

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ**

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

ЧЕБОТАРЬОВА АНТОНІНА СЕРГІЇВНА

УДК 618.333:616.151.511:618.439

ДИСЕРТАЦІЯ

**ПРОГНОЗУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКА ПОРУШЕНЬ ГЕМОСТАЗУ У
ВАГІТНИХ З АНТЕНАТАЛЬНОЮ ЗАГИБЕЛЛЮ ПЛОДА**

22 «Охорона здоров'я»

222 «Медицина»

Подається на здобуття ступеня **доктора філософії**

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

_____ Чеботарьова А. С.

Науковий керівник: Бенюк Василь Олексійович доктор медичних наук,
професор, заслужений діяч науки і техніки України.

Київ – 2024

АНОТАЦІЯ

Чеботарьова А. С. Прогнозування і профілактика порушень гемостазу у вагітних з антенатальною загибеллю плода. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина». – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2024.

Зміст анотації

Дисертацію присвячено вирішенню актуального питання профілактики порушень в системі гемостазу у вагітних з антенатальною загибеллю плода (АЗП) розробки та впровадження патогенетично обґрунтованого комплексу лікувально-профілактичних заходів.

Проблема збереження репродуктивного здоров'я, зменшення материнських та плодово-малюкових втрат, з урахуванням складної демографічної ситуації, що склалася в Україні, виходить за межі медичної галузі і набуває загальнодержавного значення. Сумарний коефіцієнт природнього приросту населення знизився вдвічі, тому однією з пріоритетних проблем сучасної охорони здоров'я є необхідність продовження роду. АЗП – це універсальна, інтегрована відповідь жіночого організму на порушення гомеостазу вагітної і плода та їх взаємозв'язку з навколишнім середовищем. Провідна роль в порушенні гомеостазу при АЗП належить екстрагенітальним захворюванням, які негативно впливають на перебіг вагітності та пологів, а також є причиною 12-20% материнської смертності та 40% перинатальної захворюваності і смертності.

На сьогоднішній день, відсутні чіткі дані щодо предикторів ризику виникнення АЗП, особливостей формування і функціонального стану фетоплацентарного комплексу в залежності від порушень в системі гемостазу, імунної ланки та інфекційних факторів. Разом з тим, незважаючи на збереження рівня надання медичної допомоги жінкам з АЗП, питання диференційованого підходу до діагностики, профілактики і спрямованої

медикаментозної корекції акушерських і психоемоційних ускладнень залишаються невирішеними, що зумовлюють актуальність комплексного підходу до вирішення даної проблеми.

Мета дослідження: зниження частоти акушерських ускладнень, що обумовлені порушенням в системі гемостазу шляхом вдосконалення підходів до ведення прелімінарного періоду, пологів та післяпологового періоду у жінок з антенатальною загибеллю плода.

Завдання дослідження:

1. На основі клініко-статистичного ретроспективного аналізу, вивчити частоту та предиктори ризику АЗП.

2. Вивчити прогностичну і діагностичну значимість у виникненні ВТЕ показників прокоагулянтної, антитромбінової і фібринолітичної ланок системи гемостазу у жінок з АЗП. Встановити критерії оптимального методу ранньої тромбопрофілактики.

3. Визначити особливості імунної системи у жінок з АЗП.

4. Вивчити причинно-наслідкові аспекти інфекційного навантаження у вагітних з АЗП.

5. Визначити ультразвукові критерії тривалості АЗП та уточнити патогенетичну роль порушень кровоплину в судинах малого тазу в генезі ВТЕ.

6. Провести аналіз впливу психоемоційних порушень на частоту і структуру акушерських ускладнень у жінок з АЗП.

7. Розробити та оцінити ефективність запропонованого комплексу лікувально-профілактичних заходів ВТЕ у жінок з АЗП.

На першому етапі дослідження проведено ретроспективний клініко-статистичний аналіз 118 історій вагітності та пологів жінок з АЗП та 50 історій вагітності та пологів жінок, що народили живу дитину, за даними архівного матеріалу КНП «КМПБ № 3» за 2010-2017 роки.

На другому етапі проведено проспективне обстеження 67 пацієнток з АЗП, що увійшли до групи I, а також 50 пацієнток з народженням живої дитини, які склали групу II. Всім пацієнтам, з метою прогнозування порушень

у системі гемостазу в післяпологовому періоді, проводилось дослідження згортальної системи крові шляхом вивчення показників коагулограми та тромбоеластограми, визначення основних ланок імунної системи (Т- і В-лімфоцитів, протеїнів цитокінового ряду, Ig M та Ig G до парвовірусної, цитомегаловірусної, герпес-вірусної інфекції I та II типів), наявність мутації генів тромбофілії, антифосфоліпідного синдрому, рівня гомоцистеїну, визначення мікробіоценозупологових шляхів, бактеріологічне дослідження на наявність стрептококу групи В, дуплексне сканування вен малого тазу (внутрішніх клубових, маткових та яєчникових вен).

На третьому етапі дослідження жінок розподілено на підгрупи в залежності від запропонованої терапії: основну групу склали 35 пацієток з АЗП, які отримували розроблений комплекс лікувально-профілактичних заходів та групу порівняння – 32 вагітні з АЗП, тактика ведення яких відповідала наказам МОЗ України. Комплекс заходів включав: механічну тромбопрофілактику шляхом еластичної компресії (клас 2) нижніх кінцівок з моменту поступлення пацієнтки до стаціонару та протягом трьох діб післяпологового періоду. Медикаментозна тромбопрофілактика полягала у введенні 40 мг низькомолекулярних гепаринів, не пізніше як за 12 годин до розродження (перша доза), другу дозу вводили через 12 годин після пологів з розрахунку 0,3 мг/кг маси тіла, максимально не більше 40 мг/добу впродовж 5 – 7 днів пуерперію. Преіндукцію пологів проводили з використанням міфепрестону перорально однократно в дозі 200 мг та через 12 годин, препарату похідного простагландинів E₁ (мізопростол) в дозуванні 200 мкг. Пологи у всіх роділь основної підгрупи проводились під епідуральною анестезією та в присутності перинатального психолога. В післяпологовому періоді, з метою профілактики висхідної інфекції використовували вагінальні капсули з неоміцина сульфатом 35 000 МО; поліміксина В сульфатом 35000 МО; ністатином 100 000 МО протягом 6 днів.

Дизайн даного дослідження схвалено Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця (протокол № 159 від 20 червня 2022 р.).

В роботі використано клінічні, лабораторні, інструментальні, морфологічні, психо-діагностичні та статистичні методи дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів.

Визначено основні предиктори ризику ВТЕ у вагітних з АЗП, що обумовлює формування груп диспансерного спостереження.

Встановлено нові ланки патогенезу порушень гемостазу у жінок з АЗП з врахуванням показників прокоагулянтної, антитромбінової і фібринолітичної ланок системи гемостазу перед пологами та в післяпологовому періоді.

Обґрунтовано прогностичну і діагностичну роль показників тромбоеластограми у вагітних з АЗП, які є ранніми маркерами дисбалансу в системі гемостазу та їх роль в генезі тромботичних ускладнень в післяпологовому періоді у жінок з АЗП.

Встановлено причинно-наслідкові аспекти інфекційного навантаження та їх місце в генезі АЗП та розвитку ВТЕ.

Уточнено основні чинники ризику виникнення імуносупресії організму у вагітної з АЗП з урахуванням клітинної та гуморальної ланок імунітету, що призводить до активації каскаду гіперкоагуляції та виступає предиктором післяпологових септичних ускладнень.

З використанням УЗД та дуплексного сканування судин малого тазу встановлено нові методологічні підходи до визначення терміну АЗП та виявлення функціональних змін судинної стінки при венозному стазі, що виникають під час вагітності.

Вперше об'єднані в цілісну систему прогностичні фактори прогнозування післяпологової депресії за рахунок типу гестаційної домінанти, особистісної та ситуативної тривожності.

Доведено та науково обґрунтовано необхідність впровадження комплексу діагностичних та лікувально-профілактичних заходів ведення жінок з АЗП протягом вагітності, пологів та післяпологового періоду.

Практичне значення отриманих результатів

Визначено основні предиктори ризику ВТЕ у вагітних з АЗП, що обумовлює формування груп диспансерного спостереження в умовах жіночих консультацій.

Розроблено та впроваджено в практику комплекс діагностичних заходів, що включав виявлення змін в системі гемостазу для експрес-оцінки стану згортальної системи крові за допомогою тромбоеластограми у вагітних з АЗП.

Визначено оптимальний метод в якості маркера тривалості виникнення АЗП співвідношення БПР до ЛПР під час проведення фетометрії.

Удосконалено алгоритм підготовки шийки матки та ведення пологів у жінок з антенатальною загибеллю плода.

На підставі проведеного ретроспективного клініко-статистичного аналізу, визначено найбільш значущі чинники ризику виникнення АЗП, а саме: обтяжений сімейний тромботичний анамнез, наявність екстрагенітальної патології, гінекологічних захворювань та акушерських ускладнень ($p < 0,05$). Безпосередня взаємодія поєднаних чинників між собою та системний негативний вплив на організм створили передумови для розвитку АЗП, що доводить необхідність стратифікації груп ризику, потребує менеджменту АЗП та сприяє підвищенню ефективності діагностики, лікування, попередженню виникнення тромбозів у разі АЗП.

На фоні запропонованого комплексу лікувально-профілактичних заходів досягли зниження ризику тромботичних ускладнень у пацієнток з АЗП в післяпологовому періоді за рахунок зниження активності прокоагулянтних факторів згортання крові та підвищення антитромботичного потенціалу.

Отримані результати дослідження стану судин малого тазу на фоні використання комбінованому комплексу тромбопрофілактики демонструють позитивний ефект на судини малого тазу з нормалізацією кровотоку в

клубових, маткових та яєчникових венах. Важкий та середній ступені післяпологової депресії за шкалою Гальмінтона діагностовано в два рази рідше відносно пацієток з АЗП.

1. Частота АЗП за останні роки в Україні становить 4,3 ‰, за даними КНП «КМПБ №3» м. Києва - від 3,1 ‰ - 5,5 ‰ та має тенденцію до зростання. У жінок з АЗП в 5,8 разів частіше зустрічається екстрагенітальна патологія: варикозна хвороба (27,1%), тромбофілія (11,9%), хронічні запальні захворювання додатків (49,2%). У 29,7% жінок спостерігались репродуктивні втрати, у 22,4% мав місце обтяжений сімейний тромботичний анамнез. Виявлено залежність між ускладненим перебігом вагітності: раннім гестозом (43,2%); загрозою переривання (26,3%); інфекціями сечостатевої системи (37,3%), гіпертензивними розладами (22,9%), передчасними пологами (19,5%) та АЗП ($p < 0,05$).

2. Аналіз гемостазіограм демонструє зниження рівня гемоглобіну на 16,4%, зростання кількості лейкоцитів на 35,5%, рівня фібриногену на 25,6%, концентрації Х фактору на 19,8%, концентрації РФМК в 3 рази, D-димеру в 2 рази, зниження АЧТЧ на 23,5%, АТ-III на 36,7%, протеїну С на 20,9%. Виявлено сильний кореляційний зв'язок між показником АЧТЧ і R ($r = 0,7868$). Мутацію генів тромбофілії діагностовано у 37,3%, антифосфоліпідні антитіла у 28,4% жінок, вищий у 3,6 рази рівень гомоцистеїну, що свідчить про початкові прояви тромботичних ускладнень ($p < 0,05$).

3. При оцінці Т- і В клітинної ланки імунітету вагітних з АЗП виявлено зниження концентрації клітин Т-супресивного ряду на 23,1% та збільшення Т-кілерів на 38,0%, зменшення концентрації В-лімфоцитів у 1,5 рази. Підвищений в 2 рази рівень ІЛ - 1 α , в 2,5 рази ІЛ-6, в 1,5 рази ІЛ-8, в 2 рази TNF α у вагітних з АЗП вказує на дисбаланс імунокомпетентних клітин на системному рівні ($p < 0,05$).

4. Аналіз мікробіоценозупологових шляхів у вагітних з АЗП виявив порушення мікробіоти з превалюванням *Candida albicans* у 43,3%, *E. Coli* у 25,4%, *St. Saprophyticus* у 26,9%, *St. Epidermidis* у 23,9%, *Gardnerella vaginalis*

у 13,4%. У 50,7% вагітних діагностовано парвовірусну інфекцію, у 58,2% цитомегаловірусну, у 64,2% герпесвірусну ($p < 0,05$).

5. Співвідношення БПР до ЛПР в якості маркера тривалості виникнення АЗП виявило його зниження на 37 перцентилів у 20,0% випадків ($p < 0,05$). При оцінці параметрів дуплексного сканування встановлено зниження СШК на 21,9% зі збільшенням ДПЗ клубових вен в 1,5 рази, зниження СШК маткових вен на 23,6% зі збільшенням ДПЗ на 27,3% ($p < 0,05$).

6. Аналіз типів родової домінанти у жінок з АЗП визначив превалювання гіпогестогностичного (38,8%) та ейфоричного (17,9%) типів, збільшення в 2 рази середнього балу особистісної тривожності та в 1,7 рази - ситуативної тривожності ($p < 0,05$).

7. Використання розроблених лікувально-профілактичних заходів дозволило достовірно покращити основні показники системи гемостазу, доплерометричних параметрів, що проявилось зростанням рівня гемоглобіну на 11,7%, активності АТ III на 27,7% та зниженням рівня фібриногену на 14,3%, концентрації фактору X на 23,1%, концентрації D-димеру на 39,6%, РФМК - на 28,2% ($p < 0,05$). Нормалізацію кровоплину в судинах малого тазу діагностовано у 42,4% жінок ($p < 0,05$).

8. Запропонований патогенетично обґрунтований комплекс заходів сприяв зниженню в 2 рази частоти ускладнень в пологах і післяпологовому періоді, та достовірному покращенню стану Т- і В- клітинних ланок імунітету, що підтверджено зростанням загальної кількості CD3⁺ на 11,2%; CD4⁺ на 10,4%, CD8⁺ на 18,5%, кількості В-лімфоцитів на 25,9%, а також зростання концентрації IgA на 33,3%, зниження IgG на 22,5% та показників цитокінового ряду: IL - 1 α на 26,3%, IL-6 на 25,5%, TNF α на 6,7% ($p < 0,05$).

Ключові слова: антенатальна загибель плода, гемостаз, хромосомні аномалії, психоемоційний стан, тромбофілія, антифосфоліпідний синдром, плацентарні порушення, тромбоеластографія, мікробіоценоз, зрілість шийки матки, фактори ризику, тромбопрофілактика, внутрішньоутробне інфікування, невиношування вагітності, перинатологія.

ABSTRACT

Chebotarova A.S. Prediction and prevention of hemostasis disorders in pregnant women with antenatal fetal death. Qualifying scientific paper as a manuscript (copyrights).

The thesis for obtaining a Doctor of Philosophy degree, branch of knowledge 22 “Health care” in the specialty 222 “Medicine”. – Bogomolets National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2024.

Annotation content

This thesis is devoted to the solution of the urgent issue of prevention of hemostasis disorders in pregnant women with antenatal fetal death (AFD), the development and implementation of a pathogenically based complex of treatment and prevention measures.

The problem of reproductive health preservation, maternal and fetal-newborn’s losses reduction goes beyond the boundaries of the medical field and acquires national significance, considering the complex demographic situation that has developed in Ukraine. Total coefficient of natural population growth has halved, therefore one of the priority problems of modern health care is the need for procreation. AFD is a universal, integrated response of the female body to a violation of the homeostasis of the pregnant woman and the fetus and their relationship with the environment. Extragenital diseases, which negatively affect the course of pregnancy and childbirth, and are the cause of 12-20% of maternal mortality and 40% of perinatal morbidity and mortality, play a leading role in the disruption of homeostasis in AFD.

To date, there are no clear data on the AFD risk predictors as well as the features of the formation and functional state of the fetoplacental complex, depending on disorders in the hemostasis, the immune systems, and infectious factors. At the same time, despite the preservation of the level of medical care for women with AFD, the issue of a differentiated approach to diagnosis, prevention and directed medical correction of obstetric and psycho-emotional complications

remains unresolved, which determines the relevance of a comprehensive approach to solving this problem.

The purpose of the study: to reduce the frequency of obstetric complications caused by disturbances in the hemostasis system by improvement of the approaches to the management of the preliminary period, childbirth and the postpartum period in women with antenatal death of the fetus.

Objectives of the research:

1. To study the frequency and risk predictors of AFD basing on a clinical and statistical retrospective analysis.

2. To study the prognostic and diagnostic significance of indicators of the procoagulant, antithrombin and fibrinolytic links of the hemostasis system in women with AFD in the occurrence of VTE. Establish criteria for the optimal method of early thromboprophylaxis.

3. To determine the features of the immune system in women with AFD.

4. To study the cause-and-effect aspects of infectious load in pregnant women with AFD.

5. To determine the ultrasound criteria for the duration of AFD and clarify the pathogenetic role of blood flow disorders in the vessels of the small pelvis in the genesis of VTE.

6. To analyze the impact of psycho-emotional disorders on the frequency and structure of obstetric complications in women with AFD.

7. To develop and evaluate the effectiveness of the proposed complex of VTE treatment and prevention measures in women with AFD.

At the first stage of the study, a retrospective clinical and statistical analysis of 118 histories of pregnancy and delivery of women with AFD and 50 histories of pregnancy and delivery of women who delivered alive newborn was carried out, according to the archive material of maternity hospital No. 3, Kyiv for the 2010-2017 years.

At the second stage, a prospective research of 67 patients with AFD, included in group I and as well as 50 patients with a live birth, who made up group II, was

conducted. In order to predict disorders in the hemostasis system in the postpartum period, all patients underwent a study of the blood coagulation system by studying indicators coagulograms and thromboelastograms, determination of the main components of the immune system (T- and B-lymphocytes, proteins of the cytokine series, Ig M and Ig G to parvovirus, cytomegalovirus, herpes virus infection of types I and II), presence of thrombophilia gene mutation, antiphospholipid syndrome, level of homocysteine, determination of the microbiocenosis of the birth canal, bacteriological examination streptococcus B, duplex scan of the veins of the small pelvis (internal iliac, uterine and ovarian veins).

At the third stage of research, women were divided into subgroups depending on the proposed therapy: the main group consisted of 35 patients with AFD, who received a developed complex of treatment and prevention measures, and a comparison group - 32 pregnant women with AFD, whose management tactics corresponded to the orders of the Ministry of Health of Ukraine. The proposed measures included: mechanical thromboprophylaxis by elastic compression (class 2) lower limbs from the moment of the patient's admission to the hospital and within three days of the postpartum period. Medicinal thromboprophylaxis consisted in the administration of 40 mg of low-molecular-weight heparins no later than 12 hours before delivery (the first dose), the second dose was administered 12 hours after delivery at the rate of 0.3 mg/kg of body weight, with a maximum of 40 mg/day during 5-7 days of puerperium. Preinduction of labor was carried out with the use of mifepristone orally once in a dose of 200 mg and after 12 hours, the drug derivative of prostaglandin E1 (misoprostol) in a dosage of 200 µg. All patients in the main subgroup gave birth under epidural anesthesia and in the presence of a perinatal psychologist. In the postpartum period were used to prevent ascending infection vaginal capsules with neomycin sulfate 35,000 IU; polymyxin B sulfate 35,000 IU; Nystatin 100,000 IU for 6 days.

The design of this research was approved by the commission on bioethical expertise and ethics of scientific research at the Bogomolets National Medical University (protocol No. 159 of June 20, 2022).

During the study were used clinical, laboratory, instrumental, morphological, psycho-diagnostic and statistical studies methods.

Scientific novelty of the obtained results.

The main predictors of the VTE risk in pregnant women with AFD were determined, which determines the formation of dispensary groups observation.

New links of the pathogenesis of hemostasis disorders in women with AFD have been established, taking into account indicators of procoagulant, antithrombin and fibrinolytic components of the hemostasis before childbirth and in the postpartum period.

The prognostic and diagnostic role of thromboelastogram indicators in pregnant women with AFD, which are early markers of imbalance in the hemostasis system and their role in the genesis of thrombotic complications in the postpartum period in women with AFD, is justified.

The cause-and-effect aspects of the infectious load and their place in the genesis of AFD and the development of VTE have been established.

The main risk factors for the immunosuppression occurrence in pregnant woman with AFD have been specified, considering the cellular and humoral components of immunity, which leads to the activation of the hypercoagulation cascade and acts as a predictor of postpartum septic complications.

With the application of ultrasound and duplex scanning of the small pelvis vessels, new methodological approaches have been established which helps to determine the term AFD and detect functional changes in the vascular wall in venous stasis occurring during pregnancy.

For the first time, prognostic factors for predicting postpartum depression due to the type of gestational dominance, personal and situational anxiety have been combined into a coherent system.

The necessity of implementing a complex of diagnostic and treatment-prophylactic measures for the management of women with AFD during pregnancy, delivery and the postpartum period has been proven and scientifically substantiated.

Practical significance of the obtained results

The main predictors of the VTE risk in pregnant women with AFD were determined, which determines the formation of dispensary observation groups in the conditions of women's consultations.

The complex diagnostic measures was developed and implemented to the clinical practice, which included detection of changes in the hemostasis system for express assessment of the state of the blood coagulation system using thromboelastogram in pregnant women with AFD.

The optimal method as a marker of the AFD duration occurrence was determined which is based on the biparietal ratio and fronto-occipital size measurement during fetometry.

The algorithm for cervical preparation and delivery in women with antenatal fetal death has been improved.

Based on the conducted retrospective clinical and statistical analysis, the most significant factors of the risk of occurrence are determined AAB, namely: heavy family thrombotic anamnesis, the presence of extragenital pathology, gynecological diseases and obstetric complications ($p < 0.05$). A symbiosis of several risk factors was observed in the majority of retrospectively examined patients. Their direct interaction with each other and systemic negative impact on the body created the prerequisites for the development of AFD, which proves the need for stratification of risk groups, needs management of AFD and helps increase the efficiency of diagnosis, treatment, and prevention of thrombosis in case of AFD.

Against the background of the proposed complex of treatment and preventive measures, the risk of thrombotic complications in patients with AFD in the postpartum period was reduced due to the reduction of the activity of procoagulant blood coagulation factors and the increase of antithrombotic potential.

The obtained results of the study of the state of the vessels of the small pelvis against the background of the use of a combined complex of thromboprophylaxis demonstrate a positive effect on the vessels of the small pelvis with the normalization of blood flow in the iliac, uterine and ovarian veins. Severe and

moderate postpartum depression according to the Halminton scale was diagnosed two times less often compared to patients with AFD.

1. The AFD frequency in recent years in Ukraine is 4.3 ‰, according to the data of maternity hospital No. 3, Kyiv - from 3.1 ‰ - 5.5 ‰ and has a tendency to increase. For women with AFD, extragenital pathology is 5.8 times more common: varicose disease (27.1%), thrombophilia (11.9%), chronic inflammatory diseases of the appendages (49.2%). 29.7% of women had reproductive losses, 22.4% had a heavy family thrombotic anamnesis. The relationship between the complicated course of pregnancy was revealed: early gestosis (43.2%); threat of interruption (26.3%); infections of the genitourinary system (37.3%), hypertensive disorders (22.9%), premature birth (19.5%) and AFD ($p < 0.05$).

2. Analysis of hemostasiogram shows a decrease in the level of hemoglobin by 16.4%, an increase in the number of leukocytes by 35.5%, the level of fibrinogen by 25.6%, the concentration of factor X by 19.8%, the concentration of SFMC by 3 times, D-dimer by 2 times, a decrease APTT by 23.5%, AT-III by 36.7%, protein C by 20.9%. A strong correlation was found between the APTT indicator and R ($r = 0.7868$). Mutation of thrombophilia genes was diagnosed in 37.3%, antiphospholipid antibodies in 28.4% of women, 3.6 times higher level of homocysteine, which indicates initial manifestations of thrombotic complications ($p < 0.05$).

3. Evaluation of T- and B cells immunity of pregnant women with AFD revealed a decrease in the concentration of T-suppressive cells by 23.1% and an increase in T-killers by 38.0%, a decrease in the concentration of B-lymphocytes by 1.5 times was found in the cellular link of immunity of pregnant women with AFD. A 2-fold increased level of IL-1 α , 2.5-fold IL-6, 1.5-fold IL-8, and 2-fold TNF α in pregnant women with AFD indicates an imbalance of immunocompetent cells at the systemic level ($p < 0.05$).

4. Analysis of the microbiocenosis of the birth canal in pregnant women with AFD revealed microbiota disturbances with the predominance of *Candida albicans* in 43.3%, *E. Coli* in 25.4%, *Enterococcus spp.* in 17.9%, *St. Saprophyticus* in 26.9%, *St. Epidermidis* in 23.9%, *Gardnerella vaginalis* in 13.4%. Parvovirus infection was

diagnosed in 50.7% of pregnant women, cytomegalovirus in 58.2%, and herpes virus in 64.2% ($p < 0.05$).

5. The ratio of the biparietal size to the fronto-occipital size as a marker of the duration of the AFD occurrence revealed its decrease by 37 percentiles in 20.0% of cases ($p < 0.05$). When evaluating the parameters of the duplex scan, a 21.9% decrease in ABF with a 1.5-fold increase in iliac vein DCS, a 23.6% decrease in uterine vein ABF with a 27.3% increase in DCS ($p < 0.05$) were found.

6. An analysis of the types of generative dominance in women with AFD determined the predominance hypogestognostic (38.8%) and euphoric (17.9%) types, a 2-fold increase in the average score of personal anxiety and a 1.7-fold increase in situational anxiety ($p < 0.05$).

7. The application of the developed therapeutic and preventive measures made it possible to reliably improve the main indicators of the hemostasis system, Doppler parameters, which was manifested by an increase in the level of hemoglobin by 11.7%, the activity of AT III by 27.7% and a decrease in the level of fibrinogen by 14.3%, the concentration of factor X by 23.1%, the concentration of D-dimer by 39.6%, SFMC - by 28.2% ($p < 0.05$). Normalization of blood flow in the vessels of the small pelvis was diagnosed in 42.4% of women ($p < 0.05$).

8. The proposed pathogenetically justified set of measures contributed to a 2-fold reduction in the frequency of complications during childbirth and the postpartum period, and a significant improvement in the state of T- and B-cell links of immunity, which was confirmed by an increase in the total number of CD3⁺ by 11.2%; CD4⁺ by 10.4%, CD8⁺ by 18.5%, the number of B-lymphocytes by 25.9%, as well as an increase in the concentration of IgA by 33.3%, a decrease in IgG by 22.5% and indicators of the cytokine series: IL - 1 α by 26.3%, IL-6 by 25.5%, TNF α by 6.7% ($p < 0.05$).

Keywords: *antenatal fetal death, hemostasis, chromosomal abnormalities, psychoemotional state, thrombophilia, antiphospholipid syndrome, placental disorders, thromboelastography, microbiocenosis, cervical maturity, risk factors, thromboprophylaxis, intrauterine infection, miscarriage, perinatology.*

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Гичка, НМ, Бенюк ВО, Котенок АС. Ретроспективний аналіз випадків антенатальної загибелі плода в умовах типового міського пологового будинку м. Києва. Здоров'я жінки 2019. 6 (142): 34-36. doi: <https://doi.org/10.15574/HW.2019.142.34> (Дисертантом проведено відбір архівного матеріалу, проаналізовано результати ретроспективного дослідження факторів ризику виникнення антенатальної загибелі плода, оформлено статтю до друку).
2. Гичка, НМ, Котенок АС Гіпергомоцистеїнемія як основний предиктор виникнення антенатальної загибелі плода. Здоров'я жінки 2019; 7 (143): 22-24. doi: <https://doi.org/10.15574/HW.2019.143.22> (Дисертантом проведено клінічне обстеження, аналіз та статистичне обчислення результатів дослідження, написання статті).
3. Котенок АС, Бенюк ВО, Гичка НМ. Патогенетична значимість виявлення порушень в системі гемостазу для діагностики та профілактики тромботичних ускладнень у жінок з антенатальною загибеллю плода. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2019; 3 (111):21-28. doi: [https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(111\).2019.21-28](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(111).2019.21-28) (Автором проведено клініко-лабораторне обстеження пацієнток, написання та оформлення наукової роботи до друку).
4. Чеботарьова АС, Бенюк ВО, Гичка НМ, Друпп ЮГ. Оцінка психоемоційного стану вагітних з антенатальною загибеллю плода в анамнезі. Збірник наукових праць Асоціації акушерів гінекологів України. 2020; 1 (45): 75 – 79. doi: [https://doi.org/10.35278/2664-0767.1\(45\).2020.212261](https://doi.org/10.35278/2664-0767.1(45).2020.212261) (Автором проведено відбір пацієнток до клінічних груп, проведення тестування пацієнток обстежуваних груп, обробка статистичних даних).

5. Beniuk VO, Ginzburg VH, Chebotarova AS, Hychka NM. Pathogenetic background of occurrence of venous thromboembolic complications in women with antenatal fetal death. POLSKI MERKURIUSZ LEKARSKI. 2021; 49 (293): 341-345. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34800020/> (*Дисертантом проведено частину обстежень, аналіз та статистичну обробку отриманих даних*).
6. Бенюк ВО, Чеботарьова АС, Гичка НМ. Ковалюк ТВ, Бенюк СВ, Усевич ІА, Курочка ВВ, Половинка ВО. Особливості порушень і методи корекції системи гемостазу у жінок з антенатальною загибеллю плода / Репродуктивне здоров'я жінки. 2023; 4 (67):50-58. doi: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2023.285765> (*Автором частково проведено клініко-лабораторне обстеження, проаналізовано ефективність використання комплексу лікувально-профілактичних заходів, оформлення статті до друку*).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Hinzburh VH, Hychka NM, Chebotarova AS, Beniuk SV, Komar VM. Thromboelastography is an early method of control of hemostatic disorders during pregnancy with antenatal fetal death. Збірник тез міжнар. наук.-практ. конф. «Нові тенденції та невирішені питання профілактичної та клінічної медицини», 2020. Вер. 25-26. Люблін, Польща, с. 64-67. doi <https://doi.org/10.30525/978-9934-588-81-5-1.17>
2. Чеботарьова АС. Гичка НМ. Антенатальна загибель плода в анамнезі – шляхи планування та особливості перебігу наступної вагітності. Збірник тез VI міжнар. наук.-практ. конф. «About the problems of science and practice, tasks and ways to solve them.» 2020; Жов. 26-30. Мілан, Італія. с. 244-248. doi <https://doi.org/10.46299/ISG.2020.II.VI>
3. Чеботарьова АС, Бенюк ВО, Гичка НМ. Особливості психоемоційного стану вагітних з антенатальною загибеллю плода в анамнезі. Збірник матер. II конгрес з міжнар. уч. «Психосоматична медицина XXI століття: реалії та перспективи.» 2020. жовт. 30. Київ, Україна. с. 1 – 4. <https://www.e-medjournal.com/index.php/psp/article/view/251>

4. Чеботарьова АС, Грабовий ОМ, Бенюк ВО, Морфологія плаценти після перенесеного COVID-19. матер. Всеукр. міждисципл. наук.-практ. конф. з міжнар. уч. «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя від заснування УМСА)» 2021; жовт. 8. Полтава, Україна. с. 30-31.
5. Чеботарьова АС, Бенюк ВО, Гичка НМ. Медико-соціальна характеристика завмерлої вагітності та антенатальної загибелі плода. Матер. наук.-практ. конф. з міжнар. уч. «Безпека пацієнтів в Україні: на шляху до національного плану дій до Всесвітнього дня безпеки пацієнтів 2021 року». 2021. Вер.17, Київ, Україна. с. 20-22.
6. Чеботарьова АС, Бенюк ВО, Гичка НМ. Етико-деонтологічні аспекти ведення пологів у жінок з антенатальною загибеллю плода. Матер. наук.-практ. конф. з міжнар. уч. «Безпека пацієнтів в Україні: ліки без шкоди». 2022; вер.16, Київ, Україна, с. 107-109.
7. Чеботарьова АС. Визначення психоемоційного стану у пацієнток з антенатальною загибеллю плода в анамнезі. Науково-практичне видання Український науково-медичний молодіжний журнал 2023. 3 (140): 95-96. ISSN 2786-6661eISSN 2786-667X

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

1. Котенок АС, Вигівська ЛМ, Майданник ІВ, Олешко ВФ. Психоемоційна характеристика вагітних в результаті використання допоміжних репродуктивних технологій. 2019; 2 (110):42-51. doi: [https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(110\).2019.42-51](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(110).2019.42-51) (Дисертантом проведено аналіз наукової літератури та статистичну обробку статистичних даних).
2. Beniuk VO, Hychka NM, Zabudskyi OV, Fursa-Sovhyra TM, Kovaliuk TV, Oleshko VF, Chebotarova AS. Features of the pregnancy and delivery course, fetal and newborn status in women with COVID-19. Репродуктивна ендокринологія. 2021; 5 (61):20-25. doi <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2021.61.20-25> (Дисертантом проаналізовано літературні джерела, проведено статистичну обробку даних).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	21
ВСТУП	23
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ АНТЕНАТАЛЬНОЇ ЗАГИБЕЛІ ПЛОДА ТА ЗМІН В СИСТЕМІ ГЕМОСТАЗУ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).	29
1.1. Етіологія та патогенез антенатальної загибелі плода.	29
1.2. Особливості системи гемостазу під час вагітності	37
1.3. Сучасні тенденції щодо ведення вагітності, пологів та післяпологового періоду у жінок з антенатальною загибеллю плода	46
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	52
2.1 Дизайн дослідження, загальна характеристика клінічних груп.	52
2.2 Методи дослідження.	55
2.3. Розроблений комплекс діагностичних та лікувально- профілактичних заходів для пацієнток з антенатальною загибеллю плода	62
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ, ПОЛОГІВ ТА ПІСЛЯПОЛОГОВОГО ПЕРІОДУ У ЖІНОК З АНТЕНАТАЛЬНОЮ ЗАГИБЕЛЛЮ ПЛОДА (РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ)	66
РОЗДІЛ 4. РЕЗУЛЬТАТИ ОБСТЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТОК З АНТЕНАТАЛЬНОЮ ЗАГИБЕЛЛЮ ПЛОДА ДО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ (ПРОСПЕКТИВНЕ ОБСТЕЖЕННЯ)	88
4.1 Клінічна характеристика обстежуваних пацієнток	88
4.2. Особливості системи гемостазу при антенатальній загибелі плода	100
4.3. Особливості імунного статусу у пацієнток з антенатальною загибеллю плода	112

4.4. Роль інфекційного фактору в генезі виникнення антенатальної загибелі плода.	116
4.5. Стан венозних судин при ультразвуковому обстеженні	121
4.6. Оцінка психоемоційного стану у пацієнок з антенатальною загибеллю плода	129
РОЗДІЛ 5. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАПРОПОНОВАНОГО ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ У ВАГІТНИХ З АНТЕНАТАЛЬНОЮ ЗАГИБЕЛЛЮ ПЛОДА.	135
5.1. Перебіг пологів у жінок з антенатальною загибеллю плода на тлі запропонованого алгоритму.	135
5.2 Вплив запропонованого лікування на стан системи гемостазу у жінок з антенатальною загибеллю плода.	142
5.3. Стан імунної системи на фоні проведення лікувально профілактичних заходів при антенатальній загибелі плода.	149
5.4. Особливості біоценозу пологових шляхів в післяпологовому періоді у жінок з антенатальною загибеллю плода.	153
5.5. Ультразвукова оцінка впливу запропонованого лікування на стан венозних судин органів малого тазу	157
5.6. Морфологічне дослідження плаценти і аутопсія плода у жінок з антенатальною загибеллю плода	163
5.7. Психоемоційний статус пацієнок з антенатальною загибеллю плода.	171
УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	175
ВИСНОВКИ.	195
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	201
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ	202
ДОДАТКИ	226

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АЗП	-	антенатальна загибель плода
АТ III	-	антитромбін III
АФА		антифосфоліпідні антитіла
АФС	-	антифосфоліпідний синдром
АЧТЧ	-	активований частковий тромбопластиновий час
БПР	-	біпарієнтальний розмір
ВТЕ	-	венозний тромбоемболізм
ГН	-	гестаційна норма
ДВЗ	-	дисеміноване внутрішньосудинне згортання
ДП	-	довжина плечової кістки
ДПЗ	-	діаметр поперечного зрізу судини
ДС	-	довжина стегнової кістки
ЕПА	-	епідуральна анестезія
ЗРП	-	затримка росту плода
МА	-	максимальна амплітуда
ЛПР	-	лобно-потиличний розмір
НМГ	-	низькомолекулярні гепарини
ОГ	-	окружність голови
ОЖ	-	окружність живота
ОШК	-	об'ємна швидкість кровоплину
ПДФ	-	продукти деградації фібрину
ППК	-	плацентарно-плодовий коефіцієнт
ПТІ	-	протромбіновий індекс
ППЗ	-	площа поперечного зрізу
РФМК	-	розчинний фібрин-мономерний комплекс
СГВ	-	стрептокок групи В
СШК	-	середня швидкість кровоплину

ТЕГ	-	тромбоеластограма
ТЕЛА	-	тромбоемболія легеневої артерії
ACOG	-	американський коледж акушерів гінекологів
t-PA	-	тканинний активатор плазміну
ТЧ	-	тромбіновий час
УЗД		ультразвукова діагностика
ХВН	-	хронічна венозна недостатність
COVID-19	-	коронавірусна інфекція
РАІ-1	-	інгібітор тканинного активатора плазміногену І типу
TNF α	-	фактор некрозу пухлини
t-PA-антиген	-	антиген тканинного активатора
γ -INT	-	гамма-інтерферони
WBC	-	лейкоцити

ВСТУП

Актуальність теми:

Актуальною проблемою у практичній медицині залишаються тромботичні ускладнення, які виникають на тлі поєднання декількох чинників ризику та зриву механізмів адаптації [55, 56, 94, 115, 148, 205]. На сьогодні, ВТЕ є однією з головних причин смертності практично в усіх країнах світу, що має принципове значення в аспекті соціальних та фінансових втрат [98, 132, 146, 161, 205].

Актуальність проблеми в акушерстві пов'язана, з одного боку, з загальним збільшенням частоти гестаційних та післяпологових тромбоемболічних ускладнень, з іншого — зі збільшенням питомої ваги жінок груп високого перинатального ризику виникнення АЗП [7, 11, 15, 48, 51, 64, 65, 67, 84, 164].

Частіше ВТЕ виникає у післяпологовому періоді. За даними світової літератури тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) діагностується у 3–7 випадках на 10 тис. пологів, що в 15–35 раз перевищує кількість невагітних жінок з ТЕЛА [98, 146, 161]. Під час операції кесарева розтину частота ВТЕ складає 18 випадків на 1000 оперативних розроджень (RCOG Green-top Guidelines, 2015) [183].

АЗП займає значну частину в структурі перинатальних втрат, за даними країн з високим і середнім рівнем життя – 77,9 %, в країнах з низьким рівнем життя – 92-94 %, і не має тенденції до зниження [14, 31, 50, 54, 58, 71, 73, 102, 124,147].

Коефіцієнт мертвонародження варіює в залежності від країни: 2 на 1000 пологів у Фінляндії; 2,2 – Данія; 42 – в Нігерії. Збереження здоров'я кожної дитини є не тільки медичною проблемою, а й пріоритетним завданням соціальної сфери кожної держави та є вагомим фактором національної безпеки країни [1, 13, 16, 21, 22, 32, 73, 102, 125, 131, 172, 173, 176].

У разі АЗП збільшується частота виникнення післяпологових ускладнень, що значно знижує в подальшому репродуктивний потенціал

даного контингенту жінок. Основними ускладненнями післяпологового періоді визначені: інфекційні – післяпологова лихоманка, лактостаз, запалення післяопераційного рубця; тромботичні – тромбоз вен нижніх кінцівок та вен малого тазу, ТЕЛА; психологічні – післяпологова депресія, післяпологовий психоз, тощо [82, 91, 105, 189, 216]. У жінок з екстрагенітальною патологією та гестаційними ускладненнями вагітності збільшується в рази відсоток прееклампсії, цукрового діабету [11, 15, 48, 51, 64, 137, 151, 167, 169, 175].

В останні роки в Україні сформувалась тенденція до негативного природнього приросту населення (з 0,25 до 1,02%, починаючи з 1994 р. і до теперішнього часу), що обумовлює необхідність збереження кожного життя, в тому числі шляхом зниження репродуктивних втрат [5, 12, 14, 17, 31, 81, 103].

Отже, важливою задачею при АЗП є оптимізація системи організації медичної допомоги вагітним, роділлям та породіллям шляхом розробки ефективних методів діагностики претромботичного стану та застосування ефективних заходів щодо корекції порушень в системі гемостазу, які можуть стати резервом зниження частоти виникнення ВТЕ та АЗП.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії є фрагментом наукової роботи кафедри акушерства і гінекології №3 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця «Алгоритм ведення вагітних та породіль групи перинатального ризику» № державної реєстрації 0115U005795.

Мета дослідження: зниження частоти акушерських ускладнень у жінок з антенатальною загибеллю плода шляхом вдосконалення підходів до прелімінарного періоду, пологів та післяпологового періоду.

Завдання дослідження:

1. На основі клініко-статистичного ретроспективного аналізу, вивчити частоту та предиктори ризику АЗП.

2. Вивчити прогностичну і діагностичну значимість у виникненні ВТЕ показників прокоагулянтної, антитромбінової і фібринолітичної ланок

системи гемостазу у жінок з АЗП. Встановити критерії оптимального методу ранньої тромбопрофілактики.

3. Визначити особливості імунної системи у жінок з АЗП.

4. Вивчити причинно-наслідкові аспекти інфекційного навантаження у вагітних з АЗП.

5. Визначити ультразвукові критерії тривалості АЗП та уточнити патогенетичну роль порушень кровоплину в судинах малого тазу в генезі ВТЕ.

6. Провести аналіз впливу психоемоційних порушень на частоту і структуру акушерських ускладнень у жінок з АЗП.

7. Розробити та оцінити ефективність запропонованого комплексу лікувально-профілактичних заходів ВТЕ у жінок з АЗП.

Об'єкт дослідження: вагітність, пологи та післяпологовий період у жінок з антенатальною загибеллю плода.

Предмет дослідження: прогнозування та профілактика порушень в системі гемостазу у жінок з антенатальною загибеллю плода.

Методи дослідження: клінічні, лабораторні, інструментальні, психодіагностичні, морфологічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів.

Визначено основні предиктори ризику ВТЕ у вагітних з АЗП, що обумовлює формування груп диспансерного спостереження в умовах жіночих консультацій.

Встановлено нові ланки патогенезу ВТЕ у жінок з АЗП з врахуванням показників прокоагулянтної, антитромбінової і фібринолітичної ланок системи гемостазу перед пологами та в післяпологовому періоді.

Обґрунтовано прогностичну і діагностичну роль визначення показників тромбоеластограми у вагітних з АЗП, які є ранніми маркерами дисбалансу в системі гемостазу та їх провідну роль в генезі тромботичних ускладнень в післяпологовому періоді у жінок з АЗП.

Встановлено причинно-наслідкові аспекти інфекційного навантаження та їх місце і роль в генезі АЗП та розвитку ВТЕ.

Уточнено основні чинники ризику виникнення імуносупресії організму вагітної з АЗП з урахуванням показників клітинної та гуморальної ланок імунітету, що призводить до активації каскаду гіперкоагуляції та виступає предиктором післяпологових септичних ускладнень.

З використанням УЗД та дуплексного сканування судин малого тазу відпрацьовано методологічні підходи до визначення терміну давності АЗП та виявлення функціональних змін судинної стінки при венозному стазі, що виникають під час вагітності та можуть виступати плацдармом для тромбоутворення.

На основі проведених науково-практичних досліджень психоемоційного статусу вперше об'єднані в цілісну систему показники визначення типу гестаційної домінанти, особистісної, ситуативної тривожності та вірогідності виникнення післяпологової депресії.

Доведено та науково обґрунтовано необхідність впровадження комплексу діагностичних та лікувально-профілактичних заходів ведення жінок з АЗП протягом вагітності, пологів та післяпологового періоду.

Практичне значення отриманих результатів

Визначено основні предиктори ризику ВТЕ у вагітних з АЗП, що обумовлює формування груп диспансерного спостереження в умовах жіночих консультацій.

Розроблено та впроваджено в практику комплекс діагностичних заходів, що включав виявлення змін в системі гемостазу для експрес-оцінки стану згортальної системи крові за допомогою тромбоеластограми у вагітних з АЗП.

Визначено оптимальний метод в якості маркера тривалості виникнення АЗП співвідношення розмірів голівки плода під час проведення фетометрії.

Удосконалено алгоритм підготовки шийки матки та ведення пологів у жінок з антенатальною загибеллю плода.

Впровадження результатів дослідження.

Результати дослідження впроваджені в клінічну практику акушерського відділення КНП «Київський міський пологовий будинок №3». Теоретичні

положення та практичні рекомендації використовуються у навчальному процесі кафедр акушерства і гінекології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця при читанні лекцій та проведенні практичних занять для студентів, лікарів-інтернів, клінічних ординаторів.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом разом з науковим керівником обрано напрямок та тему дисертаційної роботи. Автором особисто проведено аналітичний огляд сучасної наукової літератури з проблеми ВТЕ та АЗП. Проміжні та остаточні результати роботи на всіх етапах перевірено науковим керівником – д.м.н., проф. В.О. Бенюком.

Дисертантом проведено клініко – статистичний аналіз перебігу пологів та післяпологового періоду при АЗП, сформовані групи пацієнток, проведено клінічні та лабораторні обстеження. Автором патогенетично обґрунтовано та розроблено комплекс лікувально-профілактичних заходів щодо виникнення венозного тромбоемболізму у жінок з АЗП.

Дисертантом вивчено ефективність даного методу, проаналізовано отримані результати дослідження та проведено їх статистичну обробку. Дисертантом забезпечено впровадження розробок наукового дослідження в клінічну практику, підготовлено виступи на конгресах та конференціях, опубліковано наукові статті, тези, самостійно оформлена дисертаційна робота. Здобувачем обґрунтовано основні положення, сформульовано висновки й практичні рекомендації, підготовлено матеріали до публікації.

Дисертаційна робота виконана на клінічній базі кафедри акушерства і гінекології №3 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційної роботи обговорено на міжнародній науково-практичній конференції «Нові тенденції та невирішені питання профілактичної та клінічної медицини» (Люблін, 2020); VI міжнародній науково-практичній конференції «About the problems of science and practice, tasks and ways to solve them.» (Мілан, 2020); II конгресі з міжнародною участю «Психосоматична медицина XXI століття: реалії та перспективи.» (Київ, 2020); всеукраїнській міждисциплінарній науково-

практичній конференції з міжнародною участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя від заснування УМСА)» (Полтава, 2021); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Безпека пацієнтів в Україні: на шляху до національного плану дій до Всесвітнього дня безпеки пацієнтів 2021 року». (Київ, 2021); 30 міжнародній медичній виставці «Public Health 2021» Сучасні досягнення науки в медичній практиці, секція акушерства і гінекології, (Київ, 2021); міжнародній науково-практичній конференції «Вітчизняна та світова медицина в умовах сучасності» (Дніпро, 2021); науково-практична конференція з міжнародною участю «Безпека пацієнтів в Україні: ліки без шкоди», (Київ, 2022); Науково-практичній конференції з міжнародною участю до 100-річчя кафедри гігієни, безпеки праці та професійного здоров'я НМУ імені О.О. Богомольця та всесвітнього дня безпеки пацієнтів 2023 року «Актуальні проблеми безпеки і гігієни лікарень, персоналу і пацієнтів», (Київ, 2023).

Публікації. За результатами дисертаційної роботи опубліковано 15 наукових праць, з них: 2 статті у виданнях, що індексуються міжнародною базою Scopus, 6 статей у виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, 7 тез у матеріалах міжнародних та вітчизняних науково-практичних конференцій.

Структура і обсяг роботи. Основний текст дисертації викладено на 232 сторінках машинопису, що складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних літературних джерел, практичних рекомендацій та додатків. Роботу ілюстровано 61 таблицею, 19 рисунками. Список літератури містить 227 літературних джерел, які займають 24 сторінки. Розділ «Додатки» включає 7 додатків і займає 9 сторінок.

РОЗДІЛ 1.

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ АНТЕНАТАЛЬНОЇ ЗАГИБЕЛІ ПЛОДА ТА ЗМІН В СИСТЕМІ ГЕМОСТАЗУ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).

1.1. Етіологія та патогенез антенатальної загибелі плода.

Антенатальна загибель плода (АЗП) – це смерть плода під час вагітності з 22 тижнів гестації до початку пологової діяльності [14, 31, 172, 202]. Антенатальний період – це період внутрішньоутробного розвитку, який розділено на дві стадії: ембріональний та фетальний. Виникнення даного ускладнення вагітності несе за собою негативні наслідки та може підірвати стабільність сім'ї як соціального інституту та вплинути на здоров'я та гармонію людських потреб в суспільстві [1, 13, 16, 21, 32, 73, 124]. З одного боку, змінюються демографічні показники держави, що має негативні економічні наслідки в цілому, а з іншого – це впливає на стан психічного та фізичного здоров'я жінки [50,54].

У 1998 році Світовим Банком зазначено [17, 81, 103, 140], що материнська та перинатальна смертність залежить від того, чи мають жінки доступ до ресурсів інформації та навчання, що необхідні для забезпечення адекватного догляду за собою, повна обізнаність стану свого здоров'я та дитини. Крім того, соціально-економічний статус жінки відіграє важливу роль в прогресуванні та наслідках вагітності [145, 148, 205].

Частота АЗП в розвинутих країнах складає 5,8 – 6,2 ‰, в США – 1 ‰ від загальної кількості пологів [147, 195]. Найнижчі показники – 2 випадки мертвонародження на 1000 всіх випадків народження – у Фінляндії і Сингапурі, 2,2 випадки на 1000 пологів - в Данії і Норвегії, найвищі показники - 46 – в Пакистані, 42 – в Нігерії, 36 – в Бангладеш і 34 – в Джибуті та Сенегалі [40, 71, 102, 173, 176, 177, 208].

За даними літератури, частота виникнення АЗП у афроамериканців в 1,5 разів вища, в порівнянні з європейцями [131, 174]. Аналізуючи вік батьків, у

жінок старше 35 років та чоловіків > 40 років ризик виникнення АЗП в 2,5 разів є вищим, ніж у батьків молодого віку [89, 221].

Згідно класифікації, АЗП виникає від «залежних» та «незалежних» факторів. До незалежних факторів відносять генетичний код плода [49, 63, 125]. За даними Центру медичної статистики МОЗ України, вроджені вади розвитку плода серед мертвонароджених складають $26,83 \pm 0,08\%$ [13, 16, 22]. Так, у 2020 році в Україні, кількість мертвонароджених з наявними хромосомними порушеннями складає 54 плодів, з них діти з множинними вадами розвитку - 19, аненцефалія – 8, синдром Едварса -2 випадки та інші [49, 57, 63, 68]. Незважаючи на сучасний та багатогранний розвиток перинатальної діагностики, все ж таки є актуальним питанням вчасної діагностики хромосомної патології [63, 174, 195, 208]. Аналізуючи дані частоти АЗП, основна кількість епізодів АЗП припадає на дітей масою 500 – 999 грамів. Разом з тим, у 29,6% антенатально померлих дітей маса тіла при народженні становила більше 3000 грамів [168, 177, 202, 203].

Залежні фактори розділяють на медичні (соматична патологія жінки, акушерська патологія, якість надання медичної допомоги) та немедичні (соціально-побутові, психологічні, економічні) [89, 125, 131]. За даними світової літератури, частішою причиною виникнення АЗП є інфекційні захворювання матері під час вагітності, особливо в часи пандемії COVID 19, загострення хронічних процесів під дією провокуючих факторів [2, 3, 6, 20, 61, 85, 87, 149, 178].

Сталими та високими є показники артифіційних абортів. Так, у 2018 році проведено 81 448 абортів, що складає 20,48 % на 100 вагітностей, у 2020 році – 61084 (26,33%), з них 1246 в терміні 12 - 22 тижні, що ускладнює ситуацію демографічного становища країни [42, 104, 123].

Частота переривання з приводу вагітності, що не розвивається – 14007 випадків від загальної кількості переривань, що складає 22,93% [5, 12, 41, 124, 147]. Втрата вагітності внаслідок завмирання становить до 30% серед усіх бажаних вагітностей і не має тенденції до зниження. Більше ніж 30 %

захворювань новонароджених має місце у разі передчасних пологів, з кожним роком зростає кількість дітей, що народились із надзвичайно малою масою тіла при народженні – менше 1000 грамів [9, 72, 88, 110, 129].

За даними світової літератури встановлено, що після двох попередніх втрат вагітності, ризик втрати наступної вагітності складає 38,0%, а після трьох втрат – 40 – 45% [72, 123]. Даний факт вчені пояснюють тим, що виникає зрив адаптації, формується феномен «незавершеної гестаційної домінанта», а комплексний вплив усіх несприятливих факторів проявляється системною відповіддю організму (дисгормональні порушення, запальні захворювання пологових шляхів, психоемоційні розлади) [55, 56, 163].

В світовій літературі особливу увагу приділяють причинам перинатальної смертності, що стало основою у розробці основної класифікації АЗП, але відсутні чітку градацію щодо використання єдиної класифікації АЗП. Поряд з терміном «незрозуміла» АЗП використовують також такі терміни як: «раптова», «несподівана», «загадкова». Раптову АЗП можна пояснити тільки на підставі наявності патологоанатомічного заключення [132, 140, 145].

Умовно АЗП можна розділити на дві категорії: АЗП неясної етіології, «незрозуміла» і «прогнозована» АЗП, яка пов'язана із підтвердженими предикторами виникнення АЗП (затримка росту плода (ЗРП), парвовірусна інфекція В19, тощо) [2, 7, 11, 48, 51, 119, 137, 171, 190]. Показники «нез'ясованої» АЗП надзвичайно високі: за клінічними даними до 42%, а за результатами проведення аутопсії – 17 - 50% випадків. При чому, 2/3 епізодів клінічно неясної причини виникнення АЗП, знаходять пояснення при патанатомічному розтині та гістологічному вивченні структури тканин [53, 116, 135].

При вивченні причин виникнення АЗП, визначено провідну роль інфекційно-запальних захворювань вагітної, екстрагенітальної патології (вади серця, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, анемія, тощо) [64, 67, 95, 151, 162, 167].

Варто зазначити, що одним з можливих факторів ризику АЗП безпосередньо можуть бути ускладнення вагітності: прееклампсія, патологія розташування та форми плаценти (передлежання, передчасне відшарування, додаткові дольки) та пуповини (справжній вузол, відсутність однієї судини, довга та коротка пуповина), багатоплідна вагітність, маловоддя, імунологічна несумісність крові матері та плода [9, 134, 168, 200].

Одним із важливих етіологічних факторів розвитку АЗП є аномалії пуповини. При даній патології смерть плода настає внаслідок гострого порушення кровоплину від плаценти до плода за рахунок стиснення, вузлів, оклюзій судин, що супроводжується обмеженням току крові. Гістологічним підтвердженням даних ускладнень є тромби в плаценті та артеріях пуповини [129, 134, 203, 214].

До недавнього часу в критерії INCODE не було включено тромбоз пуповинної вени, але численні дослідження підтверджують, що патогномонічно дана патологія виступає як окрема нозологічна одиниця, а не як наслідок гострого порушення кровопостачання [78, 220, 224, 227].

Статистичні дані вказують, АЗП, що пов'язана з аномаліями пуповини складає 2,5% – 30%. Розроблена система INCODE, що представляє собою ієрархічний розподіл потенційних причин виникнення АЗП, розподіляє на вірогідні, можливі та існуючі причини АЗП [200, 214]. До вірогідних причин відносяться ті фактори, що, скоріш за все, призведуть до АЗП. Можливі причини – це ті причини, при яких є висока вірогідність патогенетичного впливу даного захворювання на смерть плода. Існуючий фактор – патологічні стани чи екстрагенітальна патологія, що знаходяться в стадії ремісії або підтримуються медикаментозною корекцією і рахуються як непричасними до виникнення АЗП [15, 67, 95, 169, 175].

До медичних факторів ризику АЗП, а особливо, виникнення ускладнень в післяпологовому періоді слід віднести надмірну масу тіла. Даний фактор є полігранним, так як причиною порушення обміну речовин виступають соціально-економічні чинники, особливо стиль життя пацієнтки до вагітності

[15, 48, 193, 218]. За даними проведеного опитування, за період карантину COVID-19 відсоток людей з надмірною масою тіла та ожирінням збільшився у зв'язку з обмеженням пересування [33, 39, 178]. Механізмом розвитку ускладнень у даній категорії пацієток є порушення балансу естрогени/андрогени, недостатній синтез естрогенів, що з 7 – 8 тижня вагітності виробляється синцитіотрофобластом плаценти за рахунок синтезу дегідроепіандростерону-сульфату. Він посилює кровоплин в судинах матки за рахунок активації синтезу простагландинів [39, 149, 191].

Дослідження, присвячені тератогенному ефекту TORCH-інфекції, показали, що при маніфестації інфекції частота АЗП досягає 24,6%. Особливо це стосується агентів вірусної природи [46, 79, 122]. До прикладу, частота АЗП при парвовірусній інфекції становить від 8 - 27% [2, 3]. Ускладнення вагітності на тлі вірусних інфекцій розвиваються в результаті порушення природньої імунологічної толерантності організму до мікроорганізму [61, 79, 126]. Наслідком цього є патологічна активація цитотоксичного імунітету. Дана активація і так звана «Th-1 / Th-2 парадигма вагітності» складають одну з концепцій, що пояснює зміни в балансі сталості регуляторних механізмів імунної системи [75, 112, 206]. Провідним фактором виникнення АЗП при даній концепції відводиться цитокінам. Відомо, що Th-1 цитокіни викликають розвиток ендотеліопатії та активації системи комплементу, а дефіцит Th-2 цитокінів призводить до високого ризику приєднання інфекційного чинника та розвитку імунологічного дисбалансу [112, 206, 215].

Численні дослідження підтверджують, під час АЗП розвивається пригнічення імунної ланки системи гемостазу за рахунок пригнічення стероїдних та імуносупресивних субстанцій [215]. У відповідь на порушення захисту трансплацентарного бар'єру, в кров'яне русло виділяються прозапальні цитокіни (IL-1 α), Т-супресори (CD8⁺), натуральні кілери з пригніченням виділення В-лімфоцитів (CD22⁺), що активують каскад гіперкоагуляції [75, 112].

До неінфекційних причин виникнення АЗП належать ускладнення вагітності на фоні екстрагенітальної патології. Ускладнення вагітності та пологів, такі як гіпертензивні розлади, передчасне відшарування плаценти, ЗРП та АЗП, є не тільки причиною, але і наслідком тромботичних ускладнень [64, 119, 137, 151, 167, 169]. При виникненні ішемії плаценти виділяється так званий «ендотеліальний токсин» внаслідок чого розвивається ангіопатія, яка підвищує ризик тромбоутворення [4, 10, 142, 182].

Важливо відзначити, що довготривала затримка мертвого плода в порожнині матки, полігідрамніон, багатоплідна вагітність та анемія підвищують ризик виникнення тромбозів [220, 227]. Встановлено, ризик виникнення підгострої форми ДВЗ-синдрому протягом 2 тижнів після пологів в 1,5 рази частіше розвивається при АЗП, порівнюючи з вагітністю живою дитиною [27, 29, 86].

В літературі містяться дані про активацію системи комплемента з достовірним підвищенням вмісту фракції С5 в плазмі крові у вагітних з АЗП [66, 157]. Автори провели експеримент та встановили аритмогенний ефект гіпербілірубінемії на ембріональні стовбурові клітини – джерело кардіоміоцитів з порушенням їх скорочувальної здатності у порівнянні зі зрілими клітинами [20, 87, 117].

Фактором ризику виникнення АЗП є низький рівень протеїну Z. Це вітамін-К-залежний білок, якому властиві прокоагулянтна та антикоагулянтна властивості [59, 107, 154]. Основними властивостями його є регулювання процесів коагуляції та фібринолізу, інгібування фактору X, взаємодія з протеїнами антикоагулянтної ланки згортальної системи крові (протеїн С та S) [92, 115].

Залишається дискусійним питання виникнення АЗП при вроджених тромбофіліях та антифосфоліпідному синдромі (АФС) [18, 26, 74, 114]. Одні автори вказують на значний взаємозв'язок між виникненням АЗП та тромбофіліями, особливо мутацією гену протромбіну (G20210A), дефіцитом протеїну S, протеїну C, антитромбіну III, мутацією гену GPIIIa та

гіпергомоцистеїнемією з наявністю антикардіоліпінових антитіл [77, 80, 144, 187]. Розвиток тромбозу при тромбофіліях розвивається за рахунок порушення балансу окислювально-відновлювальних реакцій з розвитком ендотеліопатії, мікротромбозів та інфарктів плаценти, з подальшим порушенням матково-плацентарного кровообігу [207, 211, 222].

В кінці ХХ століття О. Egeberg вперше описав дану патологію як схильність до тромбоутворення в молодому віці, що пов'язано зі змінами в системі згортання крові, особливо мутація гену FV Leiden, мутація протромбіну (G20210A), поліморфізм генів, що контролюють систему фібринолізу: PAI-1 (G6754), поліморфізм тканинного активатора плазміногену (t-PA I/D), фібриногену (G455A), фактору XII та антифосфоліпідний синдром [223, 207, 211].

