 99,1±8,2\* | 120,1±8,6 |
| Феритин (мг/л) | 82,5±8,1 | 50,3±4,2\* | 78,8±7,2 |
| Fe (мкмоль) | 21,1±2,0 | 13,1±1,3\* | 20,1±2,1 |
| Трансферин (г/л) | 4,1±0,4 | 6,1±0,6\* | 4,5±0,5 |

Примітка: достовірність р відносно контрольної групи \*<0,05

Отже, результати проведених досліджень свідчать, що використання удосконаленого алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів дозволяє знизити частоту перинатальної патології у жінок групи високого ризику – із повторними гестаційними ускладненнями. Запропонована тактика прегравідарної підготовки та ведення вагітності є науково обгрунтованою, ефективною і може знайти широке впровадження у практичну охорону здоров’я.

Отримані результати викладені у наступних публікаціях:

1. Govseev D.A. "Effectiveness of circular suturing of the cervix with the mersilene in case of the central placenta praevia", журнал Лікарська справа, випуск №3-4 (1138), 2016, р. 121-123.
2. Govseev D.A. “IDENTIFICATION METHODS AND CHARACTERISTICS OF ANTIBODIES FOR HSP60 IN PREGNANT WOMEN”, International Journal Of Pharmacy & Technology, випуск June-2016, Vol. 8, Issue No.2, р. 14666-14673.
3. Govseev D.A. "Regulatory Effect of Endothelial Dysfunction and Microcirculation Pathology in Pregnant Women Diagnosed with Diabetes Mellitus", журнал Journal of Global Pharma Technology, випуск 11(9), 2017, р. 48-52.

# **РОЗДІЛ 8**

# **ПРОГНОЗУВАННЯ АКУШЕРСЬКИХ ТА ПЕРИНАТАЛЬНИХ НАСЛІДКІВ ПРИ ПОВТОРНІЙ ГЕСТАЦІЙНІЙ ПАТОЛОГІЇ**

## 8.1. Показники факторів ризику повторної гестаційної патології

Проблема своєчасної діагностики перебігу повторної акушерської та перинатальної патології, а, відповідно, прогнозування її впливу на фетоплацентарний комплекс і розродження залишається актуальною [76, 200]. Складність патогенетичних процесів часто обумовлює неефективність лікування та неблагоприємних результати для матері та плода. Виявлення ризиків, пов’язаних із попередньою вагітністю, дозволить не тільки виділити групи ризику, а й вчасно провести індивідуалізовані профілактичні заходи [33, 188].

Раніше проведене ретроспективне обсерваційне дослідження за допомогою методу експертних оцінок дозволило визначити фактори ризику, що впливають на формування та розвиток повторної гестаційної патології. Узагальнюючи можемо виділити такі фактори ризику для основних трьох патологій, що вивчаються: материнські фактори ризику (безпліддя, ожиріння, гіпертонічна хвороба, хвороби нирок, цукровий діабет, захворювання сполучної тканини, обтяжений спадковий анамнез); акушерський анамнез (детальні дані про материнські та перинатальні ускладнення попередньої вагітності, в тому числі, дані про дебют патології); лікарські засоби, що приймає пацієнтка; взаємний вплив або наявність двох і більше гестаційних патологій, що вивчаються, одночасно.

Виходячи з мети та завдань дослідження для прогнозування результатів вагітності виділено та проаналізовано дані обстеження 304 пацієнток з одноплідною вагітністю за трьома основними напрямами повторної гестаційної патології: повторна прееклампсія (А – 63 особи), повторна плацентарна дисфункція (Б – 50 осіб), повторна гестаційна анемія (В – 191 особа).

Для здійснення моніторингу перебігу вагітності та своєчасного розродження з урахуванням факторів ризику для кожного виду патології виокремлено маркери патологічного стану та описано референтні значення цих показників (див. розділ 2).

Найбільш поширеним методом, що застосовується для оцінювання методик, алгоритмів тощо є короткострокове прогнозування та його різновид – екстраполяція, що полягає в продовженні попередніх закономірностей на майбутнє [126].

Для співставлення запропонованого нового алгоритму лікувально-профілактичних заходів із існуючим алгоритмом застосовано показники абсолютного та відносного ризиків, зниження відносного ризику, різниці ризиків, індексу потенційної шкоди, а також показників інформативності дослідження. З метою співставлення та прогнозування подальшого результату спочатку проведено порівняльне оцінювання обраних для кожної патології маркерів. Далі виходячи з тижня гестації здійснено оцінювання шансів при співставленні традиційного та нового алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів при повторних гестаційних патологіях (представлено в таблицях).

Абсолютний ризик – число додаткових випадків патологічних ефектів, викликаних впливом будь-якого фактора або їх комбінації в перерахунку одиниці дози та одиниці часу на людину [108].

Відносний ризик – це відношення частоти наслідків (акушерські та перинатальні ускладнення) серед жінок, на яких мав вплив фактор, що вивчається, до частоти наслідків серед жінок, на яких даний фактор не впливав [148].

Для порівняння ймовірності результату для кожної патології виходячи з тижня гестації розраховували відносний ризик за формулою:

http://medstatistic.ru/formulas/RR.png,

де A – кількість осіб 1 групи (основної), які отримували|одержували| удосконалені лікувально-профілактичні заходи та мали досліджувану ознаку, В – кількість осіб 1 групи, які отримували|одержували| лікувально-профілактичні заходи та не мали досліджувану ознаку, С – кількість осіб 2 групи (порівняння), які отримували|одержували| загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи та мали досліджувану ознаку, D – кількість осіб 2 групи, які отримували|одержували| загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи та не мали досліджувану ознаку.

Для оцінювання значущості ВР розраховуються границі 95 % довірчого інтервалу. Формула для розрахунку значення верхньої границі 95 % ДI:

cimaxofor.

Формула для розрахунку значення нижньої границі 95 % ДI:

ciminofor .

Важливою складовою є оцінювання значення меж 95 % довірчого інтервалу. Якщо обидва значення – і нижньої, і верхньої межі – знаходяться по одну сторону від 1, або, іншими словами, довірчий інтервал не включає 1, то робиться висновок про статистичну значущість виявленого зв'язку між фактором і результатом із ймовірністю помилки p<0,05.  
Якщо нижня межа 95 % ДІ менше 1, а верхня – більше, то робиться висновок про відсутність статистичної значущості впливу фактора на частоту результату, незалежно від величини показника ВР (p> 0,05) [126, 128].

Порівнюємо значення відносного ризику і меж довірчого інтервалу з одиницею.

Показник відносного ризику порівнюється з 1 для того, щоб визначити характер зв'язку фактора і результату:

• якщо ВР дорівнює 1, можна зробити висновок, що досліджуваний фактор не впливає на ймовірність результату (відсутність зв'язку між фактором і результатом);

* при значеннях більше 1 робиться висновок про те, що фактор підвищує частоту випадків (прямий зв'язок).

При значеннях менше 1 – про зниження ймовірності результату при впливі фактора (зворотний зв'язок).

Чутливість розраховували за формулою: А/(А+С). Специфічність: D/(B+D).

Оскільки важливо не тільки оцінити вплив певного фактору, але й ефект від нього, причому з точки зору індивідуального ризику розвитку повторної патології застосовували величину відношення шансів за формулою:

OR,

де A – кількість осіб основної групи, які мали досліджувану ознаку, B – кількість осіб групи порівняння, які мали досліджувану ознаку, C – кількість осіб основної групи, які не мали досліджувану ознаку, D – кількість осіб групи порівняння, які не мали досліджувану ознаку.

Наголосимо, що для виявленого зв'язку між результатом і фактором ризику слід оцінювати й статистичну значущість, оскільки навіть при невисоких значеннях OR, близьких до одиниці, зв'язок може виявитися істотним. І навпаки, при великих значеннях OR, показник виявляється статистично незначним і таким зв'язком можна знехтувати [108 ].

Отже, результати дослідження доводять переваги запропонованого нового алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів щодо зменшення наслідків наявної повторної гестаційної патології.

## 8.2. Прогнозування наслідків вагітності при повторній прееклампсії.

Досліджено 62 пацієнтки, яких було поділено на дві групи: 1.А – 32 жінки, для яких застосовували загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи у 2015-2017 рр., А2 – 30 жінок, для яких застосовували удосконалений алгоритм у 2018-2019 рр.

Як уже було зазаначено для кожної патології було виділено групу маркерів: СТ (coagulation time, час згортання, с); CFT (clot formation time, час утворення згустку, с); кут альфа (α, [°]) та MCF / МА (maximum clot firmness / maximum amplitude, максимальна щільність згустку, мм).

Відомо, що клінічні прояви ПЕ виникають після 20 тижнів вагітності. Прогресування вагітності при порушенні гестаційної адаптації материнської гемодинаміки є одним із факторів ризику порушення плацентарної перфузії і формування плацентарної дисфункції, затримки росту та гіпоксії плода [103, 221].

При прееклампсії за збільшенням рівня СТ виділяють такі ступені тяжкості: легка – 10,0-11,5, середня – 11,5-13,0, важка – 13,0-17,6. Порівняльне оцінювання маркеру СТ у прогнозуванні наслідків ППЕ представлено у табл. 8.1.

Таблиця 8.1

**Порівняльне оцінювання маркеру СТ**

**упрогнозуванні наслідків ППЕ**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Тиждень гестації | Група 1.А,  n = 32 | | | Група 2.А,  n = 30 | | |
| абс. | %±m | медіана | абс. | %±m | Медіана |
| 25 | 1 | 3,1±3,1 | 17,1 | 0 | - | - |
| 30 | 0 | - | - | 1 | 3,3±3,3 | 15,2 |
| 31-32 | 1 | 3,1±3,1\* | 15,0 | 3 | 10,0±5,5 | 13,7 |
| 33-34 | 5 | 15,6±6,4 | 12,5 | 0 | - | - |
| 35-36 | 3 | 9,4±5,2 | 11,8 | 4 | 13,3±6,2 | 11,7 |
| 37-38 | 12 | 37,5±8,6 | 11,1 | 13 | 43,4±9,0 | 11,1 |
| 39-40 | 9 | 28,2±7,9 | 10,8 | 7 | 23,3±7,7 | 10,9 |
| 41-42 | 1 | 3,1±3,1 | 10,7 | 2 | 6,7±4,6 | 10,8 |

Примітка: достовірність \* p<0,05 відносно групи 2.А

При прееклампсії за збільшенням рівня СFТ виділяють такі ступені тяжкості: легка – 2,5-3,0; середня – 3,0-4,5; важка – 4,5-9,5.

У табл. 8.2 показано порівняльне оцінювання маркеру CFT у прогнозуванні ППЕ. Найбільш інформативні показники представлено 33-34 та 37-38 тижнів вагітності.

Таблиця 8.2

**Порівняльне оцінювання маркеру СFТ**

**у прогнозуванні результату ППЕ**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Тиждень гестації | Група 1.А  n = 32 | | | Група 2.А  n = 30 | | |
| абс. | %±m | медіана | абс. | %±m | Медіана |
| 25 | 1 | 3,1±3,1 | 8,6 | 0 | - | - |
| 30 | 0 | - | - | 1 | 3,3±3,3 | 6,7 |
| 31-32 | 1 | 3,1±3,1\* | 8,1 | 3 | 10,0±5,5 | 4,7 |
| 33-34 | 5 | 15,6±6,4 | 4,1 | 0 | - | - |
| 35-36 | 3 | 9,4±5,2 | 3,4 | 4 | 13,3±6,2 | 3,5 |
| 37-38 | 12 | 37,5±8,6 | 2,8 | 13 | 43,4±9,0 | 2,8 |
| 39-40 | 9 | 28,2±7,9 | 2,9 | 7 | 23,3±7,7 | 2,9 |
| 41-42 | 1 | 3,1±3,1 | 3,0 | 2 | 6,7±4,6 | 2,8 |

Примітка: достовірність \* p<0,05 відносно групи 2.А

При прееклампсії за зменшенням кута альфа виділяють такі ступені тяжкості: легка – 41,6-51,4; середня – 40,5-49,5; важка – 39,9-49,3.

Порівняльне оцінювання маркеру кута альфа у прогнозуванні наслідків ППЕ показано у табл. 8.3. При цьому, найбільш інформативні результати отримані у 31-32 тижні вагітності, саме у ті терміни, коли починаються ПП, або легка ступінь переходить у середню або важку.

Таблиця 8.3

**Порівняльне оцінювання маркеру кут альфа (α, [°])**

**у прогнозуванні наслідків ППЕ**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Тиждень гестації | Група 1.А  n = 32 | | | Група 2.А  n = 30 | | |
| абс. | %±m | медіана | абс. | %±m | Медіана |
| 25 | 1 | 3,1±3,1 | 42,2 | 0 | - | - |
| 30 | 0 | - | - | 1 | 3,3±3,3 | 44,4 |
| 31-32 | 1 | 3,1±3,1\* | 47,5 | 3 | 10,0±5,5 | 48,6 |
| 33-34 | 5 | 15,6±6,4 | 44,6 | 0 | - | - |
| 35-36 | 3 | 9,4±5,2 | 47,1 | 4 | 13,3±6,2 | 44,3 |
| 37-38 | 12 | 37,5±8,6 | 45,9 | 13 | 43,4±9,0 | 46,1 |
| 39-40 | 9 | 28,2±7,9 | 47,6 | 7 | 23,3±7,7 | 44,6 |
| 41-42 | 1 | 3,1±3,1 | 50,0 | 2 | 6,7±4,6 | 44,8 |

Примітка: достовірність \* p<0,05 відносно групи 2.А

При прееклампсії за змінення рівня MCF / МА виділяють такі ступені тяжкості: легка – 66,1-73,2; середня – 69,3-76,3; важка – 52,1-62,6.

Отримані дані при порівняльній оцінці показника MCF/MA представлені у (табл. 8.4). Достовірні розбіжності між групами встановлено саме у 31-32 тижні вагітності.

При оцінюванні ризиків при використанні різних алгоритмів діагностичних та лікувально-профілактичних заходів (табл. 8.5) встановлено, що найбільш суттєва різниця має місце у 33-34 тижні вагітності (0,16), що співпадає з встановленими особливостями клінічного перебігу гестації.

*Таблиця 8.4*

**Порівняльне оцінювання маркеру MCF / МА**

**у прогнозуванні наслідків ППЕ**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Тиждень гестації | Група 1.А  n = 32 | | | Група 2.А  n = 30 | | |
| абс. | %±m | медіана | абс. | %±m | Медіана |
| 25 | 1 | 3,1±3,1 | 55,3 | 0 | - | - |
| 30 | 0 | - | - | 1 | 3,3±3,3 | 58,9 |
| 31-32 | 1 | 3,1±3,1\* | 54,5 | 3 | 10,0±5,5 | 62,5 |
| 33-34 | 5 | 15,6±6,4 | 70,3 | 0 | - | - |
| 35-36 | 3 | 9,4±5,2 | 73,2 | 4 | 13,3±6,2 | 73,1 |
| 37-38 | 12 | 37,5±8,6 | 70,4 | 13 | 43,4±9,0 | 69,4 |
| 39-40 | 9 | 28,2±7,9 | 71,5 | 7 | 23,3±7,7 | 67,9 |
| 41-42 | 1 | 3,1±3,1 | 71,4 | 2 | 6,7±4,6 | 69,0 |

Примітка: достовірність \* p<0,05 відносно групи 2.А

*Таблиця 8.5*

**Оцінювання ризиків при співставленні традиційного та удосконаленого алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів при ППЕ**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Розрахункові величини | Тиждень гестації | | | | |
| 31-32 | 33-34 | 35-36 | 37-38 | 39-40 |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Абсолютний ризик у групі 1.А (EER) | 0.10 | 0 | 0.13 | 0.43 | 0.23 |
| Абсолютний ризик у групі 2.А (CER) | 0.03 | 0.16 | 0.09 | 0.38 | 0.28 |
| Відносний ризик (RR) | 3.20 | 0 | 1.42 | 1.16 | 0.83 |
| Стандартна похибка відносного ризику (S) | 1.13 | 0 | 0.72 | 0.31 | 0.44 |
| Нижня границя 95 % ДІ (CI) | 0.35 | 0 | 0.35 | 0.63 | 0.35 |
| Верхня границя 95 % ДІ (CI) | 29.10 | 0 | 5.84 | 2.12 | 1.95 |
| Зниження відносного ризику (RRR) | 2.20 | 1.00 | 0.42 | 0.16 | 0.17 |
| Різність ризиків (RD) | 0.07 | 0.16 | 0.04 | 0.06 | 0.05 |
| Чутливість (Se) | 0.75 | 0 | 0.57 | 0.52 | 0.44 |
| Специфічність (Sp) | 0.53 | 0.47 | 0.53 | 0.54 | 0.50 |

Аналогічна закономірність встановлена і при оцінюванні шансів у жінок різних груп (табл. 8.6) – у 33-34 тижні різниця складала 0,19.

*Таблиця 8.6*

**Оцінювання шансів при співставленні традиційного та удосконаленого алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів при ППЕ**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Розрахункові величини | Тиждень гестації | | | | |
| 31-32 | 33-34 | 35-36 | 37-38 | 39-40 |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Шанс впливу фактору ризику в 1.А групі | 0.11 | 0 | 0.15 | 0.77 | 0.30 |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Шанс впливу фактору ризику в 2.А групі | 0.03 | 0.19 | 0.10 | 0.60 | 0.39 |
| Відношення шансів (OR) | 3.44 | 0 | 1.49 | 1.28 | 0.78 |
| Стандартна похибка відносного ризику (S) | 1.18 | 0 | 0.81 | 0.52 | 0.58 |
| Нижня границя 95 % ДІ (CI) | 0.34 | 0 | 0.30 | 0.46 | 0.25 |
| Верхня границя 95 % ДІ (CI) | 35.09 | 0 | 7.28 | 3.52 | 2.44 |

Тобто, обрані лабораторні показники для оцінки наслідків ППЕ є найбільш інформативними та можуть бути використані для прогнозування перинатальної патології і ступеня тяжкості ППЕ.

## 8.3. Прогнозування результатів вагітності при повторній плацентарній дисфункції.

Досліджено 50 пацієнток, яких було поділено на дві групи: 1.Б – 27 жінок, для яких застосовували загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи у 2015-2017 рр., 2.Б – 23 жінки, для яких застосовували удосконалений алгоритм у 2018-2019 рр.

Виділено такі маркери: плацентарний лактоген (ПЛ), альфа-фетопротеїн (АФП), плацентарний фактор росту (ПФР).

Порівняльне оцінювання маркеру ПЛ у прогнозуванні наслідків ППД представлено у табл. 8.7. Достовірні відмінності між групами, які отримували різні алгоритми діагностичних та лікувально-профілактичних заходів встановлено у 31-32 тижнів вагітності.

*Таблиця 8.7*

**Порівняльне оцінювання маркеру ПЛ**

**у прогнозуванні наслідків ППД**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Тиждень гестації | Група 1.Б  n = 27 | | | Група 2.Б  n = 23 | | |
| абс. | %±m | медіана | абс. | %±m | медіана |
| 31-32 | 1 | 3,7±3,6\* | 1,6 | 0 | - | - |
| 33-34 | 1 | 3,7±3,6 | 1,7 | 1 | 4,3±4,2 | 1,8 |
| 35-36 | 3 | 11,1±6,0 | 1,2 | 3 | 13,0±7,0 | 1,5 |
| 37-38 | 7 | 26,0±5,2 | 1,6 | 6 | 26,2±9,2 | 1,8 |
| 39-40 | 15 | 55,5±9,5 | 1,5 | 13 | 56,5±10,3 | 1,7 |

Примітка: достовірність \* p<0,05 відносно групи 2.Б

Оцінювання ризиків (табл. 8.8) показало найбільш суттєву різницю (0,04) саме у 31-32 тижні вагітності.

*Таблиця 8.8*

**Оцінювання ризиків при співставленні традиційного та удосконаленого алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів при ППД (за маркером ПЛ)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Розрахункові величини | Тиждень гестації | | | | |
| 31-32 | 33-34 | 35-36 | 37-38 | 39-40 |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Абсолютний ризик  у групі 1.Б (EER) | 0 | 0.04 | 0.13 | 0.26 | 0.57 |
| Абсолютний ризик  у групі 2.Б (CER) | 0.04 | 0.04 | 0.11 | 0.26 | 0.56 |
| Відносний ризик (RR) | 0 | 1.17 | 1.17 | 1.01 | 1.02 |
| Стандартна похибка відносн. ризику (S) | 0 | 1.39 | 0.77 | 0.48 | 0.25 |
| Нижня границя 95 % ДІ (CI) | 0 | 0.08 | 0.26 | 0.39 | 0.62 |
| Верхня границя 95 % ДІ (CI) | 0 | 17.74 | 5.26 | 2.57 | 1.66 |
| Зниження відносного ризику (RRR) | 1.00 | 0.17 | 0.17 | 0.01 | 0.02 |
| Різність ризиків (RD) | 0.04 | 0.01 | 0.02 | 0.002 | 0.01 |
| Чутливість (Se) | 0 | 0.50 | 0.50 | 0.46 | 0.46 |
| Специфічність (Sp) | 0.53 | 0.54 | 0.55 | 0.54 | 0.55 |

Саме така закономірність представлена і при оцінювання шансів (табл. 8.9) – 31-32 тижні – 0,04.

*Таблиця 8.9*

**Оцінювання шансів при співставленні традиційного та удосконаленого алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів при ППД (за маркером ПЛ)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Розрахункові величини | Тиждень гестації | | | | |
| 31-32 | 33-34 | 35-36 | 37-38 | 39-40 |
| Шанс впливу фактору ризику в 1.Б групі | 0 | 0.05 | 0.15 | 0.35 | 1.30 |
| Шанс впливу фактору ризику в 2.Б групі | 0.04 | 0.04 | 0.13 | 0.35 | 1.25 |
| Відношення шансів (OR) | 0 | 1.18 | 1.20 | 1.01 | 1.04 |
| Стандартна похибка відносного ризику (S) | 0 | 1.44 | 0.87 | 0.65 | 0.57 |
| Нижня границя 95 % ДІ (CI) | 0 | 0.07 | 0.22 | 0.28 | 0.34 |
| Верхня границя 95 % ДІ (CI) | 0 | 20.02 | 6.61 | 3.58 | 3.19 |

При порівняльному оцінюванні маркеру АФП (табл. 8.10) достовірної різниці між групами не встановлено (р>0,05), що свідчить про недостатню інформативність саме цього маркеру.

*Таблиця 8.10*

**Порівняльне оцінювання маркеру (АФП)**

**у прогнозуванні результату ППД**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Тиждень гестації | Група 1.Б  n = 45 | | | Група 2.Б  n = 40 | | |
| абс. | %±m | медіана | абс. | %±m | медіана |
| 14 | 1 | 2,2±4,8 | 22,5 | 1 | 2,5±2,5 | 26,3 |
| 15 | 1 | 2,2±4,8 | 26,8 | 1 | 2,5±2,5 | 28,9 |
| 16 | 3 | 6,7±13,9 | 31,5 | 2 | 5,0±3,4 | 33,3 |
| 17 | 7 | 15,6±5,4 | 36,4 | 5 | 12,5±5,2 | 38,7 |
| 18 | 8 | 17,8±5,7 | 40,5 | 9 | 22,5±6,6 | 41,6 |
| 19 | 8 | 17,8±5,7 | 45,9 | 7 | 17,5±6,0 | 47,1 |
| 20 | 11 | 24,4±6,4 | 54,6 | 8 | 20,0±6,3 | 54,2 |
| 21 | 6 | 13,3±5,1 | 60,4 | 7 | 17,5±6,0 | 63,7 |

Примітка: достовірність p>0,05

Це підтверджується при оцінюванні ризиків (табл. 8.11) та оцінюванні шансів (табл. 8.12).

