

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

МАЗЧЕНКО ОКСАНА ОЛЕКСІЇВНА

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

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

14.01.01 – акушерство і гінекологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Вінниця – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
ГАЙСТРУК Наталія Анатоліївна, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України, професор кафедри акушерства та гінекології № 2.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
ЛІХАЧОВ Володимир Константинович, Вищий державний навчальний заклад «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України, завідувач кафедри акушерства та гінекології № 2;

доктор медичних наук, професор
РОЖКОВСЬКА Наталія Миколаївна, Одеський національний медичний університет МОЗ України, професор кафедри акушерства та гінекології № 1.

Захист відбудеться «___» _____ 2019 р. о ___ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.01 при Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

Автореферат розісланий «___» _____ 2019 року.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 05.600.01
д.мед.н., професор

С.Д. Хімич

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Гіпертензивні розлади (ГР) у вагітних є актуальною проблемою сучасного акушерства у зв'язку з високою поширеністю, неухильною тенденцією до прогресування, високою частотою розвитку материнської і перинатальної захворюваності та смертності. ГР зустрічаються з частотою від 25 до 32 % та приводять до важких ускладнень вагітності у 8-10% випадків (Черній В.Н., Костенко В.С., Бернадинер Е.А., Стецик В.Ю., 2011; Vera Regitz-Zagrosek (Chairperson) et al., 2011).

Прееклампсія (ПЕ) ускладнює вагітність та пологи у 10-15% випадків. Порівняно з перинатальною смертністю в цілому в нашій країні (8 - 9‰), при ГР вона становить від 32 до 52‰ (Мелліна І.М., 2009; Ліхачов В.К., 2017; Tebeu P.M., 2007). За даними Гайструк Н.А., (2014) при ускладненні вагітності ПЕ перинатальна смертність складає 24,0-67,0 ‰.

Гіпертонічна хвороба (ГХ) - найчастіша екстрагенітальна патологія, яка визначає несприятливі наслідки як для матері — найвища частота летальних наслідків (20-30% від всіх випадків материнської смертності), так і для плода і новонародженого (Савельєва Г.М., 2010; Luealon P. 2012). За даної патології високий ризик виникнення ускладнень вагітності, а саме ПЕ (30-40%), синдрому затримки розвитку плода (СЗРП) (12-15%), плацентарної дисфункції (ПД) (32-38%) (Коломійцева А.Г., 2015; Рожковська Н.М., 2016).

Дистрес плода (ДП) займає провідне місце в структурі причин перинатальної захворюваності та смертності та зустрічається в 5-13,5% випадків на 100 пологів (Занозина О.В., 2013; Маркін Л.Б., 2008; Chandaraharan E. 2007). Типовим проявом хронічної дисфункції плаценти є затримка росту плода, частота якої коливається від 2,4 до 17%, а при супутній артеріальній гіпертензії та прееклампсії (ПЕ) зростає до 56-65% (Гутман Л.Б., 2009; Венцьківський Б.М., 2014; Mei-Ling Huang 2012, Kimbally K.G., 2010).

Розвиток ДП підвищує кількість перинатальних втрат внаслідок народження дітей в стані асфіксії, що зумовлює гіпоксично-ішемічні ураження мозку, набряк мозку та дихальну недостатність. У вагітних з ГР у 20% випадків відмічається загроза передчасних пологів, частота оперативного розродження становить 29%, патологічна крововтрата під час пологів – понад 22% (Є.Є. Шунько Г.Л. Кончаковська, 2017). Таким чином, ГР у вагітних супроводжуються розвитком різноманітних ускладнень, особливо, зі сторони плода, що свідчить про невирішеність питань прогнозування, профілактики та лікування порушень стану плода за даної патології.

Основною причиною виникнення порушень стану плода у вагітних з гіпертензивними розладами є дисфункція плаценти (Гайструк Н.А., Рожковська Н.М., 2014, Маркін Л.Б., 2017, Baggio M.R., Martins W.P., Calderon A.C., 2011). Функціональна неспроможність плаценти за даних патологічних станів є основним чинником формування дистресу та затримки розвитку плода. При прееклампсії в плаценті виникає ряд патологічних змін, а саме розвивається фіброз у ворсинках та хоріальній пластинці, відкладається гіалін, потовщуються стінки судин, виникають мікротромбози, з'являються ділянки гіперплазії, апоптозу, які супроводжуються зниженням материнсько-плацентарно-плодового кровотоку, обмеженням

газообміну та формуванням метаболічних розладів у фето-плацентарному комплексі (Садовнича О.О., 2014, Magee L.A., Cham C. et al., 2013).

Виникає питання щодо патогенетичних чинників розвитку дисфункції плаценти. Останнім часом досліджується роль ендотеліальної дисфункції в генезі ПД, оскільки активується синтез вазоконстрикторів (ендотеліну – I, ангіотензину-II) та зменшується продукція вазодилататорів (нітроген монооксиду та ін.), що призводить до глибоких порушень фетоплацентарного кровотоку (Епифанов А.Г., Драндров Г.Л., Курилова А.В., 2012; Лукач В.Н., 2016; Юзько О.М., 2017; Berezowski A.T., Marcolin A.C., Duarte G. et al., 2011., Sanlikan F., 2015).

Нещодавно з'явилися нові дані щодо причетності гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ) до розвитку ПД (Доброхотова Ю.Э. и соавт., 2005; Чечуга С.Б., Жук С.И., 2009; Гродницкая Е.Э., Visser S., 2015; Denny K.J., 2016; Boyama B.A., 2016). ГГЦ асоціюється з розвитком ендотеліальної дисфункції, гіперкоагуляції та активації системного запалення і вільнорадикального окислення. На ранніх термінах вагітності ГГЦ індукує порушення плацентації, розлади фетоплацентарного кровотоку та невиношування вагітності, на більш пізніх термінах (II, III триместри)- розвитком хронічної ПД, ДП, СЗРП, асфіксією та РДС- синдромом у новонароджених.

