

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД «ДНІПРОПЕТРОВСЬКА МЕДИЧНА
АКАДЕМІЯ МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»



БОГУСЛАВСЬКА НАТАЛІЯ ЮРІЇВНА

УДК 618.398:616-008.9

**ПРОГНОЗУВАННЯ УСКЛАДНЕНЬ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ
У ЖІНОК ГРУПИ РИЗИКУ З ПЕРЕНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ**

14.01.01 – Акушерство і гінекологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Дніпро – 2018

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Запорізькому державному медичному університеті.

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор
Круть Юрій Якович,
Запорізький державний медичний університет,
кафедра акушерства та 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 «_____» _____ *червня* _____ 2018 р. о __13⁰⁰__ годині на засіданні вченої ради Д 08.601.04 при Державному закладі «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України» за адресою 49027, м. Дніпро, пл. Соборна, 2, навчальний корпус № 3а.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України» за адресою 49044, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9, навчальний корпус № 1.

Автореферат розісланий «_____» _____ *травня* _____ 2018 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
д.мед.н., доцент

О. О. Фастовець

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Проблемні аспекти переношеної вагітності та запізнілих пологів є дуже актуальними в сучасному акушерстві через те, що частота цієї патології є високою й коливається в межах 3,5–16,0%. Їх важливість також пов'язана зі значною кількістю ускладнень, високою перинатальною смертністю й захворюваністю новонароджених при запізнілих пологах, (Резніченко Г. І., 2008; Сафонова И. Н., 2016; Manduzatto G., 2010; Thangarajah F., 2016; Batinelli L., 2017).

За даними Центру медичної статистики МОЗ України, у 2016 р. показник перинатальної смертності становив 10,4‰; ранньої неонатальної смертності – 3,98‰. При цьому одне з перших місць серед причин перинатальної й неонатальної захворюваності та смертності посідає переношена вагітність. Отже, значним потенціалом для зниження цих показників є оптимізація тактики ведення вагітності після 41 тижня.

В той же час, дані щодо впливу переношування на стан немовлят неоднозначні (Федорова М. В., 2013; Плахотя П. Г., 2015; Naumonte J. V., 2014; Chabra S., 2015). Високий відсоток перинатальних втрат, наявність нервових розладів у новонароджених потребують подальших зусиль у пошуку оптимальних індивідуалізованих підходів до ведення переношеної вагітності.

Останніми роками важливу роль у патогенезі мікроциркуляторних та тромботичних ускладнень в акушерській практиці надають гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ) (Kim M. W., 2012; Radunovic N., 2014; Audet I., Girard C. L., 2015). У пізній термін вагітності гіпергомоцистеїнемія може бути обумовлена розвитком плацентарної дисфункції, передчасним відшаруванням плаценти, дистресом плода, прееклампсією (Lopez-Alarcon M., Sanlikan F., 2015; Kharb S., Maru L., Waghwan N. S., 2016). Окрім уже відомих етіопатогенетичних ланок розвитку цієї патології, велике значення мають тромбофілічні порушення, спричинені наявністю в жінок генетичних порушень у системі згортання крові, зокрема гіпергомоцистеїнемії (Буйнова О. Е., 2009; Lassi Z. S., 2013; Serapinas D., 2017).

Необхідність вирішення питань, пов'язаних з проблемою вагітності та пологів після 41 тижня, до яких слід віднести прогнозування результатів пологів, визначення оптимального їх терміну, збільшення ефективності тактики ведення, розробку маркерів доклінічної діагностики ускладнень, зумовлює актуальність представленого дослідження в сучасному акушерстві.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в межах наукової тематики кафедри акушерства та гінекології Запорізького державного медичного університету «Наукове обґрунтування впливу немедикаментозних та медикаментозних методів лікування вагітних на зниження акушерських та перинатальних ускладнень» (№ держреєстрації 0110U000909), одним з виконавців якої є здобувач.

Мета і завдання дослідження. Мета роботи – профілактика перинатальних ускладнень шляхом прогнозування на підставі діагностики змін у системі гемостазу та показників, які характеризують функцію фетоплацентарного комплексу в жінок групи ризику з переношування вагітності.

Завдання дослідження:

1. Провести аналіз особливостей перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених у жінок групи ризику з переношування вагітності на підставі клініко-статистичного аналізу.

2. Визначити особливості матково-плацентарно-плодового кровообігу та рівень прогестерону, плацентарного лактогену, кортизолу, естріолу в жінок групи ризику з переношування вагітності.

3. Дослідити зміни судинно-тромбоцитарної та плазмової ланок гемостазу при вагітності після 41 тижня.

4. Оцінити роль визначення рівня гомоцистеїну сироватки як прогностичного маркера розвитку ускладнень перебігу вагітності та пологів.

5. Розробити метод прогнозування ускладнень вагітності та пологів у жінок групи ризику з переношування вагітності.

Об'єкт дослідження – вагітність після 41 тижня.

Предмет дослідження – особливості перебігу та клінічних проявів у жінок групи ризику з переношування вагітності, стан фетоплацентарного комплексу (гемодинаміка й гормональний профіль), метаболізм гомоцистеїну, визначення показників системи гемостазу.

Методи дослідження: *загально-клінічне обстеження, гематологічні та біохімічні* – для визначення показників гемостазу, обміну речовин; *клінічні* – для оцінки перебігу вагітності; *імуноферментні* – для дослідження гормонального профілю фетоплацентарного комплексу (прогестерон, кортизол, плацентарний лактоген, естріол) та гомоцистеїну, *інструментальні* – для оцінки стану плода (високочастотна ультрасонографія з пульсовим доплерівським зображенням, кардіотокографія з визначенням короткої варіабельності ритму – STV); *морфологічні* – для оцінки змін плаценти у породіль групи ризику з переношування вагітності; *статистичні* – для визначення достовірності отриманих результатів.

Наукова новизна одержаних результатів. На основі комплексного вивчення показників, що характеризують стан фетоплацентарного комплексу на репрезентативній вибірці вагітних жінок, отримано нові дані про значення низки чинників у розвитку гестаційних ускладнень при вагітності після 41 тижня. Уперше розроблено дискримінаційну модель прогнозування та запобігання можливим ускладненням у вагітних групи ризику з переношування вагітності. Встановлено клініко-патогенетичні взаємозв'язки між вираженістю ГГЦ і тяжкістю порушень фетоплацентарного кровотоку. Набуло подальшого розвитку вивчення взаємозв'язку між рівнем гомоцистеїну та прогресуванням порушень у системі коагуляційного гемостазу. Уточнено дані про стан метаболізму гомоцистеїну у вагітних жінок залежно від основних клініко-демографічних особливостей. На підставі вивчення рівня гомоцистеїну в III триместрі вагітності обґрунтовано його значущість у розвитку ускладнень вагітності після 41 тижня.

Уперше вивчено й доведено важливе клініко-діагностичне та прогностичне значення ГГЦ при вагітності після 41 тижня як маркера не лише інтенсифікації

тромботичних ускладнень під час вагітності, а й параметра, що достовірно асоціюється з формуванням мікроциркуляторних змін у вагітних жінок. Сформовано та узагальнено дані щодо змін у системі гемостазу в жінок групи ризику з переносування вагітності. Визначено детермінуючі фактори, що впливають на процес формування ускладнень вагітності після 41 тижня.

Визначено необхідність системного підходу до ведення вагітних групи ризику з переносування вагітності й уперше розроблено алгоритм прогнозування та запобігання ускладненням у цієї когорти жінок. Удосконалено комплексну оцінку стану фетоплацентарного комплексу (ФПК) у вагітних жінок групи ризику з переносування вагітності шляхом визначення рівня прогестерону, кортизолу, плацентарного лактогену та естріолу. Додатково уточнено дані про патогенетичну роль порушень гормонального профілю ФПК та елевації васкулярного опору його судин як важливих і ключових ланок у патогенезі ускладнень гестаційного процесу й клінічних особливостях перебігу вагітності в жінок групи ризику з переносування вагітності.