*Таблиця 8.11*

**Оцінювання ризиків при співставленні традиційного та удосконаленого алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів при ППД (за маркером АФП)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Розрахункові величини | Тиждень гестації | | | |
| 14-15 | 16-17 | 18-19 | 20-21 |
| Абсолютний ризик  у 1.Б групі (EER) | 0.050 | 0.175 | 0.400 | 0.375 |
| Абсолютний ризик  у 2.Б групі (CER) | 0.044 | 0.222 | 0.356 | 0.378 |
| Відносний ризик (RR) | 1.125 | 0.787 | 1.125 | 0.993 |
| Стандартна похибка відносного ризику (S) | 0.976 | 0.442 | 0.279 | 0.280 |
| Нижня границя 95 % ДІ (CI) | 0.166 | 0.331 | 0.651 | 0.574 |
| Верхня границя 95 % ДІ (CI) | 7.621 | 1.874 | 1.943 | 1.718 |
| Зниження відносного ризику (RRR) | 0.125 | 0.212 | 0.125 | 0.007 |
| Різність ризиків (RD) | 0.006 | 0.047 | 0.044 | 0.003 |
| Чутливість (Se) | 0.500 | 0.412 | 0.500 | 0.469 |
| Специфічність (Sp) | 0.531 | 0.515 | 0.547 | 0.528 |

*Таблиця 8.12*

**Оцінювання шансів при співставленні традиційного та удосконаленого алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів при ППД (за маркером АФП)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Розрахункові величини | Тиждень гестації | | | |
| 14-15 | 16-17 | 18-19 | 20-21 |
| Шанс впливу фактору ризику в 1.Б групі | 0.05 | 0.21 | 0.67 | 0.60 |
| Шанс впливу фактору ризику в 2.Б групі | 0.05 | 0.29 | 0.55 | 0.61 |
| Відношення шансів (OR) | 1.13 | 0.74 | 1.21 | 0.99 |
| Стандартна похибка відносного ризику (S) | 1.02 | 0.55 | 0.45 | 0.45 |
| Нижня границя 95 % ДІ (CI) | 0.15 | 0.25 | 0.50 | 0.41 |
| Верхня границя 95 % ДІ (CI) | 8.43 | 2.18 | 2.91 | 2.38 |

У табл. 8.13 представлено порівнювальне оцінювання маркеру ПФР, однак, достовірних відмінностей між групами не встановлено (р>0,05).

Разом з тим, різниця ризиків (табл. 8.14) між групами складала 0,04, починаючи з 10 і до 14 тижнів вагітності

*Таблиця 8.13*

**Порівняльне оцінювання маркеру ПФР**

**у прогнозуванні результату ППД**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Тиждень гестації | Група 1.Б  n = 34 | | | Група 2.Б  n = 30 | | |
| абс. | %±m | медіана | абс. | %±m | Медіана |
| 10 | 2 | 5,9±4,0 | 7,8 | 3 | 10,0±5,5 | 9,5 |
| 11 | 3 | 8,8±4,9 | 11,8 | 4 | 13,3±6,2 | 15,3 |
| 12 | 6 | 17,6±6,5 | 16,2 | 5 | 16,7±6,8 | 25,7 |
| 13 | 8 | 23,5±7,3 | 22,2 | 6 | 20,0±7,3 | 28,6 |
| 14 | 15 | 44,2±8,5 | 41,7 | 12 | 40,0±8,9 | 56,3 |

Примітка: достовірність p>0,05

*Таблиця 8.14*

**Оцінювання ризиків при співставленні традиційного та удосконаленого алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів при ППД (за маркером ПФР)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Розрахункові величини | Тиждень гестації | | | | |
| 10 | 11 | 12 | 13 | 14 |
| Абсолютний ризик  у 1.Б групі (EER) | 0.10 | 0.13 | 0.17 | 0.20 | 0.40 |
| Абсолютний ризик  у 2.Б групі (CER) | 0.06 | 0.09 | 0.18 | 0.24 | 0.44 |
| Відносний ризик (RR) | 1.70 | 1.51 | 0.94 | 0.85 | 0.91 |
| Стандартна похибка відносного ризику (S) | 0.88 | 0.72 | 0.55 | 0.48 | 0.30 |
| Нижня границя 95 % ДІ (CI) | 0.30 | 0.37 | 0.32 | 0.33 | 0.51 |
| Верхня границя 95 % ДІ (CI) | 9.50 | 6.22 | 2.78 | 2.17 | 1.62 |
| Зниження відносного ризику (RRR) | 0.70 | 0.51 | 0.06 | 0.15 | 0.09 |
| Різність ризиків (RD) | 0.04 | 0.05 | 0.01 | 0.04 | 0.04 |
| Чутливість (Se) | 0.60 | 0.57 | 0.46 | 0.43 | 0.44 |
| Специфічність (Sp) | 0.54 | 0.54 | 0.53 | 0.52 | 0.51 |

Різниця шансів між групами (табл. 8.15) складала 0,05 у 10 тижнів і 0,12 – у 14 тижнів.

*Таблиця 8.15*

**Оцінювання шансів при співставленні традиційного та удосконаленого алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів при ППД (за маркером ПФР)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Розрахункові величини | Тиждень гестації | | | | |
| 10 | 11 | 12 | 13 | 14 |
| Шанс впливу фактору ризику в 1.Б групі | 0.11 | 0.15 | 0.20 | 0.25 | 0.67 |
| Шанс впливу фактору ризику в 2.Б групі | 0.06 | 0.10 | 0.21 | 0.31 | 0.79 |
| Відношення шансів (OR) | 1.78 | 1.59 | 0.93 | 0.81 | 0.84 |
| Стандартна по-хибка відносного ризику (S) | 0.95 | 0.81 | 0.67 | 0.61 | 0.51 |
| Нижня границя 95 % ДІ (CI) | 0.28 | 0.33 | 0.25 | 0.25 | 0.31 |
| Верхня границя 95 % ДІ (CI) | 11.43 | 7.76 | 3.44 | 2.68 | 2.29 |

Отже, при прогнозуванні наслідків ППД, інформативними показниками є ПЛ та ПФР, що треба враховувати при розробці матки ведення жінок із ППД.

## 8.4. Прогнозування результатів вагітності при повторній гестаційній анемії.

Досліджено 187 пацієнток, яких було поділено на дві групи: 1.В – 70 жінок, для яких застосовували загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи у 2015-2017 рр., 2.В – 117 жінок, для яких застосовували удосконалений алгоритм у 2018-2019 рр.

Виділено такі маркери: рівень феритину (ФР), гемоглобіну (ГБ) та трансферину (ТФ).

При залізодефіцитній анемії по вираженості зниження рівня гемоглобіну виділяють ступені важкості анемії: легка - 90-109 г/л; середня - 70-89 г/л та важка - менше 70 г/л.

Як свідчать дані табл. 8.16, достовірні відмінності між групами за маркером ГБ мали місце у 31-32 та 33-34 тижнів вагітності (р<0,05), що співпадає з клінічними наслідками у цих жінок.

Зниження ФР виявляється при залізодефіцитній і гемолітичній анемії з внутрішньосудинним гемолізом [26, 197]. При залізодефіцитній і гемолітичній анемії з внутрішньосудинним гемолізом за зниженням рівня ФР виділяють такі ступені тяжкості анемії: легкий – 40-50 мг/л, середній – 15-30 мг/л, важкий – 0-12 мг/л.

*Таблиця 8.16*

Порівняльне оцінювання маркеру ГБ

у прогнозуванні результату ПГА

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Тиждень гестації | Група 1.В  n = 70 | | | Група 2.В  n = 117 | | |
| абс. | %±m | медіана | абс. | %±m | медіана |
| 31-32 | 1 | 1,4±1,4\* | 86 | 0 | - | - |
| 33-34 | 3 | 4,3±2,4\* | 81 | 1 | 0,9±0,9 | 61,0 |
| 35-36 | 3 | 4,3±2,4 | 76 | 2 | 1,7±1,2 | 90,5 |
| 37-38 | 26 | 37,1±5,8 | 90 | 57 | 48,7±4,6 | 94,0 |
| 39-40 | 37 | 52,9±6,0 | 97 | 55 | 47,0±4,6 | 97,0 |
| 41-42 | 0 | - | - | 2 | 1,7±1,2 | 101,5 |

Примітка: достовірність \* р<0,05 відносно групи 2.В

При порівняльному оцінюванні маркеру ФР (табл. 8.17)

*Таблиця 8.17*

Порівняльне оцінювання маркеру ФР

у прогнозуванні результату ПГА

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Тиждень гестації | Група 1.В  n = 70 | | | Група 2.В  n = 117 | | |
| абс. | %±m | медіана | абс. | %±m | медіана |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 31-32 | 1 | 1,4±1,4 | 26 | 0 | - | - |
| 33-34 | 3 | 4,3±2,4\* | 29 | 1 | 0,9±0,9 | 10 |
| 35-36 | 3 | 4,3±2,4\* | 23 | 2 | 1,7±1,2 | 36 |
| 37-38 | 26 | 37,1±5,8 | 35 | 57 | 48,7±4,6 | 43 |
| 39-40 | 37 | 52,9±6,0 | 43 | 55 | 47,0±4,6 | 45 |
| 41-42 | 0 | - | - | 2 | 1,7±1,2 | 49 |

Примітка: достовірність \* р<0,05 відносно групи 2.В

достовірні відмінності між групами встановлено у 33-34 та 35-36 тижнів вагітності (р<0,05), а маркеру ТФ – тільки у 33-34 тижні вагітності (табл. 8.18).

*Таблиця 8.18*

**Порівняльне оцінювання маркеру ТФ**

**у прогнозуванні результату ПГА**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Тиждень гестації | Група 1.В  n = 70 | | | Група 2.В  n = 117 | | |
| абс. | %±m | медіана | абс. | %±m | медіана |
| 31-32 | 1 | 1,4±1,4 | 7,1 | 0 | - | - |
| 33-34 | 3 | 4,3±2,4\* | 6,5 | 1 | 0,9±0,9 | 9,5 |
| 35-36 | 3 | 4,3±2,4\* | 6,7 | 2 | 1,7±1,2 | 6,1 |
| 37-38 | 26 | 37,1±5,8 | 6,2 | 57 | 48,7±4,6 | 5,9 |
| 39-40 | 37 | 52,9±6,0 | 5,9 | 55 | 47,0±4,6 | 5,7 |
| 41-42 | 0 | - | - | 2 | 1,7±1,2 | 5,7 |

Примітка: достовірність \* р<0,05 відносно групи 2.В

Різниця при оцінюванні ризиків (табл. 8.19) була максимальною (0,03) у 33-34 тижнів вагітності, також як і оцінювання шансів - 0,04 (табл. 8.20).

*Таблиця 8.19*

**Оцінювання ризиків при співставленні традиційного та удосконаленого алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів при ПГА**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Розрахункові величини | Тиждень гестації | | | | |
| 31-32 | 33-34 | 35-36 | 37-38 | 39-40 |
| Абсолютний ризик  у 1.В групі (EER) | 0 | 0.01 | 0.02 | 0.49 | 0.47 |
| Абсолютний ризик  у 2.В групі (CER) | 0.01 | 0.04 | 0.04 | 0.37 | 0.53 |
| Відносний ризик (RR) | 0 | 0.20 | 0.40 | 1.31 | 0.90 |
| Стандартна похибка відносного ризику (S) | 0 | 1.15 | 0.90 | 0.18 | 0.15 |
| Нижня границя 95 % ДІ (CI) | 0 | 0.02 | 0.07 | 0.92 | 0.66 |
| Верхня границя 95 % ДІ (CI) | 0 | 1.88 | 2.33 | 1.87 | 1.19 |
| Зниження відносного ризику (RRR) | 1.00 | 0.80 | 0.60 | 0.31 | 0.11 |
| Різність ризиків (RD) | 0.01 | 0.03 | 0.03 | 0.12 | 0.06 |
| Чутливість (Se) | 0 | 0.25 | 0.40 | 0.69 | 0.60 |
| Специфічність (Sp) | 0.37 | 0.37 | 0.37 | 0.42 | 0.35 |

*Таблиця 8.20*

**Оцінювання шансів при співставленні традиційного та удосконаленого алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів при ПГА**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Розрахункові величини | Тиждень гестації | | | | |
| 31-32 | 33-34 | 35-36 | 37-38 | 39-40 |
| Шанс впливу фактору ризику в 1.В групі | 0 | 0.01 | 0.02 | 0.95 | 0.89 |
| Шанс впливу фактору ризику в 2.В групі | 0.01 | 0.05 | 0.05 | 0.59 | 1.12 |
| Відношення шансів (OR) | 0 | 0.19 | 0.39 | 1.61 | 0.79 |
| Стандартна похибка відносного ризику (S) | 0 | 1.17 | 0.93 | 0.31 | 0.30 |
| Нижня границя 95 % ДІ (CI) | 0 | 0.02 | 0.06 | 0.88 | 0.44 |
| Верхня границя 95 % ДІ (CI) | 0 | 1.89 | 2.38 | 2.95 | 1.43 |

Отже, проведене дослідження та переважна більшість розрахункових показників оцінювання ризиків і шансів при співставленні традиційного та удосконаленого алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів при розглянутих повторних гестаційних патологіях доводять його переваги та дозволяють рекомендувати саме ці показники для практичної охорони здоров’я.

Отримані результати викладені у наступних публікаціях:

1. Говсєєв Д.О. Прогнозування прееклампсії у жінок із ендотеліальною дисфункцією // Здоровье женщины.-2019.-№1.-С.78-82.

2. Говсеєв Д.О. Прогнозування повторних ускладнень гестації в жінок із високим перинатальним ризиком // Сучасна педіатрія.-2019.-№.-С.

3. Говсеев Д.О. Сучасні аспекти ранньої діагностики повторних ускладнень гестації *//* Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 37. -Київ-2020.-С.39-47.

4. Говсеєв Д.О. Тактика прогнозування повторних акушерських та перинатальних ускладнень: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» 12 вересня 2019 року, Київ-Одеса-Миколаїв-Херсон // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 36. -Київ-2019.-С.111.

5. Говсеев Д.О. Сучасна тактика прогнозування повторних ускладнень гестації: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» 20 лютого 2020 року, Київ-Дніпро-Кривий Ріг-Запоріжжя // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 37. -Київ-2020.-С.137.

# **РОЗДІЛ 9**

# **АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ**

На сучасному етапі перинатальна смертність та захворюваність є інтергральними показниками стану здоров’я населення, в тому числі і в Україні [61]. Дані вітчизняної та зарубіжної літератури [33, 76, 188, 197] свідчать про необхідність пошуку шляхів зниження показників перинатальної патології, причому як у загальній популяції, так і у групах ризику. Це було обгрунтуванням для аналізу показників перинатальної патології за останні 5 років.

Проведено ретроспективний аналіз перинатальної патології за останні 5 років (2015-19 рр.). Згідно отриманих результатів, звертає на себе увагу спочатку зменшення числа пологів на 360 (з 2015 по 2016 рр.), а потім їх зростання у 2019 році – до 4633 пологів. Разом з тим, відбулося зростання числа мертвонароджених із 5 у 2015 році – до 8 – 2017 і до 14 – у 2019 році. Провідною причиною антенатальних втрат плода була асфіксія – у 38 з 45 випадків (84,4%). Серед інших причин можна відмітити вроджені аномалії розвитку – у 3 з 45 (6,7%) спостереження.

Частота абдомінального розродження коливалась від 26,9% у 2015 році до 24,6% у 2018 році. Практично, кожна третя операція кесаревого розтину (29,4-36,8%) проводилась ургентно. Шляхом абдомінального розродження за 5 років народилось 5786 дітей, з яких мертвими – тільки 5 (0,09%). При цьому, рання неонатальна смертність складала 0,4%. Показники перинатальних втрат за цей період коливались від 8,05‰ у 2015 році до 2,44‰ – у 2019 році. Розродження за допомогою ваккум-екстрактора було використано за 5 років у 516 випадках, випадків перинатальної патології – не було.

У тазовому передлежанні було розроджено за 5 років 1115 жінок, що складало від 3,6% у 2015 році до 6,3% - у 2108 році. Частота кесаревого розтину була від 62,4% у 2015 році до 94,1% - у 2019 році. Більшість операцій були проведені у плановому порядку (від 76,1% до 84,5%). Серед 1169 дітей, які народились у тазовому передлежанні було тільки 2 випадки (0,2%) мертвонародження та 2 випадки (0,2%) ранньої неонатальної смертності внаслідок інфекцій перинатального періоду.

На увагу заслуговують дані про показники перинатальної патології при передчасних пологах, що широко обговорюються у сучасній літературі [84, 103, 200]. Так, загальна кількість передчасних пологів складала за 5 років 1535, а частота по рокам коливалась від 5,8% у 2015 році до 8,2% - у 2019 році. При цьому, було проведено 979 операцій кесаревого розтину: від 57,6% - у 2015 році до 69,9% - у 2018 році. По ваговим категоріям спостерігали наступну картину: з вагою до 500 г народилось 2 дитини; від 500 до 999 г – 29 дітей; від 1000 до 1499 г - 91 дитина; від 1500 до 1999 г - 233 дитини; від 2000 до 2500 г - 601 дитина та більше 2500 г - 981 дитина.

Отримані дані свідчать, що серед усіх 21908 народжених, недоношених дітей було 1916 (8,7%). Рання неонатальна смертність коливалась від 2,46‰ у 2015 році до 0,84‰ у 2019 році. Провідними причинами були асфіксія у пологах – 9 випадків; вроджені аномалії – 6 випадків; інфекції перинатального періоду – 5 випадків; крововиливи у бічні шлуночки мозку – 5 випадків. Усі інші причини мали місце у поодиноких випадках. Загальний показник перинатальної смертності коливався від 2,93‰ у 2016 році до 3,79‰ у 2019 році.

Отже, проведений аналіз перинатальної патології за останні 5 років свідчить про наявні резерви зниження перинатальної смертності та захворюваності, що і є основною метою нашого наукового дослідження.

Згідно отриманих результатів загальна частота повторної гестаційної патології за 5 років складає 45,5% (304 із 668 випадків), в структурі якої переважає ПГА – 62,9% у порівнянні із ППЕ – 20,7% та ППД – 16,4%. Рівень ППЕ складає 53,4% (63 із 118); ППД – 35,2% (50 з 142) та ПГА – 46,8% (191 з 408).

Після проведеного ретроспективного аналізу, проаналізовано особливості акушерської та перинатальної патології у жінок, які отримували загальноприйняті діагностичні та лікувально-профілактичні заходи протягом 2015-2017 років.

Отримані дані свідчать, що по рокам досліджень частота загрози переривання вагітності коливалась від 32,3% до 36,1%, а середній показник був 34,6%. У ІІ триместрі вагітності звертає на себе увагу значна частота загрози переривання вагітності (31,8% - 33,3%), в середньому – 32,5%. Рівень ранніх передчасних пологів коливався у межах 3%, в середньому – 3,2%. По рокам досліджень – 2015-2017 суттєвих відмінностей не встановлено.

Серед провідних особливостей клінічного перебігу пологів встановлено високий рівень передчасного розриву плодових оболонок – від 22,7% до 24,4%, в середньому 23,3%. Це було однією з причин значної частоти різних варіантів аномалій пологової діяльності – від 15,9% до 17,5%, в середньому – 16,8%. Показники дистоції шийки матки та травматизму пологів шляхів знаходились у межах 9,8% - 11,5% та 25,7% - 28,3%.

Серед основних особливостей оперативних втручань звертає на себе увагу висока частота кесаревих розтинів – 54,7% - 57,3%, в середньому – 56,8% та використання вакуум-екстракцій – 9,2% - 11,5%, в середньому 10,4%. По рокам досліджень суттєвих відмінностей між показниками не встановлено.

Було проаналізовано основні варіанти перинатальної патології, що широко обговорюється у сучасній літературі [20, 213]. Так, частіше за інших виникали: респіраторний дистрес-синдром та ознаки затримки росту плода – від 15,1% до 17,4%, в середньому 15,9%; реалізацію внутрішньоутробного інфікування та антенатальні його ознаки – від 12,0% до 13,8%, в середньому – 12,7%, а також гіпербілірубінемію – від 9,1% до 10,7%, в середньому – 9,5%. По рокам досліджень суттєвих відмінностей не встановлено.

Отже, результати проведених досліджень свідчать про необхідність удосконалення діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із повторною гестаційною патологією, що є метою нашого наукового дослідження.

Для вирішення поставленої мети, було розроблено та впроваджено удосконалений алгоритм лікувально-профілактичних заходів для зниження перинатальної патології у жінок із ППЕ, який використаний у 2.А групі (31 жінка) у порівнянні із загально-прийнятими заходами – 1.А група (32 жінки).

Серед основних особливостей клінічної характеристики жінок встановлено, що їх середній вік у контрольній групі складав 24,6±2,4 років; 1.А групи – 29,3±2,8 та 2.А – 30,2±2,6 років, що було достовірно більше (р<0,05).

За даними сучасної літератури [61, 308] важливе значення має репродуктивний анамнез. Було встановлено переважання 1 пологів в анамнезі (1.А група - 65,6±2,3% та 2.А - 64,5±2,8%) у порівнянні із 2 пологами (34,4±2,1% та 35,5±2,3%). У половині випадків жінки основних груп мали в анамнезі 1-2 артифіційних аборти (53,1±1,9% та 51,6±2,2%), а у кожному третьому випадку – 3-5 артифіційних абортів (28,1±2,2% та 32,3±2,4%). Крім того, обстежені жінки також відмічали мимовільні аборти: 1 – у 15,6±1,1% та у 12,9±1,6% випадках та 2 – відповідно у 3,1±0,3% та 3,2±0,3%. Порушення репродуктивної функції мали місце у кожному п’ятому випадку (21,9±2,1% та 19,4±1,2%). Достовірних відмінностей між основними групами не встановлено (p>0,05). Показники жінок контрольної групи відповідали критеріям включення, при чому у поодиноких випадках мали місце 1-2 артифіційних аборти (6,7±0,7%); 1 мимовільне переривання вагітності (3,3±0,3%) та безпліддя в анамнезі (6,7±0,7%).

Серед особливостей клінічної характеристики пацієнток була проведена оцінка частоти генітальної патології. Так, у жінок контрольної групи частіше мали місце порушення мікробіоценозу статевих шляхів (16,7±1,1%), хронічні запальні процеси (10,0±1,0%) та у поодиноких випадках – патологія шийки матки (6,7±0,3%) та порушення менструальної функції (3,3±0,3%). У порівнянні з цим, у жінок основних груп у кожному третьому випадку були констатовані достовірно частіше (р<0,05 та р<0,01) порушення мікробіоценозу статевих шляхів (33,3±0,3% та 29,0±2,2%); хронічні запальні процеси (21,9±2,1% та 19,4±1,2%); патологічні зміни шийки матки (15,6±1,3% та19,4±1,2%) та порушення менструальної функції (9,4±0,6% та 12,9±1,1%). Крім того, у кожному десятому випадку мала місце дифузна мастопатія (12,5±1,2% та 9,7±0,6%), а у поодиноких випадках – гіперпластичні процеси ендометрія - 6,3±0,3% та 3,3±0,3%.

Тобто, отримані дані свідчать про наявність обтяженого репродуктивного та гінекологічного анамнезу у жінок із ППЕ в анамнезі, що враховано при розробці алгоритму лікувально-профілактичних заходів.

Згідно наукових робіт вітчизняних та закордонних авторів [66, 119, 221] екстрагенітальна патологія – є суттевим фактором ризику ПЕ. Отримані результати оцінки соматичної захворюваності свідчать, що серед жінок контрольної групи зустрічалось по одному випадку серцево-судинних захворювань (3,3±0,3%); гепато-біліарної патології (3,3±0,3%) та супутнього ожиріння (3,3±0,3%). У жінок основних груп достовірно частіше (р>0,05) мала місце гепато-біліарна патологія (12,5±1,1% та 9,7±0,6%); серцево-судинні захворювання (9,4±0,6% та 12,9±1,2%) та супутнє ожиріння (9,4±0,6% та 9,7±0,6%). Тільки у жінок основних груп були супутні захворювання сечовивідної системи (6,3±0,3% та 9,7±0,6%) та патологія дихальної системи (6,3±0,3% та 3,2±0,3%). Отримані дані свідчать, що розвиток ППЕ відбувається у жінок із незначним рівнем супутньої екстрагенітальної патології, що дозволяє, практично, виключити її із факторів ризику ППЕ.