Отже, наразі залишається нез'ясованим ступінь інтегрованості ГГЦ, ендотеліальної дисфункції та оксидативного стресу в розвиток ДП у вагітних з ГР, що гальмує розробку методів прогнозування, ефективних засобів профілактики порушення внутрішньоутробного стану плода у даної групи вагітних.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом наукової дослідної роботи кафедри акушерства і гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова „Діагностика, профілактика та комплексне лікування дистресу плода при акушерській та екстрагенітальній патології”, № держреєстрації 01090003395. Дисертант є співвиконавцем зазначеної теми.

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

Завдання дослідження:

1. Оцінити перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду та особливості психоемоційного стану у вагітних з гіпертензивними розладами.
2. Визначити материнсько-плодові взаємовідносини у вагітних з гіпертензивними розладами за даними кардіотокографії, ультразвукового дослідження, доплерографії та біофізичного профілю плода.
3. Вивчити поширеність ГГЦ та окисної модифікації білка (ОМБ), стан гормонального статусу у вагітних з ГР, залежно від наявності дистресу плода.
4. Встановити значущі й незалежні метаболічні предиктори розвитку порушень стану плода та розробити чутливу математичну модель індивідуалізованого прогнозування ДП у вагітних з ГР.
5. Розробити патогенетично обґрунтовану систему лікувально-

профілактичних заходів, спрямованих на корекцію порушень стану плода у вагітних з ГР.

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

Предмет дослідження - патогенетична роль гіпергомоцистеїнемії, окисної модифікації білка, порушень гормонального статусу у формуванні ДП.

Методи дослідження: загально-клінічні, інструментальні, біохімічні, імуноферментні та статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Проведені дослідження поглиблюють розуміння механізмів розвитку дистресу плода у вагітних з ГР.

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

Доведено, що при гіпертензивних розладах відмічається ГГЦ, посилення процесів окисної модифікації білків (ОМБ), що асоціюється зі зменшенням показників біофізичного профілю плода та погіршенням показників доплерометрії (достовірне збільшення показників судинного опору (СДС, ІР та ІІ) в маткових та пуповинній артеріях, що супроводжується розвитком порушень стану плода), у вагітних з важкою ПЕ зміни вказаних показників є більш масштабними. Розвиток дистресу плода та збільшення вмісту ГЦ в сироватці крові у вагітних з ГР збільшує масштабність змін вказаних біохімічних параметрів.

Вперше показано, що у вагітних з ГР предикторами формування дистресу плода є збільшення вмісту ГЦ та показників спонтанної ОМБ, що корелює зі зменшенням показників металкаталізованої ОМБ в сироватці крові.

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

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

Впровадження результатів дослідження в практику. Основні положення дисертаційної роботи використовуються в навчальному процесі, в лекціях та практичних заняттях, що проводяться для лікарів-інтернів, клінічних ординаторів, для акушерів-гінекологів на кафедрах акушерства та гінекології № 1 і № 2 ВМУ ім. М.І. Пирогова, а також в практичній роботі лікарів відділення патології вагітних ВМКПБ № 2, Центру матері та дитини (м. Вінниця) та ВПВ ВОКЛ імені М.І.

Пирогова.

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

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

Публікації. За темою дисертації опубліковано 9 наукових праць, (з них 2 одноосібні) у наукових фахових виданнях, акредитованих ДАК МОН України, 1 стаття у науковому періодичному виданні іншої держави (журнал включений до міжнародних наукометричних баз), 8 тез в збірнику наукових праць, що також затверджений ДАК України, як фахове видання, отримано 9 патентів України на корисну модель, 3 нововведення, 5 тезів доповідей.

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

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У вступі обґрунтовано актуальність теми, визначено мету, завдання, об’єкт та предмет дослідження, висвітлено наукову новизну, розкрито теоретичне та практичне значення роботи, визначено особистий внесок автора, викладено обсяг та структуру дисертації.

В огляді літератури висвітлено сучасні погляди щодо проблеми ГР у вагітних та їх ролі у формуванні ДП, його молекулярних механізмів розвитку, які асоціюються з порушенням обміну гомоцистеїну (ГЦ), а також питання прогнозування та профілактики порушень стану плода у вагітних.

Матеріали та методи дослідження. Нами було комплексно обстежено 120 вагітних жінок, які були розподілені на 4 групи: 1 група (контроль) - 30 практично здорових вагітних жінок, 2 група - 30 вагітних з легкою ПЕ, 3 група - 30 вагітних з важкою ПЕ, 4 група – 30 вагітних з ГХ I ступеня. Нами оцінено перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду та материнсько-плодові взаємовідносини у вагітних з ГР. Далі визначено рівень гормонів (естрогену та прогестерону), вміст

ГЦ, стан ОМБ. На наступному етапі дослідження порівняли ефективність впливу традиційної та запропонованої нами терапії (додатково включала комплексну метаболічну терапію з використанням фолієвої кислоти, корвітину, актовегіну), на материнсько-плодові взаємовідносини, стан плода, новонароджених, перебіг метаболічних процесів в організмі вагітних з ГР. Фолієву кислоту призначали по 1 г на добу з 7-8 тижнів вагітності до 16 тижнів вагітності. Корвітин по 0,5 г внутрішньовенно струминно на 10 мл фізрозчину 1 раз на добу з 7-8 тижнів вагітності до 16 тижнів вагітності, на курс 10 інфузій, Актовегін по 5 мл внутрішньовенно крапельно на 200 мл фізрозчину 1 раз на добу з 24 до 26 тижнів вагітності, на курс 10 інфузій.

Для оцінки внутрішньоутробного стану плода застосовували методи ультразвукового дослідження (УЗД), кардіотокографії, а також проводили визначення біофізичного профілю плода (БПП). УЗД плода виконували за допомогою апарату "Siemens" (Німеччина). Кардіотокографічну (КТГ) оцінку стану плода виконували у всіх жінок, починаючи з 30 тижня вагітності, за допомогою приладу «Sonicaid» з комп'ютерною обробкою отриманих даних (інтерпретацію параметрів проводили за шкалою Fisher W.M. et al). Для більш повного визначення внутрішньоутробного стану плода нами проводилось визначення фетального БПП за комплексною методикою, запропованою А.Vintzileos і співавторами (1983) в модифікації Л.Г. Сичинави і О.І. Шраер (1992). При цьому проводили доплерівське картування та імпульсну доплерометрію маткових артерій на боці плацентації, а також артерії пуповини.