Класифікуючи тромбофілії в залежності від ризику тромбозу під час вагітності, розрізняють тромбофілії високого та низького ризику. До тромбофілій високого ризику належать: дефіцит антитромбіну III, гомозиготи фактору V Лейдена, мутація гена протромбіну та складні гетерозиготи FVL і RGM [114, 211, 222]. Тромбофілії низького ризику включають гетерозиготу фактора V Лейдена, гетерозиготу RGM, дефіцит протеїну C та дефіцит протеїну S [77, 207, 225].

Згідно статистичних даних ВООЗ, захворюваність на тромбоз глибоких вен становить 70 випадків на 100000 пологів, і мутація фактору V Лейдена присутня у 8% випадках відповідно [74, 144, 187]. Опираючись на дані, можна прийти висновку, що тромботичний ризик для жінок під час вагітності та в післяпологовому періоді складає 1 випадок на 400 – 500 пологів.

На думку Sultan et al (2021), спадкові тромбофілії є факторами ризику виникнення претромботичного акушерського стану вагітних, особливо в III триместрі вагітності та ще 6 тижнів післяпологового періоду [201]. Найпоширенішою формою спадкової тромбофілії є дефект фактору V Лейдена, гетерозиготна мутація (1-15%), також відома як стійкість до активованого білка C [211]. Від 20 до 50% жінок, у яких розвивається венозний

тромбоз під час вагітності або після пологів мають ідентифікований основний генетичний розлад [222, 224]. Оскільки загальний абсолютний тромботичний ризик низький, під час вагітності не рекомендують проводити рутинний скринінг на тромбофілію [80, 114].

Разом з тим, Американський коледж акушерів гінекологів (ACOG) рекомендує проводити обстеження на спадкову тромбофілію у разі наявності в спадковому анамнезі або в анамнезі життя епізоду ВТЕ або втрати вагітності (>2 викиднів або мертвонародження) [155].

На особливу увагу заслуговує набута форма тромбофілії - антифосфоліпідний синдром (АФС), при якому значно збільшується ризик розвитку тромботичних ускладнень при недостатності антитромбінової системи та виникненні супутнього провокуючого фактору, що призводить до дисбалансу в системі гемостазу [28, 69, 100, 225]. Антифосфоліпідні антитіла зв'язуються з тромбіном, блокуючи взаємодію з АТ III, протеїном С та S, інгібуючи їх антикоагуляційну функцію, а також шляхом впливу на тромбоцити, підвищуючи потенціал тромбоксану А₂, глікопротеїну 2b-3a. При впливі на ендотеліальну стінку – провокують утворення молекул адгезії [141, 213].

Згідно з даними літератури, за наявності АФА в ділянці матково-плацентарного кровообігу розвивається ендотеліальна дисфункція, мікротромбоз та вазоспазм, що призводить до розвитку місцевої ішемізації плацентарного комплексу. В подальшому відбувається дисбаланс прозапальних і протизапальних цитокінів, які активують колагеназу у процесі ремоделювання екстрацелюлярного матриксу шийки матки, що в майбутньому призводить до структурних змін шийки матки, передчасних пологів і АЗП [52, 70, 141, 185, 213].

Отже, огляд літературних джерел свідчить про мультифакторність виникнення АЗП серед яких основними предикторами є: екстрагенітальна патологія, інфекційно-запальні захворювання бактеріальної та вірусної етіології, вроджені та набуті форми тромбофілії. Патогенетично одним із

основних ускладнень при АЗП залишаються порушення в системі гемостазу, що зазвичай не діагностуються в післяпологовому періоді та не дають можливості спрогнозувати виникнення ускладнень під час наступної вагітності.

1.2. Особливості системи гемостазу під час вагітності

Система гемостазу являє собою комплекс порогово – залежних, високо регульованих фізичних, біохімічних та клітинних взаємодій [25, 43, 47, 90, 94]. Даний комплекс включає в себе прокоагулянтні фактори, антикоагулянтні протеїни, інгібітори та активатори згортання, фібринолізу, інтерлейкіни, тромбоцитарні, лейкоцитарні, рецепторно-молекулярні, та гуморальні реакції, антитромботичну та прокоагулянтну активність ендотелію, гемодинамічні та судинні зміни [24, 136, 181, 217]. Вираженість порушень в цій багатокомпонентній системі визначена різноманітними тромбофілічними або геморагічними станами в організмі жінки [59, 107, 154, 217].

Поширеність виникнення тромбозів і тромбоемболій становить 3 – 12 випадків на 1000 вагітних, а ТЕЛА є найчастішою причиною материнської смертності [30, 98, 146, 161]. ВТЕ зустрічається від 3 до 5 випадків на 1000 пологів, половина з яких – вагітні жінки до 40 років [83, 98, 146]. Так, у Великобританії ТЕЛА є прямою причиною материнської смертності в 36% випадків [183]. Частота тромбозів під час вагітності, за даними літератури, коливається від 0,018% до 0,8%, у середньому становить 0,42%, в післяпологовому періоді — 3,5–5,0% [65, 84, 164, 180].

Згідно даних центру медичної статистики МОЗ України, кількість хворих на венозні тромбози складає 120–150 на 10 000 населення, а кількість венозних тромбоемболій в пологах та у післяпологовому періоді становить 2,5% [19, 47, 66, 101]. Протягом останніх десятиліть ВТЕ посідає провідне місце в структурі материнської смертності в Україні, в тому числі – з 2012 - 2018 роки ВТЕ на першому місці серед інших причин материнської смертності, з 2003 – 2005 рр. — на другому, з 2007 р. — на третьому та склав

22,4 % від загальної кількості материнської смертності [103, 205]. Венозні ускладнення у вагітних в Україні протягом останніх 10 років мали місце у 27,0–28,5‰ на 1000 пологів, а показник материнської смертності за 2020 рік становив 11,8‰ [17, 27, 81, 103].

Вагітність супроводжується розвитком складних комплексів фізіологічних змін, зокрема в системі гемостазу, які створюють умови для функціонування системи мати – плацента – плід, що обумовлені різними чинниками та вважаються пристосувальною реакцією організму вагітної на компенсацію затрат під час розвитку плода та можливою крововтратою під час пологів [19, 66, 90, 115, 130, 138].

В організмі жінки відбуваються зміни в системі згортання крові з тенденцією до гіперкоагуляції. Зокрема виникає так звана «Тріада Вірхова»: гіперкоагуляція, що виникає внаслідок підвищення рівня факторів згортання крові та пригнічення антикоагулянтних механізмів, венозний стаз (гуморальні та механічні причини), ураження судинної стінки [150, 157, 160, 198].

Варто зазначити, що зміни в системі гемостазу потрібно розцінювати як претромботичний стан, так як протягом вагітності ризик виникнення венозних тромбозів збільшується в 5–6 разів порівняно з загальною популяцією жінок репродуктивного віку [130, 138, 158, 160].

Основними змінами в системі гемостазу під час вагітності є: збільшення тромбоцитарної активності, посилення прокоагулянтних властивостей ендотелію, збільшення вмісту факторів згортання крові, зниження антикоагулянтної активності [43, 92, 130, 136, 181]. При виникненні дисбалансу в системі гемостазу приєднуються стани, що провокують механізми реалізації тромбофілії, яка клінічно проявляється тромбозами або кровотечами [27, 83, 192]. Спостерігається розвиток системної ендотеліальної дисфункції, активація прозапальної відповіді і, як наслідок, виникнення ДВЗ-синдрому [29, 83, 86].

Згідно даних літератури, при збільшенні терміну гестації, збільшується концентрація фібриногену, починаючи з I триместру, що проявляється

сповільненням еуглобулінового та ХІІа-залежного лізису згортків, підвищенням рівня Д-димеру та розчинного фібриноген-мономерного комплексу (РФМК) [219, 226].

Вагомий внесок у розвиток тромботичних ускладнень під час вагітності та в післяпологовому періоді внесла пандемія ХХІ століття – коронавірусна інфекція [149]. Частота виникнення тромботичних ускладнень у даного контингенту пацієнток при COVID-19 є в 3 рази вищою, ніж при відсутності даного інфекційного захворювання [178, 191]. При коронавірусній хворобі відмічається посилення прокоагулянтної ланки системи гемостазу, збільшується рівень фібриногену, продуктів розпаду фібрину, Д-димеру та проявляється утворенням тромбів на тлі ендотеліальної дисфункції [33, 39, 149, 178].

Аналіз особливостей кровопостачання та кровоплину в органах малого тазу встановив, що протягом вагітності швидкість кровоплину у венах нижніх кінцівок зменшується в два рази, що обумовлено механічним стисненням вагітною маткою, зниженням тонуусу венозної стінки внаслідок змін гормонального статусу та гіподинамії [23, 45]. У результаті цих змін відбувається порушення живлення ендотелію судин, що сприяє регресії антитромботичної активності. Відбувається дезорієнтовний синтез речовин, що мають антиагрегаційну (простациклін, оксид азоту, ендотелін), антикоагулянтну (АТ-ІІІ, тромбомодулін, протеїн С) та фібринолітичну активністю (тканинний активатор плазміногену), а також здатність ендотелію видаляти з кровоплину активовані продукти згортання крові, фібрин-мономерні комплекси [60, 76, 96, 133].

Поєднання гемодинамічних змін стану прокоагулянтної і фібринолітичної ланок системи гемостазу визначає розвиток тромбозу глибоких і поверхневих вен нижніх кінцівок, ілеофemorальних та тазових вен [96, 133, 204]. Частота виникнення тромбозу яєчникових вен в післяпологовому періоді складає 0,2 – 0,5%, предиктором розвитку якого є інфекція [65, 84].

Однією з причин розвитку тромботичних ускладнень в післяпологовому періоді є варикозне розширення вен нижніх кінцівок та малого тазу, що обумовлено змінами в ендотеліальній стінці, сповільненням кровоплину та фізіологічною гіперкоагуляцією [23, 45, 60, 76, 199]. Частота варикозного розширення вен у вагітних в популяції складає 7–70%, зокрема, у 55,5 – 68,3% вагітних розвиток варикозної хвороби пов'язаний зі спадковою схильністю [96, 204].

За даними Коваль С. Д. (2018), встановлено, що у 82% вагітних з хронічною венною недостатністю (ХВН) виявлено тромбофілію, що обумовлена дефіцитом протеїну S [23]. Тригером фізіологічної гіперкоагуляції у вагітних є підвищення секреції інгібіторів активатора плазміногену (РАІ-1, РАІ-2), зниження концентрації природніх антикоагулянтів, за виключенням протеїну С [23, 75, 76].

Система гемостазу представляє собою ланцюг складних каскадно-комплексних ферментативних реакцій, що проходять із залученням великої кількості клітинних та гуморальних агентів з певними механізмами нейроендокринної регуляції [24, 37, 139]. Основними складовими системи гемостазу є: коагулянтна (плазмові фактори) та антикоагулянтна (фізіологічні антикоагулянти) ланки, активатори та інгібітори фібринолізу, клітинні фактори формених елементів крові (тромбоцитів, лейкоцитів, еритроцитів), фактори згортання і фібринолізу судинної стінки та тканин що їх оточують. Взаємодія цих компонентів дозволяє підтримувати сталий баланс між гіпокоагуляцією та гіперкоагуляцією [136, 165, 181, 201].

Ендотелій є захисним бар'єром, що запобігає надходженню в кров'яне русло тромбопластину та активатором фактору Хагемана (XII фактор); є одним із джерел продукції природніх антикоагулянтів (АТ III, активатор плазміногену) та активатором агрегації тромбоцитів – АДФ та фактор Вільлебранда. При пошкодженні судинної стінки відбувається вазоконстрикція та утворюється потужна прокоагулянтна поверхня, що сприяє адгезії

форменних елементів крові для утворення первинного згортка [47, 92, 109, 120, 170].

Тромбоцити - без'ядерні двояковипуклі клітинні фрагменти діаметром 2 – 4 мкм, які утворюються в червоному кістковому мозку з мегакаріоцитів та відповідають за ключові етапи процесу гемокоагуляції [24, 139]. Масштабні дослідження показали, що кількість тромбоцитів під час вагітності зменшується, особливо у III триместрі - гестаційна тромбоцитопенія. Таким чином, за нижню межу норми кількості тромбоцитів на пізніх термінах вагітності рекомендується вважати $140 \times 10^9/\text{л}$. Кількість тромбоцитів зменшується внаслідок фізіологічного збільшення об'єму циркулюючої крові, а середній об'єм тромбоцитів стає необ'єктивним показником їхнього розміру [139, 165, 198].

Кількість лейкоцитів протягом вагітності збільшується до діапазону $6-16 \times 10^9/\text{л}$. Лейкоцитоз зазвичай проявляється за рахунок нейтрофілів, зокрема за рахунок незрілих форм. В літературі є дані про посилення процесів окислення в нейтрофілах під час вагітності. Кількість лімфоцитів знижено в I триместрі вагітності, зі збільшенням терміну гестації їх рівень зростає. Дослідження субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів у периферичній крові та проліферативної здатності цих клітин у відповідь на мітогени встановили зростання частки хелперів і супресорів та зменшення клітин-кілерів під час вагітності [19, 115, 138, 181, 217]. Лейкоцити прискорюють процес клітинної агрегації, активують коагуляційний гемостаз за рахунок наявності в них тромбопластинового, антигепаринового і фібринстабілізуючого факторів [160, 198].

У вагітних кількість еритроцитів зростає завдяки стимулюючому впливу еритропоетину, що синтезується в нирках під дією прогестерону. Однак, посилений гемопоез та абсолютне збільшення еритроцитів у крові підвищує загальну кисневу ємність крові, що компенсує організм вагітної шляхом прискореного транспортування його по кровоносній системі [37]. Еритроцити впливають на процес активації судинно-тромбоцитарного гемостазу двома

шляхами: вивільненням АДФ, підвищенням адгезивних та агрегаційних властивостей тромбоцитів при зміні розміру та деформації еритроцитів. Активізуючий вплив еритроцитів на внутрішній шлях тромбоутворення зберігається і при зниженій активації фактору Хагемана [106, 128].

Коагуляційний механізм гемостазу включає 13 факторів згортання. Основна частина з яких - протеїни, що в невеликій кількості циркулюють в плазмі крові в якості неактивних проензимів. При пошкодженні судин, фактори починають активувати один одного в певному порядку [25, 181].

Активація коагуляційного механізму системи гемостазу починається з формування тканинної протромбінази і проходить двома шляхами: «зовнішнім» та «внутрішнім» [217]. Їх різниця базується на джерелі фосфоліпідів, які є матрицею для фіксації факторів зсідання та їх каталізаторами. «Зовнішній» шлях ініціюється тканинним фактором – TF (тромбопластин), що вивільняється з пошкодженої стінки судини, з субендотеліального простору та оточуючих тканин. Тромбопластин активує фактор VII, утворюючи комплекс FVIIa-TF, та запускає подальший каскад, що веде до активації факторів IX та X. Початковою реакцією утворення кров'яної протромбінази є активація XII фактору згортання, яка відбувається при контакті крові з фосфоліпідами зовнішньої мембрани активованих тромбоцитів. Фактор XIIa в свою чергу активує фактор XI, під впливом якого разом з іонами Ca^{2+} активується фактор IX. В свою чергу він активує фактор X і утворюється комплекс: фактор X + фактор V + фактор IV (іони кальцію), який закінчує утворення кров'яної протромбінази. FXa разом із фактором V утворюють протеолітичний комплекс, який бере участь у реакції перетворення протромбіну в тромбін та утворення фібринового згортку. Заключним етапом є утворення нерозчинного фібрину. Під впливом тромбіну утворюються фібрин-мономерні комплекси, які потім під дією кальцію зазнають полімеризації з утворенням нерозчинного фібрин-полімеру [43, 136, 181, 217, 219].

«Внутрішній» шлях згортання активується компонентами внутрішньосудинного простору. Під дією колагену активується фактор XII (FXII) та утворюються білкові комплекси калікреїн і високомолекулярний кініноген. Фібриназа ущільнює фібринову сітку, в якій затримуються форменні елементи крові, що утворюють тромб. Через деякий час відбувається ретракція згортку з подальшим щільним прикріпленням його до судинної стінки [136, 181, 217, 219, 226,].

Антикоагулянтна система забезпечує обмеження площі утворення тромбів та перешкоджає їх розповсюдженню поза вогнищем ураження. До даної системи належать інгібітори згортання крові такі як: АТ-III, протеїни С і S, α 2-макроглобулін. АТ-III — найважливіший антикоагулянт — інгібітор серинових протеїназ, насамперед тромбіну, що утворює стабільні комплекси з факторами XII, XI, X, IX, II. Підвищена активність даного компоненту спостерігається в присутності негативно заряджених гепариноїдів та гепарину. Гепарин утворює комплекс з АТ-III та підвищує його антикоагулянтні властивості в 1000 разів [25, 43, 136, 181, 217, 219, 226]. Таким чином, гепариново-антитромбіновий комплекс впливає безпосередньо на внутрішній шлях згортання крові, а протеїн С, протеїн S та тромбомодулін розщеплюють неферментативні фактори – V і VIII [108, 109, 127, 128, 143, 152].

На поверхні ендотеліальних клітин, під дією конгломерату тромбін-тромбомодулін активується протеїн С та блокується дія цих факторів. При фізіологічному перебігу вагітності рівень і активність АТ-III не змінюються, але при виникненні системних ускладнень, таких як преєклампсія – його вміст значно знижується [64, 66, 188]. Протеїн S це неферментний вітамін-К-залежний кофактор активованого протеїну С. При його відсутності антикоагулянтні властивості протеїну С знижуються та виникає висока ймовірність виникнення тромботичних ускладнень як під час вагітності, так і в післяпологовому періоді [157, 158, 160, 165, 198].

Фібринолітична ланка системи згортання крові є однією з регуляторів системи гемостазу протягом вагітності, що відіграє вирішальну роль у

підтриманні крові в рідкому стані, цим самим перешкоджає внутрішньосудинному тромбоутворенню [29, 83, 86, 118, 120, 121, 170]. Фібринолітична система складається з активаторів, інгібіторів та плазміну, що утворюється із плазміногену. Активація даного протеїну відбувається по зовнішньому та внутрішньому шляху. Внутрішній шлях забезпечується урокіназою, стрептокіназою, а зовнішній – тканинним активатором плазміногену [47, 66, 90, 108, 109, 127, 192, 194, 195].

Основним компонентом фібринолітичної системи гемостазу є протеолітичний фермент плазмін, що циркулює в крові у вигляді ферменту плазміногену. Стан фібринолітичної активності крові визначається не стільки рівнем плазміногену, а скільки співвідношенням його активаторів та інгібіторів. Тобто в основі фібринолізу лежить явище активації плазміногену, що перебігає на тлі потужного інгібіторного потенціалу крові. Рівень плазміногену максимально підвищується в I триместрі вагітності та тримається на плато до кінця вагітності. Процес фізіологічної активації плазміногену відбувається тільки при наявності фібринового згортку [23, 45, 113, 118, 120, 121].

При розпаді нерозчинного фібрину, під дією плазміну, утворюються D-димери, а фібриногену – фрагменти X, Y, D, E. Фібриноліз обмежується за рахунок наявності його інгібіторів - активатора плазміногену I типу, активованого тромбіном інгібітору фібринолізу, альфа2-антиплазміну, альфа2-макроглобуліну та альфа1-антитрипсину. За даними авторів, фібринолітична активність крові знижується зі збільшенням терміну гестації. Зокрема, лабораторно підтверджені зміни діагностуються в III-му - триместрі вагітності [47, 66, 90, 92, 165, 198, 201].

Вміст тканинного активатора плазміногену (t-PA) в ендотелії судинної стінки є високим, але при цьому послаблюється його вивільнення з судинної стінки. Дія судинних компонентів фібринолізу у вагітних обмежується пристінковими ефектами в судинах. Зменшення синтезу t-PA та збільшення рівня інгібіторів і активатора плазміногену можуть вказувати на зниження

фібринолітичного потенціалу крові, а отже – тромбоутворення [155, 159, 179, 183, 188, 197].

Таким чином, система гемостазу - це ланцюг складних каскадно-комплексних ферментативних реакцій, які відбуваються за участі клітинних та гуморальних компонентів з певними механізмами нейроендокринної регуляції. Протягом вагітності фібринолітична активність крові пригнічена, особливо за наявності додаткових факторів, що провокують гіперкоагуляцію, а підвищення рівня продуктів деградації фібрину та D-димеру не є показовими під час вагітності для діагностики гіперкоагуляції [25, 43, 90, 92, 94, 115, 130, 136, 138, 150, 157, 181, 217, 226].

Хронічна форма ДВЗ-синдрому розвивається внаслідок надмірної активації плазменої і тромбоцитарної ланок системи згортання крові, блоку фібринолізу та зменшення інгібіторів згортання крові, що можна встановити тільки на підставі змін в гемостазіологічних тестах [27, 29, 83, 86,].

За даними сучасних авторів, оцінка проявів тромбінемії за допомогою тестів виявлення мономерів фібрину і продуктів розщеплення фібриногену/фібрину розглядається як вірогідний ризик розвитку ДВЗ-синдрому або тромбозу [164, 180]. Виникнення ускладнень під час вагітності при поєднанні з підвищеним тромботичним потенціалом крові є несприятливим фоном у розвитку ДВЗ-синдрому, а отже, потребує розробки алгоритму проведення ранньої діагностики та оцінки системи гемостазу у пацієток групи високого ризику тромбоутворення в акушерстві [143, 152, 155, 159, 183, 195, 212].

Своєчасне виявлення межі в системі гемостазу рівня «доцільної» гіперкоагуляції та переходом на рівень тромбофілії стане запорукою профілактики виникнення тромботичних ускладнень як під час вагітності, так і в післяпологовому періоді [155, 159, 183, 184, , 209, 210].

1.3. Сучасні тенденції щодо ведення вагітності, пологів та післяпологового періоду у жінок з антенатальною загибеллю плода.

За даними світової літератури, основними причинами екзогенного впливу на зміни в системі гемостазу у вагітних є: вік старше 35 років, гіподинамія, тривалий стрес, довготривале статичне навантаження, паління, незбалансоване харчування, повторна вагітність [62, 186, 192]. Рання діагностика предтромботичного стану за допомогою клінічних та лабораторних тестів, проведення своєчасної тромбопрофілактики дозволить значною мірою знизити частоту виникнення ускладнень в післяпологовому періоді та в майбутньому покращити рівень здоров'я у жінок з АЗП в анамнезі [97, 99, 111].

Враховуючи високу частоту виникнення АЗП, а також особливості змін системи гемостазу, питання адекватного розродження та проведення лікувально-профілактичних заходів щодо виникнення ВТЕ в практичному акушерстві, набирає неабиякої значущості [8, 111, 156, 166,].

На жаль, в Україні немає єдиного законодавчо регламентованого наказу щодо тактики ведення вагітності, пологів та післяпологового періоду у жінок з АЗП. Хоча, алгоритми ведення пацієток АЗП задокументовані в протоколах надання акушерсько-гінекологічної допомоги № 205 (2014), № 170 (2022) [34, 35, 36].

Враховуючи особливості змін в системі гемостазу та, згідно з даними літератури, підвищений ризик тромбоутворення при АЗП, особливого значення набуває пошук найбільш безпечного та ефективного методу розродження [38, 44, 93, 97,]. Важливим етапом в діагностиці можливих причин виникнення АЗП є детальний збір анамнезу життя, спадковий тромботичний анамнез, а також ускладнення під час вагітності (цукровий діабет, гіпертензивні розлади, інфекції сечостатевої системи, варикозна хвороба вен нижніх кінцівок, тощо) [156, 166, 209, 210].

Враховуючи на провідну роль у тромботичних ускладнень у пацієток з АЗП, на етапі встановлення діагнозу, Royal College of Obstetricians and

Gynaecologists (RCOG) рекомендує кожній респондентці з АЗП проводити оцінку визначення ступеню ризику ВТЕ за шкалою оцінки тромбозів [183].

Пріоритетним методом розродження є пологи через природні пологові шляхи. При виникненні ургентного стану, що загрожує життю жінки рекомендовано розродження шляхом операції кесарева розтину [97, 209]. Разом з тим, думки авторів розходяться в особливостях тактики ведення: одні вважають прогностично сприятливим очікування дозрівання шийки матки та спонтанної пологової діяльності, інші – термінове проведення підготовки шийки матки до пологів з подальшою індукцією пологової діяльності в не залежно від терміну гестації [44, 166]. При цьому рекомендують в якості першої лінії використовувати поєднання міфепростону та мізопростолу [210].

Більшість авторів вважають доцільним застосування альтернативного методу розродження – операції кесарева розтину. Таку думку аргументують, в основному, неклінічними факторами, а саме: страх перед судовими позовами та скороченням психоемоційного навантаження на організм жінки, що пов'язано з АЗП [56, 163, 209]. Кожен із методів розродження включає в себе певні умови, особливості проведення пологів та післяпологові ускладнення. RCOG та ACOG в рекомендаціях надають перевагу розродженню через природні пологові шляхи, завдяки швидкому відновленню пацієнтки та можливістю ранньої виписки зі стаціонару [155, 183].

За даними світової літератури, післяпологовий період у пацієнток з АЗП має свої особливості перебігу та потребує ретельного догляду [82, 91, 105].

Основні ускладнення післяпологового періоду можна згрупувати за анатомією, фізіологічним зв'язком та методом розродження. Для прикладу, після операції кесарева розтину підвищується ризик виникнення післяпологової кровотечі, що пояснюється затримкою частин посліду, порушенням відтоку лохий через пологові шляхи; субінволютивними змінами матки, що пов'язані з механічним порушенням цілісності рецепторного апарату; гнійно-септичними захворюваннями – внаслідок створення «вхідних

воріт», у вигляді операційної рани та порушення анатомії малого тазу [27, 29, 170].

За даними статистики у США відсоток післяпологових ускладнень інфекційного характеру складає 14,5%. Дані ускладнення включали: ендометрити, тромбофлебіти вен яєчників, інфекції раньової поверхні. До факторів ризику виникнення даної категорії ускладнень відносять: довготривалий безводний проміжок, слабкість пологової діяльності, анемію, ожиріння та АЗП [91, 105, 189, 216].

Escobar M. F. et al. (2020) наголошують, що в післяпологовому періоді, при розвитку септичних ускладнень, в процес залучаються життєво важливі органи та, особливо, система гемостазу. При прогресуванні септичного шоку розвиваються ознаки гіперперфузії, що зменшує транспорт кисню до тканин, викликаючи анаеробний метаболізм, накопичення лактату та органну недостатність. Зменшення кількості білків плазми знижує осмотичний тиск колоїдів, що підвищує ризик виникнення набряку легень. [105].

Частота виникнення септичного тромбофлебіту судин малого тазу складає 0,05% – 0,18% від загальної кількості пологів, що в 1 – 2 % поєднується з післяпологовим ендометритом. До запального процесу частіше залучається права яєчникова вена, що пов'язано з анатомічними особливостями розташування судин малого тазу [84, 108].

Мають місце дані, що для оцінки змін в системі гемостазу під час АЗП використовували метод стандартної коагулограми, який дозволяв оцінити каскадну систему змін при порушенні згортання крові. Проте розвиток інженерної індустрії не стоїть на місці, з'являються нові методи ранньої діагностики виникнення порушень в системі гемостазу [62, 113, 118].

В 1948 році німецький вчений, Хеллмут Хартерт розробив метод тромбоеластограми, що став незамінним у використанні в хірургії та анестезіології [188]. В середині 90-х років минулого століття, даний метод доповнено комп'ютерною обробкою. Метод базується на вимірюванні фізичної міцності кров'яного згортку та його властивостях. Після

комп'ютерної обробки циклу утворення та лізису тромбу, програма робить висновок у вигляді характерної кривої. Перевагою даного методу є швидкість та якість виконання: протягом декількох хвилин можна отримати оцінку всіх компонентів гемостазу: коагуляційний каскад, тромбоцити, антикоагулянтні механізми, фібриноліз, а також їх взаємодія між собою [62, 113, 118, 120].

Тромбоеластограма достовірно відображає гіперкоагуляційну схильність крові не тільки під час вагітності, а й через 6 тижнів після пологів за нормальних показників в стандартній коагулограмі, а також дозволяє у функціональному режиму контролювати стадійність розвитку ДВЗ-синдрому при ургентних станах, особливо в акушерстві [179, 188, 197].

Вивчення адаптивних змін системи гемостазу при фізіологічному та патологічному перебігу вагітності привертає увагу акушерів у зв'язку з важливою роллю порушень фізіологічного гемостазу в генезі тромбоемболічних ускладнень у роділь та породіль групи високого ризику виникнення ВТЕ [158, 160, 165, 180, 192].

Результати гемостазіологічних досліджень у післяпологовому періоді при поєднанні порушень системи гемостазу та АЗП вказують на закономірний розвиток гіперкоагуляції в перші дні післяпологового періоду з наступною повільною нормалізацією показників АЧТЧ, ТЧ та функціональних властивостей тромбоцитів протягом 6 тижнів після пологів, враховуючи додаткові фактори – ризик розвитку тромбозу все ж таки залишається [181, 217, 219, 226,].

У зв'язку з цим, відхилення в системі гемостазу, які діагностовані ще в гестаційному періоді у жінок групи високого ризику виникнення ВТЕ потребують пильної уваги акушерів-гінекологів, анестезіологів-реаніматологів, лікарів-біохіміків та гематологів. Подальша розробка і впровадження інформативних, доступних та швидких методів лабораторної діагностики передтромботичного стану і застосування ефективних методів корекції гемостазіологічних порушень є резервом зниження частоти

виникнення тромботичних ускладнень у жінок з АЗП [62, 113, 118, 120, 121, 170, 179, 188].

Виходячи з патогенетичного механізму розвитку венозного стазу під час вагітності, деякі автори рекомендують проведення дуплексного сканування вен малого тазу та нижніх кінцівок [23, 45, 60, 76]. Аналізуючи дані щодо проведення тромбопрофілактики, світові джерела літератури рекомендують у пацієнтів групи високого ризику розвитку ВТЕ застосування механічної тромбопрофілактики – компресійна білизна або еластичне бинтування нижніх кінцівок [128, 143, 152, 155]. Разом з тим, автори наголошують, що застосування тільки механічної тромбопрофілактики дає позитивний результат у 30% випадків [101, 106, 108, 109, 127].

Препаратом вибору для пацієнтів групи високого ризику ВТЕ є низькомолекулярні гепарини, завдяки взаємодії з АТ III та інгібуючи активність коагуляційних факторів, таких як фактор Ха та фактор II (тромбін), зменшення активації фібриногену та запобігання утворення фібринового згортку, зменшення адгезії тромбоцитів та прикріплення до ендотеліальної стінки [101, 108, 127, 192, 194, 195].

Отже, з огляду літератури встановлено, що питання прогнозування та профілактики виникнення порушень у системі гемостазу в жінок з АЗП посідають провідне місце. В той же час встановлено, що при аналізі літературних джерел недостатньо висвітлено та обґрунтовано патогенетичні аспекти формування, прогнозування та профілактики виникнення ВТЕ у пацієнток з АЗП.

Таким чином, визначенню основних предикторів виникнення АЗП, що можуть спровокувати розвиток післяпологового тромбозу, а також розробці лікувально-профілактичних заходів запобігання порушень в системі гемостазу у пацієнток з АЗП присвячено дану роботу.

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. Котенок АС, Бенюк ВО, Гичка НМ. Патогенетична значимість виявлення порушень в системі гемостазу для діагностики та профілактики тромботичних ускладнень у жінок з антенатальною загибеллю плода. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2019; 3 (111):21-28. doi: [https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(111\).2019.21-28](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(111).2019.21-28)
2. Beniuk VO, Hychka NM, Zabudskyi OV, Fursa-Sovhyra TM, Kovaliuk TV, Oleshko VF, Chebotarova AS. Features of the pregnancy and delivery course, fetal and newborn status in women with COVID-19. Репродуктивна ендокринологія. 2021; 5 (61):20-25. doi <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2021.61.20-25>
3. Hinzburh VH, Hychka NM, Chebotarova AS, Beniuk SV, Komar VM. Thromboelastography is an early method of control of hemostatic disorders during pregnancy with antenatal fetal death. Збірник тез міжнар. наук.-практ. конф. «Нові тенденції та невирішені питання профілактичної та клінічної медицини», 2020. Вер. 25-26. Люблін, Польща, с. 64-67. doi <https://doi.org/10.30525/978-9934-588-81-5-1.17>

РОЗДІЛ 2.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проводилось з 2017 по 2023 рік на клінічній базі кафедри акушерства і гінекології № 3 НМУ імені О.О. Богомольця (завідувач кафедри Бенюк В. О), КНП «Київський міський пологовий будинок № 3».

2.1. Дизайн дослідження, загальна характеристика клінічних груп

Для вирішення поставлених завдань, на першому етапі дослідження проведено ретроспективний клініко-статистичний аналіз 168 обмінних карт вагітних (форма N 113/о), історій вагітностей і пологів (форма 096/0) та патологоанатомічних заключень дослідження плодів та плацент (форма № 014/о, вкладиш №5 до форми №096/о) жінок, які перебували на лікуванні та розродженні в КНП «КНПБ № 3» за 2010-2017 роки. За даними медичної документації пацієнток розподілено на дві групи: група А – пацієнтки з антенатальною загибеллю плода (n=118), група В – жінки з фізіологічним перебігом вагітності, пологів та післяпологового періоду (n=50).

На другому етапі дослідження проведено детальне вивчення основних предикторів АЗП та змін в системі гемостазу шляхом виконання проспективного обстеження 137 пацієнток, які перебували на лікуванні і розродженні на базі КНП «КМПБ №3» за період з 2018 – 2023 роки. Обстежуваних жінок розподілено на дві групи: група І – 67 вагітних з АЗП, група ІІ – 50 вагітних з фізіологічним перебігом вагітності та задовільним станом плода. Виконано детальний аналіз станів системи гемостазу, імунної системи, венозних судин малого тазу та психоемоційного статусу, а також оцінка інфекційних факторів.

Крім загальноклінічних методів дослідження, проводилось визначення: основних факторів згортання крові (фібриноген, АЧТЧ, фактор X, протеїн С, РФМК, D-димер); системи гемостазу з застосуванням тромбоеластограми та типу агрегації за допомогою агретограми.

Всім жінкам проведено дослідження на наявність генів тромбофілії: V фактору (FVLeiden), 5, 10 метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR), протромбіну (G20210A), фібриногену (G455A), гену глікопротеїну тромбоцитів (GPІІа). Також визначали наявність титру антифосфоліпідних антитіл (АФА) та їх ко-факторів (антитіла до протромбіну, β 2-глікопротеїну І, антитіла до анексину V, антитіла до кардіоліпіну).

Визначали концентрацію гомоцистеїну – маркеру порушення фолатного обміну; стан імунного статусу, а саме клітинної ланки імунітету (лімфоцити, Т-хелпери - $CD3^+$, $CD4^+$, Т-супресори - $CD8^+$, Т-кілери - $CD16^+$, В-лімфоцити - $CD22^+$, співвідношення Т- і В-лімфоцитів (Т/В)), гуморальної ланки імунної системи (IgA, IgM, IgG, імуноглобуліновий індекс (ІГІ)); цитокіни (інтерлейкіни 1 – α (IL-1 α), інтерлейкін 6 (IL-6), інтерлейкін – 8 (IL-8), гамма-інтерферони (γ -ІІТ), фактор некрозу пухлин (TNF α)).

Проводили оцінку стану мікробіоценозу статевих шляхів (рН піхвового вмісту, мікроскопію виділень пологових шляхів, парвовірусу В19 (IgM, IgG), цитомегаловірусу (IgM, IgG), герпесу – тип І, ІІ (IgM, IgG), стрептококу групи В (СГВ).

Стан венозних судин оцінювали за допомогою дуплексного сканування вен малого тазу. Визначали середню швидкість кровоплину (СШК), діаметр поперечного зрізу судин (ДПЗ), площу поперечного зрізу (ППЗ), об'ємну швидкість кровоплину (ОШК).

Оцінку психо-емоційного стану проводили за допомогою визначення рівня особистісної та ситуативної тривожності за таблицями Спілбергера-Ханіна; визначення типів родової домінанти, вірогідність виникнення післяпологової депресії за Единбурзькою шкалою (EPDS). Під час пологів, перинатальний психолог надавав роділлі підтримку з використанням психоедукації (пояснення, що відбувається з пацієнткою зараз і подальші дії) та кризової інтервенції (вид психологічної допомоги при на піці горювання), що дозволяє знизити психологічний травматизм та позитивно вплинути на подальшу роботу з горюванням.

На третьому етапі дослідження, в залежності від визначеної тактики ведення преіндукції, пологів та післяпологового періоду, жінок з АЗП розподілено на дві підгрупи: основна підгрупа– жінки з АЗП, яким запропоновано комплекс лікувально-профілактичних заходів, спрямований на попередження виникнення післяпологового тромбоемболізму (n=35).

Підгрупа порівняння– пацієнтки з АЗП, в яких тактика ведення пологів та післяпологового періоду ґрунтувалась на діючих локальних протоколах та МОЗ України (n=32). Розподіл жінок на групи відбувався в довільному порядку методом випадкової рандомізації.

Дизайн дослідження представлено в таблиці 2.1.1.

Таблиця 2.1.1.

Дизайн дослідження (абс. ч., %)

Групи		Контингент вагітних	Кількість вагітних
Ретроспективне дослідження			
Група А		жінки з антенатальною загибеллю плода	118
Група В		жінки з фізіологічним перебігом вагітності, пологів та післяпологового періоду	50
Перспективне дослідження			
Група І	Основна підгрупа	жінки з АЗП, яким запропоновано патогенетично обґрунтований комплекс лікувально-профілактичних заходів	35
	Підгрупа порівняння	Жінки з АЗП, в яких тактика ведення пологів та післяпологового періоду ґрунтувалась на діючих протоколах МОЗ України	32
Група ІІ		Вагітні з фізіологічним перебігом вагітності та народженням живої дитини	50

Критерії включення в дослідження: антенатальна загибель плода, добровільна згода пацієнтки на участь у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження: багатоплідна вагітність; вагітність, що настала внаслідок допоміжних репродуктивних технологій,

завмерла вагітність в терміні до 22 тижнів гестації, відмова пацієнтки від участі у дослідженні.

Дослідження не містило підвищеного ризику для суб'єктів дослідження та виконано з урахуванням існуючих біоетичних норм та наукових стандартів щодо проведення клінічних досліджень із залученням пацієнтів. Проведення дослідження узгоджено і затверджено на засіданні комісії з питань біоетики при НМУ імені О.О. Богомольця (протокол № 159 від 20 червня 2022 року). У пацієнток отримано інформовану письмову згоду на участь у проведенні дослідження.

2.2. Методи дослідження.

Обстеження пацієнток проводилось відповідно до нормативно-правових документів та діючих наказів МОЗ України: Наказ МОЗ України від 09.08.2022 № 1437 «Нормальна вагітність»; Наказ МОЗ України від 29.03.2006 № 179 «Про затвердження Інструкції з визначення критеріїв перинатального періоду, живонародженості та мертвонародженості, порядку реєстрації живонароджених і мертвонароджених.»; Наказ МОЗ України від 26.01.2022 №170 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Фізіологічні пологи».; Клінічна настанова «Преіндукція та індукція пологів» КНп 2017-101.

Загальноклінічні обстеження. При поступленні до стаціонару, проводили загальний огляд пацієнток та збір анамнестичних даних. Під час збору анамнезу особлива увага приділялась: соціальному статусу, акушерсько-гінекологічним особливостям, сімейному анамнезу, пов'язаному з ризиком тромбоутворення. Визначалась наявна екстрагенітальна патологія, оцінювався перебіг даної вагітності до моменту встановлення факту АЗП. При клінічному обстеженні оцінювався характер статури та індекс маси тіла (ІМТ). Визначались основні ймовірні причини виникнення АЗП. Всі дані фіксувались в індивідуальній анкеті пацієнтки.

Оцінка системи гемостазу.

При оцінці показників загального аналізу крові, увага приділялась рівням: гемоглобіну (HGB), еритроцитів (RBC), ШОЕ, тромбоцитів, загальній кількості лейкоцитів (WBC) (нейтрофіли, еозинофіли, базофіли, лімфоцити, моноцити). Дослідження проводили за допомогою автоматичного гематологічного аналізатора BC-30s (Mindray, Китай).

Для оцінки показників згортальної системи, забір крові проводили з ліктьової вени, в дві пробірки (для дослідження методом стандартної коагулограми та тромбоеластограми), одразу змішували в поліетиленовій пробірці з 3,8% розчином цитрату в співвідношенні 9:1. Пробірку з кров'ю центрифугували 30 хв при 3000 об/хв при кімнатній температурі для того, щоб відділити плазму від формених елементів. Плазму відбирали піпеткою і фасували в окремі епандорфи. Гемостазіологічні дослідження методом стандартної коагулограми проводилось одразу після отримання плазми з використанням напівавтоматичного 4-х канального коагулометра Coag 4D (Diagon, Угорщина).

При оцінці стану системи гемостазу, аналізували судинно-тромбоцитарну, прокоагулянтну та антикоагулянтну ланки, також фібринолітичну систему згортання крові.

Серед показників плазмово-коагуляційного гемостазу проводили визначення протромбінового індексу (ПТІ), тромбінового часу (ТЧ), активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ), тривалість якого залежить від рівня високомолекулярного кініногену, прекалікреїну та факторів згортання XII, XI, VIII і менш чутливий при зміні кількості факторів X, V, протромбіну та фібриногену.

Стан показників антикоагулянтної системи оцінювали за допомогою визначення активності антитромбіну III (АТ III). Це один із основних фізіологічних інгібіторів тромбіну та інших факторів згортання крові (IXa, Xa, XIa, XIIa, калікреїну). Визначення даного білка проводили для моніторингу прогресування патології внутрішньосудинного згортання крові та контролю

терапії гепаринами. Для роботи використовували набори реагентів фірм «Human» (Німеччина) та «Simko Ltd» (м. Львів).

Агрегаційну активність тромбоцитів вивчали фотометричним методом з графічною реєстрацією процесів. Визначення типу агрегації проводили за допомогою агрегометра Agg RAM (Helena Biosciences Europe, Великобританія). В якості індуктора агрегації використовували аденозин-5-дифосфорну кислоту, розчинену забуферним розчином. При додаванні індуктора відбувається прискорення швидкості агрегації з підвищенням секреторних властивостей. Збіг первинної і вторинної хвиль агрегації відбувалось за рахунок реакції вивільнення і прискорення руху тромбоцитів, а прискорення агрегації спонукало до тромбоутворення. Визначали здатність тромбоцитів після адгезії дисагрегуватись та виділяли такі типи як: двофазний, зворотній, необоротний та гіпоагрегативний типи.

Порівняльна оцінка стану системи гемостазу виконувалась на тромбоеластографі ROTEM delta (Instrumentation Laboratory, Німеччина) при поступленні до стаціонару та на 5-ту добу післяпологового періоду. Для виконання даного дослідження, невелику кількість крові (0,4 мл) поміщали в кювету і додавали до канюлі активатори згортання.

Отримані дані аналізувались за 20 показниками, основні з яких – час від початку дослідження до перших проявів тромбоутворення (R), час первинного тромбоутворення (K), швидкість утворення згортку та збільшення його щільності (кут α), що відображають динаміку тромбоутворення; максимальна амплітуда кривої (MA), що вказує на максимальну щільність тромбу за рахунок тромбоцитів; LY30 – відображає процеси фібринолізу, тобто початок лізису згортку від максимальної амплітуди. Основні показники, на які направлена діагностика це фібрин і тромбоцити. Відповідно, MA відображає функцію кров'яних тілець і фібриногену, як попередника фібрину.

Для оцінки стану системи гемостазу і для визначення прогностичних ризиків щодо виникнення АЗП у пацієнток групи високого ризику, проводилось визначення наявності тромбофілії, а саме мутацію в генах V

фактору згортання (G1691A, FVLeiden), протромбіну (G20210A), 5, 10 метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR), фібриногену (G455A), гену глікопротеїну тромбоцитів (GPIIa) за допомогою методу алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції в режимі Real-time (Xi'an TianLong Science and Technology Co, Китай).

Для визначення специфічних антитіл до набутої форми тромбофілії, проводили визначення титру АФА та їх ко-факторів (протромбіну (IgG/M), β 2-глікопротеїну I (IgG/M), анексину V (IgG/M), кардіоліпіну (IgG/M)) за допомогою імуноферментного аналізу (ELISA) на приладі Image Xplorer, (Австрія).

Визначення рівня гомоцистеїну проводилось методом імуноферментного аналізу з використанням набору реактивів AXIS-SHILD (Великобританія) на імуноферментному аналізаторі «Stat Fax 2100» (USA).

Імунологічні дослідження. Визначення основних показників клітинного імунітету – Т-лімфоцити, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD22⁺, проводилось за допомогою методу проточної цитофлуориметрії з використанням інструкції до набору реагентів на цитометрі NAVIOS («Beckman Coulter, США) на базі кафедри клінічної та лабораторної імунології, алергології та медичної генетики НМУ імені О.О. Богомольця (лабораторія імунології «Інститут нефрології НАМН України»).

Концентрацію цитокінів (прозапальних - ІЛ-1 α , ІЛ-6, ІЛ-8, γ -ІІТ) та протизапальних - TNF α) визначали методом імуноферментного аналізу аналізатором «EL 808» («Bio Tech Instruments», Китай) з довжиною хвилі вимірювання $\lambda=405-750$ нм.

Дослідження проводилось двічі: при поступленні пацієнтки з АЗП до стаціонару та на 5 добу післяпологового періоду.

Мікробіологічне дослідження. Дослідження мікрофлори піхви включало: визначення рН піхвового вмісту, амінний тест, мікроскопію вагінальних виділень, бактеріологічний аналіз з характеристикою видового складу та кількісними визначенням аеробної мікрофлори.

Для визначення рН піхвового вмісту, ми використовували діагностичні тест-смужки CITOLAB (Pharmasco, Україна). Забір вагінальних виділень проводили за допомогою ватного тампону та наносили на тест-смужку. Результат оцінювали через 20 секунд порівнюючи отриманий колір із кольоровим індикатором. Колір тестової смужки – жовто-помаранчевий означав, що рН піхвового вмісту знаходиться в межах норми (4,0 – 4,4). Колір в діапазоні зеленого або синього – зміщення в лужний бік, патологічне значення $pH > 4,5$.

Ступінь чистоти піхви та кількість лейкоцитів оцінювали за допомогою мікроскопічного дослідження. Мікроскопію вагінальних виділень проводили за допомогою фарбування за Грамом та метиленового синього з подальшим дослідженням на мікроскопі.

Амінний тест визначали для підтвердження діагнозу «бактеріальний вагіноз». Під час внутрішнього акушерського дослідження брали піхвовий вміст та наносили на предметне скельце, додавали до виділень в рівній частині 10% розчин гідроксиду калію.

Бактеріологічне дослідження проводили з використанням набору селективних диференціально-діагностичних поживних середовищ (кров'яний агар, курячий бульйон).

За допомогою імуноферментного аналізу виконували визначення специфічних антитіл IgG та IgM до цитомегаловірусної інфекції, вірусу простого герпесу I та II типів, парвовірусу B19 за допомогою імуноферментного аналізатору «Stat Fax 2100» (USA).

Ультразвукове дослідження плода та вен малого тазу.

Ультразвукове дослідження виконували на апараті Esaote MyLab X8 з використанням конвексного датчика C1-8, на базі кафедри акушерства і гінекології №3 НМУ імені О. О. Богомольця. Першочергово проводили УЗД фетоплацентарного комплексу, розрахунок передбачуваної маси плода, визначення давності виникнення АЗП.

Дослідження стану венозних судин малого тазу, а саме: внутрішніх клубових вен, маткових та яєчникових вен проводили при поступленні до стаціонару та на п'яту добу післяпологового періоду - контрольне дуплексне сканування судин малого тазу для порівняльної оцінки впливу АЗП та пологів на венозні судини, а також ефективність застосування комплексу лікувально-профілактичних заходів направлених на профілактику виникнення післяпологового тромбоемболізму. Оцінку стану венозних судин визначали у внутрішніх клубових, маткових та яєчникових венах за параметрами: СШК, ДПЗ, ППЗ, ОШК.

Морфологічне дослідження посліду та плода. Морфологічне дослідження плода та посліду у жінок з АЗП включало макроскопічне та гістологічне обстеження. При макроскопічному досліджуванні оцінювались: форма, розміри плаценти, плацентарно-плодовий коефіцієнт (ППК), наявність інфарктів, кіст, кальцинатів, міжворсинчатих тромбів, їх розміщення, розміри, консистенцію. Визначали товщину плаценти, плідні оболонки, місце прикріплення пуповини, її довжина, наявність вузлів пуповини. Також звертали увагу на особливості судинної мережі плодової поверхні посліду.

Після візуального огляду проводилось зважування посліду та забір окремих ділянок: з центру плаценти, її край, шматок пуповини для гістологічного дослідження. Матеріал фіксували в 10% розчині формаліну та проводили фарбування зрізів плаценти гематоксиліном і еозином, пікрофуксином і фукселином, за Ван-Гизоном. Дослідження проводилось з використанням мікроскопу «Olympus» (Японія), електронного мікроскопу «ЕММА-4», гістостереометричного аналізатору «Інтеграл 2МГ».

Гістологічне дослідження посліду проводилось на кафедрі гістології та ембріології національного медичного університету імені О.О. Богомольця. При мікроскопічному дослідженні оцінювались: зрілість ворсин, інволютивно – дистрофічні зміни (фібриноід, кальциноз, склероз термінальних ворсин), васкуляризацію ворсин, синцитіо-капілярні мембрани, стан спіральних артерій, наявність некрозу, повнокров'я ворсин.

Після народження мертвого плода, проводився візуальний огляд на предмет виявлення вад розвитку, визначення маси та довжини. Далі, після отримання згоди батьків на проведення аутопсії, плід транспортувався до КНП «Київський міський пологовий будинок №5», патологоанатомічне відділення.

Оцінка психоемоційного стану. З метою визначення психоемоційного стану у пацієнток обстежуваних груп проводили клінічне інтерв'ю за допомогою заповнення анкет, що вміщували складові питання тестів на визначення особистісної та ситуативної тривожності Спілбергера; «тест відношення вагітної» за методикою І.В. Добрякова (2016), оцінка вірогідності виникнення післяпологової депресії за Единбурзькою шкалою, тесту САН (самопочуття, активність, настрій), визначення рівня післяпологової депресії за шкалою Гальмінтона (HARS).

Статистична обробка матеріалу. Статистичний розрахунок проводили на персональному комп'ютері з використанням програмного забезпечення Microsoft Excel 2013 та подальшою перевіркою отриманих даних в програмі Statistica for Windows і Microsoft Excel 13.0. Парний t-критерій Стьюдента використовували для порівняння середніх значень з однієї групи в різні часові точки зі ступенем свободи 49. Проводячи розрахунок, використовували значення: M – середнє арифметичне сукупності, m – середня похибка середнього арифметичного. Статистично достовірними відмінностями порівнюваних величин, ми вважали при рівні значущості $p \leq 0,05$, розрахункові показники порівнювали з табличними даними критичного значення t-критерію Стьюдента. Критерії Фішера використовували для проведення статистичного аналізу для визначення різниці варіабельності між групами обстежених. Співставлення результатів дослідження виконували шляхом множинного кореляційного аналізу з вирахуванням коефіцієнту лінійної кореляції Пірсона. Графіки й рисунки виконували за допомогою пакету програм «Microsoft Office-2013» та Microsoft Office SR 2 для програм Windows 10.

2.3. Розроблений комплекс діагностичних та лікувально-профілактичних заходів для пацієнток з антенатальною загибеллю плода.

У пацієнток групи порівняння преіндукція, ведення пологів та післяпологового догляду проводилась згідно діючого уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Фізіологічні пологи» № 170 від 26.01.2022 року та клінічної настанови «Преіндукція та індукція пологів» КНп 2017-101.

Методика підготовки шийки матки до пологів. При поступленні до стаціонару, проводили оцінку зрілості шийки матки за модифікованою шкалою Бішопа, що включала такі параметри: положення шийки матки відносно вісі тазу, довжина, консистенція шийки матки, відкриття зовнішнього вічка, положення передлежачої частини плода. У разі зрілої шийки – жінка госпіталізувалась до пологового залу для проведення пологів у супроводі партнера та перинатального психолога.

При незрілій шийці матки у пацієнток основної підгрупи проводилась преіндукція пологів з використанням комбінованого методу шляхом застосування стероїдного антигестагенного препарату - міфепрестону перорально однократно в дозі 200 мг та через 12 годин, препарату похідного простагландинів E₁ (мізопростол) в дозуванні 200 мкг. Мізопростол розчиняли у 200 мл питної води, що в концентрації 1 мкг/1 мл. Кожні 2 години пацієнтка випивала 25 мл розчину. Контроль зрілості шийки матки оцінювали через 8 годин або з початком пологової діяльності. У пацієнток підгрупи порівняння використовували механічну дилатацію шийки матки за допомогою трансцервікального балонного катетеру або інтравагінально простагландинів E₂.

Методика тромбопрофілактики. На підставі отриманих даних розроблено комплекс заходів, спрямованих на профілактику тромботичних ускладнень в післяпологовому періоді. Даний комплекс включав: механічну тромбопрофілактику шляхом еластичної компресії нижніх кінцівок

компресійними панчохами (ступінь компресії 2) з моменту поступлення до стаціонару та протягом трьох днів післяпологового періоду, медикаментозну тромбопрофілактику – введення 40 мг низькомолекулярних гепаринів (еноксапарин натрію) підшкірно після оцінки зрілості шийки матки, не пізніше 12 годин до розродження. Другу дозу еноксапарину натрію вводили через 12 годин після пологів з розрахунку 0,3 мг/кг маси тіла пацієнтки, максимально не більше 40 мг/добу впродовж 5 – 7 днів після пологів в залежності від їх перебігу та лабораторних показників, а також з урахуванням протипоказань (тромбоцити $< 100 \times 10^9$). Під час проведення тромбопрофілактики, враховувались протипоказання та побічна дія від застосування низькомолекулярних гепаринів.

Препаратом вибору для проведення тромбопрофілактики обрано еноксапарин натрію, у зв'язку з анти-Ха/Па властивостями, антитромботичним та протизапальним ефектами. До механізму дії даного препарату належать АТ-III-залежне інгібування інших факторів згортання, а саме VIIa фактору, індукція ендогенного вивільнення інгібітора тканинного фактору згортання та пригнічення виділення V фактора згортання крові. У пацієнток групи порівняння механічна та медикаментозна тромбопрофілактика не проводилась.

Під час пологів усім пацієнткам основної групи проводили епідуральну анестезію (ЕПА), починаючи з активної фази I періоду пологів, та утеротоніки (5 ОД окситоцину на 400,0 мл 0,9% NaCl) внутрішньовенно крапельно, починаючи з 8 крапель на хвилину, максимальна швидкість 40 крапель/хвилину.

В обстежуваних групах, в третьому періоді пологів використовувалась активна тактика ведення (10 ОД окситоцину внутрішньом'язово).

На 5 добу післяпологового періоду проводили оцінку показників системи гемостазу та УЗД судин малого тазу для визначення подальшої тактики проведення тромбопрофілактики.

З 1 доби післяпологового періоду, з метою профілактики розповсюдження висхідної інфекції в обох обстежуваних групах застосовувалась системна антибактеріальна терапія. Перевагу надавали цефалоспорином та, при виявленні стрептококу групи В, ампіцилін 2,0 на добу внутрішньовенно. Додатково, в основній групі призначали вагінальні капсули з неоміцину сульфату 35 000 МО; поліміксину В сульфату 35000 МО; ністатину 100 000 МО на 6 днів. На 10 добу післяпологового періоду проводили контрольну мікроскопію вагінальних виділень.

В післяпологовому періоді, починаючи з першої доби, з метою пригнічення лактації та профілактики виникнення лактаційного маститу, всім пацієнткам обох обстежуваних груп призначали каберголін в дозуванні 1 мг/добу (0,5 мг 2 рази).

Отже, удосконалений комплекс лікувально-профілактичних заходів щодо попередження венозного тромбоемболізму у пацієток з АЗП включав:

1. Діагностичні заходи: збір загального, сімейного тромботичного анамнезів, встановлення факту наявності супутньої екстрагенітальної патології і ускладненого перебігу вагітності та експрес-діагностика системи гемостазу за допомогою тромбоеластограми.
2. Патогенетично-обумовлена тромбопрофілактика шляхом механічної компресії нижніх кінцівок компресійною білизною та медикаментозної підтримки еноксапарином натрію 40 мг підшкірно до преіндукції та після пологів.
3. Проведення преіндукції пологів шляхом використання 200 мг міфепрестону перорально однократно і через 2 години 200 мкг мізопростолу розчиняли у 200 мл питної води, що в концентрації 1 мкг/1 мл. Кожні 2 години пацієнтка випивала 25 мл розчину.
4. Санація пологових шляхів з урахуванням виявлених мікроорганізмів у поєднанні з відновленням нормального мікробіоценозу шляхом використання вагінальних капсул з неоміцину сульфатом 35 000 МО; поліміксину В

сульфатом 35000 МО; ністатином 100 000 МО, преднізолоном натрію метасульфобензоату 4,7 мг, на 6 днів.

5. З метою підтримки психоемоційного стану, обов'язковий супровід перинатального психолога з моменту поступлення до стаціонару та протягом післяпологового періоду, а також рутинне застосування епідуральної анестезії в пологах.

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. Бенюк ВО, Чеботарьова АС, Гичка НМ, Ковалюк ТВ, Бенюк СВ, Усевич ІА, Курочка ВВ, Половинка ВО. Особливості порушень і методи корекції системи гемостазу у жінок з антенатальною загибеллю плода / Репродуктивне здоров'я жінки. 2023; 4 (67):50-58. doi <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2023.285765>
2. Чеботарьова АС, Бенюк ВО, Гичка НМ. Особливості психоемоційного стану вагітних з антенатальною загибеллю плода в анамнезі. Збірник матер. II конгрес з міжнар. уч. «Психосоматична медицина XXI століття: реалії та перспективи.» 2020. жовт. 30. Київ, Україна. с. 1 – 4. <https://www.e-medjournal.com/index.php/psp/article/view/251>

РОЗДІЛ 3.
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ, ПОЛОГІВ ТА
ПІСЛЯПОЛОГОВОГО ПЕРІОДУ У ЖІНОК З АНТЕНАТАЛЬНОЮ
ЗАГИБЕЛЮ ПЛОДА (РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ)

З метою встановлення факторів ризику розвитку АЗП проведено ретроспективний клініко-статистичний аналіз 118 історій вагітності, пологів і патологоанатомічних заключень досліджень плодів та плацент жінок (група А) і 50 історій вагітності та пологів жінок з живонародженням (група В), які звернулись до акушерських відділень КНП «Київський міський пологовий будинок №3» в період з 2010 по 2017 роки. За наведений період відбулось 28566 пологів (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Частота випадків антенатальної загибелі плода в КМПБ №3
за 2010 - 2017 роки

Роки	Загальна кількість пологів	Кількість випадків АЗП	Частота на 1000 пологів
2010	3824	12	3,1 ‰
2011	3624	11	3,0 ‰
2012	3684	12	3,3 ‰
2013	3683	10	2,7 ‰
2014	3816	14	3,7 ‰
2015	3169	13	4,1 ‰
2016	3342	18	5,4 ‰
2017	3424	19	5,5 ‰

Діагноз АЗП встановлено у 118 випадках, що складає 4,1 ‰ від загальної кількості пологів. Слід зазначити, що найменшу кількість випадків АЗП зареєстровано в 2013 році (2,7‰), найбільшу в 2017 році (5,5‰), тенденцію до збільшення кількості випадків АЗП визначено з 2014 до 2017 р.р.

Згідно з отриманими нами даними, в 2015 році мало місце зменшення загальної кількості пологів, що, можливо, пов'язано з несприятливими подіями на Сході України. В той же час, з 2016 року відзначено тенденцію до збільшення кількості пологів в КМПБ №3.

Вік вагітної виступає в ролі одного з провідних чинників ризику розвитку АЗП, що підтверджується чисельними дослідженнями, які свідчать про збільшення випадків соматичної патології, що впливає на репродуктивний потенціал та знижує шанси народження живої та здорової дитини [15, 48, 95] (рис. 3.1).

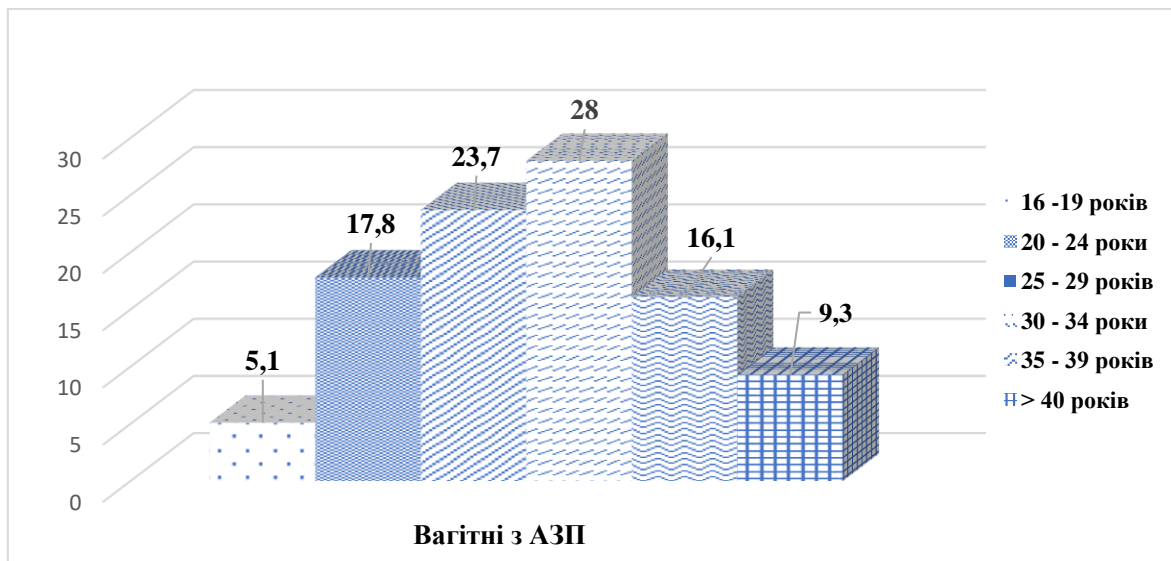


Рис. 3.1. Розподіл вагітних з АЗП за віком, %

Середній вік вагітних з АЗП становив $29,7 \pm 2,4$ років. Достовірно, більшість випадків АЗП (51,7%) відзначено у жінок вікової категорії «25-35 років». Привертає увагу факт наявності АЗП у 5,1% вагітних віком 16-19 років.