Клінічний перебіг вагітності у жінок із ПЕ є предметом чисельних наукових досліджень [17, 245]. При розгляді перебігу передньої гестації встановлено, що ПЕ легкого ступеня мала місце, приблизно, у половині випадків (46,9±2,2% та 51,6±2,3%); середнього ступеня – у кожному третьому випадку - 34,4±3,1% та 32,3±2,1%; важкого ступеня – у 18,7±1,6% та 16,1±1,6%. Серед супутніх варіантів ускладнень вагітності слід вказати на суттєвий рівень загрози переривання вагітності - 34,4±3,1% та 32,3±3,1%; ГА - 21,8±2,1% та 25,8±2,1%; передчасних пологів - 18,7±1,2% та 22,6±2,2%; ПД - 15,6±1,2% та 12,9±1,1% та ЗРП - 9,4±0,6% та 6,5±0,3%. Як наслідок, такої високої частоти акушерської патології був і сумарний рівень перинатальної патології - 28,1±2,6% та 32,3±3,1%, що співпадає з даними сучасної літератури щодо негативного впливу ПЕ на перинатальні наслідки [152, 231].

Отже, як свідчать результати проведеної клінічної характеристики, групи жінок були підібрані відповідно до принципів рандомізації з врахуванням критеріїв включення та виключення.

Після клінічної характеристики жінок проведено оцінку впливу удосконаленого алгоритму на перебіг вагітності, пологів та перинатальні наслідки у жінок із ППЕ.

Так, при оцінці клінічного перебігу І триместру вагітності встановлено, що завдяки використанню удосконаленого алгоритму мало місце зниження частота загрози переривання вагітності (з 34,4±3,2% до 19,4±1,6%; р<0,05); порушень мікробіоценозу статевих шляхів (з 31,3±3,1% до 16,1±1,2%; р<0,05) та погіршення соматичної патології (з 12,5±1,2% до 6,5±0,3%; р<0,05). У порівнянні з цим, рівень ранньої прееклампсії та респіраторної вірусної інфекції був без достовірних відмінностей між групами (р>0,05). Було відмічено один випадок (3,1±0,3%) мимовільного переривання вагітності тільки при використанні загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів: завмерла вагітність у 8 тижнів у жінки із гіпертонічною хворобою та важким ступенем прееклампсії при попередній вагітності. У подальшому, група 1.А складала вже 30 жінок.

У подальшому, у ІІ триместрі вагітності, у першу чергу треба відмітити достовірне зниження усіх клініко-лабораторних ознак прееклампсії: набряки (з 51,6±3,2% до 25,8±2,2%; р<0,05); гіпертензія (з 35,5±2,4% до 19,4±1,6%; р<0,05) та протеїнурія (з 22,6±2,1% до 9,7±0,8%; р<0,05). Крім того, у групі 2.А мало місце достовірне зниження рівня загрози переривання вагітності (з 32,3±3,1% до 16,1±1,2%; р<0,05); порушень мікробіоценозу статевих шляхів (з 22,6±2,1% до 9,7±0,8%; р<0,05); погіршення соматичної патології (з 9,7±0,8% до 3,2±0,3%; р<0,05) та респіраторної вірусної інфекції (з 12,9±1,1% до 6,5±0,3%; р<0,05). У жінок контрольної групи у поодиноких випадках спостерігались загроза переривання вагітності (10,1±1,0%); порушення мікробіоценозу статевих шляхів (6,7±0,3%); набряки (3,3±0,3%) та респіраторна вірусна інфекція (3,3±0,3%). Випадків самовільного переривання вагітності з 14 до 22 тижнів не спостерігали. Однак, у групі 1.А у терміні 26 тижнів вагітності відбулися передчасні пологи на фоні прееклампсії середнього ступеня важкості (при попередній вагітності були також передчасні пологи у 28 тижнів на фоні прееклампсії важкого ступеня) хлопчиком вагою 1650 г.

Відмінності між групами жінок, які отримували різні варіанти лікувально-профілактичних заходів, мали місце у ІІІ триместрі вагітності, на перебіг якого звертають увагу багато авторів [4, 33, 245, 251]. Так, у групі 2.А спостерігали достовірне зниження частоти основних клініко-лабораторних проявів прееклампсії: набряки (з 93,3±6,1% до 51,6±3,2%; р<0,05); гіпертензія (з 73,3±3,1% до 32,3±2,3%; р<0,05) та протеїнурія (з 60,0±3,0% до 25,8±2,2%; р<0,05). Крім того, мало місце достовірне зменшення загрози переривання вагітності (з 33,3±3,3% до 16,1±1,2%; р<0,05); порушень мікробіоценозу статевих шляхів (з 23,3±2,3% до 9,7±0,6%; р<0,05) та погіршення соматичної патології (з 13,3±1,3% до 6,5±0,3%; р<0,05). При використанні загально-прийнятих лікувально-профілактичних заходів відбулося 8 випадків (26,7±2,3%) передчасних пологів на фоні ППЕ середнього та важкого ступеня, а при використанні удосконаленого алгоритму – тільки 3 випадки (9,7±0,8%; р<0,05).

У зв'язку із вищевикладеним представляє інтерес структура ступеня тяжкості ППЕ, на що є поодинокі публікації у літературі останніх років [103]. При порівняльній оцінці встановлено, що у групі 2.А частіше мав місце легкий ступінь (67,7% у порівнянні із 41,9%), а у групі 1.А – середній (45,2% проти 29,0%) та важкий (12,9% у порівнянні із 3,3%). Отримані дані наочно підтверджують ефективність удосконаленого алгоритму лікувально-профілактичних заходів у жінок із ППЕ.

Значний інтерес представляють результати клінічної оцінки перебігу пологів [12, 188]. Так, у групі 2.А мало місце достовірне зниження рівня передчасного розриву плодових оболонок (з 23,3±2,3% до 9,7±0,6%; р<0,05); аномалій пологової діяльності (з 16,7±1,2% до 9,7±0,6%; р<0,05); травм пологових шляхів (з 26,7±2,2% до 12,9±1,2%; р<0,05) та дистоції шийки матки (з 10,0±1,0% до 3,2±0,3%; р<0,05).

Аналогічна закономірність спостерігалась і при оцінці частоти оперативних втручань та маніпуляцій, яка залежить від клінічного перебігу гестації у жінок із ПЕ [17, 221]. Вагомою перевагою удосконаленого алгоритму є суттєве зниження рівня кесаревого розтину (з 56,7±2,3% до 25,8±2,1%; р<0,05), що підтверджує ефективність удосконаленого алгоритму. Крім того, слід відмітити, достовірне зниження частоти пологовикликань (з 16,7±1,2% до 6,5±0,3%; р<0,05); пологостимуляцій (з 20,0±2,0% до 9,7±0,6%; р<0,05) та вакуум-екстракцій (з 10,0±1,0% до 3,2±0,3%; р<0,05).

Відповідно до мети наукового дослідження, проведена оцінка стану новонароджених. Отримані результати свідчать, що при використанні загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів був достовірно нижче показник стану новонароджених по Апгар на 1 (6,7±0,2% проти 7,2±0,2%; р<0,05) та на 5 хвилині (з 7,1±0,2% у порівнянні із 7,6±0,2%; р<0,05). Серед новонароджених 1.А групи частіше були діагностовані ознаки внутрішньоутробного інфікування (12,9±1,1% проти 6,5±0,4%; р<0,05) та затримки росту плода (16,1±1,1% у порівнянні із 6,5±0,4%; р<0,05).

У постнатальному періоді при використанні удосконаленого алгоритму спостерігали достовірне зниження частоти постгіпоксичної енцефалопатії (з 16,1±1,1% до 6,5±0,4%; р<0,05); реалізація внутрішньоутробного інфікування (з 12,9±1,1% до 6,5±0,4%; р<0,05); гіпербілірубінемії (з 9,7±0,6% до 3,2±0,3%; р<0,05) та респіраторного дистрес-синдрому (з 16,1±1,1% до 9,7±0,6%; р<0,05). Перинатальні втрати мали місце тільки при використанні загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів – один випадок (33,3%о) – інтранатальна загибель плода внаслідок передчасного відшарування нормально розташованої плаценти у жінки із важким ступенем прееклампсії, також вдалось знизити частоту перинатальної патології із 33,3±3,3% до 16,1±1,1% (р<0,05) – у 2,1 рази.

Серед широкого спектру сучасних показників гемостазу у жінок із ППЕ зупинилися на найбільш інформативних [34, 131].

При оцінці вищеперерахованих показників гемостазу у жінок із ПЕ в анамнезі, у І триместрі встановлено, що при використанні загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів у групі 2.А має місце достовірне підвищення СТ (до 10,5±1,1 с; р<0,05); СFT (до 2,7±0,2 с; р<0,05) при одночасному зниженні α (до 46,9±2,6 °; р<0,05) та LI 30 (до 61,5±6,3 %; р<0,05). Показник MCF/MA був без достовірних відмінностей (р>0,05). У ІІ триместрі вагітності спостерігалась аналогічна ситуація відносно показників гемостазу. У ІІІ триместрі вагітності додатково до вищеописаних змін спостерігали достовірне зниження MCF/MA (до 52,7±4,9 мм; р<0,05).

Отримані результати свідчать про наявність виражених порушень гемостазу у жінок із ППЕ при використанні загально-прийнятих лікувально-профілактичних заходів. Впровадження удосконаленого алгоритму дозволяє попередити суттєві зміни гемостазу, що позитивно відображається на перинатальних наслідках розродження.

Крім вищеперерахованих показників системного гемостазу проведено оцінку основних параметрів функціонального стану фетоплацентарного комплексу [22, 115, 192].

Так, у 20 тижнів вагітності у жінок 1.А групи мало місце достовірне підвищення СДВ у АП (до 5,8±0,3; р<0,05) на фоні відсутності достовірних змін інших показників у АП та усіх параметрів у МА (р>0,05). На наступному етапі у 28 тижнів вагітності встановлено підсилення кровотоку у АП – СДВ - до 5,1±0,5 (р<0,05) та ІР - до 1,1±0,1 (р<0,05), а також і у МА – СДВ - до 3,4±0,3 (р<0,05) та ІР – до 1,2±0,1 (р<0,05). Аналогічна закономірність спостерігалась і у 36 тижнів вагітності.

У сучасній літературі велика увагу приділяється оцінці гормональних показників під час вагітності [76, 131]. У 10-12 тижнів вагітності у жінок із ППЕ не спостерігали достовірних відмінностей з боку показників ендокринологічного статусу (р>0,05). У порівнянні з цим, вже у 21-22 тижня вагітності при використанні загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів мало місце достовірне зниження вмісту ПЛ (до 2,1±0,2 нг/л; р<0,05) та ПФР (до 62,1±6,3 пг/мл; р<0,05) при одночасному підвищенні рівня АФП (до 68,1±3,3 МО/мл; р<0,05).У 27-28 тижнів вагітності спостерігалась аналогічна закономірність, за винятком вираженого зниження вмісту ПФР (до 58,7±5,4 пг/мл; р<0,01). На заключному етапі – 37-38 тижнів вагітності було отримано такі ж показники, як і у 27-28 тижнів вагітності.

Тобто, при оцінці функціонального стану фетоплацентарного комплексу у жінок із ППЕ, які отримували різні алгоритми лікувально-профілактичних заходів, можна констатувати наявність ознак ПД у жінок групи 1.А., що можна пов’язати із ППЕ.

Враховуючи можливість поєднання ППЕ із ГА [67, 120, 231], було визначено основні показники гематологічного статусу.

Як свідчать отримані результати у І та у ІІ триместрах вагітності достовірні зміни між групами були відсутні (р>0,05). У ІІІ триместрі вагітності при використанні загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів у групі 1.А мало місце достовірне зниження вмісту Hb (до 99,2±8,4 г/л; р<0,05); феритину (до 50,4±4,4 мг/л; р<0,05) та Fe (до 13,2±1,4 мкмоль; р<0,05) при одночасному збільшенні рівня трансферину (до 6,2±0,5 г/л; р<0,05). Отримані дані підтверджують наявність ГА легкого ступеня у жінок із ППЕ.

Отже, результати проведених досліджень підтверджують клінічну ефективність удосконаленого алгоритму лікувально-профілактичних заходів у жінок із ППЕ – зниження перинатальної патології у 2,61 разу та попередження перинатальних втрат. Отримані результати додаткових методів дослідження дозволяють констатувати позитивний вплив удосконаленого алгоритму на стан системного гемостазу, функціонального стан фетоплацентарного комплексу та гематологічний статус жінок із ППЕ.

На наступному етапі нашої наукової роботи представлені клініко-лабораторні та інструментальні дані у 50 жінок із ППД, які були розподілені на дві групи: 1.Б – 27 жінок, які отримували загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи та 2.Б – 23 жінки, у яких був використано удосконалений алгоритм.

Згідно даних сучасної літератури [143, 308] важливе значення має перебіг попередньої гестації. Крім 100% ПД, достатньо часто мала місце ЗРП (62,9±6,6% та 60,9±6,0%), а також загроза переривання вагітності - 33,3±3,3% та 34,8±3,4%. Серед інших варіантів ускладнень вагітності слід вказати на наявність ГА (22,2±2,2% та 21,7±2,1%; ПЕ (18,5±1,7% та 17,4±1,7%) та передчасних пологів (18,5±1,6% та 17,4±1,8%). Сумарна частота перинатальної патології складала 29,6±2,6% та 30,4±3,0%.

Визначено терміни розвитку ПД при попередній вагітності. Так, частіше за все дане ускладнення розвивалось після 33 тижнів вагітності (44,5±4,4% та 43,5±4,3%); дещо рідше – у 29-32 тиж. - 37,0±3,7% та 39,1±3,9%; а до 28 тижнів - 18,5±1,8% та 17,4±1,7%.

При оцінці структури порушень матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровотоку при попередній вагітності встановлено, що більше, як у половині випадків (51,9±5,2% та 52,2±5,1%) мали місце порушення І ст., у кожному третьому (33,3±3,3% та 34,8±3,4%) – ІІ ст. і у 14,8±1,5% та у 13,0±1,3% - відповідно ІІІ ст. порушень кровотоку.

Отже, результати проведеної клінічної характеристики вказують на наявність обтяженого репродуктивного анамнезу у жінок із ППД, переважний розвиток даного ускладнення після 30 тижнів, високий рівень сумарної перинатальної патології, а також відсутність достовірних відмінностей між групами за основними клінічними параметрами.

Профілактика ПД є предметом чисельних наукових досліджень на сучасному етапі [76, 154, 200].

При оцінці клінічного перебігу І триместру вагітності у вагітниз із ПД в анамнезі встановлено, що завдяки використанню удосконаленого алгоритму, вдалось знизити частоту таких ускладнень, як загроза переривання (з 33,3±3,3% до 17,4±1,7%; р<0,05); порушень мікробіоценозу статевих шляхів (з 29,6±2,7% до 13,0±1,3%; р<0,05). При цьому, рівень таких ускладнень, як ранній токсикоз, погіршення соматичної патології і респіраторна вірусна інфекція були без достовірних відмінностей (р>0,05). Мимовільне переривання вагітності мало місце тільки при використанні загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів - 3,7±0,3%. Група 1.Б к ІІ триместру складала вже 26 жінок.

У подальшому, у ІІ триместрі вагітності достовірні розбіжності між групами носили більше суттєвий характер. Завдяки використанню удосконаленого алгоритму було відмічено зниження частоти загрози переривання вагітності (з 30,8±3,0% до 17,4±1,5%; р<0,05); порушень мікробіоценозу статевих шляхів (з 23,0±2,3% до 8,7±0,7%; р<0,05); респіраторної вірусної інфекції (з 11,5±1,0% до 8,7±0,7%; р<0,05) та погіршення соматичної патології (з 11,5±1,1% до 4,4±0,4%; р<0,05). Тільки у жінок групи 1.Б мав місце один випадок ( 3,8±0,4%) ранніх передчасних пологів (24-25 тижнів) – передчасний розрив плодових оболонок у жінки із клініко-лабораторними та інструментальними ознаками інтраамніального інфікування, ЗРП та маловоддя, при цьому вага при народжені склала 400 г, а стна був визначений як важкий. Група 1.Б складала к ІІІ триместру вже 25 жінок.

При оцінці клінічного перебігу ІІІ триместру вагітності встановлено, що при використанні удосконаленого алгоритму у 2.Б групі мало місце достовірне зниження, відносно групи 1.Б, частоти ЗРП (з 40,0±4,0% до 17,4±1,5%; р<0,05); загрози переривання (з 32,0±3,2% до 17,4±1,5%; р<0,05); передчасних пологів (з 24,0±2,4% до 8,7±0,7%; р<0,05); порушень мікробіоценозу статевих шляхів (з 24,0±8,7% до 8,7±0,7%; р<0,05) та погіршення соматичної патології (з 12,0±1,2% до 8,7±0,7%; р<0,05). Так, якщо при використанні загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів у половині випадків (54,0±5,4%) дане ускладнення починалось до 28 тиж., а у кожному третьому (30,0±3,0%) – у 29-32 тиж., то при використанні удосконаленого алгоритму у більшості випадків ППД розвивалась після 33 тиж. гестаціїї (73,9±3,8%). Отримані дані підтверджують клінічну ефективність удосконаленого алгоритму у жінок із ППД.

Було вивчено структура порушень матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровотоку у жінок із ППД, які отримували різні лікувально-профілактичні методики. Так, при використанні удосконаленого алгоритму вдалось підвищити частоту порушень І ст. (з 52,0±5,2% до 69,6±6,9%) за рахунок зниження рівня ІІ ст. (з 33,3±3,3% до 26,1±2,6%) та ІІІ ст. (з 14,7±1,5% до 4,3±0,4%).

Клінічний перебіг пологів у жінок із ПД є предметом чисельних наукових досліджень [187, 213]. При цьому, можна констатувати, що у жінок групи 2.Б відбувалось достовірно зниження провідних ускладнень: передчасного розриву плодових оболонок (з 23,1±2,3% до 8,7±0,7%; р<0,05); дистресу плода (з 23,1±2,3% до 8,7±0,7%; р<0,05); аномалій пологової діяльності (з 15,4±1,5% до 8,7±0,7%; р<0,05) та травм пологових шляхів (з 15,4±1,5% до 8,7±0,7%; р<0,05).

Як наслідок такої суттєвої різниці у частоті ускладнень вагітності, спостерігали зменшення рівня абдомінального розродження (з 53,8±5,2% до 26,1±2,5%; р<0,05); пологовикликань (з 15,4±1,5% до 6,5±0,3%; р<0,05); пологостимуляцій (з 11,5±1,1% до 8,7±0,7%; р<0,05); вакуум-екстракцій (з 7,7±0,7% до 4,4±0,4%; р<0,05) і ушивань травм статевих шляхів (з 15,4±1,5% до 8,7±0,7%; р<0,05), що підтверджує ефективність удосконаленого алгоритму.

Аналогічна закономірність спостерігалась і при оцінці стану новонароджених, що є найбільш інформативним показником для жінок із ПД [121, 308]. Так, у жінок групи 1.Б показник стану по Апгар був достовірно нижче, як на 1 (6,6±0,1% та 7,1±0,2%; р<0,05), так і на 5 хвилині (7,0±0,2% та 7,5±0,2%; р<0,05). Разом з тим, частота ознак внутрішньоутробного інфікування (15,4±1,5% та 8,7±0,5%; р<0,05) та затримки росту плода (38,5±3,8% та 17,4±1,5%; р<0,05) була достовірно меншою у жінок, які отримували удосконалений алгоритм лікувально-профілактичних заходів.

У постнатальному періоді при використанні удосконаленого алгоритму відбувалось достовірне зниження частоти респіраторного дистрес-синдрому (з 19,2±1,9% до 8,7±0,5%; р<0,05); постгіпоксичної енцефалопатії (з 15,4±1,3% до 8,7±0,5%; р<0,05); реалізації внутрішньоутробного інфікування (з 15,4±1,3% до 8,7±0,5%; р<0,05) та гіпербілірубінемії (з 11,5±1,1% до 4,4±0,4%; р<0,05). Перинатальні втрати спостерігали тільки у 1.Б групі – постанатальна загибель плода вагою 400 г після ранніх передчасних пологів (24-25 тижнів) – передчасний розрив плодових оболонок у жінки із клініко-лабораторними та інструментальними ознаками інтраамніального інфікування, ЗРП та маловоддя, що складало 38,0‰, також вдалося знизити частоту перинатальної патології із 30,7±3,1% у групі 1.Б до 13,1±1,3%.

Отже, як свідчать результати даної частини нашої наукової роботи, жінки із ППД складають групу високого ризику щодо розвитку невиношування вагітності, перинатальних втрат та постнатальної захворюваності. Використання загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів не дозволяє суттєво знизити частоту перинатальної патології. У порівнянні із цим, удосконалений алгоритм сприяє зменшенню сумарної перинатальної патології у 2,3 рази, а також попередити мимовільне переривання вагітності та перинатальні втрати.

Згідно сучасних рекомендацій [24, 131] у жінок із ППД вивчали найбільш інформативні показники.

Згідно отриманих результатів у 20 тижнів вагітності тільки при використанні загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів мало місце достовірне підвищення СДВ у АП (до 6,7±0,4 ум.од..; р<0,05). Усі інші показники були без достовірних розбіжностей у контрольній та основних групах (р>0,05).

На наступному етапі досліджень у 28 тижнів спостерігали зовсім іншу картину – підсилення кровотоку у АП – СДВ до 5,7±0,6 ум.од. (р<0,05); ІР до 1,5±0,2 ум.од. ( р<0,05) та у МА – СДВ до 3,7±0,4 ум.од. (р<0,05) та ІР – до 1,7±0,2 ум.од. (р<0,05). Ці дані підтверджують початок розвитку ППД при використанні загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів. Аналогічна закономірність збереглась і у 36 тиж. вагітності.

При оцінці ендокринологічного статусу у 10-12 тижнів вагітності констатована відсутність достовірних змін між контрольною та основними групами (р>0,05).

На наступному етапі досліджень – у 21-22 тижня вагітності мало місце достовірне зниження вмісту ПЛ (до 2,0±0,2 нг/л; р<0,05) та ПФР (до 60,9±6,2 пг/мл; р<0,05) при одночасному достовірному підвищенні рівня АФП (до 78,2±6,2 МО/мл; р<0,05) при використанні загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів, достовірних змін контрольною та 2.Б групами не спостерігали (р>0,05), що вказує на профілактичний напрямок удосконаленого алгоритму.

Надалі, у 27-28 тижнів вагітності, встановлені особливості мали виражений характер, особливо у вигляді суттєвого підвищення АФП (до 64,5±6,3 МО/мл; р<0,01) та зниженні ПФР (до 55,9±5,5 пг/мл; р<0,05). На заключному етапі ендокринологічних досліджень у 37-38 тижнів вагітності у групі 1.Б мало місце виражене зниження вмісту ПЛ (до 3,2±0,3 нг/л; р<0,05) у порівнянні із попередніми даними. Отримані результати наочно підтверджують наявність гормонального дисбалансу у жінок із ППД, що, враховано при розробці удосконаленого алгоритму лікувально-профілактичних заходів.

У І та ІІ триместрах вагітності не встановлено достовірних розбіжностей з боку основних показників гематологічного статусу між контрольною та основними групами (р>0,05). У ІІІ триместрі тільки при використанні загально-прийнятих лікувально-профілактичних заходів мало місце достовірне зниження вмісту Hb (до 106,7±8,5 г/л; р<0,05), що відповідало гестаційній анемії легкого ступеня.