Дослідження виконані на базі сертифікованої МОЗ України науково-дослідної клініко-діагностичної лабораторії Академічної клініки (свідоцтво про переатестацію № КЦ-027/06 від 22.09.2006 р. видане на підставі Закону України про метрологію та метрологічну діяльність). Забір крові здійснювався в стандартних умовах - з 8 до 9 годин ранку, натщесерце, після нічного голодування, з ліктьової вени за допомогою вакутейнерів в пробірки Vacuette (Greiner Bio-One, Австрія) без антикоагулянтів. Сироватку крові отримували зразу ж після її взяття шляхом центрифугування крові при 1500 об/хв. протягом 20 хв. Вміст гомоцистеїну в сироватці крові визначали з використанням набору фірми «Axis-Shield (UK)» на імуноферментному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою стандартних методів із застосуванням пакету прикладних програм «MS Excel XP» та «Statistica SPSS 10.0 for Windows» (ліцензійний № 305147890). Оцінювали середнє значення, стандартні помилки, достовірність відмінностей. Для оцінки міжгрупової різниці застосовували параметричний t-критерій Ст'юдента, при визначенні зв'язків між показниками - кореляційний аналіз по Пірsonу, при порівнянні частоти змін - критерій F Фішера. Ризик розвитку ДП у вагітних з ГР оцінювали за показником відношення шансів (ВШ) з розрахунком 95% довірчого інтервалу (CI - confidence interval). В програмі Statistica SPSS 10.0 for Windows методом множинного лінійного регресійного аналізу проводили визначення незалежних метаболічних предикторів формування дистреса плода, а при використанні ROC-аналізу (Receiver Operator Characteristic) оцінювали ймовірність клінічних маніфестацій ДП в залежності від вмісту ГЦ в сироватці крові.

Достовірною вважали різницю при $p < 0,05$.

Комітетом з біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова встановлено, що дане дослідження не суперечить основним біоетичним нормам (протокол № 13 від 30 серпня 2012 року та протоколом №1 від 31 жовтня 2018 року).

Результати дослідження та їх обговорення. В клінічне дослідження увійшли 120 вагітних, з них 1 групу склали 30 здорових вагітних (контрольна група), 2 групу- 30 вагітних з лекою прееклампсією, 3 групу- 30 вагітних з важкою прееклампсією, 4 групу- 30 вагітних з гіпертонічною хворобою I ступеню.

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

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

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

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

становило відповідно 28,5%, 41,9% та 41,0%, ($p < 0,05$), порівняно з контролем.

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

У вагітних з ГР зростала частка передчасних пологів з виконанням кесарського розтину, частіше зустрічались ускладнення пологів (передчасне вилиття навколоплідних вод, ДП, аномалії пологової діяльності, патологічна крововтрата) та післяпологового періоду (субінволюція матки, субфібрилітет, лохіометра). Поряд з цим збільшилась частка недоношених, достовірно зменшувалась вага новонароджених, частіше виникала легка асфіксія та асфіксія середнього ступеня важкості, зростала перинатальна захворюваність новонароджених. За умов приєднання ПЕ вказані зміни носили більш масштабний характер, порівняно з такими при гіпертонічній хворобі.

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

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

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

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

В 1-й підгрупі, яка отримувала запропоновану нами терапію, порівняно з другою підгрупою вагітних з ГХ I ст. зменшився відсоток плацентарної дисфункції у 1,6 рази, знизилась кількість асфіксії у новонароджених у 1,7 рази. Запропонована нами терапія чинила достовірно більший позитивний вплив на стан плода (середній бал по шкалам Fisher (1976) та Vintzileos (1983) були відповідно на 17,5 та 16,5% вищими, ніж до лікування), на показники фетоплацентарного кровотоку (СДС, ІР та ІІІ в маткових та пуповинній артеріях статистично вірогідно не відрізнялись від здорових вагітних) та стан новонароджених (середній бал новонароджених за

шкалою Апгар достовірно не відрізнявся від такого показника новонароджених від здорових вагітних), порівняно з 2-ю підгрупою. У недоношених новонароджених він становив на 1 хвилині $6,35 \pm 0,2$ балів та $7,70 \pm 0,1$ балів на 5-й хвилині. Загальний бал недоношених новонароджених, оцінених на 1-й хвилині життя в середньому в 6,5 балів, свідчить, на наш погляд, про порушення в них миттєвої постнатальної адаптації. Недоношеність серед новонароджених 4 групи на 20,0% зустрічалась частіше, ніж в 3 групи (показник в якій становив 15,0 % випадків). В 1 та 2 групах недоношених новонароджених зареєстровано не було.

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

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

В групі вагітних з гіпертензивними розладами та дистресом плода, показник СОМБ був у 0,8 разів більшим ($p < 0,05$).

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

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

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

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

Для наглядної інтерпретації ролі окремих предикторів ми розраховали

відношення шансів (ВШ) та їх 95% довірчі інтервали для предикторів моделі (табл. 1).

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

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

Таблиця 1 - Аналіз співвідношень частот присутності експозицій (предикторів) за наявності/відсутності ДП (ВШ) у вагітних за результатами логістичної моделі

Предиктори	ВШ	Нижня границя 95% довірчого інтервалу.	Верхня границя 95% довірчого інтервалу
Вік	1,014	0,981	1,160
Повторні пологи	2,328	1,010	3,048
Δ Естрадіол	0,929	0,825	0,981
Δ Гомоцистеїн	1,214	1,019	1,490
АГ у батьків	1,745	0,811	2,211
Δ Прогестерон	1,001	0,802	1,329

Сама ж модель прогнозу ДП має вигляд:

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

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

Для практичного використання формули, а також візуального аналізу поведінки вірогідності ДП від значень лінійного предиктора їх взаємозв'язок зображений на рис. 1.

