

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ШЕВЧЕНКО АННА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 618.2/.3-06-07-084:618.39

**ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ
ТА ПРОФІЛАКТИКИ ПЕРИНАТАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ
У ВАГІТНИХ З ЗАГРОЗОЮ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ**

14.01.01 – Акушерство і гінекологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Дніпро – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Запорізькому державному медичному університеті.

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор

Круть Юрій Якович,

Запорізький державний медичний університет,
кафедра акушерства і гінекології, завідувач

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Туманова Лариса Євгеніївна,**

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної академії медичних наук України», відділення профілактики та лікування гнійно-запальних захворювань в акушерстві, завідувач

доктор медичних наук, професор **Резніченко Галина Іванівна,**

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»,
кафедра акушерства та гінекології, професор

Захист відбудеться «13» травня 2021 р. о 13⁰⁰ годині на засіданні вченої ради Д 08.601.04 при Дніпровському державному медичному університеті за адресою 49027, м. Дніпро, пл. Соборна, 2, навчальний корпус № 3а.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Дніпровського державного медичного університету за адресою 49027, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9, навчальний корпус № 1.

Автореферат розісланий «10» квітня 2021 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,

д. мед. н., професор

М. В. Медведєв

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми передчасних пологів (ПП) є важливою для сучасного акушерства у зв'язку з високими показниками перинатальної та дитячої смертності, які у 8–13 разів вищі, ніж при доношеній вагітності, і сягають 4–12% (Резніченко Г. І., 2016; Дубоссарская Ю. А., Дубоссарская З. М., 2016). Особливого значення ця проблема набуває у зв'язку з високими показниками перинатальної захворюваності, оскільки 50–60% зустрічається саме в дітей з дуже низькою масою тіла (Потапов В. А., 2012; Венцківська І. Б. та співавт. 2019).

Результати проведених епідеміологічних та клінічних досліджень показали значущу роль стресу в патогенезі ПП. М. Romero (2001) переконливо обґрунтував потужний антирепродуктивний вплив стресу. Дослідження Ю. П. Вдовиченко (2017), В. Г. Корнієнко (2018), F. O. L. Vehmeijer (2019) довели участь стресу в патогенезі передчасної пологової діяльності, затримки росту плода та інших ускладнень.

Поліетіологічність ПП і їх наслідки спонукають до з'ясування клінічних особливостей перебігу вагітності та пологів, змін і порушень функціонування психоемоційної сфери, важливу роль у яких може відіграти прогнозування наслідків. На сьогодні остаточно залишаються не з'ясованими деякі ланки патогенезу стрес-індукованих ПП, оскільки відсутні чіткі дані про особливості механізмів розвитку стрес-реакції на стан здоров'я як вагітної, так і плода.

Недостатньо з'ясовані предиктори ризику загрози й розвитку передчасних пологів і прогнозування перинатальних наслідків у жінок цієї когорти, особливо в аспекті механізмів розвитку стрес-реакції та її впливу на стан здоров'я вагітної й плода.

Для цього, враховуючи складність процесів полісистемних порушень при ПП, необхідне уточнення деяких ланок патогенезу й виявлення особливостей формування порушень при ПП, оптимізація тактики лікування та профілактики загрози передчасних пологів (ЗПП) і її впровадження в роботу акушерської ланки охорони здоров'я.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в рамках наукової тематики кафедри акушерства та гінекології Запорізького державного медичного університету «Акушерські та перинатальні аспекти перебігу вагітності і пологів у жінок з супутньою патологією: прогнозування, лікування та профілактика ускладнень» (№ держреєстрації 0116U005347). Дисертанткою виконано окремий фрагмент.

Мета дослідження: знизити частоту акушерської та перинатальної патології в жінок з загрозою передчасних пологів шляхом удосконалення лікувально-профілактичних заходів і прогнозування.

Завдання дослідження:

1. Вивчити соматичний стан, акушерський анамнез та гінекологічні захворювання у жінок з загрозою передчасних пологів.
2. Вивчити особливості перебігу вагітності в жінок з загрозою передчасних пологів.

3. Вивчити стан психоемоційної сфери шляхом оцінки рівня тривожності та психологічного компонента гестаційної домінанти в жінок з загрозою передчасних пологів.

4. Оцінити рівень прогестерону, гормонів стрес-реалізуючої системи та інсуліну в крові в жінок з загрозою передчасних пологів у динаміці лікування та в пуповинній крові їх новонароджених.

5. Оцінити динаміку змін біохімічних маркерів оксидативного стресу в динаміці лікування у вагітних з загрозою передчасних пологів.

6. Встановити предиктори ризику й розробити універсальні та мультиваріантні моделі загрози передчасних пологів і розвитку передчасних пологів.

7. Розробити алгоритм обстеження та лікувально-профілактичних заходів жінкам з загрозою передчасних пологів.

Об'єкт дослідження – загроза передчасних пологів.

Предмет дослідження – перебіг вагітності, пологів; стан новонароджених; психологічний та гормональний стан; перинатальні ускладнення.

Методи дослідження: загальноклінічні – для встановлення точного діагнозу, а також змін внутрішнього середовища організму та супутніх захворювань; біохімічні – для визначення рівня пероксидації та стану системи антиоксидантного захисту; імуноферментні – для визначення рівня прогестерону, інсуліну та кортизолу; інструментальні, ехографічні, доплерометричні, кардіотокографічні – для уточнення стану плода; психологічні – для визначення психологічного компонента гестаційної домінанти, самопочуття, активності, настрою й рівнів особистісної та ситуативної тривожності; статистичні – для обробки отриманих результатів і визначення їх достовірності.

Наукова новизна отриманих результатів. Доповнено наукові дані про особливості перебігу вагітності та пологів у жінок з загрозою ПП. Дістало подальшого розвитку вивчення особливостей стану фетоплацентарного комплексу, стрес-реалізуючої системи та інсуліну в жінок з загрозою передчасних пологів. Розширено наукові поняття про характер і патогенетичні механізми при передчасних пологах та їх загрозі.

На тлі отриманих даних оптимізовано й упроваджено алгоритм обстеження жінок з загрозою передчасних пологів та вдосконалено лікувально-профілактичні заходи, представлено порівняльний аналіз наслідків пологів і перинатальних результатів залежно від проведеної терапії.

Вперше на основі математичного моделювання визначено залежні та незалежні предиктори ризику спонтанної появи клінічних симптомів загрози й розвитку передчасних пологів і на їх основі розроблено прогностичні моделі (уні- та мультиваріантні) розвитку передчасних пологів та їх загрози.

Практичне значення результатів дослідження. Удосконалено підходи до ведення вагітності у жінок з загрозою передчасних пологів, які полягають у визначенні предикторів загрози передчасних пологів, застосуванні алгоритму обстеження жінок цієї когорти та прогнозуванні ризику їх розвитку на підставі розробленої прогностичної моделі.

На основі отриманих результатів розроблено патогенетично обґрунтовані та впроваджені лікувально-профілактичні заходи у вагітних з загрозою передчасних пологів з урахуванням стану психоемоційної сфери, що забезпечує суттєве покращення результатів пологів і перинатальних наслідків.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в клінічну практику КНП «Міський пологовий будинок № 4» ЗМР, КНП «Міський пологовий будинок № 9» ЗМР, КНП «Обласний перинатальний центр» ЗОР м. Запоріжжя, КНП «Мелітопольський міський пологовий будинок» ММР ЗО м. Мелітополь, КНП БМР «БТМО» м. Бердянськ, КП «Міський пологовий будинок» ПМР м. Полтава, КП «Волинське обласне територіальне медичне об'єднання захисту материнства і дитинства» м. Луцьк, КП «МТМО Здоров'я дитини та жінки» м. Маріуполь, КНП «Київський пологовий будинок № 1» м. Київ, КНП «Міський пологовий будинок № 1» ХМР м. Харків.

