

УДК 618.2: 159.942: 618.36:612.4:546.46:314.72

ЖАБЧЕНКО І.А.¹, КОРНІЄЦЬ Н.Г.², ТЕРТИЧНА – ТЕЛЮК С.В.²¹Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології
ім. акад. О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України»,
відділення патології вагітності та пологів, м. Київ, Україна²Державний заклад «Луганський державний медичний університет»,
медичний факультет, кафедра акушерства та гінекології, м. Рубіжне, Україна

СТАН ГОРМОНАЛЬНОГО ТА МІКРОНУТРІЄНТНОГО ОБМІНУ У ВАГІТНИХ – ПЕРЕМІЩЕНИХ ОСІБ ТА МЕТОДИ КОРЕКЦІЇ

Особливістю українського сьогодення є наявність абсолютно нового прошарку населення – внутрішньо переміщених осіб з Донбасу та Криму, загальна кількість яких у квітні 2019 року становила 1 369 787 осіб. Для переважної більшості внутрішньо переміщених осіб притаманний посттравматичний синдром з усіма його патологічними проявами, які негативно впливають на перебіг гестації, збільшуючи кількість ускладнень. За даними сучасних авторів у таких вагітних значно зростає частота прееклампсії, плацентарної дисфункції, невиношування і недоношування вагітності. Складні соціально-економічні умови, екологічні негаразди, перебування в умовах персистуючого стресу внаслідок військового конфлікту на сході України потребують особливого медикаментозного супроводження під час вагітності. **Метою** дослідження є оцінка ефективності удосконаленої програми антенатального спостереження, спрямованої на пролонгування вагітності, зменшення акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних – переміщених осіб. **Матеріали та методи.** Для виконання завдання дослідження усі вагітні – переміщені особи залежно від схеми терапії були розподілені на дві групи. Основну групу становила 31 вагітна, які отримували запропонований для впровадження лікувально-профілактичний комплекс; групу порівняння склали 65 вагітних, що спостерігалися за загальноприйнятими рекомендаціями. Контрольну групу сформували 39 вагітних, які постійно мешкали на підконтрольній Україні території, узяті в довільному порядку в терміні гестації 22 - 32 тижнів. **Результати.** Для вагітних основної групи притаманне підвищення концентрації естрадіолу, відносно зниження прогестерону і плацентарного лактогену, мікронутрієнтний дисбаланс та високі рівні реактивної та особистісної тривожності. На тлі запропонованої удосконаленої програми у вагітних основної групи в плазмі крові на 22,2% зросла концентрація прогестерону, що сприяло нормалізації естроген-прогестеронової рівноваги, на 23,6% - плацентарного лактогену, на 16,25 % - магнію; на 23,5% - феритину; на 20,0% знизилася продукція кортизолу та на 3,03% кальцію. **Висновки.** Сприятливий вплив удосконаленої програми антенатального спостереження в основній групі підтверджується зменшенням питомої ваги маніфестних форм загрозливих передчасних пологів (32,3 проти 89,2%; $p < 0,05$), плацентарної дисфункції (12,9 проти 30,8%; $p < 0,05$) та прееклампсії (6,5 проти 18,5%; $p < 0,05$).

Ключові слова: вагітність, стрес, стрес-асоційовані гормони, плацентарні гормони, магній, вагітні – переміщені особи.

Важливою проблемою сучасного акушерства є охорона здоров'я матері та дитини, профілактика ускладнень вагітності та пологів, розробка та впровадження новітніх технологій в галузі охорони здоров'я жінок і новонароджених дітей. Особливістю українського сьогодення є наявність абсолютно нового прошарку населення – внутрішньо переміщених осіб (ВПО) із Донбасу та Криму, загальна кількість яких, за даними Міністерства соціальної політики України, у квітні 2019 року досягла 1 369 787 осіб [1]. Вплив екстремальних ситуацій, які пов'язані з окупацією, військовими діями на сході України, раптовою зміною місця проживання, втратою роботи, сприяє в прийдешньому житті, навіть через тривалий час після цих подій, розвитку патологічних реакцій, що визна-

чаються як посттравматичний синдром (ПТС) [2]. За даними сучасних дослідників, для ПТС притаманні зміни в емоційній сфері та поведінці, що призводить до руйнування системи індивідуальних особистісних захистів [2, 3]. Найбільш вразливими до змін, що пов'язані з ПТС, є вагітні жінки та діти. Не викликає сумнівів наявність зворотного зв'язку між психоемоційним та фізичним станом вагітної, а також внутрішньоутробним розвитком плода [4, 5]. Саме тому проблема військової агресії набуває особливого значення, оскільки обумовлює народження «дітей війни». Особливості психоемоційного стану таких дітей досконало вивчалися раніше німецькими та американськими психоаналітиками й психіатрами, які виявили негативний вплив хронічного стресу військового часу на

формування особистості майбутньої дитини з притаманною невпевненістю, зниженою самооцінкою та психічними розладами у зрілому віці [6]. Довготривалий стрес призводить до розвитку проблем психічного здоров'я, ступінь прояву яких значна: від психоемоційного стресу до психічних розладів [4, 6]. Чисельні дослідження пов'язують порушення сну, депресію, запаморочення, тахікардію і підвищений артеріальний тиск у вагітної з тривалим хронічним стресом [4, 5, 7, 8]. Адже саме під впливом стресу в ЦНС виникає нова, патологічна по відношенню до гестаційної, домінанта, внаслідок чого відбувається гальмування останньої, що клінічно супроводжується розвитком ацидозу в материнському організмі. Наявність декомпенсованого ацидозу є однією з причин «деадаптації» материнського організму до вагітності [9, 10]. Гальмування гестаційної домінанти на початку вагітності веде до порушення імплантації зародка, його загибелі; в період органогенезу - до порушення формування плаценти та розвитку ембріона та плода, народженню нежиттєздатних, незрілих дітей. Зазвичай клінічною маніфестацією порушень формування гестаційної домінанти та плацентарної дисфункції є прееклампсія (46,3%), яка характеризується високим рівнем мертвороджуваності та перинатальної смертності, затримка розвитку плода, зниження його адаптаційної спроможності в анте- і перинатальному періодах, що сприяє зростанню питомої ваги новонароджених в стані асфіксії різного ступня виразності. В подальшому саме ці діти зазнають труднощів під час адаптації в колективі, відрізняються гіперактивністю, схильністю до різного роду фобій [6, 7, 11, 12, 13]. Отже, вплив довготривалого стресу при вагітності значно збільшує ризик акушерських ускладнень (плацентарної дисфункції (56,65%), невиношування (10,9%) і недоношування (16,6%)) [5, 6, 8, 9].

