

УДК 618.39:615.9:612.4:616.8

С.В. Фролов, О.В. Голяновський

Вплив комплексної терапії на перинатальні наслідки у вагітних із порушеннями сну

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. (2024). 6(175): 23-31; doi: 10.15574/HW.2024.6(175).2331

For citation: Frolov SV, Golyanovskiy OV. (2024). The effect of complex therapy on perinatal outcomes in pregnant women with sleep disorders. Ukrainian Journal Health of Woman. 6(175): 23-31. doi: 10.15574/HW.2024.6(175).2331

Мета – за результатами проспективного дослідження встановити вплив комплексної терапії на рівень метаболіту мелатоніну і плацентарних гормонів та їхній зв'язок із перинатальними наслідками у вагітних із порушеннями сну.

Матеріали та методи. Проведено рандомізоване контрольоване дослідження в групі 165 вагітних із діагностованими порушеннями сну. Учасники дослідження протестовано за анкетною Піттсбурзького індексу якості сну (PSQI), а в разі виявлення порушень сну рандомізовано за таблицею випадкових чисел в основну групу (n=55) і групу порівняння (n=60). Групу контролю становили 50 вагітних без порушень сну. В усіх групах визначено рівень мелатоніну за рівнем його метаболіту в сечі – 6-сульфатоксимелатоніну (6-COM), прогестерону та плацентарного лактогену. В основній групі, окрім психонавчання гігієни сну, призначено комплексну терапію, яка передбачала використання вітамінно-мінерального комплексу та мікронізованого прогестерону, а в групі порівняння – тільки психонавчання гігієни сну як загально рекомендовані заходи. У вагітних із порушеннями сну визначено вплив запропонованого комплексу на рівень 6-COM у сечі, плацентарного лактогену, прогестерону і їхній зв'язок із перинатальними наслідками (загроза передчасних пологів, гестаційний діабет, гіпертензивні розлади та преєклампсія, пологи шляхом кесаревого розтину, низька маса плода при народженні, післяпологові кровотечі) порівняно з контрольною групою.

Результати. Встановлено достовірне зростання рівнів 6-COM і плацентарних гормонів в основній групі відносно групи порівняння і наближення до показників контрольної групи вагітних жінок без порушень сну. Також встановлено поліпшення якості сну та перинатальних наслідків в основній групі відносно групи порівняння, що пов'язано з використанням комплексної терапії з призначенням вітамінно-мінерального комплексу, мікронізованого прогестерону та навчанням психогігієни сну.

Висновки. Запропонована комплексна терапія в основній групі достовірно підвищує рівні 6-COM і плацентарних гормонів у вагітних із порушеннями сну, що, своєю чергою, поліпшує якість сну і перинатальні наслідки.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнток.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: прогестерон, вітамінно-мінеральний комплекс, вагітність, порушення сну, мелатонін.

The effect of complex therapy on perinatal outcomes in pregnant women with sleep disorders

S.V. Frolov, O.V. Golyanovskiy

Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, Kyiv

Aim – according to the results of a prospective study, the effect of complex therapy on the level of melatonin metabolites and placental hormones and their relationship with perinatal outcomes in pregnant women with sleep disorders was determined.

Materials and methods. A randomized controlled trial was conducted in a group of 165 women with diagnosed sleep disorders. Study participants were tested using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) questionnaire and, if sleep disturbances were detected, were randomized according to a table of random numbers into the main group (n=55) and the comparison group (n=60). The control group consisted of 50 pregnant women without sleep disorders. Subsequently, in all groups, melatonin levels were determined based on the level of its metabolite in urine – 6-sulfatoxymelatonin (6-SOM), as well as progesterone and placental lactogen. In the main group, in addition to sleep hygiene psychoeducation, complex therapy was prescribed, which included the use of a vitamin-mineral complex and micronized progesterone, and in the comparison group, only sleep hygiene psychoeducation was prescribed as generally recommended measures. In the groups of pregnant women with sleep disorders, the effect of the proposed complex on the level of 6-SOM in urine, placental lactogen, progesterone and their relationship with perinatal consequences (threat of premature birth, gestational diabetes, hypertensive disorders and preeclampsia, delivery by caesarean section, low fetal weight at birth, postpartum bleeding) compared to the control group.