Результати дисертаційної роботи використовують у педагогічній практиці на кафедрах акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету, акушерства і гінекології № 1 Української медичної стоматологічної академії, акушерства, гінекології та перинатології ДЗ «НМАПО імені П. Л. Шупика», акушерства, гінекології та дитячої гінекології Харківського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Авторкою особисто обрано тему дисертації, проведено інформаційно-патентний пошук, огляд і узагальнення сучасних літературних джерел за темою дисертації, визначено мету та напрями проведення дослідження. Дисертанткою самостійно сформовано групи вагітних, проведено клінічне обстеження й спостереження за жінками в динаміці, забір біологічного матеріалу. Здобувачкою особисто виконано статистичну обробку та науковий аналіз отриманих даних, написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки й розроблено практичні рекомендації, підготовлено до публікації результати наукового дослідження.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на міжнародних науково-практичних конференціях, таких як: 16 Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання педіатрії» (Запоріжжя, 23–25 вересня 2014); «Сучасні аспекти медицини і фармації» (Запоріжжя, 2016, 2017); «Актуальні питання, акушерства, гінекології і репродуктивної медицини», присвячена 50-річчю кафедри акушерства та гінекології ЗДМУ (Запоріжжя, 1 листопада 2017); «Актуальні питання репродуктивного здоров'я людини в сучасних умовах та наради керівників акушерсько-гінекологічної служби міст та районів області» (Запоріжжя, 25 березня 2017); «Актуальні питання неонатології» (Запоріжжя, 19 квітня 2018); «Новітні технології в акушерстві, гінекології і перинатології» (Запоріжжя, 10–11 жовтня 2019); «Актуальні питання сучасного акушерства» (Тернопіль, 4–5 квітня 2019).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових праць, з них: 7 – статті в наукових фахових виданнях України, 3 – статті в журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз (Scopus, Web of Science), 1 – стаття в іноземному виданні (2 роботи – без співавторів), 3 – матеріали конгресів та

наукових конференцій, 1 – патент України на корисну модель, 1 – галузеве нововведення в системі охорони здоров'я.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 208 сторінках, складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів досліджень, 4 розділів власних досліджень, їх аналізу та обговорення, висновків і практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який включає 269 найменувань (159 кирилицею, 110 латиницею), додатків. Робота містить 30 таблиць, 18 рисунків.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкти та методи досліджень. Для вирішення поставленої мети й завдань дослідження здійснено в три етапи.

I етап включав аналіз 121 обмінної карти вагітних з загрозою передчасних пологів у терміні вагітності 22–34 тижні (85 вагітних) та фізіологічним перебігом у тому ж терміні гестації (36 пацієнток). Методом випадкової генерації числа вибірка була розділена на три рівнозначні групи: I група (основна) – 43 вагітні із загрозою передчасних пологів, які отримували запропоновану терапію, що включала натуральний мікронізований прогестерон вагінально 400 мг на добу до регресії симптомів загрози передчасних пологів, а надалі 200 мг на добу до пологів; морфолін-3-метил-1,2,3-тіотриазолін-5-тіоацетат (ректальні свічки) 200 мг протягом 10 днів 1 раз на добу; II група (порівняння) – 42 вагітні з загрозою передчасних пологів, які отримували терапію без застосування гормональної підтримки; III група (контрольна) – 36 жінок у терміні гестації 22–34 тижні з фізіологічним перебігом вагітності. Дослідження проведено протягом 2013–2016 рр. у КНП «Запорізький обласний перинатальний центр» ЗОР.

На другому етапі виконано клініко-лабораторне та інструментальне обстеження вагітних, проведено оцінювання динаміки психоемоційного стану, гормонального профілю, біохімічних маркерів оксидативного стресу до та через 10 днів від початку лікування. Для визначення рівня особистісної й ситуативної тривожності використовувався тест Спілбергера – Ханіна (1976). Для оцінювання свого фізичного стану, активності та настрою самими вагітними був обраний простий опитувальник САН (1973). Для визначення типу переживання майбутніх матерів та їх готовності до великих змін у своєму житті було обрано методикау І. В. Добрякова (1996). У динаміці проведено кардіотокографічне (КТГ) та ультразвукове дослідження (УЗД) із цервікометрією та доплерометрією, визначення вмісту в сироватці крові вагітних та пуповинній крові їх новонароджених прогестерону, інсуліну та кортизолу імуноферментним методом. Рівень маркерів окислювальної модифікації білків (ОМБ) досліджено в сироватці крові спектрофотометричним методом з визначенням аліфатичних альдегіддинітрофенілгідразонів основних амінокислотних залишків (АФГ) та карбонільних динітрофенілгідразонів основних амінокислотних залишків (КФГ). Оцінювання ОМБ проведено за методом В. Halliwell (1999) та виражено в умовних одиницях на 1 грам білка (у.о./гр білка). Визначення рівня відновленого глутатіону здійснено флюорометричним методом, а його рівень відображено в мкМ/мл. Проведено аналіз результатів клінічного перебігу

пологів та стан новонароджених дітей, який оцінювали за шкалою Апгар на 1-й та 5-й хв.

На третьому етапі дослідження проведено статистичну обробку отриманих даних за допомогою статистичного пакету ліцензійної програми «Statistica 6.0» (StatSoft, Tulsa, OK, США, № AXXR712D833214FAN5), Analyse-it for Microsoft XL 4.80.1 (Analyse-it software Ltd.) та MedCalc. 10.2.0.0. Нормальність розподілу змінних перевірено за допомогою тесту Колмагорова – Смирнова (1939). Результати описової статистики для показників, які мали нормальний розподіл, наведено у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення ($M \pm SD$) і медіани з міжквартильним розмахом ($Me (Q25-Q75)$) – для параметрів із розподілом, що відрізнявся від нормального. Показники в групах порівнювали із застосуванням t-критерію Стюдента, U-критерію Манна – Уїтні (1947). Нормальність розподілу кількісних ознак проаналізовано за допомогою тесту Шапіто – Уїлка (1965). Усі статистичні тести були двобічними, значущими вважали рівень $p < 0,05$. Для визначення предикторів виникнення ЗПП та ПП використано метод бінарного логістичного регресійного аналізу. Чинники, що мали вірогідне прогностичне значення в однофакторному аналізі, включено до багатофакторної моделі зворотним покроковим методом для визначення незалежних предикторів. Дані наведено у вигляді відношення шансів та їхніх довірчих інтервалів. Критичні значення (cut-off value) кількісних показників, що включено до багатофакторного логістичного регресійного аналізу, визначено за допомогою ROC-аналізу. На підставі отриманих даних визначено предиктори ризику спонтанної появи клінічних симптомів загрози передчасних пологів та розвитку ПП і на їх основі розроблено та впроваджено патогенетично обґрунтовані лікувально-профілактичні заходи для вагітних з загрозою передчасних пологів.

Результати досліджень та їх обговорення. Обстеження вагітних показало, що більшість жінок були мешканками міста (в основній групі – 69,8 %, у групі порівняння й контрольній – 59,5 % і 69,4 % відповідно). Середній вік у всіх групах жінок не мав вірогідної відмінності (в основній групі він становив $28,7 \pm 0,8$ років, у групі порівняння – $26,8 \pm 0,8$ років, у контрольній – $25,6 \pm 0,8$ років), але в основній групі вагітних старше 35 років було достовірно більше, ніж в інших двох групах (14 % проти 4,8 % та 5,6 % відповідно).

В ході аналізу екстрагенітальної патології в обстежених групах було встановлено, що в анамнезі у вагітних з ЗПП вона спостерігалась у 60 %, в основній та групі порівняння – 60,5 % та 59,5 % відповідно. У структурі екстрагенітальної патології в основній групі найчастіше зустрічались нейроциркуляторна дистонія (16,3 %), ожиріння (11,6 %) та варикозне розширення вен нижніх кінцівок (11,6 %), тоді як у групі порівняння – ожиріння, нейроциркуляторна дистонія (по 11,9 %), хронічний пієлонефрит (7,1 %), міопія (9,5 %), а в контрольній групі – найчастіше виявлялось ожиріння (11,1 %).

У структурі гінекологічних захворювань у вагітних з ЗПП патологію матки та додатків встановлено у 28,2 %. Найчастіше зустрічались сальпінгоофорити й

кісти (20,0 %), на відміну від контрольної групи (5,6 %), лейоміома матки – 8,2 % проти 2,8 % відповідно.

У вагітних із ЗПП передчасні пологи в анамнезі були у 5,9 %, тоді як у контрольній їх не виявлено. Завмерла вагітність в анамнезі мала місце у 7,1% вагітних з ЗПП. Частіше вона встановлена у групах порівняння та в контрольній (11,9 % і 11,1 % відповідно), на відміну від основної – у 2,3 %. У жінок з ЗПП медичні аборти в анамнезі спостерігались у 1,6 разу частіше (22,4 %), ніж у контрольній (13,9 %). У кожної четвертої жінки основної групи попередні вагітності були штучно перервані (25,6 %), тоді як у групі порівняння й контрольній – у 19,0 % і 13,9 % відповідно. Самовільні викидні мали місце у 16,5 % вагітних з ЗПП і в 2 рази рідше – у жінок з фізіологічним перебігом вагітності (8,3 %), що свідчить про суттєвий вплив переривання вагітності на перебіг наступних вагітностей.