В зареєстрованому шлюбі перебувала кожна друга пацієнтка групи А (56,8%), в цивільному шлюбі – 31,4% жінок, 11,9% вагітних вважали себе одинокими матерями.

Постійне місце роботи мали 103 вагітних (87,3 %) групи А, інші – 15 (12,7 %) жінок займались домашнім господарством. Вищу освіту мали 85 (72,0%) вагітних групи А, середню – 33 (28,0%) пацієнтки.

Результати показників ІМТ у обстежених жінок представлені на рис. 3.2

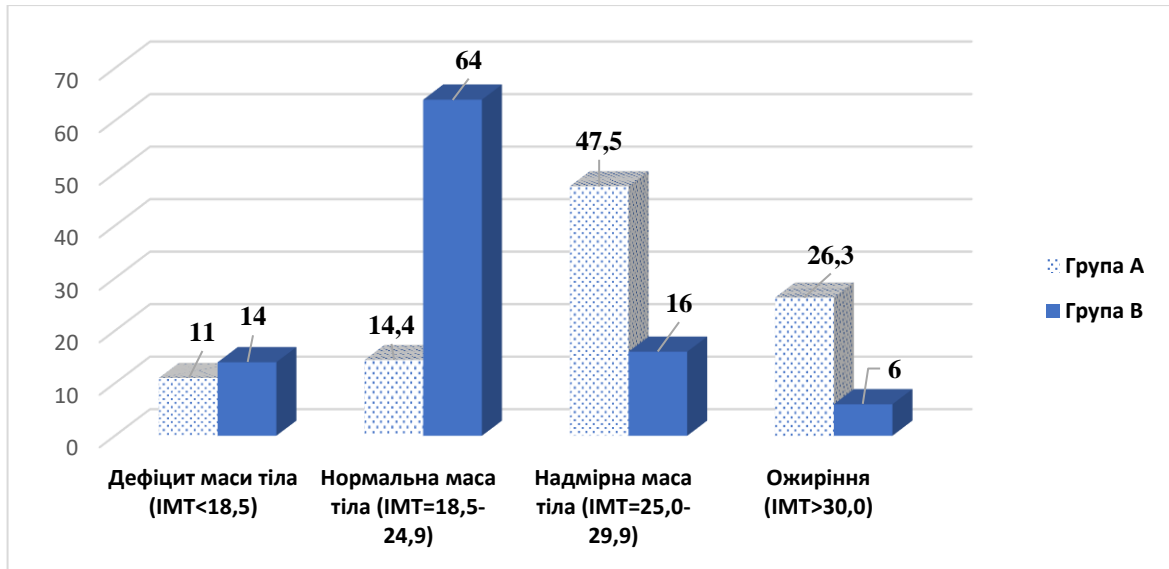


Рис. 3.2. Розподіл пацієток з АЗП в залежності від ІМТ (%).

Надмірна маса тіла, що поєднувалась з метаболічним синдромом виявлена майже в кожній другій пацієтці групи А (47,5%), у групі В – в 3 рази рідше (16,0%), ($p < 0,05$). Ожиріння діагностовано в 26,3% жінок групи А, в той же час, у групі В – в 4,4 рази рідше ($p < 0,05$). Дефіцит маси тіла виявлено в 11,0% респонденток групи А та у 14,0% групи В ($p > 0,05$).

49,2% пацієток групи А мали 0 (I) групу крові, 31,0% - групи В, кожна третя вагітна групи А та кожна друга групи В мали А (II) групу крові (37,3% та 56,0%, відповідно, $p < 0,05$). В (III) групу крові діагностовано у 9,3% жінок групи А та у 6,0% - групи В, 4,2% пацієток групи А та 8,0% жінок групи В мали АВ (IV) групу крові.

У 32 (27,1%) пацієток групи А виявлено негативний резус-фактор, з яких антитіла були у 7 (5,9%) пацієток. АВ0-конфлікт зареєстровано у 9 (7,6%) вагітних, який супроводжувався титрами гемолізинів у динаміці 1:4.

Вагома роль у формуванні тяжких і прогностично несприятливих станів належить поєднанню акушерських ускладнень з екстрагенітальною патологією (табл. 3.2). У вагітних групи В соматична та акушерська патологія зустрічалась в поодиноких випадках.

У більшості половини вагітних групи А (69,5%) діагностовано певні нозологічні форми екстрагенітальних захворювань, в той час як у групі В жінок з екстрагенітальною патологією було в 5,8 разів менше ($p < 0,05$).

Таблиця.3.2

Структура екстрагенітальної патології за даними ретроспективного анамнезу в обстежених вагітних (абс.ч., %)

Соматичні захворювання	Групи обстежених	
	Група А, (n=118)	Група В, (n=50)
Хронічні захворювання дихальної системи (пневмонія, бронхіт, тонзиліт)	28 (23,7)*	3 (6)
Захворювання серцево-судинної системи (пролапс мітрального клапану, ендоміокардит, гіпертонічна хвороба, нейроциркуляторна дистонія)	21 (17,8) *	5 (10,0)
Хронічний холецистит, панкреатит	43 (36,4)*	6 (12,0)
Захворювання сечовидільної системи (хронічний пієлонефрит, сечокам'яна хвороба)	32 (27,1)*	4 (8,0)
Алергічні захворювання	14 (11,9)*	2 (4,0)
Хвороби щитоподібної залози	19 (16,1)	0 (0)
Ожиріння	32 (26,3)	3 (6,0)
Хронічні захворювання ротової порожнини	32 (27,1)*	6 (12,0)
Варикозна хвороба вен нижніх кінцівок	32 (27,1)*	5 (10,0)
Цукровий діабет	8 (6,8)	0 (0)
Тромбофілія	14 (11,9)	0 (0)
Анемія	75 (63,6)*	15 (30,0)
Примітка: * - статистично достовірні відмінності при порівнянні між групами ($p < 0,05$)		

Із наявних екстрагенітальних захворювань пацієнток групи А звертає на себе увагу висока частота патології серцево-судинної системи (17,8%), що у 1,8 рази діагностована частіше, ніж у вагітних групи В (10,0%), ($p < 0,05$).

Варикозна хвороба вен нижніх кінцівок в групі А зареєстрована майже в кожній третій пацієнтці (27,1%), в той же час у групі В – в кожній десятій жінки (10,0%), ($p < 0,05$). Захворювання органів сечовидільної системи також в 3,4 рази зустрічались у вагітних групи А (27,1%), ніж групи В (8,0%), ($p < 0,05$).

У 11,9% респонденток групи А задокументовано підтвердженим виявився факт тромбофілії, проте у пацієнток групи групи В не виявлено жодного випадку даного захворювання.

Алергічні захворювання в групі А виявлено майже в 3 рази частіше (11,9%), ніж у пацієнток групи В (4,0%), ($p < 0,05$). Цукровий діабет діагностовано у 8 (6,8%) вагітних групи А; в той час, як у респонденток групи В не виявлено жодного випадку.

Анемію діагностовано у 63,6% пацієнток групи А, що перевищує у 2,1 рази аналогічний показник групи В (30,0%) та слугує предиктором розвитку плацентарних порушень ($p < 0,05$).

Аналіз даних щодо захворювань ротової порожнини, як джерела хронічної інфекції, виявив, що у 27,1% вагітних групи А мала місце представлена патологія, що у 2,3 рази зустрічалась частіше, ніж у жінок групи В (12,0%), ($p < 0,05$).

Згідно з даними обмінної карти, оперативні втручання в анамнезі мали 17,8% пацієнток групи А, з яких частіше зустрічалась апендектомія (12,7%) та тонзилектомія (3,4%), що було співставним між групами ($p > 0,05$).

Гінекологічні захворювання виявлено у 90,7% пацієнток групи А та у 2,7 рази рідше (34%) у жінок групи В ($p < 0,05$). У 83 (70,4%) респонденток групи А та у 6 (12,0%) пацієнток групи В мало місце поєднання декількох гінекологічних нозологій. Отже, кількість перенесених гінекологічних захворювань в анамнезі в розрахунку на одну жінку з АЗП є в 5,9 разів вищою, ніж у здорових вагітних ($p < 0,05$) (табл. 3.3).

Серед гінекологічної патології у пацієнток групи А переважали хронічні запальні захворювання додатків матки (49,2%); неспецифічні запальні процеси

піхви у кожної третьої пацієнтки (37,3%), доброякісні новоутворення яєчників (17,8%), що мали місце у 2,2 рази частіше, ніж у жінок групи В ($p < 0,05$).

Таблиця 3.3

Структура гінекологічної патології за даними ретроспективного анамнезу в обстежених жінок (абс.ч., %)

Гінекологічні захворювання	Групи обстежених	
	Група А (n=118)	Група В (n=50)
Лейоміома матки	17 (14,4)	4 (8,0)
Фонові та передракові захворювання шийки матки	42 (35,6)	13 (26,0)
Ендометріоз	15 (12,7)	5 (10,0)
Доброякісні новоутворення яєчників	21 (17,8)	4 (8,0)
Хронічні запальні захворювання додатків матки	58 (49,2)*	9 (18,0)
Аномалії розвитку статевих органів	9 (7,6)	0 (0)
Неспецифічні запальні захворювання геніталій	44 (37,3)*	9 (18,0)
Гінекологічної патології не виявлено	11 (9,3)*	33 (66,0)
Примітка: * - статистично достовірні відмінності порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$)		

Лейоміома матки зустрічалась у 17 (14,4%) пацієнток групи А і 4 (8,0%) групи В, проте достовірної різниці з між групами не виявлено ($p > 0,05$). Фонові та передракові захворювання шийки матки діагностовано у 42 (35,6%) пацієнток групи А та у 13 (26,0%) групи В ($p > 0,05$). Ендометріоз в анамнезі виявлено у 15 (12,7%) жінок групи А та у 5 (10,0%) групи В ($p > 0,05$).

Аналізуючи дані репродуктивного анамнезу встановлено, що у більшості пацієнток групи А (72,0%), вагітність повторна. У 29,7% жінок з АЗП, в анамнезі відмічено репродуктивні втрати в I та II триместрах, у 19,5% пацієнток попередні пологи закінчились передчасно, а 5,1% пацієнток в анамнезі вже мали епізод мертвонародження, що вказує на циклічність

повторення епізоду та потребує системного підходу до визначення основних факторів ризику виникнення репродуктивних втрат (табл. 3.4).

Таблиця. 3.4

Репродуктивний анамнез у обстежених пацієнток (абс.ч.,%)

Репродуктивний анамнез	Групи обстежених	
	Група А, (n=118)	Група В, (n=50)
Паритет вагітності:		
- I	32 (27,1)	26 (52,0)
- II	51 (43,2)	16 (32,0)
- III	29 (24,6)	8 (16,0)
- \geq IV	6 (5,1)	0 (0)
Пологи термінові	18 (15,3)*	17 (34,0)
Запізнілі пологи	5 (4,2)	0 (0)
Передчасні пологи	23 (19,5)	0 (0)
Самовільні викидні в I та II триместрах	35 (29,7)*	1 (2,0)
Мертвонародження	6 (5,1)	0(0)
Вади розвитку плода	2 (1,7)	0 (0)
Штучне переривання вагітності до 12 тижнів	27 (22,9)*	5 (10,0)
Ектопічна вагітність	6 (5,1)	1 (2,0)
Примітка: * - статистично достовірні відмінності порівняно з контрольною групою (p<0,05)		

У 2 (1,7%) пацієнток групи А в анамнезі зареєстровано народження дитини з вадами розвитку (хейлосхизис та розщелина хребта), в групі В – відсутні дані щодо народження дітей з вадами розвитку. Для 32 (27,1%) жінок групи А дана вагітність була першою. У групі В переважну більшість пацієнток (52,0%) склали впершенароджуючі.

Штучне переривання вагітності до 12 тижнів, проведено у 22,9% пацієнток групи А та у 2,3 рази рідше у групі В (p<0,05). На ектопічну вагітність, згідно з даними анамнезу, вказували 5,1% респонденток групи А та в 2,5 рази рідше – жінки групи В.

Варто зазначити, що в групі А 76 (64,4%) пацієнток перебували на обліку в жіночій консультації з приводу даної вагітності, в той час як у групі В зафіксовано повну диспансеризацію на облік з приводу даної вагітності (рис. 3.3).

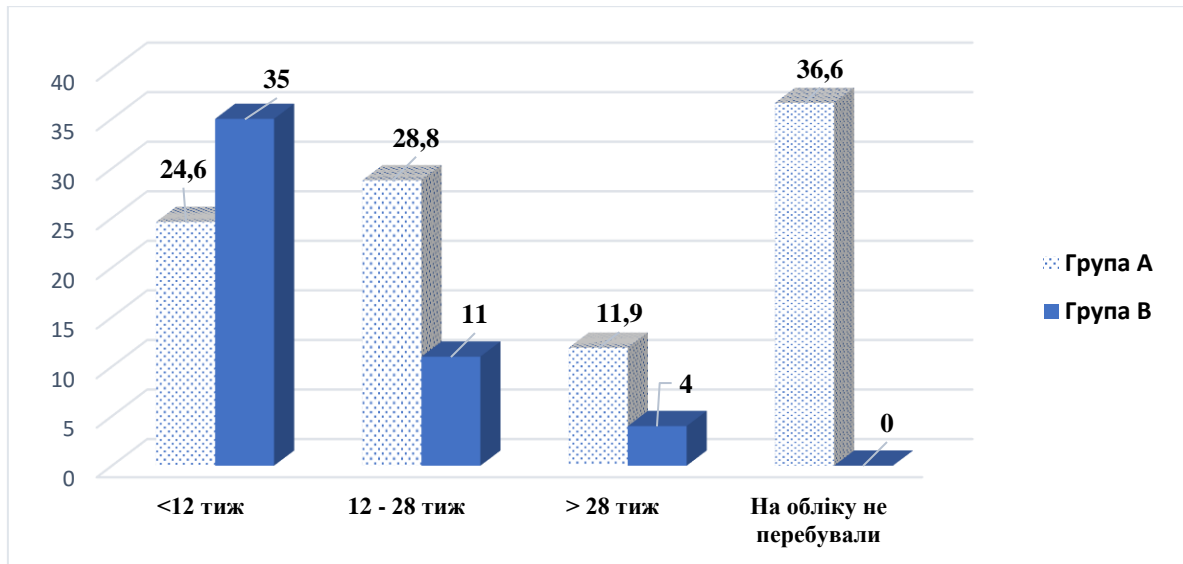


Рис. 3.3 Термін вагітності при постановці на облік в жіночій консультації.

В 39,9% обмінних карт вагітних групи А відмічено пізню явку, з яких 28% - в II триместрі та у 11,9% - в III триместрі вагітності. Лише 24,6% пацієнток стали на облік в I триместрі, що дозволило провести клініко-діагностичне обстеження на етапі ембріогенезу. У групі В 70% жінок спостерігались з I триместру, 22% - з II і 8% - з III триместру вагітності ($p < 0,05$).

Перебіг даної вагітності до моменту встановлення діагнозу АЗП супроводжувався рядом ускладнень (табл. 3.5). Привертає увагу значний відсоток виникнення гестозу першої половини вагітності (43,2%), на відміну від пацієнток групи В, де даний патологічний стан зустрічався в 2 рази рідше. Також у вагітних групи А, порівняно з пацієнтками групи В превалювали такі ускладнення, як анемія в 1,5 рази, інфекційні захворювання сечостатевої системи в 3,7 рази ($p < 0,05$).

**Частота і структура ускладнень I триместру в обстежених вагітних
(абс. ч., %)**

Ускладнення I триместру вагітності	Групи обстежених	
	Група А, (n=118)	Група В, (n=50)
Гестоз I половини вагітності	51 (43,2)*	11 (22,0)
Аномалії хоріона (ретрохоріальна гематома, патологічне прикріплення хоріона)	33 (28,0)*	5 (10,0)
Анемія	25 (21,2)	7 (14,0)
Загроза переривання вагітності	31 (26,3)	6 (12,0)
Інфекції сечостатевої системи	44 (37,3)*	5 (10,0)
Примітка: * - статистично достовірні відмінності порівняно з контрольною групою (p<0,05)		

Загрозу переривання вагітності в групі А діагностовано в 2 рази частіше, ніж у групі В (p<0,05). Характерним є те, що у 28,0% вагітних клінічні прояви починались із кров'янистих виділень зі статевих шляхів, що на нашу думку, означало порушення імплантації та розвиток патології судинного компоненту майбутньої плаценти.

При аналізі ускладнень II триместру вагітності, простежується наступна закономірність (табл. 3.6). У 41,5% пацієток групи А переважали інфекції сечостатевої системи, в той час як у групі В вони зустрічались у 3,5 рази рідше (p<0,05).

Варто зазначити, що кількість пацієток обох ретроспективно обстежених груп з анемією була досить високою, що можливо пов'язано з особливостями змін в системі гемостазу у вагітних (група А – 33,9%; група В - 22,0%), (p>0,05).

Преєклампсію у II триместрі вагітності діагностовано у пацієток групи А в 3,8 разів частіше, ніж у жінок групи В (p<0,05).

Частота і структура ускладнень II триместру в обстежених вагітних (абс. ч., %)

Ускладнення II триместру вагітності	Групи обстежених	
	Група А, (n=118)	Група В, (n=50)
Загроза переривання вагітності	33 (28,0)*	7 (14,0)
Гіпертензивні розлади під час вагітності	27 (22,9)	3 (6,0)
Анемія	40 (33,9)	11 (22,0)
Ретроплацентарна гематома	32 (27,1)*	6 (12,0)
Інфекції сечостатевої системи	49 (41,5)*	6 (12,0)
Примітка: * - статистично достовірні відмінності порівняно з контрольною групою (p<0,05)		

Ознаки загрози переривання вагітності зустрічались у кожній четвертій пацієнтки групи А (28,0%), в групі В – у кожній сьомій (14,0%), (p<0,05). Ретрохоріальні гематоми, підтверджені при проведенні УЗД виявлено в 27,1% пацієнток групи А та в 2,3 рази рідше (12,0%) у вагітних групи В (p<0,05).

Особливу увагу ми приділяли аналізу ускладнень III триместру вагітності, так як ризик виникнення АЗП в III триместрі значно зростає, враховуючи наявність в анамнезі провокуючих факторів. Показники, які обчислювались нами не вважались достовірними, в зв'язку з тим, що у 19,5% пацієнток з АЗП пологи відбулись до 30 тижня вагітності (p>0,05) (табл. 3.7).

Проведене нами ретроспективне дослідження щодо частоти і структури ускладнень III триместру продемонстрував значний відсоток анемії вагітних у пацієнток групи А (39,0%), що в 3,9 рази відрізнявся від результату, отриманого у пацієнток групи В (10,0%) (p<0,05). Кількість вагітних із анемією прогресивно збільшувалась від I триместру (21,2%), до II – 33,9% та III – 39,0%.

У міру зростання терміну вагітності виявлено такі суттєві ускладнення, як плацентарна дисфункція, ЗРП та прееклампсія, які у пацієток групи А зустрічались в 13,2 рази та 8,1 рази частіше, ніж у вагітних групи В ($p < 0,05$).

Таблиця 3.7.

Частота і структура ускладнень III триместру в обстежених вагітних (абс. ч., %)

Ускладнення III триместру вагітності	Групи	
	Група А, (n=118)	Група В, (n=50)
Загроза передчасних пологів	21 (17,8)	1 (2,0)
Гіпертензивні розлади під час вагітності	38 (32,2)	2 (4,0)
Плацентарна дисфункція, ЗРП	31 (26,3)	1 (2,0)
Анемія	46 (39,0)*	5 (10,0)
Інфекції сечостатевої системи	44 (37,3)	6 (12,0)
Примітка: * - статистично достовірні відмінності порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$)		

Значною також виявилась кількість вагітних групи А з інфекційними захворюваннями сечостатевої системи (37,3%), кількість яких перевищила жінок групи В у 3,1 рази ($p < 0,05$). Зміни кислотно-основного балансу під час вагітності, особливо в піхві, демонструють зв'язок з розвитком умовно-патогенної мікрофлори, що може стати провокуючим чинником виникнення АЗП.

За результатами показників системи гемостазу у вагітних обох ретроспективно обстежених груп, нами проведено аналіз і дана оцінка отриманим даним (табл. 3.8). Так, у пацієток групи А відмічено вкорочення АЧТЧ на 32,1% в порівнянні з групою В ($p < 0,05$).

Одним із маркерів тромбоутворення є ПТІ, що відображає ключовий каскад процесу тромбоутворення. В пацієток групи А встановлено достовірне зниження ПТІ відносно показників вагітних групи В (група А –

11,2±1,4 с; група В – 14,9±1,2 с, $p<0,05$), а також встановлено скорочення ТЧ, під час якого розчинний фібриноген перетворюється в нерозчинний фібрин, але статистично значимої різниці між групами не виявлено ($p>0,05$).

Таблиця 3.8

Показники системи гемостазу під час вагітності, М±m

Показники	Групи обстежених	
	Група А (n=118)	Група В (n=50)
АЧТЧ, с	29,3±2,7*	38,7±3,9
ПТІ, с	11,2±1,4*	14,9±1,2
ТЧ, с	16,1±1,7	17,4±1,5
Фібриноген, г/л	6,2±0,6*	4,7±0,4
Фібринолітична активність, %	8,3±1,1	11,3±1,5
Гематокрит, %	36,7±3,6	41,5±3,7
Примітка: * - статистично достовірні відмінності порівняно з контрольною групою ($p<0,05$)		

Також нами зареєстровано підвищений рівень фібриногену – головного субстрату для тромбоутворення. Зокрема, у вагітних групи А він був вищим у 1,3 рази, ніж у респонденток групи В ($p<0,05$). Одним із основних показників, що характеризує фібриноліз є фібринолітична активність. У пацієнток групи А встановлено зниження середнього значення даного показника на 26,5% порівняно з аналогічним показником у жінок групи В ($p>0,05$).

Середні показники гематокриту у вагітних групи А склали 36,7±3,6%, що на 11,6% є нижчим, ніж у пацієнток групи В ($p>0,05$). Отже, аналіз даних обмінної карти, виявив зміни в системі гемостазу у жінок з АЗП, порівнюючи з даними, отриманими у пацієнток з нормальним перебігом вагітності.

Згідно ретроспективного аналізу даних УЗД щодо локалізації плаценти, у 5,9% вагітних групи А виявлено передлежання плаценти, у 18,6% - низьку плацентацию, що достовірно відрізняло за цими даними пацієнток груп спостереження ($p<0,05$), (табл. 3.9).

Розташування плаценти в обстежених вагітних (абс.ч., %)

Локалізація плаценти	Групи обстежених	
	Група А, (n=118)	Група В, (n=50)
Передлежання плаценти	7 (5,9)	0(0)
Низька плацентація	22 (18,6)	2 (4,0)
Передня стінка матки	43 (36,4)	13 (26,0)
Задня стінка матки	32 (27,1)*	26 (52,0)
Праве ребро матки	9 (7,6)	4 (8,0)
Ліве ребро матки	5 (4,2)	5 (10,0)
Примітка: * - статистично достовірні відмінності порівняно з контрольною групою (p<0,05)		

Розташування плаценти по задній стінці виявлено у кожній третій пацієнтки групи А, тоді як в групі В – у кожній другій (p<0,05). На нашу думку, сприятливішим варіантом розташування плаценти для виношування вагітності є її локалізація на задній стінці матки, а безпосереднє порушення плацентациї (передлежання плаценти, низька плацентація) виступає як один із факторів ризику, що призводить до розвитку АЗП.

Ультразвукове дослідження проведено 103 (87,3%) пацієнткам групи А до виникнення епізоду АЗП. При чому у 61 (52,0%) вагітної, під час УЗД не виявлено жодної патології зі сторони плода та плаценти. У 46 (92,0%) жінок групи В констатовано фізіологічний перебіг вагітності (p<0,05), (табл. 3.10).

Структурні зміни плаценти діагностовано у 15,3% пацієнток групи А, що перевищує показник вагітних групи В у 2,6 рази (6,0%), (p<0,05). Серед патологічних ознак діагностували передчасне старіння плаценти у 8 (6,8%) жінок, петрифікати у 4 (3,4%), гемангіоми у 2 (1,7%) випадках та інші.

Майже у кожній третій пацієнтки групи А виявлено ознаки переривання вагітності, що перевищувало аналогічний показник жінок групи В у 4,5 рази (p<0,05).

Ретроспективний аналіз ультразвукових показників (абс.ч., %)

Показник	Групи обстежених	
	Група (n=118)	Група В (n=50)
Структурні зміни плаценти	18 (15,3)*	3 (6,0)
Ознаки загрози переривання вагітності	32 (27,1)*	3 (6,0)
Олігогідрамніон	14 (11,9)	1 (2,0)
Полігідрамніон	17 (14,4)	0 (0)
ЗРП	11 (9,3)	0 (0)
УЗ-ознак патології не виявлено	61 (52,0)*	46 (92,0)
Примітка: * - статистично достовірні відмінності порівняно з контрольною групою (p<0,05)		

Аномалії кількості навколоплідних вод у пацієнток групи А мали місце в кожному сьомому випадку (олігогідрамніон у 11,9%, полігідрамніон у 14,4%). У вагітних групи В діагностовано 1 випадок олігогідроамніону, жодного випадку полігідроамніону не зареєстровано.

Аналізуючи показники частоти виникнення АЗП в залежності від терміну гестації, ми встановили, що більшість із них припадає на термін гестації ≥ 37 тижнів - 58 (49,2%) випадків (табл. 3.11).

Таблиця. 3.11

Частота антенатальної загибелі плода в залежності від терміну гестації (n=118)

Термін гестації	22 – 30 тиж	30 – 36 тиж	≥ 37 тиж
Абсолютне число	22	38	58
%	18,6	32,2	49,2
Середній термін гестації при АЗП (тиж.)	35,6 \pm 3,4		

Середній термін вагітності у разі АЗП склав 35,6 \pm 3,4 тижнів, а ризик виникнення АЗП зростає з кожним тижнем. Цей факт можна пояснити тим, що

плацента не вправляється зі зростаючими функціональними потребами плода, а також до кінця терміну гестації відбуваються фізіологічні зміни в системі гемостазу, набирає активності триада Вірхова.

42 (35,6%) вагітних групи А госпіталізовані до стаціонару з початком регулярної пологової діяльності, з діагнозом АЗП. У 51 (43,2%) вагітної діагноз АЗП встановлено при проведенні ультразвукового дослідження. 25 (21,8%) вагітних звернулись до стаціонару з інших причин, таких як передчасне відшарування плаценти (11,9%), преєклампсія (3,4%), передчасне злиття навколоплідних вод (9,3%).

Розродження пацієнток проводилось згідно акушерської ситуації (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

Особливості розродження обстежених вагітних (абс.ч., %)

Показник	Групи обстежених	
	Група А (n=118)	Група В (n=50)
Розродження шляхом операції кесарів розтин	34 (28,8)*	4 (8,0)
Розродження через природні пологові шляхи	84 (71,2)	46 (92,0)
Примітка: * - статистично достовірні відмінності порівняно з контрольною групою (p<0,05)		

Розродження пацієнток групи А відбувалось, переважно, через природні пологові шляхи (71,2%), інші 29,3% жінок розроджені шляхом операції кесарева розтину. Основними показаннями до операції стали передчасне відшарування плаценти (11,9%), передлежання плаценти (5,9%), преєклампсія важкого ступеню (3,4%), супутня екстрагенітальна патологія (2,5%), неправильне положення плода, що унеможливило проведення плорурійної операції (2,5%).

В групі В показаннями до кесарева розтину були: клінічно вузький таз (4,0%); слабкість пологової діяльності (2,0%), неправильне вставлення голівки плода (2,0%).

Крововтрата в пологах понад 500 мл спостерігалась у 68 (57,6%) жінок групи А. Заслуговує на увагу той факт, що при АЗП виникає тромботична настороженість за рахунок активації прозапальних факторів, а масивна крововтрата призводить до геморагічного шоку, що в сукупності є прямою причиною виникнення гострої і підгострої форми ДВЗ-синдрому, який підтверджується показниками гемостазіограми.

Під час пологів та в післяпологовому періоді у 18 (15,3%) пацієнток групи А використовували замісну терапію препаратами крові та свіжозамороженою плазмою для відновлення ОЦК і попередження розвитку гострого і прогресування хронічного ДВЗ-синдрому. Аналіз медичної документації показав, що у 5 (4,2%) пацієнток групи А, використовувались кровозамінники для поліпшення реологічних властивостей крові та зниження агрегаційних властивостей тромбоцитів. На нашу думку, у пацієнток з АЗП, оперативне розродження є додатковим фактором розвитку тромбоемболічних ускладнень.

Аналізуючи показники загального аналізу крові до та після розродження встановили: середня кількість гемоглобіну в групі А до пологів є нижчою, ніж у жінок групи В у 1,2 рази ($p < 0,05$). В післяпологовому періоді, у породіль групи А рівень гемоглобіну у 1,3 рази нижчий, ніж у респонденток групи В ($p < 0,05$) (табл. 3.13). Дані патологічні зміни ми пов'язуємо зі збільшеною кількістю ускладнень в пологах та значною крововтратою під час пологів у пацієнток групи А. Рівень показника ШОЕ показав, що він є підвищеним у пацієнток групи А до пологів та в післяпологовому періоді, проте статистично значимої різниці в показниках обох груп нами не відмічено ($p > 0,05$). Загальна кількість тромбоцитів в групі А до розродження на 11,8% нижча, ніж у післяпологовому періоді, та на 19,1% нижче відносно аналогічного показника пацієнток групи В до розродження ($p < 0,05$).

Аналіз загальної кількості лейкоцитів та лейкоцитарної формули, достовірної різниці під час вагітності та в післяпологовому періоді між обстеженими групами жінок не виявлено ($p > 0,05$).

Таблиця. 3.13

Порівняльна характеристика показників загального аналізу крові до та після розродження у обстежених пацієнток, $M \pm m$

Показники	Групи обстежених			
	Група А (n=118)		Група В (n=50)	
	До пологів	Після пологів	До пологів	Після пологів
Гемоглобін (HGB), г/л	103,2±7,4*	91,8±3,6*	127,3±9,4	115,5±8,1
Еритроцити (RBC), $10^{12}/л$	3,1±0,4	2,9±0,3	3,4±0,9	3,2±0,3
ШОЕ, мм/год	38,6±3,2	27,4±1,6	39,0±3,3	28,0±2,1
Тромбоцити, $10^9/л$	179,0±16,1	203,0±19,9	221,3±24,2	263±29,3
Лейкоцити (WBC), $10^9/л$	14,0±1,7	11,0±1,4	12,1±1,5	8,7±1,1
Нейтрофіли, %	65,0±2,1	70,3±2,4	70,7±2,6	69,4±2,4
Паличкоядерні, %	9,0±0,6	13,0±0,7	9,0±0,4	12,0±0,5
Сегментоядерні, %	56,0±1,7	57,0±1,8	61,0±1,8	57,0±1,3
Еозинофіли, %	1,0±0,1	2,0±0,3	1,0±0,1	1,0±0,2
Базофіли, %	1,0±0,2	0	0	1,0±0,1
Лімфоцити, %	25,0±0,7	24,0±0,4	19,0±0,7	21,0±0,8
Моноцити, %	8,0±0,6	4,0±0,2	10,0±1,1	8,0±0,8
Примітка: * - статистично достовірні відмінності порівняно з групою В ($p < 0,05$)				

Варто відмітити, що у 13,6% пацієток групи А не визначено стан системи гемостазу при поступленні до стаціонару. Також практично в кожному випадку оцінку системи гемостазу проводили шляхом визначення різних показників, що можна пояснити відсутністю єдиного підходу та чіткого алгоритму діагностики порушень гемостазу у пацієток з АЗП.

Ретроспективний аналіз основних показників коагулограми до розродження у пацієток групи А вказує на тенденцію до гіперкоагуляційного стану, що проявлявся підвищенням рівня фібриногену до розродження в 1,7 разів та у післяпологовому періоді в 1,8 рази, порівняно з жінками групи В ($p < 0,05$) (табл. 3.14). ПТТ вказує не тільки відношення часу згортання нормальної плазми до часу згортання плазми пацієтки, але і стан прокоагуляційної ланки роботи печінки за рахунок синтезу II, VII, IX, X факторів під дією вітаміну К. У вагітних групи А ПТТ був у 1,2 рази вищим, ніж у жінок групи В ($p < 0,05$).

АЧТЧ, що є скринінговим маркером відображення змін в активності факторів згортання крові за внутрішнім шляхом, а саме VIII, IX, XI, XII факторів згортання крові, у пацієток групи А мав тенденцію до скорочення перед пологами в 2,6 рази ($p < 0,05$). При оцінці стану антикоагулянтної системи звертали увагу на концентрацію АТ III. Так, у групі А значення АТ III до розродження становило $68,3 \pm 6,2\%$, у групі В - $73,1 \pm 6,9\%$ ($p > 0,05$). Недостовірне зменшення концентрації АТ III у пацієток групи А також може вказувати на виснаження антикоагулянтної системи за рахунок активації прокоагулянтних факторів.

Середня тривалість перебування в стаціонарі пацієток групи А становила $4,9 \pm 0,8$ днів, на відміну від породіль групи В ($3,2 \pm 0,3$ дні), ($p < 0,05$). Різниця в терміні перебування жінок у стаціонарі залежала не тільки від ускладнень післяпологового періоду, але і від психоемоційного стану пацієток. При аналізі карт стаціонарних хворих, в 4 (3,4%) з них зафіксовано виникнення психоемоційних розладів із залученням спеціаліста психіатричного профілю.

Таблиця 3.14

Показники коагулограми у обстежених жінок, $M \pm m$

Показники	Групи обстежених			
	Група А (n=118)		Група В (n=50)	
	До пологів	Після пологів	До пологів	Після пологів
Тромбоцити, $10^9/\text{л}$	179,0±16,1	203,0±19,9	221,3±24,2	263±29,3
АЧТЧ, сек	13,1±1,4*	15,6±1,7*	33,6±2,6	29,8±2,7
ПТІ, %	135,0±14,7*	127,0±12,9	109,0±10,4	102,0±10,1
Фібриноген, г/л	7,8±0,7*	6,6±0,6	4,6±0,5	3,7±0,3
РФМК, мг/100мл	17,3±1,9	19,7±2,1*	8,7±0,8	6,4±0,6
АТ ІІІ, %	68,3±6,2	56,2±5,1	73,1±6,9	72,7±6,4
ПДФ, мг/мл	11,7±1,4	13,3±2,1	2,5±2,3	2,3±2,4
D-димер мг/мл	26,8±2,7*	21,5±2,3*	12,4±1,4	8,7±0,9
Протеїн С %	38,1±2,9	33,4±3,1	57,3±5,4	61,2±5,9
Примітка: * - статистично достовірні відмінності порівняно з групою В ($p < 0,05$)				

Основними ускладненнями, що зустрічались у пацієнток групи А в післяпологовому періоді визнано: анемію у 94 (83,1%) пацієнток, лохіометру у 21 (17,8%), субінволюцію матки у 24 (20,4%), післяпологовий ендометрит у 11 (9,3%), тромбофлебіт у 16 (13,6%), серому післяопераційного шва у 4 (3,4%) та ДВЗ-синдром у 3 (2,5%) жінок, гістеректомію виконано 2 (1,7%) породіллям.

Проводячи аналіз результатів патолого-гістологічного дослідження посліду встановлено, що у 84 (71,2%) випадках причиною АЗП стала хронічна декомпенсована плацентарна недостатність – дисоційоване дозрівання ворсин, в окремих ділянках плаценти ворсини відповідали терміну гестації з перемежуванням ділянок вираженої інволюції – дистрофічні зміни з потовщенням строми ворсин, редукцією кров'яного русла, дистрофічними змінами синцитіотрофобласта з десквамацією окремих клітин.

При аутопсії мертвих плодів зареєстровано гостре венозне повнокров'я головного мозку та внутрішніх органів, тотальний ателектаз легень, мацерація шкірних покривів. В 26 (22,0%) плодів встановлено ознаки антенатальної асфіксії, що, скоріш за все, була викликана аномаліями розвитку пуповини. Середня маса померлих плодів складала 2300 ± 600 гр.

Таким чином, як демонструють результати проведеного ретроспективного дослідження, АЗП залишається актуальною проблемою для практичного акушерства, з тенденцією до зростання частоти випадків з 2014р. (3,7 ‰) до 2017р. (5,5‰). Вік вагітної більше 25 років виступає в ролі одного з провідних чинників ризику розвитку АЗП в зв'язку зі збільшенням випадків соматичної патології. Так, надмірна маса тіла виявлена майже в кожній другій, а ожиріння - у третини жінок з АЗП, що поєднувалось з метаболічним синдромом. У 69,5% вагітних з АЗП діагностовано екстрагенітальну патологію, в тому числі серцево-судинної системи у 17,8%, варикозну хвороба вен нижніх кінцівок, захворювання органів сечовидільної системи та ротової порожнини у 27,1%, тромбофілію та алергічні захворювання у 11,9%, цукровий діабет у 6,8%, анемію у 63,6%, що слугують предикторами розвитку

плацентарних порушень. Гінекологічні захворювання виявлено у 90,7% жінок з АЗП, з яких у 70,4% мало місце поєднання декількох гінекологічних нозологій. У 29,7% респонденток в анамнезі відмічено репродуктивні втрати в I та II триместрах, у 19,5% попередні пологи закінчились передчасно, а 5,1% жінок вже мали епізоди мертвонародження. Лише 64,4% пацієнток з АЗП перебували на обліку в жіночій консультації, яким у 43,2% випадків діагностовано ранній гестоз, у 28,0% - загрозу переривання вагітності, у 39,0% - анемію, у 26,3% - плацентарну дисфункцію, ЗРП, у 32,2% - преєклампсію та у 37,3% - захворювання сечостатевої системи. Патологічні зміни з боку системи гемостазу під час вагітності підтверджено вкороченням АЧТЧ на 32,1%, зниженням ПТІ у 1,3 рази, скороченням ТЧ, зниженням середнього показника фібринолітичної активності на 26,5% та гематокриту на 11,6%. Структурні зміни плаценти діагностовано у 15,3% пацієнток із АЗП, аномалії кількості навколоплідних вод у 13,2%, середній термін вагітності у разі АЗП склав $35,6 \pm 3,4$ тижнів, патологічну крововтрату в пологах мали 57,6% породіль з АЗП.

Гіперкоагуляційний стан після пологів проявлявся підвищенням рівня фібриногену в 1,8 рази, ПТІ в 1,2 рази, скороченням АЧТЧ в 2,6 рази, зменшення концентрації АТ III, що вказує на виснаження антикоагулянтної системи за рахунок активації прокоагулянтних факторів. Основними ускладненнями післяпологового періоду була анемія (83,1%), лохіометра (17,8%), субінволюція матки (20,4%), післяпологовий ендометрит (9,3%), тромбофлебіт (13,6%), серома післяопераційного шва (3,4%) та ДВЗ-синдром (2,5%). У 71,2% випадків причиною АЗП при патологоанатомічному дослідженні визнано хронічну декомпенсовану плацентарну недостатність.

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. Гичка, НМ, Бенюк ВО, Котенок АС. Ретроспективний аналіз випадків антенатальної загибелі плода в умовах типового міського пологового будинку

м. Києва. Здоров'я жінки 2019. 6 (142): 34-36. doi:
<https://doi.org/10.15574/HW.2019.142.34>

2. Чеботарьова АС. Гичка НМ. Антенатальна загибель плода в анамнезі – шляхи планування та особливості перебігу наступної вагітності. Збірник тез VI міжнар. наук.-практ. конф. «About the problems of science and practice, tasks and ways to solve them.» 2020; Жов. 26-30. Мілан, Італія. с. 244-248. doi
<https://doi.org/10.46299/ISG.2020.II.VI>

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ ОБСТЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТОК З АНТЕНАТАЛЬНОЮ ЗАГИБЕЛЛЮ ПЛОДА ДО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ (ПРОСПЕКТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

4.1 Клінічна характеристика обстежених пацієнток

Наступним проспективним етапом дослідження стало визначення ймовірної причини виникнення епізоду АЗП, особливостей системи гемостазу у вагітних з АЗП до розродження, визначення біохімічних та ультразвукових факторів ризику розвитку тромботичних ускладнень для подальшої розробки комплексу лікувально-профілактичних заходів.

Для досягнення поставленої в роботі мети, здійснено клініко-діагностичне обстеження 137 пацієнток, які проходили лікування і розродження на базі КНП «КМПБ №3» в період з 2018 – 2023 роки. Діагноз АЗП встановлено 67 вагітним, які віднесені до групи I. У групу II увійшли 50 вагітних з народженням живої здорової дитини, які в довільному порядку включені до даної групи. Всі обстежені жінки заповнили та підписали «Інформовану згоду».

Вік вагітних групи I коливався в межах від 20 до 40 років і в середньому склав $28,0 \pm 1,8$ років, у II групі – $25,7 \pm 1,5$ років ($p > 0,05$), (табл. 4.1.1).

Таблиця 4.1.1.

Віковий розподіл обстежених жінок (абс. ч., %)

Вік жінок, роки	Групи обстежених	
	Група I, (n = 67)	Група II, (n = 50)
Менше 21	2 (3,7)	1 (2,0)
21 – 25	16 (23,9)	16 (32,0)
25 – 30	27 (40,3)	21 (42,0)
30 – 35	13 (24,0)	7 (14,0)
Старші 35 років	9 (13,4)	5 (10,0)

У 47 (70,1%) жінок I групи шлюб зареєстрований, 15 (22,4%) вагітних проживали з чоловіком у громадянському шлюбі, 5 (7,5%) - вважали себе

одинокими. Кожна третя вагітна групи I офіційно не працювала (37,3%), задіяно фізичною працею було 32,8% пацієнок, роботою з комп'ютерною технікою - 19,4%, службовці склали 6,0%, навчались в закладах освіти 4,5%.

45 (67,2%) пацієнок групи I проживали в м. Києві, 41 (82,0%) жінка з групи II, кожна третя пацієнтка – в навколишній сільській місцевості, в тому числі 32,8% - з групи I і 18,0% з - II ($p < 0,05$).

При вивченні сезонних біоритмів запліднення і епізоду АЗП, отримали наступні результати. За період з 2018 по 2023 роки максимальна кількість виникнення епізодів АЗП припадала на літній період - 25 (37,3%), дещо менше на весняний – 17 (25,3%). Восени та взимку відмічались найнижчі показники - 13 (19,4%) і 12 (17,9%) епізодів, відповідно. За календарними місяцям, пік виникнення АЗП припадав на липень-серпень, а найменше випадків зареєстровано, згідно наших даних, на лютий місяць. Сезонність біоритмів запліднення, наслідком яких є АЗП, має наступну закономірність, остання менструація перед вагітністю була: зима – 16%, весна – 24%, літо – 27%, осінь – 33%. Таким чином, вагітність, що настала восени майже в два рази частіше закінчувалась АЗП в майбутньому, а сприятливим сезоном для запліднення зареєстровано зиму, а саме - лютий місяць.

Аналізуючи дані обмінної карти та проведення анкетування пацієнок, згідно сімейного анамнезу щодо тромбозів, у пацієнок групи I виявлено високий рівень епізодів серед родичів першої лінії. Так, у 15 (22,4%) вагітних встановлено обтяжений сімейний тромботичний анамнез, що проявлявся наявністю інфарктів (4 (6,0%)), ішемічних інсультів (3 (4,5%)), ТЕЛА (2 (3,0%)), тромбозів/тромбофлебітів (6 (9,0%)). В II групі епізодів тромбозу серед родичів першої лінії не зареєстровано.

До даної вагітності у 30 (44,8%) обстежених з групи I та у 6 (12 %) пацієнок групи II виявлено наявність факторів ризику розвитку ВТЕ до вагітності (див. додаток В). Результати прогностичного визначення факторів ризику виникнення венозного тромбоемболізму представлено на рис. 4.1.1.

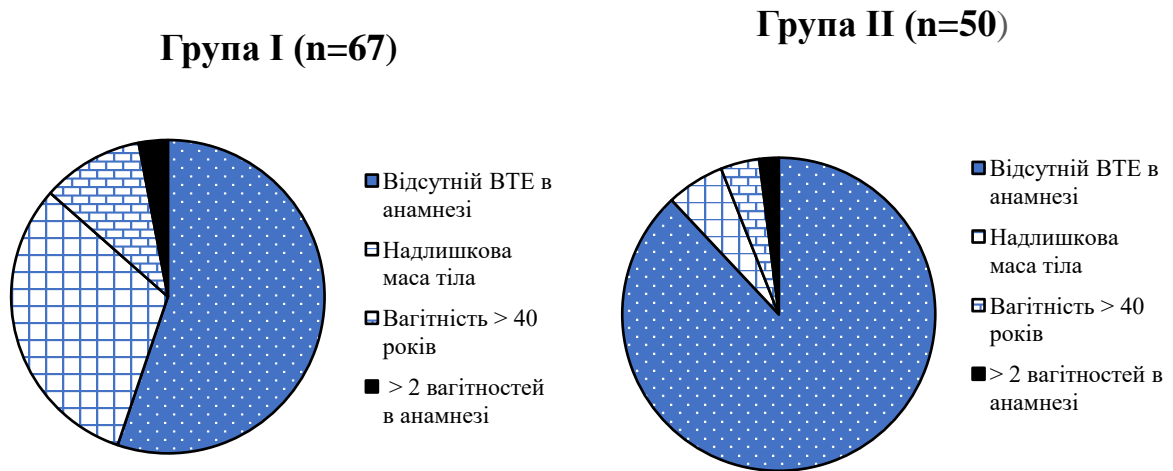


Рис. 4.1.1. Визначення основних прогностичних факторів ризику розвитку ВТЕ в обстежених жінок, % (шкала Schoenbeck D. et al., 2011).

Серед масо-ростових параметрів статистично значимої різниці між вагітними обох груп не відмічено. ІМТ у пацієток групи I в середньому становив $27,4 \pm 1,3$ кг/м²; в групі II – $26,6 \pm 1,1$ кг/м² ($p > 0,05$). Середній показник маси тіла в групі I склав $65,3 \pm 3,7$ кг, у групі II – $64,5 \pm 2,9$ кг. Середній зріст в групі I становив $167,8 \pm 5,4$ см; в групі II – $164,4 \pm 4,6$ см ($p > 0,05$).

Аналізуючи відомості щодо групи крові, нами встановлено, що переважна більшість жінок в групі I і II мали 0 (I) групу (група I - 29 (43,3%), група II - 13 (26%), $p < 0,05$).

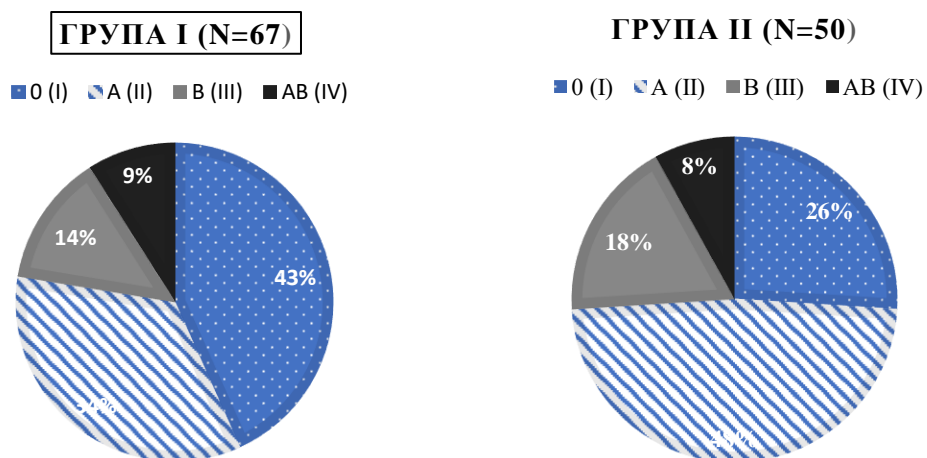


Рис. 4.1.2. Групи крові в обстежених жінок (%)

Група крові А (II) виявлена в кожній третій пацієнтки групи I та кожній другій пацієнтки групи II (група I - 23 (34,3%), група II - 24 (48%)). Група крові В (III) діагностована у 9 (13,4%) жінок групи I, в групі II – у 9 (18%); АВ (IV) групу крові мали 6 (9,0%) жінок групи I та 4 (8%) - групи II (рис. 4.1.2).

Аналізуючи дані щодо перенесених інфекційних захворювань дитячого віку встановлено, що на епідемічний паротит хворіла кожна п'ята пацієнтка групи I та кожна десята групи II (група I - 15 (22,4%); група II - 5 (10,0%), $p < 0,05$). Краснуху в анамнезі відзначала 21 (31,3%) вагітна групи I та 6 (12,0%) групи II, ($p < 0,05$). Отже, для жінок з АЗП була притаманною висока інфекційна захворюваність в анамнезі, що з нашої точки зору, знижує пристосувальні механізми захисту організму вагітної від впливів інфекційних агентів.

Стан соматичного здоров'я розглядався нами як специфічний преморбідний фон для виникнення тромботичних ускладнень. Встановлено, що серед обстежених нами пацієнток, високий рівень соматичної захворюваності відзначався у 32 (47,8%) жінок групи I та 29 (58,0%) групи II, що не мало достовірних відмінностей ($p > 0,05$), (табл. 4.1.2.).

Таблиця 4.1.2.

Стан соматичного здоров'я в обстежених жінок (абс. ч., %)

Показник	Групи обстеження	
	Група I, (n = 67)	Група II, (n = 50)
Соматично здорові	12 (17,9)	17 (32,0)
1 соматична патологія	32 (47,8)	29 (58,0)
Поєднання соматичної патології	23 (34,3)*	5 (10,0)
Примітка: * - статистично достовірні відмінності порівняно з групою II ($p < 0,05$)		

Аналіз наведених даних продемонстрував, що 12 (17,9%) пацієнток групи I та 17 (32,0%) групи II вважали себе практично здоровими і при проведенні клініко-діагностичних заходів впродовж даної вагітності загострень екстрагенітальної патології не виявлено. Разом з тим, серед

обстежених вагітних групи I виявлено значний відсоток жінок, які мали більше однієї екстрагенітальної патології, що в 3,4 рази більше, ніж у групі II (група I – 23 (34,3%); група II – 5 (10,0%), $p < 0,05$).

Більша половина вагітних групи I мали ознаки серцево-судинної патології (65,7%), в той час як у групі II їх було в 5,5 разів менше (12,0%), ($p < 0,05$) (табл. 4.1.3).

Таблиця 4.1.3.

Екстрагенітальна патологія в обстежених жінок (абс.ч.,%)

Показник	Групи обстеження	
	Група I, (n = 67)	Група II, (n = 50)
Захворювання серцево-судинної системи	44 (65,7) *	6 (12,0)
Варикозна хвороба вен нижніх кінцівок	21 (31,3)*	9 (18,0)
Хвороби сечовидільної системи	34 (50,7) *	3 (6,0)
Хронічні захворювання дихальної системи	10 (14,9)	0,0
Хвороби опорно-рухового апарату	15 (22,4)	2 (4,0)
Захворювання шлунково-кишкового тракту і гепатобіліарної системи	24 (35,8)	8 (16,0)
Захворювання ендокринної системи	17 (25,4)	0,0
Хвороби сполучної тканини	21 (31,3) *	1 (2,0)
Коронавірусна хвороба	14 (20,9)*	4 (8,0)
Примітка: * - статистично достовірні відмінності порівняно з групою II ($p < 0,05$)		

Серед серцево-судинної патології у вагітних групи I переважали: пролапс мітрального клапану (22,4%), додаткова хорда (9,0%), нейроциркуляторна дистонія (16,4%), артеріальна гіпертензія (11,9%). Варикозну хворобу вен нижніх кінцівок діагностовано в 1,7 рази частіше у пацієток I групи (31,3%), ніж II (18,0%), ($p < 0,05$).

У вагітних групи I в 8,5 рази переважали захворювання сечовидільної системи (50,7%), порівняно з жінками групи II (6,0%), ($p < 0,05$). В 76,5% випадків мали місце інфекційні захворювання сечовидільної системи, в тому

числі безсимптомна бактеріурія у 67,6%, хронічний пієлонефрит у 47,1%, хронічний цистит у 32,4% та поліпи сечового міхура у 11,7%.

Серед хронічних захворювань дихальної системи в групі I зареєстровано хронічні обструктивні бронхіти (10,4%), бронхіальну астму (4,5%), в той же час як у вагітних групи II даних захворювань не зареєстровано.

Достовірних відмінностей серед захворювань опорно-рухового апарату, ШКТ та гепатобіліарної системи, ми не відмічали між жінками обох груп обстеження ($p > 0,05$).

Коронавірусну інфекцію в анамнезі до вагітності зареєстровано у 14 (20,9%) пацієнток групи I та у 4 (8,0%) групи II, що перевищує показник групи I в 2,6 рази ($p < 0,05$).

Середній вік менархе в пацієнток групи I становив $13 \pm 0,3$ років проти $12 \pm 0,2$ років в групі II ($p > 0,05$). Дані гінекологічного анамнезу вказують на часту захворюваність жінок групи I (табл. 4.1.4).

Таблиця 4.1.4.

Гінекологічний анамнез обстежених жінок (абс.ч.,%)

Показник	Групи обстеження	
	Група I, (n = 67)	Група II, (n = 50)
Наявність гінекологічної патології в анамнезі	51 (76,1)	27 (54,0)
Поєднана гінекологічна патологія в анамнезі	36 (53,7) *	4(8,0)
Необтяжений гінекологічний анамнез	16 (23,9)*	23 (46,0)
Примітка: * - статистично достовірні відмінності порівняно з групою II ($p < 0,05$)		

Проводячи аналіз гінекологічного анамнезу ми встановили, що у 51 (76,1%) вагітної групи I відмічено наявність тієї чи іншої гінекологічної патології та у 27 (54,0%) пацієнток групи II ($p > 0,05$). Разом з тим, 16 (23,9%) пацієнток групи I вважали себе здоровими до вагітності та до гінеколога не звертались, у групі II таких вагітних було 23 (46%) ($p < 0,05$).

Привертає увагу, що 36 (53,7%) пацієнок групи I мали поєднану гінекологічну патологію, в групі II - 4 (8%), що статистично достовірно відрізняє показники між обстежуваними групами ($p < 0,05$).

Серед гінекологічних захворювань у 53,7% пацієнок групи I мали місце запальні захворювання піхви та шийки матки, проти 32,0% - у групі II ($p < 0,05$), (табл. 4.1.5). Фонові та передракові захворювання шийки матки в групі I діагностовано у 19,4% пацієнок, що більше у 4,9 рази, ніж у вагітних групи II (4%) ($p < 0,05$). Інфекції, що передаються статевим шляхом відмічались у кожної третьої пацієнтки групи I (38,8%) та у 3,2 рази рідше у жінок групи II ($p < 0,05$).

Таблиця 4.1.5.

Гінекологічна патологія в обстежених жінок (абс.ч.,%)

Показники	Групи обстежених	
	Група I, (n = 67)	Група II, (n = 50)
Запальні захворювання піхви та шийки матки	36 (53,7)*	16 (32,0)
Фонові та передракові захворювання шийки матки	13 (19,4)*	2 (4,0)
ПСПШ	26 (38,8)*	6 (12,0)
Полікістоз яєчників	5 (7,4)	0,0
Лейоміома матки	8 (11,9)	2 (4,0)
Ендометріоз	16 (23,8)*	3 (6,0)
Непліддя	2 (3,0)	0 (0)
Примітка: * - статистично достовірні відмінності порівняно з групою II ($p < 0,05$)		

У кожної п'ятої пацієнтки (23,8%) групи I в анамнезі встановлено діагноз ендометріоз, що зустрічався в 4 рази частіше, порівняно з групою II (6%) ($p < 0,05$).

Дані акушерського анамнезу та визначення паритету пологів виявили, що серед обстежених пацієнок групи II переважали першонароджуючі (74,0%), в той час як у групі I – 53,7% ($p < 0,05$) (табл. 4.1.6).

Паритет обстежених пацієнок (абс. ч., %)

Показник	Групи обстежених	
	Група I (n = 67)	Група II (n = 50)
Вагітність I	27 (40,3)	22 (44)
Вагітність II	14 (20,9)	16 (32,0)
Вагітність III	13 (19,4)	8 (16,0)
Вагітність IV	11 (16,4)	3 (6,0)
Вагітність V	2 (3,0)	1 (2,0)
Пологи I	36 (53,7)*	37 (74,0)
Пологи II	17 (25,4)	9 (18,0)
Пологи III	12 (17,9)	3 (6,0)
Пологи IV	2 (3,0)	1 (2,0)
Примітка: * - статистично достовірні відмінності порівняно з групою II (p<0,05)		

Необхідно відмітити, що 31,3% пацієнок групи I мали в анамнезі артифіційні аборти, що в 2,6 рази зустрічались частіше, ніж у групі II (12%) (p<0,05). У 10,5% пацієнок групи I відбувся мимовільний викидень в анамнезі в I половині вагітності, у групі II – в 6% пацієнок, 4,5% жінок групи I мали в анамнезі АЗП, 3,0% - ектопічну вагітність з подальшою тубектомією. У 24 (35,8%) пацієнок групи I попередні вагітності та пологи перебігали фізіологічно, з народженням здорової дитини, в групі II у 41 (82%) пацієнок (p<0,05).

Дані обмінних карт дозволяють зробити висновок про особливості біоценозу піхви (рис. 4.1.3.). В групі I лише у 12,9% жінок зареєстровано I ступінь чистоти піхви, в той час як у групі II (78%) таких пацієнок було в 6 разів більше (p<0,05). II ступінь чистоти піхви виявлено майже в половини пацієнок групи I (46,3%), у групі II даний ступінь виявлено у кожній п'ятій жінки (18,0%), що діагностовано у 2,6 рази рідше (p<0,05). Патологічні ступені чистоти піхви виявлено в кожній третій пацієнтки групи I (III ступінь - 35,8%;

IV ступінь – 6,0%), характерною особливістю була присутність *Chlamydia trachomatis* у 2 (3,7%) та *Trichomonas vaginalis* – 4 (6,0%) пацієнтки.

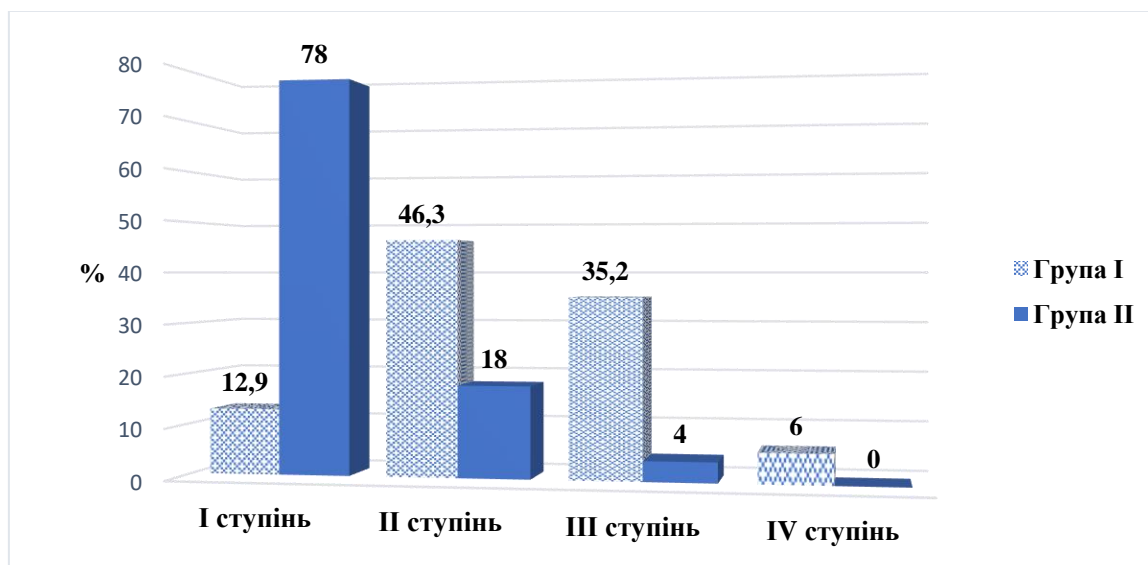


Рис. 4.1.3. Біоценоз піхви під час вагітності в обстежуваних групах (%)

Кожна третя пацієнтка групи I (34,3%) протягом вагітності скаржилась на періодичний дискомфорт та свербіж у ділянці статевих шляхів, що потребувало проведення санації, у групі II таких вагітних було в 5,7 разів менше (6,0%) ($p < 0,05$). При бактеріологічному дослідженні виявлено умовно-патогенну мікрофлору з переважанням бактеріальної та грибової. Характерним виявлено домінування лактобактерій (10^7 КУО/мл), а кількість умовно-патогенної мікрофлори не перевищувала 10^2 КУО/мл. У 14,8% жінок групи I виявлено умовно-патогенну мікрофлору та асоціації з двома, трьома видами аеробів та анаеробів. У 24,1% вагітних переважали гриби роду *Candida*.