Практичне значення отриманих результатів. Робота є комплексним дослідженням, у якому доведено необхідність пильного обстеження жінок групи ризику з переносування вагітності з метою виявлення порушень у системі фетоплацентарного комплексу, метаболізму гомоцистеїну та деяких ланок гемостазу, визначення тактики ведення пацієнток цієї когорти для оптимізації лікування, поліпшення прогнозу та запобігання розвитку ускладнень гестаційного процесу. Отримані результати дослідження свідчать про доцільність проведення оцінювання рівня ГГЦ для своєчасної терапії, що надає змогу зменшити питому вагу перенесеної вагітності та ускладнень у пологах, покращити показники перинатальної захворюваності й смертності. У ході дослідження встановлено й статистично обґрунтовано найбільш об'єктивні показники гормонального профілю ФПК щодо можливих наслідків гестації, доведено можливість використання прогестерону й плацентарного лактогену як субклінічних маркерів несприятливих наслідків вагітності. Встановлено, що жінки з високим рівнем ГЦ і порушеннями фетоплацентарного кровотоку формують групу ризику розвитку гестаційних ускладнень, що вимагає їх своєчасної діагностики, визначення тактики ведення та лікування.

Основні результати дослідження впроваджено в роботу КЗ «Обласний перинатальний центр» ЗОР, ЗОЗ «Пологовий будинок № 3», КУ «Пологовий будинок № 4», КУ «Пологовий будинок № 9» м. Запоріжжя, КП «ТМО» Бердянська міська дитяча лікарня та пологовий будинок, КЗ «Пологовий будинок № 2» м. Маріуполя, КЗ «Маріупольське територіальне медичне об'єднання здоров'я дитини та жінки», Міської лікарні «Центр матері та дитини» м. Вінниці, КЗ «Дніпропетровський обласний перинатальний центр зі стаціонаром» ДОР, КУ «Пологовий будинок № 1» м. Одеси.

Результати дослідження використовують у навчальному процесі Запорізького державного медичного університету та ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Оформлено інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я № 105-2017 «Метод прогнозування ускладнень вагітності і пологів у жінок із перенесеною вагітністю».

Особистий внесок здобувача. Здобувачем особисто проведено інформаційно-патентний пошук, визначено та обґрунтовано актуальність теми дисертації, розроблено дизайн дослідження; самостійно сформовано групи обстеження, організовано та проведено комплекс клініко-лабораторних досліджень; здійснено статистичну обробку результатів дослідження, науковий аналіз отриманих даних; сформульовано висновки, практичні рекомендації; відібрано й підготовлено дані для наукових публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення й результати дисертації доповідалися на міжнародних науково-практичних конференціях: «Сучасні аспекти медицини та фармації» (Запоріжжя, 2012, 2013, 2014); «Медичні та фармацевтичні науки: аналіз сучасності та прогноз майбутнього» (Дніпро, 11–12 листопада 2016); «Нові досягнення у галузі медичних та фармацевтичних наук» (Одеса, 18–19 листопада 2016); «Нове у медицині сучасного світу» (Львів, 25–26 листопада 2016); «Сучасні тенденції у медичних та фармацевтичних науках» (Київ, 2–3 грудня 2016); «Медична наука та практика XXI століття» (Київ, 31 січня 2017); «Сучасні проблеми світової медицини та її роль у забезпеченні здоров'я світового співтовариства» (Одеса, 17–18 лютого 2017).

Публікації. Основні положення та результати дисертації викладено в 23 наукових працях, з яких 7 статей (з них 3 – у виданнях іноземних держав та у виданнях України, що включені до міжнародних наукометричних баз (Scopus, Web of Science), 4 – у фахових виданнях, які відповідають вимогам МОН України), 4 тези доповідей на наукових конференціях за кордоном (Чехія, Польща, Болгарія) та 6 тез у матеріалах всеукраїнських наукових конференцій різного рівня, 1 інформаційний лист.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 170 сторінках комп'ютерного тексту та складається зі вступу, огляду літератури, характеристики матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, обговорення результатів дослідження з аналізом і узагальненням отриманих даних, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел. Робота містить 5 рисунків, 31 таблицю. Список використаних джерел включає 250 найменувань (89 – кирилицею, 161 – латиницею).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи досліджень. Відповідно до поставленої мети та завдань дослідження здійснено в три етапи. На першому етапі проведено ретроспективний статистичний аналіз 72 обмінних карт, історій пологів та карт розвитку новонароджених. На другому етапі з метою вивчення особливостей перебігу пологів після 41 тижня й перинатальних наслідків сформовано первинну вибірку вагітних, яких залежно від терміну гестації розподілено на дві репрезентативні групи: до групи 1 (контрольної) увійшла 41 пацієнтка з пологами

в терміні гестації 37–40 тижнів, до групи 2 (основної) – 96 жінок, у яких пологи відбулися в 41–42 тижні вагітності.

Усі спостереження здійснено на базі КЗ «Запорізький обласний перинатальний центр» ЗОР протягом 2013–2015 рр. У III триместрі вагітності жінкам у динаміці проведено клініко-лабораторне обстеження, кардіотокографічне (КТГ) та ультразвукове дослідження (УЗД) з доплерометрією двічі на тиждень після 40 тижнів вагітності. Визначення рівня загального гомоцистеїну сироватки крові проведено в лабораторії Навчального медико-лабораторного центру ЗДМУ з використанням методу ферментативної циклічної реакції (набір Axis Homocysteine EIA, FHCY 100, RPBL 902/R3, United Kingdom). Для кількісного визначення плацентарного лактогену, естріолу, прогестерону та кортизолу в сироватці людини використано набір DRG hPL ELISA № EIA-1283 (Німеччина) та імуоферментний аналізатор Sirio S (Італія). Після пологів проведено морфологічне дослідження плацент. Оцінювання стану новонароджених здійснено за шкалою Апгар та в ранньому неонатальному періоді з оцінюванням неврологічного статусу. На третьому етапі проведено статистичну обробку отриманих даних із застосуванням статистичного пакета ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoftInc., № AXXR712D833214FAN5), а також «SPSS 17.0», «Microsoft Excel 2003». Окремі статистичні процедури й алгоритми реалізовані у вигляді спеціально написаних макросів у відповідних програмах. Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$. На основі отриманих даних дослідження вдосконалено існуючі та розроблено нові прогностичні моделі й регресійні рівняння щодо визначення факторів ризику перинатальних наслідків.

У межах проспективного дослідження виконано клінічну апробацію запропонованих моделей прогнозування методом рандомізації з використанням випадкових чисел у 20 вагітних.

З метою додаткової оцінки клінічної значущості порушень метаболізму гомоцистеїну, як можливої причини перинатальних ускладнень, пацієток групи 2 поділено методом рандомізації з використанням випадкових чисел на дві зіставні за основними клініко-демографічними даними групи по 25 вагітних: група А отримувала традиційну терапію відповідно до протоколів і стандартів лікування, а в групі В додатково призначали фолієву кислоту (5 мг на добу) та вітамінний комплекс групи В₆ та В₁₂ (1 таблетка на добу), починаючи з доношеного терміну вагітності та до пологів.

Результати досліджень та їх обговорення. Внаслідок проведеного спостереження встановлено, що середній вік жінок двох груп достовірно не відрізнявся і становив відповідно $27,54 \pm 0,75$ та $27,19 \pm 0,48$ роки.