В основній групі було 19 (44,2 %) першовагітних, першороділь – 25 (58,1 %). У групі порівняння відповідно 17 (40,5 %) і 29 (69,0 %). У контрольній групі – першовагітних 20 (55,6 %), першороділь – 27 (75,0 %). Співвідношення першо- та повторновагітних в основній групі й групі порівняння не відрізняються за чисельним складом і практично не відрізняються в процентному співвідношенні (першовагітні: 44,2 % проти 40,5 %, повторновагітні: 55,8 % проти 59,5 % відповідно), тоді як у контрольній більшість були першовагітними (55,6 %).

Аналіз перебігу гестаційного періоду в групах дослідження показав, що гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) ускладнювали його перебіг у жінок з ЗПП у 2,1 разу частіше, ніж у вагітних з нормальним перебігом вагітності, – 23,5 % проти 16,7 % ($p < 0,05$). У групі порівняння та основній групі цей показник становив 26,2 % і 20,9 % відповідно та 16,7 % у пацієток контрольної групи. Анемія вагітних виявлена у 18,8 % вагітних з ЗПП. Так, анемія легкого ступеня спостерігалась у 2 рази частіше в групах порівняння й контрольній (26,2 % і 22,2 % відповідно), на відміну від основної (11,6 %).

Подальший аналіз перебігу вагітності показав, що найчастіше у структурі ускладнень спостерігалась загроза викидня до 22 тижнів – 35,3 % (у пацієток основної групи – у 34,9 % та 35,7 % – у групі порівняння). У вагітних з загрозою передчасних пологів істміко-цервікальна недостатність (ІЦН) у терміні 22–34 тижні була діагностовано у 20,0% пацієток. В основній групі ІЦН встановлена у 20,9 %, а в групі порівняння – у 19,0 %. Чотирьом вагітним групи порівняння (9,5 %), крім медикаментозної терапії, був поставлений розвантажуючий акушерський песарій.

Під час УЗД та доплерометрії в жінок з ЗПП синдром затримки росту плода (СЗРП) виявлявся втричі частіше (10,6 % вагітних), ніж при нормальному перебігу гестації (2,8 %). Так, в основній групі виявлено 6 (14,0 %) епізодів СЗРП, у групі порівняння – 3 (7,1 %), у контрольній групі – 1 (2,8 %). У вагітних із ЗПП порушення матково-плацентарно-плодового кровообігу (ПМППК) діагностувалось достовірно ($p < 0,05$) частіше (22,4 %), ніж у жінок з фізіологічною вагітністю (8,3 %).

За даними УЗД, маловоддя зустрічалось частіше у вагітних з ЗПП і становило 8,2 %. Мало- та багатоводдя було виявлене в 11,6 % і 4,7 % відповідно жінок основної групи, у групі порівняння – 4,8 % маловоддя. У контрольній групі маловоддя не виявлено, а в 5,6 % випадків діагностовано багатоводдя. При аналізі показників КТГ та доплерометрії між групами статистично достовірної різниці не встановлено.

З метою визначення активності стрес-реалізуючих систем було проведено визначення рівня прогестерону, інсуліну та кортизолу в сироватці крові в групах дослідження, результати яких подано в табл. 1.

Таблиця 1

Гормональний профіль у обстежених вагітних

Показники	Основна група n=22	Група порівняння n=22	Контрольна група n=19
Прогестерон, нг/мл	162,5 (110,4; 216,3)	196,4 (138,3; 277,2)	195,4 (154,5; 220,8)
Інсулін, мкМЕ/мл	15,9 (9,1; 34,4) **	13,9 (11,1; 21,6) **	7,85 (6,05; 18,24)
Кортизол, нг/мл	564,6 (387,7; 772,6) **	567,5 (209,4; 737,5) **	716,6 (605,1; 789,8)

Примітка. * * – достовірна різниця порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$)

Як видно з табл. 1, вихідні рівні прогестерону у вагітних трьох досліджуваних груп не мали достовірної різниці за вмістом, проте у вагітних основної групи він виявився найнижчим (162,5 нг/мл).

Вміст інсуліну в крові при надходженні до стаціонару вагітних з ЗПП перших двох груп достовірно не відрізнявся ($p = 0,840$) і був достовірно вищим від показників вагітних контрольної групи (7,85 мкМЕ/мл) та достовірно відрізнявся від значень у вагітних з ЗПП. Достовірною виявилася різниця показників вмісту кортизолу у вагітних основної групи проти групи контролю ($p = 0,024$) і вагітних групи порівняння проти вагітних з фізіологічним перебігом вагітності ($p = 0,037$), де ці показники були 564,6 (387,7; 772,6) нг/мл, 567,5 (209,4; 737,5) нг/мл та 716,6 (605,1; 789,8) нг/мл відповідно.

Аналізуючи типи психологічного компоненту гестаційної домінанти (ПКГД), було встановлено, що оптимальний варіант мав місце лише у 11,4 % вагітних з ЗПП та у 15,8 % – у групі контролю. У більшості вагітних у групах дослідження не встановлено переважання конкретного типу ПКГД. Однак у групі жінок із ЗПП переважав тривожний тип, а ейфорійний – був низьким, тоді як у групі контролю – ейфорійний домінував.

При вивченні рівня тривожності у вагітних із загрозою передчасних пологів встановлено статистично значущу різницю у величинах рівня ситуативної тривожності (СТ) в основній групі та групі порівняння, порівняно з контрольною групою ($p \leq 0,05$). При аналізі рівнів СТ серед усіх обстежених вагітних виявлено низькі показники СТ у 4,5 % у групі порівняння. В основній групі високий і середній рівні СТ розподілились порівну – по 50,0 %; у групі

порівняння: середній рівень – 45,5%, високий – 50,0 %. Таким чином, у вагітних з ЗПП низький рівень СТ виявлений лише у 2,3 %, тоді як у контрольній групі він становив 36,8 % ($p \leq 0,05$). Привертає увагу те, що частота виявлення середнього рівня СТ у групі жінок з ЗПП була 47,7 %, а в групі контролю – 63,2 %, однак у кожної другої вагітної із ЗПП був високий рівень СТ, а в групі контролю з відповідним рівнем СТ не виявлено.

За рівнями особистісної тривожності (ОТ) ситуація виявилась аналогічною: виявлено статистичну відмінність ($p \leq 0,05$) між основною, групою порівняння та контрольною. За результатами визначення рівня ОТ було виявлено по 13,6 % жінок з рівнем тривоги 30 балів і нижче в основній та групі порівняння, у групі контролю низький рівень тривожності спостерігався у 36,8 %. В основній групі середній рівень ОТ мав місце у 59,1 % вагітних, високий рівень – у 27,3 %. У групі порівняння високий рівень ОТ був у 36,4 % вагітних, а середній – у 50,0 % відповідно. У вагітних із ЗПП високий рівень ОТ спостерігався у 31,8 %, а у вагітних з фізіологічним перебігом він був відсутній.

Використання методики «САН» показало, що у вагітних основної та групи порівняння найбільш знижений, порівняно з вагітними контрольної групи, компонент «Активність» ($p \leq 0,05$), що може бути зумовлено соматичними проблемами, які часто супроводжують удавані перейми та ЗПП. Менша різниця спостерігалась за показником «Самопочуття». Показник «Настрій» був достовірно нижчим в основній групі, порівняно з контрольною групою ($p \leq 0,05$).

Заслужовують на увагу дані аналізу спонтанного окислення білка плазми крові вагітних груп дослідження, подані в табл. 2.

Таблиця 2

Окислювальна модифікація білків та відновленого глутатіону плазми крові у обстежених вагітних, Me (Q25; Q75)

Показники	Основна група		Група порівняння		Конт- рольна група
	до лікування	в динаміці лікування	до лікування	в динаміці лікування	
АФГ (спонтанна) у.о./г білка	3,6 (3,3; 4,1)	3,2 (2,7; 3,8)	3,7 (3,2; 4,4)	3,8 (3,2; 4,4)	2,6 (2,2; 3,4)
КФГ (спонтанна) у.о./г білка	3,9 (2,7; 4,7)	2,2 (1,9; 3,0)	2,8 (2,2; ,3)	3,1 (2,2; 3,6)	2,1 (1,8; 2,7)
АФГ (стимульована) у.о./г білка	5,1 (4,3; 6,1)	5,0 (3,9; 5,7)	5,9 (5,2; ,7)	5,7 (5,0; 6,9)	2,5 (2,1; 3,0)
КФГ (стимульована) у.о./г білка	4,1 (3,3; 6,0)	3,4 (3,3; 6,0)	3,6 (3,0; ,0)	3,8 (3,2; 6,5)	2,6 (2,4; 3,1)
GSH, мкМ/мл	6,4 (5,5; 8,4)	16,9 (10,7; 20,4)	5,5 (4,3; 8,3)	5,9 (5,1; 6,7)	16,2 (15,5; 18,5)

Середні показники аліфатичних альдегіддинітрофенілгідразонів (АФГ) і карбонільних динітрофенілгідразонів (КФГ) в основній групі (3,6 та 3,1 у.о./г білка,

відповідно) статистично достовірно перевищували ($p < 0,05$) відповідні показники у жінок контрольної групи (2,6 та 2,1 у.о./г білка, відповідно).