Results. As a result of the study, a significant increase in the levels of 6-SOM and placental hormones was established in the main group relative to the comparison group, and approaching the indicators of the control group of pregnant women without sleep disorders. An improvement in the quality of sleep and perinatal outcomes was also found in the main group compared to the comparison group, which we associated with the use of complex therapy with the appointment of a vitamin-mineral complex, micronized progesterone and training in sleep hygiene.

Conclusions. The proposed complex therapy in the main group reliably increases the levels of 6-SOM and placental hormones in pregnant women with sleep disorders, which in turn improves the quality of sleep and perinatal outcomes.

The study was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of these institutions. The informed consent of the children's parents was obtained for the research.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: progesterone, vitamin-mineral complex, pregnancy, sleep disorders, melatonin.

Вступ

Задовільна якість нічного сну під час вагітності має важливе значення для здоров'я майбутньої матері та перинатального здоров'я плода [19,24]. У період вагітності організм жінки зазнає значних фізичних і гормональних змін, які можуть погіршити якість сну [11]. Оптимальна кількість і якість нічного сну сприяє підтриманню фізичного та емоційного благополуччя [3], а також забезпечує необхідну ресурсну базу для адаптації змін, пов'язаних із вагітністю [7]. Нечисленні дослідження, у тому числі проведені нами, підтверджують, що недостатня тривалість та якість нічного сну призводить до погіршення перинатальних результатів і збільшення частоти ускладнень [6,10,13,30], таких як підвищений ризик гестаційного діабету [33], преєклампсії [1], затримки внутрішньоутробного розвитку [29] та передчасних пологів [2].

Відомо, сон та його порушення значно впливають на рівні плацентарних гормонів, таких як плацентарний лактоген (ПЛ) [5] і прогестерон [17], які відіграють ключову роль у збереженні вагітності. ПЛ виробляється плацентою під час вагітності та забезпечує адаптацію метаболізму матері до потреб плода. Останні дослідження пов'язують порушення сну під час вагітності з рівнем ПЛ, що може призводити до негативних наслідків як для матері, так і для плода, зокрема, до безсоння, апное сну та синдрому неспокійних ніг [18]. У II–III триместрах вагітності при хронічній гіпоксії плода концентрація ПЛ у крові знижується майже втричі [15,31]. Різне зниження рівня гормону має велику клінічну значущість. Зниження на 50% від референтних значень вказує на загрозу для плода, а зниження на 80% свідчить про антенатальну загибель [23].

Прогестерон має кілька впливів на сон, деякі з яких можуть призводити до порушень сну під час вагітності, має природний седативний ефект, сприяючи сонливості та допомагаючи засинати [25]. Високий рівень прогестерону може призводити до підвищеної денної сонливості, але парадоксально, він також може порушувати нічний сон, призводячи до частих пробуджень і поганої якості сну. Вплив прогестерону на розслаблення м'язів може сприяти синдрому неспокійних ніг із неприємними відчуттями у ногах і неконтрольованим бажанням рухати ними, що серйозно порушує сон [14]. ПЛ і прогестерон разом відіграють значну роль як

у підтриманні нормальної гестації, так і разом із мелатоніном у регуляції сну.

Мелатонін – ключовий гормон, який регулює циркадний ритм і якість сну, особливо важливий під час вагітності, оскільки його нормальний рівень сприяє здоровому перебігу вагітності та забезпечує захист плода [9]. Рівень мелатоніну корелює з рівнем його основного метаболіту – 6-сульфатоксимелатоніну (6-SOM) у сечі, що дає змогу оцінювати гормональну активність опосередковано [27]. Нормальні рівні 6-SOM також асоціюються з оптимальними показниками інших плацентарних гормонів (ПЛ і прогестерон) [28]. Зниження рівня 6-SOM має корелятивний зв'язок із порушеннями сну, що може асоціюватися з підвищеним ризиком негативних перинатальних наслідків, таких як преєклампсія, передчасні пологи і низька маса тіла новонародженого [16].