При оцінці показників гемостазу у І та ІІ триместрах вагітності не спостерігали достовірних відмінностей між контрольною та основними групами (р>0,05). Перед розродженням у 37-38 тижнів вагітності у жінок групи 1.Б спостерігали достовірне підвищення рівня СТ min (до 12,8±1,2 с; р<0,05) при одночасному зниженні вмісту α (до 44,9±4,1 °; р<0,05) та LI 30 (до 28,9±2,7 %; р<0,05). Отримані дані вказують на початку розвитку гіперкоагуляції у жінок із ППД при використанні загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів.

Отже, результати проведених досліджень вказують на високий перинатальний ризик у жінок із ППД, що потребує використання удосконаленого алгоритму лікувально-профілактичних заходів. Отримані результати підтверджують їх ефективність та дозволяють рекомендувати у практичну охорону здоров'я.

На наступному етапі наших досліджень встановлено, що середній вік жінок із ПГА складав у 1.В групі - 31,1±3,1 року, а у 2.В - 30,8±3,0 (р>0,05).

При оцінці репродуктивного анамнезу установлено, що у більшості випадків (1.В група - 66,2±3,2% та 2.В - 64,9±4,3%) мали місце 2 пологів, а у інших випадках – 1 пологи в анамнезі (33,8±3,4% та 35,1±3,5%), у половині випадків (52,1±2,9% та 51,8±3,2%) були 1-2 артифіційних абортів анамнезі, а у кожному третьому випадку – 3-5 (29,6±2,9% та 30,8±3,1%). Невиношування в анамнезі у вигляді 1 мимовільного аборту зустрічалось у 1.В групі у 15,5±1,5% випадках, а у 2.В – у 12,8±1,2%. Звичайне невиношування мало місце ріже – у 4,2±0,4% та у 4,3±3,2%. Рівень порушень репродуктивної функції був достатньо високим (22,5±2,5% та 17,1±1,7%).

Результати оцінки генітальної патології у обстежених жінок вказують, що частіше зустрічались порушення мікробіоценозу статевих шляхів (33,8±3,4% та 30,8±3,1%) та хронічні запальні процеси (22,5±2,3% та 17,1±1,6%). Серед інших варіантів звертає на себе увагу рівень патологічних змін шийки матки (15,5±1,5% та 17,1±1,7%); дифузної мастопатії (11,3±1,2% та 12,8±1,3%); порушень менструальної функції (7,0±0,6% та 12,8±1,2%) та гіперпластичних процесів матки (7,0±0,7% та 4,3±0,3%). Тобто, отримані результати свідчать про наявність обтяженого репродуктивного та гінекологічного анамнезу у жінок із ПГА, що враховано при розробці алгоритму лікувально-профілактичних заходів.

Для жінок із ГА суттєве значення має супутня екстрагенітальна патологія [119, 197]. Встановлено, що у кожному десятому випадку мали місце серцево-судинні захворювання (11,3±1,2% та 12,8±1,2%) та патологія гепато-біліарної системи (11,3±1,2% та 8,5±0,8%). Дещо рідше зустрічались супутнє ожиріння (7,0±0,6% та 8,5±0,8%); захворювання сечовивідної системи (7,0±0,6% та 8,5±0,8%) та патологія дихальної системи (7,0±0,6% та 4,3±0,3%). Проведений аналіз вказує на низький рівень соматичної патології у жінок із ПГА.

Проведено аналіз перебігу попередньої вагітності, що за даними літератури [120, 233] має суттєве значення. Так, у кожному третьому випадку можна констатувати наявність загрози переривання вагітності (33,8±3,4% та 35,0±3,5%) та ПЕ (29,6±2,9% та 30,8±3,0%). У кожному п’ятому спостереженні мали місце ПД (22,5±2,3% та 21,4±2,2%) із ЗРП (18,3±1,8% та 17,1±1,6%) та передчасні пологи (18,3±1,7% та 17,1±1,7%). Сумарна частота перинатальної патології при попередній гестації була достатньо високою (29,5±2,5% та 29,9±2,9%).

Окремим питанням вивчено терміни розвитку та ступень тяжкості ГА при попередній вагітності. Так, частіше всього ГА розвивалась до 28 тижнів (39,4±3,7% та 40,2±4,0%), а у інших випадках – у 29-32 тижня (29,6±2,9% та 29,9±3,0%) та після 33 тижнів (31,0±3,1% та 29,9±2,9%).

Серед різних ступенів тяжкості ГА, у половині випадків спостерігався легкий ступінь (49,3±4,7% та 50,4±5,0%), у кожному третьому випадку – середній ступень тяжкості (31,0±3,1% та 29,9±2,9%), а у кожному п’ятому – тяжкий ступінь (19,7±1,9% та 19,7±1,9%).

Отже, результати проведеної клінічної характеристики жінок вказують на наявність обтяженого репродуктивного та гінекологічного анамнезу, а також ускладнений перебіг попередньої гестації, крім ГА, з високим рівнем сумарної перинатальної патології. Усі особливості проведеної клінічної характеристики жінок враховані при розробці алгоритму лікувально-профілактичних заходів.

Клінічний перебіг вагітності і пологів у жінок із ГА широко відображені у сучасній літературі [266], але питання ПГА, практично, не піднімалися раніше. При оцінці клінічного перебігу І триместру вагітності можна констатувати, що вдалось достовірно знизити частоту загрози переривання вагітності (з 32,4±3,2% до 20,4±2,0%; р<0,05) та порушень мікробіоценозу статевих шляхів (з 29,6±2,8% до 12,8±1,2%; р<0,05). Рівень усіх інших ускладнень: ранній токсикоз, погіршення соматичної патології та респіраторна вірусна інфекція були без достовірних відмінностей (р>0,05). Тільки при використанні загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів мали місце 2 випадки мимовільного переривання вагітності (2,8±0,3%).

У ІІ триместрі вагітності вищеописана тенденція повністю збереглася. Так, при використанні удосконаленого алгоритму відбувалось зниження рівня загрози переривання вагітності (з 30,4±3,1% до 17,1±1,6%; р<0,05); порушень мікробіоценозу статевих шляхів (з 21,7±2,2% до 8,5±0,8%; р<0,05); погіршення соматичної патології (з 11,6±1,1% до 4,3±0,3%; р<0,05) та респіраторної вірусної інфекції (з 11,6±1,1% до 8,5±0,8%; р<0,05). Ранні передчасні пологи мали місце тільки при використанні загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів (2,8±0,3%),тобто група 1.В к ІІІ триместру складала вже 67 жінок.

Отримані результати у ІІІ триместрі вагітності свідчать про зниження рівня, практично, усіх ускладнень вагітності: загрози переривання (з 31,3±3,1% до 17,1±1,6%; р<0,05); ПД (з 25,4±2,5% до 17,1±1,6%; р<0,05); передчасних пологів (з 19,4±1,9% до 8,5±0,8%; р<0,05); ПЕ (з 11,6±1,1% до 8,5±0,8%; р<0,05); порушень мікробіоценозу статевих шляхів (з 19,4±1,9% до 8,5±0,8%; р<0,05) та погіршення соматичної патології (з 11,6±1,1% до 8,5±0,8%; р<0,05).

У сучасній літературі ряд авторів [119, 315] звертають увагу на терміни розвитку ГА. Завдяки використанню удосконаленого алгоритму вдалось знизити частоту виникнення ПГА до 28 тижнів (з 52,1±5,2% до 41,9±4,1%; р<0,05) та у 29-32 тижня (з 39,4±3,9% до 28,2±2,8%; р<0,05) при одночасному збільшенні рівня ПГА після 33 тижнів (з 8,5±0,8% до 29,9±2,9%; р<0,05).

Крім того, отримані дані свідчать про суттєве збільшення частоти ПГА легкого ступеня (з 28,4±2,8% до 51,3±5,1%; р<0,05) на фоні зниження рівня середнього (з 56,3±5,6% до 41,9±4,2%; р<0,05) та важкого ступеня (з 15,3±1,5% до 6,8±0,6%; р<0,05), що свідчить про ефективність удосконаленого алгоритму.

На особливу увагу заслуговує клінічний перебіг пологів, що також відмічають деякі автори [68, 327]. У групі 1.В при використанні загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів мало місце достовірно висока частота передчасного розриву плодових оболонок (19,4±1,9% проти 8,5±0,8%; р<0,05); аномалій пологової діяльності ( 17,4±1,7% у порівнянні із 8,5±0,8%; р<0,05); дистресу плода (19,4±1,9% проти 8,5±0,8%; р<0,05) та травм статевих шляхів (з 19,4±1,9% у порівнянні із 8,5±0,8%; р<0,05).

Частота оперативних втручань та маніпуляцій визиває широку дискусію у сучасній літературі [84, 328]. При використанні удосконаленого алгоритму мало місце достовірне зниження кесаревих розтинів (з 28,9±2,9% до 19,7±1,9%; р<0,05); пологовикликань (з 10,1±1,1% до 4,3±0,4%; р<0,05); пологостимуляцій (з 8,7±0,8% до 3,4±0,3%; р<0,05); вакуум-екстракцій (з 7,2±0,6% до 3,4±0,3%; р<0,05); ушивань травм статевих шляхів (з 19,4±1,9% до 8,5±0,8%; р<0,05) та ручного контролю порожнини матки (з 7,2±0,6% до 3,4±0,3%; р<0,05). Отримані дані підтверджують ефективність удосконаленого алгоритму лікувально-профілактичних заходів.

При оцінці стану новонароджених при використанні загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів мало місце достовірне знижені показники стану по Апгар на 1 (6,5±0,5 б проти 7,2±0,6 б; р<0,05) та 5 хвилинах (7,1±0,4 б у порівнянні із 7,6±0,5 б; р<0,05). Аналогічна закономірність спостерігалась при порівнянні частоти ознак внутрішньоутробного інфікування плода (10,1±1,1% проти 4,3±0,4%; р<0,05) та затримки росту плода (18,8±1,8% у порівнянні із 8,5±0,8%; р<0,05).

Перебіг постнатального періоду мав більш ускладнений характер у групі 1.В Так, при використанні удосконаленого алгоритму відбулося достовірно зниження частоти постгіпоксичної енцефалопатії (з 10,1±1,1% до 4,3±0,4%; р<0,05); реалізації внутрішньоутробного інфікування (з 10,1±1,1% до 4,3±0,4%; р<0,05); гіпербілірубінемії (з 8,7±0,9% до 2,6±0,2%; р<0,05) та респіраторного дистрес-синдрому (з 18,8±1,8% до 8,5±0,8%; р<0,05). Перинатальні втрати мали місце тільки у групі 1.В при використанні загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів: 2 випадки на 69 пологів (28,9%о) – постнатальна загибель одного недоношеного плода (400 г) на 5 добу внаслідок тяжкої форми респіраторного дистрес синдрому та другого (1500 г – 6 доба) генералізація внутрішньоутробного інфікування із розвитком поліорганної недостатності. Завдяки використанню удосконаленого алгоритму відбувалось зниження сумарної частоти перинатальної патології із 27,5±2,7% до 11,1±1,1% (р<0,05) при використанні удосконаленого алгоритму – в 2,5 рази.

Отже, результати проведених досліджень свідчать, жінки із ПГА складають групу високого ризику щодо розвитку передчасних пологів, перинатальних втрат та сумарної перинатальної патології. Використання удосконаленого алгоритму дозволили знизити частоту передчасних пологів у 2,3 рази; сумарної перинатальної патології – у 2,5 рази та попередити перинатальні втрати.

З широкого спектру додаткових методів досліджень у жінок із ГА основне значення мають показники гематологічного статусу [131]. При їх оцінці у І триместрі вагітності не спостерігалися достовірні зміни між групами в залежності від використаних лікувально-профілактичних заходів (р>0,05). У порівнянні з цим, у ІІ триместрі мало місце достовірне зниження у жінок групи 1.В у порівнянні із В.2 вмісту гемоглобіну (з 121,3±5,2 г/л до 110,2±6,3 г/л; р<0,05); феритину (з 141,2±10,7 мг/л до 111,2±10,3 мг/л; р<0,05) та заліза (з 18,1±1,6 мкмоль до 12,3±1,2 мкмоль; р<0,05) при одночасному збільшенні рівня трансферину (з 3,6±0,3 г/л до 5,6±0,5 г/л р<0,05). Аналогічна закономірність мала місце і у ІІІ триместрі вагітності.

У І та ІІ триместрах вагітності достовірних змін з боку показників гемостазу не спостерігали (р>0,05). У ІІІ триместрі при використанні загально-прийнятих лікувально-профілактичних заходів спостерігали достовірне збільшення СТ min (з 9,6±0,9 с до 12,9±1,1 с; р<0,05) при одночасному зменшенні α (з 59,8±5,9° до 44,5±4,0 °; р<0,05) та LI 30 (з 40,5±4,1% до 28,5±2,6%; р<0,05). Ці зміни вказують на розвиток компенсованої гіперкоагуляції у жінок із ПГА.

При оцінці функціонального стану фетоплацентарного комплексу у 20 тижнів вагітності встановлено відсутність достовірних змін між групами (р>0,05). У 28 тижнів вагітності при використанні удосконаленого алгоритму констатували підсилення кровотоку у АП: СДВ (з 4,0±0,4 до 5,8±0,05; р<0,05) та ІР (з 0,8±0,08 до 1,6±0,1; р<0,05) та у МА: СДВ (з 2,0±0,2 до 3,6±0,3; р<0,05) та ІР (з 0,6±0,07 до 1,6±0,1; р<0,05). Аналогічну закономірність спостерігали і у 36 тижнів вагітності, що вказує на розвиток компенсованої ПД.

Результати оцінки ендокринологічного статусу вказують на відсутність достовірних змін з боку усіх досліджуваних показників у 10-12 тижнів вагітності (р>0,05). На наступному етапі досліджень – у 21-22 тижня констатували у жінок групи 1.В достовірне зниження вмісту ПЛ (2,1±0,1 нг/л та 2,8±0,3 нг/л; р<0,05) та ПФР (60,6±6,1 пг/мл та 78,9±6,3 пг/мл; р<0,05) при одночасному збільшенні АФП (78,8±6,1 МО/мл та 55,2±5,3 МО/мл; р<0,05). Встановлені зміни ендокринологічного статусу характерні для початку розвитку ПД [200, 213].

Характерною особливістю отриманих даних у 27-28 тижнів вагітності є то, що у жінок 2.В групи, які отримували удосконалений алгоритм відносно контрольної групи, мало місце достовірне збільшення рівня АФП (48,5±4,4 МО/мл та 31,3±3,2 МО/мл; р<0,05) при одночасному зниженні концентрації ПФР (109,3±9,1 пг/мл та 82,3±6,3 пг/мл; р<0,05). При використанні загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів відносно групи 2.В спостерігали достовірне зменшення ПЛ (2,3±0,2 нг/л та 4,5±0,4 нг/л; р<0,05) та ПФР (55,4±5,3 пг/мл та 82,3±6,3 пг/мл; р<0,05) та одночасне збільшення АФП (65,1±6,2 МО/мл та 48,5±4,4 МО/мл; р<0,05). На заключному етапі у 37-38 тижнів вагітності додатково до вищеописаних змін можна констатувати достовірне зменшення вмісту ПЛ у групі 2.В відносно контрольної групи (7,8±0,8 нг/л та 5,1±0,4 нг/л; р<0,05).

Отже, результати проведених досліджень свідчать, що використання удосконаленого алгоритму дозволяє попередити зміни гематологічного статусу та системного гемостазу, а також зменшити порушення функціонального стану фетоплацентарного комплексу. Клінічно це виражається у попередженні перинатальних втрат та суттєвому зниженні сумарної перинатальної патології. Отримані результати дозволяють рекомендувати удосконалений алгоритм для широкого використання у практичній охороні здоров’я.

На заключному етапі наукової роботи проведена клініко-лабораторна та інструментальна оцінка ефективності удосконаленого алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із повторною гестаційною патологією, що недостатньо відображено у сучасній літературі [61].

При оцінці клінічного перебігу І триместру вагітності можна констатувати достовірне зниження у жінок 2 групи, які отримували удосконалений алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів, частоти загрози переривання вагітності (з 34,6±3,5% до 19,3±1,9%; р<0,05) та порушень мікробіоценозу статевих шляхів (з 31,5±3,2% до 16,4±1,6%; р<0,05). Мимовільне переривання вагітності зустрічалось тільки серед жінок 1 групи (3,1±0,3%). Завдяки використанню удосконаленого алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів репродуктивних втрат серед жінок 2 групи не спостерігали.

У ІІ триместрі вагітності різниця у клінічному перебігу гестації була більш вираженою, що підтверджувалось достовірним зменшенням частоти загрози переривання вагітності (з 32,5±3,3% до 16,4±1,6%; р<0,05); погіршення соматичної захворюваності (з 9,5±0,9% до 3,3±0,3%; р<0,05); респіраторної вірусної інфекції (з 12,7±1,3% до 6,6±0,6%; р<0,05), ранні передчасні пологи мали місце тільки серед жінок 1 групи (загальноприйнята тактика ведення) - 3,2±0,3%, а при використанні удосконаленого алгоритму – недоношування вагітності не спостерігали.

Завдяки використанню удосконаленого алгоритму вдалось знизити частоту загрози переривання вагітності (з 33,6±3,4% до 16,4±1,6%; р<0,05); порушень мікробіоценозу статевих шляхів (з 22,9±2,3% до 9,9±0,9%; р<0,05) та погіршення соматичної захворюваності (з 3,1±1,3% до 6,6±0,6%; р<0,05). Рівень передчасних пологів знизився із 27,0±2,7% до 9,9±0,9%; р<0,05).

Оцінено зміни ступеня тяжкості ППЕ. При цьому, у жінок 1Б групи збільшилась частота ППЕ легкого ступеня (з 41,9% до 67,7%) за рахунок зниження ППЕ середнього ступеня тяжкості (з 45,2% до 29,0%) та важких форм (з 12,9% до 3,3%). Отримані дані наочно підтверджують ефективність удосконаленого алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

При оцінці термінів розвитку ППД встановлено, що у жінок 2Б групи це ускладнення розвивалось у більшості випадків (73,9%) після 33 тижнів вагітності, а у пацієнток 1Б групи – відповідно – до 28 тижнів гестації (54,0%). Відтермінування розвитку порушень функціонального стану системи мати-плацента-плід є позитивною ознакою з точки зору розвитку подальшої перинатальної патології [115, 121].

Це припущення підтверджується і структурою порушень матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровотоку. Так, при використанні удосконаленого алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів частота порушень І ст. збільшилась з 52,0% до 69,6% при одночасному зменшені рівня порушень ІІ ст. (з 33,3% до 26,1%) та ІІІ ст. (з 14,7% до 4,3%).

Проаналізовано терміни розвитку ПГА. Отримані результати свідчать, що у жінок групи 2В початок клініко-лабораторних проявів був частіше після 33 тижнів вагітності (8,5% проти 29,9%) за рахунок зменшення показників 29-32 тижня (28,4% у порівнянні із 28,2%) та до 28 тижнів (41,9% проти 52,1%).

Аналогічну закономірність спостерігали и при оцінці ступеня тяжкості ПГА. При використанні удосконаленого алгоритму спостерігали суттєву різницю у частоті ПГА легкого ступеня (1В група – 28,4% і 2В – 51,3%); середнього ступеня (56,3% і 41,9%) та тяжкого ступеня (15,3% і 6,8%). Отримані дані підтверджують ефективність удосконаленого алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Підтвердженням вищеперерахованих відмінностей у перебігу вагітності є дані о клінічному перебігу пологів [154, 308]. Завдяки використанню удосконаленого алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів вдалось достовірно знизити частоту передчасного розриву плодових оболонок (з 23,3±2,3% до 9,9±0,9%; р<0,05); аномалій пологової діяльності (з 16,8±1,7% до 9,9±0,9%; р<0,05); дистоцій шийки матки (з 10,4±1,0% до 3,3±0,3%; р<0,05) та травм пологових шляхів (з 26,4±2,6% до 13,3±1,3%; р<0,05).

У свою чергу це вплинуло і на частоту оперативних втручань та маніпуляцій. Удосконалена тактика ведення вагітності у жінок із повторними гестаційними ускладненнями призводить до зниження частоти кесаревих розтинів (з 56,8±5,7% у 1 групі до 25,7±2,6% у 2 групі; р<0,05). Крім того, звертає на себе увагу зменшення рівня пологовикликань (з 16,8±1,7% до 6,6±0,6%; р<0,05); пологостимуляцій (з 20,0±2,0% до 9,9±0,9%; р<0,05) та вакуум-екстракцій (з 10,4±1,0% до 3,3±0,3%; р<0,05).

При оцінці стану новонароджених звертає на себе увагу факт, що у новонароджених від жінок 1 групи (загальноприйнята тактика ведення вагітності) мали місце достовірно низькі показники по Апгар на 1 хв. (6,7±0,3 б проти 7,2±0,2 б; р<0,05) та на 5 хв. (7,1±0,2 б у порівнянні із 7,6±0,2 б; р<0,05). Також, треба відзначити достовірне зниження у жінок, які отримували удосконалений алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів, частоту ознак внутрішньоутробного інфікування (з 12,7±1,3% до 6,6±0,6%; р<0,05) та ознак затримки росту плода (з 15,9±1,6% до 6,6±0,6%; р<0,05).

На заключному етапі клінічних досліджень проведена оцінка перебігу постнатального періоду. Отримані результати свідчать про достовірне зниження у 2 групі усіх показників, а саме: постгіпоксічної енцефалопатії (з 15,9±1,6% до 6,6±0,6%; р<0,05); реалізації внутрішньоутробного інфікування (з 12,7±1,3% до 6,6±0,6%; р<0,05); гіпербілірубінемії (з 9,5±0,9% до 3,3±0,3%; р<0,05) та респіраторного дистрес синдрому (з 15,9±1,6% до 9,9±0,9%; р<0,05).

Проблема своєчасної діагностики перебігу повторної акушерської та перинатальної патології, а, відповідно, прогнозування її впливу на фетоплацентарний комплекс і розродження залишається актуальною [76, 200]. Складність патогенетичних процесів часто обумовлює неефективність лікування та неблагополучні результати для матері та плоду. Виявлення ризиків, пов’язаних із попередньою вагітністю, дозволить не тільки виділити групи ризику, а й вчасно провести індивідуалізовані профілактичні заходи [33, 188].

Раніше проведене ретроспективне обсерваційне дослідження за допомогою методу експертних оцінок дозволило визначити фактори ризику, що впливають на формування та розвиток повторної гестаційної патології. Узагальнюючи можемо виділити такі фактори ризику для основних трьох патологій, що вивчаються: материнські фактори ризику (безпліддя, ожиріння, гіпертонічна хвороба, хвороби нирок, цукровий діабет, захворювання сполучної тканини, обтяжений спадковий анамнез); акушерський анамнез (детальні дані про материнські та перинатальні ускладнення попередньої вагітності, в тому числі, дані про дебют патології); лікарські засоби, що приймає пацієнтка; взаємний вплив або наявність двох і більше гестаційних патологій, що вивчаються, одночасно.

Для виявлення дієвості запропонованого нового алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів дослідили ризики вірогідного розвитку вагітності та розродження, оцінили інформативність запропонованого алгоритму.

Виходячи з мети та завдань дослідження для прогнозування результатів вагітності виділено та проаналізовано дані обстеження 304 пацієнток з одноплідною вагітністю за трьома основними напрямами повторної гестаційної патології: повторна прееклампсія (А – 63 особи), повторна плацентарна дисфункція (Б – 50 осіб), повторна гестаційна анемія (В – 191 особа).

Для здійснення моніторингу перебігу вагітності та своєчасного розродження з урахуванням факторів ризику для кожного виду патології виокремлено маркери патологічного стану та описано референтні значення цих показників,на яких зазначено вище. Поширеним методом, що застосовується для оцінювання методик, алгоритмів тощо є короткострокове прогнозування та його різновид – екстраполяція, що полягає в продовженні попередніх закономірностей на майбутнє [126].