Результати оцінювання стимульованої окислювальної модифікації білків (ОМБ), яка свідчить про ступінь резервно-адаптаційних можливостей організму та стан антиоксидантного захисту, показали, що середні показники АФГ та КФГ в основній групі (5,5 та 3,8 у.о./гр. білка, відповідно) статистично достовірно перевищували ($p < 0,05$) відповідні показники вагітних контрольної групи (2,5 та 2,6 у.о./гр білка, відповідно). Зазначені зміни підвищення рівня як ранніх (АФГ), так і пізніх (КФГ) біомаркерів оксидативного стресу супроводжувалися достовірним зменшенням антиоксидантного потенціалу, про що свідчить достовірно нижчий ($p < 0,05$) рівень відновленого глутатіону в основній групі (5,9 мкМ/мл) відносно контрольної групи (16,2 мкМ/мл).

Аналізуючи вміст прогестерону в основній групі через 10 днів після розпочатої терапії, встановлено тенденцію до його зниження (табл. 3).

Таблиця 3

Рівень гормонів у сироватці крові вагітних з загрозою передчасних пологів до та після лікування, n=22 Me(Q25; Q75)

Показник	Основна група		Група порівняння	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Прогестерон, нг/мл	162,5 (110,4; 216,3)	148,8 (117,3; 178,5)	196,4 (138,3; 277,2)	180,5 (119,4; 222)
Інсулін, мкМЕ/мл	15,9 (9,1; 34,4)*	34,7 (19,5; 85,4)	13,9 (11,1; 21,6)	14,4 (11,8; 31,3)
Кортизол, нг/мл	564,6 (387,7; 772,6)	600,5 (173,6; 749,0)	567,5 (209,4; 737,5)	546,1 (194,3; 751,7)
Інсулін/кортизол, інд., ум.од.	0,027* (0,014; 0,170)	0,066 (0,034; 0,289)	0,027 (0,015; 0,108)	0,033 (0,017; 0,095)

Примітка. * – достовірна різниця в динаміці лікування ($p < 0,05$)

Як видно з табл. 3, при надходженні до стаціонару середній рівень прогестерону становив 162,5 нг/мл, а через 10 днів він дорівнював 148,8 нг/мл, проте ця різниця не досягала межі статистичної вірогідності. Аналогічні зміни спостерігалися й у групі порівняння. Слід зауважити, що початковий рівень прогестерону у вагітних групи порівняння був дещо вищим і становив 196,4 нг/мл. Через тиждень лікування він був 180,5 нг/м, але, як і в основній групі, достовірної різниці між показниками вмісту прогестерону до та після лікування не спостерігалось ($p > 0,05$).

Подібна адаптивна реакція виявлена у вагітних основної групи дослідження. У вагітних з ЗПП основної групи початковий середній рівень інсуліну становив 15,9 мкМЕ/мл, а через 10 днів від початку лікування він вірогідно зріс до 34,7 мкМЕ/мл ($p \leq 0,05$). У вагітних групи порівняння мали місце аналогічні тенденції зміни рівня інсуліну, проте невірогідні. Так, середній початковий рівень інсуліну становив 13,9 мкМЕ/мл, а через 10 днів лікування за стандартними протоколами вміст інсуліну був 14,4 мкМЕ/мл, ($p > 0,05$).

Початковий середній рівень кортизолу в основній групі дослідження становив 564,6 нг/мл, а через 10 днів лікування – 600,5 нг/мл. У вагітних групи порівняння рівні кортизолу до та після лікування становили 536 нг/мл та 546,5 нг/мл, відповідно. Через тиждень лікування у вагітних основної групи встановлене достовірне підвищення інсулін/кортизолового індексу з 0,027 ум.од. до 0,066 ум.од., ($p<0,05$). Початковий рівень індексу інсулін/кортизол у вагітних групи порівняння, як і в основній групі, становив 0,027 ум. од. Через 10 днів стандартної терапії він достовірно ($p<0,05$) збільшився до 0,033 ум. од., проте його підвищення було не таким значним, як в основній групі.

Порівнюючи дані вмісту гормонів, які отримано в пуповинній крові, встановлено, що середній рівень прогестерону в основній групі становив 1483 нг/мл, у групі порівняння – 1662 нг/мл, у контрольній групі вагітних – 1590 нг/мл, показники достовірно не відрізнялися між собою, результати подано в табл. 4.

Таблиця 4

Рівень гормонів у пуповинній крові обстежених жінок

Показник	Основна група, n=22	Група порівняння, n=22	Група контролю, n=19
Прогестерон, нг/мл	1483 (1152; 1748)	1662 (1037; 1800)	1590 (1267; 1800)
Інсулін, мКМЕ/мл	3,78 (2,14; 10,4)*	4,29 (3,34; 5,53)	4,06 (3,25; 7,98)
Кортизол, нг/мл	264,5 (159,4; 342,3)**	305,2 (152,5; 387,6)	328 (258,7; 454,8)
Інсулін /кортизол. інд., ум. од.	0,015 (0,008; 0,039)	0,013 (0,010; 0,043)	0,014 (0,010; 0,018)

Примітки: * – достовірна різниця у порівнянні з групою порівняння ($p<0,05$); ** – достовірна різниця у порівнянні з контрольною групою ($p<0,05$)

Так, середній рівень інсуліну пуповинної крові мав достовірну різницю в основній групі проти групи порівняння й становив 3,78 мКМЕ/мл та 4,29 мКМЕ/мл відповідно ($p<0,05$). У всіх інших випадках порівняння цих показників у обстежених групах достовірної різниці не виявлено. Середні рівні кортизолу пуповинної крові не відрізнялись у жінок основної групи та групи порівняння: 264,5 нг/мл проти 305,2 нг/мл. Проте виявлена достовірна різниця ($p<0,05$) середнього рівня кортизолу пуповинної крові у основній групі проти групи контролю (328 нг/мл).

З метою моніторингу якості надання психологічної підтримки після здійснення відповідного алгоритму антенатального супроводу було проведено ретестування. Отримані дані свідчать про статистично достовірне поліпшення ситуативної тривожності у вагітних основної групи. Так, мало місце зниження рівня показників, які свідчать про високу ситуативну тривожність з 50 % до 9,1 % ($p<0,01$), підвищення показників помірної тривожності (з 50 % до 77,3 %, ($p<0,05$) та появу даних про низьку ситуативну тривожність. У групі порівняння спостерігалась тільки тенденція до зниження частки жінок з рівнем

тривожності > 45 балів (з 50 % до 36,4 %). Після проведеного лікування достовірної різниці рівня за ОТ у групах дослідження не встановлено.

Про ефективність застосованих заходів психопрофілактики свідчить отримане збільшення відсотка жінок за показниками «Активність» та «Настрій» згідно з опитувальником «САН» в основній групі ($p < 0,05$), які максимально наближувались до результатів групи контролю. У групі порівняння встановлена аналогічна тенденція, однак відсоток жінок за відповідними показниками був значно нижчим. Проте привертає увагу те, що за всіма трьома показниками низькі рівні виявлені в поодиноких випадках ($p > 0,05$), що свідчить про позитивний результат обраної тактики лікування.

Після проведеної терапії, результати якої оцінювались через 10 днів від початку лікування, було виявлено регресію показників як спонтанної, так і стимульованої окислювальної модифікації білків (ОМБ), про що свідчить зниження рівня як альдегідфенілгідразонів (АФГ), так і карбоксилфенілгідразонів (КФГ) (табл. 5).