Здорові навички сну передбачають гігієну сну зі встановленням регулярного режиму сну, створення комфортного середовища для сну та уникання стимуляторів, наприклад, таких як кофеїн [4]. Серед сучасних стратегій терапії розладів сну у вагітних окремо виділяють поведінкові навички на кшталт когнітивно-поведінкової терапії і фармакологічну терапію [12,21]. Незважаючи на актуальність, ця тема залишається недостатньо вивченою, що вказує на необхідність подальших досліджень для поглибленого розуміння впливу мелатоніну на плацентарні гормони та перинатальні наслідки.

Мета роботи – за результатами проспективного дослідження встановити вплив комплексної терапії на рівень метаболіту мелатоніну і плацентарних гормонів та їхній зв'язок із перинатальними наслідками у вагітних із порушеннями сну.

Матеріали та методи дослідження

На клінічних базах кафедри акушерства та гінекології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика впродовж з січня 2022 р. по червень 2024 р. опитано вагітних і породілей загальною чисельністю 165 жінок за допомогою анкети-опитувальника Пітсбурзького індексу якості сну (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI) [26] з додатковими питаннями, а також виміряно в них рівень 6-SOM у сечі, прогестерону та ПЛ у крові. Жінок поділено на основну, групу порівняння та контрольну групу. За даними результатів оцінювання

PSQI та медичної документації із загальної кількості вагітних виділено вагітних із діагностованими порушеннями якості сну, які увійшли до основної і групи порівняння. Основну групу становили 55 вагітних із порушеннями сну з призначенням комплексної терапії. Групу порівняння – 60 вагітних із порушеннями сну без запропонованої комплексної терапії. До контрольної групи увійшли 50 вагітних без виявлених порушень якості сну. Порушення якості сну визначено за шкалою PSQI, згідно з якою, оптимальним результатом є 0–4 бали, а 5 і більше балів описано як порушення якості сну.

Критерії залучення до дослідження:

- вагітні та роділлі/породіллі віком 18–40 років;
- вагітність у терміні 22–41 тиждень;
- одноплідна вагітність;
- головне передлежання плода.

Критерії вилучення:

- вади розвитку плода;
- багатоплідна вагітність;
- сідничне передлежання плода;
- інфекційна, хронічна соматична патологія в роділлі.

Під час подальшого аналізу документації (форма № 111/о – індивідуальна карта вагітної та породіллі та анкета-опитувальник, яку записує вагітна самостійно; форма № 096/о – історія вагітності та пологів) проаналізовано частоту ускладнень під час перебігу захворювання, визначену частотою розвитку затримки росту плода, гестаційного діабету, патологічних пологів, частотою передчасних пологів, а також способом розродження (вагінальні пологи або кесарів розтин).

Анкета-опитувальник PSQI оцінює кілька аспектів сну: суб'єктивну якість сну, затримку засинання, тривалість сну, ефективність сну, порушення сну та застосування ліків. Кожний компонент оцінюють від 0 до 3 балів, а загальний бал PSQI визначають шляхом сумування семи компонентів. Загальний бал може коливатися від 0 до 21, де нижчі бали свідчать про вищу якість сну. Оптимальним є результат 0–4 бали, тоді як 5 і більше балів вказують на погіршення якості сну.