Для співставлення запропонованого нового алгоритму лікувально-профілактичних заходів із існуючим алгоритмом застосовано показники абсолютного та відносного ризиків, зниження відносного ризику, різниці ризиків, індексу потенційної шкоди, а також показників інформативності дослідження. З метою співставлення та прогнозування подальшого результату спочатку проведено порівняльне оцінювання обраних для кожної патології маркерів. Далі виходячи з тижня гестації здійснено оцінювання шансів при співставленні традиційного та удосконаленого алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів при повторних гестаційних патологіях.

Абсолютний ризик – число додаткових випадків патологічних ефектів, викликаних впливом будь-якого фактора або їх комбінації в перерахунку одиниці дози та одиниці часу на людину [108].

Відносний ризик – це відношення частоти наслідків (акушерські та перинатальні ускладнення) серед жінок, на яких мав вплив фактор, що вивчається, до частоти наслідків серед жінок, на яких даний фактор не впливав [148].

Для порівняння ймовірності результату для кожної патології виходячи з тижня гестації розраховували відносний ризик за формулою:

http://medstatistic.ru/formulas/RR.png,

де A – кількість осіб 1 групи (основної), які отримували одержували удосконалені лікувально-профілактичні заходи та мали досліджувану ознаку, В – кількість осіб 1 групи, які отримували одержували лікувально-профілактичні заходи та не мали досліджувану ознаку, С – кількість осіб 2 групи (порівняння), які отримували одержувализага льноприйняті лікувально-профілактичні заходи та мали досліджувану ознаку, D – кількість осіб 2 групи, які отримували одержували загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи та не мали досліджувану ознаку.

Для оцінювання значущості ВР розраховуються границі 95 % довірчого інтервалу. Формула для розрахунку значення верхньої границі 95 % ДI:

cimaxofor.

Формула для розрахунку значення нижньої границі 95 % ДI:

ciminofor .

Важливою складовою є оцінювання значення меж 95 % довірчого інтервалу. Якщо обидва значення – і нижньої, і верхньої межі – знаходяться по одну сторону від 1, або, іншими словами, довірчий інтервал не включає 1, то робиться висновок про статистичну значущість виявленого зв'язку між фактором і результатом із ймовірністю помилки p<0,05. Якщо нижня межа 95 % ДІ менше 1, а верхня – більше, то робиться висновок про відсутність статистичної значущості впливу фактора на частоту результату, незалежно від величини показника ВР (p> 0,05) [126, 128].

Порівнюємо значення відносного ризику і меж довірчого інтервалу з одиницею.

Показник відносного ризику порівнюється з 1 для того, щоб визначити характер зв'язку фактора і результату:

• якщо ВР дорівнює 1, можна зробити висновок, що досліджуваний фактор не впливає на ймовірність результату (відсутність зв'язку між фактором і результатом);

* при значеннях більше 1 робиться висновок про те, що фактор підвищує частоту випадків (прямий зв'язок).

При значеннях менше 1 – про зниження ймовірності результату при впливі фактора (зворотний зв'язок).

Чутливість розраховували за формулою: А/(А+С). Специфічність: D/(B+D).

Оскільки важливо не тільки оцінити вплив певного фактору, але й ефект від нього, причому з точки зору індивідуального ризику розвитку повторної патології застосовували величину відношення шансів за формулою:

OR,

де A – кількість осіб основної групи, які мали досліджувану ознаку, B – кількість осіб групи порівняння, які мали досліджувану ознаку, C – кількість осіб основної групи, які не мали досліджувану ознаку, D – кількість осіб групи порівняння, які не мали досліджувану ознаку.

Наголосимо, що для виявленого зв'язку між результатом і фактором ризику слід оцінювати й статистичну значущість, оскільки навіть при невисоких значеннях OR, близьких до одиниці, зв'язок може виявитися істотним. І навпаки, при великих значеннях OR, показник виявляється статистично незначним і таким зв'язком можна знехтувати [108].

Перед проведенням зіставлень зроблено порівняльне оцінювання попередньо визначених для кожного виду патології маркерів у прогнозуванні результату вагітності. Навіть за цим нескладним порівнянням із використанням показника медіани, що показує серединне положення в упорядкованому варіаційному ряду, можна зробити висновки про важливість індивідуалізованого підходу до профілактичних і лікувальних заходів у залежності від декількох факторів, які впливають на перебіг вагітності та пологів.

Узагальнюючи результати розрахунків, зазначимо, що переважна більшість із розрахованих показників відносного ризику більше 1. Отже, наявний прямий зв'язок між запропонованим новим алгоритмом і покращенням результату удосконаленого лікування або профілактики захворювання в порівнянні з традиційним алгоритмом. Проте важливе значення має гестаційний період виконання заходів, причини виникнення та перебіг повторної патології. Тому на певному тижні вагітності можемо побачити зменшення показника відносного ризику (до 0,83), що означає зворотний зв'язок – зниження ймовірності змінення позитивного результату після запропонованих заходів незалежно від застосованого алгоритму. Оцінюючи всі отримані розрахункові значення показника відносного ризику можемо констатувати, що не отримано жодного рівного 1, тобто незалежно від виду повторної гестаційної патології, що вивчаться, завжди присутній зв'язок (прямий або зворотний) із удосконаленими діагностичними та лікувально-профілактичними заходами. Однак, які саме повинні бути дії лікаря залежить від багатьох факторів, зокрема тижня гестації.

При здійсненні розрахунку ризиків додатково, як правило, оцінюється статистична значимість показника. Прийнято таке оцінювання виходячи з 95 % значення довірчого інтервалу відповідно до тижня гестації. За переважною більшістю розрахованих показників величина довірчого інтервалу зворотно пропорційна рівню значущості зв'язку застосованого алгоритму та результату, тобто чим менше 95 % ДІ, тим більш істотною є виявлена залежність (33-34 тиждень – 0,08-17,74; 35-36 тиждень – 0,3-5,3; 37-38 – 0,4-2,6; 39-40 – 0,6-1,7).

Важливими характеристиками при співставленні методик, алгоритмів, тестів тощо є чутливість і специфічність, що допомагають визначитись із позитивними та негативними, істинними та помилковими результатами. Тут також можемо прослідкувати тенденцію значення показника від виду патології та тижня гестації. В основному, наявні середні значення показників, що характерно для скринінгових досліджень і має значення при корекції лікувально-профілактичних заходів.

Відомо, що якщо відношення шансів перевищує 1, то це означає, що шанси виявити фактор ризику більше в групі з наявністю результату. Тобто фактор, що вивчається, має прямий зв'язок із ймовірністю настання результату. Значення ВШ показує, у скільки разів шанси результату в основній групі вище, ніж у контрольній. Розглядаючи отримані значення ВШ відповідно до тижня гестації можемо сказати, що шанс кращого результату запропонованого нового алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів майже завжди вищій. Наприклад, при ППЕ на 31-32 тижні в 3,4 рази вище за традиційний алгоритм, на 35-36 тижні – в 1,4 рази, на 37-38 – в 1,3, на 39-40 – результати майже рівні (оскільки 0,8<1), наявний зворотний зв'язок між застосуванням удосконаленого алгоритму та ймовірністю кращого результату. З клінічної точки зору доведено необхідність ранньої діагностики, а при виявленні ППЕ вчасного застосування відповідних лікувально-профілактичних заходів.

Додатково оцінено статистичну значимість відношення шансів. Прийнято таке оцінювання виходячи з 95 % значення довірчого інтервалу також відповідно тижню гестації. За всіма розрахованими показниками величина довірчого інтервалу зворотно пропорційна рівню значущості зв'язку застосованого алгоритму та результату, тобто чим менше 95 % ДІ, тим більш істотною є виявлена залежність (31-32 тиждень – 0,3-35,1; 35-36 тиждень – 0,3-7,3; 37-38 – 0,5-3,5; 39-40 – 0,3-2,4).

Виконані розрахунки та отримані результати привертають увагу не тільки з точки зору їх клінічного, але й наукового та практичного значення. Наприклад, виділення різних «порогів» значимого змінення досліджуваних показників, що можна враховувати при проведенні подальших досліджень. Важливими є визначення трендів і тенденцій щодо складання плану профілактичних та/або лікувальних заходів виходячи з тижня гестації та перебігу повторної гестаційної патології. Для практичного застосування в клініці виділення маркерів сприятливої динаміки вагітності з наявною повторною патологією дозволяє приділити увагу заходам, що підвищують ймовірність досягнення кращого клінічного результату. Можливість урахування тенденції динаміки результатів після застосування нового алгоритму не тільки доповнює традиційний, але й має важливе значення для складання індивідуалізованого плану заходів.

Особливо враховуючи пацієнт-орієнтовану спрямованість профілактичних і лікувальних заходів, навіть статистично незначуще (з точки зору розрахунків) покращення результату може бути позитивним для пацієнтки. В певних випадках залежно від патології таке «незначне» покращення результату має не менше значення, ніж «значимі» результати.

Отже, результати проведених досліджень свідчать, що використання удосконаленого алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів дозволяє суттєво знизити частоту акушерських та перинатальних ускладнень у жінок із повторною гестаційною патологією: ПЕ, ПД та ГА.

# **ВИСНОВКИ**

1.Згідно з отриманими результатами у період аналізу випадків рецидиву акушерської патології: загальна частота повторної гестаційної патології за 5 років складає 23,8% (304 із 1277 вагітних з попередньої акушерською патологією). У період 2015-2017 рр. було відібрано 432 жінки, в результаті повторна акушерська патологія виникла у 130 вагітних (30%), а саме: ППЕ – у 32 з 113 (28,3%), ППД – у 27 з 83 (32,5%), ПГА – у 71 з 236 (30%). Дослідження структури захворюваності у 2017-2019 рр. виявив 845 жінок, в результаті повторна акушерська патологія виникла у 171 вагітної (20,2%), а саме: ППЕ – у 31 з 162 (19,1%), ППД – у 23 з 101 (22,7%), ПГА – у 117 з 582 (20,1%). Впровадження удосконаленого лікувально-профілактичного алгоритму дозволило знизити частоту виникнення повторної акушерської патології на 32,7 %. Зокрема ППЕ – на 32.5%; ППД – на 30,2% та ПГА – на 33%.

2. Клінічний перебіг вагітності та пологів у жінок із ПЕ в анамнезі характеризується значним рівнем мимовільного переривання вагітності у І триместрі (3,1±0,3%); ранніх передчасних пологів у 26 тижнів (3,3±0,3%); передчасних пологів у 28-35 тижнів (26,7±2,3%); високою частотою виникнення ПЕ важкого (12,9±1,2%) та середнього ступеню тяжкості (45,2±4,1%); кесаревих розтинів (56,7±2,3%); перинатальної патології (33,3±3,3%) та плодових втрат (33,3±0,3‰).

4. Розвиток ППЕ відбувається на тлі істотних змін показників системного гемостазу у І та ІІ триместрах: підвищення СТ (до 10,5±1,1 с; р<0,05) та CFT (до 2,7±0,2 с; р<0,05) при одночасному зниженні кута α (до 46,9±2,6 °; р<0,05) та LI30 (до 61,5±6,3%; р<0,05). У ІІІ триместрі додатково відбувається достовірне зниження MCF/MA (до 52,7±4,9 мм; р<0,05.

5.Використання удосконаленого алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із ППЕ дозволяє знизити частоту розвитку акушерської та перинатальної патології, а також клініко-лабораторних проявів ПЕ: набряків – на 41,7±4,1%; протеїнурії - на 34,2±3,2%; передчасних пологів - на 17,0±1,1%; ПЕ важкого - на 9,6±0,9% та середнього ступеня тяжкості - на 16,2±1,4%; кесаревих розтинів - на 30,9±3,0% та перинатальної патології – на 17,2±1,7%; при р<0,05.

6.У жінок із ППД клінічний перебіг вагітності та пологів ускладнюється мимовільним перериванням вагітності у І триместрі (3,7±0,3%); ранніми передчасними пологами до 34 тижнів гестації (27,0±2,8%); ЗРП (40,0±4,0%); порушеннями матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровотоку ІІ (33,3±3,3%) та ІІІ ст. (14,7±1,5%); значним рівнем дистресу плода (45,2±4,1%); кесаревих розтинів (53,8±5,2%): перинатальної патології (30,7±3,1%) та плодових втрат (38,0±3,8‰); при р<0,05.

7. У жінок із ППД з 20 тижнів вагітності має місце достовірне підвищення СДВ у АП (до 6,7±0,4 ум. од.; р<0,05); зниження вмісту ПЛ (до 2,0±0,2 мг/мл; р<0,05) та ПФР (до 60,9±6,2 пг/мл; р<0,05) при одночасному підвищенні АФП (до 78,2±6,2 МО/мл; р<0,05). Після 28 тижнів гестації відбувається підсилення кровотоку у АП: СДВ (до 5,7±0,6 ум.од.; р<0,05) та ІР (до 1,5±0,2 ум.од.; р<0,05) та у МА: СДВ (до 3,7±0,4 ум.од.; р<0,05) та ІР (до 1,7±0,2 ум.од.; р<0,05). У цей же термін відбувається подальше підвищення АФП (до 64,5±6,3 МО/мл; р<0,01) та зниження ПФР (до 55,9±5,5 пг/мл; р<0,05).

8. Завдяки використанню удосконаленого алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із ППД вдалось зменшити частоту передчасних пологів та перинатальні втрати, а також знизити частоту ЗРП (на 22,6±2,2%); передчасних пологів (на 15,3±1,3%); порушень матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровотоку ІІ (на 7,2±0,6%) та ІІІ ст. (на 10,4±1,0%); дистресу плода (на 14,4±1,4%); абдомінального розродження (на 27,7±2,6%) та перинатальної патології (на 17,6±1,7%); при р<0,05.

9. Клінічний перебіг вагітності та пологів у жінок із ПГА ускладнюється мимовільним перериванням у І триместрі (2,8±0,3%); ранніми передчасними пологами до 34 тиж. (22,2±2,2%); дистресом плода (19,4±1,9%); високим рівнем кесаревих розтинів (28,9±2,9%); перинатальної патології (24,5±2,7%) та плодових втрат (28,9±2,9‰); при р<0,05.

10. У ІІ триместрі вагітності розвиток ПГА відбувається на фоні зниження вмісту феритину (до 111,2±10,3 мкг/л; р<0,05) та сироваткового заліза (до 12,3±1,2 мкмоль; р<0,05) при одночасному збільшенні рівня трансферину (до 5,6±0,5 г/л; р<0,05), що зберігається до розродження.

11. Використання удосконаленого алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів дозволяє попередити мимовільне переривання вагітності у І триместрі, ранні передчасні пологи та перинатальні втрати. Крім того, зменшується частота передчасних пологів (на 10,9±1,0%); дистресу плода (на 10,9±1,0%); кесаревих розтинів (на 9,2±0,9%) та перинатальної патології (на 16,4±1,6%); при р<0,05.

12. У жінок із повторною гестаційною патологією (ППЕ; ППД та ПГА) клінічний перебіг вагітності та пологів ускладнюється значним рівнем мимовільного переривання вагітності у І триместрі (3,1±0,3%); ранніх (до 34 тиж.) передчасних пологів (30,2±3,0%); кесаревих розтинів (56,8±5,7%); перинатальної патології (30,0±3,0%) та плодових втрат (32,4±3,2‰); при р<0,05.

13. Впровадження удосконаленого алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із повторною гестаційною патологією (ППЕ; ППД та ПГА) дозволяє попередити мимовільне переривання вагітності у І триместрі; ранні передчасні пологи та плодові втрати, а також знизити частоту передчасних пологів (на 17,1±1,6%); кесаревих розтинів (на 31,1±3,1%) та перинатальної патології (на 15,8±1,5%); при р<0,05.

14. Для прогнозування перинатальної патології у жінок із повторними гестаційними ускладненнями для виявлення зв'язку між результатом і фактором ризику слід оцінювати статистичну значущість, оскільки навіть при невисоких значеннях OR, близьких до одиниці, зв'язок може виявитися істотним. І навпаки, при великих значеннях OR, показник виявляється статистично незначним і таким зв'язком можна знехтувати.

# **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ:**

1. Для підвищення ефективності введення вагітних із ППЕ, рекомендована наступна тактика:

Преконцепційна підготовка: фізикальне обстеження, терапія препаратами кальциферолів (10 мкг на добу), терапія низькими дозами антиагрегантів (75мг/доба), психокаталітична терапія.

В І триместрі вагітності: визначення індексу маси тіла та аналіз крові, комбінований скринінг для першого триместру, терапія препаратами кальциферолів (10 мкг на добу), терапія низькими дозами антиагрегантів (75мг/доба), психокаталітична терапія.

В ІІ та ІІІ триместрах вагітності: моніторинг наявності ознак прееклампсії, введення внутрішньовенних імуноглобулінів (5%, 0,2 г/кг) при появі симптомів прееклампсії, УЗД у 15-22 тиж. для моніторингу стану плода, доплерометрія маткових артерій, психокаталітична терапія.

1. Для підвищення ефективності введення вагітних із ППД, рекомендована наступна тактика:

Преконцепційна підготовка: огляд наслідків попередньої вагітності, ідентифікація факторів ризику, терапія L-аргініном, психокаталітична терапія.

В І триместрі вагітності: визначення індексу маси тіла та гемоглобіну, комбінований скринінг для першого триместру, терапія L-аргініном, психокаталітична терапія.

В ІІ та ІІІ триместрах вагітності: моніторинг наявності ознак плацентарної дисфункції, доплерографія маткових артерій та судин плода, визначення рівня плацентарного лактогену, введення внутрішньовенних імуноглобулінів (5%, 0,2 г/кг), при появі ознак плацентарної дисфункції, терапія L-аргініном, психокаталітична терапія.

1. Для підвищення ефективності введення вагітних із ПГА, рекомендована наступна тактика:

Преконцепційна підготовка: огляд наслідків попередньої вагітності, ідентифікація факторів ризику, визначення вихідного рівня феритину, терапія препаратами Fe2+ (80 мг на добу), при зниженому рівні феритину, психокаталітична терапія.

Під час вагітності: моніторинг наявності ознак та симптомів анемії, визначення індексу маси тіла, аналіз кількості гемоглобіну,  
феритину, трансферину ЛДГ та сироваткового заліза, комбінований скринінг для першого триместру; за необхідності, терапія препаратами заліза Fe2+ (80 мг на добу); за потреби, еритропоетинова терапія (підшкірно 2–3 мг/кг/доба); за потреби імунокорегуюча терапія, шляхом введення внутрішньовенних імуноглобулінів (5%, 0,2 г/кг); терапія кортикостероїдами, психокаталітична терапія.

1. Найбільш інформативними показниками для ранньої діагностики та прогнозування перинатальних ускладнень у жінок із повторною гестаційною патологією є:

* при ППЕ – СТ (coagulation time, час згортання); CFT (clot formation time, час утворення згустку); кут альфа (α); MCF / МА (maximum clot firmness / maximum amplitude, максимальна щільність згустку); А (амплітуда); LI30 (lysis index / clot lysis - індекс лізису через 30 хв) та ML (максимальний лізис).
* при ППД – плацентарний лактоген; альфафетопротеїн та плацентарний фактор росту.
* при ПГА – феритин; сироваткове залізо та трансферин.