Таблиця 5

Окислювальна модифікація білків та відновленого глутатіону плазми крові у обстежених вагітних після лікування, Ме (Q25; Q75)

Показники	Основна група, n = 24		Група порівняння, n = 20	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
АФГ (спонтанна), у.о./г білка	3,6 (3,3; 4,1)	3,2 (2,7; 3,8)	3,7 (3,2; 4,4)	3,8 (3,2; 4,4)
КФГ (спонтанна), у.о./г білка	3,9 (2,7; 4,7)	2,2 (1,9; 3,0)*	2,8 (2,2; 3,3)	3,1 (2,2; 3,6)
АФГ (стимульована), у.о./г білка	5,1 (4,3; 6,1)	5,0 (3,9; 5,7)*	5,9 (5,2; 6,7)	5,7 (5,0; 6,9)
КФГ (стимульована), у.о./г білка	4,1 (3,3; 6,0)	3,4 (3,3; 6,0)*	3,6 (3,0; 4,0)	3,8 (3,2; 6,5)
GSH, мкМ/мл	6,4 (5,5; 8,4)	16,9 (10,7; 20,4)*	5,5 (4,3; 8,3)	5,9 (5,1; 6,7)

Примітка. * – достовірність різниці показників у динаміці лікування ($p < 0,05$)

Після лікування було виявлено достовірну різницю спонтанної КФГ в основній групі – 2,2 (1,9; 3,0) у.о./г білка проти групи порівняння – 3,1 (2,2; 3,6) у.о./г білка ($p < 0,05$). Аналогічні результати виявлено при визначенні показників стимульованої ланки ОМБ: встановлено достовірне зниження маркерів як спонтанних АФГ в основній групі, яка становила 5,0 (3,9; 5,7) у.о./г білка проти 5,7 (5,0; 6,9) у.о./г білка в групі порівняння, так і стимульованих КФГ – 3,4 (3,3; 6,0) у.о./г білка та 3,8 (3,2; 6,5) у.о./г білка

відповідно ($p < 0,05$). Зниження показників стимульованої ОМБ на фоні підвищення рівня відновленого глутатіону (GSH) у крові вагітних із ЗПП, які додатково отримували мікронізований натуральний прогестерон і морфолін-3-метил-1,2,3-тіотриазолін-5-тіоацетат, свідчить про підвищення в них антиоксидантного захисту завдяки збільшенню активності глутатіон-залежної ланки тіол-дисульфідної системи в основній групі проти групи порівняння у 2,9 разу, що становило (16,9 (10,7; 20,4) мкМ/мл та 5,9 (5,1; 6,7) мкМ/мл відповідно, $p < 0,05$).

Таким чином, підсумовуючи отримані результати дослідження, можна стверджувати, що розроблена та запропонована терапія вагітних з загрозою передчасних пологів (морфолін-3-метил-1,2,3-тіотриазолін-5-тіоацетат – ректальні супозиторії та натуральний мікронізований прогестерон – вагінальні капсули) позитивно вплинула на окислювально-відновлювальний баланс. Дані підтверджено статистично достовірним зростанням ($p < 0,05$) рівня відновленого глутатіону, маркера антиоксидантного захисту, при відповідному зниженні ($p < 0,05$) параметрів окислювальної модифікації білків (АФГ та КФГ).

Аналіз результатів клінічного перебігу пологів показав, що частота термінових пологів в основній групі проти групи порівняння була майже на 20% вищою (табл. 6), тоді як в контрольній групі всі жінки були розроджені у терміні доношеної вагітності.

Таблиця 6

Перебіг пологів у вагітних груп дослідження

Показник	Основна група, n=43		Група порівняння, n=42		Контрольна група, n=36	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Термінові пологи	35	81,4*	26	61,9	36	100
Передчасні пологи	8	18,6*	16	38,1	0	0
Дистрес плода	2	4,7	3	7,1	0	0
ПВНРП	1	2,3	2	4,8	0	0
Кесарський розтин	5	11,6	7	16,7	0	0

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

Середній термін розродження жінок основної групи становив $38,0 \pm 1,5$ тижнів гестації й був вірогідно більшим від даних у групі порівняння – $36,5 \pm 0,6$ тижня ($p \leq 0,05$). У контрольній групі пологи відбулись у терміні $39,5 \pm 0,8$ тижнів. Частота ускладнених пологів, яка становила 25,6% в основній групі, була в 1,9 разу нижчою за відповідний показник у групі порівняння – 47,6%. Зростання відсотка ускладнених пологів у групі порівняння відбулося

саме за рахунок передчасних пологів, частота яких – 38,1 %. Відповідний показник в основній групі був у 2 рази нижчим і становив 18,6 %. У розподіленні передчасних пологів за тижнями гестації переважали 35–36 тижнів, що значно не вплинуло на зниження антропометричних показників при народженні та рівень перинатальної захворюваності. Дуже ранні передчасні пологи (менше ніж 28 тижнів) в основній групі, завдяки своєчасному скеруванню пацієнток і призначеному лікуванню, відсутні. А в групі порівняння таких випадків зафіксовано 2 (4,8 %), в обох випадках основною причиною стала ІЦН. Частота дистресу в пологах в основній групі – 4,7 % проти 7,1 % у групі порівняння. В обох групах це ускладнення було зумовлене передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти (2,3 % в основній групі та 4,8 % в групі порівняння).

Частота абдомінального розродження в основній групі була нижчою, ніж у групі порівняння, і становила 11,6 % та 16,7 % відповідно. Серед жінок контрольної групи ускладнень у пологах не було.

Таким чином, результат пологів був вірогідно кращим у вагітних основної групи, які отримували комплексні лікувальні заходи. Причому у 60,6 % випадків відзначався фізіологічний перебіг пологового акту. У 81,4 % пологи супроводжувалися партнерською підтримкою, що важливо в досягненні цього результату.

Статистично достовірну різницю середньої оцінки новонароджених за шкалою Апгар виявлено на 5 хв. в основній групі та у групі порівняння ($p \leq 0,05$). При кількісній інтерпретації результатів оцінювання стану новонароджених за шкалою Апгар у вагітних із ЗПП були отримані аналогічні дані. В основній групі задовільний стан новонароджених на 5 хв. оцінювання становив 86,0%, тоді як у групі порівняння вона була достовірно нижчою – 71,4% ($p < 0,05$).

Структуру перинатальної захворюваності основної та групи порівняння наведено в табл. 7. Відсоток перинатальної захворюваності в групі порівняння був вищим, ніж в основній групі, на 22,2% і становив 52,4 % проти 30,2 % відповідно. Частка недоношених дітей у групі порівняння – 38,1 %, що у 2 рази перевищувало відповідний показник основної групи (18,6 %).

У структурі захворювань групи порівняння провідними були неонатальна жовтяниця та неонатальна енцефалопатія (33,3 % та 14,3 %), що в 2 та 3 рази відповідно перевищувало вищезазначені показники в основній групі. Синдром дихальних розладів у групі порівняння (19,0 %) у 2,7 разу переважав відповідний показник основної групи (7,0 %). Перинатальна інфекція виявлена у 4 новонароджених групи порівняння, що становить 9,5 % та 3 (7,0%) – в основній групі. Найрідше виявлена ретинопатія недоношених (2 випадки, 4,8 %) та токсична еритема – 3 (7,1 %).

Таблиця 7

Структура захворювань новонароджених основної групи та групи порівняння

Показник	Основна група,	Група порівняння,	Достовірність різниці,
----------	----------------	-------------------	------------------------

	n= 43 (%)	n=42 (%)	значення p
Неонатальна жовтяниця	7 (16,3)	14 (33,3)	<0,04
Неонатальна енцефалопатія	2 (4,7)	6 (14,3)	<0,06
Вроджені вади серця	4 (9,3)	5 (11,9)	>0,05
Внутрішньоутробна інфекція	3 (7,0)	4 (9,5)	>0,05
Синдром дихальних розладів	3 (7,0)	8 (19,0)	<0,05
Ретинопатія	1 (2,3)	2 (4,8)	>0,05
Токсична еритема	0	3 (7,1)	<0,08
Недоношеність	8 (18,6)	16 (38,1)	<0,05

З метою з'ясування чинників, що впливають на перебіг вагітності та підвищують ризик передчасних пологів, проведено аналіз результатів спостереження за 63 вагітними, які спостерігались у КНП «Обласний перинатальний центр» ЗОР. Для визначення критичних значень кількісних показників, що збільшують ризик виникнення ЗПП, застосовували ROC-аналіз. Отримано такі точки розподілу для низки показників: вік вагітних понад 25 років (чутливість 70,5 %, специфічність 68,4 %, площа під ROC-кривою 0,638 (95 % ДІ 0,507 – 0,755; $p = 0,0594$)); індекс маси тіла (ІМТ) ≤ 24 кг/м² (чутливість 47,7 %, специфічність 89,5 %, площа під кривою 0,623 (95 % ДІ 0,492 – 0,742; $p = 0,1207$)); інсулін $> 8,65$ мкМЕ/мл (чутливість 75 %, специфічність 63,2 %, площа під кривою 0,665 (95 % ДІ 0,535 – 0,779; $p = 0,02$)); кортизол $\leq 577,9$ нг/мл (чутливість 56,8 %, специфічність 84,2 %, площа під кривою 0,665 (95% ДІ 0,524 – 0,770; $p = 0,05$)); прогестерон $\leq 139,5$ нг/мл (чутливість 34,1 %, специфічність 89,5 %), площа під кривою 0,572 (95% ДІ 0,441 – 0,606; $p = 0,37$)).