Хоча оригінальна шкала PSQI не призначена для вагітних, вона може надати цінну інформацію про якість їхнього сну. Нами додано додаткові питання до анкети PSQI, спрямовані на визначення поширених розладів сну у вагітних, таких як часте сечовипускання, фізичний дискомфорт

під час засинання та сну, ворухіння плода, труднощі з пошуком зручної пози для сну та симптоми синдрому неспокійних ніг. Ці додаткові питання розроблено на основі огляду літератури з медицини сну та проаналізованої усталеної практики акушерів-гінекологів щодо профілактики, діагностики та лікування порушень сну у вагітних. Додавши питання про специфічні особливості вагітності, ми очікували підвищити актуальність і точність діагностики порушень сну серед вагітних. Учасників дослідження опитано за опитувальником PSQI з додатковими питаннями в групах дослідження. Анкетування проведено серед вагітних пацієток у II і III триместрах вагітності згідно з критеріями залучення та вилучення на клінічних базах кафедри. Опитувальник PSQI вагітна заповнювала самостійно, з вказівками на порушення сну без деталізації цих розладів.

Для визначення рівня мелатоніну застосовано методику визначення екскреції його метаболіту 6-COM у сечі до креатиніну сечі. Дане співвідношення виражали як нг/мг, щоб врахувати різницю у швидкості клубочкової фільтрації. Під час дослідження зразки ранкової сечі пацієток збирали о 6:00–8:00. Зразки сечі зберігали в темному контейнері для сечі, щоб запобігти впливу сонячних променів. Зразки сечі центрифугували (за 2500 об/хв) упродовж приблизно 20 хв і зберігали за температури -20°C до аналізу. Лабораторію «Синево», у якій проводили аналіз зразків сечі, не інформували про розподіл пацієнтів по групах. Рівень 6-COM у сечі вимірювали за допомогою твердофазного імуоферментного аналізу (IBL International, Гамбург, Німеччина).

Рівень прогестерону виміряно за допомогою хемілюмінесцентного аналізу. Референтні значення прогестерону залежно від триместру: у II триместрі – 25,55–89,40 нг/мл, у III триместрі – 48,4–422,5 нг/мл. Рівень ПЛ визначено за допомогою твердофазного імуоферментного аналізу (IBL International, Гамбург, Німеччина). Референтні значення ПЛ залежно від триместру, у II триместрі залежно від тижня гестації 0,3–2,8 мг/л, у III триместрі – 4,4–11,7 мг/л.

З метою профілактики ускладнень під час вагітності та пологів розроблено комплекс фармакологічних засобів на основі патогенетичних механізмів порушень сну та проведеного нами огляду літератури. Загальна тривалість медикаментозної терапії – 10 тижнів. Для вагітних осно-

Таблиця 1

Розподіл вагітних у групах дослідження за основними характеристиками

| Характеристика | Основна група (n=55) | Група порівняння (n=60) | Контрольна група (n=50) | P _{1,2,3} |
|-------------------------------|----------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------|
| Вік матері, років | 29,3±5,4 | 31,3±4,1 | 30,5±3,1 | >0,05 |
| Гестаційний вік, тижнів | 27,9±6,9 | 25,2±6,7 | 26,5±5,5 | >0,05 |
| ІМТ, кг/м ² | 23,2±3,4 | 24,1±3,1 | 25,2±2,9 | >0,05 |
| Перша вагітність, абс. (%) | 31 (56) | 36 (62) | 36 (72) | >0,05 |
| Повторна вагітність, абс. (%) | 24 (44) | 29 (38) | 19 (38) | >0,05 |

Примітки: p_{1,2} – рівень статистичної значущості між основною та групою порівняння; p_{2,3} – рівень статистичної значущості між групою порівняння та контрольною групою; p_{1,3} – рівень статистичної значущості між основною та контрольною групами.

вної групи, поряд із навчанням психогігієні сну, сформовано склад фармакологічної підтримки: вітамінно-мінеральний комплекс (ВМК), а також мікронізований прогестерон, що сприяє нормалізації сну, оптимальному розвитку плода та збереженню вагітності. Цей ВМК містить такі компоненти з вираженою антиоксидантною та фетопротективною дією: вітаміни А, D, Е, групи В (В₁, В₃, В₆, В₁₂), фолієва кислота, біотин, поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК, Омега-3), а також мінерали (залізо, кальцій, магній, йод, цинк, селен). Вагітним основної групи призначено цей ВМК по 1 капсулі щодня. Мікронізований прогестерон призначено у вигляді капсул для перорального застосування або вагінальних супозиторіїв у дозі 400 мг на добу, однак точне дозування скориговано залежно від індивідуальних потреб пацієнтки.