МЕТА: оцінка ефективності удосконаленої програми антенатального спостереження, спрямованої на пролонгування вагітності, зменшення акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних – переміщених осіб шляхом удосконалення діагностики та корекції розладів психоемоційного стану, гормонального та мікронутрієнтного статусу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети на першому етапі дослідження проведено динамічне проспективне клініко-параклінічне обстеження 96 вагітних (основна група) – переміщених осіб (ВПО) в терміні гестації 22 - 32 тижні, які знаходилися на лікуванні у

зв'язку з обтяженим перебігом вагітності у відділенні патології вагітності ЦБМЛ м. Рубіжного та перинатального центру м. Северодонецька Луганської області; контрольну групу склали 39 вагітних жінок-мешканок підконтрольних Україні територій, узяті у довільному порядку проспективного дослідження. На участь у дослідженні отримано поінформовану письмову згоду усіх вагітних досліджуваних груп. Вивчалися особливості соматичного, гінекологічного і репродуктивного анамнезу, доклінічні і діагностичні прояви порушення психоемоційного стану. Усім вагітним проведено комплексне клініко-лабораторне та спеціальне акушерське обстеження у відповідності до стандартів якості Наказу МОЗ України від 15.07.2011 р. № 417 [14]. Поряд з рутинним опитуванням в обстежуваних вагітних у режимі скринінгу шляхом клінічного інтерв'ю за заздалегідь складеними анкетами, які вміщували складові питання тестів Спілбергера у модифікації Ханіна, у 22 – 23 тижні та 31 – 32 тижні гестації оцінювали психоемоційний стан. Вміст кальцію та магнію загального в сироватці крові вагітних визначали за допомогою аналізатора Chem-7 (Erba Mannheim, Germany) з використанням набору реактивів Магній – СпЛ, Кальцій - СпЛ [ТОВ «СпайнЛаб», Україна] колориметричним методом; концентрацію плацентарних гормонів (естрадіол, прогестерон, плацентарний лактоген), гормонів гіпофізу (пролактин), надниркових залоз (кортизол) та феритину визначали методом твердофазового імуноферментного аналізу на апараті Lazurite c ПО DS Matrix 1.23 (Dy nex technologies, USA) за допомогою тест-систем Естрадіол-ІФА, Кортизол-ІФА, Пролактин-ІФА [ООО ХЕМА, Росія], Стероїд ІФА-прогестерон, ІФА – феритин [ООО Компанія Алкор Біо, Росія], DRG hPL [DRG, USA] в клініко-діагностичному центрі Фармбіотест (м. Рубіжне). Кров для аналізів отримували в ранні ранкові години шляхом венепункції ліктьової вени.

На другому етапі дослідження вагітні – переміщені особи в залежності від схеми терапії були розподілені на дві групи. Основну групу становила 31 жінка, яким призначали запропонований удосконалений комплекс лікувально-профілактичних заходів, що включав:

- довготривалу підтримку мікронізованим прогестероном у вагінальній формі разовою дозою 100-200 мг двічі на добу до 34-35 тиж. вагітності з поступовим зниженням дози;
- насичення магнію цитратом у сполученні з пірідоксина гідрохлоридом (по 1 таблетці (618,43 мг+10 мг) тричі на добу 4-5 тижнів та по 1 таблетці (618,43

мг +10 мг) один раз на добу до пологів);

- насичення залізом з II триместру вагітності (187,5 мг заліза фумарату у сполученні з мікроелементами двічі на добу впродовж 1 місяця та по 1 таблетці впродовж усієї вагітності під контролем Нв);

- профілактика порушень фактичного харчування (полівітамінний комплекс з 200 мг докозагексаєнової кислоти по 1 капсулі на день впродовж всієї вагітності; симбіотик по 2 капсули на день (в одній капсулі *Lactobacillus gassed* $2 \cdot 10^9$ КОЕ, *Lactobacillus crispatus* $1 \cdot 10^9$ КОЕ, *Lactobacillus rhamnosus* $1 \cdot 10^9$ КОЕ, *Bifidobacterium breve* $1 \cdot 10^9$ КОЕ) 10 днів впродовж другого та третього триместрів вагітності);

- тривала психологічна підтримка, корекція психоемоційних порушень (індивідуальне консультування та динамічне спостереження психологом; проведення комплексу арт-терапії, фізичної реабілітації та аутотренінгу).

До групи порівняння увійшли 65 вагітних, які отримували загальноприйнятий курс лікування у повній відповідності до клінічних протоколів з акушерської допомоги, затверджених чинними Наказами МОЗ України.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою методів описової та варіаційної статистики з використанням критерію Ст'юдента та методу кутового перетворення Фішера. Співставлення результатів дослідження між собою виконували шляхом множинного кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнта лінійної кореляції Пірсона (r). Обчислення отриманих результатів здійснювали на персональному комп'ютері з використанням програм Statistica for Windows і Microsoft Excel 7.0. Розбіжності визначали як достовірні при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як свідчать проведені дослідження, вік вагітних ВПО коливався в межах від 14 до 41 року і в середньому становив $27,74 \pm 0,57$ років (група контролю $26,3 \pm 0,64$ років). Переважна кількість (51,0%) вагітних основної групи були працевлаштованими. У контрольній групі питома вага працюючих жінок сягала, відповідно, 51,3%. За сімейним станом вагітні досліджуваних груп не мали відмінностей, більшість їх (основна група 77,1%, контрольна - 79,5%) перебували в шлюбі. Таким чином, за віком, сімейним і соціальним станом вагітні досліджуваних груп були однорідними, що в подальшому дозволило судити про розбіжності, пов'язані зі станом внутрішньо переміщеної особи.