При вивченні екстрагенітальної патології (ЕГП) встановлено вищий рівень захворюваності у жінок 2 групи (53,13% проти 24,39%) вагітних. У структурі гінекологічної патології переважали: лейоміома матки (група 2 – 7,29%), хронічний сальпінгофорит (група 1 – 2,44%; група 2 – 12,5%), які достовірно ($p < 0,05$) відрізнялись між групами. У більшості пацієток групи 2 перебіг цієї вагітності мав ускладнення.

Частоту та структуру найбільш поширених ускладнень вагітності відображено на рис. 1. Найбільша частота ускладнень вагітності в групі 2. Поширеним ускладненням була анемія вагітних (27,08% пацієнок групи 2 проти 14,63% групи 1), загроза переривання ускладнювала перебіг вагітності у 30,2% випадках, у групі 1 не перевищувала 15%, удавані перейми зафіксовано у 27% жінок групи 2 проти 2,44% групи 1, порушення матково-плацентарно-плодового кровообігу (ПМППК) діагностовано в 39,58% жінок групи 2 проти 17,07% пацієнок групи 1.

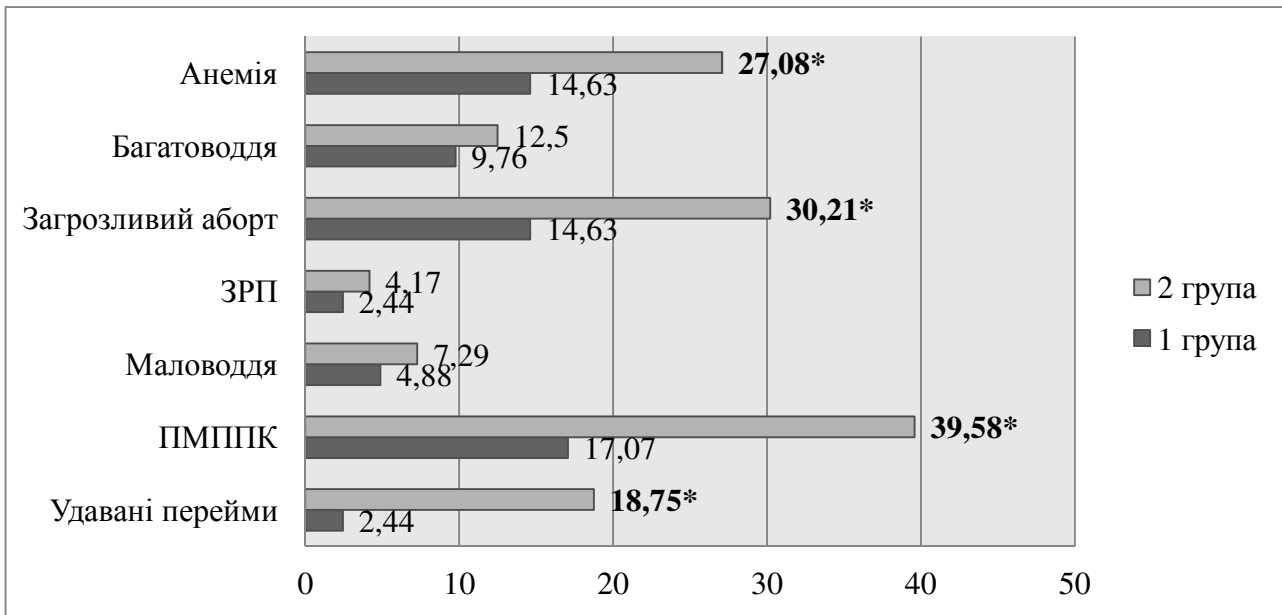


Рис. 1. Частота ускладнень вагітності в досліджуваних групах, %
(* – $p < 0,05$ порівняно з групою 1)

Проведене доплерометричне дослідження судин ФПК у динаміці з оцінюванням максимальної (V_{\max}), мінімальної (V_{\min}) швидкості кровоплину, індексу резистентності (IR), пульсаційного індексу (PI), систоло-діастолічного співвідношення (SDO) показало, що в жінок групи 2 мало місце погіршення досліджуваних показників. Так, у середній мозковій артерії плода спостерігалось достовірне ($p < 0,05$) підвищення судинного опору в групі 2: IR=1,03±0,26; SDO=4,72±0,32 (у групі 1 IR=0,72±0,01; SDO=3,56±0,11). У цій судині достовірну ($p < 0,05$) різницю зафіксовано за V_{\min} =14,39±1,79; PI=1,69±0,09 в групі 2 (у групі 1 V_{\min} =16,75±0,73; PI=1,37±0,04) та церебро-плацентарним співвідношенням (1,79±0,05 в групі 2 проти 1,54±0,02 в групі 1). В артеріях пуповини спостерігалось достовірне ($p < 0,05$) збільшення V_{\max} у групі 2 (45,02±0,42 проти 43,52±0,17 в групі 1) та PI (0,94±0,01 проти 0,89±0,02 відповідно) і достовірне ($p < 0,05$) зниження швидкості кровотоку у венозній протоці (20,82±0,31 проти 26,21±1,73 відповідно). Це свідчить про важливість ведення пологів з урахуванням даних доплерографічного обстеження.

При аналізі стану гемостазу в жінок обох груп було зафіксовано достовірне ($p < 0,05$) зниження АЧТЧ (39,79±1,81 у групі 1 проти 32,22±1,11 у групі 2), достовірне ($p < 0,05$) підвищення фібриногену (4,13±0,15 проти 4,77±0,14

відповідно), достовірне ($p < 0,05$) підвищення ПТІ ($94,39 \pm 1,71$ проти $101,99 \pm 0,59$ відповідно) і наявність достовірно ($p < 0,05$) більшої кількості жінок із позитивним тестом на фібриноген В (до 40%), підвищенням толерантності плазми до гепарину та зниженням АКТ ($103 \pm 0,96$ проти $99,79 \pm 0,79$ відповідно). Ці патологічні зміни гемостазіограми, очевидно, можуть бути патофізіологічними чинниками для процесів тромбоутворення в судинах плаценти, порушуючи її нормальне функціонування та провокуючи розвиток ПМППК.

Аналізуючи вміст гормонів ФПК, виявлено достовірне ($p < 0,05$) зниження рівня прогестерону, кортизолу, плацентарного лактогену та естріолу в жінок групи 2, рівень яких подано в табл. 1.

Таблиця 1

**Вміст гормонів фетоплацентарного комплексу
в сироватці крові обстежених вагітних ($M \pm m$, $p < 0,05$)**

Показники	Вагітні	
	група 1 (n=41)	група 2 (n=96)
Прогестерон, нг/мл	$158,79 \pm 27,69$	$85,83 \pm 8,48$
Кортизол, мкг/дл	$36,11 \pm 1,94$	$29,25 \pm 0,99$
Плацентарний лактоген, мг/мл	$14,64 \pm 1,97$	$10,31 \pm 1,08$
Естріол, нг/мл	$12,11 \pm 2,35$	$7,16 \pm 0,58$

Зниження рівня основних гормонів ФПК свідчить про гальмування біосинтетичних процесів, розвиток фетоплацентарної недостатності та формування патогенетичних особливостей перенесеної вагітності.

Концентрацію гомоцистеїну (ГЦ) сироватки крові обстежених вагітних відображено в табл. 2.

Таблиця 2

**Рівень гомоцистеїну в сироватці крові в досліджуваних вагітних
($M \pm m$, $p < 0,05$)**

Показник	Вагітні	
	група 1 (n=41)	група 2 (n= 96)
Гомоцистеїн, мкмоль/л	$7,72 \pm 0,5$	$10,76 \pm 0,52$

Здорові жінки з доношеною вагітністю мали мінімальні значення ГЦ. Рівні ГЦ у групі 2 жінок корелювали з терміном пологів: чим вищий був рівень ГЦ до пологів, тим пізніше вони відбувалися.