Для вагітних основної групи та групи порівняння проведено одноразове заняття (ознайомлення вагітних з основами здорового сну, зокрема, зв'язку сну із проблемами зі здоров'ям (наприклад, ожиріння, діабет, серцево-судинні захворювання), поведінкою та звичками, які порушують якість сну (наприклад, вживання кофеїну, нікотину, алкоголю), і порадами щодо створення сприятливого середовища для сну). Психонавчання та гігієну сну використано в клінічних дослідженнях щодо вивчення порушень сну. Додаткову фармакотерапію, окрім тієї, що визначена Наказом МОЗ України від 09.08.2022 № 1437 «Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Нормальна вагітність»», вагітним групи порівняння або контрольної групи не призначено.

Розподіл за групами проведено методом сліпої рандомізації, за якої список учасників розбито комп'ютерним алгоритмом за таблицею випадко-

вих чисел на основну та групу порівняння. Вагітні основної групи та групи порівняння не знали, хто отримує лікування виключно методами психогігієні сну або комплексної терапії. З боку акушерів-гінекологів і дослідників засліплення не проведено у зв'язку з природою дослідження.

Статистичну значущість змін у клінічних дослідженнях визначено за допомогою параметричного критерію Стьюдента. Різниця між показниками всіх груп визнано статистично значущими за p<0,05. Для статистичної обробки матеріалів використано обчислювальну техніку: IBM-PC-сумісна ЕОМ з програмним забезпеченням «Microsoft Excel» із програмного пакету «Microsoft Office 365» та програмний продукт «MedCalc», призначений для статистичної обробки результатів медичних і біологічних досліджень.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнток.

Результати дослідження та їх обговорення

Основні характеристики вагітних у дослідних групах на початку дослідження наведено в таблиці 1. Щодо віку, терміну вагітності, індексу маси тіла (ІМТ) і кількості попередніх вагітностей жінки в усіх групах були репрезентативними (p_{1,2,3}>0,05).

У таблиці 2 наведено порівняння даних анкетування вагітних основної групи, групи порівняння та контрольної групи за показниками анкетування PSQI у балах. Результати засвідчили відсутність статистичної різниці між основною та групою порівняння до проведення комплексної терапії порушень сну (p_{1,2}>0,05) і наявністю такої статистичної різниці між цими групами та конт-

Таблиця 2

Показники PSQI в групах дослідження (у балах)

| Загальний показник PSQI | Основна група (n ₁ =55) | Група порівняння (n ₂ =60) | Контрольна група (n ₃ =50) | p |
|-------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--|
| До лікування | 11,1±2,1 | 10,8±1,7 | 3,6±1,6 | p _{1,2} >0,05 p _{1,3} <0,05 p _{2,3} <0,05 |
| Після лікування | 3,9±1,2 | 8,7±2,0 | 3,1±1,4 | p _{1,2} <0,05 p _{1,3} >0,05 p _{2,3} <0,05 |

Примітки: p_{1,2} – рівень статистичної значущості між основною та групою порівняння; p_{2,3} – рівень статистичної значущості між групою порівняння та контрольною групою; p_{1,3} – рівень статистичної значущості між основною та контрольною групами.