Водночас вагітні досліджуваних груп відрізнялись високим рівнем соматичної захворюваності: в основній групі обтяжений соматичний анамнез мали 86,5% пацієток, у контрольній – 71,8% ($p < 0,05$). Особливістю соматичної захворюваності вагітних основної групи було поєднання різних видів соматичної патології, які є однією з причин неповноцінної імплантації й недостатньої інвазії трофобласту на початкових етапах вагітності, що є преморбідним фоном для розвитку плаценто-асоційованих ускладнень вагітності. Поєднання соматичних захворювань відзначали 55,2% вагітних основної групи (контрольна група 35,9%; $p < 0,05$). Для вагітних основної групи притаманне переважання захворювань серцево-судинної системи, шлунково – кишкового тракту та патології щитоподібної залози, в генезі яких одну з провідних ролей відіграє персистуючий стрес. Вагітні основної групи відрізнялися високою захворюваністю на ГРВІ, які ми реєстрували втричі частіше, ніж у групі контролю.

Вагітні обох груп мали досить високу гінекологічну захворюваність: на обтяжений гінекологічний анамнез вказували 74 вагітних (77,1%) основної та 26 (66,7%) контрольної групи. Водночас, серед вагітних основної групи переважали повторно вагітні та жінки, що вже народжували, в той час як у кожній другій вагітній контрольної групи досліджувана вагітність була першою.

Обтяжений перебіг теперішньої вагітності спостерігався у переважній більшості ВПО (77,1%). Серед ускладнень вагітності переважали загроза раннього (39,6%, контрольна група – 12,8%, $p < 0,05$) та пізнього самовільного абортів (51,0%, контрольна група – 33,3%, $p < 0,05$), загроза передчасних пологів (56,3%; контрольна група – 25,6%, $p < 0,05$) і плацентарна дисфункція (34,4%; контрольна група – 10,3%, $p < 0,05$). Найбільш частим ускладненням вагітності у жінок основної групи була залізодефіцитна анемія, яку зареєстровано у 72,9% вагітних. Обтяжений перебіг вагітності у цих вагітних погіршував психоемоційний стан жінок і сприяв зростанню перинатального стресу.

За даними тесту Спілбергера, середній бал реактивної тривоги (РТ) в основній групі в 1,6 разу перевищував аналогічний показник в групі контролю ($29,33 \pm 0,95$ бали) і сягав $46,38 \pm 1,78$ балів. Низький рівень РТ мали 29 (30,2%), помірний – 48 (50,0%) і високий – 19 (19,8%) вагітних основної групи, в контрольній групі переважали вагітні з низьким рівнем РТ (25 – 64,1%; $p < 0,05$), питома вага вагітних з помірним і ви-

соким РТ сягала 30,8% (12 випадків) і 5,1%; (2 випадки) відповідно ($p < 0,05$). Середній бал особистісної тривоги (ОТ) теж достовірно відрізнявся і склав, відповідно, $44,68 \pm 1,82$ і $33,03 \pm 1,12$ бали в обох групах дослідження. Низький рівень ОТ діагностовано було у 31,3% вагітних основної групи (в групі контролю – 66,7%; $p < 0,05$), помірний – у 45,8% (в групі контролю – 23,1%; $p < 0,05$). Частота високого рівню ОТ у вагітних основної групи перевищувала показник в групі контролю в 2,2 рази і складала 22,9% (група контролю – 10,2%; $p < 0,05$). Таким чином, за даними тесту Спілбергера для вагітних основної групи притаманні помірний і високий рівень РТ і ОТ, що свідчить про високий рівень стресового навантаження.

Для гормонального стану ВПО характерним є прогресуюче збільшення продукції естрадіолу (E_2) у межах гестаційної норми, що сприяє зростанню збудження, безсоння [15, 16, 17, 18], поглибленню персистуючого стресу з підвищенням ступеня ОТ. Середній показник концентрації E_2 на 12,28% перевищував аналогічний показник в групі контролю в III триместрі та сягав $17,65 \pm 0,46$ нмоль/л ($15,72 \pm 0,85$ нмоль/л – контрольна група; $p < 0,05$), що є ознакою напруження гормонопродукуючої функції плаценти і розглядається як одна із ознак початкової стадії плацентарної дисфункції. В динаміці вагітності у жінок основної групи відзначалося зниження інтенсивності процесів біосинтезу прогестерону (ПГ). Достовірно зниження концентрації цього гормону у вагітних основної групи в порівнянні з групою контролю у 1,3 рази вже в другому триместрі вагітності до $165,24 \pm 14,71$ нмоль/л та у 1,2 рази в третьому – до $200,91 \pm 5,22$ нмоль/л (група контролю – $219,96 \pm 16,63$ нмоль/л та $250,55 \pm 17,93$ нмоль/л відповідно; $p < 0,05$) свідчить про персистуючий відносний його дефіцит. ПГ відіграє одну з провідних ролей в пролонгуванні вагітності і народженні зрілого новонародженого, адже саме він блокує α -адренергічну стимуляцію матки, зменшує кількість рецепторів до окситоцину, прямо впливає на внутрішньоклітинну концентрацію Ca та синтез простагландину $F_{2\alpha}$ й рецепторів до нього, підсилюючи β -адренергічний токолітичний ефект при вагітності [15, 18]. ПГ контролює рівень естрогенів у міометрії; його метаболіт 5α -прегненалон, зв'язуючись з GABA-рецепторами, впливає на ГАМК-ергічні структури головного мозку, що забезпечує нейропротекторний та анксиолітичний ефекти, визначає психоемоційний статус вагітної [15, 17, 18]. Проте відносний дефіцит прогестерону є одним із діагностичних критеріїв початкових стадій плацентарної дисфункції.

З огляду на суто плацентарне походження плацентарного лактогену (ПЛ), його роль як специфічного маркера плацентарної дисфункції [19], дослідженню динаміки концентрації саме цього гормону приділялася особлива увага, а недостатній рівень ПЛ вважався патологічним станом, при якому страждає головна функція плаценти – постачання плоду необхідних поживних речовин і кисню [19, 20]. Проведеними дослідженнями встановлено, що середня концентрація ПЛ у вагітних основної групи в динаміці вагітності відповідає межах гестаційної норми ($4,92 \pm 0,56$ мг/л – в другому та $5,05 \pm 0,33$ мг/л – в третьому триместрі), проте ці показники є на 27,9% і 28,0% нижчими, ніж в групі контролю (в другому триместрі – $6,82 \pm 1,67$ мг/л; $p < 0,05$; в третьому – $7,01 \pm 0,57$ мг/л; $p < 0,05$). За даними чисельних авторів [19, 20], подібне порушення зустрічається у 3% здорових жінок, а в групі високого ризику щодо плацентарної дисфункції – до 25%. Саме для цих вагітних притаманне подальше виснаження компенсаторно-приспосувальних можливостей плаценти з маніфестацією синдрому затримки росту плода, передчасних пологів.