# **СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Агаева КВ. Проблема преэклампсии в современном акушерстве. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії 2018;18(1):288–91.
2. Аиари М, Демихов ВГ, Миров ИГ, Зиновьева ЕН, Журина ОН, Демихова ЕВ. Роль гепсидина при основных железодефицитных синдромах у беременных. Рос. медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2016;24(4):96–103.
3. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е. Акушерство: Национальное руководство. 2-е изд. М: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 1200 с.
4. Аксьонова АВ. Атерогенні прогностичні маркери прееклампсії (Аналітичний огляд літератури та власні спостереження). Здоровье женщины. 2017;6:140–3.
5. Алексеев H.A. Анемии. СПб.: Гиппократ, 2004. 512 с.
6. Алирзаева ХА. Медицинские и социальные факторы развития преэклампсии у беременных с железодефицитной анемией. Вісник проблем біології і медицини. 2019;1(1):89–92.
7. Анчева ІА, Задорожна ТД. Імуногістохімічні особливості експресії ендотеліальної нітроксидсинтази у плаценті при її дисфункції у жінок на тлі залізодефіцитної анемії. Патологія. 2014;2:42–4.
8. Анчева ИА. Клиническая характеристика плацентарной дисфункции с позиции тенденций современного акушерства (обзор литературы). Буковинський медичний вісник. 2016;20(1):196–9.
9. Анчева ІА. Імуногістохімічні особливості васкулярно-ендотеліального фактора росту (VEGF) в плаценті у жінок з дисфункцією плаценти та анемією. Експерим. і клініч. медицина. 2014;4:1–14.
10. Аржанова ОН, Кошелева НГ, Ковалева ТГ. Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение. СПб, 2012. 328 с.
11. Артьоменко ВВ, Берлінська ЛІ. Плацентарний синдром як імовірний фактор ризику розвитку прееклампсії. Здоровье женщины. 2018;6(132):113–7.
12. Артьоменко ВВ, Берлінська ЛІ. Фактори ризику розвитку прееклампсії. Вісн. морської медицини. 2018;1:108–14.
13. Атаджанян АС. Анемия у беременных: клинико-патогенетические подходы к ведению беременности. Журнал акушерства и женских болезней. 2017;66(5):56–63.
14. Бабаева А. Х. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита в сыворотке крови у беременных с гестозом и железодефицитной анемией. Вісник проблем біології і медицини. 2017;2:80–2.
15. Бабаева АХ, Рзакулиева ЛМ. Динамика плацентарных гормонов у беременных со среднетяжелой и тяжелой степенью преэклампсии. Актуал. пробл. сучасн. мед.: Вісн. Укр. мед. стомат. акад. 2018;18(3):25–9.
16. Барановская ЕИ. Преэклампсия в современных условиях. Акушерство и гинекология. 2018;11:5–9.
17. Барковський ДЄ. Нейроімуноендокринні маркери прогнозування прееклампсії. Патологія. 2018;3:302–8.
18. Башмакова НВ. К обоснованию профилактики плацентарной недостаточности, наступившей в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий. Уральский медицинский журнал. 2018;12:19–54.
19. Бисага НЮ, Корчинська ОО, Гецко НВ. Сучасні можливості діагностики прееклампсії у вагітних жінок групи високого ризику. Проблеми клінічної педіатрії. 2019;1:18–21.
20. Бисага НЮ, Корчинська ОО. Сучасні методи прогнозування прееклампсії. Проблеми клінічної педіатрії. 2018;2/3:25–34.
21. Бойко ВІ, Лопатка КМ. Диференційований підхід до діагностики і корекції повторної плацентарної дисфункції. Здоровье женщины. 2015;3:76–7.
22. Боташева ТЛ, Черноситов АВ, Орлов АВ. Прогнозирование течения беременности и исходов родов по данным комплексного динамического ультразвукового скрининга: Методические рекомендации. Ростов-на-Дону, 2016; 11 с.
23. Буранова Ф.Б., Федорова Т.А., Ершова Л.И. Особенности макро- и микрореологических свойств крови у беременных с плацентарной недостаточностью. Проблемы репродукции. 2012;1:88–93.
24. Бурлев ВА, Зайдиева ЗС, Тютюнник ВЛ. Клинико-диагностическое значение определения фактора роста плаценты у беременных. Проблемы репродукции. 2017;5:1–6.
25. Бухарин ОВ, Усвяцов БЯ, Щуплова Е. А. Антигемоглобиновая активность бактерий при взаимодействии с эритроцитами и ее роль в патогенезе анемии. Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии. 2011;4:25–9.
26. Вазенмиллер ДВ, Омертаева ДЕ, Айтишева ЛБ, Понамарева ОА. Анемия при беременности: распространенность, диагностика, способы коррекции. Медицина и экология. 2018;2:8–22.
27. Васильєва І. Сучасні підходи щодо профілактики прееклампсії. З турботою про жінку. 2018;6:6–9.
28. Вдовиченко ЮП, Бабкина ТМ, Волик НК, Марченко АН. Значение оценки импульсной допплерометрии сосудов маточно-фетоплацентарного комплекса при плацентарной дисфункции. Здоровье женщины. 2013;9:87–90.
29. Вдовиченко ЮП, Бабкина ТМ, Волик НК. Динамика допплерометрических показателей кровотока в маточных артериях при беременности в 11-14 и 19-22 нед в зависимости от ее исхода. Здоровье женщины. 2015;8:112–5.
30. Вдовиченко ЮП, Гопчук ОМ. Залізодефіцитні стани в акушерстві та гінекології. Здоровье женщины. 2017;6:23–6.
31. Вдовиченко ЮП, Ткаченко АВ. Прогнозування та корекція фетоплацентарної недостатності у вагітних зі звичним невиношуванням в анамнезі. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2009;2:78–85.
32. Вдовиченко ЮП, Фирсова НА, Хажиленко КГ. Полиморфизмы генов системы гемостаза у женщин с привычным невынашиванием беременности. Здоровье женщины. 2019;8:36-40.
33. Венцківська ІБ, Аксьонова АВ, Юзвенко ТЮ. Роль показників ліпідограми протягом вагітності в прогнозуванні ризику розвитку прееклампсії. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2016;5:51–5.
34. Венцківська ІБ, Жданович ОІ, Яроцька ЮО. Порушення гемостазу при вагітності в умовах підвищеного ризику прееклампсії. Актуал. пробл. сучасн. мед.: Вісн. Укр. мед. стомат. акад. 2015;15(4):153–7.
35. Венцківський БМ, Дашкевич ВЄ. Ведення вагітності та пологів при прееклампсії, їх прогнозування, діагностика, лікування і профілактика: Метод. рекомендації. К., 2009. 32 с.
36. Веропотвелян ПН, Радченко ВВ, Цехмистренко ИС, Русак НС, Гнилуша ИС. Проблема преэклампсии далека от своего решения. Здоровье женщины. 2017;1:25–30.
37. Видиборець СВ, Андріяка АО. Фізіологічна роль гепсидину як центрального регулятора метаболізму заліза (огляд літератури). Семейная медицина. 2017;1:154–7.
38. Воробей ЛІ, Ткачук РР. Роль порушень функції симпатоадреналової системи в патогенезі плацентарної дисфункції. Здоровье женщины. 2015;8:135–9.
39. Гаврилюк АО, Король ТМ, Даценко ГВ, Шабала ЮО. Патоморфологічні особливості розвитку фетоплацентарної недостатності при залізодефіцитній анемії. Вісн. Вінниц. нац. мед. ун-ту ім. М. І. Пирогова. 2016;20(2):498–501.
40. Говсеев ДА. Актуальные аспекты профилактики и лечения повторной преэклампсии. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2016;27(ч. 2):19–27.
41. Говсеев ДА. Роль нарушений гемостаза в генезе повторной преэклампсии. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2016;27(ч. 1):102–9.
42. Говсеев ДО. Стан вегетативної нервової системи та центральної гемодинаміки у жінок з повторною прееклампсією. Сімейна медицина. 2015;6:156–9.
43. Говсеев ДО. Тактика лікувально-профілактичних заходів у жінок з повторною прееклампсією. Здоровье женщины. 2016;4:63–7.
44. Говсеєв ДО. Актуальні аспекти повторної прееклампсієї у жінок із тромбофіліями в анамнезі. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2019;35:72–8.
45. Говсеєв ДО. Акушерські та перинатальні аспекти повторної прееклампсії. Здоровье женщины. 2015;10:163–6.
46. Говсеєв ДО. Вагітність та пологи у жінок із прееклампсіей на фоні ранньої ендотеліальної дисфункції. Сімейна медицина. 2019;1:123–6.
47. Говсеєв ДО. Клініко-гемостазіологічні аспекти повторної прееклампсії. Здоровье женщины. 2016;3:40–43.
48. Говсеєв ДО. Клінічні особливості патогенеза повторної затримки розвитку плода. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018;31(ч. 2):9–15.
49. Говсеєв ДО. Клінічні чинники у патогенезі повторної затримки розвитку плода. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2017;28(ч. 3):14–21.
50. Говсеєв ДО. Оптимізація діагностики і корекції повторної плацентарної дисфункції *//* Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2017;28(ч. 1):21–5.
51. Говсеєв ДО. Оптимізація діагностики тяжких форм повторної плацентарної дисфункції *//* Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018;31(ч. 3):9–16.
52. Говсеєв ДО. Особливості акушерської та перинатальної патології у жінок з прееклампсією при попередній гестації. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2015;24(кн. 5, ч. 3):28–32.
53. Говсеєв ДО. Особливості перебігу вагітності та пологів у жінок з повторною гестаційною анемією. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2017;28(ч. 2):10–3.
54. Говсеєв ДО. Прогнозування повторних ускладнень гестації в жінок із високим перинатальним ризиком. Сучасна педіатрія. 2019.-№.-С.
55. Говсеєв ДО. Прогнозування прееклампсії у жінок із ендотеліальною дисфункцією. Здоровье женщины. 2019;1:78–82.
56. Говсеєв ДО. Профілактика акушерської та перинатальної патології в жінок із повторною прееклампсією та тромбофіліями в анамнезі. Здоровье женщины. 2018;10:61–5.
57. Говсеєв ДО. Стан психоемоційного та вегетативного статусу у жінок з повторною плацентарною дисфукцією. Здоровье женщины. 2016;8:50–5.
58. Говсеєв ДО. Сучасні аспекти ранньої діагностики повторних ускладнень гестації.Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2020;37:39–47.
59. Говсеєв ДО. Сучасні фактори ризику повторних акушерських та перинатальних ускладнень *//* Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2019;36:8–15.
60. Говсеєв ДО. Тактика ведення жінок з повторною анемією вагітних на фоні різноманітних інфекції. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018;31(ч. 1):16–21.
61. Гойда НГ, Вдовиченко ЮП, Моісеєнко РО. Світові, европейські та вітчизняні стратегії збереження репродуктивного здоров’я. Медичні перспективи. 2018;3:31–5.
62. Гопчук ОМ. Залізодефіцитна анемія. Здоровье женщины. 2019;9:32–7.
63. Гороховская ГН, Мартынов АИ, Юн ВЛ Современные возможности диагностики и лечения анемий беременных. Медицинский алфавит. 2016;1(8): 45–51.
64. Гржибовский А, Иванов С, Горбатова М. Анализ номинальных и ранговых переменных данных с использованием программного обеспечения STATISTICA и SPSS. Наука и здравоохранение. 2016;6:5–39.
65. Гужвина ЕН. Клинические и прогностические критерии плацентарной недостаточности в условиях нарушенной адаптации к родовому стрессу у матери и плода [автореферат]. Волгоград: ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия». 2013. 42 с.
66. Давидова ЮВ, Лиманська АЮ, Двуліт МП, Огородник АО. Плацентарні синдроми в клініці ектрагенітальної патології з точки зору ендотеліальної дисфункції: сучасні уявлення та шляхи корекції. Здоровье женщины. 2015;5:83–6.
67. Давидова ЮВ, Лиманська АЮ, Огородник АО, Бутенко ЛП. Роль ендотеліальної дисфункції в ґенезі прееклампсії та шляхи профілактики її виникнення в наступній вагітності. Перинатологія та педіатрія. 2019;2:13–8.
68. Давидова ЮВ, Лиманська АЮ, Огородник АО. Дисбаланс ангіогенезу як причина розвитку прееклампсії у вагітних із вродженими вадами серця на тлі серцевої недостатності. Діагностика та прогнозування. Укр. мед. часопис. 2015;1:83–4.
69. Диндар ОА, Никонюк ТР. Діагностичні детермінанти функціонального стану фетоплацентарного комплексу у вагітних із ожирінням і метаболічним синдромом. Здоровье женщины. 2016;2:90–4.
70. Долгіх АС, Михалко ЯО, Кутчак ІІ. Вплив деяких факторів на ризик розвитку анемії під час вагітності. Здобутки клінічної i експериментальної медицини. 2016;2:50–2.
71. Дубоссарська ЗМ. Сучасні методи діагностики затримки внутрішньоутробного розвитку плода. Тези доповідей науково-практичної конференції акушерів-гінекологів України. Донецьк, 2012:69.
72. Дубровина СО, Муцалханова ЮС, Васильева ВВ. Раннее прогнозирование преэклампсии (обзор литературы). Пробл. репродукции. 2018;24(3):67–73.
73. Дудіна ОО, Гойда НГ, Сазонова ІД, Дудник СВ. Характеристика репродуктивного здоров’я і репродуктивного потенціалу населення України. Щорічна доповідь про стан здоров’я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров’я України. 2018:82–106.
74. Жабченко ІА, Яремко ГЄ, Ліщенко ІС, Дзюба ОМ, Коваленко ТМ. Ехографічні особливості фетоплацентарного комплексу жінок із переношеною та пролонгованою вагітністю. Перинатологія та педіатрія. 2015;2:25–8.
75. Живецька-Денисова АА, Воробйова ІІ, Ткаченко ВБ, Подольський ВолВ, Тиха ВГ. Плацента як дзеркало вагітності (Огляд літератури). 2019;3:101-6.
76. Жук СІ, Мельник ЮМ, Пехньо НВ. Чи можливе прогнозування плацентарної дисфункції? Здоровье женщины. 2016;7:23–7.
77. Заболотна АВ. Оптимізація лікувально-профілактичних заходів у вагітних групи високого ризику розвитку плацентарної дисфункції. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2016;1:60–2.
78. Задорожная ТД, Подольский ВВ, Ещенко ОИ, Арчакова ТН, Килихевич СМ, Парницкая ОИ, и др. Морфологические и иммунногистохимические особенности онкомаркеров в плацентарном барьере. Патологія. 2012;(1):38-41.
79. Запорожан ВМ, Анчева ІА. Фармакокорекція ендотеліальної дисфункції, що виникла на тлі залізодефіцитної анемії, як засіб профілактики ускладнень вагітності та пологів. Здоровье женщины. 2015;2:71–4.
80. Запорожан ВМ. Акушерство і гінекологія. К.: Здоров’я, 2016. 240 с.
81. Знаменська ТК, Воробйов, ОВ, Дзядик ТВ, Нікуліна ЛІ. Морфологічні та імунологічні зміни структур фето-плацентарного бар'єру в жінок з перенесеними TORCH-інфекціями в анамнезі. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2018;8(3):48–54.
82. Игитова МБ. Прогнозирование и лечение беременных с высоким риском развития акушерских осложнений. Акушерство и гинекология. 2016;3:43–51.
83. Калугіна ЛВ. Роль цитокінів у регуляції еритропоезу при фізіологічній та ускладненій вагітності. Клінічна та експериментальна патологія. 2011;10(кн. 2, ч.1):133–6.
84. Камінський ВВ, Суменко ВВ, Бондарук ОЯ, Гак ОІ. Роль мікст-інфекцій при патологічних процесах залозистого епітелію статевих органів з атипією клітин неясного ґенезу у жінок з безплідністю. Здоровье женщины. 2019;8(144):58–63.
85. Кан НЕ, Беднягин ЛА, Долгушина НВ, Тютюнник ВЛ, Ховхаева ПА, и др. Клинико-анамнестические факторы риска развития преэклампсии у беременных. Акушерство и гинекология. 2016;6:39–44.
86. Кирильчук МЄ, Найштетік ЄВ. Рання діагностика прееклампсії шляхом динамічного моніторингу серцевого ритму вагітних. Репродуктивная эндокринология. 2018;3:32–7.
87. Кириченко ЛМ. Вплив гуморальних та клітинних факторів імунного захисту на розвиток плаценти при гестозах. Вісник Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова. 2015;19(1):238–43.
88. Клементе А. Плацентарная недостаточность: современные способы прогнозирования и лечения [автореферат]. Москва: Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова. 2011. 45 с.
89. Коньков ДГ, Булавенко ОВ, Дудник ВМ, Буран ВВ. Сучасні аспекти патогенетично обумовленої профілактики прееклампсії. Перинатологія та педіатрія. 2016;1:46–9.
90. Корчинська ОО, Костур КП, Криванич НВ, Жултакова С, Андрашчикова Ш, Шлоссерова А, та ін. Сучасні погляди на етіопатогенез прееклампсі. Україна. Здоров'я нації. 2018;1:113–8.
91. Корчинська ОО, Черняк ММ, Андрашчікова С, Жултакова С, Рібарова Л. Профілактика та лікування плацентарної дисфункції у сучасному акушерстві. Україна. Здоров’я нації. 2016;4:171–5.
92. Корчинська ОО, Черняк ММ, Жултакова С, Галдунова Г, Шлоссерова А. Прегравідарна підготовка у жінок із плацентарною дисфункцією в анамнезі. Україна. Здоров’я нації. 2017;3:148–53.
93. Косілова СЄ. Гормональна адаптація фетоплацентарного комплексу у вагітних із прееклампсією. Буковинський медичний вісник. 2014;18(2):224–6.
94. Косілова СЄ. Порушення процесів пероксидації ліпідів як фактор ризику перинатальних ускладнень . Клінічна та експериментальна патологія. 2016;15(2, ч. 1):87–9.
95. Кравченко ОВ, Печеряга СВ. Оцінка ефективності профілактики первинної плацентарної дисфункції в ранні терміни гестації при аномальному розташуванні плаценти. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2016;1:74–5.
96. Красный АМ, Кан НЕ, Тютюнник ВЛ, Ховхаева ПА, Волгина НЕ, Сергунина ОА, и др. Окислительный стресс при преэклампсии и при нормальной беременности. Акушерство и гинекология. 2016;5:90–4.
97. Кузьмина ИЮ. Состояние иммунологических факторов и цитокинов при плацентарной недостаточности. Міжнародний медичний журнал. 2016;22(1):48–51.
98. Кузьмина ИЮ, Кузьмина ОА. Роль системы гемостаза в патогенезе развития плацентарной дисфункции. Міжнародний медичний журнал. 2016;22(3):29–31.
99. Кулаков ВИ, Серов ВН. Железодефицитная анемия и беременность. Здоровье женщины. 2015;9:21–4.
100. Купріянова ЛС. Ендотеліальна дисфункція як основний патогенетичний механізм розвитку прееклампсії. Віддалений прогноз для плода, новонародженого і дитини. Кровообіг та гемостаз. 2015;1/2:105–6.
101. Куріцина СА. Діагностика, профілактика та прогнозування перинатальної патології при аномаліях плацентації (ретрохоріальні гематоми та аномалії розташування плаценти). Здоровье женщины. 2017;3:60–2.
102. Куфелкина ТЮ, Валеева ФВ. Анемия у больных сахарным диабетом 1 типа. Сахарный диабет.2010;13(4):49–53.
103. Лахно ИВ. Современные возможности прогнозирования и профилактики преэклампсии. Здоровье женщины. 2016;7:44–8.
104. Лахно ІВ. Ведення вагітних з прееклампсією після пологів. Здоровье женщины. 2019;9:8–11.
105. Липатов ИС, Тезиков ЮВ, Линева ОИ, Тютюнник ВЛ, Кан Н Е, Мартынова НВ, и др. Патогенетические механизмы формирования плацентарной недостаточности и преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2017;9:64–71.
106. Лоскутова ТО. Визначення ризику розвитку прееклампсії, зумовленої тромбофілією. Експериментальна і клінічна медицина. 2015;1:143–7.
107. Лоскутова ТО. Диференційований підхід до ризику розвитку плацента-асоційованих ускладнень при прееклампсії вагітних. Лікарська справа. Врачебное дело. 2019;3:36–42.
108. Лях ЮЕ, Гурьянов ВГ, Хоменко ВН, Панченко ОА. Основы компьютерной биостатистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом Medstat. Донецк: Папакица Е. К., 2006. 214 с.
109. Макаров ОВ, Волкова ЕВ, Лысюк ЕЮ, Копылова ЮВ, Джохадзе ЛС. Роль ангиогенных факторов роста в патогенезе преэклампсии и плацентарной недостаточности. Акушерство и гинекология. 2014;12:64–70.
110. Макаров ОВ. Роль ангиогенных факторов роста в патогенезе преэклампсии и плацентарной недостаточности. Акушерство и гинекология. 2014;12:64–70.
111. Макацария АД, Бицадзе ВО, Хизроева ДХ, Макацария НА, Яшенина ЕВ. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности. Журнал практическая медицина. 2012;5(60):22–30.
112. Малкоч AB, Анастасевич ЛА, Филатова HH. Железодефицитные состояния и железодефицитная анемия у женщин детородного возраста. Репродуктивная эндокринология. 2013;5(13):22–7.
113. Мамиев ОБ. Клинические и прогностические критерии нормальной и нарушенной адаптации к родовому стрессу у матери и плода [диссертация]. Астрахань: Астраханский государственный медицинский университет, 2006. 334 с.
114. Маріам БА, Гнатко ОП, Кучма НР. Чинники ризику та наслідки вагітності в жінок із прееклампсією. Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2017;3(2):24–8.
115. Маркін ЛБ, Суслікова ЛВ, Шатилович КЛ, Матвієнко ОО, Сегедій ЛІ. Сучасні аспекти ультразвукової діагностики в акушерстві та гінекології. Львів: ЗУКЦ, 2018. 111 с.
116. Маркін ЛБ, Фартушок ТВ, Коритко ОО. Інструментальні методи обстеження гінекологічних хворих. Львів: ЗУКЦ, 2017. 391 с.
117. Маркін ЛБ, Ященко ЛМ. Плацентарна недостатність як фактор ризику переношування вагітності. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019;1:114–8.
118. Медведєва О. Клінічна реалізація плацентарної дисфункції (історія та сучасні погляди). З турботою про жінку. 2017;4:60–3.
119. Медведь ВІ, Кирильчук МЄ. Профілактика залізодефіциту та анемії у вагітних. Жіночий лікар. 2019;4(84):28–30.
120. Медведь ВІ, Степура НБ. Питання залізодефіциту та анемії в Рекомендаціях ВООЗ-2017. Здоровье женщины. 2019;1(137):32–5.
121. Мельник ЮМ, Жук СІ, Пехньо НВ. Значення сонографічної оцінки кровотоку в венозній протоці у діагностиці плацентарної дисфункції та прогнозуванні перебігу пологів. Здоровье женщины. 2015;7:54–7.
122. Мельник ЮМ, Жук СІ., Атаманчук ІМ. Ендотеліальна дисфункція як маркер плацентарної недостатності. Здоровье женщины. 2016;9;47–51.
123. Мельник ЮМ, Шляхтіна АО. Ранні предиктори плацентарної дисфункції. Здоровье женщины. 2016;8:25–8.
124. Милованов АП, Серова ОФ. Причины и дифференцированное лечение раннего невынашивания беременности: Руководство для врачей. М.: МДВ, 2011. 214 с.
125. Милованов АП. Анализ причин материнской смертности. М.: МДВ, 2008. 228 с.
126. Минцер А.П. Статистические методы исследования в диссертационных работах. Практическая медицина. 2014;4:87–92.
127. Мирошина ЕД, Тютюнник НВ, Храмченко НВ, Харченко ДК, Кан НЕ. Диагностика преэклампсии на современном этапе (обзор литературы). Пробл. репродукции. 2017;23(1):96–102.
128. Мінцер ОП, Вороненко ЮВ, Власов ВВ. Інформаційні технології в охороні здоров’я і практичній медицині: навч. посібник: у 10 кн. Київ: Вища школа, 2003 . Кн. 5. Оброблення клінічних і експериментальних даних у медицині. 350 с.
129. Мозговая ЕВ, Постникова ТБ, Аржанова ОН, Репинская ЕА, Сердюков СВ, Винокурова НВ. Выявление риска развития гестоза (преэклампсии) и оценка эффективности его профилактики с помощью неинвазивного метода исследования функции эндотелия. Журнал акушерства и женских болезней. 2015;64(3):58–68.
130. Наволоцкая ВК, Ляшко ЕС, Шифман ЕМ, Конышева ОВ, Куликов АВ, и др. Возможности прогнозирования осложнений преэклампсии (обзор литературы). Пробл. репродукции. 2019;25(1):87–96.
131. Назаренко ГИ, Кишкун АА. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. М.: Медицина, 2016. 540 с.
132. Наказ МОЗ України від 02.11.2015 № 709 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при залізодефіцитній анемії (Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги ″Залізодефіцитна анемія″»
133. Наказ МОЗ України від 31.12.2004 № 766 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги в Україні ″Гіпертензивні розлади під час вагітності″»
134. Наследов А. IBM SPSS Statistics 20 и AMOS: профессиональный статистический анализ данных. Санкт-Петербург: Питер, 2013. 416 с.
135. Нестерова ЭА, Путилова НВ. Роль родительско-плодовой тромбофилии в формировании тяжелых форм плацентарной недостаточности. Акушерство и гинекология. 2014;12:5–9.
136. Низяева НВ, Амирасланов ЭЮ, Ломова НА, Павлович СВ, Савельева НА, Наговицына МН, и др. Ультраструктурные и иммуногистохимические особенности плаценты при преэклампсии в сочетании с задержкой роста плода. Акушерство и гинекология. 2019;11:97–106.
137. Овчарук ВВ, Бойчук АВ, Орел ЮМ. Структурні зміни плацентарного комплексу при дисфункції плаценти у вагітних. Вісник наукових досліджень. 2017;3:84–7.
138. Омертаева ДЕ, Вазенмиллер ДВ. Целесообразность применения препаратов железа у беременных с гестозом. Медицина и экология. 2018;3:17–25.
139. Орлов Ю.П, Лукач ВВ, Говорова НВ. Обмен железа при анемии и преэклампсии. Анестезиология и реаниматлогия. 2014;6:67-72.
140. Орлов ЮП, Говорова НВ, Лукач ВН, Митрофанов АВ, Дмитриева ОД. Преэклампсия и обмен железа. Есть ли общие закономерности? Анестезиология и реаниматология. 2016;61(6):442–6.
141. Османлы ЗМ, Рзакулиева ЛМ. Результаты комплексного изучения системы мать-плацента-плод при фетоплацентарной недостаточности и инфекции. Вісник проблем біології і медицини. 2015;4(2):179–86.
142. Османлы ЗМ. Прогностическая значимость отклонений в концентрации маркерных сывороточных белков в крови беременных с фетоплацентарной недостаточностью. Світ медицини та біології. 2015;4:54–60.
143. Пасиешвили НМ, Лупояд ВС, Ильченко ВА, Мошко ЮА. Плацентарная дисфункция (недостаточность) и задержка плода (обзор литературы). Міжнародний медичний журнал. 2019;25(1):43–51.
144. Прохоренко ТС, Зима АП, Саприна ТВ, Мусина НН, Шахманова НС, Новицкий ВВ. К вопросу о дифференциальной диагностике анемического синдрома у беременных. Бюллетень сибирской медицины. 2017;16(1):140–51.
145. Радзинский ВЕ, Ордиянц ИМ, Побединская ОС. Железодефицитная анемия как фактор риска плацентарной недостаточности и перинатальных осложнений. Акушерство и гинекология. 2016;12:125–30.
146. Радзинский ВЕ, Радзинская ЕВ. Анемия и беременность: проблемы и перспективы. Фарматека. 2018;14:28–31.
147. Радзинский ВЕ. Плацентарная недостаточность и ее коррекция. Акушерство и гинекология. 2010;1:11–6.
148. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладних программ STATISTICA. Москва: МедиаСфера, 2006. 312 с.
149. Рекомендации ВОЗ по профилактике и лечению преэклампсии и эклампсии. ВОЗ. 2014. 48 с.
150. Репина МА, Бобров СА. Анемический синдром у беременных: вопросы патогенеза, диагноза и лечения. Журнал акушерства и женских болезней. 2010;LIX (2):3–11.
151. Репина МА, Сумская ГФ. Анемия беременных (подходы к диагнозу и лечению): методические рекомендации. СПб.: НЕВА-ЛЮКС, 2001. 24 с.
152. Романенко ТГ, Ігнатюк ТМ, Суліменко ОМ, Єсип НВ. Прогнозування прееклампсії (Огляд літератури). Здоровье женщины. 2019;3:87–100.
153. Романенко ТГ, Суліменко ОМ. Сучасні маркери прогнозування прееклампсії. Здоровье женщины. 2019;10:77–91.
154. Романенко ТГ. Плацентарна дисфункція як предиктор невиношування вагітності. Репродуктивная эндокринология. 2017;1:77–82.
155. Рубан АЯ. Тактика прогнозування плацентарної дисфункції та затримки розвитку плода після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Здоровье женщины. 2019;6(142):80–3.
156. Рудник ВТ. Патогенетичні аспекти анемії вагітних на тлі хронічного пієлонефріту. Актуал. пробл. сучасн. мед.: Вісн. Укр. мед. стомат. акад. 2014;14(4):165–9.
157. Румянцев АГ, Захарова ИН, Чернов ВМ, Тарасова ИС, и др. Распространенность железодефицитных состояний и факторы, на нее влияющие. Медицинский совет. 2015;6:62–6.
158. Селюкова НЮ, Кустова СП, Бойко МО, Бречка НМ, Коренєва ЄМ, Місюра КВ. Плацентарна недостатність: стан проблеми та засоби ранньої профілактики її наслідків. Одеський медичний журнал. 2019;2/3;40–5.
159. Сердюк ГВ, Момот АП, Воробьева ЕН. Клинико-диагностическое значение С-реактивного белка и проангиогенных факторов роста как маркеров системного воспалительного ответа при беременности (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2016;6:3–8.
160. Серов ВН, Прилепская ВН, Овсянникова ТВ. Гинекологическая эндокринология. М,: МЕДпресс-информ, 2017. 512 с.
161. Серов ВН, Сухих ГТ, Баранов ИИ. Неотложные состояния в акушерстве: руководство для врачей. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2011. 784 с.
162. Сидорова ИС, Макаров ИО. Плацентарная недостаточность. Клинико-диагностические аспекты. М.: Знание. 2016. 126 с.
163. Сидорова ИС, Никитина НА, Унанян АЛ. Патогенетическое обоснование дифференцированного подхода к ведению беременных с артериальной гипертензией и преэклампсией. Акушерство и гинекология. 2013;2:35–40.
164. Созонова НС, Чернова АЛ, Лазарев ИП, Шевлюкова ТП. Механизмы влияния оксигенобаротерапии на эритропоэз и обмен железа у беременных с анемией. Вестник новых медицинских технологий. 2016;23(2):79–84.
165. Стародубцева НЛ, Бугрова АЕ, Кононихин АС, Вавина ОВ, Широкова ВА. Возможность прогнозирования и ранней диагностики преэклампсии по пептидному профилю мочи. Акушерство и гинекология. 2015;6:46–52.
166. Стрижаков АН, Баев ОР, Рыбин МВ, и др. Выбор оптимального метода родоразрешения в снижении перинатальных потерь. Акушерство и гинекология. 2016;5:12–7.
167. Тезиков ЮВ. Патогенетическое обоснование прогнозирования, ранней диагностики и профилактики тяжелых форм плацентарной недостаточности [автореферат]. Самара: Самарский государственный медицинский университет. 2013. 52 с.
168. Тимохина ЕВ, Стрижаков АН, Зафириди НВ, Губанова ЕС. Инновационный подход к прогнозированию и терапии преэклампсии – мировой опыт. Акушер. и гинеколог. 2019;5:5–10.
169. Торчинов АМ, Кузнецов ВМ, Акуленко ЛВ, Цахилова СГ, Сакварелидзе НА. Способ персонализированного прогнозирования развития преэклампсии на основе анамнестических, фенотипических и генотипических предикторов. Проблемы репродукции. 2018;24(1):87–91.
170. Хабаров СВ, Денисова ОВ. Современная тактика лабораторной диагностики нарушений обмена железа во время беременности. Медицинский алфавит. 2019;1(4):49–53.
171. Хлестова-Карапетян ГВ, Шакая МН, Романов АЮ, Баев ОР. Материнские и перинатальные исходы при ранней и поздней преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2017;6:41–7.
172. Хміль СВ, Франчук УЯ. Особливості перебігу вагітності у жінок групи високого ризику розвитку пізнього гестозу на тлі метаболічного синдрому (огляд літератури). Вісник наукових досліджень. 2017;4:16–9.
173. Ходжаева ЗС, Холин АМ, Вихляева ЕМ. Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патобиологии и клиническая практика. Акушерство и гинекология. 2015;10:4–11.
174. Ходжаева ЗС, Шмаков РГ, Коган ЕА, Щеголев АИ, Клименченко НИ. Клинико-анамнестические особенности, плацента и плацентарная площадка при ранней и поздней преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2015;4:25–31.
175. Холин АМ, Ходжаева ЗС, Гус АИ. Патологическая плацентация и прогнозирование преэклампсии и задержки роста плода в первом триместре. Акушерство и гинекология. 2018;5:12–9.
176. Цыганова ТН, Кульчицкая ДБ. Эффективность интервальной гипоксической тренировки в медицине испорте. Клиническая медицина. 2017:3:159–63.
177. Чайка ВК, Бабич ТЮ, Белоусов ГВ. Программа охраны материнства и детства в семье (безопасное материнство) – профилактика акушерских и перинатальных потерь. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. К., 2009:450–63.
178. Черняк ММ, Корчинська ОО. Особливості формування системи "мати-плацента-плід" при плацентарній дисфункції. Проблеми клінічної педіатрії. 2016;3/4:75–9.