Перебіг даної вагітності супроводжувався загрозою переривання, що мала місце в 3 рази частіше в групі I (41,8%), ніж у групі II (12,0%), ($p < 0,05$) (табл. 4.1.7). Варто зауважити, що дві треті пацієнток групи I (28,4%) мали симптоми переривання вагітності в I триместрі, тобто на етапі формування фето-плацентарного комплексу; у групі II таких пацієнток виявлялось у 2,8 разів рідше (10,0%), ($p < 0,05$). Основними проявами загрози переривання вагітності виступали: відшарування хоріона з подальшим формуванням

ретрохоріальної гематоми у 17,9% пацієток групи та втричі рідше (6,0%) у пацієток групи II ($p < 0,05$).

Таблиця 4.1.7.

Особливості перебігу даної вагітності в обстежених жінок (абс., %)

Показник	Групи обстежених	
	Група I, (n = 67)	Група II, (n = 50)
Загроза переривання вагітності	28(41,8)*	6(12,0)
- в т.ч. до 12 тиж	19(28,4)*	5(10,0)
- в т.ч. після 12 тиж	9(13,4)	1(2,0)
Ранній гестоз	26(38,8)	13(26,0)
ЗРП	12(17,9)*	0(0)
Олігогідроамніон	16(23,9)*	2(4,0)
Полігідроамніон	11(16,4)	1(2,0)
Дисфункція плаценти	39(58,2)*	4(8,0)
ЦН	6(9,0)	0,0
Анемія	31(46,3)*	14(28,0)
Бактеріальний вагіноз	27(40,3)*	3(6,0)
Патологічне розташування плаценти	7 (10,4)	0(0)
Прееклампсія	13(19,4)	1(2,0)
COVID-19	19 (28,4)	4 (8,0)
Примітка: * - статистично достовірні відмінності порівняно з групою II ($p < 0,05$)		

Ранні гестози діагностовано у вигляді блювоти вагітних та птіалізму у 38,8% жінок групи I; в групі II – у 26,0% пацієток. Необхідно відмітити, що 4,5% вагітних групи I встановлено діагноз блювоти важкого ступеня.

Дисфункцію плаценти виявлено у більшій половині пацієток групи I (58,2%), що в 7,3 рази зустрічалось частіше, ніж у вагітних групи II (8,0%) ($p < 0,05$). Нами діагностовано структурні зміни плаценти, такі як петрифікати та кальцинати у 35,8% пацієток групи I та у 2,0% пацієток групи II, інфекційно-запальні процеси оболонки та затримку росту плода в

17,9% у групі I, в групі II даної патології не виявлено. Важливим є те, що 4 (6,0%) пацієнткам діагностовано ЗРП в терміні 37 – 38 тижнів, проте за допомогою до стаціонару, згідно рекомендацій лікаря жіночої консультації, вони не звертались.

Інфекційно-запальні процеси оболонки, що проявлялись у вигляді олігогідроамніона в групі I (група I – 23,9%, група II – 4,0%) і полігідроамніона (група I - 16,4%, група II – 2,0%) зареєстровано у 4 рази частіше, ніж у групі II ($p < 0,05$).

Анемію під час вагітності в групі I реєстрували в 2 рази частіше порівнюючи з групою II (група I – 46,3%; група II – 28,0%, $p < 0,05$). Істміко-цервікальну недостатність в групі I діагностовано у 6 (9,0%) пацієнток, в групі II даної патології не виявлено.

Патологічне прикріплення та розташування плаценти є однією з безпосередніх причин невиношування вагітності, особливо в першій половині вагітності за рахунок порушення первинного формування фетоплацентарного зв'язку. В групі I зареєстровано 7 (10,4%) пацієнток з патологією розташування плаценти, з яких передлежання плаценти діагностовано у 2 (3,0%), низька плацентація у 3 (4,5%); оболонкове прикріплення пуповини у 2 (3%) вагітних.

У кожної п'ятої пацієнтки групи I виявлено преєклампсію (19,4%), у групі II - лише у 2,0% спостережень ($p < 0,05$).

Під час даної вагітності у 19 (28,4%) пацієнток групи I діагностовано COVID-19, та у 4 (8,0%) жінок групи II ($p < 0,05$). 9 (13,4%) жінок групи I хворіли на коронавірусну інфекцію в I триместрі вагітності, 6 (9,0%) - в II, 4 (6,0%) – в III. Перебігало захворювання у вигляді легких проявів ГРВІ у 7 (10,4%) пацієнток, полісегментарної пневмонії з дихальною недостатністю у 5 (7,5%) пацієнток. У 7 (10,4%) вагітних групи I перебіг COVID-19 мав безсимптомний характер і був діагностований випадково, при проходженні тестування.

Кожна третя жінка групи I (35,8%) госпіталізована до стаціонару за самозверненням. Підставами для звернення вагітної виступали скарги на відсутність відчуття рухів плода, передчасне злиття навколоплідних вод та регулярна пологова діяльність. 28 (41,8%) пацієнок направлені до стаціонару лікарем жіночої консультації, де встановлено діагноз АЗП. У 15 (22,4%) випадках вагітні госпіталізовані до стаціонару з екстреною ургентною патологією: передчасним відшаруванням плаценти у 5 (7,5%), кровотечею зпологових шляхів у 9 (13,4%), преєклампсією важкого ступеня у 3 (4,5%) випадках.

Термін гестації при зверненні вагітної з АЗП до стаціонару представлено в табл. 4.1.8.

Таблиця 4.1.8.

**Термін гестації при поступленні до стаціонару вагітної з
діагнозом АЗП (абс.ч, %)**

Термін гестації	≤ 28 тиж	29 – 32 тиж	33 – 36 тиж	≥ 37 тиж
Кількість пацієнтів	6 (9,0)	8 (11,9)	20 (29,9)	33 (49,2)

Як свідчать дані, представлені в даній таблиці, 91% пацієнок з АЗП госпіталізовано до стаціонару в III триместрі вагітності. Кожна сьома пацієнтка (17,9%) звернулась до стаціонару з приводу АЗП в терміні до 32 тижнів гестації, у 29,9% жінок АЗП діагностовано в терміні 30 – 36 тижнів, 49,2% вагітних знаходились у терміні 37 – 40 тижнів, в тому числі – у 7,5% пацієнок АЗП встановлено в терміні 40-41 тиждень вагітності.

Таким чином, аналізуючи дані соціального, акушерсько-гінекологічного, сімейного, анамнезів, нами встановлено низку факторів ризику розвитку тромботичних ускладнень, що можуть виникнути в післяпологовому періоді. Наявність екстрагенітальної патології та ускладнень під час вагітності є провокуючими чинниками розвитку АЗП. Поєднання обох

факторів стає ключовим предиктором у вивченні особливостей системи гемостазу у даної категорії пацієнток.

4.2. Особливості системи гемостазу при антенатальній загибелі плода

При поступленні до стаціонару всім пацієнткам з діагнозом АЗП, окрім загальноклінічних аналізів, проводилось обстеження параметрів системи гемостазу, а саме: загальна кількість тромбоцитів, агрегація тромбоцитів, фібриноген, АЧТЧ, Фактор X, РФМК, D-димер, основні параметри ТЕГ (R, K, кут α , LY30, MA).

Під час оцінки показників загального аналізу крові, ми звернули увагу на середній рівень гемоглобіну, що є основним субстратом для живлення та розвитку плода. Середнє значення показника в групі I виявилось достовірно нижчим у порівнянні з середнім показником у групі II вагітних (група I - $104 \pm 6,7$ г/л, група II - $124,4 \pm 7,4$ г/л; $p < 0,05$) (табл. 4.2.1).

Таблиця 4.2.1.

Показники загального аналізу крові в обстежених жінок при поступленні до стаціонару, $M \pm m$

Показник	Групи обстежених	
	Група I, (n = 67)	Група II, (n = 50)
Гемоглобін (HGB), г/л	$104,0 \pm 6,7^*$	$124,4 \pm 7,4$
Еритроцити (RBC), $10^{12}/л$	$2,8 \pm 0,2$	$3,1 \pm 0,3$
ШОЕ, мм/год	$43,0 \pm 3,7$	$36,0 \pm 2,4$
Тромбоцити, $10^9/л$	$174,0 \pm 13,3^*$	$237,0 \pm 21,3$
Лейкоцити (WBC), $10^9/л$	$14,5 \pm 1,2^*$	$10,7 \pm 0,8$
Нейтрофіли, %	$69,0 \pm 3,4$	$73,0 \pm 3,2$
Паличкоядерні, %	$13,0 \pm 1,1$	$7,0 \pm 0,4$
Сегментоядерні, %	$56,0 \pm 3,1$	$66,0 \pm 2,8$
Еозинофіли, %	$3,0 \pm 0,3$	$2,0 \pm 0,1$
Базофіли, %	$1,0 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,1$
Лімфоцити, %	$18,0 \pm 1,3$	$17,0 \pm 1,4$
Моноцити, %	$9,0 \pm 0,6$	$7,0 \pm 0,3$
Примітка: * - статистично достовірні відмінності порівняно з групою II ($p < 0,05$)		

Загальна кількість лейкоцитів, у пацієток групи I на 35,5% більше, порівняно з пацієтками групи II (група I - $14,5 \pm 1,2 \cdot 10^9/\text{л}$; група II - $10,7 \pm 0,8 \cdot 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$). При аналізі лейкоцитарної формули спостерігались зміни в лейкоцитарній формулі, але статистично достовірної різниці в показниках у пацієток обстежених груп не встановлено ($p > 0,05$).

Кількість тромбоцитів в групі I становила $174,0 \pm 13,3 \cdot 10^9/\text{л}$, в групі II – $237,0 \pm 21,3 \cdot 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$). Оскільки тромбоцити є одним з основних елементів тромбоутворення, особливе значення має не тільки кількісне значення тромбоцитів, але і їх агрегація, особливо при ураженні дрібних судин. В якості індуктора агрегації використовували аденозин-5-дифосфорну кислоту.

Двофазний та зворотній типи агрегації виступають варіантами норми при додаванні низьких доз індуктора та можуть вказувати на стійкість агрегаційних властивостей тромбоцитів при короткотривалому впливі на тромбоцити (рис. 4.2.1.).

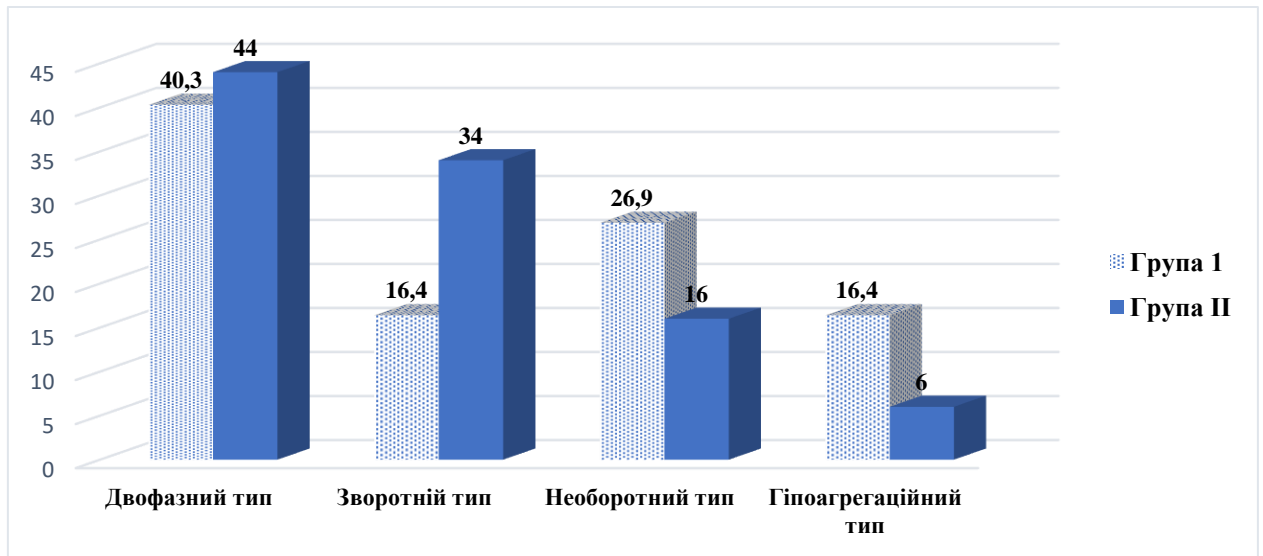


Рис. 4.2.1. Порівняльна характеристика агретограми в обстежених пацієток (%).

Аналізуючи показники агретограми у пацієток групи I встановлено наступні типи агрегації тромбоцитів при додаванні низьких доз індуктора: двофазний тип у 27 (40,3%), зворотній тип у 11 (16,4%), необоротний тип у 18 (26,9%) пацієток та гіпоагрегативний тип у 11 (16,4%) жінок, відповідно.

В групі II нами отримано наступні результати: двофазний тип агрегації відмічали у 22 (44,0%), зворотній тип у 11 (16,4%) пацієток. Необоротний тип агрегації мали 8 (16,0%) пацієток; гіпоагрегативний тип виявлено у однієї жінки (6,0%).

Аналізуючи показники коагулограми, звертали увагу на ті параметри гемостазу, які вказували на розвиток процесів активації внутрішньосудинного згортання крові (за типом хронічної форми ДВЗ-синдрому) або коагулопатичної тенденції (табл. 4.2.2).

Таблиця 4.2.2

Стан системи гемостазу (за даними стандартної коагулограми) у обстежених жінок до розродження, $M \pm m$

Показник	Групи обстежених	
	Група I, (n = 67)	Група II, (n = 50)
Фібриноген, г/л	5,9±0,4*	3,9±0,2
ГЧ, с	11,2±0,8	12,6±1,1
ПТІ, %	128,5±9,1*	104,4±3,2
МНВ	0,7±0,1	0,9±0,1
АЧТЧ, с	21,4±2,4*	35,8±3,1
Фактор X, %	139,4±7,9*	103,3±5,7
Протеїн С, %	32,6±2,3*	41,2±3,6
АТ-III, %	74,3±7,1*	117,4±9,7
Плазміноген, %	136,0±12,8	124,1±12,1
РФМК, мг/100мл	21,3±2,3*	6,7±0,4
D-димер, мг/мл	24,8±0,3*	7,3 ±0,3
t-РА-антиген нг/мл	1,7±0,5*	0,4±0,1
РАІ-1 нг/мл	64,4±4,1*	12,7±1,6
Примітка: * - статистично достовірні відмінності порівняно з групою II (p<0,05)		

Середнє значення концентрації фібриногену знаходилось в межах фізіологічної норми, що є властивим для вагітних. В той же час, значення фібриногену у вагітних групи I достовірно перевищувало цей показник у вагітних групи II (група I - 5,9±0,4 г/л; група II - 3,9±0,2 г/л, p<0,05). Характеризуючи даний показник ми можемо припустити, що фібриноген

виступає як головний субстрат і є основою для утворення тромбу, а при підвищенні концентрації інших прокоагулянтних факторів – як сприятлива умова до внутрішньосудинного тромбоутворення.

У пацієток групи I та групи II спостерігається збільшення протромбінового індексу (ПТІ) більше ніж 100% (група I – $128,5 \pm 9,1\%$; група II – $104,4 \pm 3,2\%$). Даний тест характеризує зовнішній шлях згортання крові, що визначається вмістом та функціональною активністю II, V, VII, X факторів згортання та фібриногену.

Середнє значення АЧТЧ в групі I становило $21,4 \pm 2,4$ с, в той час як у групі II – $35,8 \pm 3,1$ с ($p < 0,05$). Даний показник вказує на час, за який починає формуватися тромб і відображає роботу таких факторів згортання як XII, XI, VIII.

Вміст X фактору згортання крові заслуговує на особливу увагу, так як він є ключовим фактором для зовнішнього і внутрішнього шляхів згортання крові. В групі I його концентрація становила $121,4 \pm 7,9\%$, у групі II достовірно менше ($101,3 \pm 5,7\%$), ($p < 0,05$). Можна припустити, що при підвищенні X фактору і при зниженні АЧТЧ відбувається надмірна активація прокоагулянтної ланки згортання крові, що також підтверджується маркерами тромбінемії.

РФМК є одним із маркерів тромбінемії та хронічної форми ДВЗ-синдрому. Встановлено, що концентрація РФМК в групі I була вищою в 3 рази, порівнюючи з групою II (група I - $21,3 \pm 2,3$ мг/100мл; група II - $6,7 \pm 0,4$ мг/100мл), ($p < 0,05$). Даний феномен пояснюється активацією прокоагулянтної ланки з утворенням надлишкової кількості тромбіну.

Проводячи кореляційний аналіз, нами встановлено наявність сильного прямого зв'язку ($r=0,8633$) між показниками РФМК і фактором X в сироватці крові вагітних з АЗП, що і визначає основну патогенетичну складову тромбоутворення (рис. 4.2.2).

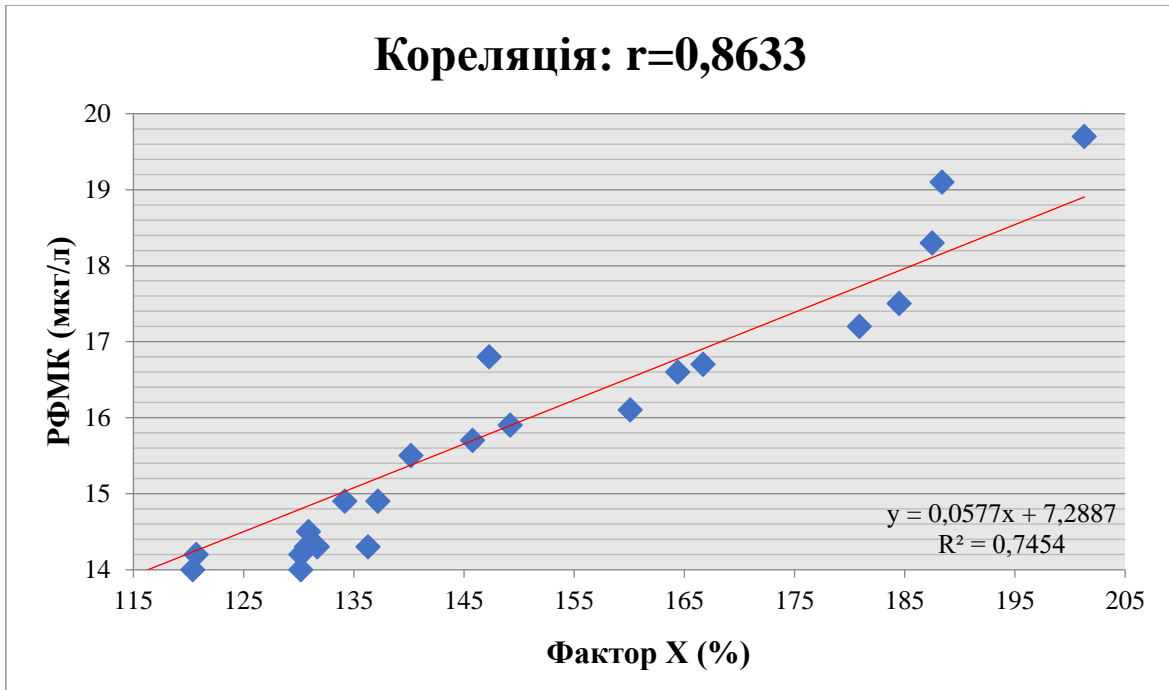


Рис. 4.2.2. Пряма кореляційна залежність ($r=0,8633$) між концентрацією РФМК і фактора X в сироватці крові вагітних з АЗП.

Згідно результатів нашого дослідження, у вагітних з АЗП відмічається зниження антитромбінового резерву системи згортання крові, а саме: АТ-III і протеїну С. Вміст АТ-III в групі I коливається в межах $74,3 \pm 7,1\%$, у групі II – $117,4 \pm 9,7\%$. Концентрація протеїну С в групі I – $32,6 \pm 2,3\%$, в групі II – $41,2 \pm 3,6\%$ ($p < 0,05$). Слід зазначити, що у 9 (13,4%) вагітних з АЗП вміст АТ-III був нижчим 55,0% та в 12 (17,9%) жінок рівень протеїну С також знижувався до 55,0%. Такий значний дефіцит природніх антикоагулянтів у плазмі крові вагітних ми розглядали як тромбофілічний стан, що є основним предиктором розвитку венозного тромбоемболізму в післяпологовому періоді.

Привертає до себе увагу вміст D-димеру в крові. В групі I вміст D-димеру складає $24,8 \pm 0,3$ мг/мл, в групі II – $7,3 \pm 0,3$ мг/мл ($p < 0,05$). У разі таких патологічних станів як АЗП та прееклампсія, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, тромбоз спіралевидних артерій плаценти відмічалось значне збільшення D-димеру.

Також нами відмічено підвищення рівня інгібітору тканинного активатору плазміногену I типу (РАІ-1) – група I – $64,4 \pm 4,1$ нг/мл; група II –

12,7±1,6 нг/мл ($p<0,05$) та високий вміст t-РА-антигену - група I – 1,72±0,5 нг/мл; група II – 0,4±0,1 нг/мл ($p<0,05$).

Отже, пацієнтки з АЗП на момент поступлення до стаціонару, лабораторно мали порушення в системі гемостазу, які вказують на збільшення потенціалу згортання крові, тобто, відбувається гіперкоагуляція з активацією процесів тромбінемії.

Не викликає сумніву той факт, що зміни в системі гемостазу, що спостерігаються у жінок з АЗП ще до пологів є патогенетичною основою виникнення тромботичних ускладнень у післяпологовому періоді. Рання діагностика предтромботичного стану та своєчасна його корекція є запорукою сприятливого перебігу післяпологового періоду та профілактики тромботичних ускладнень у даного контингенту вагітних. Згідно аналізу виявлених змін в системі гемостазу, у вагітних з АЗП, для швидкої оцінки, нами використано діагностику згортальної системи крові за допомогою тромбоеластограми (ТЕГ), як експрес-методу діагностики порушень в системі гемостазу. До уваги приймали параметри: R, K, кут α , MA, LY30 (табл. 4.2.3).

Таблиця 4.2.3.

Порівняльна характеристика параметрів ТЕГ в обстежених жінок, $M\pm m$

Показник	Групи обстежених	
	Група I (n=67)	Група II (n=50)
R, хв	3,5±0,9*	8,7±1,1
K, хв	1,9±0,2	3,5±0,6
Кут α , градус	58,0±3,3	63,3±3,1
LY30, %	68±0,02	104±0,1
MA, мм	72,1±6,7*	55,7±4,1
Примітка: * – статистично достовірні відмінності порівняно з групою II ($p<0,05$)		

Аналізуючи показники ТЕГ, нами встановлено, що стан плазменної ланки системи гемостазу в групі I статистично значимо відрізнявся від групи II ($p<0,05$) за рахунок швидшої ініціації утворення згортку. Показник R - характеризує час необхідний для утворення активного тромбoplastину у

вагітних групи I на 59,8% нижчий, порівняно з аналогічним показником вагітних групи II (група I - $3,5 \pm 0,9$ хв; група II - $48,7 \pm 1,1$ хв).

Параметр K - відповідає початку фази згортання крові. В групі I він був нижчим майже половини вагітних (45,7%) та складав $1,9 \pm 0,2$ хв, в той час як у групі II - $3,5 \pm 0,6$ хв, відповідно. Тобто даний показник вказує на наявність розладів в системі гемостазу у вигляді підвищеної активності тромбоцитів та їх гіперагрегації. В групі I відмічалось поєднання ознак хронометричної гіперкоагуляції зі структурованою гіпокоагуляцією. А саме, показник кут α у вагітних групи I становив $58,0 \pm 3,3^\circ$; а у жінок групи II – $63,3 \pm 3,1^\circ$, але статистично достовірної відмінності дане значення не мало ($p > 0,05$).

Параметр MA - відповідає кінцю продуктивної фази згортання крові, після чого починається рефракція згортку. При аналізі ТЕГ даний показник в групі I є більшим на 29,4% (група I - $72,1 \pm 6,7$ мм; група II - $55,7 \pm 3,1$ мм). Тобто, фібриново-тромбоцитарний згорткок не є повноцінним, що вказує на порушення формування кінцевого тромбу. Порівнюючи зі стандартною коагулограмою, показник, що відображає формування кінцевого тромбу – це РФМК (група I – $21,3 \pm 2,3$ мг/100мл; група II – $6,7 \pm 0,4$ мг/100мл), який підтверджує даний факт.

Між показниками стандартної коагулограми і параметрами тромбоеластограми можна провести паралель: показники швидкості згортання в тромбоеластограмі (R, K, α) та коагулограмі (АЧТЧ, ПТІ); показники щільності згортка (МА, фібриноген). Отже, при аналізі тромбоеластограми, нами отримано попередню інформацію щодо часу згортання крові та визначено профілактичні заходи, які необхідно проводити одразу після постановки діагнозу АЗП. Це підтверджується і результатами прямого кореляційного зв'язку великої сили ($r = 0,7868$) між параметром тромбоеластограми R і АЧТЧ в стандартній коагулограмі (рис. 4.2.3).

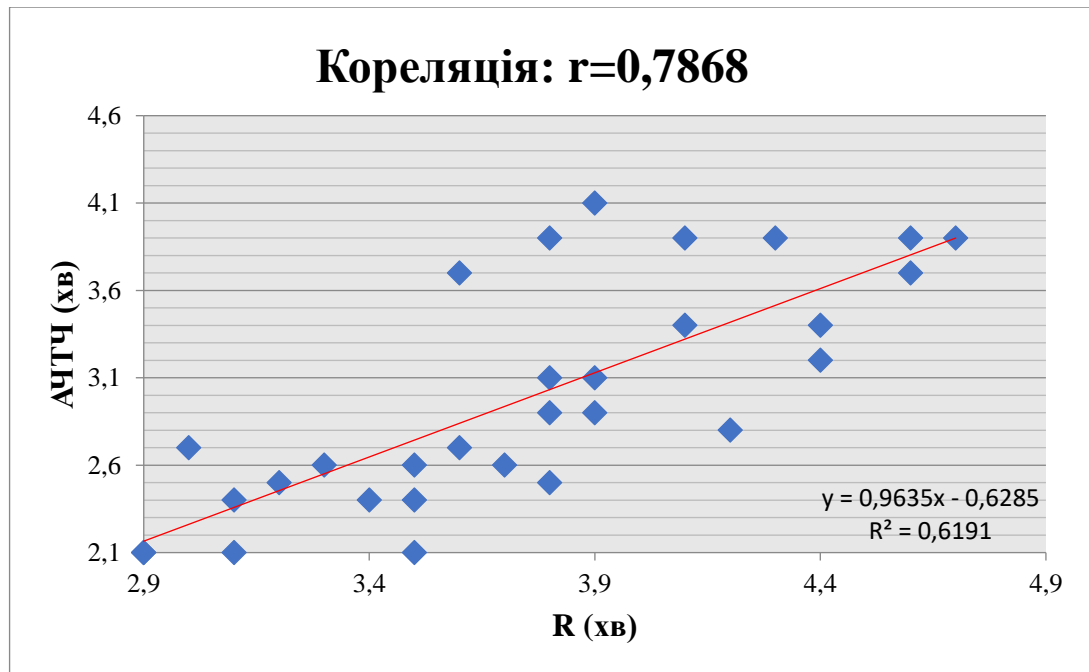


Рис. 4.2.3. Прямая кореляційна залежність ($r=0,7868$) між параметром R в тромбоеластограмі і АЧТЧ стандартної коагулограми в сироватці крові вагітних з АЗП.

Таким чином, за допомогою ТЕГ визначається не тільки кількісне значення процесів в згортальній системі крові, але і якість утворення первинного фібринового згортка. Інтегральна оцінка порушень в системі гемостазу при АЗП дасть змогу визначити ступінь компенсації даних порушень та необхідність проведення корегуючої терапії у жінок з даним ускладненням (рис. 4.2.4).

Щодо вагітних групи II, результати проведених досліджень продемонстрували достатню стабільність і якість роботи тромбоцитарного і коагуляційного гемостазу, як компенсаторну готовність під час пологів та в післяпологовому періоді (рис. 4.2.5).

2

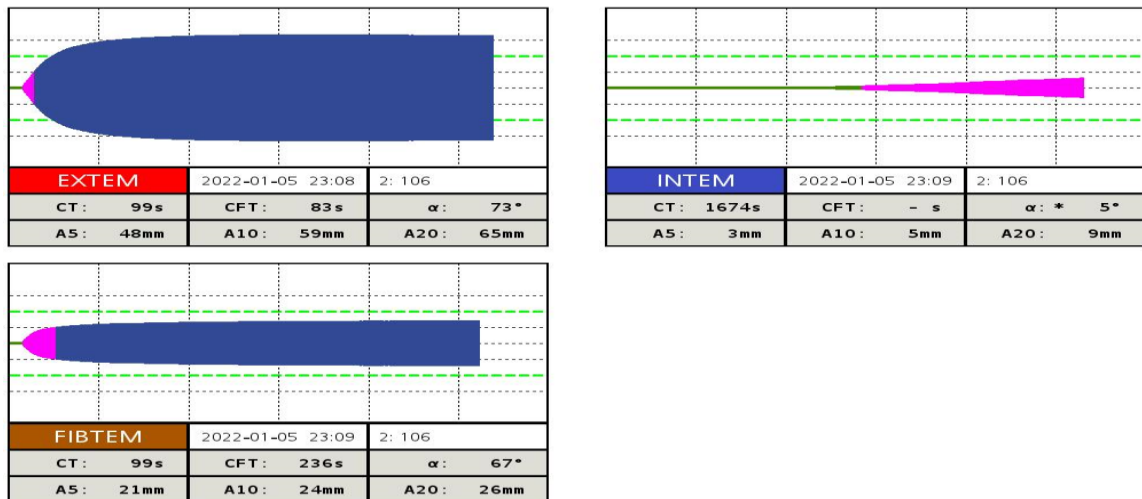


Рис. 4.2.4. Тромбоеластограма пацієнтки з АЗП при поступленні до стаціонару (Пацієнтка М., Вагітність 39 тижнів. Антенатальна загибель плода, істинний вузол пуповини).

5

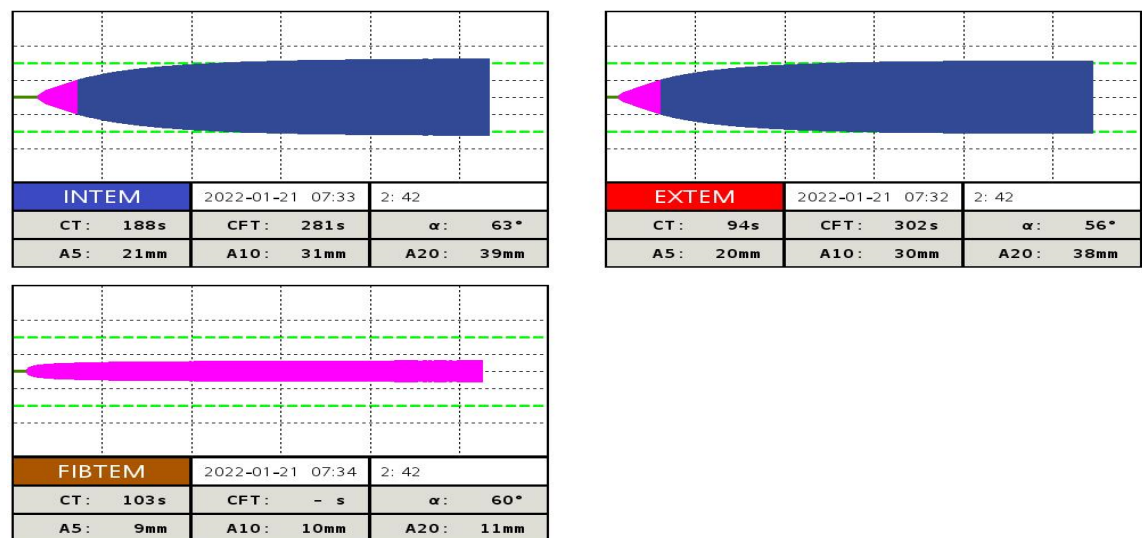


Рис. 4.2.5. Тромбоеластограма пацієнтки з нормальною, доношеною вагітністю при поступленні до стаціонару.

Слід відмітити, що під час дослідження у 9 (13,4%) пацієнток групи І реєстрували показники ТЕГ у вигляді гіпокоагуляції. Це ті жінки, які мали передчасне відшарування плаценти чи коагулопатію. Для прикладу: показники стандартної коагулограми мали наступний вигляд: рівень фібриногену становив 1,48 г/л, ПТІ – 74%, АЧТЧ = 31,7 с.

Для оцінки стану системи гемостазу і для визначення прогностичних ризиків щодо виникнення АЗП у пацієнтів групи високого ризику, ми провели обстеження на визначення наявності тромбофілії, а саме мутації в генах V фактору згортання (G1691A, FVLeiden), протромбіну (G20210A), 5, 10 метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR), фібриногену (G455A), гену глікопротеїну тромбоцитів (GPIIb).

Щодо наявності мутацій в генах системи гемостазу, всього виявлено 146 варіантів мутацій та їх поєднання. При чому, у 25 (37,3%) пацієток групи I виявлено дефект одного гену, а саме FVLeiden (група II – 2 (4,0%) пацієтки). При порівнянні стану системи гемостазу у вагітних групи I, що мали генетичну форму тромбофілії і пацієток цієї ж групи без генетичної тромбофілії, достовірної різниці не виявлено ($p > 0,05$), за виключенням вмісту фібриногену, у 6 (26%) жінок з наявністю дефектного гену тромбофілії і 3 (11%) – без спадкової тромбофілії

У 82,1% жінок групи I виявлено гени тромбофілії (група II – 22%, $p < 0,05$). Також звертає увагу, що серед виявлених мутацій переважали поєднання декількох форм спадкової тромбофілії. В групі I 30 (44,8%) пацієток мали поєднання мутацій більше 2 генів, у групі II – 2 (4,0%) пацієтки (табл.4.2.4).

Таблиця 4.2.4.

Варіанти мутацій генів тромбофілії в обстежених жінок (абс.ч.,%)

Варіанти мутації генів	Групи обстеження	
	Група I, (n=67)	Група II, (n=50)
Відсутні мутації генів	12 (17,9) *	39(78)
Монодефект генів тромбофілії	25 (37,3)*	9(18)
Мутація 2 генів	22 (32,8)	2(4)
Мутація 3 генів	6 (9,0)	0(0)
Мутація > 4 генів	2 (3,0)	0(0)
Примітка: * - статистично достовірні відмінності порівняно з групою II ($p < 0,05$)		

Аналізуючи структуру тромбофілії у жінок з АЗП встановили, що у кожної другої пацієнтки (46,3%) групи I присутня мутація МТНFR С667Т (гетерозиготна), а у 10,5% вагітних має місце гомозиготна форма дефіциту метилентетрагідрофолатредуктази (МТНFR). В групі II – у 9 (18%) жінок виявили гетерозиготну форму дефіциту МТНFR. Гомозиготна форма дефіциту метилентетрагідрофолатредуктази (МТНFR) в групі II не діагностувалась (табл.4.2.5).

Мутацію V фактору згортання (FVLeiden) в групі I виявлено у 28 (41,8%) пацієнток, порівнюючи з групою II - 2 (4,0 %). Grandone E та Piazza G. et al. наголошують, що наявність мутації генів тромбофілії може виступати предикторами виникнення АЗП, а також сам випадок АЗП, при наявності спадкової тромбофілії, виступає пусковим механізмом розвитку тромботичних ускладнень. При цьому поєднання АЗП і тромбофілії може розвиватись ще до пологів з активацією тромбоцитарно-судинного гемостазу та виснаженням фібринолітичної системи крові [114, 144, 187].

Таблиця 4.2.5

Визначення мутації генів тромбофілії в обстежених жінок (абс.ч.,%)

Види мутації генів	Групи обстежених	
	Група I, (n=67)	Група II, (n=50)
Мутація Лейден (FVLeiden)	28 (41,8)*	2 (4,0)
Ген протромбіну (G20210A)	23 (34,3)*	3 (6,0)
Ген фібриногену (G455A)	11 (16,4)	0
Мутація гену GPIIa	16 (23,9)	0
Ген PAI-1 (G6754)	24 (35,8)	0
МТНFR (С677Т)	38 (56,7)*	9 (18,0)
Примітка: * - статистично достовірні відмінності порівняно з групою II (p<0,05)		

Аналізуючи показники набутої форми тромбофілії – АФС, особливу увагу звертали на титр АФА та їх ко-факторів (антитіла до протромбіну (IgG/M), антитіла до β 2-глікопротеїну I (IgG/M), антитіла до анексину V (IgG/M), антитіла до кардіоліпіну (IgG/M)) (табл. 4.2.6).

Наявність АФА та їх ко-факторів в обстежених жінок (абс.ч.,%)

Показники АФА	Групи обстежених	
	Група I, (n=67)	Група II, (n=50)
АФА (всього)	19 (28,4)*	3 (6,0)
а/т до протромбіну (IgG/M)	12 (17,9)	0 (0)
а/т до β 2GPI (IgG/M)	7 (10,5)	1 (2,0)
а/т до анексину V (IgG/M)	14 (20,9)	0 (0)
а/т до кардіоліпіну (IgG/M)	5 (7,5)	2 (4,0)
Примітка: * - статистично достовірні відмінності порівняно з групою II (p<0,05)		

Наявність АФА в групі I діагностовано в 19 (28,4%) пацієнток, у групі II в 3 (6,0%) жінок (p<0,05). Також в групі I зустрічались випадки поєднання циркуляції різних видів АФА одночасно. Наявність антитіл до кардіоліпіну виявлено у 5 (7,5%) пацієнток групи I та лише у 2 (4,0%) - групи II. Звертає на себе увагу підвищення кількості виявлених антитіл до протромбіну у 12 (17,9%) пацієнток групи I. Антитіла до анексину V виявлено у 14 (20,9%) жінок групи I. Даний протеїн синтезується в ендотеліальній стінці та плацентарній тканині і має антикоагуляційний ефект. При АФС відбувається руйнування мембрани анексину V, і, як наслідок тромбоутворення та інфаркти плаценти.

Антитіла до β 2-глікопротеїну, інгібітору протромбінази (кофактору Ха) та фактору XII, в групі I виявлено у 7 (10,5%) пацієнток, у групі II в - 1 (2,0%).

Аналізуючи значення гомоцистеїну, як предиктора розвитку ендотеліальної дисфункції під час вагітності та маркеру порушення фолатного обміну, встановили його достовірне підвищення у пацієнток групи I (табл. 4.2.7).

Рівень гомоцистеїну в групах обстежених нами жінок продемонстрував, що у пацієток групи I гомоцистеїн в 3,6 разів є вищим, ніж у пацієток групи II (група I - $17,4 \pm 4.1$ мкмоль/л; група II - $4,9 \pm 0,8$ мкмоль/л, $p < 0,05$).

Таблиця 4.2.7

Концентрація гомоцистеїну у обстежених вагітних, мкмоль/л ($M \pm m$)

Рівень гомоцистеїну	Групи обстеження	
	Група I, (n=67)	Група II, (n=50)
Гомоцистеїн, мкмоль/л	$17,4 \pm 4.1^*$	$4,9 \pm 0,8$
Примітка: * - статистично достовірні відмінності порівняно з групою II ($p < 0,05$)		

Отже, з нашої точки зору, збільшена концентрація гомоцистеїну може виступати фактором розвитку порушень в системі гемостазу, що в свою чергу, може виступати як етіопатогенетичний фактор розвитку АЗП.

4.3. Особливості імунного статусу пацієток з антенатальною загибеллю плода

Метою дослідження імунної системи стало визначення імуносупресивної дії організму матері на плід, як причини виникнення АЗП та розвиток імунодефіцитного стану як предиктора післяпологових септичних ускладнень.

Результати основних показників клітинного імунітету, такі як загальна кількість лейкоцитів, лімфоцитів, $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD22^+$ представлено в табл. 4.3.1.

При аналізі складу клітинного імунітету, привертало увагу зниження концентрації клітин Т-супресивного ряду - $CD8^+$ у вагітних групи I, порівнюючи з вагітними групи II (група I - $22,7 \pm 2,2\%$; група II - $29,5 \pm 2,6\%$, $p < 0,05$).

Показники клітинного імунітету в обстежених жінок (M±m)

Показники клітинного імунітету	Групи обстеження	
	Група I, (n=67)	Група II, (n=50)
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	14,5±1,2*	10,7±0,8
Лімфоцити, %	18,0±1,3	17,0±1,4
CD3 ⁺ , %	61,4±4,8	54,7±3,9
CD4 ⁺ , %	33,7±2,8	27,9±2,1
CD8 ⁺ , %	22,7±2,2*	29,5±2,6
CD16 ⁺ , %	9,8±0,7*	7,1±0,6
CD22 ⁺ , %	5,3±0,5*	7,9±0,8
T/B, %	9,1±0,6*	7,1±0,3
Примітка: * - статистично достовірні відмінності порівняно з групою II (p<0,05)		

Активність природніх кілерів (CD16⁺) достовірно збільшена в групі I (група I - 9,8±0,7%; група II - 7,1±0,6 %, p<0,05). Можна припустити, що при АЗП стимулюється викид в периферичне кров'яне русло незрілих, функціонально неповноцінних лімфоцитів.

Концентрація В-лімфоцитів (CD22⁺) в групі I достовірно зменшена, порівнюючи з групою II (група I - 5,3±0,5%; група II - 7,9±0,8%, p<0,05). Даний показник вказує, що випадок АЗП впливає не тільки на Т-лімфоцити, але і пригнічує активність В-лімфоцитів.

Аналізуючи співвідношення Т- і В-лімфоцитів (Т/В), нами встановлено, в групі I збільшення Т/В за рахунок зниження Т-супресорів (CD8⁺), підвищеної концентрації Т-кілерів (CD16⁺) та зниженої концентрації В-лімфоцитів (CD22⁺) (група I - 9,1±0,6%; група II - 7,1±0,3%, p<0,05).

Результати дослідження гуморального імунітету представлено в табл. 4.3.2. Згідно отриманих даних, концентрація Іg М у жінок груп спостереження достовірно не відрізнялась (група I - 1,2±0,1 г/л, група II - 1,3±0,2 г/л; p>0,05).

Концентрація Ig A є достовірно нижчою у пацієток групи I ($1,1 \pm 0,1$ г/л), ніж у жінок групи II ($1,7 \pm 0,4$ г/л) ($p < 0,05$).

Таблиця 4.3.2

Показники гуморального імунітету в обстежених жінок (M \pm m)

Показники гуморального імунітету	Групи обстежених	
	Група I, (n=67)	Група II, (n=50)
Ig A, г/л	1,1 \pm 0,1*	1,7 \pm 0,4
Ig M, г/л	1,2 \pm 0,1	1,3 \pm 0,2
Ig G, г/л	9,7 \pm 0,9*	18,4 \pm 1,3
ІГІ	8,7 \pm 0,6*	17,6 \pm 1,4
Примітка: * - статистично достовірні відмінності порівняно з групою II ($p < 0,05$)		

У жінок групи I відмічалось зниження концентрації Ig G (група I - $9,7 \pm 0,9$ г/л; група II - $18,4 \pm 1,3$ г/л; $p < 0,05$). Даний факт можна пояснити виснаженістю гуморального імунітету вагітністю, а також зниженням реактивності організму за рахунок завмирання плода та виділення біологічно активних речовин.

Для більш детального аналізу гуморальної ланки імунітету обчислювали імуноглобуліновий індекс (ІГІ). Даний показник характеризується співвідношенням Ig G і Ig M, що можна трактувати як особливості змін гуморальної ланки імунітету в цілому. В групі I відмічалось істотне зниження даного індексу більш ніж в два рази (група I - $8,7 \pm 0,6$; група II - $17,6 \pm 1,4$). З нашої точки зору, це можна пояснити тим, що під час фізіологічної вагітності відбувається постійна продукція імуноглобулінів для підтримання захисту та нормального розвитку плода.

Не залишає сумнівів той факт, що АЗП має системний вплив на організм, порушуючи роботу ендокринної, нервової та імунної систем. Узгодженість дій між системами забезпечується специфічними пептидами - цитокінами, що регулюють міжклітинні та міжсистемні взаємодії, такі як: розвиток клітин, стимуляція та пригнічення росту, апоптоз та функціональну активність.

Аналізуючи концентрацію цитокінів (прозапальних (ІЛ-1 α , ІЛ-6, ІЛ-8, γ -ІNT) та протизапальних (TNF α) в сироватці крові у жінок групи I виявлено низку відмінностей, порівняно з жінками групи II (табл.4.3.3).

Таблиця 4.3.3

Концентрація цитокінів в сироватці крові в обстежених жінок (M \pm m)

Показники цитокінового ряду	Групи обстеження	
	Група I, (n=67)	Група II, (n=50)
ІЛ - 1 α , пкг/мл	23,6 \pm 2,1*	13,6 \pm 2,6
ІЛ-6, пкг/мл	22,3 \pm 4,2*	8,9 \pm 1,4
ІЛ-8, пкг/мл	87,7 \pm 8,1*	68,7 \pm 4,9
TNF α , пкг/мл	58,7 \pm 9,1*	29,8 \pm 3,2
γ -ІNT, пкг/мл	48,3 \pm 6,4*	27,4 \pm 2,9
Примітка: * - статистично достовірні відмінності порівняно з групою II (p<0,05)		

У групі I рівень ІЛ - 1 α становив 23,6 \pm 2,1 пкг/мл, в групі II був у 1,7 разів нижчим і складав 13,6 \pm 2,6 пкг/мл (p<0,05). Рівень ІЛ-6 в групі I перевищував аналогічний показник групи II в 2,5 рази (група I - 22,3 \pm 4,2 пкг/мл; група II – 8,9 \pm 1,4 пкг/мл) (p<0,05). ІЛ-8 в групі I був у 1,5 рази вищим, в порівнянні з групою II (група I - 87,7 \pm 8,1 пкг/мл; група II - 68,7 \pm 4,9 пкг/мл, p<0,05).

TNF α , як один із головних регуляторів спадкової резистентності організму, в групі I перевищував майже в 2 рази показник групи II (58,7 \pm 9,1 пкг/мл і 29,8 \pm 3,2 пкг/мл, відповідно, p<0,05). Клінічно, на нашу думку, це пов'язано з наявністю в анамнезі захворювань серцево-судинної системи (65,7%) та ендокринопатій (25,4%). Концентрація γ -ІNT збільшена в 1,8 рази у жінок групи I, ніж групи II (група I - 48,3 \pm 6,4 пкг/мл, група II - 27,4 \pm 2,9 пкг/мл, p<0,05).

Отже, аналізуючи стан імунної системи у пацієток з АЗП встановили достовірну відмінність у показниках: клітинного імунітету за рахунок зниження Т-супресорів та підвищення Т-кілерів, зниження В-лімфоцитів. В гуморальному імунітеті достовірне зниження концентрації Іg А, Іg G,

достовірне підвищення прозапальних цитокінів, що вказує на активацію захисних механізмів організму.

4.4. Роль інфекційного фактору в генезі виникнення антенатальної загибелі плода.

Для виконання одного із завдань дослідження, проведено комплексне обстеження вагітних з АЗП щодо впливу інфекційного фактору на виникнення АЗП, а також визначення стану мікробіоценозу статевих шляхів при.

При проведенні первинного огляду, визначали рН піхвового вмісту за допомогою тест-смужок. У 45 (76,1%) жінок групи I виявлено патологічні значення рН, які коливались в межах 4,6 – 5,8; а середній рівень рН піхвового вмісту зміщувався в лужний бік і складав $4,8 \pm 0,4$. У пацієток групи II середнє значення рН становило $4,3 \pm 0,3$, що вказувало на нормальний мікробіоценоз піхви. Патологічні значення рН виявлено в кожній третій жінки (36,0%) групи II, що є статистично достовірним фактом, порівняно з пацієтками групи I ($p < 0,05$). Отримані дані підтверджуються наявністю в анамнезі гінекологічної патології до та під час вагітності у пацієток обстежених груп (інфекційно-запальні процеси піхви та шийки матки, викликані мікст-інфекцією (група I – 36 (53,7%) жінок, група II – 16 (32,0%) пацієток, $p < 0,05$)(табл. 4.4.1).

Серед виділеної мікрофлори піхви і цервікального каналу у 47 (70,2%) жінок групи I і у 21 (42,0%) жінки групи II переважала умовно-патогенна грам-негативна мікрофлора ($p > 0,05$).

Серед збудників виявляли: *E. Coli* у 17 (25,4%) пацієток групи I і 9 (18,0%) жінок групи II. *Enterococcus spp.* виявлено у 14 (20,9%) жінок групи I і 6 (12,0%) пацієток групи II, *Klebsiella pneumoniae* у 6 (9,0%) пацієток групи I та у 2 (4,0%) - групи II, *Proteus vulgaris* діагностовано у 9 (13,4%) жінок групи I і у 2 (4,0%) - групи II. *Ureaplasma spp* виділено у 12 (17,9%) жінок групи I та у 5 (10,0%) - в групі II.

Аналіз результатів мікроскопії виділень зі статевих шляхів (абс.ч.,%)

Показник	Групи обстежених	
	Група I, (n = 67)	Група II, (n = 50)
рН піхвового вмісту		
≤ 4,4	16 (23,9)*	32 (64,0)
≥ 4,5	51 (76,1)*	18 (36,0)
Збільшення кількості епітеліальних клітин	41 (61,2)	12 (24,0)
Лейкоцити:		
- Поодинокі в полі зору	4 (6,0)	8 (16,0)
- Збільшена кількість	63 (94,0)	42 (84,0)
Палички Грам ⁺	39 (58,2)	32 (64,0)
Палички Грам ⁻	46 (68,7)*	11 (22,0)
Грампозитивні коки	23 (34,3)	5 (10,0)
Змішана флора	67 (100,0)	19 (38,0)
Гриби роду <i>Candida</i>	29 (43,3)*	12 (24,0)
Позитивний амінний тест	9 (13,4)	4 (8,0)
Примітка: * - статистично достовірні відмінності порівняно з групою II (p<0,05)		

Грампозитивна мікрофлора виявлена в групі I у 33 (49,3%) жінок, а у групі II у 15 (30,0%) пацієток (p>0,05). Переважали *St. Epidermidis* (група I - 19 (28,4%), група II - 7 (14,0%)); *St. Saprophyticus* (група I - 21 (31,3%), група II - 4 (8,0%)), *St. Aureus* (група I - 11 (16,4%), група II - 1 (2,0%)).

Candida albicans діагностувалась у 29 (43,3%) жінок групи I та у 12 (24,0%) - групи II (p<0,05), *Gardnerella vaginalis* у 18 (26,9%) жінок групи I та у 4 (8,0%) пацієток групи II, *Trichomonas vaginalis* у 4 (6,0%) пацієток групи I, у групі II відсутній ріст даного збудника (p>0,05). В загальному результаті, умовно-патогенна мікрофлора та/або патологічна виявлена у 67 (100%) пацієток групи I та в 1,6 рази рідше у жінок групи II (64,0%) (p<0,05).

Отже, порушення мікробіоценозу піхви з наявністю мікст-асоційованої інфекції, може виступати як один із можливих провокуючих факторів

виникнення АЗП, а також як джерела висхідної інфекції з подальшим розвитком септичних процесівпологових шляхів.

При аналізі мікроскопії виділень зі статевих шляхів, нами встановлено низьку концентрацію *Lactobacillus spp* в групі I – $10^{3,2}$ КУО/мл, у групі II – $10^{5,4}$ КУО/мл ($p < 0,05$).

При кількісному аналізі мікроорганізмів, у 61 (91,0%) пацієнтки групи I та 12 (24,0%) пацієнток групи II виявлено концентрацію умовно-патогенних мікроорганізмів, що становила $10^6 - 10^7$ КУО/мл (рис. 4.4.1).

Серед патологічної мікрофлори переважали асоціації грибів *Candida albicans* в концентрації 10^5 КУО/мл - 10^6 КУО/мл (група I – 26 (43,3%), група II – 12 (24,0%)) в поєднанні з: *Staphylococcus epidermalis* у 10^4 КУО/мл (група I – 16 (23,9%); група II – 7 (14,0%)); *Gardnerella vaginalis* 10^4 КУО/мл - 10^5 КУО/мл (група I – 9(13,4%); група II – 4 (8,0%)).

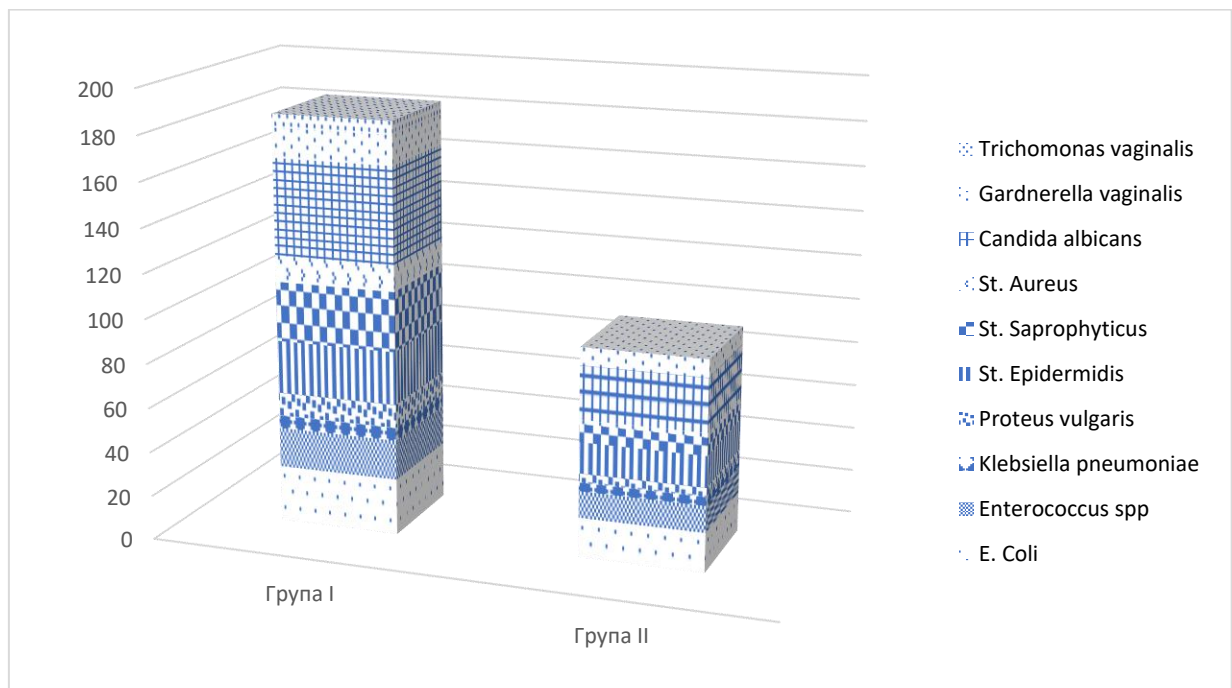


Рисунок 4.4.1 Умовно-патогенна мікрофлора піхви в обстежених жінок (%)

Враховуючи патогенетичну значимість інфекційного фактору у виникненні АЗП, проведено визначення та аналіз імунної відповіді до вірусної інфекції з токсичним впливом на плід, шляхом ІФА. Визначали наявність антитіл Ig M, Ig G до парвовірусу В19, цитомегаловірусу (CMV), герпесу I та II типів (HSV 1/2)(табл. 4.4.2).

При аналізі результатів дослідження на наявність антитіл класів Ig M, Ig G до парвовірусної інфекції встановлено, що кожна друга пацієнтка групи I (34 (50,7%)) мала Ig G до даного вірусу, в групі II - 15 (30,0%), що статистично достовірно відрізнялось між групами ($p < 0,05$). На нашу думку, це може вказувати на авідність Ig G до парвовірусної інфекції. Ig M до парвовірусної інфекції В19 в групі I виявлено у 12 (17,9%) пацієнток, в групі II антитіла даного класу не виявлено.

Серед клінічних проявів парвовірусної інфекції, 8 (11,9%) жінок групи I скаржились на прояви ГРВІ, що з'явилися за 10 днів до АЗП: субфебрильну або фебрильну температуру, артралгію, нежить, слабкість. Інші пацієнтки групи I відмічали прояви ГРВІ в першому триместрі (група I – 23 (34,3%)) і ГРВІ у родичів – 12 (17,9%). Характерним є те, що 3 (4,5%) пацієнтки групи I мали Ig M і Ig G до парвовірусної інфекції.

Таблиця 4.4.2.

Серологічні маркери вірусної інфекції у обстежених вагітних (абс.ч.,%)

Збудник	Групи обстежених	
	Група I (n = 67)	Група II (n = 50)
Парвовірус В19 (PB19)		
Ig M	12 (17,9)	0 (0)
Ig G	34 (50,7)*	15 (30,0)
Цитомегаловірус (CMV)		
Ig M	8 (11,9)	2 (4,0)
Ig G	39 (58,2)*	16 (32,0)
Герпес, тип I, II (HSV 1/2)		
Ig M	14 (20,9)	1 (2,0)
Ig G	43(64,2)*	19 (38,0)
Примітка: * - статистично достовірні відмінності порівняно з групою II ($p < 0,05$)		

Варто зазначити, що клінічно, інфікування парвовірусною інфекцією поєднувалось з анемією вагітних у 29 (43,3%) жінок групи I. Привертає увагу той факт, що 28 (41,8%) пацієнток групи I, у яких діагностовано парвовірусну

інфекцію, АЗП діагностовано в терміні 24 – 34 тиж., коли ще не закінчений повноцінний розвиток серцево-судинної системи, що ще раз підтверджує тропність вірусу до кардіоваскулярної системи плода.

Цитомегаловірус – один з представників опортуністичної інфекції, маніфестація якої відбувається на тлі імунодефіцитних станів, до яких можна віднести і вагітність. Згідно нашого дослідження, Ig M до цитомегаловірусної інфекції в групі I виявлено у 8 (11,9%) пацієток, в групі II у 2 (4,0) жінок.

Ig G до CMV в групі I виявлено у 39 (58,2%) пацієток, в групі II у 16 (32,0%) жінок ($p < 0,05$). Ig M до герпес-вірусної інфекції (HSV 1/2) виявлено в групі I у кожної п'ятої пацієтки (14 (20,9%)), в групі II у 1 (2,0%) пацієтки. Ig G до HSV 1/2 зареєстровано у 43 (64,2%) пацієток групи I, що в 2 рази перевищує частоту групи II (19 (38,0%)) за даним показником ($p < 0,05$).

Варто зазначити, що у 4 (6,0%) пацієток групи I виявлено антитіла Ig M і Ig G, які вказують на хронічну інфекцію з маніфестацією під час вагітності, так як ці жінки в анамнезі вже мали АЗП та/або завмерлу вагітність.

При проведенні огляду зовнішніх статевих органів, 9 (13,4%) пацієток мали висипання на статевих органах або відмічали висип на статевих органах і на обличчі в останній місяць до того, як діагностовано АЗП. В групі II жінки не скаржились на появу везикул в останній триместр вагітності.

Отже, нами виявлено високі титри показників Ig M та Ig G до вірусної інфекції, а саме герпес-вірусу I і II типів, до цитомегаловірусу, що може бути однією з ймовірних причин виникнення АЗП шляхом прямого впливу на плід через плацентарний бар'єр та за рахунок зниження загального імунітету та реактивності організму.

Всім жінкам з АЗП незалежно від даних обмінної карти, ми проводили бактеріологічне дослідження на виявлення стрептококу групи B (СГВ) зпологових шляхів та в сечі (рис. 4.4.2).

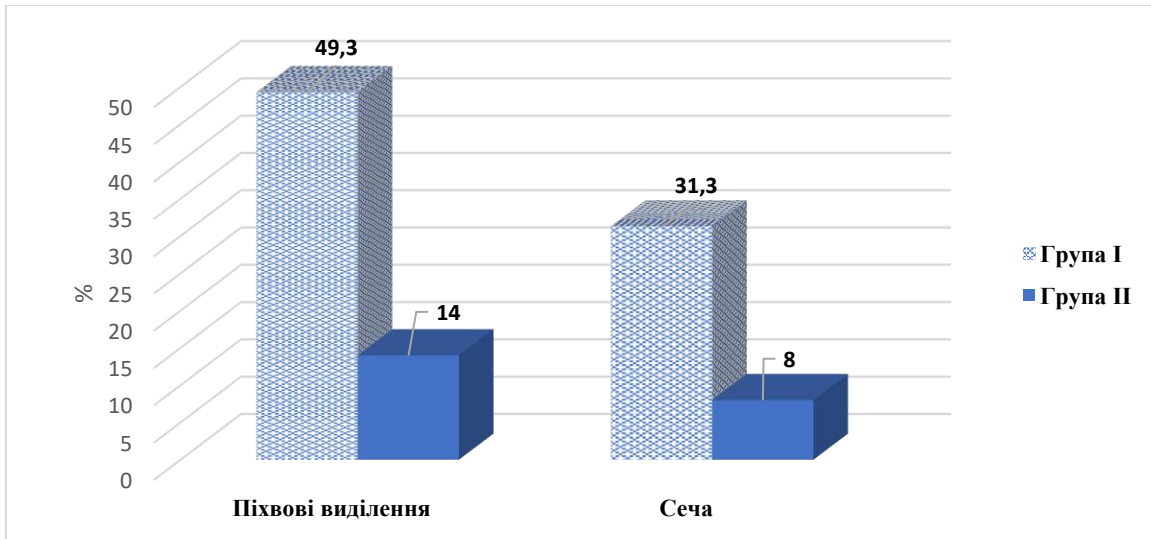


Рисунок 4.4.2 Наявність стрептококу групи В (СГВ) в обстежених жінок (%)

У 33 (49,3%) пацієток групи I відмічався ріст СГВ, у групі II – в 3,5 рази рідше (14,0%) ($p < 0,05$). Щодо бактеріального посіву сечі, то кожна третя пацієтка групи I (31,1%) мала СГВ, в той час як у групі II - в 3,9 разів рідше (8,0%) ($p < 0,05$), що анамнестично підтверджується наявністю хронічних захворювань сечостатевої системи (група I – 34 (50,7%); група II - 3 (6,0%)) ($p < 0,05$).