Гіперпродукція стрес-асоційованих гормонів у сироватці крові ВПО у динаміці вагітності (рівень кортизолу $229,46 \pm 15,93$ нг/мл в II та $233,19 \pm 7,26$ нг/мл у III триместрах; пролактину $326,31 \pm 11,29$ нг/мл та $400,42 \pm 5,35$ нг/мл відповідно) достовірно перевищував аналогічні показники в групі контролю, що є біохімічним підґрунтям персистуючого стресу у жінок цієї групи. Підвищення концентрації кортизолу (К) запускає механізм функціональних змін в системі гіпокамп-гіпоталамус-гіпофіз-наднирникові залози, внаслідок чого зростає артеріальний тиск, підвищується ризик формування інсулінорезистентності плода. За даними С.І. Жук та співав. (2017) [11], існує система «програмування плода» – маніфестація вже у дорослому віці порушень, які мали місце під час внутрішньоутробного стану плода, адже висока концентрація К сприяє зміні кількості стероїдних рецепторів у нейроендокринній системі ненародженої дитини, внаслідок чого зростає біосинтез гормону на дію будь-якого збудника ззовні в майбутньому. Таким чином, формується «хибне коло», яке є причиною стійкого підвищення базального та стрес-індукованого вмісту глюкокортикоїдів в майбутньому у дорослої людини. Вплив глюкокортикоїдів на плід змінює експресію генів, які відповідають за метаболізм глюкози та ліпідів у печінці, що в дорослому віці підвищує можливість метаболічних порушень у вигляді гіперліпідемії, порушення толерантності до глюкози та гі-

перглікемії [4, 11]. Таким чином, наявність постійного довготривалого стресу, підвищеної концентрації ПРЛ і К у вагітних з числа ВПО є безумовною. При цьому роль гіперпролактинемії у патогенезі недостатності жовтого тіла на ранніх термінах гестації та пов'язаною з нею загрозою переривання вагітності не викликає сумніву. Таким чином, гіперпролактинемія також сприяє прогресуванню плацентарної дисфункції, що супроводжується дисбалансом плацентарних гормонів, порушеннями кровообігу в матково-плацентарному та плацентарно-фетальному руслі, патологічними змінами в плаценті [21] з розвитком плаценти-асоційованих гестаційних ускладнень.

Суттєві зміни в кальцій-магнієвому співвідношенні, яке зростає у вагітних основної групи до 1:3,7 (в контрольній – 1:2,8), є однією з ознак перебування вагітних – переміщених осіб в стані довготривалого стресу. Адже саме ці порушення є мікронутрієнтним підґрунтям для пролонгації стану напруження з підвищенням вмісту внутрішньоклітинного кальцію при дефіциті магнію. У сироватці крові вагітних основної групи підтверджено достовірне зростання концентрації сироваткового кальцію (Ca) ($2,98 \pm 0,04$ ммоль/л) порівняно з аналогічним показником у вагітних контрольної групи ($2,72 \pm 0,11$ ммоль/л; $p < 0,05$) на 9,6%. При цьому концентрація сироваткового іонізованого магнію (Mg) у вагітних основної групи є низькою: $0,8 \pm 0,02$ ммоль/л, що на 18,4% достовірно нижче

аналогічного показника в групі контролю ($0,98 \pm 0,02$ ммоль/л; $p < 0,05$), що з урахуванням рекомендацій Дикке Г.Б. (2016) трактувалося як помірна недостатність [22], яка зазвичай супроводжує персистуючий стрес, адже Mg гальмує розвиток процесів збудження в центральній нервовій системі і знижує чутливість організму до зовнішніх негативних впливів. Отже, ми розглядали дефіцит магнію як підґрунтя прогресування особистісної тривожності [22, 23]. Дефіцит Mg в сироватці крові вагітних основної групи на тлі антагонізму з іонами кальцію може бути однією з патогенетичних ланок підвищення скоротливої спроможності гладенької мускулатури матки на тлі оксидативного стресу та ендотеліальної дисфункції з подальшим розвитком передчасної скоротливої діяльності, преєклампсії і еклампсії, метаболічного синдрому, анемії вагітних, гестаційного діабету, відшарування хоріону або плаценти, порушення пологової діяльності, затримки росту плода тощо [22, 23, 24, 25, 26].

Результати кореляційного аналізу свідчать про наявність сильного зворотного зв'язку ($r = -0,7857$) між концентрацією іонів магнію та особистісною тривожністю за тестом Спілбергера у вагітних основної групи (рис. 1). Виявлені закономірності віддзеркалюють вплив магнію на вивільнення та метаболізм нейротрансмітерів, тобто, на клінічні ознаки його дефіциту у вигляді роздратованості, збудженості, депресивних порушень, поганого сну та тривоги у вагітних з групи ВПО.



Рис. 1. Зворотна кореляційна залежність ($r = -0,7857$) концентрації іонів Mg та рівня особистісної тривожності у вагітних основної групи.

Водночас результати проведеного кореляційного аналізу між концентрацією іонів магнію та концентрацією прогестерону в сироватці крові вагітних основної групи свідчать про наявність

сильного прямого зв'язку ($r = 0,85947$) (рис. 2), що зумовлює доцільність поєднаної тривалої прогестеронової й магнієвої підтримки вагітних – переміщених осіб.