179. Черняк ММ, Корчинська ОО. Сучасний стан проблеми плацентарної дисфункції у жінок з обтяженим акушерським анамнезом. Проблеми клінічної педіатрії. 2015;4:42–8.
180. Шахвердиева И.Д. Изучение гепсидина и других белков-регуляторов обмена железа в различные триместры беременности. Клиническая лабораторная диагностика. 2019;64(8):477–80*.*
181. Шахвердиева ИД, Эфендиев АМ, Керимова ИА, Ягубова ВИ, Нариманова ГВ. Взаимосвязь между цитокинами и антимикробными пептидами у беременных женщин с анемией. Современные проблемы науки и образования. 2019;3:112–22.
182. Шевелькова АА, Айламазян ЭК, Евсюкова ИИ. Особенности окислительной модификации белков и функционального состояния эритроцитов при беременности, осложненной хронической плацентарной недостаточностью. Журнал акушерства и женских болезней. 2015;64(5):62–8.
183. Щурко ДМ, Щурко МІ. Стан фето-плацентарного комплексу при вроджених вадах розвитку плода у поєднанні із плацентарною дисфункцією. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2019;9(1):56–60.
184. Юр’єва ЛМ. Особливості функціонального стану системи мати-плацента-плід у вагітних із плацентарною дисфункцією. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2018;17(3):24–28.
185. Юр’єва, Л. М. Клініко-морфологічні паралелі плацентарної дисфункції на тлі низької плацентації. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2018;17(2):18–22.
186. Яковлева ЕА, Демина ОВ, Бабаджанян ЕН, Яковенко ЕА. Плацентарная дисфункция. Міжнародний медичний журнал. 2017;23(2):47–51.
187. Яремчук ТП. Плацентарна недостатність та патогенетичні підходи її корекції в термінах екстремальної та глибокої недоношеності плода. Жіночий лікар. 2019;2:46–53.
188. Abalos E, Cuesta C., Carroli G., Qureshi Z., Widmer M., Vogel J., Souza J. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization multicountry survey on maternal and newborn health. BJOG. 2014;121:14–24.
189. ACOG Committee Opinion No. 743: Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. Obstet Gynecol. 2018 Jul;132(1):е44–52.
190. ACOG. First-trimester risk assessment for early-onset preeclampsia. Obstetrics and Gynecology. 2015;126:25–7.
191. Alasztics B, Kukor Z, Pánczél Z, Valent S. The pathophysiology of preeclampsia in view of the two-stage model. Orv Hetil. 2012 Jul 29;153(30):1167–76.
192. Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GM: Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. Cochrane Database Syst Rev. 2010:CD007529.
193. Aliyazicioglu R. [Serum anti-carbonic anhydrase II antibodies and oxidant-antioxidant balance in](https://docviewer.yandex.ru/r.xml?sk=09949baf2d8826dcfb55f489cba3670a&amp;url=http%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2Fpubmed%2F21244564) [pre-eclampsia.](https://docviewer.yandex.ru/r.xml?sk=09949baf2d8826dcfb55f489cba3670a&amp;url=http%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2Fpubmed%2F21244564) Am J Reprod Immunol. 2017;66(4):297–303.
194. Alper BS, Kimber R, Reddy AK. Using ferritin levels to determine iron-deficiency anemia in pregnancy. The Journal of Family Practice. 2018;49(9):829–32.
195. Amaral LM, Wallace K, Owens M, LaMarca B. Pathophysiology and current clinical management of preeclampsia. Curr Hypertens Rep. 2017 Aug;19(8):61.
196. Anderson UD, Olsson MG, Kristensen KH, Еkerstrцm B, Hansson SR. Review: Biochemical markers to predict pre eclampsia. Placenta*.* 2012;33:42*–*7.
197. Auerbach М. Commentary: iron deficiency of pregnancy – a new approach involving iron. Reproductive Health. 2018;15:58–63.
198. Awamleh Z, Gloor GB, Han VKM. Placental microRNAs in pregnancies with early onset intrauterine growth restriction and preeclampsia: potential impact on gene expression and pathophysiology. BMC Med Genomics. 2019 Jun 27;12(1):91.
199. Baker BC, Hayes DJ, Jones RL. Effects of micronutrients on placental function: evidence from clinical studies to animal models. Reproduction. 2018 Sep;156(3):R69-R82.
200. Baker BC, Mackie FL, Lean SC, Greenwood SL, Heazell AEP, Forbes K, Jones RL. Placental dysfunction is associated with altered microRNA expression in pregnant women with low folate status. Mol Nutr Food Res. 2017 Aug;61(8):16006–46.
201. Barton, John R., and Baha M. Sibai. "Prediction and prevention of recurrent preeclampsia." *Obstetrics & Gynecology* 112.2 (2008): 359-372.
202. Baruch S. Preimplantation genetic screening: a survey of in vitro fertilization clinics. Genet Med. 2018;10(9):685–90.
203. Benton SJ, Leavey K, Grynspan D, Cox BJ, Bainbridge SA. The clinical heterogeneity of preeclampsia is related to both placental gene expression and placental histopathology. Am J Obstet Gynecol. 2018 Dec;219(6):604.e1-604.e25.
204. Biron-Shental T, Sukenik-Halevy R, Naboani H, Liberman M, Kats R, Amiel A. Telomeres are shorter in placentas from pregnancies with uncontrolled diabetes. Placenta. 2015 Feb;36(2):199–203.
205. Bobst SM. [Maternal autoantibodies from preeclamptic patients activate angiotensin](https://docviewer.yandex.ru/r.xml?sk=09949baf2d8826dcfb55f489cba3670a&amp;url=http%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2Fpubmed%2F15797649) [receptors on human mesangial cells and induce interleukin-6 and plasminogen](https://docviewer.yandex.ru/r.xml?sk=09949baf2d8826dcfb55f489cba3670a&amp;url=http%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2Fpubmed%2F15797649) [activator inhibitor-1 secretion.](https://docviewer.yandex.ru/r.xml?sk=09949baf2d8826dcfb55f489cba3670a&amp;url=http%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2Fpubmed%2F15797649) Am J Hypertens. 2005;18(3):330–6.
206. Bosco C, Díaz E, Gutiérrez R, González J, Parra-Cordero M, Rodrigo R, Barja P. A putative role for telocytes in placental barrier impairment during preeclampsia. Med Hypotheses. 2015 Jan;84(1):72–7.
207. Bosco C, González J, Gutiérrez R, Parra-Cordero M, Barja P, Rodrigo R. Oxidative damage to pre-eclamptic placenta: immunohistochemical expression of VEGF, nitrotyrosine residues and von willebrand factor. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012 Nov;25(11):2339–45.
208. Braekke K, Harsem NK, Staff AC. Oxidative stress and antioxidant status in fetal circulation in preeclampsia. J Pediatr Res. 2006;60(5):560–64.
209. Breymann C, Huch R. Anaemia in pregnancy and the puerperium. 3rd ed. Bremen: Uni-Med, 2008. 96 p.
210. Brien ME, Baker B, Duval C, Gaudreault V, Jones RL, Girard S. Alarmins at the maternal-fetal interface: involvement of inflammation in placental dysfunction and pregnancy complications. Can J Physiol Pharmacol. 2019 Mar;97(3):206–12.
211. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L, R Romero. The «Great Obstetrical Syndromes» are associated with disorders of deep placentation. Am J Obstet Gynecol. 2011;204(3):193–201.
212. Brosens IA, Robertson WB. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. Obstet Gynecol Annu. 1972;1:177–91.
213. Brownfoot FC, Tong S, Hannan NJ, Hastie R, Cannon P, Tuohey L, Kaitu'u-Lino TJ. YC-1 reduces placental sFlt-1 and soluble endoglin production and decreases endothelial dysfunction: A possible therapeutic for preeclampsia. Mol Cell Endocrinol. 2015 Sep 15;413:202–8.
214. Cagirgan S, Donmez A, Ispahi C. Activated protein С resistance in preeclampsia. Clin Exp Obstet Gynecol. 2004;31(1):59–62.
215. Calicchio R, Buffat C, Vaiman D, Miralles F. Endothelial dysfunction: role in the maternal syndrome of preeclampsia and long-term consequences for the cardiovascular system. Ann Cardiol Angeiol (Paris). 2013 Jun;62(3):215–20.
216. Cao G, Cui R, Liu C, Zhang Z. MicroRNA regulation of transthyretin in trophoblast biofunction and preeclampsia. Arch Biochem Biophys. 2019 Nov 15;676:108129.
217. Carretti N, la Marca A. Maternal serum levels of human chorionic somatotropin correlates with transferrin and erythropoietin in pregnancy. Gynecologic and Obstetric Investigation. 2012;53(1):28–31.
218. Centlow M, Carninci P, Nemeth K, Mezey E, Brownstein M, Hansson SR. Placental expression profiling in preeclampsia: local overproduction of hemoglobin may drive pathological changes. Fertil and Steril.2008;90(5):1834–43.
219. Chelchowska M. The effect of tobacco smoking during pregnancy on concentration of pro-hepcidin and some parameters of iron metabolism in matched-maternal cord pairs. Przegl Lek. 2008;65(10):474–8.
220. Chen CY, Wang KG, Chen CP. Alteration of vascularization in preeclamptic placentas measured by three-dimensional power Doppler ultrasound. J Matern Fetal Neonatal Med. 2013 Nov;26(16):1616-22.
221. Chen Q, Sousa JD, Snowise S, Chamley L, Stone P. Reduction in the severity of early onset severe preeclampsia during gestation may be associated with changes in endothelial cell activation: A pathological case report. Hypertens Pregnancy. 2016;35(1):32–41.
222. Cimsit C, Yoldemir T, Akpinar IN. Shear wave elastography in placental dysfunction: comparison of elasticity values in normal and preeclamptic pregnancies in the second trimester. J Ultrasound Med. 2015 Jan;34(1):151–9.
223. Colcimen N, Bulut G, Ergul Erkec O, Ragbetli MC. Investigation of role of vascular endothelial growth factor, Annexin A5 and Apelin by immunohistochemistry method in placenta of preeclampsia patients. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2017 Nov 30;63(11):42–5.
224. Costa J, Rice H, Cardwell C, Hunter A, Ong S. An assessment of vascularity and flow intensity of the placenta in normal pregnancy and pre-eclampsia using three-dimensional ultrasound. Matern Fetal Neonatal Med. 2010 Aug;23(8):894–9.
225. Costa SL, Proctor L, Dodd JM, Toal M, Okun N, Johnson JA, et al. Screening for placental insufficiency in high-risk pregnancies: is earlier better? Placenta. 2008;29(12):1034–40.
226. Dagdelen M, Temur M, Yılmaz Ö, Altındag T, Uslu T, Özbay PÖ. Placental bed apoptosis is increased in pregnant women with pre-eclampsia versus normotensive pregnant women. JObstet Gynaecol. 2016 Nov;36(8):974–9.
227. Deloison B, Millischer AE, Salomon LJ. Placental MRI: physiology and pathology. Gynecol Obstet Fertil. 2013 Jun;41(6):394–403.
228. Di Renzo GC, Spano F, Giardina I, Brillo E, Clerici G, Roura LC. Iron deficiency anemia in pregnancy. Womens Health (Lond). 2015 Nov;11(6):891–900.
229. Dissanayake VH. Morbidity and mortality associated with preeclampsia at two tertiary care hospitals in Sri-Lanka. J Obstet Gynaecol Res. 2017;33(l):56–62.
230. Figueras F, Gratacos E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. Fetal Diagnosis and Therapy. 2014;36(2):86–98.
231. Fiona BM. Preeclampsia. Etiology and clinical practice. Cambridge, UK: Cambridge University Press. 2017. 358 р.
232. Firoz T, Sanghvi H, Merialdi M. Pre-eclampsia in low and middle income countries. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2011;25(4):537–48.
233. Fisher AL, Nemeth E. Iron homeostasis during pregnancy. Am J Clin Nutr. 2017 Dec;106(6):1567S–1574S.
234. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Clinical epidemiology: the essentials. 5th ed. Philadelphia: LWW, 2012. 272 p.
235. Fournié A. Pathophysiology of preeclampsia: some recent data. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2012 Jun;41(4):313–7.
236. Frayne J, Pinchon D. Anaemia in pregnancy. Aust J Gen Pract. 2019 Mar;48(3):125–9.
237. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. Blood. 2013;102:783–88.
238. George EM, Palei AC, Granger JP. Endothelin as a final common pathway in the pathophysiology of preeclampsia: therapeutic implications. Opin Nephrol Hypertens. 2012 Mar;21(2):157–62.
239. Good clinical practice advice: Iron deficiency anemia in pregnancy. Int J Gynecol Obstet.2019;144:322–4.
240. Goonewardene M, Shehata M, Hamad A. Anaemia in pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2012 Feb;26(1):3–24.
241. Govseev DО. Effectiveness of circular suturing of the cervix with the mersilene in case of the central placenta praevia. Lekarska Sprava. 2016;3–4(1138):121–3.
242. Govseev DО. HBD-2 interactions with erythrocyte membranes in vitro. Ukrainian Biochemical Journal. 2019;91(1):65–73.
243. Govseev DО. Identification methods and characteristics of antibodies for HSP60 in pregnant women. International Journal of Pharmacy & Technology. 2016 June;8(2):14666–73.
244. Govseev DО. Regulatory Effect of Endothelial Dysfunction and Microcirculation Pathology in Pregnant Women Diagnosed with Diabetes Mellitus. Journal of Global Pharma Technology. 2017;11(9):48–52.
245. Guerby P, Swiader A, Augé N, Parant O, Vayssière C, Uchida K. High glutathionylation of placental endothelial nitric oxide synthase in preeclampsia. Redox Biol. 2019 Apr;22:101126.
246. Hair M, KnigHCT M, Kurinczuk JJ Risk factors an d newborn outcomes associated with maternal deaths in the UK from 2009 to 2013: a national case-control study. BJOG. 2016 Sep;123(10):1654–62.
247. Hamilton ST, Scott G, Naing Z, Iwasenko J, Hall B, Graf N, Arbuckle S, et al. Human cytomegalovirus-induces cytokine changes in the placenta with implications for adverse pregnancy outcomes. PLoS One. 2012;7(12):e52899.
248. Harstad TW, Mason RA, Cox SM. Serum erythropoietin quantitation in pregnancy using an enzyme-linked immunoassay. American Journal of Perinatology. 2017;9(4):233–5.
249. Herraiz I, Simón E, Gómez-Arriaga PI, Martínez-Moratalla JM, García-Burguillo A, Jiménez EA, Galindo A. Angiogenesis-related biomarkers (sFlt-1/PLGF) in the prediction and diagnosis of placental dysfunction: an approach for clinical integration. Int J Mol Sci. 2015 Aug 13;16(8):19009–26.
250. Higgins LE, Rey de Castro N, Addo N, Wareing M, Greenwood SL, Jones RL, Sibley CP, et al. Placental features of late-onset adverse pregnancy outcome. PLoS One. 2015 Jun 29;10(6):e0129117.
251. Holland OJ, Cuffe JSM, Dekker Nitert M, Callaway L, Kwan Cheung KA, Radenkovic F, Perkins AV. Placental mitochondrial adaptations in preeclampsia associated with progression to term delivery. Cell Death Dis. 2018 Nov 19;9(12):1150.
252. Hosmer DWJr, Lemeshow S, Cook ED. Applied Logistic Regression: Book and Solutions Manual Set. 2nd ed. Hoboken: Wiley-Interscience, 2010. 672 p.
253. Huang X, Wu L, Zhang G, Tang R, Zhou X. Elevated microrna-181a-5p contributes to trophoblast dysfunction and preeclampsia. Reprod Sci. 2019 Aug;26(8):1121–9.
254. Huppertz B. The critical role of abnormal trophoblast development in the etiology of preeclampsia. Curr Pharm Biotechnol. 2018;19(10):771–80.
255. Iglesias L, Canals J, Arija V. Effects of prenatal iron status on child neurodevelopment and behavior: A systematic review. Crit Rev Food Sci Nutr*.* 2018 Jul 3;58(10):93–8.
256. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. New England Journal of Medicine. 2012;367(1):20–9.
257. Kalaivani K, Ramachandran P. Time trends in prevalence of anaemia in pregnancy. Indian J Med Res. 2018 Mar;147(3):268–77.
258. Kavak, Ebru Çelik, and Salih Burçin Kavak. "The association between anemia prevalence, maternal age and parity in term pregnancies in our city." Perinatal Journal 25.1 (2017): 6-10.
259. Khan T, Laul P, Laul A, Ramzan MP. Prognostic factors of maternal near miss events and maternal deaths in a tertiary healthcare facility in India. Int J Gynaecol Obstet.2017 Aug;138(2):171–6.
260. Kobayashi H. The impact of maternal-fetal genetic conflict situations on the pathogenesis of preeclampsia. Biochem Genet. 2015 Oct;53(9-10):223–34.
261. Kulikova GV, Nizyaeva NV, Nagovitsina MN, Lyapin VM, Loginova NS, Kan NE, Tyutyunnik VL, et al. Specific Features of TLR4 Expression in Structural Elements of Placenta in Patients with Preeclampsia. Bull Exp Biol Med. 2016 Mar;160(5):718–21.
262. Laganà AS, Favilli A, Triolo O, Granese R, Gerli S. Early serum markers of pre-eclampsia: are we stepping forward? J Matern Fetal Neonatal Med. 2016 Sep;29(18):3019–23.
263. Laresgoiti-Servitje E. A leading role for the immune system in the pathophysiology of preeclampsia. J Leukoc Biol. 2013 Aug;94(2):247–57.
264. Lecarpentier E, Fournier T, Guibourdenche J, Tsatsaris V. Pathophysiology of preeclampsia. Presse Med. 2016 Jul-Aug;45(7-8 Pt 1):631–7.
265. Levy M, Kovo M, Schreiber L, Kleiner I, Koren L, Barda G, Volpert E, et al. Pregnancy outcomes in correlation with placental histopathology in subsequent pregnancies complicated by preeclampsia. Pregnancy Hypertens. 2019 Oct;18:163–8.
266. Lewkowitz AK, Tuuli MG. Iron-deficiency anaemia in pregnancy: the role of hepcidin. Lancet Glob Health. 2019 Nov;7(11):e1476-e1477.
267. Liong S, Barker G, Lappas M. Bromodomain protein BRD4 is increased in human placentas from women with early-onset preeclampsia. Reproduction. 2018 Jun;155(6):573–82.
268. Liu Y, Ma Y. Promoter methylation status of WNT2 in placenta from patients with preeclampsia. Med Sci Monit. 2017 Nov 7;23:5294–5301.
269. Longtine MS, Nelson DM. Placental dysfunction and fetal programming: the importance of placental size, shape, histopathology, and molecular composition. Semin Reprod Med. 2011 May;29(3):187–96.
270. Lu C, Ji X, Miao Z, Long W, Ding H, Lv M. Roles of microRNAs in preeclampsia. J Cell Physiol. 2019 Feb;234(2):1052–61.
271. Ludwiczek S. Cytokine-mediated regulation of iron transport in human monocytic cells. Blood. 2013;101(10):4148–54.
272. Luke B, Stern JE, Kotelchuck M, Declercq ER, Anderka M, Diop H. Birth Outcomes by Infertility Treatment: Analyses of the Population-Based Cohort: Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technologies (MOSART). J Reprod Med. 2016 Mar-Apr;61(3–4):114–27.
273. Maršál K. Preeclampsia and intrauterine growth restriction: placental disorders still not fully understood. J Perinat Med. 2017 Oct 26;45(7):775–7.
274. Mary S, Kulkarni MJ, Mehendale SS, Joshi SR, Giri AP. Differential accumulation of vimentin fragments in preeclamptic placenta. Cytoskeleton (Hoboken). 2017 Nov;74(11):420–5.
275. Mary S, Patil GV, Kulkarni AV, Kulkarni MJ, Joshi SR, Mehendale SS, Giri AP. Dynamic proteome in enigmatic preeclampsia: an account of molecular mechanisms and biomarker discovery. Proteomics Clin Appl. 2012 Jan;6(1-2):79–90.
276. Matsubara K, Higaki T, Matsubara Y, Nawa A. Nitric oxide and reactive oxygen species in the pathogenesis of preeclampsia. Int J Mol Sci. 2015 Mar 2;16(3):4600–14.
277. Matsumoto, H. Insulin-like Growth factor Binding Protein-1 (IGFBP-1) Induces Decidualisation of Human Endometrial Stromal Cells via (alpha)5(beta)l Integrin. Hum Reprod. 2008;66:333–8.
278. Matthiesen LS. A prospective study on the occurrence of autoantibodies in low-risk pregnancies. Eur J Obstet Gyneco. Reprod Biol. 2019;93(l):21–26.
279. Mangla, Mishu, and Deepak Singla. "Prevalence of anaemia among pregnant women in rural India: a longitudinal observational study." Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol 5.10 (2016): 3500-5.
280. Milosevic-Stevanovic J, Krstic M, Radovic-Janosevic D, Popovic J, Tasic M, Stojnev S. Number of decidual natural killer cells & macrophages in pre-eclampsia. Indian J Med Res. 2016 Dec;144(6):823–30.
281. Mostello D. et al. Recurrence of preeclampsia: effects of gestational age at delivery of the first pregnancy, body mass index, paternity, and interval between births //American journal of obstetrics and gynecology. – 2008. – Т. 199. – №. 1. – С. 55. e1-55. e7.
282. Muñoz M, Villar , García-Erce JA. An update on iron physiology. World J. Gastroenterol. 2009;1(37):4617–26.
283. Naljayan MV, Karumanchi SA. New developments in the pathogenesis of preeclampsia. Adv Chronic Kidney Dis. 2013 May;20(3):265–70.
284. Narita T, Ichihara A, Matsuoka K, Takai Y, Bokuda K, Morimoto S, Itoh H, et al. Placental (pro)renin receptor expression and plasma soluble (pro)renin receptor levels in preeclampsia. Placenta. 2016 Jan;37:72–8.
285. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy. London: RCOG Press, 2010. 98 р.
286. National Institute for Clinical Excellence. Why Women die. Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. London: RCOG Press. 2010. 97 р.
287. Nemeth E, Ganz T. Hepcidin and iron-loading anemias. Haematologica. 2016;91(6);727–32.
288. Nemeth E. Hepcidin regulates iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. Science. 2014;306:2090–3.
289. Obasi IO, Nwachukwu N. Gestational iron deficiency and the related anaemia in northern zone of Ebonyi State. Pak J Biol Sci. 2013 Oct 15;16(20):1159–65.
290. Ozimek JA, Eddins RM, Greene N, Karagyozyan D, Pak S, Wong M. Opportunities for improvement in care among women with severe maternal morbidity. Am J Obstet Gynecol. 2016;215:501–6.
291. Pagana KD, Pagana TJ. Diagnostic and Laboratory Test Reference. 9th ed. Mosby Elsevier, Missouri. 2009:654–5.
292. Pandey M, Mantel GD, Moodley J. Audit of severe acute morbidity in hypertensive pregnancies in a developing country. J Obstet Gynecol. 2014;24:387–91.
293. Pena-Rosas JP, De-Regil LM, Garcia-Casal MN, Dowswell T. Daily oral iron supplementation during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2015;7:CD004736.
294. Pena-Rosas JP, De-Regil LM, Gomez Malave H, Flores-Urrutia MC, Dowswell T. Intermittent oral iron supplementation during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2015;19:CD009997.
295. Pratt A, Da Silva Costa F, Borg AJ, Kalionis B, Keogh R, Murthi P. Placenta-derived angiogenic proteins and their contribution to the pathogenesis of preeclampsia. Angiogenesis. 2015 Apr;18(2):115-23.
296. Rabaglino MB, Post Uiterweer ED, Jeyabalan A, Hogge WA, Conrad KP. Bioinformatics approach reveals evidence for impaired endometrial maturation before and during early pregnancy in women who developed preeclampsia. Hypertension. 2015 Feb;65(2):421–9.
297. Radzinsky VE. Prevention of reproductive losses: strategy and tactics. Featured Media Education Seminar «Innovation sinobstretric sandgyn ecology from the stand point of evidence-based medicine»: in Newsletter. M.: Editirial Board Status Praesens. 2014. 24 р.
298. Raghupathy R. Cytokines as key players in the pathophysiology of preeclampsia. Med Princ Pract. 2013;22(1):8–19.
299. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives. Circ Res. 2019 Mar 29;124(7):1094–112.
300. Reijnders IF, Mulders AGMGJ, Koster MPH. Placental development and function in women with a history of placenta-related complications: a systematic review. Acta Obstet Gynecol Scand. 2018 Mar;97(3):248–57.
301. Ridder A, Giorgione V, Khalil A, Thilaganathan B. Preeclampsia: the relationship between uterine artery blood flow and trophoblast function. Int J Mol Sci. 2019 Jul 2;20(13):3263.
302. Robert R. Iron therapy with special emphasis on intravenous administration. 4th ed. Bremen: Uni-Med Verlag AG, 2008. 128 p.
303. Roy CN, et al. Interactions of the ectodomain of HFE with the transferrin receptor are critical for iron homeostasis in cells. FEBS letters. 2010;484(3):271–4.
304. Runyen-Janecky LJ. Role and regulation of heme iron acquisition in gram-negative pathogens. Front Cell Infect Microbiol. 2013;3:55.
305. Sahay AS, Jadhav AT, Sundrani DP, Wagh GN, Mehendale SS, Chavan-Gautam P, Joshi SR. VEGF and VEGFR1 levels in different regions of the normal and preeclampsia placentae. Mol Cell Biochem. 2018 Jan;438(1-2):141–52.
306. Sahay AS, Sundrani DP, Joshi SR. Regional changes of placental vascularization in preeclampsia: a review. IUBMB Life. 2015 Aug;67(8):619–25.
307. Schmella MJ, Assibey-Mensah V, Parks WT, Roberts JM, Jeyabalan A, Hubel CA, Catov JM. Plasma concentrations of soluble endoglin in the maternal circulation are associated with maternal vascular malperfusion lesions in the placenta of women with preeclampsia. Placenta. 2019 Mar;78:29–35.
308. Schneider H. Placental dysfunction as a key element in the pathogenesis of preeclampsia. Dev Period Med. 2017;21(4):309–16.
309. Scholl TO. Maternal iron status: relation to fetal growth, length of gestation, and iron endowment of the neonate. Nutr Rev. 2017;69(1):23–32.
310. Schulze KJ. Hepcidin and iron status among pregnant women in Bangladesh. Asia Pac J Clin Nutr. 2008;17(3):451–6.
311. Shen F, Wei J, Snowise S, DeSousa J, Stone P, Viall C, Chen Q. Trophoblast debris extruded from preeclamptic placentae activates endothelial cells: a mechanism by which the placenta communicates with the maternal endothelium. Placenta. 2014 Oct;35(10):839–47.
312. Siah CW. Normal iron metabolism and the pathophysiology of iron overload disorders. Clin Biochem Rev. 2016;27(1):5–16.
313. Sircar M, Thadhani R, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2015 Mar;24(2):131–8.
314. Srivastava T, Negandhi H, Neogi SB, et al. Methods for hemoglobin estimation: a review of “what works”. J. Hematol. Transfus. 2014;2:1028.
315. Stangret A, Skoda M, Wnuk A, Pyzlak M, Szukiewicz D. Mild anemia during pregnancy upregulates placental vascularity development. Med Hypotheses. 2017 May;102:37–40.
316. Sun D, McLeod A, Gandhi S, Malinowski AK, Shehata N. Anemia in pregnancy: a pragmatic approach. Obstet Gynecol Surv. 2017 Dec;72(12):730–7.
317. Tadesse S, Norwitz NG, Guller S, Arcuri F, Toti P, Norwitz ER, Kidane D. Dynamics of base excision repair at the maternal-fetal interface in pregnancies complicated by preeclampsia. Reprod Sci. 2017 Jun;24(6):856–64.
318. Tandara L, Salamunic I. Iron metabolism: current facts and future directions. Biochem Med (Zagreb). 2012;22(3):311–28.
319. Tannetta D, Masliukaite I, Vatish M, Redman C, Sargent I. Update of syncytiotrophoblast derived extracellular vesicles in normal pregnancy and preeclampsia. J Reprod Immunol. 2017 Feb;119:98–106.
320. Tannetta D, Sargent I. Placental disease and the maternal syndrome of preeclampsia: missing links? Curr Hypertens Rep. 2013 Dec;15(6):590–9.
321. Tannetta DS, Hunt K, Jones CI, Davidson N, Coxon CH, Ferguson D, Redman CW, et al. Syncytiotrophoblast extracellular vesicles from pre-eclampsia placentas differentially affect platelet function. PLoS One. 2015 Nov 9;10(11):e0142538.
322. Tenório MB, Ferreira RC, Moura FA, Bueno NB, de Oliveira ACM, Goulart MOF. cross-talk between oxidative stress and inflammation in preeclampsia. Oxid Med Cell Longev. 2019 Nov 4;2019:8238727.
323. Tilg H. Role of IL-10 for induction of anemia during inflammation. J Immunol. 2012;169(4):2204–9.
324. Toal M, Chaddha V, Windrim R, Kingdom J. Ultrasound detection of placental insufficiency in women with elevated second trimester serum alpha-fetoprotein or human chorionic gonadotropin. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. 2008;30(3):198–206.
325. Tracking Universal Health Coverage: 2017 Global Monitoring Report. WHO and the International Bank for Reconstruction and Development. 2017. 88 р.
326. Travaglino A, Raffone A, Saccone G, Migliorini S, Maruotti GM, Esposito G, Mollo A, et al. Placental morphology, apoptosis, angiogenesis and epithelial mechanisms in early-onset preeclampsia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2019 Mar;234:200–6.
327. Tunkyi K, Moodley J. Anemia and pregnancy outcomes: a longitudinal study. J Matern Fetal Neonatal Med. 2018 Oct;31(19):2594–8.
328. Turner RJ, Bloemenkamp KW, Bruijn JA, Baelde HJ. Loss of thrombomodulin in placental dysfunction in preeclampsia. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2016 Apr;36(4):728–35.
329. Vaiman D, Calicchio R, Miralles F. Landscape of transcriptional deregulations in the preeclamptic placenta. PLoS One. 2013 Jun 13;8(6):e65498.
330. Van der Ven K. The HLA-G genotype is potentially associated with idiopathic recurrent spontaneous abortion. Mol Hum Reprod. 2017;9(4):373–8.
331. Ventolini G. Conditions associated with placental dysfunction. Minerva Ginecol. 2011 Oct;63(5):459–64.
332. Vikse BE, Irgens LM, Karumanchi SA. Familial factors in the association between preeclampsia and later ESRD. Clin J Am Soc Nephrol. 2012;7(11):1819–26.
333. Villar J, Abalos E, Nardin JM, Merialdi M, Carroli G. Strategies to prevent and treat preeclampsia: evidence from randomized controlled trials. Semin Nephrol 2014;24(6):607–15.
334. Vygivska LA. Matrix metaloproteinase-2 and placentary dysfunction development in pregnancy with perinatal infections. Wiad Lek. 2019 Aug 31;72(8):1421–5.
335. Wahed F, Latif SA, Nessa A, Bhuiyan MR, Hossain MB, Akther A, Mahmud MM. Gestational anemia. Mymensingh Med J. 2016 Jul;19(3):462-8.
336. Wan J, Hu Z, Zeng K, Yin Y, Zhao M, Chen M, Chen Q. The reduction in circulating levels of estrogen and progesterone in women with preeclampsia. Pregnancy Hypertens. 2018 Jan;11:18–25.
337. Wang CY, Babitt JL. Hepcidin regulation in the anemia of inflammation. Curr Opin Hematol. 2016 May;23(3):189–97.
338. Warrander LK, Heazell AE. Identifying placental dysfunction in women with reduced fetal movements can be used to predict patients at increased risk of pregnancy complications. Med Hypotheses. 2017 Jan;76(1):17–20.
339. Weinstein DA, et al. Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: Implications for the anemia of chronic disease. Blood. 2012;100(10):3776–81.
340. Wu F, Tian FJ Lin Y, Xu WM. Oxidative stress: placenta function and dysfunction. Am J Reprod Immunol. 2016 Oct;76(4):258–71.
341. Zeng K, Gao Y, Wan J, Tong M, Lee AC, Zhao M, Chen Q. The reduction in circulating levels of melatonin may be associated with the development of preeclampsia. J Hum Hypertens. 2016 Nov;30(11):666–71.
342. Zhang Z, Gao Y, Zhang L, Jia L, Wang P, Zhang L, Li H. Alterations of IL-6, IL-6R and gp130 in early and late onset severe preeclampsia. Hypertens Pregnancy. 2013 Aug;32(3):270–80.
343. Zuniga FA, Ormazabal V, Gutierrez N, Aguilera V, Radojkovic C, Veas C, Escudero C, et al. Role of lectin-like oxidized low density lipoprotein-1 in fetoplacental vascular dysfunction in preeclampsia. Biomed Res Int. 2014;14:353–61.