Таблиця 3

Показники 6-COM у групах дослідження (нг/мг)

| 6-COM у сечі (нг/мг) | Основна група (n ₁ =55) | Група порівняння (n ₂ =60) | Контрольна група (n ₃ =50) | p |
|----------------------|------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--|
| До лікування | 19,8±3,0 | 20,7±3,9 | 28,9±3,1 | p _{1,2} >0,05 p _{1,3} <0,05 p _{2,3} <0,05 |
| Після лікування | 27,9±2,5 | 21,3±2,1 | 28,3±2,8 | p _{1,2} <0,05 p _{1,3} >0,05 p _{2,3} <0,05 |

Примітки: p_{1,2} – рівень статистичної значущості між основною та групою порівняння; p_{2,3} – рівень статистичної значущості між групою порівняння та контрольною групою; p_{1,3} – рівень статистичної значущості між основною та контрольною групами.

Таблиця 4

Показники плацентарного лактогену в групах дослідження (мг/л)*

| Плацентарний лактоген у сечі (мг/л) | Основна група (n ₁ =55) | Група порівняння (n ₂ =60) | Контрольна група (n ₃ =50) | p |
|-------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--|
| До лікування | 2,8±1,0 | 2,5±0,9 | 9,9±2,4 | p _{1,2} >0,05 p _{1,3} <0,05 p _{2,3} <0,05 |
| Після лікування | 7,9±1,5 | 2,9±1,1 | 8,7±2,2 | p _{1,2} <0,05 p _{1,3} >0,05 p _{2,3} <0,05 |

Примітки: p_{1,2} – рівень статистичної значущості між основною та групою порівняння; p_{2,3} – рівень статистичної значущості між групою порівняння та контрольною групою; p_{1,3} – рівень статистичної значущості між основною та контрольною групами; * – референтні значення (Діла) для груп дослідження 1,03–11,7 мг/л.

рольною групою (p_{1,3}<0,05, p_{2,3}<0,05). Після дослідження дані показали статистичну різницю між основною та групою порівняння (p_{1,2}<0,05) та зникнення такої між основною і контрольною групами (p_{1,3}>0,05).

Порівняння пацієток за рівнями 6-COM у сечі (нг/мг) між групами дослідження наведено в таблиці 3. Зважаючи на відсутність референтних значень рівня 6-COM у сечі для вагітних жінок, орієнтувалися на показники для невагітних жінок – 29,6±5,5 нг/мг для цієї вікової категорії. До комплексної терапії не виявили статистичної різниці між основною та групою порівняння (p_{1,2}>0,05, p_{2,3}<0,05, p_{1,3}<0,05). Після лікування в основній групі спостерігали підвищення рівня 6-COM відносно групи порівняння (27,9±2,5 нг/мг проти 21,3±2,1 нг/мг) зі зникненням достовірної різниці між групою порів-

няння і контрольною групою (p_{1,2}<0,05, p_{2,3}>0,05, p_{1,3}>0,05).

Порівняння пацієток за рівнями ПЛ у венозній крові (мг/л) між двома групами наведено в таблиці 4. Як наведено в таблиці, до терапії не виявили достовірної різниці між основною та групою порівняння (p_{1,2}>0,05), проте після проведення комплексної терапії рівень ПЛ в основній групі достовірно зріс відносно групи порівняння (p_{1,2}<0,05). Зважаючи на референтні значення ПЛ для цієї вікової категорії жінок – 1,03–11,7 мг/л, орієнтувалися на ці показники під час аналізу результатів. За результатами порівняння показників можна виявити, що рівні ПЛ в основній групі після лікування значно зросли (6,9±1,5 мг/л проти 2,9±1,1 мг/л у групі порівняння) із появою достовірної різниці між осно-

Таблиця 5

Показники прогестерону в основній та групі порівняння (нг/мл)

| Прогестерон у венозній крові (нг/мл) | Основна група (n ₁ =55) | Група порівняння (n ₂ =60) | Контрольна група (n ₃ =50) | p |
|--------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--|
| До лікування | 28,8±5,0 | 29,1±4,9 | 81,2±6,1 | p _{1,2} >0,05 p _{1,3} <0,05 p _{2,3} <0,05 |
| Після лікування | 75,9±5,5 | 31,3±5,1 | 80,9±5,9 | p _{1,2} <0,05 p _{1,3} >0,05 p _{2,3} <0,05 |

Примітки: p_{1,2} – рівень статистичної значущості між основною та групою порівняння; p_{2,3} – рівень статистичної значущості між групою порівняння та контрольною групою; p_{1,3} – рівень статистичної значущості між основною та контрольною групами; * – референтні значення (Dila) для груп дослідження 25,55–89,40 нг/мл.