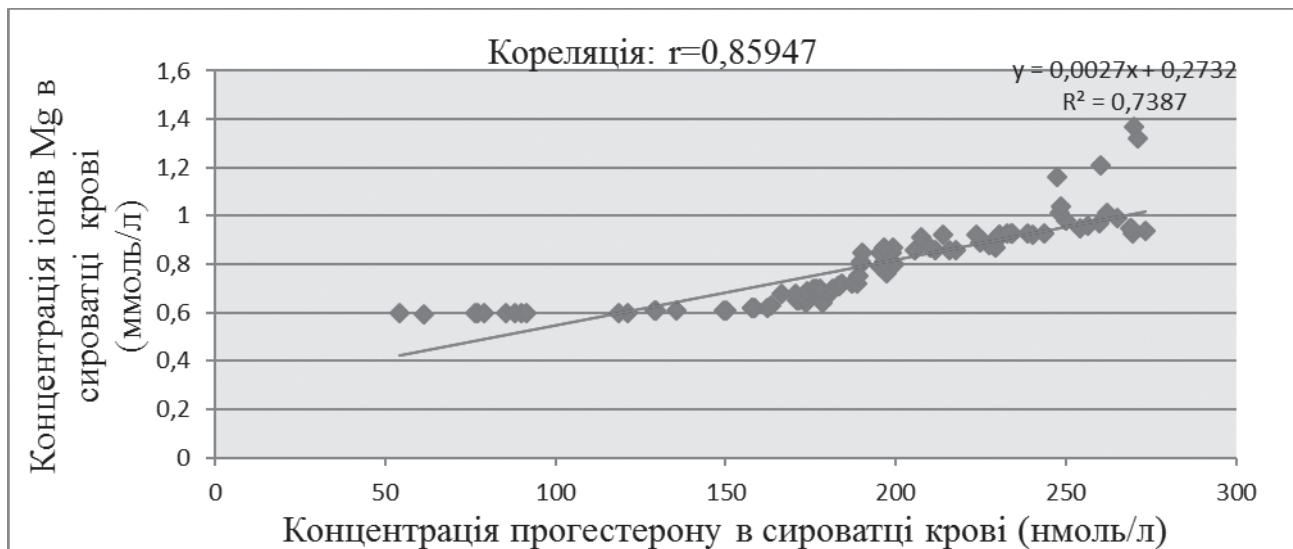


Рис. 2. Прямая кореляційна залежність ($r=0,85947$) концентрації іонів Mg та прогестерону у вагітних основної групи.

Як свідчать результати проведених досліджень, у вагітних контрольної групи показник рівню гемоглобіну знаходився в межах $113,43 \pm 6,77$ г/л, що відповідає фізіологічній нормі як для другого, так і для третього триместру вагітності. Водночас, для вагітних основної групи притаманне достовірне зниження вмісту гемоглобіну до показників ЗДА легкого ступеня - $90,67 \pm 8,7$ г/л, що на 25,1% нижче, ніж в групі контролю. При цьому достовірної різниці в кількості еритроцитів у вагітних досліджуваних груп не виявлено, що свідчить про зниження насиченості еритроцитів гемоглобіном і розцінювалось нами як ознака довготривалості патологічного процесу. Враховуючи той факт, що зниження гемоглобіну є діагностично пізньою ознакою маніфестної форми ЗДА, для визначення латентної та сублатентної стадії захворювання [27] оцінювали стан депо заліза за показниками сироваткового феритину.

Як свідчать результати проведених досліджень, саме цей показник при ЗДА змінюється раніше за інші, а отже є скринінг-тестом для ранньої діагностики латентної стадії патологічного процесу [27]. Вміст феритину в сироватці крові ВПО, за результатами наших досліджень, вже в 22-23 тижні сягав $16,67 \pm 4,13$ нг/мл (група контролю $35,51 \pm 7,66$ нг/мл; $p < 0,05$), що в 2,13 рази нижче, ніж в групі контролю. Аналогічна тенденція зберігалася щодо показників феритину у вагітних основної групи в III триместрі вагітності. Так, у 31-32 тижні вагітності жінки основної групи мали середній показник феритину $7,09 \pm 0,92$ нг/мл (група контролю $10,6 \pm 1,5$; $p < 0,05$), що достовір-

но нижче аналогічного показника в групі контролю та складає лише 70,9% фізіологічної норми у III триместрі. Однак, при інтерпретації цього показника слід враховувати його залежність від швидкості вивільнення феритину з тканин та плазми [28, 29, 30, 31]. Значне зниження показника феритину в нетиповому для фізіологічної гемодилуції терміні вагітності підтверджує припущення факту щодо розвитку ранньої вагітності на тлі залізодефіциту різного ступеня, який передуює вагітності, і прогресує з терміном гестації особливо на тлі порушення харчування та тривалого психоемоційного стресу [28, 29, 30, 31].

Таким чином, аналіз отриманих результатів свідчить про суттєві порушення психоемоційного стану, гормонального гомеостазу і мікронутрієнтного статусу у вагітних із числа переміщених осіб, що вимагає додаткової корекції на всіх етапах антенатального спостереження.

Задля корекції порушень в системі гормонального гомеостазу вагітним основної групи призначали довготривалу (до 34-35 тиж) прогестеронову підтримку на тлі магнійзамісної терапії. Застосування мікронізованого прогестерону у формах із високою біодоступністю (вагінальна) забезпечило достовірне зростання концентрації ПГ в плазмі крові вагітних основної групи до $251,9 \pm 14,2$ нмоль/л, що перевищувало показники вагітних групи порівняння ($206,1 \pm 17,9$ нмоль/л; $p < 0,05$) і не відрізнялось від таких у вагітних контрольної групи ($250,55 \pm 17,93$ нмоль/л). Аналогічна тенденція зберігалася щодо показників концентрації ПЛ в динаміці лікування, концентрація

якого зросла на 23,6% відносно групи порівняння. Відновлення біосинтезу ПГ у пацієток основної групи відбувалося на фоні підвищення концентрації E_2 в межах гестаційної норми, що сприяло нормалізації естроген-прогестеронової рівноваги. На тлі терапії мікронізованим прогестероном із властивими йому анксиолітичним та нейропротекторним ефектами діагностовано зниженням біосинтезу стрес-асоційованих гормонів до показників гестаційної норми. Так, у вагітних основної групи в динаміці лікування вже у II триместрі відмічалось зниження продукції К на 20,0%. Ця тенденція зберігалась і в III триместрі: концентрація К відповідала гестаційному строку і достовірно не відрізнялася від аналогічних показників у групі контролю, що розцінено нами як зменшення виразності синдрому психоемоційного напруження у ВПО. Аналогічні тенденції зберігалась щодо біосинтезу стрес-асоційованих гормонів і у вагітних групи порівняння. Однак, характерним є більш повільне зниження концентрації К, рівень якого в плазмі крові на фоні загальноприйнятого лікування знизився лише на 5,5 % ($220,36 \pm 14,6$ нг/мл), що свідчить про збереження стану психоемоційного напруження, який зберігався до пологів.

При оцінці ефективності магнійзамісної терапії встановлено достовірне зростання концентрації іонізованого Mg^{2+} на 16,25 % ($0,93 \pm 0,04$ ммоль/л) при одночасному зниженні вмісту загального Ca^{2+} на 3,03 % у ВПО до рівня показників вагітних контрольної групи. Вміст феритину в сироватці крові ВПО, за результатами наших досліджень, на тлі удосконаленого комплексу лікування збільшився на 23,5% відповідно до групи порівняння та майже не відрізнявся від групи контролю.