Отже, до залежних предикторів виникнення ЗПП потрапили всі вищезазначені показники, а саме: індекс маси тіла (ІМТ) ≤ 24 кг/м² достовірно збільшував відношення шансів (ВШ) ЗПП у 7,76 разу (95 % ДІ 1,598 – 37,683; $p = 0,011$); рівень інсуліну $< 8,65$ мкМЕ/мл вірогідно підвищував ВШ ЗПП у 5,14 разу (95 % ДІ 1,62 – 16,328; $p = 0,004$); ВШ ЗПП зростало у 7,02 разу (95 % ДІ 1,784 – 27,612; $p = 0,001$) за умови, що рівень кортизолу був менший за 577,9 нг/мл; прогестерон $< 139,5$ нг/мл збільшував відношення шансів ЗПП у 4,39 разу (95% ДІ 0,8945- 21,608; $p = 0,0683$).

Отже, асоціація ЗПП з віком вагітних понад 25 років вірогідно збільшує відношення шансів недоношування у 5,17 разу, що може бути зумовлено поступовим виснаженням запасів материнського організму, старінням статевих клітин, тривалим впливом патогенних факторів та токсичних речовин, а також наявністю й загостренням хронічної патології. Цікавим є також той факт, що саме ІМТ ≤ 24 кг/м² вірогідно збільшує ризик невиношування вагітності в 7,76 разу. Згідно з отриманими результатами, збільшення вмісту інсуліну понад 8,65 мкМЕ/мл підвищує відношення шансів ЗПП у 5,14 разу. Відношення

шансів ЗПП, за отриманими результатами, зростає у 7,02 разу за умов, що зменшення рівня кортизолу нижче межі в 577,9 нг/мл (табл. 8).

Таблиця 8

Уніваріантний аналіз ризику загрози передчасних пологів

Показник, одиниця вимірювання	Уніваріантний аналіз		
	Відношення шансів, ВШ	Вірогідність, р	95 % довірчий інтервал, ДІ
ІМТ, кг/м ²	7,76	0,011	1,59–37,68
Вік, років	5,17	0,005	1,61–16,54
Прогестерон, нг/мл	4,39	0,068	0,89–21,60
Інсулін, мкМЕ/мл	5,14	0,005	1,61–16,32
Кортизол, нг/мл	7,02	0,005	1,78–27,61

Зважаючи на дані уніваріантного регресійного аналізу, створено мультіваріантні моделі незалежних предикторів ЗПП. Відповідно до першої моделі ($p=0,0001$), до незалежних факторів ризику невиношування вагітності належать:

- вік вагітної понад 25 років – збільшує відношення шансів загрози невиношування вагітності в 4,18 разу (95 % ДІ 1,12 – 15,50; $p = 0,032$);
- рівень інсуліну понад 8,65 – збільшує відношення шансів загрози невиношування вагітності в 4,35 разу (95 % ДІ 1,16 – 16,24; $p = 0,028$);
- рівень кортизолу менший за 577,9 – збільшує відношення шансів загрози невиношування вагітності в 5,09 разу (95 % ДІ 1,35 – 25,80; $p = 0,018$).

Згідно з другою моделлю ($p < 0,0001$), незалежними факторами ризику підвищення ризику виникнення ЗПП є:

- ІМТ менший за 24 кг/м² – збільшує відношення шансів загрози невиношування вагітності в 24,77 разу (95 % ДІ 3,00 – 204,01; $p = 0,002$);
- рівень інсуліну понад 8,65 – збільшує відношення шансів загрози невиношування вагітності в 11,24 разу (95 % ДІ 2,02 – 62,37; $p = 0,005$);
- рівень кортизолу менший за 577,9 – збільшує відношення шансів загрози невиношування вагітності в 13,08 разу (95 % ДІ 2,19 – 77,95; $p = 0,004$).

Проте найбільш цікавою, безумовно, є третя модель ($p < 0,0001$) незалежних факторів ризику ЗПП. До неї увійшли чотири показники:

- рівень прогестерону менший за 139,5 – збільшує відношення шансів невиношування вагітності у 8,23 разу (95 % ДІ 1,06 – 63,94; $p = 0,043$);
- рівень кортизолу менший за 577,9 – збільшує відношення шансів загрози невиношування вагітності в 10,6 разу (95 % ДІ 1,93 – 57,68; $p = 0,006$);
- ІМТ менший за 24 кг/м² – збільшує відношення шансів загрози невиношування вагітності в 12,4 разу (95 % ДІ 1,89 – 81,14; $p = 0,008$);
- вік вагітної понад 25 років – збільшує відношення шансів загрози невиношування вагітності в 4,48 разу (95 % ДІ 1,002 – 20,06; $p = 0,049$).

При проведенні ROC-аналізу отримано такі точки розподілу: вік вагітних понад 35 років (чутливість 33,3 %, специфічність 96,1 %), площа під кривою

0,542 (95 % ДІ 0,411–0,668; $p = 0,6593$); індекс маси тіла (ІМТ) $\leq 22,95$ кг/м² (чутливість 66,7 %, специфічність 84,3 %), площа під кривою 0,694 (95 % ДІ 0,566 – 0,804; $p = 0,01$); інсулін $> 31,36$ мкМЕ/мл (чутливість 41,7 %, специфічність 90,2 %), площа під кривою 0,505 (95 % ДІ 0,376 – 0,633; $p = 0,96$); кортизол $\leq 609,7$ нг/мл (чутливість 75 %, специфічність 55 %), площа під кривою 0,649 (95 % ДІ 0,518 – 0,765; $p = 0,07$); прогестерон $< 247,8$ нг/мл (чутливість 41,7 %, специфічність 88,2 %), площа під кривою 0,579 (95 % ДІ 0,448 – 0,703; $p = 0,4$).

Отже, згідно з уніваріантною моделлю (табл. 9), до залежних предикторів ризику виникнення передчасних пологів потрапили такі показники: вік вагітних > 35 років вірогідно збільшує ризик ПП у 12,25 разу (95 % ДІ 1,91 – 78,27; $p = 0,008$); ризик ПП також збільшується у 10,75 разу при ІМТ менше $22,95$ кг/м² (95 % ДІ 2,60 – 44,37, $p = 0,001$), рівень інсуліну понад $31,36$ мкМЕ/мл вірогідно підвищує ВШ у 6,65 разу (95 % ДІ 1,507 – 28,659; $p = 0,01$). При рівні кортизолу $\leq 609,7$ нг/мл ВШ збільшується у 3,65 разу (95 % ДІ 1,50 – 28,65; $p = 0,01$).

Таблиця 9

Уніваріантна модель ризику виникнення передчасних пологів

Показник	Уніваріантна модель		
	Відношення шансів, ВШ	Вірогідність, p	95 % довірчий інтервал, ДІ
Вік, років	12,25	0,008	1,91–78,27
Інсулін, мкМО/мл	6,57	0,01	1,50–28,65
Кортизол, нг/мл	3,65	0,073	0,08–15,08
Прогестерон нг/мл	5,35	0,020	1,28–22,36
ІМТ, кг/м ²	10,75	0,001	2,60–44,37

Так, у першій мультиваріантній моделі вік вагітних жінок понад 35 років збільшує ризик передчасних пологів у 29,3 разу ($p = 0,007$), рівень інсуліну понад $31,36$ мкМО/мл збільшує відношення шансів (ВШ) у 10,3 разу ($p = 0,01$), рівень прогестерону менший за $247,8$ нг/мл підвищує ВШ в 11,8 разу ($p = 0,01$).

Друга модель поєднала такі незалежні фактори ризику, як ІМТ, вік вагітної та рівень кортизолу. Відповідно до цієї моделі вік виявився дуже потужним чинником, який збільшує ВШ ПП у 100 разів ($p = 0,002$), дефіцит маси тіла вагітної збільшує ВШ у 56 разів ($p = 0,0009$), рівень кортизолу менший за $609,7$ нг/мл – у 10 разів ($p = 0,02$).

Третя модель також поєднала ІМТ, вік вагітної та вміст інсуліну. Відповідно до отриманих даних ризик ПП збільшується у 65 разів ($p = 0,008$) у віці вагітних понад 35 років, у 54 рази ($p = 0,001$) – при ІМТ менше за $22,96$ кг/м², у 12 разів ($p = 0,01$) – при рівні інсуліну понад $31,36$ мкМО/мл.