Для оцінювання діагностичної значущості використання кількісного значення рівня ГЦ з метою прогнозування ризику ускладнень при вагітності після 41 тижня проведено ROC-аналіз із розрахунком оптимальної точки поділу ГЦ. ROC-криву після логістичної регресії побудовано не за значенням параметра (концентрація ГЦ), а за значенням імовірності наявності ускладнень і розраховано за допомогою отриманого рівняння. Як свідчать отримані дані, метод прогнозування ускладнень за рівнем ГЦ сироватки ($9,5$ мкмоль/л та вище),

має досить високу чутливість (87,5%) та специфічність (84,21%) щодо діагностики високого ризику розвитку ускладнень при терміні вагітності більше ніж 41 тиждень.

Рівень гомоцистеїну 9,5 мкмоль/л та вище має суттєві аналітичні характеристики для прогнозування ризику (AUC ROC становить понад 90%). Цю статистично обґрунтовану порогову величину позначено як неінвазивний високодостовірний фактор, асоційований з високим ризиком розвитку ускладнень при вагітності після 41 тижня.

У ході дослідження розраховано критичне значення рівня ГЦ у жінок, проведено аналіз вмісту гормонів ФПК залежно від рівня гомоцистеїну у вагітних після 41 тижня, результати якого подано в табл. 3.

Таблиця 3

Вміст гормонів ФПК у сироватці крові залежно від рівня ГЦ у вагітних групи ризику з переносування вагітності (M±m)

Показник	Нормальний рівень ГЦ (n=57)	Підвищений рівень ГЦ (n=39)
Прогестерон, нг/мл	103,43±14,69	64,94±10,11 *
Кортизол, мкг/дл	28,95±1,56	19,62±1,53 *
Плацентарний лактоген, мг/мл	12,11±1,6	7,52±0,96 *
Естріол, нг/мл	7,14±0,83	6,31±1,05

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з групою з нормальним рівнем ГЦ

Встановлено, що при зростанні загального рівня гомоцистеїну в організмі вагітної жінки прогресивно відбувається зниження рівня всіх головних гормонів ФПК: прогестерону, кортизолу, плацентарного лактогену й меншою мірою естріолу. Високі рівні гомоцистеїну в організмі вагітної жінки призводять до зниження синтетичної та регуляторної функцій ФПК, що й формує ті зміни гормонального гомеостазу, які призводять до переносування вагітності.

Для оцінювання функціонального взаємозв'язку між числовими змінними в жінок основної групи проведено регресійний аналіз. Як параметр, а саме незалежну змінну, використано значення гомоцистеїну, а як залежну змінну – пульсаційний індекс в артерії пуповини. Розрахована взаємозалежність показує, що більше ніж половину всієї дисперсії ознаки РІ пуповини можна пояснювати зміною саме концентрації ГЦ крові.

У пологах при вагітності після 41 тижня спостерігалась достовірно ($p < 0,05$) більша частота ускладнень (рис. 2): слабкість пологової діяльності (8,33%), пологовий травматизм (37,5%), післяпологова кровотеча (15,63%), дистрес плода (13,54%), що, як наслідок, потребувало застосування оперативних методів розродження (вакуум-екстракції (10,42%) та кесарів розтин (10,42%)) (рис. 3).

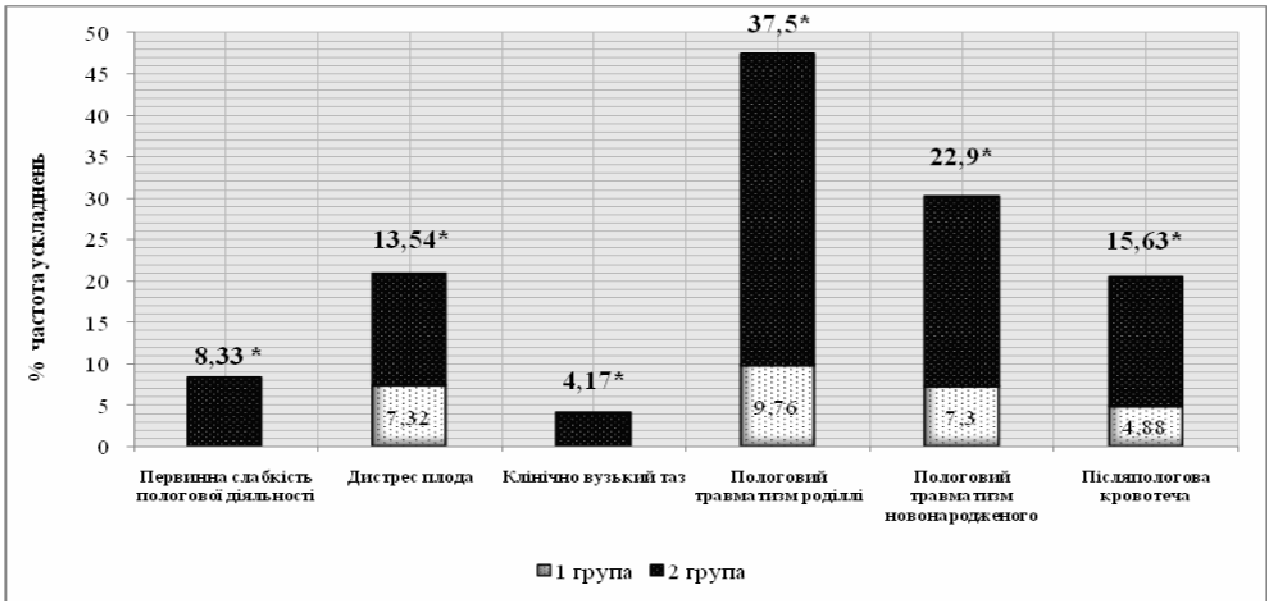


Рис. 2. Частота ускладнень у пологах в обстежених групах
(* – $p < 0,05$ порівняно з групою 1)

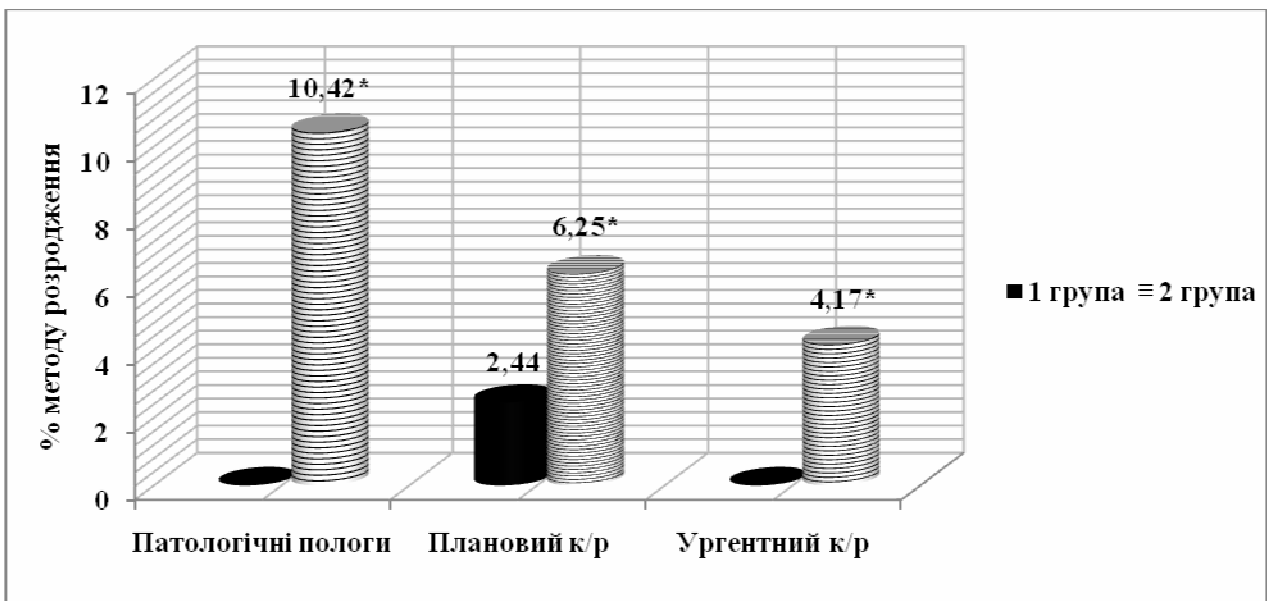


Рис. 3. Методи розродження досліджуваних груп
(* – $p < 0,05$ порівняно з групою 1)

Аналізуючи стан новонароджених було встановлено, що оцінку нижче ніж 7 балів за шкалою Апгар при народженні та захворюваність достовірно частіше мали діти основної групи. Структуру найбільш поширеної ранньої неонатальної захворюваності новонароджених відображено на рис. 4.