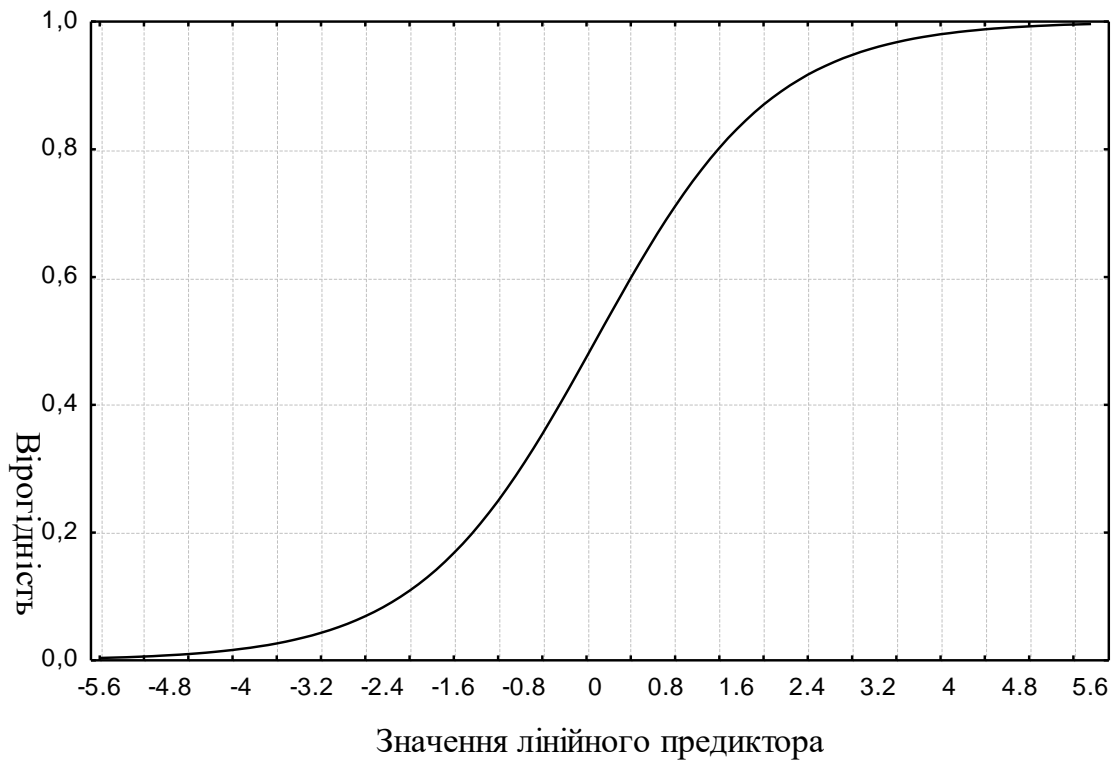


Рисунок 1 - Залежність вірогідності ДП від значень лінійного предиктора логістичної моделі.

Методика визначення моделі прогнозу розвитку дистресу плода полягає в визначенні лінійного предиктора вагітної жінки, і підставленні його значення у формулу $Pr(Y=1) = 1/(1+2,7 \times (-ЛПМ))$. Потім, отримане значення потрібно підставити в графік залежності вірогідності ДП від значень лінійного предиктора логістичної моделі (рис. 1). У випадку отримання значення вірогідності розвитку дистресу більше 0,5, слід вважати, що у вагітної є висока вірогідність ризику розвитку дистресу плода.

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

Для отримання оперативної характеристики тесту ми побудували ROC криву, яка зображена на рис. 2

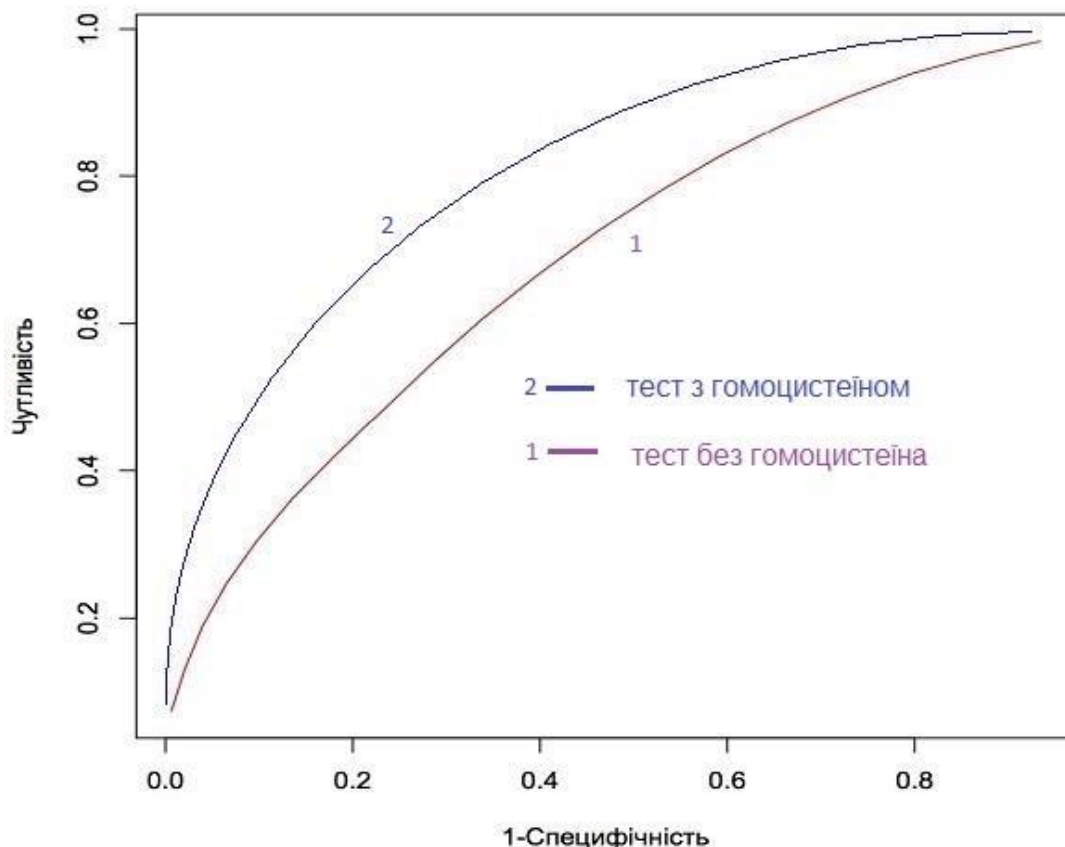


Рисунок 2 - ROC криві тестів прогнозу ДП з включеним і виключеним гомоцистеїном.