Завдяки оцінці предикторів, які розраховані за допомогою логістичного регресійного аналізу, було побудовано мультиваріантні моделі, які збільшують ефективність прогнозування ЗПП та ПП і можуть бути використані для встановлення вагітних групи ризику та своєчасного проведення профілактично-лікувальних заходів.

ВИСНОВКИ

1. При загрозі передчасних пологів у вагітних в анамнезі спостерігається висока частота соматичної патології (від 59,5 до 60,5 %), обтяженого акушерсько-гінекологічного анамнезу (завмерла вагітність – 7,1 %, медичні аборти – 22,4 %, самовільні викидні – 16,5 %, патологія матки та додатків – 28,2 %).

2. У жінок з загрозою передчасних пологів частіше, ніж при фізіологічному перебігу, спостерігаються ускладнення вагітності: загроза переривання в I половині гестації (35,3 % проти 0 %), гострі вірусні респіраторні інфекції (23,5 % проти 16,7 %), анемія (18,8 % проти 22,2 %), істміко-цервікальна недостатність (20 % проти 0 %), порушення матково-плацентарно-плодового кровотоку (22,4 % проти 8,3 %), маловоддя (8,2 % проти 0 %), синдром затримки росту плода (10,6 % проти 2,8 %).

3. У вагітних із загрозою передчасних пологів спостерігається порушення психоемоційного стану внаслідок високого рівня особистісної (31,8 %) та ситуативної тривожності (50 %), зниження самопочуття, активності й настрою та переважанням тривожного компонента гестаційної домінанти ($1,27 \pm 0,29$ проти $0,89 \pm 0,23$ у контрольній групі), на відміну від контрольної групи де ці показники відсутні.

4. Зміни гормонального профілю у вагітних із загрозою передчасних пологів характеризуються достовірним підвищенням рівня інсуліну в крові жінок 15,9 (9,1; 34,4) мкМО/мл відносно групи контролю – 7,9 (6,05; 18,2) мкМО/мл ($p < 0,05$) та зниження рівня кортизолу. Унаслідок цього в основній групі вагітних індекс стресорезистентності підвищився у 2,5 рази, що свідчить про ефективність запропонованої терапії. У пуповинній крові достовірної різниці за рівнем досліджуваних гормонів у трьох групах не виявлено, що може свідчити про автономність системи мати-плацента-плід у пологах.

5. Запропонована терапія морфолін-3-метил-1,2,3-тіотриазолін-5-тіоацетат (супозиторії) та натуральним мікронізованим прогестероном (вагінальні капсули) у вагітних з загрозою передчасних пологів мала позитивний вплив на окислювально-відновлювальний гомеостаз. Результати підтверджено статистично достовірним зростанням ($p < 0,05$) рівня відновленого глутатіону з 6,4 мкМ/мл до 16,9 мкМ/мл (GSH) проти 5,5 мкМ/мл до 5,9 мкМ/мл у групі порівняння, на тлі відповідного зниження ($p < 0,05$) маркерів окислювальної модифікації білків (КФГ спонтанна з 3,9 у.о./г білка до 2,2 у.о./г білка проти 2,8 у.о./г білка до 3,1 у.о./г білка у групі порівняння, та КФГ стимульована з 4,1 у.о./г білка до 3,4 у.о./г білка проти 3,6 у.о./г білка до 3,8 у.о./г білка у групі порівняння).

6. На основі проведеного ROC-аналізу встановлено, що до незалежних предикторів загрози передчасних пологів належать: прогестерон менше за 139,5 нг/мл збільшує шанси загрози невиношування вагітності у 8,23 разу ($p = 0,043$); кортизол менше за 577,9 нг/мл – збільшує ризик у 10,6 разу (0,006);

індекс маси тіла менший за 24 кг/м^2 – збільшує шанси у 12,4 разу ($p = 0,008$); вік вагітної понад 25 років – збільшує ризик у 4,48 разу ($p = 0,049$). До незалежних предикторів передчасних пологів слід віднести: вік вагітних жінок понад 35 років – збільшує ризик передчасних пологів у 29,3 разу ($p = 0,007$), рівень інсуліну понад $31,36 \text{ мкМЕ/мл}$ – збільшує шанси у 10,3 разу ($p = 0,01$), рівень прогестерону менший за $247,8 \text{ нг/мл}$ – підвищує ризик у 11,8 разу ($p = 0,01$). Проведений аналіз визначив критерії та дав можливість сформувати відповідні групи ризику щодо загрози передчасних пологів та їх розвитку.

7. Застосування удосконалених підходів до ведення вагітних із загрозою передчасних пологів сприяло достовірному ($p < 0,05$) зниженню частоти передчасних пологів у 2 рази (з 38,1 % до 18,6 %), що мало безпосередній вплив на зниження відсотку недоношених немовлят (з 38,1 % до 18,6 %) та достовірному ($p < 0,05$) поліпшенню перебігу неонатального періоду.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Для вагітних із ЗПП є доцільним включення в комплекс обстеження психологічного тестування, що дозволить виявити порушення їх психологічного стану, розробити персоніфікований алгоритм допомоги та здійснити моніторинг антенатального психологічного супроводу.

1. Для підвищення прогнозування розвитку загрози передчасних пологів та їх розвитку всім вагітним доцільно проводити визначення рівня прогестерону, кортизолу, інсуліну з урахуванням індексу маси тіла, віку. За наявності у вагітної трьох із чотирьох чинників рекомендовано госпіталізацію для своєчасного проведення лікувально-профілактичних заходів.

2. Для лікування загрози передчасних пологів необхідно включати натуральний мікронізований прогестерон у дозі 400 мг на добу вагінально до повної регресії симптомів з послідуєчим переходом на підтримуючу дозу 200 мг до 36 тижнів вагітності, та морфолін-3-метил-1,2,3-тіотриазолін-5-тіоацетат у супозиторіях 200 мг на добу ректально протягом 10 днів у поєднанні з використанням методології психоедукації, психопрофілактики та психокорекції ускладнень гестаційного процесу.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Шевченко А. А. Невынашивание беременности: акцент на факторы риска, патогенез и прогнозирование / А. А. Шевченко, К. С. Любомирская, А. Д. Кирилюк // Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. – 2016. – Т. 10, № 2–3. – С. 58–63. *(Авторці належить ідея статті, проведено аналіз літератури, аналіз результатів, написання та оформлення статті).*

2. Шевченко А. О. Особливості акушерської та перинатальної патології на тлі загрози передчасних пологів / А. О. Шевченко // Запорізький медичний журнал. – 2017. – Т. 19, № 2 (101). – С. 190–194.

3. Шевченко А. О. Психоемоційні аспекти стану вагітних із загрозою передчасних пологів / А. О. Шевченко, Ю. Я. Круть // Здоровье женщины. – 2018. – № 10 (136). – С. 51–55. *(Здобувачкою проведено аналіз літератури, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено статтю до друку).*

4. Шевченко А. О. Зміни вмісту прогестерону, інсуліну та кортизолу під впливом лікування у вагітних із загрозою передчасних пологів в умовах

хронічного стресу / А. О. Шевченко // Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 3 (108). – С. 334–338.

5. Оцінювання впливу комплексної терапії загрози передчасних пологів на особливості стресорезистентності вагітних, акушерські та перинатальні наслідки розродження / Ю. Я. Круть, А. О. Шевченко, В. Г. Сюсюка, І. Ф. Беленічев // Перинатология и педиатрия. – 2019. – № 2 (78). – С. 27–31. *(Здобувачкою проведено обстеження хворих, статистичну обробку результатів, підготовлено статтю до друку).*

6. Krut Y. Y. Current opportunities for determining of predictors of threatened preterm labor / Y. Y. Krut, A. A. Shevchenko, V. G. Sysyuka // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2019. – № 1. – С. 160–164. *(Здобувачці належить ідея статті, пошук та аналіз літератури, написання статті та оформлення її до друку).*

7. Shevchenko A. O. Evaluation of risk factors and modern possibilities for prediction of preterm labor / A. O. Shevchenko, Y. Y. Krut // Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 6 (117). – С. 759–763. *(Здобувачці належить ідея статті, пошук та аналіз літератури, написання статті та оформлення її до друку).*

8. Diagnosing and treatment of the threat of premature birth / Shevchenko A. A., Krut Y. Y., Kirilyk A. D. [et al.] // Nauka I Studia. – 2020. – № 9 (211). – Р. 25–31. *(Здобувачкою проведено клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, написання та оформлення статті).*

9. Шевченко А. О. Окислювально-відновлювальний гомеостаз крові вагітних з загрозою передчасних пологів / А. О. Шевченко, Ю. Я. Круть, І. Ф. Беленічев // Мат. міжнар. наук.-практ. конф. «Scientific Bases of Solving of the Modern Tasks». – FRANKFURT AM MAIN, GERMANY, 2020. – С. 390–395.