Новонароджені матерів групи 2 мали більший відсоток гіпоксично-ішемічної енцефалопатії (ГІЄ): 11,45% групи 2 проти 4,88% групи 1, внутрішньоутробної інфекції (ВУІ): 8,33% проти 4,88% відповідно.

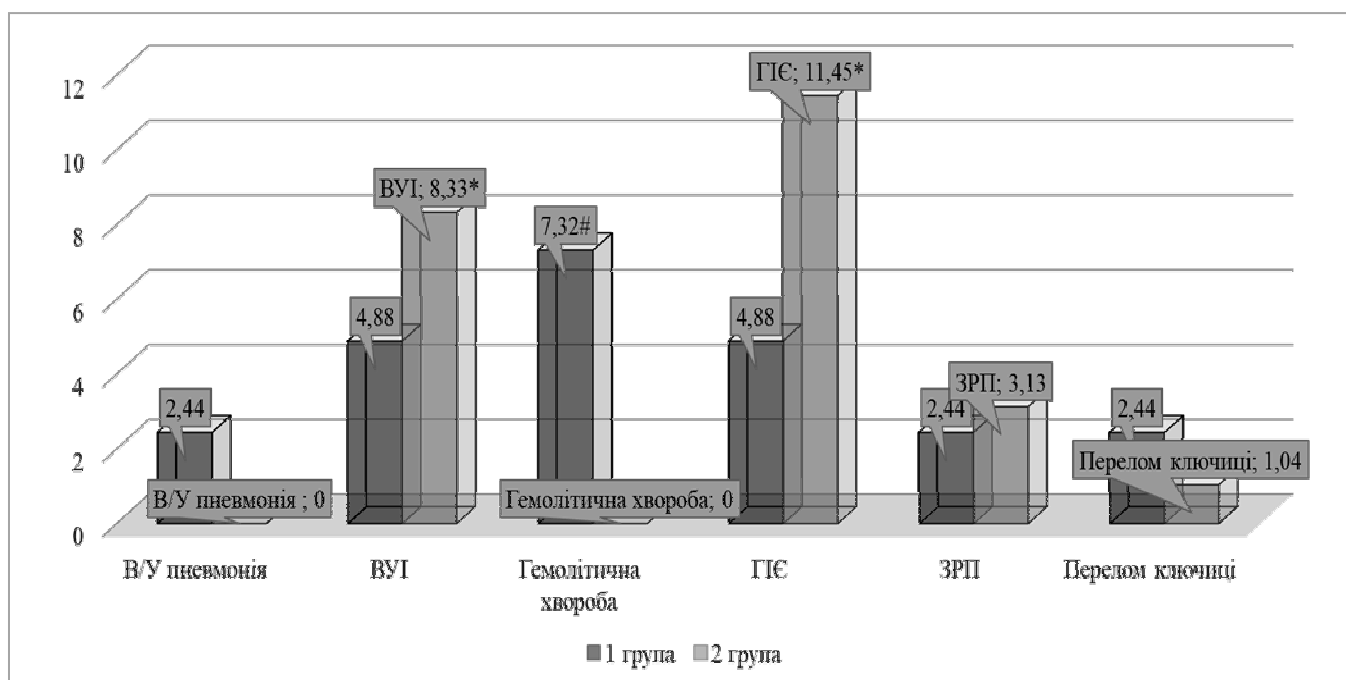


Рис. 4. Структура найбільш поширеної захворюваності в новонароджених, %
 (* – $p < 0,05$ порівняно з групою 1, # – $p < 0,05$ порівняно з групою 2)

Для об'єктивного прогнозування при складанні диференційного алгоритму використано множинний лінійний дискримінантний аналіз Фішера. Встановлено, що найбільшою дискримінаційною здатністю володіють такі ознаки, як: належність до групи ризику щодо переносування вагітності (термін більше ніж 41 тиждень), підвищений рівень гомоцистеїну крові, порушення гормонального профілю ФПК, високий пульсаційний індекс артерій пуповини при доплерографічному обстеженні, дані STV (коротка варіабельність ритму) менше ніж 5 мс, негативний результат попередніх вагітностей (Wilks 'Lambda = 0,071, F = 32,41 $p < 0,01$) (табл. 4).

Таблиця 4

Дані дискримінантного аналізу моделі оцінювання ймовірності розвитку ускладнень при вагітності після 41 тижня

Ознака	Ризик 1	Ризик 2
Термін більше ніж 41 тиждень	5,74	5,423
Високий пульсаційний індекс артерій пуповини	0,947	0,612
Негативний результат попередніх вагітностей	0,478	0,483
Рівень гомоцистеїну більше ніж 9,5 мкмоль/л	1,384	1,123
STV менше ніж 5 мс	2,88	2,54
Порушення гормонального профілю ФПК	3,21	1,45
Константа	1,15	1,92

Отримані дані дискримінантного аналізу надали змогу побудувати таку систему класифікаційних рівнянь (усі величини – якісні дихотомічні змінні, 1 – ознака присутня, 0 – ознака відсутня).

Ризик 1 = 1,15 + 5,74 × Термін більше ніж 41 тиждень + 0,947 × Високий пульсаційний індекс артерій пуповини + 0,478 × Негативний результат попередніх вагітностей + 1,384 × Високий рівень гомоцистеїну крові + 2,88 × STV менше ніж 5 + 3,21 × Порушення гормонального профілю ФПК – ймовірність розвитку ускладнень більше ніж 90%.

Ризик 2 = 1,92 + 5,42 × Термін більше ніж 41 тиждень + 0,612 × Високий пульсаційний індекс артерій пуповини + 0,483 × Негативний результат попередніх вагітностей + 1,123 × Високий рівень гомоцистеїну крові + 2,54 × STV менше ніж 5 + 1,434 × Порушення гормонального профілю ФПК – ймовірність розвитку ускладнень менше ніж 10%.

Використання наведеного методу надає змогу на ранніх етапах визначати потенційні групи високого та низького ризику щодо розвитку ускладнень й своєчасно провести профілактичні заходи і застосувати спеціалізовану допомогу.

У межах проспективного дослідження виконано клінічну апробацію запропонованих моделей прогнозування методом рандомізації з використанням випадкових чисел у 20 вагітних, які мали показання до оперативного розродження. У 12 жінок був високий ризик (1), а у 8 – низький (2). При цьому важливо відзначити, що 5 вагітних з групи високого ризику не були прооперовані через особисту відмову й наполягали на пролонгації вагітності та пологах через природні пологові шляхи, 7 жінок були розроджені шляхом кесарева розтину. Подальший аналіз перинатальних результатів показав, що в усіх жінок з високим ризиком, які не були розроджені шляхом кесаревого розтину, спостерігались ускладнення у новонароджених такі як: ГІЕ(100%), внутрішньошлуночковий крововилив І ст. (60%), важка асфіксія (20%).