4.5. Особливості ультразвукового обстеження жінок з АЗП та стан венозного басейну органів малого тазу

Метою проведення УЗД при поступленні вагітних до стаціонару стало підтвердження діагнозу АЗП, визначення терміну давності АЗП, визначення розташування плода та плаценти в порожнині матки для вирішення подальшої тактики ведення пологів, з'ясування можливих причин виникнення АЗП, а також функціональна оцінка стану судин малого тазу.

Постановка діагнозу АЗП у 50 (74,6%) не потребувала підтвердження за допомогою УЗД. Разом з тим, 21 (31,3%) пацієтка потребувала проведення УЗД, так як суб'єктивно відчувала «рухи плода». Тому для коректності у постановці діагнозу АЗП, ми провели УЗД плода і стану венозних судин органів малого тазу 61 (91,1%) пацієтці з АЗП. 8 (11,9%) вагітних поступили до стаціонару в ургентному стані, що технічно не дозволило провести дане

дослідження (передчасне відшарування плаценти – 3 (4,5%); преєклампсія важкого ступеню – 3 (4,5%); передлежання плаценти – 2 (3,0%) пацієнток).

Для визначення терміну гестації враховували: анамнестичні дані (дата останньої менструації), за наявності – дані проведення УЗД в I триместрі (за КТР), а також, за основними параметрами фетометрії – біпаріетальний (БПР), лобно-потиличний розмір (ЛПР), окружність голівки (ОГ), окружність живота (ОЖ), довжина стегнової (ДС) і плечової кісток (ДП). Для визначення точного терміну гестації при АЗП, за фетометрією, можливо лише протягом трьох діб від моменту завмирання плода, так як відбувається мацерація і аутоліз тіла зі зміною ОГ і ОЖ. Тому важливими показниками для ідентифікації терміну гестації виникнення АЗП є ДС і ДП (табл. 4.5.1.).

БПР визначали при візуалізації основних мозкових структур - порожнина прозорої перетинки, центральні структури, ніжки мозку. У терміні вагітності 22-28 тижнів у 13 (19,4%) випадках середнє значення БПР становило $47,4 \pm 4,5$ мм, що на 25,8% менше допустимого значення середньої гестаційної норми (ГН) (63,9 мм – 50 перцентиль) і відповідало 37,1 перцентилі ($p < 0,05$). В терміні вагітності 29-32 тижнів у 15 (22,4%) жінок зберігалась тенденція до невідповідності середнього значення БПР, яка становила $59,6 \pm 4,7$ мм, що на 24,6% менше допустимого значення середньої ГН (79 мм - 50 перцентиль) і відповідало 37,7 перцентилі ($p < 0,05$).

Починаючи з 33-36 тижнів вагітності відзначено недостовірну тенденцію до зменшення різниці між середнім значенням ГН та отриманими результатами розрахунків. У 16 (23,9%) жінок середнє значення БПР становило $79,1 \pm 6,4$ мм, що виявилось на 9,1% меншим від середнього значення ГН (87 мм - 50 перцентиль) і відповідало 45,4 перцентилі ($p > 0,05$). Дана динаміка продовжувалась зі збільшенням терміну вагітності. Середнє значення БПР у доношених плодів в терміні ≥ 37 тижнів становило $92,3 \pm 8,9$ мм, що лише на 2,1% виявилось меншим від середнього значення ГН (94,3 мм - 50 перцентиль) і відповідало 48,9 перцентилі.

Таблиця 4.5.1

Основні параметри фетометрії при АЗП, в залежності від терміну гестації, $M \pm m$ (мм, г)

Термін гестації при АЗП, тиж	Показники УЗД в обстежуваних групах						Передбачувана маса плода, г
	БПР	ЛПР	ОГ	ОЖ	ДС	ДП	
22 - 28	47,4±4,6	87,4±7,3	229,3±19,9	229,7±21,8	45,7±4,6	47,3±4,3	739±69,8
29 - 32	59,6±4,7	99,2±8,5	295,4±25,3	264,4±25,3	59,4±5,2	52,8±5,1	1679±138,3
33 - 36	79,1±6,4	114±9,6	321,8±31,2	291,8±28,1	73,8±6,9	58,3±5,7	2658±238,6
37 - 41	92,3±8,9	118±10,5	337,2±31,8	318,2±29,8	82,7±7,9	64,4±6,1	3630±339,4

Отже, співставлення отриманих результатів в чотирьох групах вагітних засвідчує наявність аутолізу мозкових та кісткових структур голівки, що відображалось у достовірному зменшенні середніх значень БПР на 22-28 та 29-32 тижнях вагітності.

ОГ збільшувалось за рахунок розходження кісток черепа та накопичення вільної рідини в черепній коробці. В терміні 22 – 28 тиж середнє значення ОГ встановлено $229,3 \pm 19,9$ мм (ГН=206 – 273 мм), де середня розбіжність похибки від гестаційного віку становила $14,8 \pm 1,2\%$, в 29 – 32 тиж – $295,4 \pm 26,3$ мм (ГН = 283 – 309 мм), середня похибка розбіжності – $9,7 \pm 0,7\%$. В 33 – 36 тиж ОГ становило $327,8 \pm 31,2$ мм (ГН = 316 – 335 мм), 37 – 41 тиж – ОГ складо $347,2 \pm 31,8$ мм (ГН 339 – 349 мм).

При проведення вимірювання ОЖ, з давністю виникнення АЗП, ми спостерігали збільшення об'єму живота за рахунок асцити, повнокров'я (печінка і селезінка) та лізису органів черевної порожнини. У пацієток, в терміні 22 – 28 тижнів середнє значення ОЖ становило $229,7 \pm 21,8$ мм, при ГН 165 – 227 мм, в 29 – 32 тижнів розмір ОЖ встановлено $264,4 \pm 25,3$ мм (ГН – 237 – 266 мм). В 33 - 36 тижнів гестації, середнє значення ОЖ складо $291,8 \pm 28,1$ мм, при ГН – 276 – 303 мм. При доношеному плоді (37 – 41 тиж), ми отримали середнє значення ОЖ $318,2 \pm 29,8$ мм, при ГН для даного терміну – 311 – 334 мм.

Під час ультразвукового дослідження враховували визначення маси плода, так як однією з задач УЗД при АЗП стояло визначити оптимальний вибір тактики ведення пологів з мінімальним травматизмом для жінки у майбутніх пологах.

Враховуючи похибку у визначенні точної маси тіла в зв'язку з маловоддям і багатоводдям, визначали масу плода, як один із факторів, що впливають на вибір тактики ведення пологів. Допустима похибка маси тіла в $\pm 10\%$ (0 – 300,0 г) виявлена у кожного третього плода (23 (34,3%) пацієтки). У 28 (41,8%) пацієток маса плода мала відмінності у 11 – 30% (300 – 600 г), 16 (23,9%) жінок мали різницю маси плода в 31 – 50,0%. Характерним є те, що у 6 (9,0%) пацієток маса плода переоцінена з похибкою більше ніж 500 г, чим виявлена при народженні.

Щодо визначення кількості навколоплідних вод при АЗП, нами діагностовано, у 38 (56,7%) пацієток з АЗП олігогідроамніон різного ступеню, при чому у 4 (6,0%) пацієток встановлено абсолютне маловоддя, що є прогностичною ознакою вираженої плацентарної дисфункції. У 29 (43,3%) жінок з АЗП діагностували полігідроамніон із наявністю пластівцеподібних включень, що є ознакою внутрішньоутробного інфікування, як однієї із можливих причин виникнення АЗП.

При з'ясуванні анамнезу та клінічному обстеженні, нами діагностовано варикозну хворобу вен нижніх кінцівок в групі I у 21 (31,3%) пацієтки, у групі II – в 5 (10,0%), ($p < 0,05$). Для визначення стану венозних судин малого тазу ми провели дуплексне сканування внутрішніх клубових вен, маткових вен та яєчникових вен. Оцінювали СШК, ДПЗ, ППЗ, ОШК.

Внутрішні клубові вени є продовженням відтоку крові з вен нижніх кінцівок. При чому, особливістю є те, що в малому тазі вони можуть не подвоюватись, а давати множинні коллатералі та анастомози (табл. 4.5.2).

Таблиця 4.5.2.

Ультразвукова характеристика кровоплину у внутрішніх клубових венах обстежених жінок, $M \pm m$

Показник	Групи обстеження			
	Група I (n=67)		Група II (n=50)	
	Ліва	Права	Ліва	Права
СШК, см/с	5,7±0,6*	7,3±0,8*	8,6±0,7	10,4±0,9
ДПЗ, см	1,8±0,2*	1,5±0,2*	1,2±0,1	0,9±0,2
ППЗ, см ²	0,23±0,03	0,18±0,02	0,14±0,01	0,1±0,02
ОШК, мл/хв	126,0±7,4	128,0±6,9*	143,0±9,7	151,0±8,6

Примітка: * - статистично достовірні відмінності порівняно з групою II ($p < 0,05$)

Результати доплерометричного дослідження внутрішніх клубових вен продемонстрували статистично значимі відмінності між групою I та групою II (СШК ліва клубова вена: група I – $5,7 \pm 0,6$ см/с; група II – $8,6 \pm 0,7$ см/с; СШК права клубова вена: група I – $7,3 \pm 0,8$ см/с; група II – $10,4 \pm 0,9$ см/с, $p < 0,05$). В групі II показник СШК знаходився в межах фізіологічної норми, а у пацієток групи I відмічалось зниження швидкості кровоплину, особливо поєднуючись зі збільшенням ДПЗ вени. У кожної другої пацієтки з АЗП (50,7%) відмічалось розширення внутрішньої клубової вени до 1,5 см (ДПЗ ліва клубова вена: група I – $1,8 \pm 0,2$ см, група II – $1,2 \pm 0,1$ см; права клубова вена: група I – $1,5 \pm 0,2$ см, група II – $0,9 \pm 0,2$ см, $p < 0,05$).

У 9 (13,4%) вагітних з АЗП виявлено різницю між правою та лівою поздовжніми венами, що підтверджується розрахунками ППЗ, разом з тим, у групі II ППЗ не перевищує 0,1 см. Отримані дані вказують, що у двох третинах спостережень в обох досліджуваних групах відмічалась низька СШК в клубових венах (4,9-10,0 см/с), без суттєвих відмінностей між лівою та правою венами.

ППЗ внутрішніх клубових вен у пацієток групи I збільшена вдвічі у порівнянні з пацієтками групи II, але статистично значущої різниці не відмічалось (група I: права – $0,23 \pm 0,03$ см²; ліва – $0,18 \pm 0,02$ см²; група II: права – $0,14 \pm 0,01$ см²; ліва – $0,1 \pm 0,02$ см², $p > 0,05$).

Варто зазначити, що ОШК в групі I в лівій клубовій вені становив $126,0 \pm 7,4$ мл/хв, в групі II – $143,0 \pm 9,7$ мл/хв, що статистично не мало різниці ($p > 0,05$). ОШК в правій клубовій вені в групі I склав $128,0 \pm 6,9$ мл/хв, в групі II – $151,0 \pm 8,6$ мл/хв ($p < 0,05$). Пояснити цей факт можна анатомічним розташуванням судин та тиском вагітної матки на судини з правого боку.

Маткові вени є продовженням внутрішніх клубових вен, приймають участь у транспортуванні крові не тільки з нижніх кінцівок, але і з матки. (табл. 4.5.3).

Таблиця 4.5.3.

Ультразвукова характеристика кровоплину у маткових венах в обстежених жінок, $M \pm m$

Показник	Групи обстеження			
	Група I, (n=67)		Група II, (n=50)	
	Ліва	Права	Ліва	Права
СШК, см/сек	7,4±0,6*	8,1±0,7*	9,6±0,9	10,7±1,1
ДПЗ, см	1,3±0,1*	1,4±0,1*	0,9±0,1	1,1±0,1
ППЗ, см ²	0,2±0,04	0,3±0,01	0,11±0,02	0,12±0,02
ОШК, мл/хв	130,0±7,1*	136,0±7,6*	152,0±8,1	159,0±8,7
Примітка: * - статистично достовірні відмінності порівняно з групою II (p<0,05)				

Аналізуючи показники доплерометричного сканування маткових вен нами встановлено, у групі I, середнє значення СШК лівої маткової вени на 8,6% є меншою в порівнянні з правою матковою веною, але статистичної відмінності це не мало (права маткова вена - 8,1±0,7 см/с, ліва - 7,4±0,6 см/с, p>0,05). Порівнюючи СШК у пацієнок групи II встановлено статистично значимі відмінності (група II права маткова вена - 10,7±1,1 см/с; ліва маткова вена - 9,6±0,9 см/с, p<0,05).

Середнє значення ДПЗ в групі I у правій матковій вені - 1,4±0,1 см, в лівій – 1,3±0,1 см. В групі II: права маткова вена – 1,1±0,1 см; ліва – 0,9±0,1 см. ППЗ в групі I: права маткова вена – 0,3±0,01 см²; ліва – 0,2±0,04 см²; в групі II: права – 0,12±0,02 см²; ліва – 0,11±0,02 см².

Значення ОШК в групі I у лівій матковій вені було зменшено на 14,5%, в правій – 14,7% відносно групи II з достовірною відмінністю, але знаходилось в межах нормального значення (група I: права маткова вена – 136,0±7,6 мл/хв; ліва маткова вена – 130,0±7,1 мл/хв, група II: права маткова вена – 159,0±8,7 мл/хв; ліва – 152,0±8,1 мл/хв, p<0,05).

Таблиця 4.5.4.

Ультразвукова характеристика кровоплину у яєчникових венах в обстежених жінок, M±m

Показник	Групи обстеження			
	Група I, (n=67)		Група II, (n=50)	
	Ліва	Права	Ліва	Права
СШК, см/с	9,1±0,8*	9,8±0,9*	12,6±1,3	13,4±1,4
ДПЗ, см	1,34±0,1*	1,46±0,2*	1,1±0,1	1,13±0,1
ППЗ, см ²	0,17±0,02*	0,14±0,04	0,11±0,01	0,12±0,01
ОШК, мл/хв	135±6,7*	127±5,8*	156±7,8	158±13,0
Примітка: * - статистично достовірні відмінності порівняно з групою II (p<0,05)				

Інтерпретуючи результати дуплексного сканування яєчникових вен, нами отримано аналогічні результати: у 39 (58,2%) пацієток групи I виявлено значний стаз крові, що проявлявся змінами в показнику СШК. В групі I СШК становила: права вена – 9,8±0,9 см/с; ліва вена – 9,1±0,8 см/с; група II: права вена – 13,4±1,4 см/с; ліва вена – 12,6±1,3 см/с (p<0,05).

ДПЗ яєчникових вен у вагітних групи II знаходився в межах допустимого значення. Тоді, як у 45 (67,2%) вагітних групи I даний показник мав середню та високу ступінь розширення (права вена – 1,46±0,2 см, ліва вена – 1,34±0,1 см). Також виявлено різницю у показниках ОШК і ППЗ між правою та лівою яєчковими венами, що вказує на більше виражений ступінь порушення в лівій яєчковій вені, ніж у правій, що ймовірно пов'язано з особливостями анатомії венозного басейну малого тазу.

Аналізуючи ОШК між групою I та групою II, отримали значення, що знаходяться в межах допустимої норми, але статистично відрізнялись між групою I та групою II (ОШК ліва яєчкова вена: група I – 135±6,7 мл/хв; група II – 156±7,8 мл/хв; ОШК права яєчкова вена: група I – 127±5,8 мл/хв; група II – 158±13,0 мл/хв, p<0,05).

Отже, результати ультразвукового дуплексного сканування судин малого тазу, продемонстрували, що даний метод дослідження дає об'єктивну картину стану венозного басейну малого тазу та виявляє функціональні зміни судинної

стінки при венозному стазі, що виникає під час вагітності та може виступати плацдармом для тромбоутворення.

4.6 Оцінка психоемоційного стану пацієнток з антенатальною загибеллю плода

При дослідженні психоемоційного стану пацієнток визначали як пацієнтка відносились до вагітності, як сприйняла факт АЗП для подальшого визначення адекватної тактики ведення пологів та післяпологового періоду. За допомогою анкетування визначали типи родової домінанти, рівень особистісної та ситуативної тривожності за таблицями Спілбергера-Ханіна; «тест відношення вагітної» за Добряковим І. В., вірогідність виникнення післяпологової депресії за Единбурзькою шкалою (EPDS).

Щоб зрозуміти, чи пливає психологічний компонент, що формується під час вагітності, на виникнення АЗП, ми провели тестування пацієнток на визначення типу родової домінанти, тобто як вагітна відчувала себе до виникнення випадку АЗП. (табл. 4.6.1.).

Таблиця 4.6.1

Визначення типу родової домінанти у обстежених вагітних (абс.ч.,%)

Типи родової домінанти	Групи обстеження	
	Група I (n=67)	Група II (n=50)
Оптимальний тип	10 (14,9)*	29 (58,0)
Ейфоричний тип	12 (17,9)	8 (16,0)
Депресивний тип	11 (16,4)*	4 (8,0)
Гіпогестогностичний тип	26 (38,8)*	4 (8,0)
Тривожний тип	8 (11,9)	5 (10,0)
Примітка: * - статистично достовірні відмінності порівняно з групою II (p<0,05)		

Аналізуючи отримані нами дані, ми встановили, що у вагітних групи I характерним є гіпогестогностичний тип родової домінанти. В групі I даний тип зустрічався у 26 (38,8%) пацієнток, у групі II в 4 (8,0%) (p<0,05). Пацієнтки з

даним типом відносились до вагітності як до звичайного процесу, недооцінювали ризики виникнення будь-яких ускладнень, не хотіли змінювати свій стиль життя при настанні вагітності (шкідливі звички, нічна робота).

Оптимальний тип родової домінанти зустрічався у 10 (14,9%) жінок групи I, в той час як у групі II в 3,9 разів частіше (58,0%) ($p < 0,05$). При цьому типі родової домінанти, жінки знаходились в повній гармонії та психологічному комфорті. Тобто, можна припустити, що у даної категорії жінок з групи I відсутній психологічний вплив на випадок АЗП.

Ейфоричний тип характеризувався легковажністю, спрощеним відношенням до предикторних ускладнень, що виникали під час даної вагітності, пацієнтки інколи забували про планові обстеження. Даний тип зустрічався у 12 (17,9%) вагітних Групи I і у 8 (16,0%) вагітних групи II ($p > 0,05$).

Депресивний тип родової домінанти зустрічався у пацієнток, що вже мали репродуктивні втрати в анамнезі. Згідно наших опитувань, в групі I - 11 (16,4%) пацієнток та в групі II - 4 (8,0%) жінки, що мали депресивний тип ($p < 0,05$). Вони переживали за перебіг вагітності, з'являлись іпохондричні ідеї, наполягали на постійному стаціонарному догляді.

Тривожний тип відмічався у 8 (11,9%) пацієнток групи I та 5 (10,0%) пацієнток групи II. До цього контингенту вагітних увійшли одинокі матері, жінки старше 35 років та ті, в кого рідні знаходяться на військовій службі ($p > 0,05$).

Отже, аналізуючи типи родової домінанти, пацієнтки з АЗП мали психоемоційне підґрунття для виникнення ускладнень, що могли призвести до виникнення АЗП. Стан постійного стресу відмічався ще з ранніх термінів вагітності, тому і не була сформована адекватна родова домінанта.

При оцінці психоемоційного стану за допомогою таблиць Спілбергера-Ханіна отримано наступні результати: середній бал на визначення особистісної тривожності в групі I склав 56, що свідчить про високий рівень тривоги (група II – 27, $p < 0,05$), (табл. 4.5.2).

Таблиця 4.5.2

Визначення особистісної тривожності у обстежених жінок (абс. ч., %)

Рівень особистісної тривожності	Групи обстеження	
	Група I, (n=67)	Група II, (n=50)
Низький (<30 балів)	2 (3,0)*	36 (72,0)
Помірний (31–44 бали)	9 (13,4)	12 (24,0)
Високий (> 45 балів)	56 (83,6)*	2 (4,0)
Примітка: * - статистично достовірні відмінності порівняно з групою II (p<0,05)		

Низький рівень особистісної тривожності в групі I виявлено у 2 (3,0%) пацієнок. Це жінки, які соціально не зацікавлені у вагітності, мали власні інтереси перервати вагітність. В групі II, у 36 (72,0%) пацієнок ми встановили низький рівень особистісної тривожності (p<0,05), що пов'язано з внутрішніми переживаннями вагітної про неспроможність стати хорошою мамою, страх перед пологами. Помірний рівень особистісної тривожності виявлено в групі I у 9 (13,4%) пацієнок, в групі II у 1,9 раз рідше (24,0%), проте статистично достовірної різниці між ними не відмічалось (p>0,05).

Високий рівень особистісної тривожності характерний для 56 (83,6%) жінок групи I. Адже ми проводили тестування після того, як пацієнтка дізналась про діагноз АЗП. Слова про втрату ще не народженої дитини приводять жінку до сильного психоемоційного стресу, стан шоку та нерозуміння подальшого життя. У 2 (4,0%) пацієнок групи II ми відмічали високий рівень особистісної тривожності, це жінки, які втратили близьку людину під час вагітності та/або в анамнезі мали мимовільний викидень в малому терміні.

Також нами проаналізовано рівні ситуативної тривожності в обстежуваних групах. Середнє значення ситуативної тривожності у пацієнок групи I становило 53, в групі II – 31 (табл. 4.5.3).

Таблиця. 4.6.3.

Визначення ситуативної тривожності у обстежених жінок (абс. ч., %)

Рівень особистісної тривожності	Групи обстеження	
	Група I (n=67)	Група II (n=50)
Низький (<30 балів)	3 (4,5)*	29 (58,0)

Помірний (31–44 бали)	11 (16,4)	14(28,0)
Високий (> 45 балів)	53 (79,1)*	7(14,0)
Примітка: * - статистично достовірні відмінності порівняно з групою II (p<0,05)		

За оцінкою ситуативної тривожності, у 3 (4,5%) пацієток групи I виявлено низький рівень (<30 балів), як і при визначенні особистісної тривожності, коли пацієтки не мали мотивації виношувати вагітність та приймали рішення щоб залишити дитину при народженні в пологовому будинку. У пацієток групи II, низький рівень тривожності виявлено в більшій половини пацієток (58,0%) (p<0,05).

Помірний (31-44 бали) рівень ситуативної тривожності зустрічався в групі I у 11 (16,4%) пацієток, в групі II у 14(28,0%) жінок, але достовірної різниці не відмічалось при даному рівні (p>0,05). Разом з тим, 2/3 пацієток групи I встановлено високий рівень ситуативної тривожності, порівнюючи з жінками групи II (група I – 53 (79,1%), група II – 7(14,0%), p<0,05).

Таким чином, показники визначення особистісної та ситуативної тривожності в групі I знаходились на високому рівні, що проявлялись у вигляді знервованості, розладів настрою, апатії до себе та оточуючих. Також у жінок з АЗП відмічались випадки низького рівня особистісної та ситуативної тривожності, що скоріш за все пов'язано з неусвідомленням всієї важливості та особливості даної патології вагітності.

У кожної людини, при втраті близького, розвиваються певні стадії горювання. При спостереженні за вагітними з АЗП, ми відмітили певну етапність. Майже кожна третя пацієтка (20 (29,9%) пацієток), коли дізналась діагноз АЗП, заперечувала, сумнівалась в правильності постановки діагнозу та кваліфікації медичного персоналу. 16 (23,9%) жінок одразу починали звинувачувати себе чи навколишніх в тому, що сталося, 31 (46,3%) жінка з байдужістю сприйняла дану проблему як звичайне явище. Через деякий час, у пацієток проявлялась злість, гнів до оточуючих в надлишковій або недостатній увазі до них, з подальшим розвитком депресивного стану.

Враховуючи різноманітність етапів переживання вагітних з АЗП, ми вирішили визначити рівень тривоги з використанням Единбурзької шкали (EPDS). Опитувальник використовували для прогнозування виникнення післяпологової депресії у жінок з АЗП та визначення чи потребує вагітна психологічного супроводу в пологах та в післяпологовому періоді (табл. 4.5.4).

Таблиця 4.5.4.

Вірогідність виникнення післяпологової депресії за Единбурзькою шкалою (EPDS) в обстежених жінок (абс.ч., %)

Кількість балів	Групи обстеження	
	Група I (n=67)	Група II (n=50)
< 6 балів	8 (11,9)*	34 (68,0)
7 – 12 балів	35 (52,2)*	16 (32,0)
> 13 балів	24 (35,8)	0 (0)

Примітка: * - статистично достовірні відмінності порівняно з групою II (p<0,05)

Згідно даного опитувальника, 35 (52,2%) пацієток групи I отримали 7 – 12 балів та 24 (35,8%) пацієтки - більше 13 балів, що вказує на велику вірогідність виникнення післяпологової депресії. При чому, 4 (6,0%) пацієтки відповідали на 10 питання «Останнім часом, чи виникали думки про заподіяння собі шкоди?» давали позитивну відповідь. Більше 13 балів серед жінок групи II ми не зустрічали, що і доводить той факт, що епізод АЗП може викликати тяжкі психоемоційні розлади з потребою у подальшому лікуванні.

Менше 6 балів отримало 8 (11,9%) пацієток групи I, що характеризувалась низьким ризиком виникнення післяпологової депресії та статистично достовірно відрізнялась від пацієток групи II (34 (68,0%), p<0,05). Разом з тим, кожна третя пацієтка групи II отримала в межах 7 – 12 балів і ці жінки потребували психологічної підтримки в післяпологовому періоді.

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. Гичка, НМ, Котенок АС Гіпергомоцистеїнемія як основний предиктор виникнення антенатальної загибелі плода. Здоров'я жінки 2019; 7 (143): 22-24. doi: <https://doi.org/10.15574/HW.2019.143.22>
2. Котенок АС, Вигівська ЛМ, Майданник ІВ, Олешко ВФ. Психоемоційна характеристика вагітних в результаті використання допоміжних репродуктивних технологій. 2019; 2 (110):42-51. doi: [https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(110\).2019.42-51](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(110).2019.42-51)
3. Чеботарьова АС, Бенюк ВО, Гичка НМ, Друпп ЮГ. Оцінка психоемоційного стану вагітних з антенатальною загибеллю плода в анамнезі. Збірник наукових праць Асоціації акушерів гінекологів України. 2020; 1 (45): 75 – 79. doi: [https://doi.org/10.35278/2664-0767.1\(45\).2020.212261](https://doi.org/10.35278/2664-0767.1(45).2020.212261)
4. Beniuk VO, Ginzburg VH, Chebotarova AS, Hychka NM. Pathogenetic background of occurrence of venous thromboembolic complications in women with antenatal fetal death. POLSKI MERKURIUSZ LEKARSKI. 2021; 49 (293): 341-345. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34800020/>

РОЗДІЛ 5

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАПРОПОНОВАНОГО ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ У ВАГІТНИХ З АНТЕНАТАЛЬНОЮ ЗАГИБЕЛЛЮ ПЛОДА

Наступним етапом роботи стало дослідження ефективності лікувально-профілактичного комплексу, що направлений на корекцію порушень в системі гемостазу у жінок з АЗП. Для порівняння ефективності застосованого комплексу лікувально-профілактичних заходів, 67 жінок з АЗП розділено на дві підгрупи: основна підгрупа – 35 жінок з АЗП, яким запропоновано розроблений нами комплекс лікувально-профілактичних заходів, що направлені на корекцію порушень в системі гемостазу, підгрупа порівняння – 32 пацієнтки з АЗП в яких тактика ведення пологів та післяпологового періоду співпадала з діючою нормативно-правовою базою, локальними протоколами ведення пацієток з АЗП.

Основні лікувально-профілактичні заходи включали проведення профілактики післяпологового венозного тромбоемболізму на допологовому етапі, лікування інфекційного фактору, як предиктора виникнення післяпологових ускладнень та психологічна підтримка під час пологів та в післяпологовому періоді.

5.1. Перебіг пологів у жінок з антенатальною загибеллю плода на тлі запропонованого алгоритму.

Комплекс лікувально-профілактичних заходів включав механічну тромбопрофілактику шляхом застосування еластичної компресії нижніх кінцівок компресійними панчохами (ступінь компресії 2). Медикаментозну тромбопрофілактику розпочинали проводити при поступленні до стаціонару, але не пізніше ніж за 12 годин до розродження, препаратом еноксапарин натрію в дозі 40 мг підшкірно.

Преіндукцію пологів проводили комбінованим методом, шляхом застосування стероїдного антигестагенного препарату – міфепрестону

перорально однократно в дозі 200 мг та через 12 годин, препарату похідного простагландинів E₁ (мізопропол) в дозуванні 200 мкг.

Під час проведення преіндукції пологів пацієнтки основної підгрупи знаходились в індивідуальній палаті, за бажанням із родичами та, обов'язково, у супроводі перинатального психолога. Для зменшення впливу пологів на психологічний та психічний стан пацієнтки, а також для скорочення тривалості пологів, застосовували ЕПА. Пацієнткам підгрупи порівняння рекомендували присутність рідних, але супровід перинатального психолога не пропонувався. ЕПА проводили виключно за бажанням пацієнтки.

Метод розродження визначали згідно акушерської ситуації та за наявності порушень в основних життєво важливих показниках (табл. 5.1.1.)

Таблиця 5.1.1.

Методи розродження пацієнток з антенатальною загибеллю плода (абс.ч., %)

Метод розродження	Групи обстеження	
	Основна підгрупа (n=35)	Підгрупа порівняння (n=32)
Пологи через природні пологові шляхи	32 (91,4)	28 (87,5)
Операція кесарева розтину	3 (8,6)	4 (12,5)

Аналізуючи дані щодо обраної тактики ведення пологів встановили, що у 32 (91,4%) пацієнток основної підгрупи пологи відбулись через природні пологові шляхи, у 3 (8,6%) пацієнток - проведено операцію кесарева розтину.

Показаннями до операції стало тотальне передчасне відшарування плаценти з подальшою гістектомією у 1 (2,9%) пацієнтки, прееклампсія важкого ступеня з оперованою маткою в анамнезі у 2 (5,7%). В підгрупі порівняння – 28 (87,5%) жінок народили через природні пологові шляхи і у 4 (12,5%) пацієнток проведено операцію кесарева розтину з приводу передчасного відшарування плаценти у 2 (6,3%) пацієнток; передлежання плаценти у 1 (3,1%) пацієнтки; прееклампсії важкого ступеню у 1 (3,1%) випадку.

При первинному обстеженні пацієнткам обох підгруп проводили оцінку зрілості шийки матки за модифікованою шкалою Бішопа для визначення подальшої тактики розродження. (табл. 5.1.2.).

Таблиця 5.1.2.

Оцінка зрілості шийки матки за модифікованою шкалою Бішопа в обстежених пацієнток (абс.ч., %)

Кількість балів	Групи обстеження	
	Основна підгрупа, (n=35)	Підгрупа порівняння, (n=32)
«Незріла» шийки матки (0 – 5 балів)	16 (45,7)	11 (34,4)
Недостатньо зріла шийки матки (6 – 7 балів)	11 (31,4)	12 (37,5)
«Зріла» шийка матки (8 – 13 балів)	5 (14,3)	5 (15,6)
Оцінка шийки матки не проводилась	3 (8,6)	4 (12,5)

Приводом до госпіталізації стала регулярна пологова діяльність або прелімінальний період. Медикаментозна тромбопрофілактика перед пологами не проводилась, проте у пацієнток основної підгрупи використовували механічну тромбопрофілактику та інші лікувально-профілактичні заходи, що призначені для даних груп.

У 6 (17,1%) пацієнток основної підгрупи виявлено «зрілу» шийку матки, у підгрупі порівняння в 8 (25,0%) жінок. Середнє значення зрілості шийки матки за модифікованою шкалою Бішопа в основній підгрупі становило $4,2 \pm 0,8$ бали, в підгрупі порівняння – $4,5 \pm 1,1$ бали ($p > 0,05$). 6 – 7 балів отримали 11 (31,4%) пацієнток основної підгрупи, а у підгрупі порівняння – 12 (37,5%) жінок. «Незрілу» шийку матки (0 – 5 балів) діагностовано у 16 (45,7%) пацієнток основної підгрупи та у 11 (34,4%) жінок підгрупи порівняння, які потребували подальшої підготовки шийки матки до пологів.

Оцінка зрілості шийки матки не проводилась у 3 (8,6%) пацієнток основної підгрупи і 4 (12,5%) підгрупи порівняння. Ці жінки госпіталізовані до стаціонару в ургентному порядку з масивною кровотечею з пологових шляхів та діагнозом

передчасне відшарування плаценти (7 (10,4%) пацієток), та/або передлежання плаценти (2 (3,0%) пацієтки).

З метою преіндукції пологів у пацієток підгрупи порівняння з «незрілою» та «недостатньо зрілою» шийкою матки використовували механічні (катетер Фолея) та фармакологічні (простагландини E₂, простин E₂) методи підготовки шийки матки

В основній підгрупі застосовували розроблений комбінований метод підготовки шийки матки: 200 мг міфепрестону перорально однократно і через 2 години 200 мкг мізопростолу розчиняли у 200 мл питної води, що в концентрації 1 мкг/1 мл. Кожні 2 години пацієтка випивала 25 мл розчину. Контроль зрілості шийки матки оцінювали через 8 годин або з початком пологової діяльності (табл. 5.1.3).

Таблиця 5.1.3.

Оцінка зрілості шийки матки через 8 годин від початку преіндукції за модифікованою шкалою Бішопа в обстежених жінок

Кількість балів	Групи обстеження	
	Основна підгрупа, (n=35)	Підгрупа порівняння, (n=32)
«Незріла» шийки матки (0 – 5 балів)	2 (5,7)	5 (15,6)
«Недостатньо зріла» шийки матки (6 – 7 балів)	4 (11,4)	7 (21,9)
«Зріла» шийка матки (8 – 13 балів)	21 (60,0)*	11 (34,4)
Оцінка шийки матки не проводилась	3 (8,6)	4 (12,5)
Примітка: * - статистично достовірні відмінності порівняно з підгрупою порівняння (p<0,05)		

Протягом 8 годин у 21 (60,0%) пацієтки основної підгрупи діагностовано «зрілу» шийку матки, в той час як у підгрупі порівняння в 11 (34,4%) жінок (p<0,05).

Середній показник зрілості шийки матки становив 6,9±1,1 балів, що достовірно є кращим результатом, ніж до проведення преіндукції (p<0,05). При чому у 15 (42,9%) пацієток основної підгрупи розпочалась регулярна пологова діяльність

протягом 8 - 10 годин після початку підготовки шийки матки. У 7 (20,0%) пацієнток пологова діяльність розпочалась через 10 – 12 годин від початку преіндукції. У 5 (14,3%) пацієнток основної підгрупи зрілість шийки матки діагностовано через 12 і більше годин. Середня тривалість підготовки шийки матки становила $7,31 \pm 0,8$ годин.

В підгрупі порівняння середній показник зрілості шийки матки через 8 годин від початку проведення преіндукції становив $5,9 \pm 0,8$ балів, але статистично достовірної різниці не встановлено порівнюючи з основною підгрупою ($p > 0,05$). У 11 (34,4%) пацієнток підгрупи порівняння через 8 годин відмічали самостійну експульсію катетеру Фолея, або початок регулярної пологової діяльності. Через 12 годин 7 (21,9%) жінок підгрупи порівняння відмічали появу регулярної пологової діяльності. У 5 (15,6%) пацієнток через 12 годин від початку преіндукції, при вилученні катетера Фолея, діагностовано «незрілу» шийку матки і в подальшому стало необхідним застосування інтравагінально простагландинів E₂ (дінопростону) як додаткового методу преіндукції пологів.

Середня тривалість підготовки шийки матки до пологів у пацієнток основної підгрупи становила $7,3 \pm 0,5$ годин, що на 18,0% менше, ніж у жінок підгрупи порівняння ($8,9 \pm 0,6$ годин, $p < 0,05$).

З початком пологів, пацієнтки обох підгруп переведені до індивідуальної пологової зали для проведення розродження. З метою пришвидшення пологів, проводили ранню амніотомію і через 2 години – стимуляцію пологової діяльності окситоцином з розрахунку 1 мл (5 ОД) окситоцину у 500,0 мл NaCl, в/в крапельно зі швидкістю 8 крапель на хвилину, з подальшим збільшенням швидкості до 40 крапель/хв.

У 29 (82,9%) пацієнток основної підгрупи, з початком активної фази I періоду пологів, застосовували знеболення шляхом застосування ЕПА, 3 (8,6%) жінок відмовились від ЕПА, надали перевагу наркотичним анальгетикам. У 21 (65,6%) пацієнтки підгрупи порівняння ми використовували ЕПА, 6 (18,8%) жінок підгрупи порівняння надали перевагу наркотичним анальгетикам і 1 (3,1%) - відмовилась від будь-яких методів знеболення.

Частота ускладнень, що виникали в пологах та в післяпологовому періоді достовірно відрізнялась у пацієток основної та підгрупи порівняння ($p < 0,05$), (табл. 5.1.4).

Таблиця 5.1.4

**Ускладнення у пологах та в післяпологовому періоді в обстежених жінок
(абс. ч., %)**

Показник	Групи обстеження	
	Основна підгрупа, (n=35)	Підгрупа порівняння, (n=32)
Аномалії скоротливої діяльності матки	2 (5,7)*	8 (25,0)
Кровотеча в пологах	0 (0)	4 (12,5)
Епізіо-, перінеотомія	3 (8,6)*	7 (21,9)
Дефект плацентарної тканини	3 (8,6)*	12 (37,5)
Гіпотонічна кровотеча	7 (20,0)	11 (34,4)
Тромбози	0 (0)	2 (6,3)
ДВЗ-синдром	0 (0)	1 (3,1)
Примітка: * - статистично достовірні відмінності порівняно з підгрупою порівняння ($p < 0,05$)		

Аномалії скоротливої діяльності матки виникали в три рази рідше, ніж у підгрупі порівняння (основна підгрупа - 5,7%, підгрупа порівняння - 25,0%, $p < 0,05$). Разом з тим, кровотечу під час пологів в основній підгрупі ми не спостерігали, в той час як у підгрупі порівняння в 4 (12,5%) пацієток.

Частота проведення епізіо-, перінеотомії в основній підгрупі зареєстрована у 3 (8,6%) пацієток, а у підгрупі порівняння у 7 (21,9%) роділь ($p < 0,05$). Показаннями до проведення операції слугували стани, що потребували прискореного завершення II періоду пологів (передчасне відшарування плаценти - 4 (12,5%), артеріальна гіпертензія в II періоді пологів - 3 (9,4%)).

Гіпотонічна кровотеча в ранньому післяпологовому періоді в обох підгрупах обстеження зустрічалась майже з однаковою частотою (основна підгрупа - 7 (20,0%) пацієток; підгрупа порівняння - 11 (34,4%), $p > 0,05$).

Нами встановлено, що у пацієток основної підгрупи відсутні прояви гострого порушення кровообігу, такі як гострий тромбоз, ДВЗ-синдром, на відміну від пацієток підгрупи порівняння, в якій тромбози виявлено у 2 (6,3%) пацієтки та ДВЗ-синдром - у 1 (3,1%) жінки.

Скорочення часу тривалості пологів при АЗП може виступати як сприятливий фактор для перебігу післяпологового періоду з точки зору системи гемостазу, інфекційного впливу на організм, а також, з психологічного боку для реабілітації по втраті дитини. Середня тривалість пологів серед обстежених жінок представлена в таблиці 5.1.5.

В основній підгрупі середня тривалість пологів становила $396 \pm 27,9$ хв, в підгрупі порівняння - $451 \pm 29,6$ хв ($p < 0,05$).

Таблиця 5.1.5.

Середня тривалість пологів у обстежених пацієток (хв).

Показник	Групи обстеження	
	Основна підгрупа (n=35)	Підгрупа порівняння (n=32)
Середня тривалість пологів	$396 \pm 27,9^*$	$451 \pm 29,6$
Примітка: * - статистично достовірні відмінності порівняно з підгрупою порівняння ($p < 0,05$)		

Аналізуючи загальну крововтрату під час пологів, нами отримано результати, що наведені у таблиці 5.1.6.

Таблиця 5.1.6

Показник	Групи обстеження	
	Основна підгрупа (n=35)	Підгрупа порівняння (n=32)
< 500 мл	22 (62,8)*	13 (40,6)
500 – 999 мл	10 (28,6)*	15 (46,9)
> 1000 мл	3 (8,6)	4 (12,5)

Примітка: * - статистично достовірні відмінності порівняно з підгрупою порівняння ($p < 0,05$)

Загальна крововтрата під час пологів в обстежених жінок (абс. ч., %)

В основній підгрупі, у 22 (62,8%) жінки констатовано крововтрату в межах до 500 мл, в підгрупі порівняння – у 13 (40,6%) пацієнток ($p < 0,05$).

Патологічна крововтрата в об'ємі 500 – 999 мл в основній підгрупі встановлена у 10 (28,6%) породіль, у підгрупі порівняння в 15 (46,9%) жінок ($p < 0,05$). У 3 (8,6%) пацієнток основної підгрупи та 4 (12,5%) - підгрупи порівняння діагностовано крововтрату більше, ніж 1000 мл, що призвело до порушення загального стану пацієнток та потребувало використання відповідних заходів по відновленню ОЦК, а також підтримки життєдіяльності організму внаслідок передчасного відшарування плаценти з розвитком гострого ДВЗ-синдрому (основна підгрупа - 2,9% пацієнток), прееклампсією важкого ступеня (основна підгрупа - 5,7% пацієнток).

Отже, запропонований комплекс підготовки шийки матки та ведення пологів у жінок з АЗП, сприяв скороченню тривалості підготовки шийки матки до пологів, власне пологів та зниженню частоти ускладнень, які пов'язані з порушеннями в системі гемостазу, в пологах та післяпологовому періоді.

5.2. Вплив запропонованого лікування на стан системи гемостазу у жінок з антенатальною загибеллю плода.

Отримані дані стану системи гемостазу в допологовому періоді, свідчили про підвищену активність прокоагулянтної ланки системи гемостазу з пригніченням антикоагулянтної системи, що стало необхідним впровадити комплекс лікувально-профілактичних заходів, направлений на проведення тромбопрофілактики жінкам з АЗП на етапі преіндукції пологів, а також в післяпологовому періоді.

Варто зазначити, що ефективність використання лише механічних методів неспецифічної тромбопрофілактики на етапі проведення преіндукції пологів та в

післяпологовому періоді є сумнівною. Оскільки даний метод збільшує тільки фібринолітичний потенціал, тоді як, згідно проведених нами досліджень, в основі патогенезу тромбоутворення при АЗП є патологічна активація всіх ланок згортання крові на тлі виснаження антитромбінового резерву.

Розглядаючи механізм розвитку виникнення тромботичних ускладнень та етіологічність виникнення АЗП, комплекс лікувально-профілактичних заходів включав: механічну тромбопрофілактику з застосуванням еластичної компресії нижніх кінцівок із моменту поступлення до стаціонару і впродовж 48 годин після пологів та медикаментозний супровід - еноксапарин натрію на етапі підготовки шийки матки до пологів та через 24 – 48 годин після пологів з розрахунку 0,3 мг/кг маси тіла пацієнтки, максимально не більше 40 мг/добу впродовж 5 днів.

Як свідчать проведені дослідження (табл. 5.2.1), на фоні корекції системи гемостазу в післяпологовому періоді відмічались зміни в загальному аналізі крові, а саме середнє значення гемоглобіну в основній підгрупі становило $101,9 \pm 4,2$ г/л, у підгрупі порівняння – $91,2 \pm 3,3$ г/л ($p < 0,05$). На нашу думку, різниця значень гемоглобіну пов'язана зі скороченням часу тривалості пологів, виникненням меншої кількості ускладнень в пологах та зменшенням відсотку кровотеч в післяпологовому періоді.

В післяпологовому періоді кількість тромбоцитів в основній підгрупі на 7,1% більша, ніж у підгрупі порівняння, а також на 12,6% відносно показника отриманого до проведення тромбопрофілактики, але статистично значущої різниці не встановлено (жінки з АЗП до розродження - $174,0 \pm 13,3$ 10^9 /л; основна підгрупа - $196,0 \pm 19,8$ 10^9 /л; підгрупа порівняння - $183,0 \pm 16,2$ 10^9 /л, $p > 0,05$).

Таблиця 5.2.1

Показники загального аналізу крові в обстежених пацієнток через 48 годин після пологів, $M \pm m$

Показник	Групи обстеження		
	Жінки з АЗП до пологів, (n = 67)	Основна підгрупа (n=35)	Підгрупа порівняння (n=32)

Гемоглобін (HGB), г/л	104,0±6,7*	101,9±4,2*	91,2±3,3
Еритроцити (RBC), 10 ¹² /л	2,8±0,2	2,6±0,2	2,7±0,3
ШОЕ, мм/год	43,0±3,7	34,0±3,8	36,0±2,7
Тромбоцити, 10 ⁹ /л	174,0±13,3	196,0±19,8	183,0±16,2
Лейкоцити (WBC), 10 ⁹ /л	14,5±1,2	14,8±1,3	15,8±1,5
Нейтрофіли, %	69,0±3,4	64,0±3,2	65,0±3,4
Паличкоядерні, %	13,0±1,1	12,0±1,1	14,0±1,3
Сегментоядерні, %	56,0±3,1	52,0±3,6	51,0±3,5
Еозинофіли, %	3,0±0,3	2,0±0,2	3,0±0,2
Базофіли, %	1,0±0,1	1,0±0,1	2,0±0,1
Лімфоцити, %	18,0±1,3*	25,0±1,7▪	23,0±1,9▪
Моноцити, %	9,0±0,6	8,0±0,5	7,0±0,6
Примітка: * - статистично достовірні відмінності порівняно з підгрупою порівняння (p<0,05) ▪ - статистично достовірні відмінності порівняно з жінками з АЗП до розродження (p<0,05)			

Загальна кількість лейкоцитів в обстежених пацієнток через 48 годин становила: в основній підгрупі – 14,8±1,3 10⁹/л, в підгрупі порівняння - 15,8±1,5 10⁹/л, що на 8,2% більше, порівнюючи з рівнем лейкоцитів до розродження (WBC=14,5±1,2 10⁹/л). Але статистично значимої різниці між показниками в обстежуваних підгрупах не відмічалось (p>0,05).

Аналізуючи дані лейкоцитарної формули, ми отримали наступні результати: кількість лімфоцитів у пацієнток основної підгрупи на 38,9% більшою, ніж до проведення преіндукції пологів, та на 8,7% більше, ніж у підгрупі порівняння, але статично значимої різниці не встановлено (жінки з АЗП до розродження – 18,0±1,3%; основна підгрупа – 25,0±1,7%; підгрупа порівняння – 23,0±1,9%, p>0,05).

Аналізуючи показники коагулограми встановили, що завдяки застосуванню комплексу заходів, які направлені на профілактику виникнення тромботичних ускладнень у жінок з АЗП, вдалось знизити активність прокоагулянтних факторів та підвищити рівень антикоагулянтних компонентів (табл. 5.2.2).

Таблиця 5.2.2

Стан системи гемостазу у жінок з АЗП на 5 добу після розродження, $M \pm m$

Показник	Групи обстеження		
	Жінки з АЗП до розродження (n=67)	Основна підгрупа (n = 35)	Підгрупа порівняння (n=32)
Фібриноген, г/л	5,9±0,4	4,2±0,4*	5,2±0,3
ТЧ, с	11,2±0,8	11,7±1,1	11,4±0,9
ПТІ, %	118,5±6,1	104±5,1	109±5,6
МНВ	0,7±0,1	0,9±0,1	0,7±0,1
АЧТЧ, с	21,4±2,4	33,7±3,2*	25,9±2,2
Фактор X, %	139,4±7,9	107,2±5,7*▪	126,8±6,6
Протеїн С, %	32,6±2,3	43,9±3,9*▪	33,9±3,0
АТ-III, %	74,3±7,1	94,9±6,4*	77,2±6,1
Плазміноген, %	136,0±12,8	132,1±12,3	134,4±12,7
РФМК, мг/100мл	21,3±2,3	15,3±1,4*▪	19,7±1,7
D-димер, мг/мл	24,8±0,3	12,9±0,2*▪	21,7±0,3
t-РА-антиген нг/мл	1,7±0,5	1,3±0,3	1,4±0,3
РАІ-1 нг/мл	64,4±4,1	37,4±3,1*	57,7±4,8
Примітка: * - статистично достовірні відмінності порівняно з підгрупою порівняння (p<0,05) ▪ - статистично достовірні відмінності порівняно з жінками з АЗП до розродження (p<0,05)			

Згідно наших досліджень, концентрація фібриногену в основній підгрупі на 5 добу післяпологового періоду становила 4,2±0,4 г/л, у підгрупі порівняння – 5,2±0,3 г/л (p<0,05). Підвищений рівень фібриногену в підгрупі порівняння можна пояснити збільшеним його синтезом у плаценті, а також супутнім інфекційно-запальним фактором при АЗП. Порівнюючи рівень фібриногену до розродження та в післяпологовому періоді, у пацієток основної підгрупи його рівень знизився на 14,3%, але достовірного зниження концентрації не встановлено (p>0,05).

На 5 добу після пологів в основній підгрупі спостерігалось достовірне зниження фактору X, в порівнянні з показником до проведення преіндукції

пологів, а також зменшення концентрації фактору X на 15,5% відносно підгрупи порівняння (жінки з АЗП до розродження – $139,4 \pm 7,9\%$; основна підгрупа – $107,2 \pm 5,7\%$; підгрупа порівняння – $126,8 \pm 6,6\%$, $p < 0,05$).

АЧТЧ в основній підгрупі на 5 добу післяпологового періоду становив $33,7 \pm 3,2$ с, порівнюючи з результатом до пологів ($21,4 \pm 2,4$ с) ($p > 0,05$), проте, в підгрупі порівняння він становив $25,9 \pm 2,2$ с ($p < 0,05$). На нашу думку, це пов'язано з посиленою фізіологічною активацією прокоагулянтних факторів згортання крові під час пологів та в післяпологовому періоді за рахунок виділення тромбопластину.

Для ідентифікації тромбофілічного стану та контролю призначеної тромбoproфілактики, важливим показником в коагулограмі є АТ III. При оцінці показника в післяпологовому періоді встановили достовірне збільшення активності АТ III у жінок основної підгрупи після застосування лікувально-профілактичних заходів на 27,7% відносно результату отриманого до проведення преіндукції пологів та на 22,9% відносно підгрупи порівняння (жінки з АЗП до розродження - $74,3 \pm 7,1\%$; основна підгрупа - $94,9 \pm 6,4\%$; підгрупа порівняння - $77,2 \pm 6,1\%$, $p < 0,05$).

В основній підгрупі виявлено достовірне зниження рівня молекулярного маркеру тромбінемії – D-димеру на 39,6% в порівнянні з пацієнтками з АЗП до пологів та на 21,6% відносно підгрупи порівняння (жінки з АЗП до пологів – $24,8 \pm 0,3$ мг/мл; основна підгрупа – $12,9 \pm 0,2$ мг/мл; підгрупа порівняння – $21,7 \pm 0,3$ мг/мл, $p < 0,05$).

РФМК знижено на 28,2% в порівнянні з рівнем до застосування комплексу лікувально-профілактичних заходів та на 22,3% відносно результату в підгрупі порівняння (жінки з АЗП до пологів – $21,3 \pm 2,3$ мг/100мл; основна підгрупа – $15,3 \pm 1,4$ мг/100мл; підгрупа порівняння – $19,7 \pm 1,7$ мг/100мл, $p < 0,05$).

Порівняльний наліз стану системи гемостазу вагітних з АЗП до та після пологів продемонстрував певний вплив замерлої вагітності на систему гемостазу, а також розвиток порушень в згортальній системі крові.

Отже, такі показники, як фібриноген, фактор X, протеїн С, АТ III, РФМК, D-димер є прогностичними факторами щодо виникнення тромботичної настороженості у жінок з АЗП.

На підставі проведених досліджень, ми встановили такі прогностичні фактори ризику виникнення тромбозів при АЗП як: збільшення концентрації фібриногену $> 4,4$ г/л, збільшення ПТІ, збільшення концентрації фактору X $> 110\%$, надмірна активація прокоагулянтної ланки системи гемостазу – збільшення концентрації РФМК, зниження вмісту АТ III $\leq 75\%$, збільшення концентрації основного маркера тромбінемії - D-димеру $> 6,0$ мг/мл.

Аналізуючи функціональну активність тромбоцитів – їх агрегацію, після проведення тромбопрофілактики отримали наступні результати: у пацієток основної підгрупи в післяпологовому періоді відмічалось достовірне збільшення сприятливих типів агрегації тромбоцитів відносно підгрупи порівняння. (рис. 5.2.1).

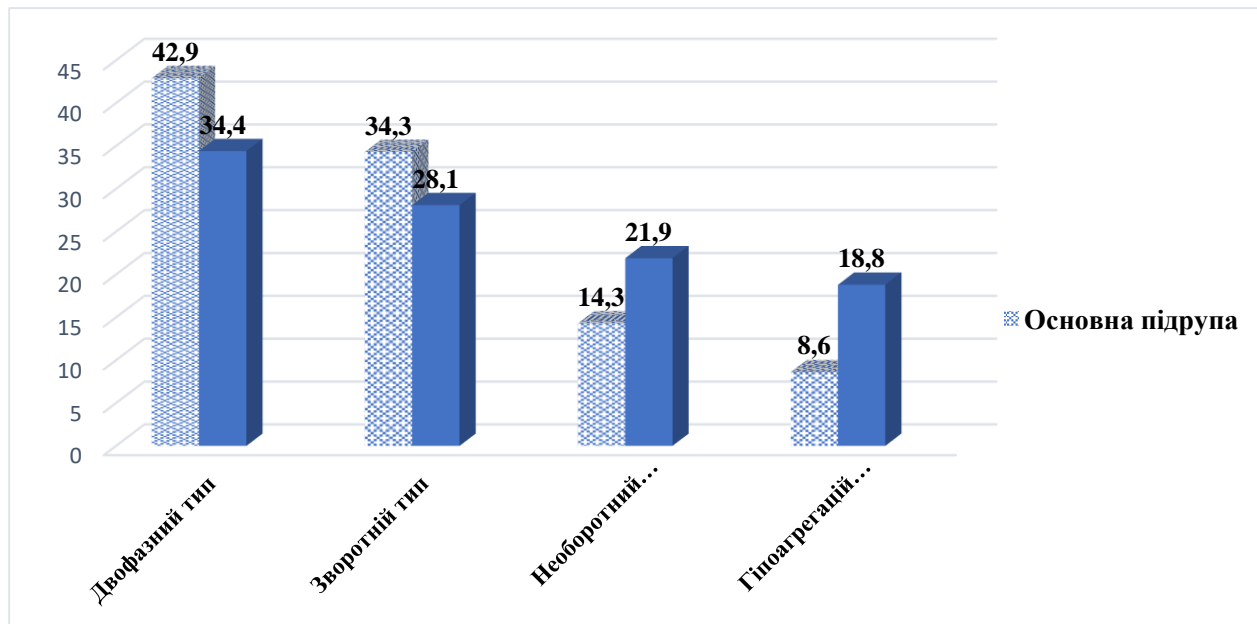


Рис. 5.2.1. Порівняльна характеристика агретограми на 5 добу після пологів в обстежуваних групах (%).

Двофазний тип агрегації тромбоцитів у пацієток основної підгрупи встановлено у 15 (42,9%) пацієток, зворотній тип у 12 (34,3%) (підгрупа порівняння: двофазний тип – 11 (34,4%); зворотній тип – 9 (28,1%), $p > 0,05$).

Патологічні типи агрегації в основній підгрупі виявлено у 5 (14,3%) жінок – необоротний тип (підгрупа порівняння – 7 (21,9%) пацієнток). Гіпоагрегативний тип у 3 (8,6%) пацієнток основної підгрупи та 6 (18,8%) - підгрупи порівняння.

Отже, з нашої точки зору, запропонований комплекс лікувально-профілактичних заходів, що направлений на попередження виникнення тромботичних ускладнень у жінок з АЗП призвів до покращення основних параметрів системи гемостазу, а саме зменшення прокоагулянтних факторів зі збільшенням антикоагулянтних факторів. Разом з тим, запропонований комплекс не призвів до зменшення загальної кількості тромбоцитів, але вплинув на якісні їх властивості, зокрема - на агрегативну функцію.

5.3. Стан імунної системи на фоні проведення лікувально-профілактичних заходів при антенатальній загибелі плода.

Аналізуючи показники імунної системи до пологів при АЗП, нами виявлено системний вплив на імунну систему, а саме: в клітинному імунітеті знижена концентрація Т-супресивного ряду ($CD8^+$) та В-лімфоцитів ($CD22^+$), збільшена концентрація природніх кілерів ($CD16^+$); в гуморальній ланці імунної системи – знижена концентрація імуноглобулінів (Ig A, Ig G, Ig M); збільшенна концентрація прозапальних цитокінів ($IL-1\alpha$, $IL-6$, $TNF\alpha$) та інтерферону (γ -INT).

Аналізуючи стан клітинної ланки системного імунітету у пацієнток основної підгрупи, виявили тенденцію до збільшення відносної кількості лімфоцитів у порівнянні з допологовим періодом (жінки з АЗП до преіндукції пологів – $18,0\pm 1,3\%$; основна підгрупа – $25,0\pm 1,7\%$, $p<0,05$), а також відносно підгрупи порівняння ($23,0\pm 1,9\%$, $p>0,05$).

Після пологів зареєстровано тенденцію до зростання $CD3^+$ у пацієнток обох обстежуваних підгрупах, в порівнянні зі значенням до пологів, але значимої різниці між показниками не встановлено (жінки з АЗП до преіндукції пологів – $61,4\pm 4,8\%$; основна підгрупа – $68,3\pm 5,1\%$, $p>0,05$; підгрупа порівняння – $78,7\pm 6,8\%$, $p<0,05$) (табл. 5.3.1).

Аналізуючи функцію Т-супресорів (CD8⁺), ми встановили достовірне збільшення CD8⁺ в основній підгрупі відносно підгрупи порівняння (основна підгрупа - 26,9±2,4%; підгрупа порівняння - 20,6±1,9%, p<0,05). Концентрація В-лімфоцитів (CD22⁺) у жінок основної підгрупи мала тенденцію до збільшення (жінки з АЗП до преіндукції пологів – 5,3±0,5%; основна підгрупа – 7,3±0,5%; підгрупа порівняння – 5,8±0,5 %, p<0,05). Показник Т/В у пацієток підгрупи порівняння достовірно був збільшений за рахунок зростання концентрації CD16⁺ та зменшення концентрації CD22⁺ (основна підгрупа - 9,6±0,7%; підгрупа порівняння - 11,3±0,9%, p<0,05).

Таблиця 5.3.1

Показники клітинного імунітету на 5 добу післяпологового періоду в обстежених жінок (M±m)

Показники клітинного імунітету	Групи обстеження		
	Жінки з АЗП до преіндукції пологів (n = 67)	Основна підгрупа (n = 35)	Підгрупа порівняння (n=32)
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	14,5±1,2	14,8±1,3	15,8±1,5
Лімфоцити, %	18,0±1,3	25,0±1,7▪	23,0±1,9▪
CD3 ⁺ , %	61,4±4,8	68,3±5,1	78,7±6,8▪
CD4 ⁺ , %	33,7±2,8	37,2±3,3	1,8±3,7
CD8 ⁺ , %	22,7±2,2	26,9±2,4*	20,6±1,9
CD16 ⁺ , %	9,8±0,7	10,2±1,1*	13,7±1,2
CD22 ⁺ , %	5,3±0,5	7,3±0,5*▪	5,8±0,5
Т/В, %	9,1±0,6	9,6±0,7*	11,3±0,9
Примітка: * - статистично достовірні відмінності порівняно з підгрупою порівняння (p<0,05) ▪ - статистично достовірні відмінності порівняно з жінками з АЗП до розродження (p<0,05)			

Концентрація Ig А у пацієток основної підгрупи в післяпологовому періоді достовірно збільшена відносно підгрупи порівняння (основна підгрупа – 1,2±0,1

г/л; підгрупа порівняння – $0,9 \pm 0,1$ г/л, $p < 0,05$), але значення знаходяться в межах референтних значень. Концентрація Ig M у пацієток основної підгрупи мала тенденцію до збільшення (основна підгрупа – $1,4 \pm 0,1$ г/л, підгрупа порівняння – $1,1 \pm 0,1$ г/л; $p < 0,05$), концентрація Ig G – тенденцію до зниження (основна підгрупа – $7,9 \pm 0,7$ г/л, підгрупа порівняння – $10,2 \pm 0,9$ г/л, $p < 0,05$) (табл. 5.3.2).