Сприятливий вплив розробленої схеми терапії підтверджують і особливості перебігу вагітності у жінок основної групи. Так, у цих пацієток при співставленні з групою порівняння виявлено зменшення питомої ваги маніфестних форм загрозливих передчасних пологів (32,3 проти 89,2%; $p < 0,05$), плацентарної дисфункції (12,9 проти 30,8%; $p < 0,05$) та преєклампсії (6,5 проти 18,5%; $p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

Таким чином, довготривала прогестеронова підтримка і магнієве насичення організму вагітної в поєднанні із застосуванням препаратів заліза, а також із включенням полівітамінного комплексу з 200 мг докозагексаєнової кислоти та селективного пробіотики сприяють пролонгуванню вагітності до терміну, в яко-

му стає можливим народження життєздатної дитини, зменшенню акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних – переміщених осіб.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Міністерство соціальної політики. [Електронний ресурс], 2019: Режим доступу до ресурсу: [http:// https://www.msp.gov.ua/timeline/Vnutrishno-peremishcheni-osobi.html](http://https://www.msp.gov.ua/timeline/Vnutrishno-peremishcheni-osobi.html).
2. Кутько И.И. Посттравматическое стрессовое расстройство у перенесших военный конфликт. Клиническая динамика, диагностика, лечение и реабилитация / И.И. Кутько, О.А. Панченко, А.Н. Линев // Український медичний часопис. – 2016. – №1 (111) – I/II. – с. 24 – 27.
3. Мурза Х. Рекомендації щодо ведення осіб із посттравматичним стресовим розладом / Х. Мурза // Нейронews. – 2019. – №3 (104). – с. 39 – 43.
4. Потапов В. О. Дослідження психоемоційного стану вагітних з урахуванням психосоматичного компоненту / В.О. Потапов, В.В. Чугунов, В.Г. Сюсюка // Тавричеський медико-біологічний вестник. – 2012. – том 15, №2, ч.1 (58). – с. 253 – 255.
5. Мальгина Г. Б. Перинатальные проблемы, связанные с психоэмоциональным стрессом при беременности, и их коррекция / Г.Б. Мальгина, Е.Г. Ветчина, Т.А. Пронина // Материалы Всероссийской конференции с международным участием «Перинатальная психология и медицина»: Иваново, 2001. – с. 35 – 38.
6. Brekhman G. I, Fedor-Freybergh P. Phenomenon of violence (From domestic to global). View from a position of prenatal and perinatal psychology and medicine. First publication: Haifa, News Agalil, 2005: 240 p. (in English and Russian languages). Reprinted - Israel 2017. ISBN 9-78965-908-14-17.
7. Анчева, І.А. Психопрофілактика стресу під час вагітності та пологів / І.А. Анчева // Здоров'я жінки. – 2017. – №5 (121). – с. 32 – 34.
8. Астахов В.М. Психологічне супроводження вагітних в сучасних умовах / В.М. Астахов, О.В. Бацилева, І.В. Пузь // Здоров'я жінки. – 2014. - №4 (90). – с. 58 – 61.
9. Добряков И. В. Перинатальная психология. Издательский дом «Питер», 2009: 274 с.
10. Володин Н.Н. Перинатальная психология и психиатрия. М.: Издательский центр «Академия», 2009: 364 с.
11. Жук С.І. Стрес-програмування плода / С.І. Жук, О.Д. Щуревська // Здоров'я жінки. - 2017. - №1 (117). – с. 116 – 119.
12. Граф А. В. Трансгенерационные эффекты антенатального стресса разной этиологии / А.В. Граф, Т.Ю. Дунаева, А.С. Маклакова, М.В. Маслова, Н.А. Соколова / Физиология человека и животных. – 2012. – № 5. – с. 529 – 530.

13. Жупиева Е.И. Укрепление и сохранение здоровья ребенка с точки зрения перинатальной психологии / Е.И. Жупиева // Материалы II международной научно-практической конференции. Пенза-Москва-Витебск: Социосфера, 2012. – с. 57 – 59.
14. Наказ МОЗ України від 15.07.2011 р. № 417 «Методичні рекомендації щодо надання амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги».
15. Зыгмунт М. Прогестерон – новый взгляд на давно известное лекарство / М. Зыгмунт, Я. Сапа // Репродуктивна ендокринологія. - 2017. - №1 (33). - с. 17 – 25. DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2017.33.8-17-25>
16. Новини медицини: 8 тривожних сигналів високого естрогену. Сайт журналу «Ukr.media» [Електронний ресурс], 2018. Режим доступу: <https://ukr.media/medicine/379194/>
17. Татарчук Т.Ф. Стресс и репродуктивная функция женщины / Т.Ф. Татарчук // Международный эндокринологический журнал. - 2006. - №3 (5). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/2107>.
18. Zielniok K, Gajewska M, Motyl T. Molecular actions of 17 β -estradiol and progesterone and their relationship with cellular signaling pathways. Postepy Hig Med Dosw. 2014;68:777-792. DOI: 10.5604/17322693.1108390.
19. Тришкин А.Г. Информативность определения плацентарного лактогена и свободного эстриола для диагностики хронической плацентарной недостаточности / А.Г. Тришкин // Журнал акушерства и женских болезней. - 2011. - выпуск LX, №2. - с. 63 – 67.
20. Клементе Апумайта Хесус Мануель. Плацентарная недостаточность: современные способы прогнозирования и лечения: диссертация ... доктора медицинских наук: спец. 14.01.01 / Клементе Апумайта Хесус Мануель. - Москва, 2012. - 244 с.: ил.
21. Ларина А.А. Гиперпролактинемия и беременность (обзор литературы) / А.А. Ларина, О.Р. Григорян, Е.Н. Андреева, Л.К. Дзеранова // Проблемы репродукции. – 2013. - №3. – с. 13 – 17.
22. Дикке Г.Б. Роль магния при физиологической беременности: контраргументы доказательства / Г.Б. Дикке // Медицинский совет. – 2016. - №19. – с. 96 – 102.
23. Анохин А.Ю. Роль дефицита магния как проблема стресса и дезадаптации. Молодые ученые в решении актуальных проблем науки. Материалы V Международной научно-практической конференции, 2014: с. 51 - 53.
24. Rayssiguier Y, Libako P, Nowacki W, Rock E. Magnesium deficiency and metabolic syndrome: stress and inflammation may reflect calcium activation. Magnesium Research. 2010;23(2):73-80.
25. Влияет ли содержание магния на течение беременности: мнение экспертов. Медичні аспекти здоров'я жінки. – 2017. - №3 (108). – с. 10 - 13.
26. Терещенко Е. Магний и беременность: известные и новые факты / Е. Терещенко // Здоров'я України. – 2017. – с. 10 – 11.
27. Радзинский В.Е. Железный щит репродуктивного здоровья. Терапевтические стратегии при железодефицитной анемии / В.Е. Радзинский, Т.В. Галина, Т.А. Добрецова // Репродуктивна ендокринологія. – 2017. - №3 (35). – с. 74 – 80.
28. Фофанова И.Ю. Дефицит магния и его связь с акушерской патологией / И.Ю. Фофанова // Медицинский совет. – 2013. - №5. - с. 102 – 109.
29. Вдовиченко Ю. П. Анемия вагітних - фактор ризику розвитку акушерської та перинатальної патології (огляд літератури) / Ю.П. Вдовиченко, О.М. Гопчук // Здоровье женщины. – 2016. - №3. – с. 62 - 65.
30. Жук С. І. Залізодефіцитна анемія вагітних / С.І. Жук, Т. В. Пехньо, О.Г. Бикова // Здоровье женщины. – 2014. – №8 (94). – с. 40 – 42.
31. Занько С. Н. Анемия беременных: нерешенные проблемы / С.Н. Занько, В. С. Петухов // Акушерство. Гінекологія. Генетика. – 2015. - №1. – с. 5 – 11