З метою додаткової оцінки клінічної значущості порушень метаболізму гомоцистеїну як можливої причини перинатальних ускладнень при вагітності після 41 тижня, проведено оцінювання ефективності курсового перорального призначення фолієвої кислоти і вітамінного комплексу групи В₆ та В₁₂, починаючи з III триместру й до пологів. Із цією метою поділено всіх пацієнток методом рандомізації з використанням випадкових чисел на дві зіставні за основними клініко-демографічними даними групи по 25 вагітних: група А отримувала традиційну терапію відповідно до протоколів і стандартів лікування, а в групі В додатково призначали фолієву кислоту (5 мг на добу) та вітамінний комплекс групи В₆ та В₁₂ (1 таблетка на добу). Отримані дані достовірно свідчать, що в групі В, крім достовірного зниження рівня гіпергомоцистеїнемії (нижче ніж 9,5 мкмоль/л), спостерігалось істотне статистично значуще зниження РІ артерії пуповини на 22,31% (p<0,01), а також позитивна динаміка змін у гормональному профілі ФПК (підвищення рівня прогестерону на 14,6%, p<0,05). У групі В достовірно рідше спостерігались ускладнення в перинатальному періоді (68% проти 20%, $\chi^2=9,8$ при p=0,002), зумовлюючи позитивний прогноз перебігу вагітності та пологів жінок цієї групи.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення результатів клінічних досліджень і запропоновано нове вирішення актуальної наукової проблеми сучасного акушерства – профілактики перинатальних ускладнень шляхом прогнозування на підставі діагностики змін у системі гемостазу та показників, які характеризують функцію фетоплацентарного комплексу в жінок групи ризику з переносування вагітності.

1. При вагітності більше ніж 41 тиждень спостерігається достовірно більша кількість ускладнень під час пологів, а саме: передчасний розрив плодових оболонок (6,25%), слабкість пологової діяльності (6,25%), травми пологових шляхів (37,5%), післяпологова кровотеча (15,63%), дистрес плода (13,54%), оперативні пологи (вакуум-екстракції (10,42%) і кесарів розтин (10,42%)). Новонароджені цих жінок характеризуються низькою оцінкою за шкалою Апгар, більшою перинатальною, зокрема інфекційною та неврологічною, захворюваністю.

2. Жінки групи ризику з переносування вагітності мають відмінності гормонопродукуючої функції плацентарного комплексу, а саме: нижчий рівень гормонів у крові порівняно з фізіологічним перебігом вагітності – у III триместрі вагітності рівень кортизолу (29,25 мкг/дл), прогестерону (85,83 нг/мл) естріолу (7,16 нг/мл) і плацентарного лактогену (10,31 мг/мл) був достовірно нижче від рівня аналогічних гормонів у контрольній групі в аналогічні терміни гестації на 19,0% ($p < 0,05$), 45,95% ($p < 0,01$), 40,88% ($p < 0,01$) та 29,58% ($p < 0,05$) відповідно.

3. Проведення доплерометричного дослідження судин ФПК дало змогу встановити підвищення судинного опору в жінок з вагітністю понад 41 тиждень: індекс резистентності в середній мозковій артерії плода в контрольній групі був достовірно нижчим (0,72 ум. од.), ніж у основній групі (1,03 ум. од.). У середній мозковій артерії достовірна різниця спостерігалася також за мінімальною швидкістю кровоплину, пульсаційним індексом, систоло-діастолічним співвідношенням, що є проявом централізації кровотоку. Пульсаційний індекс в артерії пуповини в групі контролю був нижче – 0,89 ум. од. проти 0,94 ум. од. групи вагітності терміном більше ніж 41 тиждень, що свідчить про погіршення кровопостачання плода в умовах пролонгування вагітності.

4. Стан системи гемостазу в жінок групи ризику з переносування вагітності зазнає деяких патологічних змін, а саме: зниження активованого часткового тромбoplastинового часу (32,22 с у групі 2 проти 39,79 с у групі 1), підвищення протромбінового індексу (101,99% проти 94,39% відповідно), підвищення толерантності плазми до гепарину (573,64 с проти 445,73 с відповідно) та зменшення автокоагуляційного тесту (99,79 с проти 103 с відповідно). Ці зміни відбуваються в бік гіперкоагуляції та є патофізіологічними чинниками для процесів тромбоутворення в судинах плаценти, порушуючи її нормальне функціонування та провокуючи розвиток ПМППК.

5. Дослідження рівню гомоцистеїну виявило, що він достовірно позитивно асоціювався з розвитком ускладнень пологового періоду та перинатальних

захворювань. Оцінка ризику методом ROC-аналізу та логістичної регресії дала можливість розрахувати критичне значення рівня ГЦ (9,5 мкмоль/л), що асоціюється з високим ризиком розвитку ускладнень (площа під ROC-кривою становить понад 90%). Запропонований метод прогнозування ускладнень за рівнем ГЦ сироватки має досить високу чутливість (87,5%), специфічність (84,21%), позитивну й негативну передбачувану значущість (85,37% і 86,49% відповідно) щодо діагностики високого ризику розвитку ускладнень у жінок основної групи. Встановлено, що у крові вагітних жінок групи 2 (термін вагітності більше ніж 41 тиждень), спостерігається чітка закономірність: при зростанні загального рівня ГЦ в організмі вагітної жінки прогресивно відбувається зниження синтетичної та регуляторної функцій фетоплацентарного комплексу у вигляді зменшення вмісту прогестерону, кортизолу, плацентарного лактогену та, й меншою мірою, естріолу, наслідком чого є відсутність своєчасного розвитку пологової діяльності.

За допомогою регресійного аналізу розраховано взаємозалежність яка показує, що більше ніж половину всієї дисперсії ознаки пульсаційного індексу пуповини можна пояснювати зміною саме концентрації ГЦ крові, причому найбільший приріст функції спостерігався в діапазоні понад 14 мкмоль/л рівня ГЦ, де більше ніж у 80% випадків виявлено порушення матково-плацентарно-плодового кровотоку (пульсаційний індекс більше ніж 1 ум. од.).

6. Шляхом комплексного статистичного аналізу отримано дискримінаційну модель залежності ймовірності розвитку перинатальних ускладнень у жінок групи ризику з переносування вагітності від високого значення РІ в артерії пуповини, рівня гомоцистеїну >9,5 мкмоль/л, показника STV менше ніж 5 м. с., порушень гормонального профілю ФПК. У моделі враховано не лише окремий фактор, а і їх сукупний внесок у розвиток ускладнень у жінок групи ризику з переносування вагітності.

Ефективність запропонованої моделі підтверджено її прогностичними можливостями, що дає змогу своєчасно прогнозувати розвиток гестаційних ускладнень та віднести вагітних до груп ризику (ризик 1 – ймовірність розвитку ускладнень більше 90%, ризик 2 – ймовірність розвитку ускладнень менше 10%). Впровадження розробленої моделі дасть змогу оптимізувати прогнозування наслідків вагітності, проведення профілактичних заходів, планування методу розродження та покращити перинатальні наслідки.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У жінок групи ризику з переносування вагітності гіпергомоцистеїнемію (більше ніж 9,5 мкмоль/л) важливо розглядати як потенційний незалежний фактор ризику розвитку акушерської патології, а зниження його рівня надасть змогу запобігти й зменшити ризик розвитку перинатальних ускладнень.

2. Для жінок групи ризику з переносування вагітності обов'язковою є підготовка шийки матки до пологів, починаючи із 40 тижня вагітності (методи підготовки згідно з наказом МОЗ України від 27.12.2006 № 901 «Переносування вагітності»).

3. При складанні плану ведення вагітності та пологів у жінок групи ризику з переносування вагітності бажано розраховувати можливість потенційних ускладнень за допомогою запропонованого аналізу, що включає такі ознаки: належність до групи ризику з переносування вагітності (термін більше ніж 41 тиждень), підвищений рівень ГЦ крові, порушення гормонального профілю ФПК, високий РІ артерій пуповини при доплерографічному обстеженні, дані STV менше ніж 5 м. с., негативний результат попередніх вагітностей.