10. Шевченко А. О. Оцінювання впливу комплексної терапії жінок з загрозою передчасних пологів на подальший перебіг вагітності та результати розродження / А. О. Шевченко // Мат. міжнар. наук.-практ. конф. «Prospects for the Development of Modern Science and Practice». – Graz, Austria, 2020. – С. 390–395.

11. Шевченко А. О. Антиоксидантна модуляція гормональної терапії жінок з загрозою передчасних пологів / А. О. Шевченко, І. Ф. Беленічев, В. Г. Сюсюка // Мат. міжнар. наук.-практ. конф. «Perspective Directions for the Development of Science and Practice». – Athenes, Greece, 2020. – С. 317–322.

12. Пат. 143536 Україна, МПК (2020.01) А61К 31/00. Спосіб лікування загрози передчасних пологів / заявники і патентовласники ТОВ «Науково-виробниче об'єднання «Фарматрон», Сюсюка В. Г., Беленічев І. Ф., Кучеренко Л. І., Шевченко А. О., Кирилюк О. Д. – № u 2020 03123; Заявл. 25.05.2020; Опубл. 27.07.2020, Бюл. № 14. *(Здобувачкою проведено патентно-інформаційний пошук, діагностичне дослідження).*

13. Інф. лист № 97 про нововведення в сфері охорони здоров'я «Спосіб діагностики та лікування загрози передчасних пологів» / Установи-розробники: Запорізький державний медичний університет, НВО «Фарматрон», автори: А. О. Шевченко, Ю. Я. Круть, О. Д. Кирилюк, В. Г. Сюсюка, І. Ф. Беленічев,

Л. І. Кучеренко. – Київ : Укрмедпатентінформ, 2020. – 7 с. (Здобувачем особисто оформлено інформаційний лист згідно даних патенту).

АНОТАЦІЯ

Шевченко А. О. Диференційований підхід до тактики лікування та профілактики перинатальних ускладнень у вагітних з загрозою передчасних пологів. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство і гінекологія. – Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, 2021.

Встановлено, що у вагітних із загрозою передчасних пологів в терміні 22-34 тижні спостерігається достовірно більша кількість ускладнень під час вагітності та пологів, а також вірогідно вищий рівень перинатальної захворюваності, насамперед, за рахунок передчасно народжених немовлят. Відзначаються високі показники рівнів особистісної та ситуативної тривожності, підвищення рівня інсуліну та зниження рівня кортизолу, зрушення окислювально-відновлювального гомеостазу.

Запропонована терапія (морфолін-3-метил-1,2,3-тіотриазолін-5-тіоацетат – супозиторії, та натуральний мікронізований прогестерон – вагінальні капсули) позитивно вплинула на гормональний статус, окислювально-відновлювальний гомеостаз, акушерські та перинатальні наслідки розродження. Оцінювання ризику методом ROC-аналізу та логістичної регресії дозволило встановити предиктори як загрози передчасних пологів, так і спонтанної появи симптомів передчасних пологів та сформувавши відповідні групи ризику.

Ключові слова: передчасні пологи, загроза передчасних пологів, стрес, гормональний профіль, психоемоційний стан, оксидативний стрес, лікувально-діагностичний комплекс, прогнозування.

АННОТАЦИЯ

Шевченко А. А. Дифференцированный подход к тактике лечения и профилактике перинатальных осложнений у беременных с угрозой преждевременных родов. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. – Днепропетровский государственный медицинский университет, Днепро, 2021.

Установлено, что у беременных с угрозой преждевременных родов в сроке 22-34 недели наблюдается достоверно большее количество осложнений во время беременности и родов, а также достоверно более высокий уровень перинатальной заболеваемости, прежде всего, за счет недоношенных младенцев. Отмечаются высокие показатели уровней личностной и ситуативной тревожности, повышение уровня инсулина и снижение уровня кортизола, сдвиг окислительно-восстановительного гомеостаза.

Предложенная терапия (морфолин-3-метил-1,2,3-тиотриазолин-5-тиоацетат – супозитории, и натуральный микронизированный прогестерон – вагинальные капсулы) положительно повлияла на гормональный баланс, окислительно-восстановительный гомеостаз, акушерские и перинатальные исходы родоразрешения. Оценка риска методом ROC-анализа и логистической

регрессии позволила установить предикторы как угрозы преждевременных родов, так и спонтанного появления клинических симптомов преждевременных родов и сформировать соответствующие группы риска.

Ключевые слова: преждевременные роды, угроза преждевременных родов, стресс, гормональный профиль, психоэмоциональное состояние, оксидативный стресс, лечебно-диагностический комплекс, прогнозирование.

ANNOTATION

Shevchenko A. A. Differentiated approach to treatment tactics and perinatal complications in pregnant women with the threat of premature birth. – Manuscript.

Dissertation for the Degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.01 – Obstetrics and Gynecology. – Dnipro State Medical University, Dnipro, 2021.

The polyetiology of preterm labour and their consequences contribute to clarify clinical features of pregnancy and childbirth, changes and disorders of the hormone and psycho-emotional sphere, where a role of predicting the consequences takes an important place. To date, some pathogenetic mechanisms of stress-induced preterm labor remain unclear, as there are no clear data about mechanisms of the stress response and its influence on the health of both the pregnant woman and her fetus.

A complex examination of women with determination of psychoemotional state, indicators of redox homeostasis and hormonal profile was carried out. On the basis of a comprehensive study of the parameters of clinical, laboratory and instrumental examination, it was established that pregnant women with the threat of premature birth during 22-34 weeks of gestation have significantly higher frequency of extragenital pathology ($p<0.05$), and significantly ($p<0.05$) more complications during pregnancy and childbirth. It was found that these women have a significantly higher level of perinatal morbidity ($p<0.05$), primarily due to preterm delivery and the birth of premature babies.

A violation of the psycho-emotional state with high levels of personal and situational anxiety, predominance of an anxious component in determining of the gestational dominant, an imbalance in the hormonal profile, with an increase in insulin level and a decrease in cortisol level, as well as an increase in oxidative potential, which is a manifestation of oxidative stress, and a decrease in the level of reduced glutathione – a marker of the antioxidant defense system occurs in women with the threat of preterm delivery.

The proposed complex therapy (morpholine-3-methyl-1,2,3-thiotriazoline-5-oacetate – rectal suppositories, and natural micronized progesterone – vaginal capsules) has had a positive effect on hormonal status, redox homeostasis, and, as a result – obstetric and perinatal outcomes of delivery, mainly due to the decreased frequency of preterm labour and the birth of full-term newborns.

Risk assessment with using ROC analysis and logistic regression made it possible to establish predictors of both the threat of preterm labor and the spontaneous onset of clinical symptoms of preterm birth and to form the corresponding risk groups. In the course of the study it was established that in the case of presence of three from five factors, pregnant women belong to a high risk group for the development of the threat of preterm birth and development of clinical

symptoms of preterm birth. This will allow to prevent the threat of preterm birth and premature delivery in this patients and prescribe appropriate treatment in timely manner.

Key words: premature birth, threat of premature birth, stress, hormonal profile, psycho-emotional state, oxidative stress, medical diagnostic complex, prediction.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФГ –	аліфатичний альдегіддинітрофенілгідразон
ВШ –	відношення шансів
ГРВІ –	гостра респіраторна вірусна інфекція
ЗПП –	загроза передчасних пологів
ІМТ –	індекс маси тіла
ІЦН –	істміко-цервікальна недостатність
КТГ –	кардіотокографія
КФГ –	карбонільний динітрофенілгідразон
ОМБ –	окислювальна модифікація білків
ОТ –	особистісна тривожність
ПКГД –	психологічний компонент гестаційної домінанти
ПМППК –	порушення матково-плацентарно-плодового кровообігу
ПП –	передчасні пологи
САН –	самопочуття, активність, настрій
СП –	соматична патологія
СЗРП –	синдром затримки росту плода
СТ –	ситуативна тривожність
УЗД –	ультразвукова діагностика
GSH –	глутатіон відновлений

Підписано до друку 07.04.2021.
Формат 60x84/16. Папір офсетний. Друк ризографний. Гарнітура Times.
Умовн.-д.а. 0,9. Обл.-вид. арк. 0,9. Тираж 100 пр. Зам. № 30-2021А.

Видавець та виготовлювач
Класичний приватний університет
69002, м. Запоріжжя, вул. Жуковського, 70б

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
серія ДК, № 3321 від 25.11.2008