Для аналізу ролі гомоцистеїну ми побудували дві ROC криві – одна без включення гомоцистеїну (1 - червона крива), інша, більш глибока, з включенням гомоцистеїну в лінійний предиктор моделі (2 - синя крива). Очевидна краща оперативна характеристика тесту з включенням гомоцистеїну (рис. 2) з візуальною перевагою вірно позитивних і особливо вірно-негативних результатів.

Для встановлення прогностичної цінності гіпергомоцистеїнемії як метаболічного чинника формування дистресу плода у вагітних з гіпертензивними розладами оцінені показники відносного ризику (OR). Виявилось, що ГГЦ збільшує ймовірність розвитку дистресу плода в 1,214 разів.

За результатами власних досліджень та даних літератури нами було створено схему, на якій показані можливі молекулярні механізми, через які опосередковується негативний вплив гіпертензивних розладів на стан плода (рис. 3). Так, при гіпертензивних розладах у вагітних відбувається збільшення рівня гомоцистеїну, активація процесів окисної модифікації білка, генералізований ендотеліоз, генералізована вазоконстрикція, гіповолемія, порушення реологічних властивостей крові, розвиток синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, який призводить до дефектного матково-плацентарного кровообігу і плацентарної ішемії. Розвивається тканинна гіпоксія, яка призводить до розвитку дистресу плода.

Збільшення рівня гомоцистеїну=>генералізований ендотеліоз



Рисунок 3 - Біохімічні механізми розвитку дистресу плода у вагітних з гіпертензивними розладами

ВИСНОВКИ

У дисертації представлено теоретичне узагальнення та досягнуто вирішення наукового завдання, яке полягає в зниженні перинатальних втрат, профілактики розвитку дистресу плода у вагітних з ГР шляхом розробки патогенетично обґрунтованої системи лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на корекцію гіпергомоцистемії та асоційованих з нею метаболічних та гемодинамічних порушень в фетоплацентарній системі.

1. ГР супроводжуються значним збільшенням кількості ускладнень вагітності, пологів, післяпологового періоду та порушень стану новонародженого. Нервово- психічні розлади переважали в групі вагітних з гіпертензивними розладами, порівняно зі здоровими вагітними, що проявлялись вегето-судинними, та емоційно-афективними розладами. Дистрес плода частіше виникав в 2 групі в 1,28 разів, в 3 групі- в 1,71 разів, в 4 групі- в 1,92 разів частіше, ніж в групі контролю. Загроза передчасних пологів частіше виникала в 3 групі в 1,5 разів, в 4- в 6,75 разів, ніж в 1 групі, ($p < 0,05$). Недоношеність новонароджених в 3 групі переважала, порівняно з 4 групою в 1,66 разів. В 1 та 2 групі недоношених новонароджених не було. Кесарський розтин частіше застосовувався в 3 та 4 групі (30 та 35% відповідно), ($p < 0,05$). Асфіксія новонародженого виникала в 3 групі в 5 разів, в 4 групі в 6 разів частіше, ніж в групі контролю. РДС новонародженого виникав частіше в 3 групі в 10 разів частіше, ніж в групі контролю. Синдром затримки розвитку плода II ст. частіше в 1,5 рази виникав в 3 та 4 групах, порівняно з групою контролю ($p < 0,05$).

2. У жінок з ГР гемодинамічні розлади у системі мати-плаценти-плід при дистресі плода, зумовленому ПД, характеризуються універсальністю змін показників кривих швидкості кровотоку (КШК) і часто випереджають прояв клінічних симптомів при СЗРП, гіпоксії плода. У вагітних з ПЕ масштабність змін вказаних показників достовірно вища, ніж у жінок з ГХ.

Допплерометричні порушення МППК на початку II триместру вагітності були виявлені виключно у представниць вагітних з гіпертонічною хворобою I ст. Порушення МППК найчастіше зустрічались у жінок 3 групи – 16 випадків (53,3 %) ($p < 0,05$). Серед пацієток групи контролю в цей термін гестації реєструвались лише поодинокі випадки ізольованих гемодинамічних порушень.

Прогресування ГР супроводжувалось достовірними ознаками порушень МППК у представниць 3 та 4 груп ($p < 0,05$).

3. При ГР у вагітних відмічається підвищення рівня гомоцистеїну вище 7-8 мкмоль/л, яке вказує на наростання ендотеліальної дисфункції, а отже і ПД. Формування дистресу плода у вагітних з ГР супроводжується достовірним зростанням вмісту ГЦ та СОМБ. Виділено чотири основних фактори ризику перинатальної захворюваності та смертності новонароджених від матерів з гіпертензивними розладами: 1) вік матері (ВШ= 1,25; 95 % ДІ 1,04 – 1,51 на кожен рік); 2) гіпергомоцистеїнемія (ВШ 36,3; 95 % ДІ 3,4-386,7); 3) недоношеність новонародженого (ВШ 95; 95 % ДІ 3-2900); 4) підвищення спонтанної окисної модифікації білка (ВШ 1,65; 95% ДІ 1,8-457,5).

4. У вагітних з ГР відмічається посилення процесів спонтанної ОМБ, що асоціюється зі зменшенням металкаталізованої ОМБ. Масштабність змін вказаних біохімічних показників зростає за умов формування ДП та збільшення вмісту ГЦ в сироватці крові. Поєднання ГГЦ з наростанням показників ОМБ у вагітних з ГР збільшує ризик розвитку порушень стану плода в 5-6 разів, ($p < 0,05$). Розроблена чутлива математична модель індивідуалізованого прогнозування ДП у вагітних з ГР.

5. Включення до базисної терапії вагітних з гіпертензивними розладами комплексної метаболічної терапії (фолієва кислота, корвітин, актовегін) більш ефективно (порівняно з традиційною терапією) та статистично достовірно дозволило зменшити розлади гемодинаміки в системі мати-плацента-плід, покращити стан плода, та зменшити частоту асфіксії новонародженого в 1,7 раз, що асоціювалось із зменшенням вмісту в сироватці крові вагітних ГЦ, показників СОМБ ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для активного моніторингу перебігу вагітності, прогнозування та вчасної профілактики дистресу плода у вагітних з гіпертензивними розладами доцільно в I триместрі визначення показників окисної модифікації білка, гомоцистеїну.