4. Плановий кесарів розтин, проведений у зв'язку з розрахованим під час вагітності високим ризиком розвитку ускладнень згідно із запропонованою моделлю в жінок групи ризику з переносування вагітності, надає змогу запобігти розвитку ушкоджень ЦНС новонародженого.

5. Моніторинг жінок групи ризику з переносування вагітності необхідно починати із 40 тижня за допомогою кардіотокографії з визначенням STV та УЗД з доплерометрією.

6. Корекція гіпергомоцистеїнемії в жінок, починаючи з 37 тижнів вагітності, за допомогою фолієвої кислоти (5 мг на добу) та вітамінів групи В₆, В₁₂ (комбінованих вітамінних препаратів) (1 таблетка на добу) надасть змогу запобігти пролонгації вагітності та покращити перинатальні наслідки.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Богуславська Н. Ю. Клініко-патологічне значення порушень матково-плацентарного кровообігу при перенесеній вагітності / Н. Ю. Богуславська // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2017. – № 1 (57). – С. 28–37.

2. Богуславська Н. Ю. Клініко-діагностичне значення порушень метаболізму гомоцистеїну як предиктора ускладнень вагітності та пологів у жінок групи ризику з переносування вагітності / Н. Ю. Богуславська // Вісник морської медицини. – 2017. – № 4 (73). – С. 91–103.

3. Богуславська Н. Ю. Особливості гормонів фетоплацентарного комплексу при перенесеній вагітності / Н. Ю. Богуславська // Запорізький медичний журнал. – 2017. – № 1 (100). – С. 50–54.

4. Богуславська Н. Ю. Особливості перебігу перенесеної вагітності, пологів та стану новонароджених / Ю. Я. Круть, Н. Ю. Богуславська // Здоровье женщины. – 2012. – № 9. – С. 95–97. *(Особистий внесок здобувача: аналіз історій хвороб, проведення їх статистичної обробки, формулювання висновків, підготовка статті до друку, співавтор надавав консультативну допомогу).*

5. Богуславська Н. Ю. Нетрадиційні методи індукції пологів / Н. Ю. Богуславська // Здоровье женщины. – 2013. – № 7. – С. 117–118.

6. Богуславська Н. Ю. Індукція пологів: огляд методик / Н. Ю. Богуславська, О. Д. Кирилук // Здоровье женщины. – 2014. – № 8. – С. 111–112. *(Особистий внесок здобувача: аналіз історій хвороб, проведення їх статистичної обробки, формулювання висновків, підготовка статті до друку, співавтор надавав консультативну допомогу).*

7. Богуславська Н. Ю. Прогностична роль гіпергомоцистеїнемії при переношуванні вагітності за результатами ROC-аналізу / Н. Ю. Богуславська // Буковинський медичний вісник. – 2017. – Т. 21. – № 1 (81). – С. 26–33.

8. Богуславська Н. Ю. Використання ROC-аналізу в оцінці прогностичної ролі гомотеїну в умовах пролонгованої вагітності / Н. Ю. Богуславська // Медична наука та практика XXI століття: зб. мат. міжнародн. наук.-практ. конф. – Київ, 2017. – С. 13–15.

9. Богуславська Н. Ю. Особливості дискримінантної моделі розвитку потенційних ускладнень вагітності і пологів у жінок на тлі пролонгованої вагітності / Н. Ю. Богуславська // Сучасні проблеми світової медицини та її роль у забезпеченні здоров'я світового співтовариства: зб. тез наук. робіт учасників міжнародн. наук.-практ. конф. – Одеса, 2017. – С. 18–19.

10. Богуславська Н. Ю. Особливості перебігу гестаційного періоду та пологів при переношеній вагітності / Н. Ю. Богуславська // Актуальні питання медичної теорії та практики: зб. мат. міжнародн. наук.-практ. конф. 9–10 грудня 2016 р. – Дніпро, 2016. – С. 49–51.

11. Богуславська Н. Ю. Порушення гемодинаміки при переношеній вагітності / Н. Ю. Богуславська // Сучасні тенденції у медичних та фармацевтичних науках: зб. мат. міжнародн. наук.-практ. конф. – Київ, 2016. – С. 21–23.

12. Богуславська Н. Ю. Особливості функціонування фето-плацентарного комплексу при переношеній вагітності / Н. Ю. Богуславська // Нові досягнення у галузі медичних та фармацевтичних наук: зб. тез наук. робіт. – Одеса, 2016. – С. 28–31.

13. Богуславська Н. Ю. Гіпергомоцистеїнемія як фактор ризику переношеної вагітності / Н. Ю. Богуславська // Нове у медицині сучасного світу: зб. мат. міжнародн. наук.-практ. конф.– Львів, 2016. – С. 10–13.

14. Богуславська Н. Ю. Балонна тампонада матки як метод зупинки післяпологових гіпотонічних кровотеч / К. В. Островський, О. Д. Кирилюк, С. П. Коломощь, Н. Ю. Богуславська, О. В. Бабінчук, С. В. Матиско, М. В. Голубєв, К. С. Любомирська // Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки: мат. наук.-практ. конф. з міжнародн. участю. – Вінниця, 2016. – С. 111–114. (*Особистий внесок здобувача: проведення досліджень, статистична обробка матеріалу, написання тез*).

15. Богуславська Н. Ю. Особливості перебігу переношеної вагітності, пологів та стану новонароджених / Н. Ю. Богуславська // Сучасні досягнення медичної та фармацевтичної науки: Перша міжнародн. інтернет-конф. молодих вчених і студентів. – Запоріжжя: Запорізький державний медичний університет, 2012. – С. 36.

16. Богуславська Н. Ю. Нетрадиційні методи індукції пологів / Н. Ю. Богуславська // Сучасні аспекти медицини та фармації – 2013: зб. тез 73-ої Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвяченої Дню науки. – Запоріжжя: Запорізький державний медичний університет, 2013. – С. 57.

17. Богуславська Н. Ю. Методи підготовки шийки матки до індукції пологів / Н. Ю. Богуславська // Сучасні аспекти медицини та фармації – 2014: зб. тез

74-ої Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнародн. участю. – Запоріжжя: Запорізький державний медичний університет, 2014. – С. 57.

18. Богуславская Н. Ю. Системная гипотермия – «золотой» стандарт лечения гипоксически-ишемической энцефалопатии переносимых новорожденных / Н. Ю. Богуславская // Сучасні аспекти медицини та фармації – 2015: зб. тез 75-ої Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнародн. участю. – Запоріжжя, 2015. – С. 59.

19. Bohuslavska N. U. Phitotherapy of lactation / N. U. Bohuslavska // Wschodnie partnerstwo–2012: materialy VIII Miedzynarodowej naukowo-praktychnej konferencji. – Przemysl: Nauka i studia, 2012. – Vol. 9. Medycyna. Nauk biologicznych. Chemia i chemiczne technologie. – S. 3–7. [in Ukrainian].

20. Bohuslavska N. U. Phitotherapy of masitis / N. U. Bohuslavska // Veda a technologie: krok do budoucnosti–2013: materialy IX Mezinarodni vedecko-prakticka konference. – Praha: Education and Science, 2013. – Dil 22. Lekarstvi. Biologicke vedy, 27.02.2013–05.03.2013. – S. 3. [in Ukrainian].

21. Богуславська Н. Ю. Фітотерапія токсикозів вагітних / Ю. Я. Круть, Ю. І. Корнієвський, Н. Ю. Богуславська // Становление современной науки: мат. міжнародн. наук.-практ. конф. – Прага, Чехія, 2015. – С. 28–35. (*Особистий внесок здобувача: проведення досліджень, статистична обробка матеріалу, написання тез, співавтори надавали консультативну допомогу*).