REFERENCES

1. Ministry of Social Policy, 2019: <http://www.msp.gov.ua/timeline/Vnutrishno-peremishcheni-osobi.html>.
2. Kutko I.I, Panchenko O.A, Linev A.N. Posttraumatic stress disorder in a military conflict. Clinical dynamics, diagnosis, treatment and rehabilitation. Ukrainian medical journal. 2016;1.111–I/II:24–27.
3. Murza H. Recommendations for the management of persons with post-traumatic stress disorder. Neuronews. 2019;3(104):39-43.
4. Potapov V.O, Chugunov V.V, Syusyuka V.G. The study of psychoemotional state of pregnant women, given the psychosomatic component. Tauride medical-biological Bulletin. 2012;15,2-1(58):253-255.
5. Malgina G.B, Vetchanina E.G, Pronina T.A. Perinatal problems associated with psychoemotional stress during pregnancy, and their correction. Materials of the All-Russian Conference with international Participation in Perinatal Psychology and Medicine; 2001; Russia, Ivanovo: 35–38
6. Brekhman G. I, Fedor-Freybergh P. Phenomenon of violence (From domestic to global). View from a position of prenatal and perinatal psychology and medicine. First publication:

- Haifa, News Agalil, 2005: 240 p. (in English and Russian languages). Reprinted - Israel 2017. ISBN 9-78965-908-14-17.
7. Ancheva I.A. Psychoprophylaxis of stress during pregnancy and childbirth. *Women's health*. 2017;5(121):32-34.
 8. Astahov V.M, Bacyleva O.V, Puz I.V. Psychological support of pregnant women in modern conditions. *Women's health*. 2014;4(90):58-61.
 9. Dobryakov I.V. Perinatal Psychology. Publishing House "Peter"; 2009. 274 p.
 10. Volodin N.N. Perinatal psychology and psychiatry. Moscow: Publishing center "Academy; 2009. 364 p.
 11. Zhuk S. I., Shurevskaya O. D. Stress fetal programming. *Women's health*. 2017;1(117):116-119.
 12. Graf A.V, Dunaeva T.Yu, Maklakova A.S, Maslova M.V, Sokolova N.A. Transgenerational effects of antenatal stress of different etiology. *Physiology of humans and animals*. 2012;5:529-530.
 13. Zhupieva E. I. Strengthening and maintaining the health of the child in terms of perinatal psychology. Proceedings of the II International Scientific and Practical Conference; 2012; Russia, Penza-Moscow-Vitebsk: Sociosphere: 57-59.
 14. Order of the Ministry of Health of Ukraine 417. Methodical recommendations for provision of ambulatory obstetric and gynecological care, 2011.
 15. Zyigmunt M, Sapa Y. Progesterone – a new look at an old drug. *Reproductive endocrinology*. 2017;1(33):17-25. DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2017.33.8-17-25>
 16. Medicine news: 8 warning signs of high estrogen. Magazine website «Ukr.media», 2018: <https://ukr.media/medicine/379194/>
 17. Tatarchuk T.F. Stress and reproductive function of women. *International Endocrinological Journal*. 2006;3(5). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/2107>.
 18. Zielniok K, Gajewska M, Motyl T. Molecular actions of 17 β -estradiol and progesterone and their relationship with cellular signaling pathways. *Postepy Hig Med Dosw*. 2014;68:777-792. DOI: 10.5604/17322693.1108390.
 19. Trishkin A.G. Informativeness of determination of placental lactogen and free estriol for the diagnosis of chronic placental insufficiency. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2011; LX,2:63-67.
 20. Klemente Apumayta Hesus Manuel Placental insufficiency: modern methods of prediction and treatment [Dissertation]. [Moskva]: 2012. 244p.
 21. Larina A.A, Grigoryan O.R, Andreeva E.N, Dzeranova L.K. Hyperprolactinemia and pregnancy - review of literature. *Problems of reproduction*. 2013;3:13-17.
 22. Dikke G.B. The role of magnesium in the physiological pregnancy: contra-evidence. *Medical Sonnet*. 2016;19:96-102.
 23. Anohin A.Yu. The role of magnesium deficiency as a stress and maladaptation problem. *Young scientists in solving urgent problems of science. Materials of the V International Scientific and Practical Conference*, 2014: 51-53
 24. Rayssiguier Y, Libako P, Nowacki W, Rock E. Magnesium deficiency and metabolic syndrome: stress and inflammation may reflect calcium activation. *Magnesium Research*. 2010;23(2):73-80.
 25. Does magnesium content affect the course of pregnancy: experts' opinion. *Medical aspects of women's health*. 2017;3(108):10-13.
 26. Tereschenko E. Magnesium and pregnancy: known and new facts. *Health of Ukraine*. 2017: 10-11.
 27. Radzinsky V.E, Galina T.V, Dobretsova T.A. Iron shield reproductive health. Therapeutic strategies for iron deficiency anemia. *Reproductive endocrinology*. 2017;3(35):74-80.
 28. Fofanova I. Deficiency of magnesium and its connection with obstetric pathology. *Medical council*. 2013;5:102-109.
 29. Vdovichenko Yu.P. Gopchuk O.M. Anemia of pregnant women - a risk factor for development of obstetric and perinatal pathology (review of literature). *Health of a woman*. 2016;3:62-65
 30. Zhuk S.I, Pehno T.V, Bykova O.G. Iron deficiency anemia in pregnant women. *Health of a woman*. 2014;8(94):40-42.
 31. Zanko S.N, Petuhov V.S. Anemia of pregnant women: unsolved problems. *Obstetrics. Ginekologiya. Genetics*. 2015;1:5-11.