Аналізуючи прогностичні маркери оцінки імунної системи – цитокіни, встановили, що концентрація прозапального цитокіну – IL-1 α у пацієток основної підгрупи на 26,3% менше відносно підгрупи порівняння, проте більше на 10,0% відносно результату, отриманого до пологів. Варто зазначити, концентрація IL-1 α у пацієток підгрупи порівняння в 1,5 разів вище відносно результату, отриманого до пологів (жінки з АЗП до преіндукції пологів - $23,6 \pm 2,1$ пкг/мл; основна підгрупа - $26,1 \pm 2,2$ пкг/мл; підгрупа порівняння - $35,4 \pm 2,9$ пкг/мл, $p < 0,05$) (табл. 5.3.3).

Таблиця 5.3.2

**Показники гуморального імунітету на 5 добу післяпологового періоду
в обстежених жінок (M \pm m)**

Показники гуморального імунітету	Групи обстеження		
	Жінки з АЗП до преіндукції пологів, (n = 67)	Основна підгрупа, (n = 35)	Підгрупа порівняння, (n = 32)
Ig A, г/л	$1,1 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,1^*$	$0,9 \pm 0,1$
Ig M, г/л	$1,2 \pm 0,1$	$1,4 \pm 0,1^*$	$1,1 \pm 0,1$
Ig G, г/л	$9,7 \pm 0,9$	$7,9 \pm 0,7^*$	$10,2 \pm 0,9$
ПІ	$8,7 \pm 0,6$	$9,8 \pm 0,6^*$	$8,1 \pm 0,5$
Примітка: * - статистично достовірні відмінності порівняно з підгрупою порівняння ($p < 0,05$) ▪ - статистично достовірні відмінності порівняно з жінками з АЗП до розродження ($p < 0,05$)			

Концентрація IL-6 у пацієток основної підгрупи мала тенденцію до зменшення на 10,8%, відносно результату до преіндукції пологів та на 25,5% відносно підгрупи порівняння (жінки з АЗП до преіндукції пологів – $22,3 \pm 4,2$

пкг/мл; основна підгрупа – $19,9 \pm 1,6$ пкг/мл; підгрупа порівняння – $26,7 \pm 2,7$ пкг/мл, $p < 0,05$).

Концентрація ІЛ-8 в основній підгрупі збільшена на 27,9%, в підгрупі порівняння – на 45,2% відносно значення в допологовому періоді з достовірною різницею (жінки з АЗП до преіндукції пологів – $87,7 \pm 8,1$ пкг/мл, основна підгрупа – $112,2 \pm 9,2$ пкг/мл; підгрупа порівняння – $127,3 \pm 10,6$ пкг/мл, $p < 0,05$). На нашу думку, різниця в значенні даного протеїну залежить від особливостей підготовки шийки матки до пологів за рахунок продукції колагенази клітинами ендоцервікального епітелію.

Таблиця 5.3.3

Концентрація цитокінів в сироватці крові на 5 добу післяпологового періоду в обстежених жінок ($M \pm m$)

Показники цитокінового ряду	Групи обстеження		
	Жінки з АЗП до преіндукції пологів, (n = 67)	Основна підгрупа (n = 35)	Підгрупа порівняння, (n = 32)
ІЛ - 1 α , пкг/мл	$23,6 \pm 2,1$	$26,1 \pm 2,2^*$	$35,4 \pm 2,9^{\blacksquare}$
ІЛ-6, пкг/мл	$22,3 \pm 4,2$	$19,9 \pm 1,6^{\blacksquare}$	$26,7 \pm 2,7$
ІЛ-8, пкг/мл	$87,7 \pm 8,1$	$112,2 \pm 9,2^{\blacksquare}$	$127,3 \pm 10,6^{\blacksquare}$
TNF α , пкг/мл	$58,7 \pm 9,1$	$82,3 \pm 7,4^{\blacksquare}$	$88,2 \pm 7,6^{\blacksquare}$
γ -ІІТ, пкг/мл	$48,3 \pm 6,4$	$49,9 \pm 4,8$	$52,2 \pm 5,1$

Примітка: * - статистично достовірні відмінності порівняно з підгрупою порівняння ($p < 0,05$)
 \blacksquare - статистично достовірні відмінності порівняно з жінками з АЗП до розродження ($p < 0,05$)

Аналізуючи TNF α , як мультипотентний цитокін, що приймає участь в апоптозі та диференціюванні клітин, встановили: концентрація TNF α в основній підгрупі на 40,2% більша відносно значення до пологів, в підгрупі порівняння – на 50,3%. Проте концентрація TNF α в основній підгрупі на 6,7% менша відносно підгрупи порівняння, що не мало статистично значущої різниці (жінки з АЗП до

преіндукції пологів - $58,7 \pm 9$, пкг/мл; основна підгрупа - $82,3 \pm 7,4$ пкг/мл; підгрупа порівняння - $88,2 \pm 7,6$ пкг/мл, $p < 0,05$).

Концентрація γ -ІНТ залежить від цитотоксичних Т-лімфоцитів, зокрема, $CD8^+$ та $CD4^+$. В основній підгрупі γ -ІНТ становив $49,9 \pm 4,8$ пкг/мл, в підгрупі порівняння - $52,2 \pm 5,1$ пкг/мл ($p > 0,05$).

Отже, у породіль з АЗП формуються локальні імунні порушення як на клітинній (збільшення концентрації Т-хелперів, зниження концентрації Т-супресорів та В-лімфоцитів), так і на гуморальній (зниження концентрації Іg G та збільшення концентрації Іg M) ланках імунітету, що залишаються після пологів. Концентрація прозапальних цитокінів, як регуляторів проліферації клітинного імунітету та провідників між запальними процесами та системою гемостазу мала тенденцію до нормалізації, не виснажуючи імунну систему.

5.4. Особливості біоценозупологових шляхів в післяпологовому періоді у жінок з антенатальною загибеллю плода.

Аналізуючи дані щодо мікробіоценозупологових шляхів у вагітних з АЗП встановили, що в кожній другій пацієнтки з АЗП виявлено зміщення рН піхвового вмісту в сторону лужного середовища (середній рівень рН - $4,8 \pm 0,4$); прояви бактеріального вагінозу у 41,8% вагітних з АЗП; висока концентрація умовно-патогенної мікрофлори ($10^6 - 10^7$ КУО/мл у 91,0% пацієнток).

Враховуючи поліетіологічність виникнення патологічного біоценозупологових шляхів, пропонували породіллям санацію піхви з першого дня післяпологового періоду місцево, шляхом введення вагінальної таблетки з антимікробним і протигрибковим ефектом, до складу якої входять тернідазол 200 мг; неоміцина сульфат 100 мг; ністатин 100 000 МО, преднізолон метасульфобензоат натрію 3 мг, терміном на 6 днів. Також пацієнткам обох обстежуваних підгруп в післяпологовому періоді призначили системно антибіотики широкого спектру дії. Перевагу надавали цефалоспорином або, при виявленні стрептококу групи В, ампіцилін 2,0 на добу внутрішньовенно. Оцінку мікробіоценозу проводили на 10 добу післяпологового періоду.

Аналізуючи результати проведеного дослідження (табл. 5.4.1.), значення рН піхвового вмісту за допомогою тест-смужок у породіль основної підгрупи коливалось в межах 4,4 – 5,1; в підгрупі порівняння – 4,7 – 5,6. Середнє значення рН в основній підгрупі становило $4,6 \pm 0,4$ (підгрупа порівняння – $5,1 \pm 0,4$).

Значення рН в межах 4,0 – 4,4 в основній підгрупі зареєстровано у більшій половини пацієток, в підгрупі порівняння – в кожній третій пацієнтки. Також встановлено значиму різницю в значеннях рН вагінальних виділень у жінок з АЗП до пологів та в основній підгрупі після використання комплексу лікувально-профілактичних заходів (жінки з АЗП до преіндукції пологів - 16 (23,9%); основна підгрупа - 20 (57,1%); підгрупа порівняння - 11 (34,4%) пацієток, $p < 0,05$).

Таблиця 5.4.1

Аналіз результатів мікроскопії виділень зі статевих шляхів на 10 добу післяпологового періоду (абс.ч.,%)

Показник	Групи обстеження		
	Жінки з АЗП до преіндукції пологів, (n = 67)	Основна підгрупа, (n=35)	Підгрупа порівняння, (n = 32)
рН піхвового вмісту			
≤ 4,4	16 (23,9)	20 (57,1)*■	11 (34,4)
≥ 4,5	51 (76,1)	15 (42,9)*■	20 (65,6)
Збільшення кількість епітеліальних клітин	41 (61,2)	13 (37,1)	15 (46,9)
Лейкоцити:			
- Поодинокі в полі зору	4 (6,0)	9 (25,7)*■	3 (9,4)
- Збільшена кількість	63 (94,0)	26 (74,3)*■	29 (90,6)
Палички Грам ⁺	39 (58,2)	12 (34,3)■	15 (46,9)
Палички Грам ⁻	46 (68,7)	11 (31,4)*■	17 (53,1)
Грампозитивні коки	23 (34,3)	10 (28,6)	11 (34,4)
Змішана флора	67 (100,0)	22 (62,9)	32 (100)
Гриби роду Candida	29 (43,3)	7 (20,0)*■	13 (40,6)

Позитивний амінний тест	9 (13,4)	2 (5,7)*	6 (18,6)
Примітка: * - статистично достовірні відмінності порівняно з підгрупою порівняння ($p < 0,05$) ▪ - статистично достовірні відмінності порівняно з жінками з АЗП до розродження ($p < 0,05$)			

За результатами мікроскопічного дослідження вагінальних виділень, виявлено зменшення кількості лейкоцитів у пацієток основної підгрупи відносно підгрупи порівняння (лейкоцити поодинокі в полі зору: жінки з АЗП до преіндукції пологів - 4 (6,0%); основна підгрупа - 9 (25,7%), підгрупа порівняння - 3 (9,4%); збільшена кількість лейкоцитів: жінки з АЗП до преіндукції пологів - 63 (94,0%), основна підгрупа - 26 (74,3%), підгрупа порівняння - 29 (90,6%), $p < 0,05$).

Позитивний амінний тест встановлено у 2 (5,7%) пацієток основної підгрупи, в той час як у підгрупі порівняння – у 18,6% жінок ($p < 0,05$).

У пацієток основної підгрупи відмічалась тенденція до збільшення кількості *Lactobacillus spp.* відносно пацієток підгрупи порівняння, а також отриманих результатів до проведення преіндукції пологів (жінки з АЗП до преіндукції пологів - 18 (26,9%); основна підгрупа - 24 (68,6%); підгрупа порівняння - 11 (34,4%) пацієток, $p < 0,05$). Таким чином, запропонована нами терапія не пригнічує активність лактобацил, сприяє відновленню нормального мікробіоценозу пологових шляхів з антимікробною дією.

Кількість пацієток, в яких виявлено грам-негативні мікроорганізми в основній підгрупі, на фоні запропонованого комплексу лікувально-профілактичних заходів, зменшилась в два рази відносно результату, отриманого до проведення преіндукції пологів, а також відносно пацієток підгрупи порівняння (жінки з АЗП до преіндукції пологів - 46 (68,7%), основна підгрупа - 11 (31,4%), підгрупа порівняння - 17 (53,1%), $p < 0,05$) (Табл. 5.4.2).

Аналіз бактеріологічного дослідження продемонстрував переважання умовно-патогенної грам-негативної мікрофлори. Серед збудників виявляли *E. Coli* (основна підгрупа - 5 (14,3%); підгрупа порівняння - 10 (31,3%), $p < 0,05$).

Klebsiella pneumoniae відсутня в результатах дослідження у пацієток основної підгрупи, проте виявлена у 4 (12,5%) жінок підгрупи порівняння.

Proteus vulgaris діагностовано в основній підгрупі у 3 (8,6%) пацієток, у підгрупі порівняння – в 2,2 рази частіше (18,6%) ($p>0,05$). *Ureaplasma spp* виявлена у 1 (2,9%) пацієтки основної підгрупи та в 6,4 рази частіше у підгрупі порівняння (18,6%) ($p<0,05$).

Грам-позитивна мікрофлора в основній групі зустрічалась в 1,4 раза рідше відносно групи порівняння (основна група - 34,3%, група порівняння - 46,9%, $p<0,05$). Серед збудників виявлено *Enterococcus faecalis* в основній групі у 11,4% пацієток та у 21,9% жінок групи порівняння, *St. Saprophyticus* - у 22,9% пацієток основної групи та у 28,1% - групи порівняння.

Таблиця 5.4.2.

Умовно-патогенна мікрофлора піхви на 10 добу післяпологового періоду в обстежених жінок (абс.,%)

Показник	Групи обстеження		
	Жінки з АЗП до преіндукції пологів (n=67)	Основна підгрупа (n=35)	Підгрупа порівняння (n=32)
<i>E. Coli</i>	17 (25,4)	5 (14,3)*	10 (31,3)
<i>Enterococcus faecalis</i>	14 (20,9)	4 (11,4)	7 (21,9)
<i>Proteus vulgaris</i>	9 (13,4)	3 (8,6)	6 (18,6)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6 (9,0)	0,0	4 (12,5)
<i>Ureaplasma spp</i>	12 (17,9)	1 (2,9)*▪	6 (18,6)
<i>Gardnerella vaginalis</i>	18 (13,4)	4 (11,4)*▪	9 (28,1)
<i>St. Epidermidis</i>	19 (28,4)	5 (14,3)*▪	11 (34,4)
<i>St. Saprophyticus</i>	21 (31,3)	8 (22,9)	9 (28,1)
<i>St. Aureus</i>	11 (16,4)	2 (5,7)*▪	7 (21,9)
<i>Candida albicans</i>	29 (43,3)	7 (20,0)*▪	13 (40,6)
<i>Trichomonas vaginalis</i>	4 (6,0)	0,0	1 (3,1)
<i>Lactobacillus spp.</i>	18 (26,9)	24 (68,6)*▪	11 (34,4)

Примітка: * - статистично достовірні відмінності порівняно з підгрупою порівняння ($p < 0,05$)

▪ - статистично достовірні відмінності порівняно з жінками з АЗП до розродження ($p < 0,05$)

St. Epidermidis діагностовано в основній підгрупі у кожної сьомої пацієнтки, в підгрупі порівняння – в кожній третій. При чому, якщо порівнювати з частотою виявлення у вагітних до проведення преіндукції пологів, результат статистично значимо відрізняється між підгрупами (28,4% до преіндукції пологів; основна підгрупа - 14,3%; підгрупа порівняння - 34,4% пацієток, $p < 0,05$).

Гриби роду *Candida* виявлено у 20,0% пацієток основної підгрупи, що було в 2 рази рідше відносно підгрупи порівняння, (до преіндукції пологів - 43,3% жінок; основна підгрупа - 20,0%; підгрупа порівняння - 40,6%, $p < 0,05$). Тобто, завдяки проведенню місцевого лікування ми відмічали значиму різницю в характері виділень, їх кількості, що пов'язано з підвищенням реактивності місцевого імунітету в пологових шляхах у жінок основної групи.

Gardnerella vaginalis діагностована в підгрупі порівняння майже в кожній третій пацієнтки, що статистично відрізнялось від результатів основної підгрупи, а також від частоти виявлення у жінок з АЗП до пологів (до преіндукції пологів - 13,4%; основна підгрупа - 11,4%, підгрупа порівняння - 28,1%, $p < 0,05$).

Відмічено тенденцію до зниження частоти асоціації умовно-патогенної мікрофлори у пацієток основної підгрупи при застосуванні комплексу лікувально-профілактичних заходів. Аналізуючи кількісне значення мікрофлори піхви, нами відмічено достовірне зниження середньої концентрації умовно-патогенних мікроорганізмів та збільшення концентрації лактобактерій (*Lactobacillus spp* : основна підгрупа - $10^{5,2}$ КУО/мл; підгрупа порівняння - $10^{4,0}$ КУО/мл).

Отже, завдяки застосуванню розробленого комплексу лікувально-профілактичних заходів, вдалось покращити стан мікрофлори післяпологових шляхів, і тим самим, попередити висхідний шлях розповсюдження інфекції до

порожнини матки, а також, зменшити відсоток виникнення тромботичних ускладнень в післяпологовому періоді.

5.5. Ультразвукова оцінка впливу запропонованого лікування на стан венозних судин малого тазу

Для визначення ефективності застосування комплексу лікувально-профілактичних заходів, провели доплерометричне сканування венозних судин малого тазу у породіль з АЗП, на п'яту добу післяпологового періоду.

Внаслідок застосування запропонованого комплексу лікувально-профілактичних заходів, у 23 (65,7%) пацієнток основної підгрупи відмічались динамічні зміни основних доплерометричних показників в судинах малого тазу. В підгрупі порівняння майже вдвічі рідше, лише у 11 (34,4%) пацієнток встановлена тенденція до нормалізації показників кровоплину в судинах малого тазу ($p < 0,05$) (табл. 5.5.1).

У пацієнток основної підгрупи встановлено достовірне збільшення СШК у внутрішніх клубових венах відносно підгрупи порівняння та прогресивне збільшення СШК в порівнянні з результатом, отриманим до пологів, особливо у лівій клубовій вені (СШК клубової вени до преіндукції пологів: ліва - $5,7 \pm 0,6$ см/с; права - $7,3 \pm 0,8$ см/с; основна підгрупа: ліва - $8,9 \pm 0,8$ см/с; права - $9,9 \pm 0,9$ см/с; підгрупа порівняння: ліва - $6,9 \pm 0,6$ см/с; права - $8,6 \pm 0,8$ см/с, $p < 0,05$).

ДПЗ лівої клубової вени, у пацієнток основної підгрупи, зменшився на 27,8% в порівнянні з показником до проведення преіндукції пологів та на 18,6% відносно ДПЗ в підгрупі порівняння, (ДПЗ ліва клубова вена: до преіндукції пологів - $1,8 \pm 0,2$ см; основна підгрупа - $1,3 \pm 0,1$ см; підгрупа порівняння - $1,6 \pm 0,1$ см, $p < 0,05$). В правій клубовій вені, відмічалась тенденція до зменшення ДПЗ, але статистично значимої різниці не встановлено (ДПЗ права клубова вена: до преіндукції пологів - $1,5 \pm 0,2$ см; основна підгрупа - $1,1 \pm 0,1$ см; підгрупа порівняння - $1,4 \pm 0,1$ см, $p > 0,05$).

Аналізуючи ППЗ, в основній підгрупі встановлено тенденцію до зменшення площі на 26,1% в лівій клубовій вені та на 16,7% в правій клубовій вені, але статистично достовірної різниці не відмічено. В підгрупі порівняння ППЗ

внутрішніх клубових вен знаходилась не зміненою, або незначно зменшеною (ППЗ ліва клубова вена: до преіндукції пологів - $0,23 \pm 0,03$ см²; основна підгрупа - $0,17 \pm 0,03$ см²; підгрупа порівняння - $0,2 \pm 0,02$ см². ППЗ права клубова вена: до преіндукції пологів - $0,18 \pm 0,02$ см²; основна підгрупа - $0,15 \pm 0,02$ см²; підгрупа порівняння - $0,18 \pm 0,02$ см², $p < 0,05$).

Таблиця 5.5.1.

Ультразвукова характеристика кровоплину у внутрішніх клубових венах на 5 добу післяпологового періоду в обстежених жінок, $M \pm m$

Показник	Групи обстеження					
	Жінки з АЗП до преіндукції пологів (n=67)		Основна підгрупа (n=35)		Підгрупа порівняння (n=32)	
	Ліва	Права	Ліва	Права	Ліва	Права
СШК, см/с	5,7±0,6	7,3±0,8	8,9±0,8*	9,9±0,9▪	6,9±0,6	8,6±0,8
ДПЗ, см	1,8±0,2	1,5±0,2	1,3±0,1*	1,1±0,1*	1,6±0,1	1,4±0,1
ППЗ, см ²	0,23±0,03	0,18±0,02	0,17±0,03	0,15±0,02	0,2±0,02	0,18±0,02
ОШК, мл/хв	126,0±7,4	128,0±6,9	148,3±8,4▪	149,9±8,6	129,7±7,4	131,1±8,4
Примітка: * - статистично достовірні відмінності порівняно з підгрупою порівняння ($p < 0,05$)						
▪ - статистично достовірні відмінності порівняно з жінками з АЗП до розродження ($p < 0,05$)						

В післяпологовому періоді, ОШК в основній підгрупі збільшилось на 14,3% відносно підгрупи порівняння в обох клубових венах та у 27 (77,1%) пацієнток основної підгрупи, спостерігалось збільшення ОШК на 17,7% в лівій клубовій вені та на 17,1% в правій відносно ОШК до проведення преіндукції пологів (ОШК ліва клубова вена: до преіндукції пологів - $126,0 \pm 7,4$ мл/хв; основна підгрупа - $148,3 \pm 8,4$ мл/хв; підгрупа порівняння - $129,7 \pm 7,4$ мл/хв; ОШК права клубова вена:

до преіндукції пологів - $128,0 \pm 6,9$ мл/хв; основна підгрупа - $149,9 \pm 8,6$ мл/хв, підгрупа порівняння - $131,1 \pm 8,4$ мл/хв, $p < 0,05$).

Результати дуплексного сканування маткових вен представлено в табл. 5.5.2. Нами встановлено тенденцію до збільшення СШК в лівій матковій вені на 27,0%; в правій – на 21,0% в порівнянні з показником СШК до преіндукції пологів (СШК ліва маткова вена: до преіндукції пологів - $7,4 \pm 0,6$ см/с; основна підгрупа - $9,4 \pm 0,8$ см/с, підгрупа порівняння - $9,3 \pm 0,8$ см/с; СШК права маткова вена: до преіндукції пологів - $8,1 \pm 0,7$ см/с; основна підгрупа - $9,8 \pm 0,9$ см/с, підгрупа порівняння - $9,7 \pm 0,9$ см/с, $p < 0,05$). Варто зазначити, що відмінність СШК між основною підгрупою та підгрупою порівняння в обох маткових венах не є достовірним результатом ($p > 0,05$) та, на нашу думку, пов'язано з вагітністю, пологами та зміною навантаження на кровоплин маткових вен.

Таблиця 5.5.2

Ультразвукова характеристика кровоплину у маткових венах на 5 добу післяпологового періоду в обстежених жінок, $M \pm m$

Показник	Групи обстеження					
	Жінки з АЗП до преіндукції пологів		Основна підгрупа, (n=35)		Підгрупа порівняння, (n=32)	
	Ліва	Права	Ліва	Права	Ліва	Права
СШК, см/с	$7,4 \pm 0,6$	$8,1 \pm 0,7$	$9,4 \pm 0,8$ ▪	$9,8 \pm 0,9$	$9,3 \pm 0,8$	$9,7 \pm 0,9$
ДПЗ, см	$1,3 \pm 0,1$	$1,4 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,1$ *▪	$1,0 \pm 0,1$ *▪	$1,2 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,1$
ППЗ, см ²	$0,2 \pm 0,04$	$0,3 \pm 0,01$	$0,14 \pm 0,01$	$0,13 \pm 0,01$ *▪	$0,17 \pm 0,02$	$0,21 \pm 0,02$
ОШК, мл/хв	$130,0 \pm 7,1$	$136,0 \pm 7,6$	$152,5 \pm 8,6$ ▪	$154,8 \pm 9,1$ ▪	$147,8 \pm 8,3$	$150,1 \pm 8,9$
Примітка: * - статистично достовірні відмінності порівняно з підгрупою порівняння ($p < 0,05$) ▪ - статистично достовірні відмінності порівняно з жінками з АЗП до розродження ($p < 0,05$)						

ДПЗ в маткових венах у пацієток основної підгрупи мав тенденцію до зменшення та достовірно відрізнявся від значення, отриманого у пацієток підгрупи порівняння, а також від результату отриманого до проведення преіндукції пологів (ДПЗ лівої маткової вени: до преіндукції пологів - $1,3 \pm 0,1$ см, основна підгрупа - $0,9 \pm 0,1$ см, підгрупа порівняння - $1,2 \pm 0,1$ см; ДПЗ правої маткової вени: до преіндукції пологів - $1,4 \pm 0,1$ см; основна підгрупа - $1,0 \pm 0,1$ см; підгрупа порівняння - $1,3 \pm 0,1$ см, $p < 0,05$).

ППЗ лівої маткової вени мала тенденцію до зменшення, але достовірної різниці не встановлено відносно результатів отриманих в допологовому періоді та в підгрупі порівняння (ППЗ лівої маткової вени: до преіндукції пологів - $0,2 \pm 0,04$ см²; основна підгрупа - $0,14 \pm 0,01$ см²; підгрупа порівняння - $0,17 \pm 0,02$ см²; $p > 0,05$). ППЗ правої маткової вени у пацієток основної підгрупи статистично достовірно відрізнялась від аналогічного показника отриманого в допологовому періоді та у пацієток підгрупи порівняння (ППЗ правої маткової вени: до преіндукції пологів - $0,3 \pm 0,01$ см²; основна підгрупа - $0,13 \pm 0,01$ см²; підгрупа порівняння - $0,21 \pm 0,02$ см², $p < 0,05$).

Показник ОШК в лівій матковій вені збільшено на 17,3%, в правій – на 13,8%, в порівнянні з аналогічним показником у пацієток до застосування комплексу лікувально-профілактичних заходів, проте збільшена на 3,2% відносно підгрупи порівняння (ОШК лівої маткової вени: до преіндукції пологів – $130,0 \pm 7,1$ мл/хв; основна підгрупа – $152,5 \pm 8,6$ мл/хв; підгрупа порівняння – $147,8 \pm 8,3$ мл/хв; ОШК правої маткової вени: до преіндукції пологів – $136,0 \pm 7,6$ мл/хв; основна підгрупа – $154,8 \pm 9,1$ мл/хв; підгрупа порівняння – $150,1 \pm 8,9$ мл/хв, $p < 0,05$). На нашу думку, дані зміни пов'язані з відмінністю у кровопостачанні матки під час вагітності та в післяпологовому періоді. Тому, згідно даного дослідження, підтверджується доцільність використання не тільки механічної тромбoproфілактики, а й застосування низькомолекулярних гепаринів.

Характеризуючи динаміку змін кровоплину в яєчникових венах, отримали наступні результати (табл. 5.5.3.).

СШК в лівій яєчниковій вені, у пацієток основної підгрупи збільшена на третину (35,2%), в порівнянні з результатами до проведення преіндукції пологів, але відносно результату в підгрупі порівняння – на 16% (СШК в лівій яєчниковій вені: до преіндукції пологів – $9,1 \pm 0,8$ см/с; основна підгрупа – $12,3 \pm 1,4$ см/с, $p < 0,05$; підгрупа порівняння – $10,6 \pm 0,9$ см/с, $p > 0,05$).

Таблиця 5.5.3.

Ультразвукова характеристика кровоплину у яєчникових венах на 5 добу післяпологового періоду в обстежених жінок, $M \pm m$

Показник	Групи обстежених					
	Жінки з АЗП до преіндукції пологів		Основна підгрупа, (n=35)		Підгрупа порівняння, (n=32)	
	Ліва	Права	Ліва	Права	Ліва	Права
СШК, см/с	$9,1 \pm 0,8$	$9,8 \pm 0,9$	$12,3 \pm 1,4$ ▪	$13,6 \pm 1,6$ ▪	$10,6 \pm 0,9$	$10,8 \pm 1,1$
ДПЗ, см	$1,34 \pm 0,1$	$1,46 \pm 0,2$	$1,13 \pm 0,1$ *	$1,11 \pm 0,1$ *	$1,27 \pm 0,1$	$1,40 \pm 0,1$
ППЗ, см ²	$0,17 \pm 0,02$	$0,14 \pm 0,04$	$0,12 \pm 0,01$ ▪	$0,10 \pm 0,01$	$0,16 \pm 0,02$	$0,13 \pm 0,01$
ОШК, мл/хв	$135 \pm 6,7$	$127 \pm 5,8$	$149 \pm 9,1$	$151 \pm 9,8$ ▪	$138 \pm 7,3$	$133 \pm 7,1$
Примітка: * - статистично достовірні відмінності порівняно з підгрупою порівняння ($p < 0,05$) ▪ - статистично достовірні відмінності порівняно з жінками з АЗП до розродження ($p < 0,05$)						

СШК в лівій яєчниковій вені, у пацієток основної підгрупи збільшена на третину (35,2%), в порівнянні з результатами до проведення преіндукції пологів, але відносно результату в підгрупі порівняння – на 16% (СШК в лівій яєчниковій вені: до преіндукції пологів – $9,1 \pm 0,8$ см/с; основна підгрупа – $12,3 \pm 1,4$ см/с, $p < 0,05$; підгрупа порівняння – $10,6 \pm 0,9$ см/с, $p > 0,05$).

СШК в правій яєчниковій вені збільшено на 38,8% відносно результату отриманого до проведення преіндукції пологів та на 25,9% відносно результату,

отриманого в підгрупі порівняння (СШК в правій яєчниковій вені: до преіндукції пологів – $9,8 \pm 0,9$ см/с; основна підгрупа – $13,6 \pm 1,6$ см/с, $p < 0,05$; підгрупа порівняння – $10,8 \pm 1,1$ см/с).

Показник ДПЗ в яєчникових венах в основній підгрупі мав тенденцію до зменшення, але статистичної відмінності відносно результату, отриманого до проведення преіндукції пологів не встановлено. Аналізуючи відмінності між показником ДПЗ в підгрупі порівняння, отримали статистично значиму різницю в обох яєчникових венах (ДПЗ лівої яєчникової вени: до преіндукції пологів – $1,34 \pm 0,1$ см; основна підгрупа – $1,13 \pm 0,1$ см, $p > 0,05$; підгрупа порівняння – $1,27 \pm 0,1$ см; ДПЗ правої яєчникової вени: до преіндукції пологів – $1,46 \pm 0,2$ см; основна підгрупа – $1,11 \pm 0,1$ см, $p > 0,05$; підгрупа порівняння – $1,40 \pm 0,1$ см, $p < 0,05$).

Аналізуючи показники ОШК і ППЗ встановили залежність ОШК від ППЗ. Так, у пацієток основної підгрупи відмічено тенденцію до зменшення ППЗ зі збільшенням ОШК, тобто превенція венозного стазу в судинах малого тазу (ППЗ лівої яєчникової вени: основна підгрупа – $0,12 \pm 0,01$ см²; підгрупа порівняння – $0,16 \pm 0,02$ см², $p < 0,05$; ППЗ правої яєчникової вени: основна підгрупа – $0,10 \pm 0,01$ см²; підгрупа порівняння – $0,13 \pm 0,01$ см². ОШК лівої яєчникової вени: основна підгрупа – $149 \pm 9,1$ мл/хв; підгрупа порівняння – $138 \pm 7,3$ мл/хв; ОШК правої яєчникової вени: основна підгрупа – $151 \pm 9,8$ мл/хв; підгрупа порівняння – $133 \pm 7,1$ мл/хв, $p < 0,05$).

Отже, отримані дані вказують, на значний вплив випадку АЗП на стан судин малого тазу та потребують обов'язкового застосування лікувально-профілактичних заходів з метою корекції порушень в системі гемостазу, що виникають під час пологів та в післяпологовому періоді. Разом з тим, в післяпологовому періоді відбувається відновлення кровоплину в судинах малого тазу самостійно, але враховуючи зміни в згортальній системі крові у бік гіперкоагуляції, потребують використання лікувально-профілактичних заходів.

5.6. Морфологічне дослідження плаценти і аутопсія плода у жінок з антенатальною загибеллю плода

В післяпологовому періоді, проводили макроскопічну оцінку та гістологічне дослідження посліду та аутопсію плода для визначення причини АЗП, роль тромботичного фактору у виникненні даної патології та розвитку тромботичних ускладнень в післяпологовому періоді.

Проведено патоморфологічне дослідження плаценти та аутопсія плода у 67 пацієток з АЗП. Забір матеріалу проводився згідно Наказів МОЗ України № 417 від 19.08.2004 « Про удосконалення дитячої патолого-анатомічної служби» та № 1877 від 06.09.2021 «Про затвердження Порядку проведення патологоанатомічного розтину».

При проведенні візуального огляду, встановили: у 33 (49,3%) пацієток з АЗП плацента мала овальну форму, у 24 (35,8%) – округлу форму; у вигляді підкови – у 5 (7,5%) жінок; по краю обмежена білим валиком була у 2 (3,0%). В 15 (22,4%) випадках плацента мала додаткові дольки, при чому у 3 (4,8%) плацентах, пуповинний канатик відходив від додаткової дольки плаценти (рис. 5.6.1).

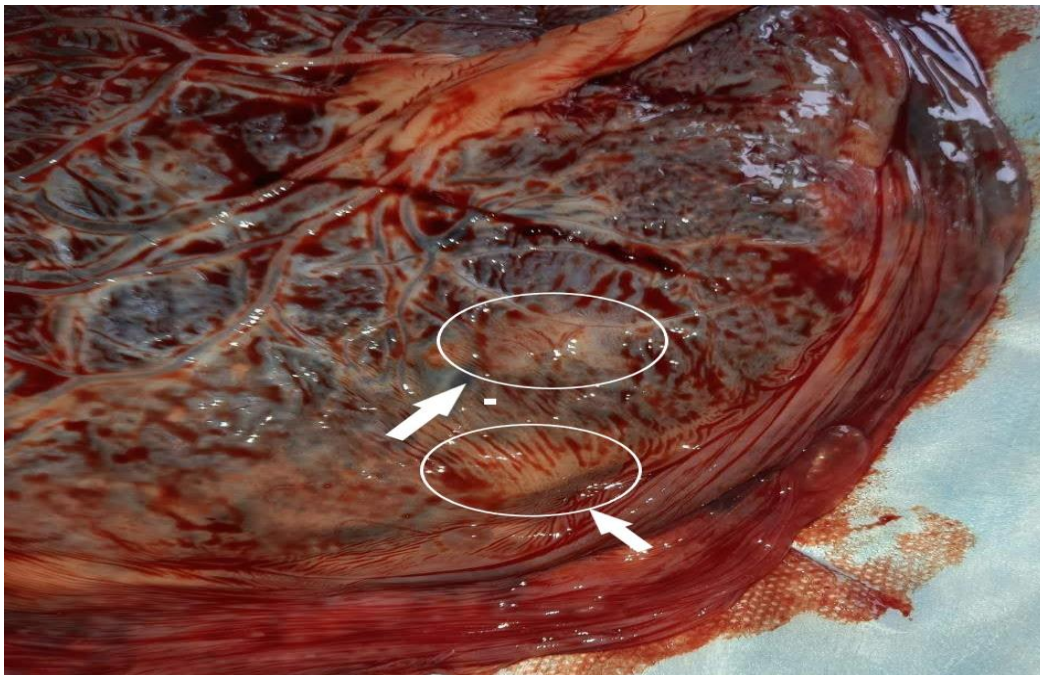


Рис. 5.6.1. Пацієтка К 35 – 36 тиж. Антенатальна загибель плода. Вогнищеві інфаркти плаценти.

Акцентували увагу на відходженні пуповинного канатику з плаценти: у 46 (68,7%) випадках пуповина відходила від плаценти центрально; у 11 (16,4%) – мало місце бокове прикріплення пуповини; у 8 (11,4%) випадках – крайове відходження; у 2 (3,0%) – оболонкове прикріплення пуповини.

Аналізуючи довжину пуповини, виявили майже у половині випадків (47,8%), що довжина пуповини є більшою за 70 см. У таких пацієток, як правило, діагностували істинний вузол пуповини – 17 (25,4%), туге обвиття пуповини навколо шиї та/або тулуба і кінцівок плода – 23 (34,3%).

У 13 (19,4%) пацієток довжина пуповини становила менше ніж 40 см. В кожній третій пацієтці (21 (31,3%) випадки) при візуальному огляді, діагностовано наявність тромбозу в судинах пуповини (рис. 5.6.2.).



Рис. 5.6.2. Пацієтка М. 39 – 40 тиж. Тромбоз артерії пуповини. Антенатальна загибель плода.

Аналізуючи параметри розмірів та маси плаценти, а також їх співвідношення до маси плода, враховували плацентарно-плодовий коефіцієнт (ППК) - відношення відносної маси плаценти до маси плода.

Відповідно отриманих результатів, в терміні 22 – 28 тижнів маса та розміри плаценти перевищували допустимі значення, тобто у 8 (11,9%) пацієток встановили діагноз гіперплазія плаценти та у 5 (7,5%) – гіпоплазія плаценти. В

терміні 29 – 32 тижні у 3 (4,5%) діагностовано гіпоплазію плаценти та у 6 (9,0%) – гіперплазію плаценти (табл 5.6.1.).

Середні розміри та маса плаценти для 33 – 36 тижнів гестації були: $422,8 \pm 45,4$ см² та $402,0 \pm 29,8$ г, відповідно. В даному терміні, у 13 (19,4%) пацієнток встановлено діагноз гіпоплазія плаценти, у 8 (11,9%) – гіперплазія плаценти.

Таблиця 5.6.1.

Органометричні показники плацент у жінок з АЗП

Показник\термін гестації	22 – 28 тиж	29 – 32 тиж	33 – 36 тиж	37 – 41 тиж
Маса плаценти, г	241,0±21,3	304,0±24,5	402,0±29,8	431,0±39,4
Площа плаценти, см ²	289,4±24,8	344,5±31,8	422,8±45,4	526,7±51,3
Маса плода, г	848±72,6	1792±141,4	2712±261,3	3940±364,6
ППК	0,23±0,02	0,16±0,02	0,14±0,01	0,10±0,01

В терміні гестації 37 – 41 тиждень кожна друга пацієнтка (16,4%) мала гіперплазію плаценти, тобто можна стверджувати, що патогенетичною причиною виникнення АЗП є хронічний вплив того чи іншого чинника на функції плаценти. Разом з тим, у 4 (6,0%) пацієнток встановлено гіпоплазію плаценти, що співпадає з встановленим діагнозом ЗРП, який встановлено в 37 – 38 тижнів гестації.

Тобто, згідно отриманих даних, у кожної третьої (35,8%) пацієнтки з АЗП, діагностовано гіпоплазію плаценти, тобто зменшення розмірів та маси плаценти відносно значення притаманному даному терміну гестації, і відповідно, постало необхідним визначення середнього значення плацентарно-плодового коефіцієнту (ППК), для встановлення прогностичних ознак щодо виникнення АЗП.

Варто відмітити, що проведений аналіз визначення ППК, виявив динамічне зменшення даного коефіцієнту зі збільшенням терміну гестації (середнє значення для 22-28 тиж – $0,23 \pm 0,02$; 29-32 тиж – $0,16 \pm 0,02$; 33-36 тиж – $0,14 \pm 0,01$; 37-41 тиж – $0,10 \pm 0,01$; референтне значення – $0,17-0,10$). Отже, зі збільшенням терміну

гестації, за наявності предикторних факторів розвитку плацентарної дисфункції, утворюються структурно-органічні зміни в плаценті, що патогенетично призводять до порушення живлення плода та АЗП.

Материнська поверхня плаценти, у 51 (76,1%) випадках була темно-вишневого кольору, часточки плаценти контурувались не чітко, з множинними включеннями кальцинозу розміром від 4 до 10 мм, з вираженими вогнищами крововиливів та петрифікатів.

Морфогістологічне дослідження посліду показало, що у жінок з АЗП структура плаценти достовірно частіше мала патологічні зміни. Встановлено такі структурні зміни як: тромбози міжворсинчастого простору – у 42 (62,7%), інфаркт плаценти – у 12 (17,9%), хоріонамніоніт – у 10 (14,9%) плацентах. У 3 (4,5%) пацієнток з АЗП гістологічно патології плаценти не виявлено (Рис. 5.6.3).

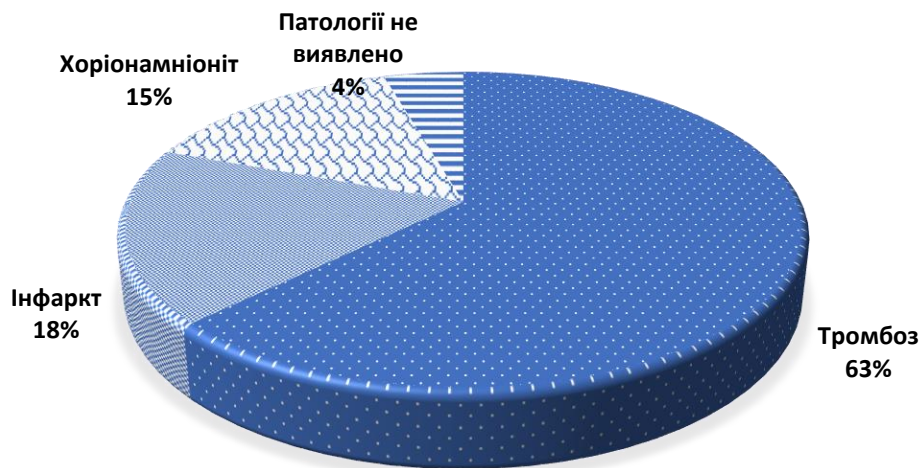


Рис. 5.6.3. Структура патологічних змін в плаценті у жінок з АЗП (%)

При проведенні гістологічного дослідження плацент, умовно встановлено два варіанти гістологічних змін. Основними патогенетичними ознаками першого варіанту є дисхронія вторинних ворсин плаценти з ділянками передчасного дозрівання та дисфункція ендотелію з ураженням судин материнської частини плаценти, що було визначено у 32 (47,8%) пацієнток.

Основними наслідками першого варіанту гістологічних змін плацент є плацентарна дисфункція (58,2%), преєклампсія (19,4%), наявність системної екстрагенітальної патології, такої як АФС (28,4%) та варикозна хвороба (31,3).

Під час мікроскопічного дослідження діагностовано васкулопатію в поєднанні з патологією базальної пластинки на материнській поверхні з порушенням гестаційної трансформації спіральних артерій; наявність атерозів, тромбозів, крововиливів з ретроплацентарними гематомами в поєднанні з масивними інфарктами та накопиченням міжворсинчастого фібриноїду.

З нашої точки зору, внаслідок ішемії ворсин хоріона та розвитку оксидантного стресу, відбулась активація вазоконстрикторних факторів згортання та тромбоцитів, що відповідає гіперактивації ендотеліальної стінки. І, як наслідок, локальна гіперкоагуляція з подальшим тромбозом міжворсинчастого простору та виснаженням ендотелію (Рис. 5.6.4).

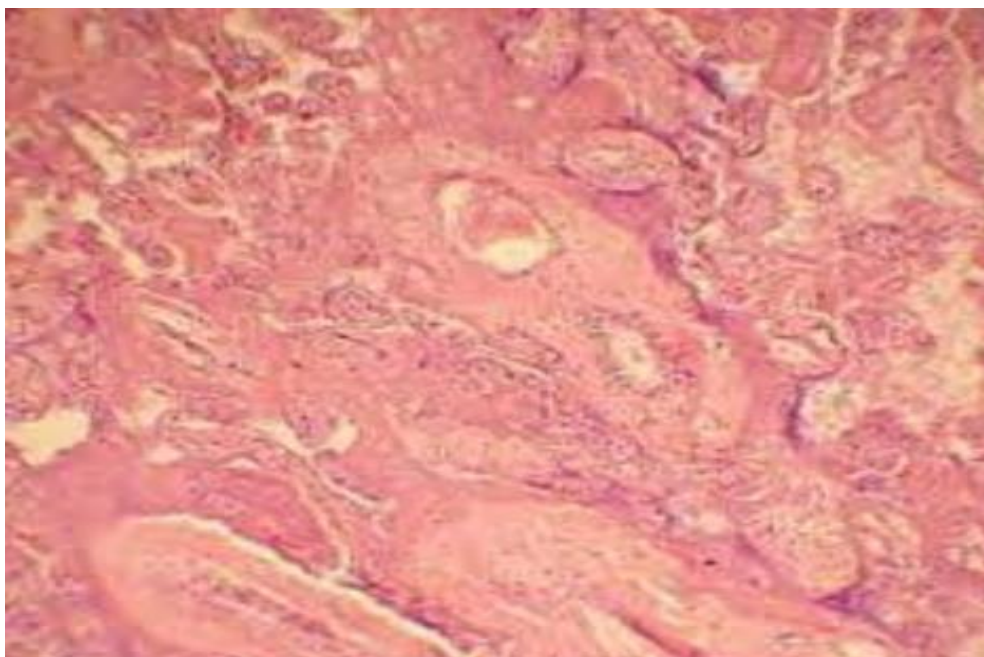


Рис. 5.6.4. Інфаркт плаценти. Фарбування гематоксилін з еозином. Вагітність 37 тиж. АЗП. Гестаційна гіпертензія. Цукровий діабет II типу.

При другому варіанті виникнення змін в плаценті при АЗП, встановлено, сповільнене дозрівання ворсин плаценти, недостатність судинної стінки з повнокров'ям та крововиливами на плодовій поверхні. Тобто, незрілість

плаценти, невідповідність до терміну гестації, набряк її компонентів, наявність в капілярах вогнищ еритробластозу, а також дисфункція ендотелію у вигляді облітеруючої ангіопатії, внутрішньосудинних септ та геморагічного ендovasкуліту. Даний тип змін в плаценті діагностовано у кожному другому випадку (41,8%), що було характерним до 37 тижнів вагітності.

Даний тип плаценти зустрічався у вагітних з цукровим діабетом (3,0%), вродженими вадами розвитку плода (19,4%), механічною асфіксією внаслідок обвиття пуповини (34,3%), АВО-конфлікту (3,0%), вродженою та набутою формами тромбофілії (28,4%).

У кожному третьому випадку (35,8%) виявлено змінені клітини Кашенко-Гофбауера в стромі хоріальних ворсин. Характерними та відмінними ознаками від першого варіанту змін в плаценті, були - синтиціальні вузлики на поверхні ворсин, потовщення базальної мембрани, фіброз строми, фіброзний склероз артерій з їх облітерацією, розриви інтими з депонуванням еритроцитів плода в плацентарних судинах та набряк ворсин з дистрофічним розгалуженням (рис. 5.6.5).

Причиною загибелі плода, згідно патологоанатомічного висновку виступали: недоношеність в поєднанні з внутрішньоутробною асфіксією – 44 (65,7%), вроджені вади розвитку – 13 (19,4%), ЗРП в поєднанні з плацентарною дисфункцією – 8 (11,9%), гостра плацентарна дисфункція на фоні передчасного відшарування плаценти – 11 (16,4%), внутрішньоутробне інфікування – 31 (46,3%), гемолітична хвороба – 2 (3,0%) пацієнток. У більшій половині випадків (56,7%) діагностовано поєднання декількох факторів виникнення АЗП та основну причину смерті встановлено на підставі патогенетичного виникнення порушень в системі мати-плацента-плід.

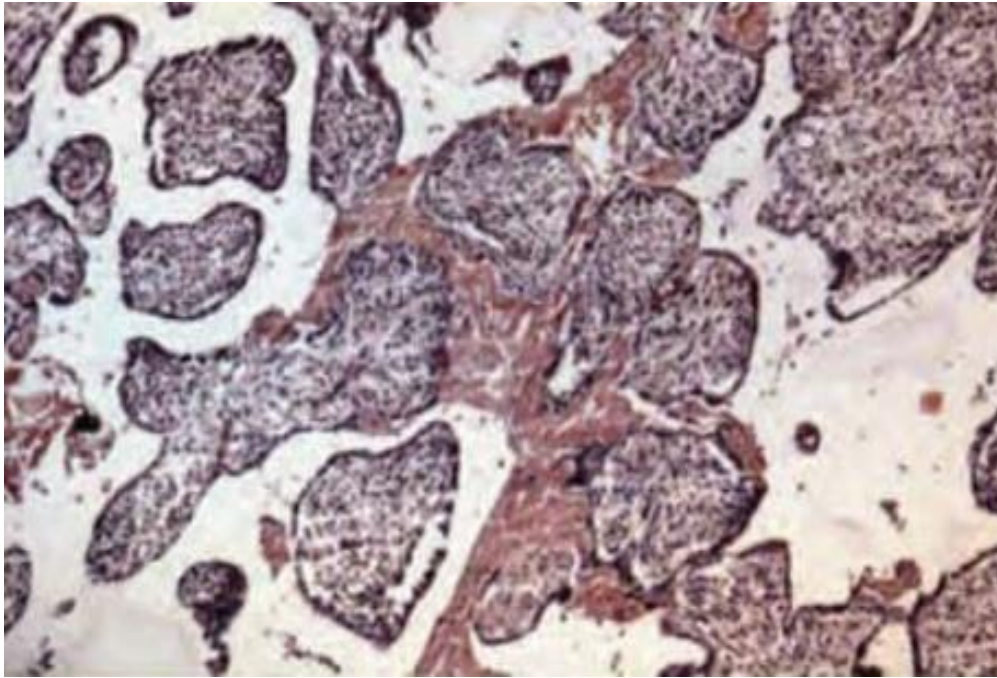


Рис. 5.6.5. Виражена незрілість ворсин із міжворсинчастим відкладанням фібриноїду. Фарбування гематоксилін з еозином. Вагітність 32 тиж. АЗП. Внутрішньоутробне інфікування. Плацентит.

При проведенні аутопсії плода з діагнозом передчасне відшарування плаценти (3 (4,5%) плоди), встановлено застійне повнокрів'я капілярного русла з діapedезними крововиливами та набряком строми міокарду, печінки та головного мозку. У 46 (68,7%) плодів діагностовано дистрофічні та некротичні зміни органів в поєднанні з аутолізом, тромбоз, периваскулярний набряк з крововиливами. Також у цих плодів, ми спостерігали збільшення в об'ємі печінки, нирок, головного мозку та легень. Анамнестично встановлено, що в 12 (17,9%) випадках, під час вагітності у матерів мала місце прееклампсія та АВО-ізоимунізація (13 (19,4%) випадків) або резус-конфлікт (4 (6,0%) випадків). У 17 (25,4%) випадках встановлено захворюваність на COVID-19 під час вагітності.

В кожному третьому випадку (22 (32,8%) плода), аналізуючи посмертні діагнози, зареєстровано поєднання внутрішньоутробної асфіксії плода з ознаками ЗРП або недоношеністю. У 13 (19,4%) плодів, виявлено множинні вади розвитку, в тому числі у 6 (8,9%) діагностовано множинні вади розвитку головного мозку (2

(3,0%) – аненцефалія; 3 (4,5%) – гідроцефалія і т.д.). Серед патології серцево-судинної системи переважали стеноз легеневої артерії – 2 (3,0%) випадки; тетрада Фалло з атрезією легеневого стовбура – 1 (1,5%) плід; гіпоплазія легень – 3 (4,5%) випадки; у 4 (6,0%) плодів виявлено трахеобронхіальну норіцю та гіпоплазію наднирників.

Реалізацію внутрішньоутробної інфекції виявлено у кожного третього плода (31 (46,3%) плід), що проявлялось у вигляді пневмонії (8 (11,9%) плодів), кардиту (5 (7,5%) плодів), ураженням нирок (11 (16,4%) плодів), асцитом та гепатитом (22 (32,8%) плоди), гіпертрофія з жировим метаморфозом вилочкової залози (27 (40,3%) випадків). Так, у 9 (13,4%) випадках встановлено вроджені вади розвитку в поєднанні з ознаками внутрішньоутробного інфікування.

Варто зазначити, що у 7 (10,4%) плодів виявлено ознаки неімунної водянки плода, що включала: асцит, гідроторакс, гідроперикард, анасарку. При анамнестичному аналізі, у даних пацієнток діагностовано парвовірусну інфекцію В19.

Аналізуючи морфогістологічні зміни внутрішніх органів, що виявлені при аутопсії плодів, встановили поєднання гострого порушення кровоплину у внутрішніх органах з реалізацією внутрішньоутробної інфекції на фоні органічного порушення структурності органів та систем, що в сукупності виступає як безпосередня причина виникнення АЗП.

5.7. Психоемоційний статус пацієнток з антенатальною загибеллю плода.

Важливим компонентом післяпологового догляду за пацієнтками з АЗП є не тільки профілактика виникнення ускладнень, але і підтримка їх психоемоційного стану.

Аналізуючи дані щодо прогнозування виникнення післяпологової депресії у жінок з АЗП за Единбурзькою шкалою в допологовому періоді (в кожній третій пацієнтки - (35,8%) мала місце висока вірогідність виникнення післяпологової депресії), перед нами постало завдання застосування заходів, що направлені на профілактику виникнення порушень психоемоційного стану. Даний комплекс

включав на всіх етапах надання медичної допомоги: пацієнтки основної підгрупи мали повну конфіденційність, медичний персонал надавав доступну інформацію щодо стану їх здоров'я, постійний патронаж перинатального психолога та партнера на етапі проведення преіндукції пологів та в післяпологовому періоді.

Ми забезпечили перебування роділь основної підгрупи в індивідуальному пологовому залі та післяпологовій палаті, а також, за бажанням породіллі, постійне перебування партнера (когось із родичів). Індивідуально з кожною породіллею проводилась бесіда про подальшу долю мертвої дитини, що не суперечить чинному законодавству України. У 33 (94,3%) пацієнток основної підгрупи, перинатальний психолог супроводжував жінку з моменту проведення преіндукції пологів та в післяпологовому періоді до виписки з пологового будинку з наступним консультуванням на етапі амбулаторного патронажу.

Під час спостереження за породіллями, у кожної третьої пацієнтки основної підгрупи та у більшій половині пацієнток підгрупи порівняння відмітили емоційну нестабільність, зазвичай негативного характеру, конфліктність, тривожність, страх за своє здоров'я, невмотивовану агресію, відмову від подальшого лікування (основна підгрупа - 13 (37,1%) пацієнток, підгрупа порівняння - 19 (59,4%) пацієнток, $p < 0,05$).

В післяпологовому періоді, на 5 добу, проведено дослідження психоемоційного стану з використанням тесту САН (самопочуття, активність, настрої). Отримані результати продемонстрували, що у 9 (25,7%) породіль основної підгрупи та у 14 (43,8%) - підгрупи порівняння знижено компонент «Активність», але достовірно значимої відмінності не встановлено. При порівнянні даних за показником «Самопочуття», відмічено майже вдвічі кращий показник в основній підгрупі відносно підгрупи порівняння (основна підгрупа – 9 (25,7%) пацієнток; підгрупа порівняння – 16 (50,0%) пацієнток, $p < 0,05$).

Варто зазначити, що в показнику «Настрої» не встановлено статистично значимої різниці між обстеженими пацієнтками обох підгруп, так як жінки з АЗП в цей час переживали горе, втрату ненародженої дитини та потребували постійної психологічної підтримки. В основній підгрупі зареєстровано дещо меншу

кількість балів у категорії «Настрій» - у 27 (77,1%) пацієток, в той час як у підгрупі порівняння – у 28 (87,5%) пацієток ($p>0,05$).

Визначення рівня післяпологової депресії проводили за шкалою Гальмінтона (HARS) на п'яту добу післяпологового періоду. Високий рівень тривоги виявлено у 25 (71,4%) пацієток основної підгрупи та у 28 (87,5%) підгрупи порівняння ($p<0,05$). Середнє значення показника в основній підгрупі становило $41,1\pm 3,6$, а у підгрупі порівняння – $42,5\pm 4,1$ ($p>0,05$) (табл. 5.7.1).

Депресивний розлад легкого ступеню виявлено у 13 (37,1%) пацієток основної підгрупи та у 7 (21,9%) підгрупи порівняння (8 – 13 балів). Середній ступінь депресивних розладів (14 – 18 балів) в основній підгрупі виявлено у кожної п'ятої пацієтки, в підгрупі порівняння – майже у половини пацієток (основна підгрупа – 8 (22,9%) пацієток; підгрупа порівняння – 15 (46,9%), $p<0,05$).

Таблиця 5.7.1.

Рівень післяпологової депресії за шкалою Гальмінтона (HARS),(абс.ч.,%)

Показник	Групи обстеження	
	Основна підгрупа, (n = 35)	Підгрупа порівняння, (n = 32)
Легкий рівень депресії (8 – 13 балів)	13 (37,1)	7 (21,9)
Середній рівень депресії (14 – 18 балів)	8 (22,9)*	15 (46,9)
Важкий рівень депресії (19 – 22 бали)	2 (5,7)	3 (9,4)
Вкрай тяжкий рівень депресії (>23 ,балів)	0 (0)	1 (3,1)
Примітка: * - статистично достовірні відмінності порівняно з підгрупою порівняння ($p<0,05$)		

Тяжкий ступінь депресивних розладів, що потребував подальшого супроводу спеціаліста психіатричної служби, виявлено у 2 (5,7%) пацієток основної підгрупи та у 3 (9,4%) - підгрупи порівняння. При чому, в 1 (3,1%) пацієтки підгрупи порівняння встановлено депресивний розлад вкрай тяжкого ступеню, що відповідало отриманим більше 23 балів.

В структурі психопатичних станів у пацієток обстежуваних підгруп переважали: почуття провини у 10 (28,6%) пацієток основної підгрупи та у 11 (34,4%) жінок підгрупи порівняння; відчуття внутрішньої тривоги – в основній підгрупі у 6 (17,1%) пацієток; у підгрупі порівняння – в 9 (28,1%); відчуття страху у 4 (11,4%) породіль основної підгрупи та у 4 (12,5%) - у підгрупі порівняння.

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. Beniuk VO, Ginzburg VH, Chebotarova AS, Hychka NM. Pathogenetic background of occurrence of venous thromboembolic complications in women with antenatal fetal death. POLSKI MERKURIUSZ LEKARSKI. 2021; 49 (293): 341-345. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34800020/>
2. Бенюк ВО, Чеботарьова АС, Гичка НМ, Ковалюк ТВ, Бенюк СВ, Усевич ІА, Курочка ВВ, Половинка ВО. Особливості порушень і методи корекції системи гемостазу у жінок з антенатальною загибеллю плода / Репродуктивне здоров'я жінки. 2023; 4 (67):50-58. doi <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2023.285765>
3. Чеботарьова АС, Бенюк ВО, Гичка НМ. Етико-деонтологічні аспекти ведення пологів у жінок з антенатальною загибеллю плода. Матер. наук.-практ. конф. з міжнар. уч. «Безпека пацієнтів в Україні: ліки без шкоди». 2022; вер.16, Київ, Україна, с. 107-109.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Метою даного дослідження є зниження частоти акушерських ускладнень у жінок з антенатальною загибеллю плода шляхом вдосконалення підходів до ведення прелімінарного періоду, пологів та післяпологового періоду.

Для досягнення поставленої мети, визначено основні завдання дослідження:

1. На основі клініко-статистичного ретроспективного аналізу, вивчити частоту та предиктори ризику АЗП.
2. Вивчити прогностичну і діагностичну значимість у виникненні ВТЕ показників прокоагулянтної, антитромбінової і фібринолітичної ланок системи гемостазу у жінок з АЗП. Встановити критерії оптимального методу ранньої тромбопрофілактики.
3. Визначити особливості імунної системи у жінок з АЗП.
4. Вивчити причинно-наслідкові аспекти інфекційного навантаження у вагітних з АЗП.
5. Визначити ультразвукові критерії тривалості АЗП та уточнити патогенетичну роль порушень кровоплину в судинах малого тазу в генезі ВТЕ.
6. Провести аналіз впливу психоемоційних порушень на частоту і структуру акушерських ускладнень у жінок з АЗП.
7. Розробити та оцінити ефективність запропонованого комплексу лікувально-профілактичних заходів ВТЕ у жінок з АЗП.

Об'єкт дослідження: вагітність, пологи та післяпологовий період у жінок з антенатальною загибеллю плода.

Предмет дослідження: прогнозування та профілактика порушень в системі гемостазу у жінок з антенатальною загибеллю плода.

Методи дослідження: клініко – клінічні, лабораторні, інструментальні, морфологічні, психо-діагностичні, статистичні.

Відповідно поставленої мети та завдань дослідження, з метою встановлення факторів ризику АЗП проведено ретроспективний клініко-статистичний аналіз 118 історій вагітностей і пологів жінок, які звернулись до акушерських відділень КНП «Київський міський пологовий будинок №3» в період з 2010 по 2017 роки.

За результатами ретроспективного аналізу встановлено, частота АЗП за 8 років становила 3,96 %. З 2010 по 2018 роки загальна кількість пологів достовірно не відрізнялась і коливалась від 3169 до 3824, з найбільшою кількістю випадків - 5,5 %.

Середній вік вагітних з АЗП становив $29,7 \pm 2,4$ років. В зареєстрованому шлюбі перебувала кожна друга пацієнтка з АЗП (56,8%), в цивільному шлюбі - 37 (31,4%) пацієнток, 14 (11,9%) вагітних вважали себе самотніми матеріями.

Постійне місце роботи мали 103 вагітних (87,3 %). Вищу або професійно-технічну освіту мали 85 (72,0%) вагітних групи А, середню освіту – 33 (28,0%) пацієнтки.

Надмірна маса тіла, що, поєднувалась з метаболічним синдромом та зареєстровано майже в кожній другій пацієнтки з АЗП – 47,5% ($p < 0,05$). У 32 (26,3%) жінок з АЗП зафіксовано ожиріння різних ступенів. Нормальна маса тіла у жінок з АЗП спостерігалась у 17 (14,4%) випадках. Дефіцит маси тіла встановлено у 13 (11,0%) пацієнток групи А, групі В – у 7 (14,0) жінок.

49,2% пацієнток групи А мали 0 (I) групу крові, 31,0% - групи В, кожна третя вагітна групи А та кожна друга групи В мали А (II) групу крові (37,3% та 56,0%, відповідно, $p < 0,05$). В (III) групу крові діагностовано у 9,3% жінок групи А та у 6,0% - групи В, 4,2% пацієнток групи А та 8,0% жінок групи В мали АВ (IV) групу крові.

У більшій половині вагітних групи А (69,5%) діагностовано певні нозологічні форми екстрагенітальних захворювань, в той час як у групі В жінок з екстрагенітальною патологією було в 5,8 разів менше ($p < 0,05$). Патологія серцево-судинної системи (17,8%), діагностована у 1,8 рази частіше, ніж у вагітних групи В (10,0%), ($p < 0,05$).