22. Богуславська Н. Ю. Фітотерапія в гінекології / Ю. Я. Круть, Ю. І. Корнієвський, Н. Ю. Богуславська // Научный потенциал мира: мат. міжнародн. наук.-практ. конф. – Софія, Болгарія, 2015. – С. 27–31. (*Особистий внесок здобувача: проведення досліджень, статистична обробка матеріалу, написання тез, співавтори надавали консультативну допомогу*).

23. Богуславська Н. Ю. Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я № 105-2017 «Метод прогнозування ускладнень вагітності і пологів у жінок із переносеною вагітністю».

АНОТАЦІЯ

Богуславська Н. Ю. Прогнозування ускладнень вагітності та пологів у жінок групи ризику з переносування вагітності. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство і гінекологія. – Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», Дніпро, 2018.

У дисертаційній роботі на підставі комплексного дослідження параметрів клінічного, лабораторного та інструментального обстеження виявлено, що при вагітності терміном більше ніж 41 тиждень спостерігається достовірно більша кількість ускладнень під час пологів.

Жінки групи ризику з переносування вагітності мають відмінності в гормонопродукуючій функції фетоплацентарного комплексу, що виявляється в менш інтенсивному наростанні вмісту гормонів у крові порівняно з фізіологічним перебігом вагітності: у III триместрі вагітності рівень кортизолу, прогестерону,

естриолу й плацентарного лактогену був достовірно нижче від рівня аналогічних гормонів у контрольній групі в ті самі терміни гестації.

Оцінювання ризику методом ROC-аналізу та логістичної регресії надає змогу розрахувати критичне значення рівня гомоцистеїну (9,5 мкмоль/л), що асоціюється з високим ризиком розвитку ускладнень (площа під ROC-кривою становить понад 90%). Запропонований метод прогнозування ускладнень за рівнем гомоцистеїну сироватки має досить високу чутливість (87,5%), специфічність (84,21%), позитивну й негативну передбачувану значущість (85,37% і 86,49% відповідно) щодо діагностики високого ризику розвитку ускладнень у групі ризику переносування вагітності.

Ключові слова: переносена вагітність, гомоцистеїн, фетоплацентарний комплекс, ускладнення, перинатальний період, прогнозування.

АННОТАЦИЯ

Богуславская Н. Ю. Прогнозирование осложнений беременности и родов у женщин группы риска по перенашиванию беременности. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. – Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», Днепр, 2018.

В диссертационной работе на основании комплексного исследования параметров клинического, лабораторного и инструментального обследования выявлено, что при беременности сроком более 41 недели наблюдается достоверно большее количество осложнений во время родов.

Женщины группы риска по перенашиванию беременности имеют различия в гормонпродуцирующей функции фетоплацентарного комплекса, что проявляется менее интенсивным нарастанием содержания гормонов в крови по сравнению с физиологическим течением беременности: в III триместре беременности уровень кортизола, прогестерона, эстриола и плацентарного лактогена был достоверно ниже уровня аналогичных гормонов в контрольной группе в те же сроки гестации.

Оценка риска методом ROC-анализа и логистической регрессии позволяет рассчитать критическое значение уровня гомоцистеина (9,5 мкмоль/л), что ассоциируется с высоким риском развития осложнений (площадь под ROC-кривой составляет более 90%). Предложенный метод прогнозирования осложнений по уровню гомоцистеина сыворотки имеет достаточно высокую чувствительность (87,5%), специфичность (84,21%), положительную и отрицательную прогностическую значимость (85,37% и 86,49% соответственно) относительно диагностики высокого риска развития осложнений в группе риска перенашивания беременности.

Ключевые слова: переносенная беременность, гомоцистеин, фетоплацентарный комплекс, осложнения, перинатальный период, прогнозирование.

SUMMARY

Boguslavskaya N. Yu. Predicting complications of pregnancy and delivery in women with risk of prolonged pregnancy. – Manuscript.

The thesis for obtaining a scientific degree of the Candidate of medical sciences in speciality 14.01.01 – obstetrics and gynecology. – State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», Dnipro, 2018.

The thesis based on a comprehensive study of parameters of clinical, laboratory and instrumental examination, it was found that during prolonged pregnancy, there were significantly more complications of pregnancy and childbirth, such as: premature rupture of membranes, weakness of labor, maternity injuries, postpartum hemorrhage, fetal distress, operative delivery (vacuum extraction and caesarean section) that leads to increasing number of bed-days. Women at risk for prolonged pregnancy were differed in the hormone-producing function of the fetoplacental complex, manifested by a less intense increase in the hormone content in the blood compared with the physiological pregnancy: in the third trimester of pregnancy the level of cortisol, progesterone, estriol and placental lactogen were significantly lower than the level of similar hormones in the control group at the same gestation period, that is a manifestation of placental insufficiency, fetal trophic function, and determines negative pathophysiological background for the development of complications in the perinatal period on the background of prolonged pregnancy.

The level of homocysteine reliably positively associated with the development of complications of the birth period and perinatal lesions. Risk assessment by ROC analysis and logistic regression allows to calculate the critical value of homocysteine level (9.5 $\mu\text{mol/L}$), which is associated with a high risk of complications (the area under the ROC curve is more than 90%). The proposed method for predicting the complications on the level of serum homocysteine has a high enough sensitivity (87.5%), specificity (84.21%), positive and negative predictive significance (85.37% and 86.49%, respectively) for diagnosis of a high risk of complications of prolonged pregnancy. Through a comprehensive statistical analysis, a discriminant model of the dependence of the development of perinatal complications in women at risk of prolonged gestation from high PI in umbilical artery, homocysteine $> 9.5 \mu\text{mol/L}$, STV less than 5 ms, and hormonal profile of fetoplacental complex was obtained. The model takes into account not only a separate factor, but their combined contribution to the development of complications in women at risk of prolonged pregnancy.

The proposed model has good prognostic properties, allows timely and accurate diagnosis of gestational disorders, stratification of pregnant women in accordance with the risk group (risk 1 – the probability of development of complications more than 90%, risk 2 – the probability of development of complications, less than 10%, respectively). The use of this model in practice helps to optimize prediction, to carry out preventive measures in pregnant women, to review the plan of observation of the pregnant woman in the direction of timely hospitalization, the appointment of medicines and improve perinatal effects.

Key words: prolonged pregnancy, homocysteine, fetoplacental complex, complications, perinatal period, prognosis.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АКТ	– аутокоагуляційний тест
АЧТЧ	– активований частковий тромбoplastиновий час
ВУІ	– внутрішньоутробна інфекція
ГГЦ	– гіпергомоцистеїнемія
ГІЕ	– гіпоксично-ішемічна енцефалопатія
ГЦ	– гомоцистеїн
ЕГП	– екстрагенітальна патологія
ЗРП	– затримка росту плоду
КТГ	– кардіотокографія
ПМППК	– порушення матково-плацентарно-плодового кровотоку
ПРПО	– передчасний розрив плодових оболонок
ПТІ	– протромбіновий індекс
ЦНС	– центральна нервова система
УЗД	– ультразвукове дослідження
ФПК	– фетоплацентарний комплекс
ІR	– індекс резистентності
PI	– пульсаційний індекс
SDO	– систоло-діастолічне співвідношення
STV	– коротка варіабельність ритму
V_{\max}	– максимальна швидкість кровотоку
V_{\min}	– мінімальна швидкість кровотоку

Підписано до друку 08.05.2018.
Формат 60×84/16. Папір офсетний. Друк ризографний. Гарнітура Times.
Умовн.-друк. арк. 0,9. Обл.-вид. арк. 0,9. Тираж 150 пр. Зам. № 19-18АБ.

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

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