Таблиця 6

Перинатальні наслідки в групах дослідження після лікування

| Ускладнення | Основна група (n ₁ =55) | | Група порівняння (n ₂ =65) | | Контрольна група (n ₃ =50) | | p |
|---------------------------------------|------------------------------------|------|---------------------------------------|------|---------------------------------------|----|--|
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | |
| Загроза передчасних пологів | 2 | 3,6 | 11 | 16,9 | 3 | 6 | p _{1,3} >0,05 p _{2,3} <0,05 |
| Гестаційний діабет | 4 | 7,2 | 13 | 20,0 | 4 | 8 | p _{1,3} >0,05 p _{2,3} <0,05 |
| Гіпертензивні розлади та прееклампсія | 2 | 3,6 | 10 | 15,4 | 2 | 4 | p _{1,3} >0,05 p _{2,3} <0,05 |
| Вагінальні пологи | 48 | 87,3 | 44 | 67,7 | 45 | 90 | p _{1,2,3} >0,05 |
| Інструментальні вагінальні пологи | 1 | 1,8 | 3 | 4,6 | 0 | 0 | p _{1,2,3} >0,05 |
| Пологи шляхом кесаревого розтину | 6 | 10,9 | 18 | 27,7 | 5 | 10 | p _{1,3} >0,05 p _{2,3} <0,05 |
| Післяпологові кровотечі | 1 | 1,8 | 7 | 10,8 | 1 | 2 | p _{1,3} >0,05 p _{2,3} <0,05 |
| Низька маса плода при народженні | 3 | 5,5 | 5 | 7,7 | 1 | 2 | p _{1,2,3} >0,05 |

Примітки: p_{1,2} – рівень статистичної значущості між основною та групою порівняння; p_{2,3} – рівень статистичної значущості між групою порівняння та контрольною групою; p_{1,3} – рівень статистичної значущості між основною та контрольною групами; p_{1,2,3} – рівень статистичної значущості між всіма групами дослідження.

вною та групою порівняння і зникненням такої між групою порівняння й контрольною групою (p_{1,2}<0,05, p_{2,3}>0,05, p_{1,3}>0,05).

Порівняння пацієток за рівнями прогестерону у венозній крові (нг/мл) між групами наведено в таблиці 5. За даними таблиці, до лікування не виявили достовірної різниці між основною та групою порівняння, показники контрольної групи достовірно відрізнялися від обох інших груп (p_{1,2}>0,05, p_{2,3}<0,05, p_{1,3}<0,05). Зважаючи на референтні значення прогестерону для цієї вікової категорії для кожного окремого тижня вагітності – 25,55-89,40 нг/мл, орієнтувалися на ці показники під час аналізу результатів. Після проведення комплексної терапії рівень прогестерону в основній групі достовірно зріс відносно групи порівняння (75,9±5,5 нг/мл проти 31,3±5,1 нг/мл

у групі порівняння), не виявили достовірної різниці між основною та групою порівняння (p_{1,2}<0,05, p_{2,3}>0,05, p_{1,3}>0,05).

Порівняння пацієток за перинатальними наслідками між двома групами після завершення терапії та розродження наведено в таблиці 6. За даними таблиці, кількість випадків загрози передчасних пологів і кількість випадків вагінальних пологів достовірно були меншими в основній групі (4,1% проти 16,4% у групі порівняння) і наближалися до показників контрольної групи (p_{1,2}>0,05, p_{2,3}>0,05, p_{1,3}<0,05). Таку саму достовірну тенденцію спостерігали в основній групі щодо гестаційного діабету, гіпертензивних розладів і прееклампсії відносно групи порівняння та контрольної групи (p_{1,2}>0,05, p_{2,3}>0,05, p_{1,3}<0,05). Щодо вагінальних пологів

та інструментальних вагінальних пологів не виявили достовірної різниці в групах дослідження ($p_{1,2} < 0,05$, $p_{2,3} < 0,05$, $p_{1,3} < 0,05$).