Варикозна хвороба вен нижніх кінцівок в групі А зареєстрована майже в кожній третій пацієнтки (27,1%), в той же час у групі В – в кожній десятій жінки (10,0%), ($p < 0,05$). Захворювання органів сечовидільної системи також в 3,4 рази зустрічались у вагітних групи А (27,1%), ніж групи В (8,0%), ($p < 0,05$). У 11,9%

респонденток групи А задокументовано підтвердженням виявився факт тромбофілії.

Аналізуючи дані стану репродуктивної системи у 39,8% пацієнток з АЗП, зареєстровано ранній початок статевого життя. Гінекологічні захворювання різної етіології виявлено у 90,7% пацієнток з АЗП, ($p < 0,05$).

Серед гінекологічної патології у пацієнток групи А переважали хронічні запальні захворювання додатків матки (49,2%); неспецифічні запальні процеси піхви у кожної третьої пацієнтки (37,3%), доброякісні новоутворення яєчників (17,8%), що мали місце у 2,2 рази частіше, ніж у жінок групи В ($p < 0,05$).

Аналізуючи репродуктивний анамнез, виявлено у більшості пацієнток з АЗП (72,0%) вагітність повторна. У 35 (29,7%) жінок з АЗП, в анамнезі відмічались репродуктивні втрати в I та II триместрах, у 23 (19,5%) пацієнток, попередні пологи закінчились передчасно. У 5,1% пацієнток в анамнезі мали епізод мертвонародження.

76 (64,4%) пацієнток з АЗП перебували на обліку в жіночій консультації з приводу даної вагітності, з них – 24,6% жінок стали на облік в I триместрі, 28,0% – в II триместрі вагітності, Разом з тим, 14 (11,9%) жінок з АЗП стали на облік після 28 тижня гестації.

Гестоз першої половини вагітності виявлено у 43,4% пацієнток з АЗП; анемія – 21,2%, інфекції сечостатевої системи – 37,3% ($p < 0,05$). Загроза переривання вагітності діагностовано в два рази частіше, в порівняння із пацієнтками з фізіологічним перебігом (26,3% проти 12,0%, $p < 0,05$). Гіпертензивні розлади, а саме преєклампія діагностовано у 32,2% пацієнток плацентарна дисфункція та ЗРП – 26,3%.

При проведенні статистичного аналізу показників системи гемостазу у пацієнток під час вагітності встановлено скорочення АЧТЧ на 32,1% (група А – $29,3 \pm 2,7$ с; група В – $38,7 \pm 3,9$ с, $p < 0,05$).

У пацієнток з АЗП встановлено достовірне зниження ПТІ (група А - $11,2 \pm 1,4$ с; група В - $14,9 \pm 1,2$ с, $p < 0,05$). Зареєстровано підвищений рівень фібриногену – головного субстрату для тромбоутворення (група А - $6,2 \pm 0,6$ г/л, група В - $4,7 \pm 0,4$

г/л, $p < 0,05$). Гематокрит в групі А становив $36,7 \pm 3,6\%$, що на $11,6\%$ рівень нижчий в порівнянні з групою В ($41,5 \pm 3,7\%$).

Розташування плаценти по задній стінці виявлено у кожної третьої пацієнтки з АЗП, тоді як в групі В – в кожної другої (група А - 32 (27,1%) пацієнтки; група В - 26 (52,0%) пацієнток, $p < 0,05$). Структурні зміни плаценти діагностовано у 15,3% пацієнток групи А. Серед патологічних ознак знаходили наявність передчасного старіння плаценти – 6,8%, пертрифікати – 3,4%, гемангіоми – 1,7%.

Аномалії кількості навколоплідних вод у пацієнток з АЗП зустрічались у кожному сьомому випадку АЗП; олігогідроамніон - 11,9%; полігідроамніон - 14,4% пацієнток.

Аналізуючи показники частоти виникнення АЗП в залежності від терміну гестації, ми встановили, у більшій половини пацієнток АЗП діагностовано в терміні ≥ 37 тижнів гестації. Однак середній термін вагітності склав $35,6 \pm 3,4$.

Вивчення документації лабораторних показників до та після розродження, нами зареєстровано достовірне зменшення гемоглобіну в 1,2 разів відносно аналогічного показника у пацієнток з фізіологічним перебігом. Загальна кількість тромбоцитів в групі А до розродження на 11,8% нижча, ніж у післяпологовому періоді, та на 19,1% нижче відносно аналогічного показника пацієнток групи В до розродження ($p < 0,05$).

Ретроспективний аналіз основних показників коагулограми до розродження у пацієнток групи А вказує на тенденцію до гіперкоагуляційного стану, що проявлявся підвищенням рівня фібриногену до розродження в 1,7 разів та у післяпологовому періоді в 1,8 рази, порівняно з жінками групи В ($p < 0,05$). У вагітних групи А ПТІ у 1,2 рази вищий, ніж у жінок групи В ($p < 0,05$). АЧТЧ мав тенденцію до скорочення перед пологами в 2,6 рази. Концентрація АТ ІІІ в групі А становило $68,3 \pm 6,2\%$, у групі В - $73,1 \pm 6,9\%$ ($p > 0,05$), що могло вказувати на виснаження антикоагулянтної системи за рахунок активації прокоагулянтних факторів.

Проводячи аналіз документації патолого-гістологічного дослідження посліду, встановлено у 71,2% випадків причиною АЗП стала хронічна декомпенсована плацентарна недостатність з ознаками тромбозу спіралевидних артерій.

Наступним етапом нашого дослідження стало проспективне обстеження та визначення ймовірної причини виникнення епізоду АЗП, особливості змін в системі гемостазу у вагітних з АЗП до розродження.

Вік вагітних групи I коливався в межах від 20 до 40 років і в середньому склав $28,0 \pm 1,8$ років, у II групі – $25,7 \pm 1,5$ років. У 47 (70,1%) жінок групи I шлюб зареєстрований, 15 (22,4%) вагітних групи I проживали з чоловіком громадянським шлюбом, а 5 (7,5%) пацієнток вважали себе самотніми. При вивченні сезонних біоритмів запліднення і епізоду АЗП встановили максимальна кількість виникнення епізодів АЗП припадала на літній період - 25 (37,3%), дещо менше на весняний – 17 (25,3%). Восени та взимку відмічались найнижчі показники - 13 (19,4%) і 12 (17,9%) епізодів, відповідно. Сезонність біоритмів запліднення, наслідком яких є АЗП, має наступну закономірність, остання менструація перед вагітністю була: зима – 16%, весна – 24%, літо – 27%, осінь – 33%. Таким чином, вагітність, що настала восени майже в два рази частіше закінчувалась АЗП в майбутньому, а сприятливим сезоном для запліднення зареєстровано зиму, а саме - лютий місяць.

Згідно проведеного анкетування пацієнток щодо сімейного анамнезу відносно тромбозів, встановлено у 22,4% пацієнток групи I, родичі мали інфаркт 6,0%, ішемічний інсульт 4,5%, ТЕЛА - 3,0%, тромбози/тромбофлебіти - 9,0%.

Більша половина вагітних групи I мали ознаки серцево-судинної патології (65,7%), в той час як у групі II їх було в 5,5 разів менше (12,0%), варикозна хвороба вен нижніх кінцівок - 31,3%, захворювання сечовидільної системи у 8,5 разів частіше відносно групи II.

Проводячи аналіз гінекологічного анамнезу ми встановили, що у 51 (76,1%) вагітної групи I відмічено наявність тієї чи іншої гінекологічної патології та у 27 (54,0%) пацієнток групи II ($p > 0,05$). Серед гінекологічних захворювань

переважали запальні захворювання піхви та шийки матки - 53,7%, фонові та передракові захворювання шийки матки 19,4%. Інфекції, що передаються статевим шляхом – 38,8%, ендометріоз – 23,8% ($p < 0,05$).

Дані акушерського анамнезу та визначення паритету пологів виявили, що серед обстежених пацієнок групи II переважали першонароджуючі (74,0%), в той час як у групі I – 53,7% ($p < 0,05$). Кожна третя пацієнтка – 31,3% мала в анамнезі медичний аборт, у 10,5% зареєстровано мимовільний викидень в анамнезі, разом з тим, у 24 (35,8%) пацієнок групи I попередня вагітність та пологи протікали фізіологічно з народженням здорової дитини.

Ускладненнями під час даної вагітності виступали: загроза переривання вагітності - 41,8%, ранні гестози - 38,8%, дисфункція плаценти - 58,2%, інфекційно-запальні процеси оболонок та ЗРП - 17,9%, анемія - 46,3%. У кожній п'ятій пацієнтки з АЗП діагностовано пізній гестоз (19,4%) пацієнок, що проявлявся у вигляді гестаційної гіпертензії (11,9%) та преєклампсії різного ступеню - 5 (7,5%) пацієнок.

Кожна третя пацієнтка з АЗП (35,8%) госпіталізована до стаціонару самозверненням. 28 (41,8%) пацієнок направлені до стаціонару у лікарню жіночої консультації, де встановлено діагноз АЗП. 22,4% вагітних госпіталізовані до стаціонару з екстреною ургентною патологією.

Особливого значення представляли зміни в лабораторних показниках. Під час оцінки загального аналізу крові, середнє значення гемоглобіну у жінок з АЗП становило достовірно нижчим (група I - $104 \pm 6,7$ г/л, група II - $124,4 \pm 7,4$ г/л; $p < 0,05$). Кількість лейкоцитів на 35,5% більше, порівняно з пацієнтками групи II (група I - $14,5 \pm 1,2 \cdot 10^9$ /л; група II - $10,7 \pm 0,8 \cdot 10^9$ /л, $p < 0,05$). Разом з тим, кількість тромбоцитів становила в групі I $174,0 \pm 13,3 \cdot 10^9$ /л, в групі II – $237,0 \pm 21,3 \cdot 10^9$ /л ($p < 0,05$).

Аналізуючи функціональні властивості тромбоцитів, для пацієнок з АЗП характерний двофазний (40,3%) та необоротний (26,9%) типи агрегації тромбоцитів.

Аналіз показників коагулограми продемонстрував достовірне збільшення фібриногену у пацієток з АЗП на 25,6%, збільшення ПТІ в значенні більше 100% (група I - $118,5 \pm 6,1\%$; група II - $104,4 \pm 3,2\%$), скорочення АЧТЧ на 23,5%, що вказує на роботу XII, XI, VIII факторів згортання крові.

Концентрація X фактору у жінок з АЗП становила $121,4 \pm 7,9\%$, що достовірно збільшено, в порівнянні із результатом у жінок із фізіологічним перебігом ($p < 0,05$). Концентрація РФМК в групі I перевищула в три рази, порівнюючи з групою II (група I - $21,3 \pm 2,3$ мг/100мл; група II - $6,7 \pm 0,4$ мг/100мл; $p < 0,05$).

При підвищенні X фактору і при зниженні АЧТЧ відбувається надмірна активація прокоагулянтної ланки згортання крові, що підтверджує кореляційний аналіз із встановленням сильного прямого зв'язку ($r = 0,8633$) між показниками РФМК і фактором X в сироватці крові вагітних з АЗП.

У вагітних з АЗП відмічалось зниження антитромбінового резерву системи згортання крові. А саме: зниження АТ-III втричі, протеїну С – на 20,9%. Такий значний дефіцит природних антикоагулянтів у плазмі крові вагітних розглядали як тромбофілічний стан – основний предиктор розвитку ВТЕ в післяпологовому періоді. Вміст D-димеру у групі I становив $4,8 \pm 0,3$ мг/мл, в групі II - $2,3 \pm 0,3$ мг/мл ($p < 0,05$).

Порівнюючи показники ТЕГ, відмічали скорочення параметру R на 59,8%, зменшення K на 45,7%, а також поєднання ознак хронометричної гіперкоагуляції із структурованою гіпокоагуляцією. А саме, кут α зменшено на 8,4%, збільшення МА 29,4%. Враховуючи швидкість та простоту виконання дослідження за допомогою ТЕГ, отримали попередню інформацію щодо стану системи гемостазу та проводили профілактичні заходи одразу при поступленні до стаціонару. Також встановили прямий кореляційний зв'язок великої сили ($r = 0,7868$) між параметром тромбоеластограми R і АЧТЧ в стандартній коагулограмі.

У 82,1% жінок групи I виявлено гени тромбофілії. Переважали поєднання декількох форм спадкової тромбофілії. При проведенні аналізу структури тромбофілії встановлено, що майже у кожній другій пацієнтки присутня мутація

МТНFR (С667Т) - 46,3%. Щодо мутації V фактору згортання (FVLeiden), в групі I виявлено у 41,8% пацієток.

АФА та їх ко-факторів діагностовано у 19 (28,4%) пацієток з АЗП. Антитіла до кардіоліпіну виявлено у 7,5%; антитіла до протромбіну – 17,9%, антитіла до анексину V – 20,9%, антитіла до β 2-глікопротеїну I – 10,5% пацієток з АЗП. Рівень гомоцистеїну, як предиктора розвитку ендотеліальної дисфункції під час вагітності та маркеру порушення фолатного обміну, в 3,6 разів перевищував у пацієток з АЗП, ніж в порівнянні із пацієтками з фізіологічним перебігом вагітності.

Аналізуючи стан клітинної ланки імунної системи, встановили зниження концентрації клітин Т-супресивного ряду у вагітних з АЗП ($CD8^+$: група I – $22,7 \pm 2,2\%$; група II – $29,5 \pm 2,6\%$, $p < 0,05$) та збільшення концентрації природніх кілерів ($CD16^+$: група I - $9,8 \pm 0,7\%$; група II - $7,1 \pm 0,6\%$, $p < 0,05$). Концентрація В-лімфоцитів ($CD22^+$) у пацієток з АЗП достовірно зменшена, порівнюючи результатом, отриманим у пацієток з фізіологічним перебігом вагітності (група I – $5,3 \pm 0,5\%$; група II – $7,9 \pm 0,8\%$). Аналізуючи співвідношення Т- і В-лімфоцитів (Т/В), нами встановлено, збільшення за рахунок зниження Т-супресорів ($CD8^+$), підвищення Т-кілерів ($CD16^+$) та зниженої концентрації В-лімфоцитів ($CD22^+$) (група I – $9,1 \pm 0,6\%$; група II – $7,1 \pm 0,3\%$, $p < 0,05$).

Аналіз основних показників гуморального імунітету продемонстрував достовірно нижчу концентрацію Ig A, Ig G у пацієток з АЗП відносно результату, отриманого у пацієток з фізіологічним перебігом вагітності (Ig A: жінки з АЗП – $1,1 \pm 0,1$ г/л, жінки з фізіологічним перебігом вагітності – $1,7 \pm 0,4$ г/л; Ig G: жінки з АЗП – $9,7 \pm 0,9$ г/л; жінки з фізіологічним перебігом вагітності – $18,4 \pm 1,3$ г/л, $p < 0,05$).

Аналізуючи показники концентрації цитокінів, встановлено, статистично достовірно вищі результати порівнюючи з пацієтками із фізіологічним перебігом. Рівень IL-1 α перевищував в два рази (жінки з АЗП – $23,6 \pm 2,1$ пкг/мл, жінки з фізіологічним перебігом – $13,6 \pm 2,6$ пкг/мл). IL-6 у жінок з АЗП становив $22,3 \pm 4,2$ пкг/мл; IL-8 у пацієток з АЗП перевищував у 1,5 разів, порівнюючи з

результатом у пацієток з фізіологічним перебігом (група I - $87,7 \pm 8,1$ пкг/мл; група II - $68,7 \pm 4,9$ пкг/мл, $p < 0,05$). TNF α у пацієток з АЗП, перевищував майже в 2 рази, відносно пацієток з фізіологічним перебігом вагітності (група I - $58,7 \pm 9,1$ пкг/мл; група II - $29,8 \pm 3,2$ пкг/мл). Концентрація γ -INT у жінок з АЗП перевищувала в 2 рази порівнюючи із жінками з фізіологічним перебігом вагітності (група I - $48,3 \pm 6,4$ пкг/мл; група II - $27,4 \pm 2,9$ пкг/мл, $p < 0,05$).

У 26 (41,8%) вагітних з АЗП зафіксовано прояви бактеріального вагінозу. Аеробний вагітніт виявлено у 30 (44,8%) вагітних.

Серед збудників переважали: *E. Coli* – 25,4%, *Enterococcus spp.* – 20,9%, *Klebsiella pneumoniae* – 9,0%, *Proteus vulgaris* – 13,4%, *Ureaplasma spp* – 17,9%. Грам-позитивна мікрофлора виявлена у 49,3% жінок з АЗП, серед збудників переважали: *St. Epidermidis* – 28,4%, *St. Saprophyticus* – 31,3%, *St. Aureus* – 16,4%. *Candida albicans* діагностовано у 43,3% жінок з АЗП, *Gardnerella vaginalis* – 26,9%, *Trichomonas vaginalis* – 6,0% ($p > 0,05$). Концентрація лактобактерій, у жінок з АЗП, становила $10^3,2$ КУО/мл. При кількісному аналізі, встановлено 91,0% жінок з АЗП концентрація умовно-патогенних мікроорганізмів склала $10^6 - 10^7$ КУО/мл, ($p < 0,05$).

Антитіла до парвовірусної інфекції виявлено у кожної другої пацієнтки: Ig G – 50,7%, Ig M – 17,9% ($p < 0,05$). Антитіла до CMV виявлено: Ig M - 11,9%; Ig G - 58,2% пацієток з АЗП. Ig G до герпесу I та II типів мала кожна друга пацієнтка з АЗП (58,2%), Ig M – кожна п'ята (20,9%).

Аналізуючи результати бактеріологічного дослідження вагінальних виділень на СГВ, у половини пацієток з АЗП (49,3%) встановили ріст стрептококу, в сечі – в кожній третій (31,1%) ($p < 0,05$).

В терміні гестації 22-28 тижнів у 19,4% випадках середнє значення БПР становило $47,4 \pm 4,5$ мм, що на 25,8% менше допустимого значення середньої гестаційної норми та відповідало 37,1 перцентилю. В 29-32 тижнів у 22,4% жінок зберігалась тенденція до невідповідності середнього значення БПР, ($59,6 \pm 4,7$ мм) та на 24,6% менше допустимого значення (37,7 перцентиль).

Починаючи з 33-36 тижнів вагітності відзначено недостовірну тенденцію до зменшення різниці між середнім значенням ГН та отриманими результатами розрахунків. У 16 (23,9%) жінок середнє значення БПР становило $79,1 \pm 6,4$ мм, що виявилось на 9,1% меншим від середнього значення ГН і відповідало 45,4 перцентилію ($p > 0,05$). Дана динаміка продовжувалась зі збільшенням терміну вагітності. Середнє значення БПР у доношених плодів в терміні ≥ 37 тижнів становило $92,3 \pm 8,9$ мм, що лише на 2,1% виявилось меншим від середнього значення ГН і відповідало 48,9 перцентилію.

При дуплексному скануванні судин малого тазу встановили статистично значиму різницю між обстежуваними групами. СШК в клубових венах у пацієнток з АЗП на 31,8% менше в порівнянні з аналогічним показником у жінок з фізіологічним перебігом вагітності (група I – $5,7 \pm 0,6$ см/сек; група II – $8,6 \pm 0,7$ см/сек; СШК права клубова вена: група I – $7,3 \pm 0,8$ см/сек; група II – $10,4 \pm 0,9$ см/сек, $p < 0,05$). У кожної другої пацієнтки з АЗП (50,7%) встановлено розширення внутрішньої клубової вени до 1,5 см (ДПЗ ліва клубова вена: група I – $1,8 \pm 0,2$ см, група II – $1,2 \pm 0,1$ см; права клубова вена: група I – $1,5 \pm 0,2$ см, група II – $0,9 \pm 0,2$ см, $p < 0,05$). Варто зазначити, ОШК у жінок з АЗП в лівій клубовій вені зменшено на 11,9%, в правій – на 15,2% ($p < 0,05$).

СШК в лівій матковій вені на 8,6% менше в порівнянні з правою матковою веною. Середнє значення СШК у жінок з АЗП зменшено на 23,6% ($p < 0,05$). ДПЗ в групі I зменшений втричі, ППЗ збільшено в двічі ($p < 0,05$). ОШК в маткових венах групі I зменшено на 14,6%, з достовірною відмінністю від значень, отриманих в групі II, (група I: права маткова вена – $136,0 \pm 7,6$ мл/хв; ліва маткова вена – $130,0 \pm 7,1$ мл/хв, група II: права маткова вена – $159,0 \pm 8,7$ мл/хв; ліва – $152,0 \pm 8,1$ мл/хв, $p < 0,05$).

Інтерпретуючи результати дуплексного сканування яєчникових вен отримали аналогічні результати: у 39 (58,2%) пацієнток групи I виявлено стаз крові, що проявлявся змінами в показнику СШК – зменшено на 27,1%, ДПЗ яєчникових вен збільшено на 25,5%, ОШК зменшено на 16,6% ($p < 0,05$).

Астахов В. М. та Бацилєва О. В. наголошують, про важливість діагностики та визначення психоемоційного статусу під час вагітності [1]. Проведений аналіз на визначення типу родової домінанти за допомогою методики Добрякова І. В., продемонстрував, що для пацієток з АЗП характерним є гіпогестогностичний (38,8%) та ейфоричний (17,9%) типи родової домінанти. Депресивний тип зустрічався у 16,4% пацієток, що в анамнезі мали репродуктивні втрати.

При оцінці особистісної та ситуативної тривожності за таблицями Спілбергера-Ханіна отримано наступні результати: середній бал особистісної тривожності у жінок з АЗП становив 56 (високий рівень тривоги), що зареєстровано у 83,6% пацієток. Середнє значення ситуативної тривожності у пацієток з АЗП становило 53 та зареєстровано у 2/3 пацієток (79,1%).

Згідно Единбурзької шкали, у кожній третій пацієтці з АЗП (35,8%) зареєстровано 13 балів. Більша половина жінок з АЗП (52,2%) отримали від 7 – 12 балів, що вказувало на високу вірогідність виникнення післяпологової депресії. Разом з тим, в кожній третій пацієтці з фізіологічним перебігом вагітності отримали бали в межах 7 – 12 балів, що потребувало психологічної підтримки в післяпологовому періоді.

Наступним етапом дослідження стало визначення ефективності лікувально-профілактичного комплексу, що направлений на корекцію порушень в системі гемостазу у жінок з АЗП.

Комплекс лікувально-профілактичних заходів включав: механічну тромбопрофілактику, медикаментозну тромбопрофілактику, медикаментозну преіндукцію пологів, супровід перинатального психолога та використання ЕПА під час пологів.

91,4% пацієток основної підгрупи родорозрішені через природні пологові шляхи, 8,6% пацієток шляхом операції кесарів розтин (тотальне передчасне відшарування плаценти з подальшою гістеректомією – 2,9%, преєклампсія важкого ступеню з оперованою маткою в анамнезі – 5,7%.

При поступленні до стаціонару, «зріла» шийка матки зареєстрована у 17,1% пацієток основної підгрупи і 25,0% пацієток підгрупи порівняння. Середнє

значення зрілості шийки матки в основній підгрупі становило $4,2 \pm 0,8$ бали ($p > 0,05$). «Незрілу» шийку матки діагностовано у 45,7%, «недостатньо зріла» шийка - у кожної третьої пацієнтки основної підгрупи (31,4%).

Оцінюючи шийку матки в обстежуваних підгрупах через 8 годин, отримали наступні результати: середній показник зрілості шийки матки склав $6,9 \pm 1,1$ балів; у 60,0% пацієнток основної підгрупи – шийка матки «зріла»; при чому у 15 (42,9%) пацієнток розпочалась регулярна пологова діяльність протягом 8 – 10 годин від початку преіндукції. У кожної п'ятої пацієнтки пологи розпочались через 10 – 12 годин. ЕПА використовувалась у 82,9% пацієнток основної підгрупи та у 65,6% підгрупи порівняння. Аномалії скоротливої діяльності діагностовано в три рази нижче відносно підгрупи порівняння (5,7% проти 25,0% $p < 0,05$), гіпотонічну кровотечу зареєстровано в основній підгрупі у кожної п'ятої, в підгрупі порівняння – в кожної третьої (20,0% проти 34,4%, $p > 0,05$). Стани, що проявлялись гострим порушенням кровообігу, такі як гострий тромбоз, ДВЗ-синдром у пацієнток основної підгрупи відсутні (підгрупа порівняння: тромбози – 2 (6,3%), ДВЗ-синдром – 1 (3,1%) пацієнтка).

Середня тривалість пологів в основній підгрупі становила $396 \pm 27,9$ хв, що на 12,2% коротше відносно підгрупи порівняння ($p < 0,05$).

На фоні корекції системи гемостазу, в загальному аналізі крові встановлено середнє значення гемоглобіну в основній підгрупі на 11,7% більше відносно підгрупи порівняння (основна підгрупа – $101,9 \pm 4,2$ г/л; підгрупа порівняння - $91,2 \pm 3,3$ г/л, $p < 0,05$). В післяпологовому періоді кількість тромбоцитів в основній підгрупі на 7,1% більша, ніж у підгрупі порівняння, а також на 12,6% відносно показника отриманого до проведення тромбопрофілактики, але статистично значущої різниці не встановлено (жінки з АЗП до розродження - $174,0 \pm 13,3 \cdot 10^9$ /л; основна підгрупа - $196,0 \pm 19,8 \cdot 10^9$ /л; підгрупа порівняння - $183,0 \pm 16,2 \cdot 10^9$ /л, $p > 0,05$). Лейкоцити в обстежуваних підгрупах на 8,2% більше, порівнюючи з рівнем лейкоцитів до розродження ($p > 0,05$).

Аналізуючи показники коагулограми, встановлено зниження активності прокоагулянтних факторів: концентрація фібриногену у пацієнток основної

підгрупи на 14,3% менший в порівнянні з результатом, отриманим до пологів та на 19,4% відносно підгрупи порівняння ($p < 0,05$), Достовірне зниження фактору X на 23,1% відносно значення, отриманого до пологів та на 15,5% відносно підгрупи порівняння ($p < 0,05$). Подовження АЧГЧ на 23,0% у порівнянні зі значенням до пологів та на 30,1% відносно підгрупи порівняння ($p > 0,05$).

При дослідженні антикоагулянтної ланки системи гемостазу, встановили підвищений рівень антикоагулянтних компонентів: у пацієток основної підгрупи збільшена активність АТ III на 27,7 % порівнюючи зі значенням до пологів та на 22,9% відносно підгрупи порівняння (жінки з АЗП до розродження – $74,3 \pm 7,1\%$; основна підгрупа – $94,9 \pm 6,4\%$; підгрупа порівняння – $77,2 \pm 6,1\%$, $p < 0,05$).

Варто зазначити, в основній підгрупі виявлено достовірне зниження рівня D-димеру на 39,6% в порівнянні з результатом, отриманим до пологів та на 21,6% відносно результату в підгрупі порівняння (жінки з АЗП до пологів - $24,8 \pm 0,3$ мг/мл; основна підгрупа – $12,9 \pm 0,2$ мг/мл; підгрупа порівняння – $21,7 \pm 0,3$ мг/мл, $p < 0,05$). РФМК в основній підгрупі на 28,2% нижчий в порівнянні з результатом, отриманим до пологів та на 22,3% відносно жінок підгрупи порівняння (жінки з АЗП до пологів – $21,3 \pm 2,3$ мг/100мл; основна підгрупа – $15,3 \pm 1,4$ мг/100мл; підгрупа порівняння - $19,7 \pm 1,7$ мг/100мл, $p < 0,05$).

На підставі проведених досліджень, визначено такі прогностичні фактори ризику виникнення тромбозів при АЗП як: збільшення концентрації фібриногену $> 4,4$ г/л, збільшення параметру ПТІ, збільшення концентрації фактору X $> 110\%$, збільшення концентрації РФМК, зниження вмісту АТ III $\leq 75 \%$, збільшення концентрації D-димеру $> 2,0$ мг/мл.

Аналізуючи показники агрегації тромбоцитів в післяпологовому періоді отримали наступні результати: у 42,9% пацієток основної підгрупи встановлено двофазний тип, зворотній тип – 34,3%, необоротний тип – 14,3%; гіпоагрегативний тип – 18,8%. В підгрупі порівняння - двофазний тип - 34,4%, зворотній тип – 28,1%, необоротний тип – 21,9%, гіпоагрегативний тип- 8,6%.

Стан клітинної ланки системи імунітету у жінок основної підгрупи, мав тенденцію до збільшення відносної кількості лімфоцитів в порівнянні з

допологовим періодом (жінки з АЗП до преіндукції пологів - $18,0 \pm 1,3\%$; основна підгрупа - $25,0 \pm 1,7$, $p < 0,05$). В післяпологовому періоді відмічалась тенденція до зростання Т-лімфоцитів за рахунок $CD3^+$ в обох обстежуваних підгрупах, в порівнянні зі значенням до пологів (жінки з АЗП до преіндукції пологів - $61,4 \pm 4,8\%$; основна підгрупа - $68,3 \pm 5,1\%$; підгрупа порівняння - $78,7 \pm 6,8\%$). Т-супресори ($CD8^+$) у жінок основної підгрупи кількість збільшена на $30,6\%$ відносно підгрупи порівняння (основна підгрупа - $26,9 \pm 2,4\%$; підгрупа порівняння - $20,6 \pm 1,9\%$, $p < 0,05$). У пацієток основної підгрупи встановлено достовірне збільшення $CD22^+$ у порівнянні з результатом до пологів та в підгрупі порівняння у післяпологовому періоді (жінки з АЗП до преіндукції пологів - $5,3 \pm 0,5\%$; основна підгрупа - $7,3 \pm 0,5\%$; підгрупа порівняння - $5,8 \pm 0,5\%$, $p < 0,05$).

Концентрація Ig A у жінок основної підгрупи достовірно збільшена відносно підгрупи порівняння – $33,3\%$ (основна підгрупа – $1,2 \pm 0,1$ г/л; підгрупа порівняння - $0,9 \pm 0,1$ г/л, $p < 0,05$), але значення знаходились в допустимих межах. Концентрація Ig M збільшення на $27,3\%$ відносно пацієток підгрупи порівняння, Ig G – знижений на $22,5\%$.

Концентрація IL-1 α , в основній підгрупі на $10,6\%$ більше в порівнянні з результатом до пологів, проте на $26,3\%$ менше відносно результату в підгрупі порівняння ($p < 0,05$), IL-6 у пацієток основної підгрупи зменшено на $10,8\%$, в порівнянні з результатом до пологів та на $25,5\%$ відносно підгрупи порівняння. Концентрація IL-8 в основній підгрупі збільшена на $27,9\%$, в підгрупі порівняння – на $45,2\%$ відносно значення в допологовому періоді. TNF в основній підгрупі збільшено на $40,2\%$ відносно результату до пологів, проте зменшено на $6,7\%$ відносно підгрупи порівняння (жінки з АЗП до преіндукції пологів - $58,7 \pm 9$, пкг/мл; основна підгрупа - $82,3 \pm 7,4$ пкг/мл; підгрупа порівняння - $88,2 \pm 7,6$ пкг/мл, $p < 0,05$). Концентрація γ -INT в основній підгрупі становила $49,9 \pm 4,8$ пкг/мл, підгрупа порівняння - $52,2 \pm 5,1$ пкг/мл.

Пацієткам основної підгрупи, починаючи з другої доби, пропонували санацію піхви препаратом, що містить тернідазолу 200 мг; неоміцину сульфату 100 мг; ністатину 100 000 МО, преднізолону метасульфобензоат натрію 3 мг.

Аналізуючи біоценозпологових шляхів в післяпологовому періоді, встановили: середнє значення рН в основній підгрупі $4,6 \pm 0,4$; в підгрупі порівняння – $5,1 \pm 0,4$. рН в межах 4,0 – 4,4 в основній підгрупі встановлено у більшій половині пацієток, в підгрупі порівняння – в кожній третій пацієнтки.

Результати мікроскопічного дослідження вагінальних виділень, продемонстрували зменшення кількості лейкоцитів у пацієток основної підгрупи відносно результату отриманого до проведення преіндукції пологів та результату в підгрупі порівняння (поодинокі в полі зору: жінки з АЗП до преіндукції пологів - 4 (6,0%); основна підгрупа - 9 (25,7%), підгрупа порівняння - 3 (9,4%); збільшена кількість лейкоцитів: жінки з АЗП до преіндукції пологів - 63 (94,0%), основна підгрупа - 26 (74,3%), підгрупа порівняння - 29 (90,6%), $p < 0,05$).

У пацієток основної підгрупи відмічалась тенденція до зростання частоти виявлення *Lactobacillus spp.* відносно підгрупи порівняння, а також результатів отриманих до пологів (жінки з АЗП до преіндукції пологів - 18 (26,9%) пацієток; основна підгрупа - 24 (68,6%) пацієнтки; підгрупа порівняння - 11 (34,4%) пацієток, $p < 0,05$).

Аналіз бактеріологічного дослідження продемонстрував переважання умовно-патогенної грам-негативної мікрофлори, що зустрічалась в асоціації: *E. Coli* - 14,3%, *Proteus vulgaris* - 8,6%, *Ureaplasma spp* - 2,9%. Серед грам-позитивної мікрофлори виявлено: *Enterococcus faecalis* - 11,4%, *St. Saprophyticus* - 22,9%, *St. Epidermidis* - 14,3%. *Gardnerella vaginalis* - 11,4%.

Частота виявлення грибів роду *Candida* у пацієток основної підгрупи становила 20%, що в два рази рідше відносно підгрупи порівняння (основна підгрупа - 7 (20%); підгрупа порівняння - 13 (40,6%) пацієток, $p < 0,05$).

Аналізуючи кількісне значення мікрофлори піхви, відмітили достовірне зниження середньої концентрації умовно-патогенних мікроорганізмів та концентрацією лактобактерій (*Lactobacillus spp*: основна група – $10^5,2$ КУО/мл; група порівняння – $10^4,0$ КУО/мл).

При проведенні дуплексного сканування судин малого тазу, в післяпологовому періоді зареєстровано у більшій половині пацієток основної

підгрупи (65,7%) динамічні зміни в основних доплерометричних показниках судин малого тазу.

Аналізуючи показники внутрішніх клубових вен встановили: достовірне збільшення СШК відносно результату до пологів, а також збільшення СШК в 1,5 разів відносно підгрупи порівняння (СШК клубової вени до преіндукції пологів: ліва – $5,7 \pm 0,6$ см/сек; права – $7,3 \pm 0,8$ см/сек; основна підгрупа: ліва – $8,9 \pm 0,8$ см/сек; права – $9,9 \pm 0,9$ см/сек; підгрупа порівняння: ліва – $6,9 \pm 0,6$ см/сек; права – $8,6 \pm 0,8$ см/сек, $p < 0,05$). ДПЗ лівої клубової вени у пацієток основної підгрупи зменшився на 27,8% в порівнянні з показником до пологів та на 18,6% відносно підгрупи порівняння. ППЗ в лівій клубовій вені зменшено на 26,1%, в правій - на 16,7%. ОШК в основній підгрупі на 14,3% більше відносно підгрупи порівняння як в лівій, так і в правій клубовій вені та у 27 (77,1%) пацієток основної підгрупи, ми спостерігали збільшення ОШК на 17,7% в лівій клубовій вені та на 17,1% в правій клубовій вені відносно результату до пологів.

СШК в лівій матковій вені збільшена на 27,0%, в правій - на 21,0% - в порівнянні з показником СШК до пологів, але різниці СШК в післяпологовому періоді між обстежуваними підгрупами ми не відмічали. ДПЗ маткових вен у пацієток основної підгрупи зменшено та достовірно відрізнявся від значення, отриманого у пацієток підгрупи порівняння, (ДПЗ лівої маткової вени: жінки з АЗП до преіндукції пологів - $1,3 \pm 0,1$ см, основна підгрупа - $0,9 \pm 0,1$ см, підгрупа порівняння - $1,2 \pm 0,1$ см; ДПЗ правої маткової вени: жінки з АЗП до преіндукції пологів - $1,4 \pm 0,1$ см; основна підгрупа - $1,0 \pm 0,1$ см; підгрупа порівняння - $1,3 \pm 0,1$ см, $p < 0,05$). ППЗ правої маткової вени у пацієток основної підгрупи зменшено вдвічі у порівнянні зі значенням, отриманим до пологів та втричі відносно підгрупи порівняння. У пацієток основної підгрупи, ОШК в лівій матковій вені збільшена на 17,3%, а в правій – 13,8% у порівнянні з результатом, отриманим до пологів, але на 3,2 % відносно підгрупи порівняння, тобто застій крові в маткових венах пов'язано з вагітністю та анатомічним розташуванням судин.

Характеризуючи динаміку змін кровоплину в яєчникових венах, встановили: СШК в лівій яєчниковій вені, у пацієток основної підгрупи

збільшена на 35,2%, в порівнянні з результатами пологів та на 16,0% відносно підгрупи порівняння. В правій яєчниковій вені СШК, в основній підгрупі збільшена на 38,8% відносно результату до пологів та на 25,9% відносно результату в підгрупі порівняння. ДПЗ яєчникових вен мав тенденцію до зменшення, але статистичної відмінності між показником, отриманим до пологів ми не відмічали. ППЗ в основній підгрупі зменшено на 29,4% (ліва яєчникова вена) та на 28,6% (права яєчникова вена) відносно результату до пологів, а також на 24,1% відносно результату в підгрупі порівняння. ОШК в основній підгрупі мало тенденцію до збільшення на 10,4% в лівій яєчниковій вені та на 18,9% - правій, а також на 10,8% відносно результату в підгрупі порівняння.

При проведенні візуального огляду посліду у 49,3% пацієток з АЗП плацента мала овальну форму, 35,8% – кругла форма; 7,5% - у вигляді підкови. У кожної п'ятої (22,4%) – виявлено додаткові дольки плаценти.

Звертали увагу на відходження пуповинного канатику із плаценти: у 68,7% центральне відходження пуповини, 16,4% – бокове прикріплення пуповини, 11,4% - крайове відходження, 3,0% - оболонкове прикріплення пуповини, у 4,8% пуповинний канатик відходив від додаткової дольки плаценти. Майже половини (47,8%) випадків, довжина пуповини зареєстрована більше ніж 70 см, що, як правило, діагностовано разом з істинним вузлом пуповини – 25,4% та тугим обвиттям пуповини навколо ший та/або тулуба і кінцівок плода – 34,3%. Коротка пуповина діагностована у 19,4% випадках, в кожному третьому (31,3%) випадку, при візуальному огляді, виявлено тромбоз судин пуповини.

Гіперплазія плаценти встановлена у 44,8% випадках, гіпоплазія плаценти – 41,8%, що підтверджується змінами ППК. Середнє значення для в 22 – 28 тиж - $0,23 \pm 0,02$; для 29 – 32 тиж - $0,16 \pm 0,02$; для 33 – 36 тиж - $0,14 \pm 0,01$; для 37 – 41 тиж - $0,10 \pm 0,01$.

Материнська поверхня плаценти, у 51 (76,1%) випадках встановлена темно-вишневого кольору, часточки плаценти контуруються не чітко, з множинними включеннями кальцинозу розміром від 4 до 10 мм, з вираженими вогнищами крововиливів та пертрифікатів.

Морфогістологічне дослідження посліду, показало такі структурні зміни як: тромбози міжворсинчастого простору - 62,7%, інфаркт плаценти – 17,9%, хоріонамніоніт – 14,9%. Варто зазначити, у 4,5% пацієнток з АЗП гістологічно патології плаценти не виявлено.

При проведенні гістологічного дослідження плаценти, встановлено умовно два варіанти гістологічних змін в плаценті при АЗП. Основними патогенетичними ознаками першого варіанту - це дисхронія вторинних ворсин плаценти з ділянками передчасного дозрівання, дисфункція ендотелію з ураженням судин материнської частини плаценти (32 (47,8%) пацієнтки).

При другому варіанті виникнення змін в плаценті при АЗП, встановлено, сповільнене дозрівання ворсин плаценти, недостатність судинної стінки із повнокров'ям та крововиливами на плодовій поверхні, тобто незрілість плаценти, невідповідність до терміну гестації, набряк її компонентів, наявність в капілярах вогнищ еритробластозу, а також дисфункція ендотелію у вигляді облітеруючої ангіопатії, внутрішньосудинних септ та геморагічного ендovasкуліту - 28 (41,8%) випадки. У кожному третьому випадку (35,8%) виявлено змінені клітини Кащенко-Гофбауера в стромі хоріальних ворсин.

Причинами загибелі плода, згідно паталогоанатомічного висновку виступали: недоношеність в поєднанні або з внутрішньоутробною асфіксією – 65,7%, вроджені вади розвитку – 19,4%, ЗРП в поєднанні з плацентарною дисфункцією – 11,9%, гостра плацентарна дисфункція на фоні передчасно відшарованої плаценти – 16,4%, внутрішньоутробне інфікування – 46,3%, гемолітична хвороба – 3,0%.

Аналізуючи дані проведеної аутопсії, встановили: 4,5% плодів мали застійне повнокрів'я капілярного русла з діapedезними крововиливами та набряком стромі міокарду, печінки та головного мозку; 68,7% плодів мали дистрофічні та некротизовані зміни органів в поєднанні з аутолізом, тромбоз, периваскулярний набряк з крововиливами. У 19,4% плодів, виявлено множинні вади розвитку, в тому числі, у 8,9% діагностовано множинні вади розвитку головного мозку, стеноз легеневої артерії – 3,0% випадки; тетрада Фалло з

атрезією легеневого стовбура – 1,5% плід; гіпоплазія легень – 4,5%, у 6,0% виявлено трахеобронхіальна нориця та гіпоплазія наднирників.

Реалізацію внутрішньоутробної інфекції виявлено у 46,3% плодів, що проявлялась у вигляді пневмонії - 11,9%, кардиту - 7,5%, ураженням нирок - 16,4%, асцитом та гепатитом - 32,8%, гіпертрофія з жировим метаморфозом - 40,3%. Варто зазначити, у 10,4%) плодів виявлено ознаки неімунної водянка плода: асцит, гідроторакс, гідроперикард, анасарку. При анамнестичному аналізі, у даних пацієнток діагностовано парвовірусну інфекцію В19.

Оцінюючи психоемоційний стан пацієнток з АЗП, встановили: 94,3% пацієнток основної підгрупи з моменту проведення преіндукції пологів та в післяпологовому періоді супроводжував перинатальний психолог з наступним консультуванням на етапі амбулаторного патронажу.

При дослідженні з використанням тесту САН отримали наступні результати: у 9 (25,7%) породіль основної підгрупи та у 14 (43,8%) породіль підгрупи порівняння знижений компонент «Активність. При порівнянні даних за показником «Самопочуття» - основна підгрупа – 9 (25,7%) пацієнток; підгрупа порівняння – 16 (50,0%) пацієнток. Високий рівень тривоги у пацієнток основної підгрупи виявлено у 71,4% та у підгрупі порівняння - 87,5% пацієнток.

Ознаки післяпологової депресії легкого ступеню зареєстровано у 37,1% пацієнток основної підгрупи та 21,9% пацієнток підгрупи порівняння. Середній ступінь депресивних розладів у кожної п'ятої пацієнтки основної підгрупи та майже у половини пацієнток підгрупи порівняння (22,9% проти 46,9%).

Тяжкий ступінь депресивних розладів діагностовано у пацієнток основної підгрупи в два рази частіше відносно підгрупи порівняння (основна підгрупа - 2 (5,7%); підгрупа порівняння - 3 (9,4%).

ВИСНОВКИ

1. Згідно даних літератури, в структурі перинатальних втрат, АЗП досягає до 77,9 % і не має тенденції до зниження. Частота АЗП за останні роки, в Україні становить 4,3 ‰, за даними КНП «КМПБ №3» м. Києва становить від 3,1 ‰ - 5,5 ‰ та має тенденцію до зростання. У жінок з АЗП в 5,8 разів частіше зустрічається екстрагенітальна патологія: 27,1% - варикозна хвороба нижніх кінцівок, 11,9%-тромбофілія, хронічні запальні захворювання додатків - 49,2%. У 29,7% пацієнток з АЗП спостерігались репродуктивні втрати, в тому числі - у 5,1% пацієнток в анамнезі зафіксовано мертвонародження.

За результатами дослідження встановлено: 22,4% пацієнток з АЗП офіційно незаміжні, (67,2%) проживали і місті, у 32,8% зайняті важкою фізичною працею. У 22,4% обтяжений сімейний тромботичний анамнез, при чому серед родичів першої лінії зафіксовано інфарктів - 6,0%, ішемічних інсультів 4,5%, ТЕЛА 3,0%, тромбози/тромбофлебіти -9,0%. Аналіз сезонних біоритмів показав, що максимальна кількість зареєстрованих випадків АЗП припадає на літній період - 37,3%, а сезонність запліднення - осінь (33%).

Ускладнення перебігу вагітності: гестоз І половини вагітності 43,2%; загроза переривання 26,3%; інфекції сечостатевої системи 37,3%, гіпертензивні розлади під час вагітності 22,9%, передчасні пологи -19,5%. У 49,2% пацієнток АЗП діагностовано ≥ 37 тижнів вагітності. Середній термін гестації АЗП - $35,6 \pm 3,4$ тижнів. Родорозрішено шляхом операції кесарів розтин -28,8%: передчасне відшарування плаценти – 11,9%, передлежання плаценти – 5,9%, преєклампсія важкого ступеню – 3,4%. У 15,3% випадках застосовувалась замісна терапія препаратами крові та свіжозамороженої плазми. У 71,2% випадків причиною АЗП діагностована хронічна декомпенсована плацентарна недостатність: гістологічно підтвердженими мікротромбозами та дистрофічними змінами синцитіотрофобласта з десквамацією окремих клітин. При аутопсії мертвих плодів зареєстровано гостре венозне повнокров'я головного мозку та внутрішніх органів, тотальний ателектаз легень, мацерація шкірних покривів.

2. Визначили зміни в системі гемостазу, як початкові прояви тромботичних ускладнень: зниження рівня гемоглобіну, у пацієток з АЗП на 16,4%, зростання кількості лейкоцитів - на 35,5%, зростання тромбоцитів на 30,3%. Агрегативні властивості тромбоцитів показали, що у 52% спостерігався нормальний тип агрегації тромбоцитів (40,3 % - двофазний тип; 16,4 % - зворотній тип), у 48% відмічався необоротний тип агрегації. Рівень фібриногену у вагітних з АЗП перевищував на 25,6%, скорочення АЧТЧ у пацієток з АЗП на 23,5%, зростання концентрації X фактору у жінок з АЗП на 19,8% в порівнянні з фізіологічним перебігом. Концентрація РФМК у пацієток з АЗП перевищувала в три рази (жінки з АЗП - $21,3 \pm 2,3$ мг/100мл; контроль - $6,7 \pm 0,4$ мг/100мл). Встановлено зниження АТ-III на 36,7% (жінки з АЗП - $74,3 \pm 7,1\%$, контроль - $117,4 \pm 9,7$), протеїну С – на 20,9% (жінки з АЗП - $32,6 \pm 2,3\%$, контроль - $41,2 \pm 3,6\%$). Вміст D-димеру у жінок з АЗП збільшено в два рази (жінки з АЗП - $4,8 \pm 0,3$ мг/мл, контроль - $2,3 \pm 0,3$ мг/мл).

Параметр R на тромбоеластографії, у жінок з АЗП на 59,8% менший ніж у контрольній групі. Між показниками стандартної коагулограми і параметрами тромбоеластограми ми встановили кореляційний зв'язок: порівняння параметру R тромбоеластограми і АЧТЧ методом стандартної коагулограми ($r = 0,7868$).

Дві третіх (37,3%) пацієток з АЗП мали мутацію генів тромбофілії. У кожній другій (46,3%) пацієтці з АЗП, присутня мутація МТНFR С667Т. Антифосфоліпідні антитіла діагностовано у 28,4% пацієток з АЗП. Рівень гомоцистеїну, як предиктора розвитку ендотеліальної дисфункції, у жінок з АЗП діагностовано у 3,6 разів вище (жінки з АЗП - $17,4 \pm 4,1$ мкмоль/л; контроль - $4,9 \pm 0,8$ мкмоль/л).

3. У жінок з АЗП спостерігалось зниження концентрації клітин Т-супресивного ряду на 23,1% (CD8+: вагітні з АЗП - $22,7 \pm 2,2\%$; контрольна група - $29,5 \pm 2,6\%$) та збільшення концентрації Т-кілерів на 38,0% (CD16+: вагітні з АЗП - $9,8 \pm 0,7\%$; контрольна група - $7,1 \pm 0,6\%$).

Концентрація В-лімфоцитів у пацієток з АЗП достовірно зменшена в 1,5 рази відносно контролю (вагітні з АЗП - $5,3 \pm 0,5\%$; контрольна група - $7,9 \pm 0,8\%$).

За результатами показників гуморального імунітету, спостерігається достовірне зниження концентрації Ig A - $1,1 \pm 0,1$ г/л, контроль - $1,7 \pm 0,4$ г/л; Ig G - жінки з АЗП - $9,7 \pm 0,9$ г/л; контроль - $18,4 \pm 1,3$ г/л. Концентрація цитокінів достовірно вища: рівень ІЛ - 1α в два рази перевищував показник контролю (вагітні з АЗП - $23,6 \pm 2,1$ пкг/мл; контрольна група - $13,6 \pm 2,6$ пкг/мл), ІЛ-6 у жінок з АЗП в 2,5 разів вище (вагітні з АЗП - $22,3 \pm 4,2$ пкг/мл, контроль - $8,9 \pm 1,4$ пкг/мл). ІЛ-8 у пацієток з АЗП перевищував у 1,5 разів, порівнюючи з результатом у пацієток контрольної групи (вагітні з АЗП - $87,7 \pm 8,1$ пкг/мл; група контролю - $68,7 \pm 4,9$ пкг/мл, $p < 0,05$). TNF α у пацієток з АЗП перевищував майже в 2 рази (вагітні з АЗП - $58,7 \pm 9,1$ пкг/мл; контрольна група - $29,8 \pm 3,2$ пкг/мл).

4. Аналізуючи особливості мікробіоценозупологових шляхів у вагітних з АЗП, ми встановили запальний тип у 76,1%, при чому у 43,3% пацієток діагностовано *Candida albicans*. Серед грам-негативних збудників провідне місце належить: *E. Coli* (25,4%), *Enterococcus spp* (17,9%), *Proteus vulgaris* (10,5%). Серед грам-позитивної мікрофлори переважали: *St. Saprophyticus* - 26,9%, *St. Epidermidis* - 23,9%, *Gardnerella vaginalis* – 13,4%, *Trichomonas vaginalis* – 6,0%. У пацієток з АЗП, стрептокок групи В у вагінальному секреті висівали в 3,5 разів частіше (49,3%) та у сечі – в 3,9 разів частіше (31,3%) відносно групи контролю.

Концентрація *Lactobacillus spp* знижена та становить $10^3,2$ КУО/мл, в групі контролю - $10^5,4$ КУО/мл.

У кожної другої вагітної з АЗП спостерігалась парвовірусна інфекція, IgG - 50,7%, у кожної третьої пацієнтки – IgM (30,0%). Антитіла до цитомегаловірусу у пацієток з АЗП: IgM - 11,9%, IgG - 58,2%. Антитіла до герпес-вірусної інфекції: Ig M - 20,9%, IgG – у 64,2%.

5. В терміні гестації 22-28 тижнів у 19,4% випадках середнє значення БПР становить $47,4 \pm 4,5$ мм, що на 25,8% менше допустимого значення середньої гестаційної норми та відповідає 37,1 перцентилію. В 29-32 тижнів у 22,4% жінок зберігалась тенденція до невідповідності середнього значення БПР, ($59,6 \pm 4,7$ мм) та на 24,6% менше допустимого значення та відповідає 37,7 перцентилію.

В 33-36 тижнів, у 23,9% жінок з АЗП середнє значення БПР становить $79,1 \pm 6,4$ мм, що на 9,1% менше відносно середнього значення гестаційної норми, що відповідає 45,4 перцентилу. Середнє значення БПР у термінах за $37 \leq$ тижнів відповідає $92,3 \pm 8,9$ мм, що на 2,1% менше від середнього значення гестаційної норми та становить 48,9 перцентиль.

У вагітних з АЗП встановлено зниження СШК на 21,9% (вагітні з АЗП - ліва клубова вена - $5,7 \pm 0,6$ см/сек; права клубова вена - $7,3 \pm 0,8$ см/сек, контрольна група: ліва клубова вена - $8,6 \pm 0,7$ см/сек; права клубова вена - $10,4 \pm 0,9$ см/сек), збільшенням ДПЗ клубових вен в 1,5 разів (вагітні з АЗП - ліва клубова вена - $1,8 \pm 0,2$ см; права клубова вена - $1,5 \pm 0,2$ см, контрольна група: ліва клубова вена - $1,2 \pm 0,1$ см; права клубова вена - $0,9 \pm 0,2$ см). У жінок з АЗП, ОШК у правій клубовій вені становило $128,0 \pm 6,9$ мл/хв; в лівій - $126,0 \pm 7,4$ мл/хв; в контрольній групі – ОШК в правій клубовій вені - $151,0 \pm 8,6$ мл/хв, в лівій клубовій - $143,0 \pm 9,7$ мл/хв.

СШК маткових вен у пацієток з АЗП зменшена на 24,3% в правій матковій вені, та в лівій – на 22,9% порівняно з контролем. ДПЗ в маткових венах на 27,3% більше контролю. ОШК у жінок з АЗП у лівій матковій вені зменшено на 14,5%, в правій – 14,7% відносно контрольної групи (вагітні з АЗП: права маткова вена - $136,0 \pm 7,6$ мл/хв; ліва маткова вена - $130,0 \pm 7,1$ мл/хв, контрольна група: права маткова вена - $159,0 \pm 8,7$ мл/хв; ліва - $152,0 \pm 8,1$ мл/хв).

У 58,2% пацієток з АЗП виявлено стаз крові, що відповідно вплинув на показник СШК в яєчникових венах (жінки з АЗП: права вена - $9,8 \pm 0,9$ см/сек; ліва вена - $9,1 \pm 0,8$ см/сек; контрольна група: права вена - $13,4 \pm 1,4$ см/сек; ліва вена - $12,6 \pm 1,3$ см/сек).

6. Згідно типу родової домінанти, для жінок з АЗП характерним є гіпогестогностичний (38,8%) та ейфоричний (17,9%) типи. Аналіз психоемоційного стану на визначення особистісної тривожності продемонстрував: середній бал у пацієток з АЗП становив 56, що в 2 рази вище відносно групи контролю (27). Середній бал ситуативної тривожності у жінок з АЗП в 1,7 разів більший, і становить 53, контрольна група - 31. Згідно

Единбурзької шкали післяпологової депресії, 35,8% жінок з АЗП отримали більше 13 балів, (нормальне значення - < 6 балів), в контрольній групі не зареєстровано результат вище 13 балів, 6,0% пацієнток відповідали на 10 питань (елементи суїцидальних думок) позитивно.

7. Розроблені лікувально-профілактичні заходи вплинули на основні показники системи гемостазу: в основній групі рівень гемоглобіну більший на 11,7% відносно групи порівняння; знижено кількість тромбоцитів на 18,4% відносно групи порівняння, знижено кількість тромбоцитів на 26,2% відносно рівня, до застосування тромбoproфілактики; нормалізація агрегаційних властивостей тромбоцитів (двофазний (42,9%) та зворотній (34,3%) типи агрегації).

Рівень фібриногену знизився на 19,2%, відносно групи порівняння та на 14,3% відносно результату до лікування, знижено концентрацію фактору X на 15,5% відносно групи порівняння на 23,1% відносно результату до пологів), зросла активність АТ ІІІ на 22,9% відносно групи порівняння та на 27,7 % відносно значення отриманого до розродження.

Концентрацію D-димеру знизилась на 21,6% відносно групи порівняння та на 39,6% відносно, результату до лікування. РФМК в основній групі на 22,3% нижчий відносно групи порівняння та на 28,2% нижчий в порівнянні зі значенням до лікування.

Загальна кількість Т-хелперів зросла: CD3+ збільшено на 11,2%; CD4+ - на 10,4%. CD8+ знижено на 13,2% відносно групи порівняння, проте, збільшено на 18,5% відносно значення, отриманого до пологів. Кількості В-лімфоцитів зросла на 25,9% відносно групи порівняння. Концентрації IgA на 33,3% вище та концентрація IgG на 22,5% нижче відносно групи порівняння. Знизились показники цитокінового ряду: ІЛ - 1 α на 26,3%, ІЛ-6 на 25,5% та TNF α на 6,7% відносно групи порівняння.

Нормалізація кровотоку в судинах малого тазу спостерігалась у 42,4%, а саме: збільшення СШК на 10,1%, зменшення ДПЗ на 18,6% відносно групи

порівняння в клубових венах; зменшення ДПЗ на 30,7% в маткових венах та збільшення СШК на 35,2% в яєчникових венах.

З метою знеболення завдяки рутинному застосуванню ЕПА та присутності перинатального психолога, дозволило в два рази знизити частоту акушерських ускладнень: аномалію скоротливої діяльності матки знижено в три рази відносно групи порівняння (5,7% проти 25,0% жінок), післяпологова гіпотонічна кровотеча - в 1,5 рази (20,0% проти 34,4%), частота проведення епізіотомії 2,5 разів рідше відносно групи порівняння (8,6% проти 21,9%), середня тривалість пологів знизилась на 12,2%, що становила $396 \pm 27,9$ хв, в групі порівняння - $451 \pm 29,6$ хв.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою визначення груп ризику розвитку венозного тромбоемболізму в післяпологовому періоді, на етапі ведення вагітності визначити фактори, що безпосередньо або опосередковано впливають на зміни в системі гемостазу: збір загального, сімейного тромботичного анамнезів, встановлення факту наявності екстрагенітальної патології.
2. З метою прогнозування розвитку порушень в системі гемостазу, при діагностиці антенатальної загибелі плода визначати ймовірну причину виникнення даного ускладнення та проведення експрес-діагностики основних показників згортальної системи крові за допомогою тромбоеластограми.
3. З метою профілактики порушень в системі гемостазу в допологовому періоді та в післяпологовому періоді проводити тромбопрофілактику шляхом механічної компресії нижніх кінцівок компресійною білизною та медикаментозної підтримки еноксапарином натрію 40 мг підшкірно.
4. З метою скорочення тривалості пологів, проводити преіндукцію пологів шляхом використання 200 мг міфепристону перорально однократно і через 2 години 200 мкг мізопростолу розчиняючи у 200 мл питної води, що в концентрації 1 мкг/1 мл. Рекомендовано вживати кожні 2 години по 25 мл розчину.
5. З метою профілактики висхідної інфекції пологових шляхів, проводити санацію пологових шляхів з першої доби післяпологового періоду з урахуванням виявлених мікроорганізмів у поєднанні з відновленням нормального мікробіоценозу шляхом використання вагінальних капсул з неоміцину сульфат 35 000 МО; поліміксину В сульфат 35000 МО; ністатину 100 000 МО на 6 днів.
6. З метою підтримки психоемоційного стану, пацієнткам з антенатальною загибеллю плода, рекомендовано рутинне застосування епідуральної анестезії в пологах, обов'язковий супровід перинатального психолога з моменту поступлення до стаціонару та на протязі післяпологового періоду.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Астахов ВМ. Психогенні розлади та вагітність: особливості прояву та шляхи профілактики. Особистісні та ситуативні детермінанти здоров'я. Матеріали V Всеукраїнської науково-практичної конференції. 2020; 10-13.
2. Біла В, Бондаренко Н, Тишкевич В, Вітовський Я, Цапенко Т, Осадчук С. Ризик перинатальних втрат внаслідок парвовірусної інфекції під час вагітності та шляхи їх попередження. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2023; 8(3 (49)): 90-99.
3. Бондаренко НП, Лакатош ВП, Вітовський ЯМ, Наритник ТТ, Лакатош, ПВ. Сучасний метод внутрішньоутробного лікування неімунної водянки плода, індукованої парвовірусною інфекцією. Здоров'я жінки. 2020; 5-6 (151-152): 43-47.
4. Бондаренко ЮМ, Задорожна ТД. Морфологічні особливості маркерів стресу в плаценті. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2022; 12(3 (45)): 60-64.
5. Герасименко ОІ, Сургай НМ, Герасименко ВВ, Герасименко ТА. Аналіз причин смерті плодів та новонароджених дітей (Вибірковий Аналіз). In The 2nd International scientific and practical conference "Priority directions of science and technology development"(October 25-27, 2020) SPC "Sci-conf. com. ua", Kyiv, Ukraine. 2020; 1017:110.
6. Гошовська А Горпініч А. Ризик виникнення перинатальних ускладнень, пологів на тлі асоційованої інфекції жіночих статевих органів. Scientific Collection «InterConf». 2022 (131): 133-138.
7. Дейніченко ОВ. Прогнозування та профілактика розвитку затримки росту плода у вагітних з артеріальною гіпертензією. Doctoral dissertation, Запорізький державний медичний університет. 2020; 183.
8. Державний експертний центр МОЗ України. Клінічна настанова «Преіндукція та індукція пологів» КНп 2017-101.