2. В клінічному акушерстві з метою визначення ризику розвитку дистресу плода у вагітних з ГР доцільно використовувати рівняння прогностичної моделі дистресу плода.

$$\text{Вір}(Y=1) = 1/(1+\text{Exp}(-\text{ЛПМ})), \text{ де } \text{Exp}- 2,7, \text{ ЛПМ}- 1.317 + 0.01359*\mathbf{Вік} + 0.8452*\mathbf{Повторні\ пологи} + 0.5565*\mathbf{\Delta АГ\ у\ батьків} - 0.074*\mathbf{\Delta Естрадіол} + 0.00122*\mathbf{\Delta Прогестерон} + 0.1941*\mathbf{\Delta Гомоцистеїн} + 0.222*\mathbf{\Delta МОМБ356} - 0.3394*\mathbf{\Delta МОМБ370} - 1.23*\mathbf{\Delta МОМБ430} - 1.651*\mathbf{\Delta МОМБ530} + 0.5868*\mathbf{\Delta СОМБ356} - 0.396*\mathbf{\Delta СОМБ370} + 6.499*\mathbf{\Delta СОМБ430} + 3.301*\mathbf{\Delta СОМБ530}.$$
 Визначивши значення $\text{Вір}(\hat{Y}=1)$ вірогідності розвитку дистресу плода більше 0,5, слід вважати, що у вагітної є висока вірогідність ризику розвитку дистресу плода.

3. Підвищення вмісту гомоцистеїну в сироватці крові вище 7-8 мкмоль/л є фактором ризику розвитку дистресу плода.

4. Призначення вагітним з ГР, у яких прогнозований високий ризик

виникнення ДП, Фолієвої кислоти по 1 г на добу з 7-8 тижнів вагітності до 16 тижнів вагітності, Корвітину по 0,5 г внутрішньовенно крапельно на 100 мл фізрозчину 1 раз на добу з 7-8 тижнів вагітності до 16 тижнів вагітності, на курс 10 інфузій. Актотегіну по 5 мл внутрішньовенно крапельно на 200 мл фізрозчину 1 раз на добу з 22 до 24 тижнів вагітності, на курс 10 інфузій, достовірно зменшує перинатальну патологію в 1,7 разів.

5. Спосіб профілактики ДП у вагітних з ГР впроваджений в практику пологових будинків м. Вінниці.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Гайструк А.Н., Гайструк Н.А., Мазченко О.О., Мельник А.В. Роль психоемоційного зриву у виникненні плацентарної недостатності у вагітних з гіпертензивними розладами. *Biomedical Biosocial Antropology*. 2008. № 11. С. 150-153. *(Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення результатів дослідження, підготовка до друку)*.
2. Гайструк Н.А., Мазченко О.О., Шевчук М.В. Сучасний погляд на патогенез розвитку плацентарної недостатності у вагітних з гіпертензивними розладами. *Медичний вісник*. 2008. № 1. С. 250-253. *(Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення результатів дослідження, підготовка до друку)*.
3. Гайструк Н.А., Рудь В.О., Мазченко О.О. Профілактика перинатальних ускладнень гіпергомоцистеїнемії у вагітних з гіпертензивними розладами. *Здоров'я жінки*. 2009. № 3. С. 50-54. *(Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення результатів дослідження, їх статистична обробка, підготовка до друку)*.
4. Гайструк Н.А., Мазченко О.О., Надеждін М.В., Черних М.О., Шевчук М.В. Профілактика та лікування дистресу плода і ранніх судинних порушень у вагітних групи ризику виникнення гіпертензивних розладів. *Биологическая терапия*. 2012. № 2. С. 42-46. *(Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення результатів дослідження, їх статистична обробка, підготовка до друку)*.
5. Гайструк Н.А., Мазченко О.О. Надеждін М.В. Сучасні аспекти діагностики та терапії дистресу плода і ранніх судинних порушень у вагітних. *Здоров'я жінки*. 2012. № 8 (74). С. 98-101. *(Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення результатів дослідження, їх статистична обробка, підготовка до друку)*.
6. Гайструк Н.А., Мазченко О.О. Разработка эффективной системы диагностики и профилактики дистресса плода путем изучения метаболических процессов у беременных с гипертензивными расстройствами и плацентарной недостаточностью. An effective system of fetal distress diagnosis and prevention development by metabolic processes in pregnant women with hypertensive disorders and placental insufficiency investigation. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016; 6(6): 155-176. Elssr 2391-8306. *(Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення результатів дослідження, їх статистична обробка, підготовка до друку)*.