SUMMARY

STATE THE HORMONAL AND MICRONUTRIENT METABOLISM IN PREGNANT WOMEN DISPLACED PERSONS AND METHODS OF CORRECTION

ZHABCHENKO I.A., KORNIETS N.G.,
TERTYCHNAYA-TELYUK S.V.

The peculiarity of the present-day Ukraine is the presence of an entirely new layer of the population - internally displaced persons from the Donbas and the Crimea, the total number of which in April 2019 amounted to 1 369 787 people. For the vast majority of internally displaced persons, there is a post-traumatic syndrome with all its pathological manifestations, which negatively affects the course of gestation, increasing the number of complications. According to modern authors, in such pregnant women the frequency

of preeclampsia, placental dysfunction, miscarriage and premature labor is significantly increased. Complex social and economic conditions, environmental problems, staying in conditions of persistent stress as a result of the military conflict in eastern Ukraine, require special medical support during pregnancy. **The aim** of the study is to evaluate the effectiveness of the advanced antenatal observation program, which is aimed at the prolonging pregnancy, reducing of the obstetric and perinatal complications in pregnant women displaced persons. **Materials and methods** To perform the research task, all pregnant women - displaced persons, depending on the treatment scheme, were divided into two groups. The main group consisted of 31 pregnant women, who received the proposed treatment and prevention complex for implementation. The comparison group comprised 65 pregnant women, who were followed by generally accepted recommendations. The control group formed 39 pregnant women, who were permanently resident in the territory under the control of Ukraine, which was taken arbitrarily during the gestation period of 22 - 32 weeks. **Results** For pregnant women of the main group, an increase in the concentration of estradiol, a relative decrease in progesterone and placental lactogen, a micronutrient imbalance and high levels of reactive and personal anxiety are inherent. Against the background of the proposed improved program in pregnant women of the main group in the blood plasma by 22.2% increased the concentration of progesterone, which contributed to the normalization of estrogen-progesterone equilibrium, 23.6% - placental lactogen, 16.25% - magnesium; 23.5% - ferritin; 20.0% decreased production of cortisol and 3.03% calcium. **Conclusions** The beneficial effect of the improved antenatal monitoring program in the main group is confirmed by a decrease in the proportion of manifests for threatening premature births (32.3 vs. 89.2%; $p < 0.05$), placental dysfunction (12.9 vs. 30.8%, $p < 0.05$) and preeclampsia (6.5 versus 18.5%; $p < 0.05$).

Key words: pregnancy, stress, stress-associated hormones, placental hormones, magnesium, pregnant women - displaced persons.

РЕЗЮМЕ

КОРРЕКЦІЯ НАРУШЕНЬ ГОРМОНАЛЬНОГО І МИКРОНУТРИЄНТНОГО ОБМІНУ У БЕРЕМЕННИХ – ПЕРЕМІЩЕНИХ ЛІЦЬ

ЖАБЧЕНКО І.А., КОРНИЄЦ Н.Г.,
ТЕРТЫЧНАЯ-ТЕЛЮК С.В.

Особенностью Украины в настоящее время является наличие совершенно новой прослойки населения

- вынужденных переселенцев из Донбасса и Крыма, общая численность которых в апреле 2019 года составила 1 369 787 человек. Для подавляющего большинства вынужденных переселенцев характерным является посттравматический синдром со всеми его патологическими проявлениями, что негативно сказывается на течении беременности, увеличивая количество осложнений. По данным современных авторов, у таких беременных значительно увеличивается частота преэклампсии, плацентарной дисфункции, невынашивания беременности и преждевременных родов. Сложные социально-экономические условия, экологические проблемы, пребывание в условиях постоянного стресса в результате военного конфликта на востоке Украины, требуют специального медицинского сопровождения во время беременности. **Целью исследования** является оценка эффективности усовершенствованной программы антенатального наблюдения, направленной на пролонгацию беременности, снижение акушерских и перинатальных осложнений у беременных - переселенцев. **Материалы и методы.** Для выполнения поставленной задачи все беременные женщины - переселенцы в зависимости от схемы лечения были разделены на две группы. Основную группу составили 31 беременная, получавшая предлагаемый лечебно-профилактический комплекс; группу сравнения составили 65 беременных, которые велись по общепринятым рекомендациям. Контрольную группу составили 39 беременных женщин, которые постоянно проживали на территории, подконтрольной Украине, взятые произвольно в сроке беременности 22 - 32 недели. **Результаты** Для беременных основной группы характерны повышение концентрации эстрадиола, относительное снижение уровня прогестерона и плацентарного лактогена, микронутриентный дисбаланс и высокий уровень реактивной и личностной тревожности. На фоне предложенной усовершенствованной программы у беременных в плазме крови на 22,2% повысилась концентрация прогестерона, что способствовало нормализации эстроген-прогестеронового баланса, на 23,6% - плацентарного лактогена, на 16,25% - магния, на 23,5% - ферритина; продукция кортизола снизилась на 20,0% и кальция на 3,03%. **Выводы** Положительный эффект улучшенной программы антенатального ведения в основной группе подтверждается снижением доли манифестных угрожающих преждевременных родов (32,3 против 89,2%; $p < 0,05$), дисфункции плаценты (12,9 против 30,8%; $p < 0,05$) и преэклампсии (6,5 против 18,5%; $p < 0,05$).

Ключевые слова: беременность, стресс, стресс-ассоциированные гормоны, плацентарные гормоны, магний, беременные – переселенцы.