9. Дубецький БІ, Макарчук ОМ. Морфологічні особливості плаценти при оболонковому прикріпленні пуповини. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2022 (1): 31-36.
10. Дубецький БІ, Макарчук ОМ. Морфологічні особливості плаценти при оболонковому прикріпленні пуповини. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2022; (1): 31-36.
11. Дубоссарська ЮО, Гуленко ОІ, Артьоменко ВВ, Гребініченко ГО, Жабченко ІА, Камінський ВВ, Хаджинова НА. Стандарт медичної допомоги. Затримка росту плода. Державний експертний центр МОЗ України. 2023 25.
12. Дудіна ОО, Антипкін ЮГ, Бондаренко НЮ, Лапшин ВФ, Марушко РВ. Сучасний стан репродуктивного потенціалу жінок України. Репродуктивна ендокринологія 2020; 3(53): 2-11.
13. Дудіна ОО, Антипкін ЮГ, Бондаренко НЮ, Лапшин ВФ, Марушко РВ. Сучасний стан репродуктивного потенціалу жінок України. Репродуктивна ендокринологія 2020; 3(53): 2-11.
14. Дудіна ОО, Марушко РВ. Сучасні аспекти перинатальної смертності в Україні. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 2020. 2(82): 7685.
15. Жабченко ІА, Сюдмак ОР, Бондаренко ОМ, Коваленко ТМ, Ліщенко ІС. Пізній репродуктивний вік та ожиріння як підґрунтя для акушерських та перинатальних ускладнень (Огляд літератури та результати власних досліджень). *Здоров'я жінки*. 2020; 5-6(151-152): 93-98.
16. Жилка НЯ, Щербінська ОС, Нецкар ІІ. Ситуаційний аналіз проблеми материнської смертності в Україні та шляхи її вирішення. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2023; (4): 7-12.
17. Жилка НЯ, Слабкий ГО, Щербінська ОС. Особливості антенатальної допомоги вагітним в умовах війни. 2023
18. Жук СІ, Ус ІВ. Антифосфоліпідні антитіла та їхня роль у розвитку плацентарної дисфункції. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2021; 9-10: 61-66.
19. Жук СІ, Ус ІВ. Скринінгова коагулограма при фізіологічному перебігу вагітності. *Здоров'я жінки*. 2020; 4 (150): 58-60.

20. Жук СІ, Щуревська ОД. Синдром системної запальної реакції плода (Клінічна лекція). Репродуктивне здоров'я жінки. 2022; (1): 37-43.
21. Звіт про медичну допомогу вагітним, роділлям та породіллям за 2022. Центр медичної статистики МОЗ України. 2022: 21.
22. Калиниченко ІО, Калиниченко ДО. Репродуктивне здоров'я жінок раннього фертильного віку: фактори ризику та збереження. Монографія. 2023: 1 -13.
23. Коваль СД. Діагностика та профілактика ускладнень варикозної хвороби у вагітних та породіль. Дис. канд. мед. наук 2018: 175.
24. Кононенко НМ. Вплив різних концентрацій цілих еритроцитів на коагуляційну ланку системи гемостазу. Патологія. 2008; 5(4): 44-45.
25. Креницька Д, Рачковська А, Савчук О, Карбовський В. Показники згортання крові у вагітних жінок, хворих на COVID-19. Bulletin of Taras Shevchenko National University of Kyiv/Vestnik Kievskogo Nacionalnogo Universiteta Imeni Tarasa Sevcenko. 2021; 86(3): 34.
26. Куса ОМ, Пахаренко ЛВ, Басюга ІО. Антифосфоліпідний синдром та вагітність. About the problems of practice, science and ways to solve them. 2021; 14: 149.
27. Лебедюк В. Визначення об'єму крововтрати при акушерських кровотечах. Scientific Collection «InterConf». 2023; (181): 306-310.
28. Лінніков С. Гіпергомоцистеїнемія як патогенетичний фактор акушерських ускладнень. Наука і освіта: наук.-практ. журнал. 2020; 1: 49-52.
29. Маринчина ІМ, Діжицький ОМ. Ретроспективний аналіз наслідків хірургічного гемостазу масивних акушерських кровотеч. In The 4 th International scientific and practical conference "Eurasian scientific discussions"(May 8-10, 2022) Barca Academy Publishing, Barcelona, Spain. 2022; 403: 97.
30. Медведь ВІ, Савка ТР. Тромбоемболія легеневої артерії в акушерстві (сучасні міжнародні рекомендації та нотатки з практики). Журнал Національної академії медичних наук України. 2018; 24 (3-4): 277-289.

31. Моїсеєнко РО, Жилка НЯ, Гойда НГ, Дудіна ОО, Голубчиков МВ, Ок蒂斯юк ЖС. Стан репродуктивного здоров'я жінок України. Україна. Здоров'я нації 2023; 1(71): 51-59.
32. Моїсеєнко РО, Жилка НЯ, Гойда НГ, Дудіна ОО, Голубчиков МВ, Ок蒂斯юк ЖС. Стан репродуктивного здоров'я жінок України. Україна. Здоров'я нації 2023; 1(71): 51-59.
33. Москалюк ВД, Юзько ОМ, Дубик ЛВ, Чернецька НВ. Особливості перебігу вагітності у жінок, хворих на COVID-19. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2023; 13 (2(48)): 114-122
34. Наказ МОЗ України від 09.08.2022 №1437 «Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Нормальна вагітність».
35. Наказ МОЗ України від 15.06.2007 № 329 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги з профілактики тромботичних ускладнень в хірургії, ортопедії і травматології, акушерстві та гінекології»
36. Наказ МОЗ України від 26.01.2022 №170 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Фізіологічні пологи».
37. Наумчик ОМ, Давидова ЮВ, Лиманська АЮ. Контраверсійні питання менеджменту вагітності при імунній тромбоцитопенії. Ukrainian journal of perinatology and pediatrics. 2021; 4 (88); 52-59.
38. Невишна ЮВ. Оцінка перебігу пологів та післяпологового періоду залежно від типів проведення допологової підготовки. Клінічна та експериментальна патологія. 2021; Т.20 2(76): 51-56.
39. Нечай О, Школьник О, Меленчук Л, Хоботна І. Особливості патоморфологічних змін плаценти у жінок, які перехворіли Covid-19 під час вагітності. Перспективи та інновації науки. 2023;5 (23): 45-55.
40. Пацкань П, Корсак ВВ, Корчинська ОО. Оцінка стану репродуктивного здоров'я жіночого населення Закарпатської області в сучасних умовах. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина». 2023; 1(67): 61-67.

41. Перепелюк ТД. Аборти–психологічний стан жінки та вплив на наступну вагітність. Науковий вісник Ужгородського національного університету. Серія: Психологія. 2023 (3): 59-62.
42. Перепелюк ТД. Аборти–психологічний стан жінки та вплив на наступну вагітність. Науковий вісник Ужгородського національного університету. Серія: Психологія. 2023 (3): 59-62.
43. Печеряга СВ, & Небила ОО. Показники системи гемостазу у вагітних при низькій плацентації. Monografia rok konferencyjna: матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Science, research, development №44» 2021: 8-10.
44. Печеряга СВ, Пасічник АВ. Партнерські пологи як шлях до зменшення акушерських ускладнень. Editorial board. 2022: 405.
45. Печеряга СВ, Плантус ІВ. Патогенетичні аспекти варикозної хвороби у вагітних. In The 3 rd International scientific and practical conference—Modern research in world science (June 12-14, 2022) SPC—Sci-conf. com. ual, Lviv, Ukraine. 2022; 1867: 256.
46. Пилипчук ІС. Особливості морфофункціональних змін плаценти при цитомегаловірусній інфекції у вагітної та наслідки для плода. Актуальні питання розвитку сучасної науки та освіти (частина III): матеріали III Міжнародної науково-практичної конференції м. Львів, 16-17 січня 2021 року.—Львів: Львівський науковий форум, 2021; 70 (2021): 9-10.
47. Пиштюк ОВ, Моцюк ЮБ. Деякі аспекти патогенезу венозного тромбоемболізму у вагітних. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина» 2020; 1 (61): 85-88.
48. Посохова С, Широка А, Кучеренко О. Рання затримка росту плода у вагітних з гіпертензивними розладами. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2023; 1 (51): 40-55.
49. Прокопчук Н, Ніколенко М, Корінець Я, Іванів Ю. Оцінка результатів пренатальної діагностики вроджених вад розвитку плоду у жінок в різні терміни гестації. Перспективи та інновації науки. 2023; 10 (28).

50. Пучков ВА, Круть ЮЯ, Пучков ВА, Круть ЮЯ. Затримка росту плода в структурі перинатальних втрат. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2020; 1: 34-37.
51. Пучков ВА, Круть ЮЯ, Пучков ВА, Круть ЮЯ. Затримка росту плода в структурі перинатальних втрат. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2020; 1: 34-37.
52. Савіна ОВ, Саєвська ЯМ, Вікторівна СА. Актуальність діагностики антифосфоліпідного синдрому у вагітних з тромбозом в анамнезі. In The 9 th International scientific and practical conference “Science and innovation of modern world”(May 18-20, 2023) Cognum Publishing House, London, United Kingdom. 2023; 727: 93.
53. Савчук ТВ. Патоморфологічні зміни плаценти при антенатальній асфіксії плода, асоційовані з коронавірусною хворобою (COVID-19) у вагітних. Репродуктивне здоров'я жінки 2023; (3): 44-51.
54. Сверіпська ВА. Оцінка сучасного стану репродуктивного здоров'я населення рівненської області. Світ наукових досліджень: матеріали Міжнародної мультидисциплінарної наукової інтернет-конференції (м. Тернопіль, Україна, м. Ополе, Польща, 24-25 жовтня 2023 р.). 2023; 23: 260.
55. Сіліна Н. Особливості психоемоційного стану жінок з репродуктивними втратами. Психосоціальні ресурси особистісного та соціального розвитку в епоху глобалізації: матеріали Міжнародної науково-практичної конференції (м. Тернопіль, Західноукраїнський національний університет, 4-5 листопада 2022 р.) в 2 т. Тернопіль: ЗУНУ. 2022; 1: 85-87.
56. Сіліна НК, Титова ТА, Сіліна ТМ. Сучасний погляд на психо-соціальні аспекти збереження репродуктивного здоров'я жінок з втратами вагітності. Proceedings of III International Scientific and Practical Conference. 2023: 1-4.
57. Слепов ОК, Передерій ОВ, Скрипченко НЯ, Коцовський ВВ, Гладішко ОП, Гребініченко ГО. Перший прижиттєвий випадок діагностики і лікування гігантської тератоми крижово-куприкової ділянки, яка переважала масу тіла новонародженого в 1, 5 раза. Paediatric Surgery. 2023; 3(80): 92-99.

58. Стан здоров'я жіночого населення в Україні за 2014 – 2018 рр. Міністерство охорони здоров'я України, Державний заклад Центр медичної статистики МОЗ України. 2021.
59. Суслікова ЛВ, Малишева ІВ, Камінський ВВ, Чайка КВ, Камінський АВ, Сербенюк АВ. Зміни прокоагулянтної ланки під час вагітності в жінок із наркозалежністю. Репродуктивна ендокринологія. 2020; 2(52): 49-52.
60. Сюсюка ВГ, Сергієнко МЮ, Гайдай НВ, Павлюченко МІ, Колокот НГ. Природні та преформовані фізичні чинники в комплексному підході до реабілітації та профілактики ускладнень у вагітних з варикозною хворобою. In The 12th International scientific and practical conference “Current challenges, trends and transformations”. 2022; 369-372.
61. Тіщенко ОМ, Зубрій ОВ. Герпетичні наслідки при вагітності. In The 7 th International scientific and practical conference “Science and technology: problems, prospects and innovations”(April 13-15, 2023) CPN Publishing Group, Osaka, Japan. 2023: 498.
62. Ус І, Жук С, Демянюк С. Оцінювання системи гемостазу у вагітних із плацентарною дисфункцією методом ротаційної тромбоеластометрії. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022; 3(58): 6–11.
63. Феськов ОМ, Феськова ІА, Жилкова ЄС, Руденко ВА, Блажко ОВ. Зміна каріотипу ембріона як причина завмирання вагітності у першому триместрі. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Біологія». 2021; 37: 43–50.
64. Франчук УЯ, Хміль СВ, Маланчук ЛМ. Особливості змін ліпідного профілю та системи гемостазу в жінок із помірною преєклампсією на тлі метаболічного синдрому. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2022; (1): 167-172.
65. Хвалибога ДВ. Тромбози системи нижньої порожнистої вени в плановій та ургентній хірургії–попередження розвитку тромбоемболії легеневої артерії (Doctoral dissertation, Тернопіль). 2022.

66. Чермак В. Деякі особливості системи гемостазу у вагітних групи ризику розвитку прееклампсії. *Репродуктивне здоров'я жінки* 2021; 6(51): 61–65.
67. Шерстюк СО, Зац ОС, Наумова ОВ, Шерстюк ЛЛ, Панов СІ. Аналіз патологічних станів вагітних жінок з антеінтранатальною загибеллю плодів у м. Харкові у 2016-2019 роках. *Morphologia*. 2021; 15(3): 180-186.
68. Щурко ДМ. Особливості клінічного перебігу вагітності і пологів як чинники ризику антенатальної загибелі плода у вагітних із вадами розвитку плода. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2022; 2: 48-52.
69. Яремчук ОЗ, Посохова КА, Кліщ ІМ, Корда ММ. Антифосфоліпідний синдром. Монографія. ТНМУ. Укрмедкнига. 2022; 240
70. Яремчук ОЗ. Вплив модуляторів синтезу оксиду азоту на показники гемостазу при експериментальному антифосфоліпідному синдромі. *Medical and Clinical Chemistry*. 2020; (1): 99-106.
71. Adeyinka DA, Olakunde BO, Muhajarine N. Evidence of health inequity in child survival: spatial and Bayesian network analyses of stillbirth rates in 194 countries. *Scientific reports*. 2019; 9(1): 1-11.
72. Adeyinka DA, Olakunde BO, Muhajarine N. Evidence of health inequity in child survival: spatial and Bayesian network analyses of stillbirth rates in 194 countries. *Scientific reports*. 2019; 9(1): 1-11.
73. Aggarwal S. The long road to health: Healthcare utilization impacts of a road pavement policy in rural India. *Journal of Development Economics*. 2021; 151: 102667.
74. Alecsandru D, Klimczak AM, Velasco JAG, Pirtea P, Franasiak JM. Immunologic causes and thrombophilia in recurrent pregnancy loss. *Fertility and sterility*. 2021; 115(3): 561-566.
75. Ali S, Majid S, Ali MN, Taing S. Evaluation of T cell cytokines and their role in recurrent miscarriage. *International immunopharmacology*. 2020; 82: 106347.
76. Alvandfar D, Alizadeh M, Khanbabayi Gol M. Prevalence of pregnancy varicose and its effective factors in women referred to gynecology hospitals in Tabriz. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility*. 2019; 22(9): 1-7.

77. Asmis L, Hellstern P. Thrombophilia Testing-a Systematic Review. *Clinical Laboratory*. 2023; 69(4): 670
78. Avagliano L, Marconi AM, Candiani M, Barbera A, Bulfamante G. Thrombosis of the umbilical vessels revisited. An observational study of 317 consecutive autopsies at a single institution. *Human pathology*. 2010; 41(7): 971-979.
79. Baghel S, Inamdar SA. TORCH Infection and Its Influence on High-risk Pregnancy. *Journal of South Asian Federation of Obstetrics and Gynaecology*. 2020; 12(6): 376-382.
80. Bahraini M, Fazeli A, Dorgalaleh A. Laboratory diagnosis of activated protein c resistance and factor V Leiden. In *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 333 Seventh Avenue, 18th Floor, New York, NY 10001, USA: Thieme Medical Publishers, Inc. 2023.
81. Bailey HD, Adane AA, White SW, Farrant BM, Shepherd CCJ. Severe maternal morbidity following stillbirth in Western Australia 2000-2015: a population-based study. *Arch Gynecol Obstet*. 2023;308(4): 1175-1187.
82. Bakhtawar S, Sheikh S, Qureshi R, Hoodbhoy Z, Payne B, Azam I, Magee L. Risk factors for postpartum sepsis: a nested case-control study. *BMC pregnancy and childbirth*. 2020; 20: 1-7.
83. Ban L, Sultan AA, West J, Tata LJ, Riley RD, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. External validation of a model to predict women most at risk of postpartum venous thromboembolism: maternity clot risk. *Thrombosis Research*. 2021; 208: 202-210.
84. Bannow BTS, Skeith L. Diagnosis and management of postpartum ovarian vein thrombosis. *Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book*. 2017 (1): 168-171.
85. Barinov SV, Tirskaia YI, Kadsyna TV, Lazareva OV, Medyannikova IV, Tshulovski YI. Pregnancy and delivery in women with a high risk of infection in pregnancy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2022; 35(11): 2122-2127.

86. Bates S, Middeldorp S, Rodger M, James A, Greer I, Singh K, Toema A. Thromboembolic Disorders during Pregnancy: Cardiologist Perspective. *Indian Journal of Cardiovascular Disease in Women WINCARS*. 2018; 3(02/03): 079-085.
87. Benirschke, Kurt, James A. Robb. Infectious causes of fetal death. *Clinical obstetrics and gynecology* 1987; 30 (2): 284-294.
88. Bhale CP, Vare A, Gupta A. Fetal autopsy—categories and causes of death at a tertiary care center. *the american journal of forensic medicine and pathology*. 2021; 42(1): 12-15.
89. Bin Islam D, Purbey A, Roy Choudhury D, Lahariya C, Agnihotri SB. Seasonal and district level geo-spatial variations in stillbirth rates in India: an analysis of secondary data. *Indian Journal of Pediatrics*. 2023; 90(1): 47-53.
90. Bitsadze V, Khizroeva J, Alexander M, Elalamy I. Venous thrombosis risk factors in pregnant women. *Journal of perinatal medicine*. 2022; 50(5): 505-518.
91. Blauvelt CA, Nguyen KC, Cassidy AG, Gaw SL. Perinatal outcomes among patients with sepsis during pregnancy. *JAMA Network Open*. 2021; 4(9): e2124109-e2124109.
92. Blondon M, Skeith L. Preventing postpartum venous thromboembolism in 2022: A narrative review. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022; 9: 886416.
93. Boudry T, Lallemand M, Ramanah R, Mottet N. Influence of in utero fetal death on perineal tears in vaginal deliveries. *Scientific Reports*. 2023; 13(1): 1-6.
94. Bukhari S, Fatima S, Barakat AF, Fogerty AE, Weinberg I, Elgendy IY.. Venous thromboembolism during pregnancy and postpartum period. *European Journal of Internal Medicine*. 2022; 97: 8-17.
95. Cao G, Liu J, Liu M. Global, regional, and national incidence and mortality of neonatal preterm birth, 1990-2019. *JAMA pediatrics*. 2022; 176(8):787-796.
96. Chaara H, Melhouf MA. Vulvar varicose veins and pregnancy: childbirth management. *Hadiza Moutari Soule et al. PAMJ-CM*. 2020; 3(157): 04.
97. Chakhtoura NA, Reddy UM. Management of stillbirth delivery. In *Seminars in perinatology*. 2015; 39(6): 501-504.

98. Conti E, Zezza L, Ralli E, Comito C, Sada L, Passerini J, Caserta D, Rubattu S, Autore C, Moscarini M, Volpe M. Pulmonary embolism in pregnancy. *J Thromb Thrombolysis*. 2014; 37(3): 251-70.
99. Corabian P, Scott NA, Lane C, Guyon G. Guidelines for investigating stillbirths: an update of a systematic review. *J. Obstet. Gynaecol*. 2007; 29: 560-567.
100. Czwalińska A, Bergmann F. Prevention of pregnancy complications in antiphospholipid syndrome. *Hämostaseologie* 2020; 40(02): 174-183.
101. Davis S, Pandor A, Sampson F, Hamilton J, Nelson-Piercy C, Hunt BJ, Goodacre S. Estimating the value of future research into thromboprophylaxis for women during pregnancy and after delivery: a value of information analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2024; 22: 1-22.
102. Dhaded SM, Kavi A, Derman RJ. Gender variations in neonatal and early infant mortality in India and Pakistan: a secondary analysis from the Global Network Maternal Newborn Health Registry. *Reproductive Health*. 2020; 17(3): 1-11.
103. Dhaded SM, Kavi A, Derman RJ. Gender variations in neonatal and early infant mortality in India and Pakistan: a secondary analysis from the Global Network Maternal Newborn Health Registry. *Reproductive Health*. 2020; 17(3): 1-11.
104. Donley G, Lens JW. Second-Trimester Abortion Dangers. *BCL Rev*. 2021; 62: 2145.
105. Escobar MF, Echavarría MP, Zambrano MA, Ramos I, Kusanovic JP. Maternal sepsis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*. 2020; 2(3): 100149.
106. Fakhouri F, Scully M, Provôt F, Blasco M, Coppo P, Noris M, Tsatsaris V. Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: report from an international working group. *Blood. The Journal of the American Society of Hematology*. 2020; 136(19): 2103-2117.
107. Favaloro EJ, Franchini M, Lippi G. Aging hemostasis: changes to laboratory markers of hemostasis as we age—a narrative review. In *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2014; 40(06): 621-633.

108. Galyfos G, Chamzin A, Charalampopoulos G, Liasis N, Sigala F, Filis K. Direct oral anticoagulants for deep vein thrombosis among patients with hereditary thrombophilia—A cohort study. *Phlebology*. 2023; 38(9): 599-604.
109. Gassmann N, Viviano M, Righini M, Fontana P, de Tejada BM, Blondon M. Estimating the risk thresholds used by guidelines to recommend postpartum thromboprophylaxis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2021; 19(2): 452-459.
110. Genest DR. Estimating the time of death in stillborn fetuses: II. Histologic evaluation of the placenta; a study of 71 stillborns. *Obstetrics and Gynecology*. 1992; 80(4): 585-592.
111. Gitz L, Morel O, Thiebaugeorges O, Sibiude J, Desfeux P, Barranger E. Interruptions médicales de grossesse et morts fœtales in utero après 14 semaines d'aménorrhée : quel protocole de déclenchement en 2010 ? *Revue de la littérature [Termination of pregnancy and intra-uterine fetal death after 14 weeks of pregnancy: Which protocol for induction of labour in 2010?]*. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2011;40(1):1-9.
112. Gonçalves CCRA, Feitosa BM, Cavalcante BV, Lima ALGDSB de Souza CM, Joventino LB, Cavalcante MB. Obesity and recurrent miscarriage: The interconnections between adipose tissue and the immune system. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2023; 90(3): e13757.
113. Gong-xun YANG, Ran GAO, Zheng YANG. Thromboelastography-guided Therapy Improves Patient Blood Management during Surgical Operation: A Systematic Review and Analysis. *Journal of clinical transfusion and laboratory medicine*. 2021; 23(3): 319.
114. Grandone E, Piazza G. Thrombophilia, inflammation, and recurrent pregnancy loss: a case-based review. In *Seminars in Reproductive Medicine*. Thieme Medical Publishers, Inc. 2021; 39(01/02): 062-068.
115. Grimnes G, Isaksen T, Tichelaar YV, Brækkan SK, Hansen JB. Acute infection as a trigger for incident venous thromboembolism: results from a population-based

- case-crossover study. *Research and practice in thrombosis and haemostasis*. 2018; 2(1): 85-92.
116. Gromova A, Liakhovska T, Siatina E, Mitiunina N. Морфофункціональні особливості плаценти при антенатальній загибелі плода. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2019; 9(3 (33)): 101-105.
117. Gunnes N, Gjessing HK, Bakken IJ, Ghaderi S, Gran JM, Hungnes O, Håberg SE. Seasonal and pandemic influenza during pregnancy and risk of fetal death: a Norwegian registry-based cohort study. *European journal of epidemiology*, 2020; 35: 371-379.
118. Haering D, Meador H, Lynch E, Lauria M, Garchar E, Braude D. Management of Postpartum Hemorrhage in Critical Care Transport. *Air Medical Journal*. 2023; 42 (6): 488-495.
119. Harper LM, Leach JM, Robbins L, Blanchard C, Metz TD, Mazzoni S, Szychowski J. All-cause mortality in reproductive-aged females by state: an analysis of the effects of abortion legislation. *Obstetrics & Gynecology*. 2023; 141(2): 236-242.
120. Hartert H. Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren. *Klinische Wochenschrift*. 1948; 26(37-38): 577-583.
121. Hartmann J, Murphy M, Dias JD. Viscoelastic hemostatic assays: Moving from the laboratory to the site of care—A review of established and emerging technologies. *Diagnostics*. 2020; 10(2): 118.
122. Heydarifard Z, Zadheidar S, Yavarian J, Shatizadeh Malekshahi S, Kalantari S, Mokhtari-Azad T, Shafiei-Jandaghi NZ. Potential role of viral infections in miscarriage and insights into the underlying molecular mechanisms. *Congenital Anomalies*. 2022; 62(2): 54-67.
123. Hossein MS, Son YB, Jeong YI, Kang M, Lee S, Tinson A, Hwang WS. Case report: Spontaneous abortion of monoamniotic twins at the third trimester of pregnancy in *Camelus dromedarius*. *Frontiers in Veterinary Science*. 2023; 4(10): 1273791.
124. Hug L, You D, Blencowe H, Mishra A, Wang Z, Fix MJ, Alkema L. Global, regional, and national estimates and trends in stillbirths from 2000 to 2019: a systematic assessment. *The Lancet*. 2021; 398(10302): 772-785.

125. Hug L, You D, Blencowe H, Mishra A, Wang Z, Fix MJ, Alkema L. Global, regional, and national estimates and trends in stillbirths from 2000 to 2019: a systematic assessment. *The Lancet*. 2021; 398(10302): 772-785.
126. Hughes BL, Clifton RG, Rouse DJ, Saade GR, Dinsmoor MJ, Reddy UM, Macones GA. A trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus infection. *New England Journal of Medicine*. 2021; 385(5): 436-444.
127. Humphries B, León-García M, Bates SM, Guyatt G, Eckman MH, D'Souza R, Xie F. Decision Analysis in SHared decision making for Thromboprophylaxis during Pregnancy (DASH-TOP): a sequential explanatory mixed-methods pilot study. *BMJ Evidence-Based Medicine*. 2023; 28(5): 309-319.
128. Jackson H, Grzeskowiak LE, Enticott J, Callander E. Pharmacoepidemiology and costs of medications dispensed during pregnancy: A retrospective population-based study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2023; 130(11): 1317-1327.
129. Jansen CH, Kastelein AW, Kleinrouweler CE, Van Leeuwen E, De Jong K H, Pajkrt E, Van Noorden CJ. Development of placental abnormalities in location and anatomy. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2020; 99 (8): 983-993.
130. Jaya-Bodestyne SL, Lee LH, Tan LK, Tan KH, Østbye T, Malhotra R, Tan TC. Risk factors for pregnancy-associated venous thromboembolism in Singapore. *Journal of Perinatal Medicine*. 2021; 49(2): 153-158.
131. Jeppgaard M, Rasmussen SC, Anhøj J, Krebs L. Winter, spring, summer or fall: temporal patterns in placenta-mediated pregnancy complications—an exploratory analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2023: 1-8.
132. Joseph KS, Boutin A, Lisonkova S, Muraca GM, Razaz N, John S, Schisterman, E. Maternal mortality in the United States: recent trends, current status, and future considerations. *Obstetrics and gynecology*. 2021; 137(5): 763.
133. Kahramonovna DN, Sattarovna BG, Akmalovna IG. Peculiarities of Pregnancy and Labor Peculiarities in patients with Varicose veins of the pelvis. *International Journal of Bio-Science and Bio-Technology*. 2019; 11(10): 92-97.

134. Kalanithi LE, Illuzzi JL, Nossov VB, Frisbaek YR, Abdel-Razeq S, Copel JA, Norwitz ER. Intrauterine growth restriction and placental location. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2007; 26(11): 1481-1489.
135. Kang X, Carlin A, Cannie MM, Sanchez TC, Jani JC. Fetal postmortem imaging: an overview of current techniques and future perspectives. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020; 223(4): 493-515.
136. Katz D, Hamburger J, Batt D, Zahn J, Beilin Y. Point-of-Care Fibrinogen Testing in Pregnancy. *Anesthesia & Analgesia*. 2019; 129(3): e86-e88.
137. Kerns JL, Ti A, Aksel S, Lederle L, Sokoloff A, Steinauer J. Disseminated intravascular coagulation and hemorrhage after dilation and evacuation abortion for fetal death. *Obstetrics & Gynecology*. 2019; 134(4): 708-713.
138. Killian M, van Mens TE. Risk of thrombosis, pregnancy morbidity or death in antiphospholipid syndrome. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022; 9: 852777.
139. Kinyoki D, Osgood-Zimmerman AE, Bhattacharjee NV, Kassebaum NJ, Hay SI. Anemia prevalence in women of reproductive age in low-and middle-income countries between 2000 and 2018. *Nature medicine*. 2021; 27(10): 1761-1782.
140. Lavin T, Allanson ER, Nedkoff L, Preen DB, Pattinson RC. Applying the international classification of diseases to perinatal mortality data, South Africa. *Bulletin of the World Health Organization*. 2018; 96(12): 806.
141. Lee EE, Jun JK, Lee, EB. Management of women with antiphospholipid antibodies or antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Journal of Korean Medical Science*. 2021; 36(4): 1-11.
142. Lemish N. Гістоморфологічні параметри плаценти при вагітності, ускладненій великими акушерськими синдромами, що клінічно проявлялися преєклампсією. *Perinatology and reproductology: from research to practice*. 2023; 3(3): 14-21.
143. Liew-Spilger AE, Sorg NR, Brenner TJ, Langford JH, Berquist M, Mark NM, Abernathy MP. Viscoelastic hemostatic assays for postpartum hemorrhage. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10(17): 3946.

144. Liu X, Chen Y, Ye C, Xing D, Wu R, Li F, Wang T. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*. 2021; 36(5): 1213-1229.
145. MacDorman MF, Gregory EC. Fetal and perinatal mortality: United States, 2013. *Natl Vital Stat Rep* 2015; 64:1–24
146. Martillotti G, Boehlen F, Robert-Ebadi H, Jastrow N, Righini M, Blondon M. Treatment options for severe pulmonary embolism during pregnancy and the postpartum period: a systematic review. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2017; 15(10): 1942-1950.
147. Marushko RV, Dudina OO, Marushko TL. Репродуктивні втрати в Україні: сучасна ситуація. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 2022; 1(89): 5-10.
148. Matthews RJ, Draper ES, Manktelow BN, Kurinczuk JJ, Fenton AC, Dunkley-Bent J, Smith LK. Understanding ethnic inequalities in stillbirth rates: a UK population-based cohort study. *BMJ open*. 2022; 12(2): e057412.
149. Mattioli AV, Pinti M, Farinetti A, Nasi M. Obesity risk during collective quarantine for the COVID-19 epidemic. *Obesity medicine*. 2020; 20: 100263.
150. Maughan BC, Marin M, Han J, Gibbins KJ, Brixey AG, Caughey AB, Kline JA, Jarman AF. Venous Thromboembolism During Pregnancy and the Postpartum Period: Risk Factors, Diagnostic Testing, and Treatment. *Obstet Gynecol Surv*. 2022;77(7): 433-444.
151. Mayo JA, Lu Y, Stevenson DK, Shaw GM, Eisenberg ML. Parental age and stillbirth: a population-based cohort of nearly 10 million California deliveries from 1991 to 2011. *Annals of epidemiology*. 2019; 31: 32-37.
152. Medved V, Savka T. Laboratory Control of Anticoagulant Prophylaxis in Pregnant Women with Cardiovascular Diseases. *World Science*. 2021; 1 (62): 1-6.
153. Megli CJ, Coyne CB. Infections at the maternal–fetal interface: an overview of pathogenesis and defence. *Nature Reviews Microbiology*. 2022; 20(2): 67-82.

154. Merrill J, Sultan P, Sharawi N. Advances in anesthetic and obstetric management of patients with placenta accreta spectrum. *Current Opinion in Anesthesiology*. 2021; 34(3): 260-268.
155. Metz TD, Berry RS, Fretts RC, Reddy UM, Turrentine MA, American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstetric care consensus# 10: management of stillbirth:(replaces practice bulletin number 102, March 2009). *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020; 222(3): B2-B20.
156. Mishchuk NE Matuzok OE. Огляд рекомендацій Європейського товариства кардіологів щодо ведення серцево-судинних захворювань під час вагітності. *Ліки України*. 2020; 1 (237): 7-12.
157. Mishra A. Deep venous thrombosis in pregnancy. *Journal of South Asian Federation of Obstetrics and Gynaecology*. 2020; 12(1): 48-50.
158. Moiz B. A review of hemostasis in normal pregnancy and puerperium. *National Journal of Health Sciences*. 2017; 2(3): 123-127.
159. Nasich LL, Hoffman R, Keren-Politansky A, Jabareen A, Kalish Y, Schliamser L, Nadir Y. Effects of anti-Xa activity monitoring on the outcome of high-risk pregnancies treated with a prophylactic dose of low-molecular-weight heparin. *European Journal of Haematology*. 2023; 111(4): 655-661.
160. National Guideline Alliance (UK). Risk factors for venous thromboembolism in pregnancy: Antenatal care: Evidence review N. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2021 (201)
161. Nehrych TI, Bozhenko NL, Negrych NO, Bozhenko M.I. Особливості перебігу мозкових інфарктів у вагітних і породіль. *International neurological journal*. 2023; 19(1): 32-40.
162. Niyibizi J, Zanré N, Mayrand MH, Trottier H. Association between maternal human papillomavirus infection and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *The Journal of infectious diseases*. 2020; 221(12): 1925-1937.
163. Obrochta CA, Chambers C, Bandoli G. Psychological distress in pregnancy and postpartum. *Women and Birth*. 2020; 33(6): 583-591.

164. Olson MC, Lubner MG, Menias CO, Mellnick VM, Mankowski Gettle L, Kim DH, Pickhardt PJ. Venous thrombosis and hypercoagulability in the abdomen and pelvis: causes and imaging findings. *RadioGraphics*. 2020; 40: 875–894.
165. Othman M, Pradhan A. Laboratory Testing of Hemostasis in Pregnancy: A Brief Overview. *Hemostasis and Thrombosis: Methods and Protocols*, 2023; 2663: 111-125.
166. Page JM, Silver RM. Interventions to prevent stillbirth. In *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2017; 22(3): 135-145).
167. Pastor-Moreno G, Ruiz-Pérez I, Henares-Montiel J, Petrova D. Intimate partner violence during pregnancy and risk of fetal and neonatal death: a meta-analysis with socioeconomic context indicators. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2020; 222(2): 123-133.
168. Pavalagantharajah S, Villani LA, D'Souza R. Vasa previa and associated risk factors: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*. 2020; 2(3): 100117.
169. Pearl RL. Weight stigma and the “Quarantine-15”. *Obesity (Silver Spring, Md.)*. 2020; 28(7): 1180.
170. Perelman AD, Limaye M, Blakemore J, Hoskins IA. Thromboelastography versus Standard Coagulation Assays in Patients with Postpartum Hemorrhage. *American Journal of Perinatology*. 2022.
171. Phillips C, Walsh E. Group A streptococcal infection during pregnancy and the postpartum period. *Nursing for women's health*. 2020; 24(1): 13-23.
172. Poudel S, Ghimire PR, Upadhaya N, Rawal L. Factors associated with stillbirth in selected countries of South Asia: A systematic review of observational studies. *PloS one*. 2020; 15(9): e0238938.
173. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertility and sterility*. 2020. 113(3): 533-535.

174. Pruitt SM, Hoyert DL, Anderson KN, Martin J, Waddell L, Duke C, Reefhuis J. Racial and ethnic disparities in fetal deaths—United States, 2015–2017. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020; 69(37): 1277.
175. Puchkov VA, Krut YY. Затримка росту плода в структурі перинатальних втрат. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*,. 2020 (81): 34-37.
176. Purbey A, Nambiar A, Choudhury DR, Vennam T, Balani K, Agnihotri SB. Stillbirth rates and its spatial patterns in India: An exploration of HMIS data. *The Lancet Regional Health-Southeast Asia*. 2023: 9.
177. Raimondi S, Mascherpa M, Ravaldi C, Vannacci A, Marconi AM, Bulfamante GP, Avagliano L. How many roads lead to stillbirth rate reduction? A 30-year analysis of risk factors in a Northern Italy University care center. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2021; 34(6): 952-959.
178. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednicky JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2020; 222(5): 415-426.
179. Rigouzzo A, Louvet N, Favier R, Ore MV, Piana F, Girault L, Constant I. Assessment of coagulation by thromboelastography during ongoing postpartum hemorrhage: a retrospective cohort analysis. *Anesthesia & Analgesia*. 2020; 130(2): 416-425.
180. Riva N, Calleja-Agius J. Ovarian vein thrombosis: a narrative review. *Hämostaseologie*. 2021; 41(04): 257-266.
181. Rountree KM, Yaker Z, Lopez PP. Partial thromboplastin time. *StatPearls Publishing Treasure Island*. 2018
182. Roy B, Arbuckle S, Walker K, Morgan C, Galea C, Badawi N, Novak I. The role of the placenta in perinatal stroke: a systematic review. *Journal of child neurology*. 2020; 35(11): 773-783.
183. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Late intrauterine fetal death and stillbirth. *RCOG Green-top Guideline 2010 (55)*.
184. Saad A, Safarzadeh M, Shepherd M. Anticoagulation regimens in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics*. 2023 50(1): 241-249.

185. Sammaritano LR Antiphospholipid syndrome. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2020; 34(1): 101463.
186. Sanches SMV, Cerqueira MMBDF, Junqueira PL, Gomez MT. Thromboprophylaxis during the pregnancy-puerperal cycle-literature review. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2020; 42(4): 218-227.
187. Scutelnicu A, Gica C, Botezatu R, Gica N, Ciobanu AM, Cimpoaia B, Panaitescu AM. Screening for inherited thrombophilias and prophylaxis of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium. *Romanian Journal of medical Practice*. 2020; 15(4): 400-404.
188. Selby R. “TEG talk”: expanding clinical roles for thromboelastography and rotational thromboelastometry. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020;2020(1):67-75.
189. Shah A, Patel J, Isath A, Virk HUH, Jneid H, Zelop CM, Krittanawong C. Cardiovascular complications in pregnancy. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*. 2023; 25(9): 391-414.
190. Shahid M, Quinlivan JA, Peek M, Castaño-Rodríguez N, Mendz GL. Is there an association between the vaginal microbiome and first trimester miscarriage? A prospective observational study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2022); 48(1): 119-128.
191. Shkolnyk OS, Shlemkevych AM, Malanchuk OM, Sharhorodska YB, Akopyan HR. Effect of SARS-COV-2 on pregnancy and fetus (literature review). *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2021; 21(2): 208-213.
192. Sikes L, Charles K, Antigua A, Patel R, Imboywa S, Cherian P. Anti-factor Xa level monitoring for enoxaparin prophylaxis and treatment in high-risk patient groups. *HCA Healthcare Journal of Medicine*. 2023; 4(2): 105.
193. Sinha K, Pandey S. Risk Factors in Patients with Intrauterine Fetal Death at Tertiary Referral Centre. *Journal of Nepalgunj Medical College*. 2019; 17(2): 14–16.
194. Siromakha SO, Rusnak AO, Davydova YV, Mazur OA, Kuchkova NP, Lazoryshynets VV. Cardiac surgery and obstetric strategy for thromboembolic

complications in pregnant women and parturients. Ukrainian journal of cardiovascular surgery. 2020; 1 (38): 69-74.

195. Sow M, Racape J, Schoenborn C, De Spiegelaere M. Is the socioeconomic status of immigrant mothers in Brussels relevant to predict their risk of adverse pregnancy outcomes?. BMC pregnancy and childbirth. 2018; 18(1): 1-11.
196. Stanciakova L, Dobrotova M, Holly P, Zolkova J, Vadelova L, Skornova I, Stasko J. How can Secondary Thromboprophylaxis in High-Risk Pregnant Patients be Improved? Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2022; (28) 10760296211070004.
197. Stöckl AC. Hämatologisch-rheologische Aberrationen bei zyanotischen Herzfehlern. Doctoral dissertation, Technische Universität München. 2020.
198. Sucker C, Zotz RB. The cell-based coagulation model. In Perioperative hemostasis: coagulation for anesthesiologists. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. 2014: 3-11.
199. Sukhanova M, Mithal LB, Otero S, Azad HA, Miller ES, Jennings LJ, Goldstein JA. Maternal vs fetal origin of placental intervillous thrombi. American journal of clinical pathology. 2022; 157(3): 365-373.
200. Sullivan EA, Javid N, Duncombe G, Li Z, Safi N, Cincotta R, Oyelese Y. Vasa previa diagnosis, clinical practice, and outcomes in Australia. Obstetrics & Gynecology. 2017; 130(3): 591-598.
201. Sultan AA, West J, Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study. Br J Haematol. 2012;156(3): 366-73.
202. Susidko O. Перинатальна патологія у жінок з репродуктивними втратами в анамнезі. Perinatology and reproductology: from research to practice. 2023; 3(2): 36-43.
203. Sutera M, Garofalo A, Pilloni E, Parisi S, Alemanno MG, Menato G, Viora E. Vasa previa: When antenatal diagnosis can change fetal prognosis. Journal of Perinatal Medicine. 2021; 49(7): 915-922.

204. Tahmasbi SF. Discomforts varicose in pregnancy: veins. *International Journal of Childbirth Education*. 2017; 32(1): 30-32.
205. Takemoto ML, Menezes MO, Andreucci CB, Knobel R, Sousa LA, Katz L, Amorim MM. Maternal mortality and COVID-19. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2022; 35(12): 2355-2361.
206. Tao JJ, Adurty S, D'Angelo D, DeSancho MT. Management and outcomes of women with antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2023; 55(4): 751-759.
207. Thilak K. Influence of Thyroid Hormones on Haemostasis. *International Journal of Research and Reports in Hematology*. 2023; 6(2): 244-251.
208. Ticconi C, Pietropolli A, D'Ippolito S, Chiaramonte C, Piccione E, Scambia G, Di Simone N. Time-to-pregnancy in women with unexplained recurrent pregnancy loss: a controlled study. *Reproductive Sciences*. 2020; 27: 1121-1128.
209. Tishkov O, Petrianyk S. Негативні наслідки та ускладнення кесаревого розтину для здоров'я матері та дитини. *Modern engineering and innovative technologies*. 2023; 26-04: 82-89.
210. Tsakiridis I, Giouleka S, Mamopoulos A, Athanasiadis A, Dagklis T. Investigation and management of stillbirth: a descriptive review of major guidelines. *Journal of Perinatal Medicine* 2022; 50(6): 796-813.
211. Tsikouras P, Deftereou T, Anthoulaki X, Bothou A, Chalkidou A, Christoforidou A, Galazios G. Thrombophilia and pregnancy: diagnosis and management. *Embolic diseases-evolving diagnostic and management approaches*. 2020: 81-100.
212. Tukur J, Ande AB, Awodu O, Ekwuazi K, Ogunme S, Gbadegesin A, Arowojolu AO. The Guideline for Thromboprophylaxis and Treatment of Venous Thromboembolism in Obstetrics: Guideline for VTE. *Tropical Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2020; 37(3): 466-481.
213. Urban ML, Bettiol A, Serena C, Comito C, Turrini I, Fruttuoso S, Mecacci F. Intravenous immunoglobulin for the secondary prevention of stillbirth in obstetric antiphospholipid syndrome: A case series and systematic review of literature. *Autoimmunity Reviews*. 2020; 19(9): 102620.

214. Vdovichenko S, Sal'nikov S. Шляхи зниження перинатальної патології при ретрохоріальних гематомах та аномалії розташування плаценти. *Perinatology and reproductology: from research to practice*. 2022; 2(2): 13-18.
215. Wang F, Jia W, Fan M, Shao X, Li Z, Liu Y, Wang YL. Single-cell immune landscape of human recurrent miscarriage. *Genomics, proteomics & bioinformatics*. 2021; 19(2): 208-222.
216. Wang SS, Shum D, Kennedy A. Imaging of postpartum/peripartum complications. *Radiologic Clinics*. 2020; 58(2): 431-443.
217. Wang W, Long K, Deng F, Ye W, Zhang P, Chen X, Yang K. Changes in levels of coagulation parameters in different trimesters among Chinese pregnant women. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 2021; 35(4): e23724.
218. Wang XL, Leung E, Fung GPG, Lam HS. Gestational age-specific neonatal mortality in Hong Kong: a population-based retrospective study. *World Journal of Pediatrics*. 2023; 19(2): 158-169.
219. Warren BB, Moyer GC, Manco-Johnson MJ. Hemostasis in the Pregnant Woman, the Placenta, the Fetus, and the Newborn Infant. In *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2023; 49(04): 319-329.
220. Wei J, Li Q, Zhai H. Umbilical artery thrombosis diagnosed at different gestational ages and fetal outcomes: a case series. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2021; 21(1): 1-5.
221. Wesselink AK., Wise LA, Hatch EE, Mikkelsen EM, Savitz DA, Kirwa K, Rothman KJ. A prospective cohort study of seasonal variation in spontaneous abortion. *Epidemiology*. 2022; 33(3): 441-448.
222. Wingeyer SP, Aranda F, Udry S, Latino J, de Larrañaga G. Inherited thrombophilia and pregnancy loss. Study of an Argentinian cohort. *Medicina Clínica (English Edition)*. 2019; 152(7): 249-254.
223. Winterstein AG, Thai TN, Nduaguba S, Smolinski NE, Wang X, Sahin L, Rasmussen SA. Risk of fetal or neonatal death or neonatal intensive care unit admission associated with gadolinium magnetic resonance imaging exposure during pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2023; 228(4): 465-e1.

224. Wu X, Wei C, Chen R, Yang L, Huang W, Huang L, Gou Z. Fetal umbilical artery thrombosis: prenatal diagnosis, treatment and follow-up. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2022; 17(1): 1-9.
225. Yaremchuk OZ. Вплив модуляторів синтезу оксиду азоту на показники гемостазу при експериментальному антифосфоліпідному синдромі. *Medical and Clinical Chemistry*. 2020; 22(1): 99-106.
226. Zhang L, Chen Y, Liu W, Wang X, Zhang S, Zhang W, Jiao, G. Predictive value of D-dimer and analysis of risk factors in pregnant women with suspected pulmonary embolism after cesarean section. *BMC Pulmonary Medicine*. 2021; 21(391): 1-9.
227. Zhu Y, Beejadhursing R, Liu Y. 10 cases of umbilical cord thrombosis in the third trimester. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2021; 30:, 59-64.

ДОДАТКИ**Додаток А****СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ*****Наукові праці, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації***

1. Гичка, НМ, Бенюк ВО, Котенок АС. Ретроспективний аналіз випадків антенатальної загибелі плода в умовах типового міського пологового будинку м. Києва. Здоров'я жінки 2019. 6 (142): 34-36. doi: <https://doi.org/10.15574/HW.2019.142.34> (Дисертантом проведено відбір архівного матеріалу, проаналізовано результати ретроспективного дослідження факторів ризику виникнення антенатальної загибелі плода, оформлено статтю до друку).
2. Гичка, НМ, Котенок АС Гіпергомоцистеїнемія як основний предиктор виникнення антенатальної загибелі плода. Здоров'я жінки 2019; 7 (143): 22-24. doi: <https://doi.org/10.15574/HW.2019.143.22> (Дисертантом проведено клінічне обстеження, аналіз та статистичне обчислення результатів дослідження, написання статті).
3. Котенок АС, Бенюк ВО, Гичка НМ. Патогенетична значимість виявлення порушень в системі гемостазу для діагностики та профілактики тромботичних ускладнень у жінок з антенатальною загибеллю плода. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2019; 3 (111):21-28. doi: [https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(111\).2019.21-28](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(111).2019.21-28) (Автором проведено клініко-лабораторне обстеження пацієнток, написання та оформлення наукової роботи до друку).
4. Чеботарьова АС, Бенюк ВО, Гичка НМ, Друпп ЮГ. Оцінка психоемоційного стану вагітних з антенатальною загибеллю плода в анамнезі. Збірник наукових праць Асоціації акушерів гінекологів України. 2020; 1 (45): 75 – 79. doi: [https://doi.org/10.35278/2664-0767.1\(45\).2020.212261](https://doi.org/10.35278/2664-0767.1(45).2020.212261) (Автором проведено відбір пацієнток до клінічних груп, проведення тестування пацієнток обстежуваних груп, обробка статистичних даних).

5. Beniuk VO, Ginzburg VH, Chebotarova AS, Hychka NM. Pathogenetic background of occurrence of venous thromboembolic complications in women with antenatal fetal death. POLSKI MERKURIUSZ LEKARSKI. 2021; 49 (293): 341-345. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34800020/> (Дисертантом проведено частину обстежень, аналіз та статистичну обробку отриманих даних).
6. Бенюк ВО, Чеботарьова АС, Гичка НМ. Ковалюк ТВ, Бенюк СВ, Усевич ІА, Курочка ВВ, Половинка ВО. Особливості порушень і методи корекції системи гемостазу у жінок з антенатальною загибеллю плода / Репродуктивне здоров'я жінки. 2023; 4 (67):50-58. doi: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2023.285765> (Автором частково проведено клініко-лабораторне обстеження, проаналізовано ефективність використання комплексу лікувально-профілактичних заходів, оформлення статті до друку).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Hinzburh VH, Hychka NM, Chebotarova AS, Beniuk SV, Komar VM. Thromboelastography is an early method of control of hemostatic disorders during pregnancy with antenatal fetal death. Збірник тез міжнар. наук.-практ. конф. «Нові тенденції та невирішені питання профілактичної та клінічної медицини», 2020. Вер. 25-26. Люблін, Польща, с. 64-67. doi <https://doi.org/10.30525/978-9934-588-81-5-1.17>
2. Чеботарьова АС. Гичка НМ. Антенатальна загибель плода в анамнезі – шляхи планування та особливості перебігу наступної вагітності. Збірник тез VI міжнар. наук.-практ. конф. «About the problems of science and practice, tasks and ways to solve them.» 2020; Жов. 26-30. Мілан, Італія. с. 244-248. doi <https://doi.org/10.46299/ISG.2020.II.VI>
3. Чеботарьова АС, Бенюк ВО, Гичка НМ. Особливості психоемоційного стану вагітних з антенатальною загибеллю плода в анамнезі. Збірник матер. II конгрес з міжнар. уч. «Психосоматична медицина XXI століття: реалії та перспективи.» 2020. жовт. 30. Київ, Україна. с. 1 – 4. <https://ww.e-medjournal.com/index.php/psp/article/view/251>

4. Чеботарьова АС, Грабовий ОМ, Бенюк ВО, Морфологія плаценти після перенесеного COVID-19. матер. Всеукр. міждисципл. наук.-практ. конф. з міжнар. уч. «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя від заснування УМСА)» 2021; жовт. 8. Полтава, Україна. с. 30-31.
5. Чеботарьова АС, Бенюк ВО, Гичка НМ. Медико-соціальна характеристика завмерлої вагітності та антенатальної загибелі плода. Матер. наук.-практ. конф. з міжнар. уч. «Безпека пацієнтів в Україні: на шляху до національного плану дій до Всесвітнього дня безпеки пацієнтів 2021 року». 2021. Вер.17, Київ, Україна. с. 20-22.
6. Чеботарьова АС, Бенюк ВО, Гичка НМ. Етико-деонтологічні аспекти ведення пологів у жінок з антенатальною загибеллю плода. Матер. наук.-практ. конф. з міжнар. уч. «Безпека пацієнтів в Україні: ліки без шкоди». 2022; вер.16, Київ, Україна, с. 107-109.
7. Чеботарьова АС. Визначення психоемоційного стану у пацієнток з антенатальною загибеллю плода в анамнезі. Науково-практичне видання Український науково-медичний молодіжний журнал 2023. 3 (140): 95-96. ISSN 2786-6661eISSN 2786-667X

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

1. Котенок АС, Вигівська ЛМ, Майданник ІВ, Олешко ВФ. Психоемоційна характеристика вагітних в результаті використання допоміжних репродуктивних технологій. 2019; 2 (110):42-51. doi: [https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(110\).2019.42-51](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(110).2019.42-51) (Дисертантом проведено аналіз наукової літератури та статистичну обробку статистичних даних).
Beniuk VO, Hychka NM, Zabudskyi OV, Fursa-Sovhyra TM, Kovaliuk TV, Oleshko VF, Chebotarova AS. Features of the pregnancy and delivery course, fetal and newborn status in women with COVID-19. Репродуктивна ендокринологія. 2021; 5 (61):20-25. doi <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2021.61.20-25> (Дисертантом проаналізовано літературні джерела, проведено статистичну обробку даних).

Додаток Б

Відомості про апробацію результатів дисертації

Результати дисертаційної роботи обговорено на міжнародній науково-практичній конференції «Нові тенденції та невирішені питання профілактичної та клінічної медицини» (Люблін, 2020); VI міжнародній науково-практичній конференції «About the problems of science and practice, tasks and ways to solve them.» (Мілан, 2020); II конгресу з міжнародною участю «Психосоматична медицина XXI століття: реалії та перспективи.» (Київ, 2020); всеукраїнській міждисциплінарній науково-практичній конференції з міжнародною участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя від заснування УМСА)» (Полтава, 2021); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Безпека пацієнтів в Україні: на шляху до національного плану дій до Всесвітнього дня безпеки пацієнтів 2021 року». (Київ, 2021); 30 міжнародній медичній виставці «Public Health 2021» Сучасні досягнення науки в медичній практиці, секція акушерства і гінекології, (Київ, 2021); міжнародній науково-практичній конференції «Вітчизняна та світова медицина в умовах сучасності» (Дніпро, 2021); науково-практична конференція з міжнародною участю «Безпека пацієнтів в Україні: ліки без шкоди», (Київ, 2022); Науково-практичній конференції з міжнародною участю до 100-річчя кафедри гігієни, безпеки праці та професійного здоров'я НМУ імені О.О. Богомольця та всесвітнього дня безпеки пацієнтів 2023 року «Актуальні проблеми безпеки і гігієни лікарень, персоналу і пацієнтів», (Київ, 2023).

Додаток В

Шкала кількісної оцінки ризику венозного тромбоемболізму під час вагітності і в післяпологовому періоді (Schoenbeck D. et al., 2011)

Фактор ризику	Бали
Вік >35 років	0,5
Вага >120 кг	0,5
Епізод ВТЕ у родичів першої і другої лінії	0,5
Попередній спровокований епізод ВТЕ неакушерського генезу	1,0
Попередній неспровокований епізод ВТЕ неакушерського генезу	2,0
Епізод ВТЕ на фоні прийому комбінованих оральних контрацептивів	2,0
Епізод ВТЕ, що пов'язаний з акушерством	2,0
Дефіцит антитромбіну	3,0
Дефіцит протеїну С	1,5
Дефіцит протеїну S	1,0
Мутація фактора V Лейден	1,0
Мутація протромбіну (G20210A)	1,0
Наявність антифосфоліпідний антитіл	1,0
Загальна сума балів	

Додаток Г

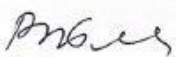



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:**
Спосіб ранньої діагностики та визначення предикторів розвитку порушень в системі гемостазу при антенатальній загибелі плода.
- 2. Ким запропоновано, адреса виконавця:**
01601, м. Київ, б-р Т.Г. Шевченка, 13, Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, кафедра акушерства і гінекології №3.
Укладачі: В.О. Бенюк, А. С. Чеботарьова
- 3. Джерела інформації:**
Pathogenetic background of occurrence of venous thromboembolic complications in women with antenatal fetal death / V.O. Beniuk, V.H. Ginzbur, A.S. Chebotarova, N.M. Hychka, T.V. Kovalyuk, S. V. Beniuk, V. F. Oleshko // POLSKI MERKURIUSZ LEKARSKI Tom XLIX, 2021, 49(293): 341-345
- 4. Де і коли було впроваджено:** жіноча консультація, відділення патології вагітності та екстрагенітальної патології, Акушерське відділення № 1 з операційним блоком, акушерське відділення № 2 з операційним блоком та післяпологовим блоком спільного перебування матері і новонародженого КНП «КМПБ № 3» 2022-2024 рр.
- 5. Строки впровадження:** з 01. 01.2022 р. по теперішній час
- 6. Загальна кількість спостережень:** 54
- 7. Результати використання методу:** з 01. 01.2022 р. по теперішній час
позитивні (кількість спостережень) - 51; негативні (кількість спостережень) - 1;
невизначені (кількість спостережень) – 2
- 8. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** медична, соціальна.

« 02 » лютого 2024 року
(дата)

Відповідальні за впровадження:

 Василь БЕНЮК
(підпис)

 Антоніна ЧЕБОТАРЬОВА
(підпис)

Додаток Д

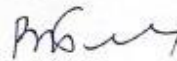
«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор КНП «Перинатальний центр
 м. Києва» Для Довідок Дмитро ГОВСЄЄВ
 « » 2024 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозицій для впровадження:**
 Спосіб ранньої діагностики та визначення предикторів розвитку порушень в системі гемостазу при антенатальній загибелі плода.
- 2. Ким запропоновано, адреса виконавця:**
 01601, м. Київ, 6-р Т.Г. Шевченка, 13, Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, кафедра акушерства і гінекології №3.
 Укладачі: В.О. Бєнюк, А. С. Чеботарьова
- 3. Джерела інформації:**
 Pathogenetic background of occurrence of venous thromboembolic complications in women with antenatal fetal death / V.O. Beniuk, V.H. Ginzbur, A.S. Chebotarova, N.M. Hychka, T.V. Kovalyuk, S. V. Beniuk, V. F. Oleshko // POLSKI MERKURIUSZ LEKARSKI Tom XLIX, 2021, 49(293): 341-345
- 4. Де і коли було впроваджено:** жіноча консультація, відділення патології вагітності та екстрагенітальної патології, пологове відділення з індивідуальними та сімейними половими залами і операційними, відділення сумісного перебування матері та дитини КНП «Перинатальний центр м. Києва» 2022-2024 рр.
- 5. Строки впровадження:** з 01. 01.2022 р. по теперішній час
- 6. Загальна кількість спостережень:** 54
- 7. Результати використання методу:** з 01. 01.2022 р. по теперішній час позитивні (кількість спостережень) - 51; негативні (кількість спостережень) - 1; невизначені (кількість спостережень) – 2
- 8. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** медична, соціальна.

«02» лютого 2024 року
 (дата)

Відповідальні за впровадження:



Василь БЕНЮК
 (підпис)



Антоніна ЧЕБОТАРЬОВА
 (підпис)

Додаток Е


«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор КНП «КМПБ №3»
 Назарій ГИЧКА
 «02» лютого 2024 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

Комплекс лікувально-профілактичних заходів, направлений на корекцію порушень гемостазу при антенатальній загибелі плода.

2. Ким запропоновано, адреса виконавця:

01601, м. Київ, б-р Т.Г. Шевченка, 13, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра акушерства і гінекології №3.
 Укладачі: В.О. Бенюк, А.С. Чеботарьова

3. Джерела інформації:

Особливості порушень і методи корекції системи гемостазу у жінок з антенатальною загибеллю плода / В.О. Бенюк, Н.М. Гичка, Т.В. Ковалюк, С. В. Бенюк, І.А. Усевич, В.В. Курочка, В. О. Половинка // Репродуктивне здоров'я жінки №4 (67)/2023. – с. 50-58.

4. Де і коли було впроваджено: відділення патології вагітності та екстрагенітальної патології, Акушерське відділення № 1 з операційним блоком, акушерське відділення № 2 з операційним блоком та післяпологовим блоком спільного перебування матері і новонародженого КНП «КМПБ № 3» 2023-2024 рр.

5. Строки впровадження: з 01. 06.2023 р. по теперішній час

6. Загальна кількість спостережень: 42

7. Результати використання методу: з 01. 06.2023 р. по теперішній час.

позитивні (кількість спостережень) - 40; негативні (кількість спостережень) - 1; невизначені (кількість спостережень) – 1.

8. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: доведена повна медична, економічна, соціальна ефективність (зниження частоти виникнення ускладнень в пологах та в післяпологовому періоді при антенатальній загибелі плода).

«02» лютого 2024 року
 (дата)

Відповідальні за впровадження:




Василь БЕНЮК
 (підпис)

Антоніна ЧЕБОТАРЬОВА
 (підпис)

Додаток Є

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор КНП «Перинатальний центр
 м. Києва» _____
 для Дмитро ГОВСЄЄВ
 ДОВІДОК
 « 02 » _____ 2024 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

Комплекс лікувально-профілактичних заходів, направлений на корекцію порушень гемостазу при антенатальній загибелі плода.

2. Ким запропоновано, адреса виконавця:

01601, м. Київ, б-р Т.Г. Шевченка, 13, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра акушерства і гінекології №3.

Укладачі: В.О. Бенюк, А. С. Чеботарьова

3. Джерела інформації:

Особливості порушень і методи корекції системи гемостазу у жінок з антенатальною загибеллю плода / В.О. Бенюк, Н.М. Гичка, Т.В. Ковалюк, С. В. Бенюк, І.А. Усевич, В.В. Курочка, В. О. Половинка // Репродуктивне здоров'я жінки №4 (67)/2023. – с. 50-58.

4. Де і коли було впроваджено: відділення патології вагітності та екстрагенітальної патології, пологове відділення з індивідуальними та сімейними половими залами і операційними, відділення сумісного перебування матері та дитини КНП «Перинатальний центр м. Києва» 2022-2024 рр.

5. Строки впровадження: з 01. 06.2023 р. по теперішній час

6. Загальна кількість спостережень: 42



7. Результати використання методу: з 01. 06.2023 р. по теперішній час.

позитивні (кількість спостережень) - 40; негативні (кількість спостережень) - 1;
 невизначені (кількість спостережень) – 1.

8. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: доведена повна медична, економічна, соціальна ефективність (зниження частоти виникнення ускладнень в пологах та в післяпологовому періоді при антенатальній загибелі плода).

« 02 » _____ 2024 року
 (дата)

Відповідальні за впровадження:

 Василь БЕНЮК
 (підпис)
 Антоніна ЧЕБОТАРЬОВА
 (підпис)