7. Мазченко О.О. Особливості акушерсько-гінекологічного анамнезу у вагітних з гіпертензивними розладами // *Biomedical and biosocial Anthropology*. 2017. № 28. С.154-157. *(Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення результатів дослідження, їх статистична обробка, підготовка до друку)*.
8. Мазченко О.О. Особливості перебігу раннього неонатального періоду у новонароджених від матерів з гіпертензивними розладами.- *Вісник морфології. Reports of morphology*. 2017. № 1. (Т. 23). С.111-114. *(Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення результатів дослідження, їх статистична обробка, підготовка до друку)*.
9. Гайструк А.Н., Гайструк Н.А., Мазченко О.О., Рудь В.О. Фактори ризику перинатальної смертності для вагітних жінок з гіпертензивними розладами // *Інтегративна антропологія*. 2018. № 1. (31). С.45-49.
10. Гайструк Н.А., Мазченко О.О. Сучасний погляд на гіпергомоцистеїнемію як причину перинатальних ускладнень гіпергомоцистеїнемії у вагітних з гіпертензивними розладами. *Збірник праць асоціації акушер-гінекологів за 2009 р.*, Київ.; 2009, С. 500-501. *(Здобувачем проведено огляд літератури, набір матеріалу, підготовка до друку)*.
11. Гайструк Н.А., Мазченко О.О. Сучасний погляд на гіпергомоцистеїнемію як причину перинатальних ускладнень гіпергомоцистеїнемії у вагітних з гіпертензивними розладами. *Матеріали I наукової конференції молодих вчених з міжнародною участю - 2010 року; 2010 травня 19-20; м. Вінниця: ВНМУ імені М.І. Пирогова; 2016, - С. 3-4. (Здобувачем проведено огляд літератури, набір матеріалу, підготовка до друку)*.
12. Гайструк Н.А., Мазченко О.О. Застосування визначення рівня гомоцистеїну як показників розвитку ранніх судинних порушень у вагітних групи ризику по виникненню гіпертензивних розладів. *Матеріали II наукової конференції молодих вчених з міжнародною участю - 2011 року; 2011 травня 17-18; м. Вінниця: ВНМУ імені М.І. Пирогова; 2011 - С. 23-25. (Здобувачем проведено огляд літератури, набір матеріалу, підготовка до друку)*.
13. Гайструк Н.А., Мазченко О.О. Нові аспекти діагностики дистресу плода у вагітних з гіпертензивними розладами. *Матеріали III наукової конференції молодих вчених з міжнародною участю – 2012 року, квітня 17-18, м. Вінниця: ВНМУ імені М.І. Пирогова; 2012 - С. 64-65. (Здобувачем проведено огляд літератури, набір матеріалу, узагальнення результатів дослідження, підготовка до друку)*.
14. Мазченко О.О. Профілактика дистресу плода у вагітних з гіпертензивними розладами. *Матеріали IV наукової конференції молодих вчених з міжнародною участю – 2013 року, травня 19-20, м. Вінниця: ВНМУ імені М.І. Пирогова; 2013- С. 25-26. . (Здобувачем проведено огляд літератури, набір матеріалу, узагальнення результатів дослідження, підготовка до друку)*.
15. Мазченко О.О. Вплив шкідливих факторів на розвиток ускладнень вагітності у жінок з гіпертензивними розладами. *Тези доповідей Актуальні питання акушерства, гінекології і репродуктивної медицини; 2017 листопада;*

Запоріжжя: ЗДМУ; 2017, с.70-71. *(Здобувачем проведено огляд літератури, набір матеріалу, узагальнення результатів дослідження, підготовка до друку).*

16. Гайструк А.Н., Гайструк Н.А., Мазченко О.О. Патент Спосіб лікування плацентарної недостатності у вагітних з гіпертензивними розладами. № 37228 від 25.11.2008 р. Україна. *(Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення результатів дослідження, їх статистична обробка, підготовка до друку).*
17. Гайструк А.Н., Гайструк Н.А., Мазченко О.О. Патент Спосіб лікування маткової кровотечі у вагітних з залізодефіцитною анемією препаратом „НовоСевен”. № 40718 від 27.04.2008 р. Україна. *(Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення результатів дослідження, їх статистична обробка, підготовка до друку).*
18. Гайструк А.Н., Гайструк Н.А., Мазченко О.О. Патент Спосіб корекції нервово- психічних зрушень препаратом Неврохеель у вагітних з гіпертензивними розладами. № 43334 від 10.08.2009 р. Україна. . *(Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення результатів дослідження, їх статистична обробка, підготовка до друку).*
19. Гайструк А.Н., Гайструк Н.А., Мазченко О.О. Патент Спосіб лікування перинатальних ускладнень гіпергомоцистеїнемії у вагітних з гіпертензивними розладами. № 48654 від 25.03.10 р. Україна. *(Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення результатів дослідження, їх статистична обробка, підготовка до друку).*
20. Гайструк Н.А., Кливак В.В., Мазченко О.О. Патент Спосіб корекції нервово- психічних розладів у вагітних при сідничному передлежанні плоду. № 53646 від 11.10.10 р. Україна. *(Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення результатів дослідження, їх статистична обробка, підготовка до друку).*
21. Гайструк Н.А., Гайструк А.Н., Мазченко О.О. Патент Спосіб лікування плацентарної недостатності у вагітних з прееклампсією середнього ступеня. № 69717 від 10.05.12 року, Україна. *(Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення результатів дослідження, їх статистична обробка, підготовка до друку).*
22. Гайструк А.Н., Гайструк Н.А., Мазченко О.О., Притуляк Л.В. Патент Спосіб профілактики гіпотонічної маткової кровотечі у жінок з багатоплідною вагітністю. № 83630 від 25.09.13 року, Україна. *(Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення результатів дослідження, їх статистична обробка, підготовка до друку).*
23. Гайструк Н.А., Дубас Л.Г., Мазченко О.О. Патент Спосіб лікування дистресу плода у вагітних з багатоводдям. № 11720 від 26.06.2017 року, Україна. *(Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення результатів дослідження, їх статистична обробка, підготовка до друку).*
24. Гайструк А.Н., Гайструк Н.А., Мазченко О.О. Патент Спосіб профілактики плацентарної дисфункції у вагітних з гіпергомоцистеїнемією. № 126917 від 10.07.2018 р., Україна. *(Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і*

узагальнення результатів дослідження, їх статистична обробка, підготовка до друку).

АНОТАЦІЯ

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

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 „Акушерство та гінекологія”.- Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2019.

В дисертаційній роботі проведена оцінка проблеми дистресу плода у вагітних з гіпертензивними розладами та додаткових причин, які впливають на виникнення дистресу плода у даної категорії пацієнток. Важлива роль належить виявленню факторів, які передують розвитку дистресу плода та супроводжуються наявністю екстрагенітальних захворювань та патологією вагітності.

На основі отриманих результатів дослідження розроблено алгоритм обстеження вагітних з клінікою ДП. Охарактеризовано параметричні критерії щодо діагностики ДП на основі визначення рівня гомоцистеїну та окисної модифікації білка в крові вагітних. Запропоновано оригінальну методику прогнозування розвитку дистресу плода у вагітних з ГР. Розроблені оригінальні способи профілактики плацентарної дисфункції при ГГЦ у вагітних з ГР.

Створена математична модель індивідуалізованого прогнозування стану плода у вагітних з гіпертензивними розладами, яка з високою чутливістю та специфічністю дозволяє прогнозувати виникнення дистресу плода.

Вперше оцінено ризики виникнення ДП у вагітних з ГР. Показано, що підвищення рівня гомоцистеїну більше 7-8 мкмоль/л збільшує ймовірність розвитку ДП в 1,214 рази. Поєднання гіпергомоцистеїнемії з наростанням показників спонтанної окисної модифікації білка у даної групи вагітних збільшує ризик розвитку порушень стану плода в 2,5 разів.