**Додаток А - Перелік праць, опублікованих за темою дисертації**

***Наукові праці, у яких опубліковано основні наукові результати дисертації:***

1. **Говсеєв Д.О.** Особливості акушерської та перинатальної патології у жінок прееклампсією при попередній гестації // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 24.-книга 5.- частина 3. -Київ-2015.-С.28-32.
2. **Говсеев Д.О.** Стан вегетативної нервової системи та центральної гемодинаміки у жінок з повторною прееклампсією // Сімейна медицина.-2015.-№6.-С.156-159.
3. **Говсеев Д.А.** Роль нарушений гемостаза в генезе повторной преэклампсии *//* Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 27.- частина 1. -Київ-2016.-С.102-109.
4. **Говсеев Д.А.** Актуальные аспекты профилактики и лечения повторной преэклампсии *//* Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 27.- частина 2. -Київ-2016.-С.19-27.
5. **Говсеев Д.О.** Оптимізація діагностики і корекції повторної плацентарної дисфункції *//* Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 28.- частина 1. -Київ-2017.-С.21-25.
6. **Говсеев Д.О.** Особливості перебігу вагітності та пологів у жінок з повторною гестаційною анемією *//* Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 28.- частина 2. -Київ-2017.-С.10-13.
7. **Говсєев Д.О.** Клінічні чинники у патогенезі повторної затримки розвитку плода *//* Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 28.- частина 3. -Київ-2017.-С.14-21.
8. **Говсеев Д.О.** Тактика ведення жінок з повторною анемією вагітних на фоні різноманітних інфекції *//* Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 31- частина 1. -Київ-2018.-С.16-21.
9. **Говсєєв Д.О.** Клінічні особливості патогенеза повторної затримки розвитку плода *//* Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 31- частина 2. -Київ-2018.-С.9-16.
10. **Говсєєв Д.О.** Оптимізація діагностики тяжких форм повторної плацентарної дисфункції *//* Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 31- частина 3. -Київ-2018.-С.9-16.
11. **Говсєєв Д.О.** Вагітність та пологи у жінок із прееклампсіей на фоні ранньої ендотеліальної дисфункції // Сімейна медицина .-2019.-№1.-С.123-126.
12. **Говсеєв Д.О.** Прогнозування повторних ускладнень гестації в жінок із високим перинатальним ризиком // Сучасна педіатрія.-2019.-№.-С.
13. **Говсєєв Д.О.** Актуальні аспекти повторної прееклампсієї у жінок із тромбофіліями в анамнезі *//* Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 35. -Київ-2019.-С.72-78.
14. **Говсеев Д.О.** Сучасні фактори ризику повторних акушерських та перинатальних ускладнень *//* Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 36. -Київ-2019.-С.8-15.
15. **Говсеев Д.О.** Сучасні аспекти ранньої діагностики повторних ускладнень гестації *//* Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 37. -Київ-2020.-С.39-47. **Говсеев Д.О**. Акушерські та перинатальні аспекти повторної пре еклампсії // Здоровье женщины.-2015.-№10.-С.163-166.
16. **Говсеев Д.О.** Клініко-гемостазіологічні аспекти повторної пре еклампсії // Здоровье женщины.-2016.-№3.-С.40-43.
17. **Говсеев Д.О.** Тактика лікувально-профілактичних заходів у жінок з повторною прееклампсією // Здоровье женщины.-2016.-№4.-С.63-67.
18. **Говсеев Д.О.** Стан психоемоційного та вегетативного статусу у жінок з повторною плацентарною дисфукцією // Здоровье женщины.-2016.-№8.-С.50-55.
19. **Говсєєв Д.О.** Профілактика акушерської та перинатальної патології в жінок із повторною прееклампсією та тромбофіліями в анамнезі // Здоровье женщины.-2018.-№10.-С.61-65.
20. **Говсєєв Д.О.** Прогнозування прееклампсії у жінок із ендотеліальною дисфункцією // Здоровье женщины.-2019.-№1.-С.78-82.
21. M.V. Makarenko, **D.A. Govseev**, L.N. Horodnycha, R.M. Vorona "Effectiveness of circular suturing of the cervix with the mersilene in case of the central placenta praevia", журнал Лікарська справа, випуск №3-4 (1138), 2016, р. 121-123 . (*Здобувачем розроблено метод лікування, виконано клініко-лабораторні дослідження, статистичну обробку одержаних результатів, підготовлено статтю до друку)*
22. M. Makarenko, **D. Govsieiev**, R. Vorona, A. Tsisarenko, O. Vasil’tchuk, O. Pavlyuk, L. Yakovenko, I. Kroupska, A. Pogribna, L. Sidorik “Identification method and characteristics of antibodies for HSP60 in pregnant women”, International Journal Of Pharmacy & Technology, випуск June-2016, Vol. 8, Issue No.2, р. 14666-14673. *(Здобувачу належить ідея дослідження, проведено статистичну обробку результатів дослідження, підготовлено матеріали до друку)*
23. Avramenko T.V, Makarenko M.V, **Govseev D.A.** "Regulatory Effect of Endothelial Dysfunction and Microcirculation Pathology in Pregnant Women Diagnosed with Diabetes Mellitus", журнал Journal of Global Pharma Technology, випуск 11(9), 2017, р. 48-52. *(Здобувачу належить ідея дослідження, проведено статистичну обробку результатів дослідження, підготовлено матеріали до друку)*
24. M. V. Makarenko , D. O. Semeniuk, I. O. Starenka , A. P. Pogribna , I. V. Sokol , L. I. Martinova , **D. O. Govsieiev** "HBD-2 interactions with erythrocyte membranes in vitro", Ukrainian Biochemical Journal, випуск Vol. 91, N 1, 2019, р. 65-73. *(Здобувачу належить ідея дослідження, проведено статистичну обробку результатів дослідження, підготовлено матеріали до друку)*
25. M. V. Makarenko , D. O. Semeniuk, I. O. Starenka , A. P. Pogribna , I. V. Sokol , L. I. Martinova , **D. O. Govsieiev** "HBD-2 interactions with erythrocyte membranes in vitro", Ukrainian Biochemical Journal, випуск Vol. 91, N 1, 2019, р. 65-73. *(Здобувачу належить ідея дослідження, проведено статистичну обробку результатів дослідження, підготовлено матеріали до друку)*

***Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:***

1. **Говсеєв Д.О.** Актуальні аспекти повторної прееклампсії: тези матеріалів науково-практичного семінару з міжнародною участю «Здоров´я матері, плода та новонародженого в Україні» 21 жовтня 2015 року, м. Київ // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 24.-книга 6.- частина 3. -Київ-2015.-С.280-281.
2. **Говсеев Д.О.** Повторная преэклампсия с позиций нарушений гемостаза: тези матеріалів науково-практичного семінару з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» 20 квітня 2016 року, м. Київ // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 27.- частина 1. -Київ-2016.-С.216-217.
3. **Говсеев Д.О.**Повторна прееклампсія: профілактика та тактика лікування: тези матеріалів науково-практичного семінару з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» 20 жовтня 2016 року, м. Київ // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 27.- частина 2. -Київ-2016.-С.253.
4. **Говсеев Д.О.** Сучасні аспекти діагностики і корекції повторної плацентарної дисфункції: тези матеріалів науково-практичного семінару з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» 25 травня 2017 року, м.Київ // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 28.- частина 1. -Київ-2017.-С.223.
5. **Говсеєв Д.О.** Діскусійні питання повторної гестаційної анемії: тези матеріалів науково-практичного семінару з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» 14 вересня 2017 року, м.Київ // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 28.- частина 2. -Київ-2017.-С.153.
6. **Говсєев Д.О.** Особливості патогенезу повторної затримки розвитку плода: тези матеріалів науково-практичного семінару з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» жовтня 2017 року, м. Київ // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 28.- частина 3. -Київ-2017.-С.192.
7. **Говсеєв Д.О.** Удосконалений алгоритм діагностики та лікування ускладнень вагітності у жінок з повторною анемією вагітних: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» 20 березня 2018 року, Київ-Тернопіль-Хмельницкий // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 31.- частина 1. -Київ-2018.-С.202.
8. **Говсєєв Д.О.** Повторна затримка розвитку плода: тактика ведення вагітності та пологів: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» 7 червня 2018 року, Київ-Дніпро-Запоріжжя-Кривий Ріг // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 31.- частина 2. -Київ-2018.-С.173.
9. **Говсєєв Д.О.** Сучасні аспекти діагностики тяжких форм повторної плацентарної дисфункції: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» 30 жовтня 2018 року, Київ-Дніпро-Запоріжжя-Кривий Ріг // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 31.- частина 3. -Київ-2018.-С.149.
10. **Говсєєв Д.О.** Вплив тромбофілії в анамнезі на розвиток повторної преклампсії: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» 21 травня 2019 року, Київ-Черкаси-Кропивницкий-Чернігів // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 35. -Київ-2019.-С.163
11. **Говсеєв Д.О.** Тактика прогнозування повторних акушерських та перинатальних ускладнень: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» 12 вересня 2019 року, Київ-Одеса-Миколаїв-Херсон // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 36. -Київ-2019.-С.111.
12. **Говсеев Д.О.** Сучасна тактика прогнозування повторних ускладнень гестації: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» 20 лютого 2020 року, Київ-Дніпро-Кривий Ріг-Запоріжжя // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 37. - Київ-2020. - С.137.