Доведено, що включення до базисної терапії вагітних з ГР Фолієвої кислоти призначали по 1 г на добу з 7-8 тижнів вагітності до 16 тижнів вагітності. Корвітину по 0,5 г внутрішньовенно крапельно на 100 мл фізрозчину 1 раз на добу з 7-8 тижнів вагітності до 16 тижнів вагітності, на курс 10 інфузій, Актотегіну по 5 мл внутрішньовенно крапельно на 200 мл фізрозчину 1 раз на добу з 24 до 26 тижнів вагітності, на курс 10 інфузій, більш ефективно та статистично достовірно зменшує порушення в системі мати-плацента-плід, що пов'язано з їх гіпогомоцистеїнемією, протизапальною, антиоксидантною діями, здатністю відновлювати баланс в системах про-антиоксидантів, а також нормалізувати функціонування системи синтезу нітроген монооксиду.

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

АННОТАЦИЯ

Мазченко О.О. Профилактика дистресса плода у беременных с гипертензивными расстройствами. - На правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по

специальности 14.01.01 „Акушерство и гинекология”. - Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ Украины, Винница, 2019.

В диссертационной работе проведена оценка проблемы дистресса плода у беременных с гипертензивными расстройствами и дополнительных причин, влияющих на возникновение дистресса плода в данной категории пациенток.

Важная роль принадлежит выявлению факторов, предшествующих развитию дистресса плода и сопровождаются наличием экстрагенитальных заболеваний и патологией беременности. Все эти факторы необходимо учитывать при оценке внутриутробного состояния плода, плацентарной функции, определении лабораторно-инструментальных методов обследования беременных с гипертензивными расстройствами.

На основе полученных результатов исследования разработан алгоритм обследования беременных с клиникой дистресса плода. Охарактеризовано параметрические критерии по диагностике дистресса плода на основе определения уровня гомоцистеина и окислительной модификации белка в крови беременных.

Предложена оригинальная методика прогнозирования развития дистресса плода у беременных с гипертензивными расстройствами.

Разработаны оригинальные способы профилактики плацентарной дисфункции при гипергомоцистеинемии у беременных с гипертензивными расстройствами.

Проведенные исследования углубляют понимание механизмов развития дистресса плода у беременных с гипертензивными расстройствами.

Создана математическая модель индивидуализированного прогнозирования состояния плода у беременных с гипертензивными расстройствами, которая с высокой чувствительностью и специфичностью позволяет прогнозировать возникновение дистресса плода.

Впервые оценены риски возникновения дистресса плода у беременных с гипертензивными расстройствами. Показано, что повышение уровня гомоцистеина более 7-8 мкмоль / л увеличивает вероятность развития дистресса плода в 1,214 раза. Сочетание гипергомоцистеинемии с нарастанием показателей спонтанной окислительной модификации белка в данной группы беременных увеличивает риск развития нарушений состояния плода в 2,5 раза.

Выделены четыре основных фактора риска перинатальной заболеваемости и смертности новорожденных от матерей с гипертензивными расстройствами: 1) возраст матери (ОШ = 1,25; 95% ДИ 1,04 - 1,51 на каждый год) 2) гипергомоцистеинемия (ОШ 36,3; 95% ДИ 3,4-386,7) 3) недоношенность новорожденного (ОШ 95; 95% ДИ 3-2900) 4) повышение спонтанной окислительной модификации белка (ОШ 1,65; 95% ДИ 1,8-457,5).

Доказано, что включение в базисной терапии беременных с гипертензивными расстройствами препаратов фолиевой кислоты и комплексной метаболической терапии более эффективно (по сравнению с традиционной терапией) и статистически достоверно уменьшает нарушения в системе мать-плацента-плод, что связано с их гипогомоцистеинемическим, противовоспалительным, антиоксидантным действиями, способностью восстанавливать баланс в системах про-антиоксидантов.

В диссертационной работе проведена оценка проблемы дистресса плода у беременных с гипертензивными расстройствами и дополнительных причин, которые влияют на возникновение дистресса плода у данной категории пациенток.

Применение препаратов метаболического действия Фолиевой кислоты по 1 г в сутки с 7-8 недель до 16 недель беременности, Корвитина по 0,5 г внутривенно капельно на 100 мл физраствора 1 раз в сутки с 7-8 до 16 недель беременности, на курс 10 инфузий, Актовегина по 5 мл внутривенно капельно на 200 мл физраствора 1 раз в сутки с 22 до 24 недель беременности, на курс 10 инфузий привело к достоверно положительным результатам, а именно уменьшению частоты возникновения дистресса плода, асфиксии новорожденных и перинатальной заболеваемости. В результате вышеуказанного наблюдалось улучшение репродуктивного здоровья у женщин с гипертензивными расстройствами.

Ключевые слова: дистресс плода, беременные с гипертензивными расстройствами, гипергомоцистеинемия, окислительная модификация белков.

SUMMARY

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

The thesis on competition of scientific degree of the candidate of medical sciences in specialty 14.01.01 „Obstetrics and Gynecology“. - Vinnytsia National Pyrogov Memorial Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Vinnitsa, 2019.

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

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

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

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

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

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

Keywords: fetal distress, pregnant women with hypertension disorders, hyperhomocysteinemia, oxidative modification of protein.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВШ	-відношення шансів
ГГЦ	- гіпергомоцистеїнемія
ДІ	- довірчий інтервал
ДП	- дистрес плода
ЛПМ	- лінійний предиктор моделі
МОМБ	- металкаталізована окисна модифікація білка
ПІ	- пульсаційний індекс
ПД	- плацентарна дисфункція
ПЕ	- прееклампсія
СДС	- систоло-діастолічне співвідношення
СОМБ	- спонтанна окисна модифікація білка

Підписано до друку 31.01.2019 р. Замовл. № 038.
Формат 60x90 1/16 Ум. друк. арк. 0,9 Друк офсетний.
Наклад 100 примірників.

Вінниця. Друкарня ВНМУ ім. М.І. Пирогова, Пирогова, 56.