Механізми впливу сну на перебіг вагітності та перинатальні наслідки передбачають складні взаємодії між нейроендокринними, імунними та метаболічними процесами. Сон відіграє важливу роль у регуляції плацентарних гормонів, зокрема, прогестерону та плацентарного лактогену, що мають ключове значення для підтримання здорової вагітності [5,17]. Порушення сну асоціюються з підвищеним рівнем запалення [34], що може призводити до розвитку преєклампсії, гестаційного діабету та інших ускладнень. Підвищення рівня 6-СОМ в основній групі після лікування, за результатами нашого дослідження, свідчить про відновлення мелатонінового ритму, який є важливим регулятором циркадних процесів і має захисні властивості проти оксидативного стресу [15,31].

Аналіз результатів анкетування вагітних основної групи, групи порівняння і контрольної групи за показниками PSQI вказує на ефективність комплексної терапії в основній групі. Лікування забезпечило підвищення якості сну до оптимального рівня, показники якого наблизилися до рівня контрольної групи без діагностованих порушень сну ($p_{1,2} < 0,05$, $p_{2,3} < 0,05$, $p_{1,3} > 0,05$). Отримані результати підтверджують можливість суб'єктивної оцінки якості сну у вагітних і породілей у рамках дослідження. Це дає змогу не лише відстежувати динаміку поліпшення після терапії, але й порівнювати ці показники з різними популяціями жінок, неоднорідними за соціальними, економічними або анамнестичними характеристиками, у майбутніх дослідженнях. Такий підхід може стати основою для поглибленого аналізу та розроблення персоналізованих методів корекції порушень сну у вагітних.

Результати дослідження узгоджуються з існуючими публікаціями, що підтверджують значення 6-СОМ як маркера ефективності терапії порушень сну [27]. Дані також вказують на об'єктивне поліпшення якості сну у вагітних, що проходили лікування, та підтверджують доцільність використання 6-СОМ як точного діагностичного методу для оцінювання порушень сну. У поєднанні з опитувальником PSQI, рекомендованим у міжнародній практиці [7], це забезпечує комплексний підхід до діагностики та моніторингу якості сну у вагітних і породілей.

Аналіз результатів дослідження вагітних із порушеннями сну за рівнями плацентарного лактогену та прогестерону у венозній крові між групами підтверджує ефективність впливу комплексної терапії на поліпшення показників плацентарних гормонів серед пацієток основної групи. За даними літератури, нормалізація рівнів гормонів асоціюється з поліпшенням перебігу вагітності, зниженням частоти передчасних пологів, дистресу плода та інших перинатальних ускладнень.

Аналіз результатів дослідження ускладнень перебігу вагітності та пологів свідчить, що вагітні основної групи, які отримували запропоновану нами комплексну терапію порушень сну, мали достовірно меншу частоту ускладнень відносно групи порівняння, яка отримувала тільки навчання з психогігієни сну ($p < 0,05$), відсутню достовірну різницю з контрольною групою, яку становили жінки без порушень сну ($p > 0,05$). Показники перебігу вагітності за своєю частотою варіювали від без достовірно значущої різниці (наприклад, кількість вагінальних пологів, у тому числі інструментальних пологів, кількість випадків низької маси плода при народженні) до значущих і дуже значущих (загроза передчасних пологів, кількості випадків гестаційного діабету, розвитку гіпертензивних розладів вагітності та преєклампсії, частоти розродження шляхом кесаревого розтину та ризику розвитку післяпологових кровотеч – $p_{1,2} > 0,05$, $p_{2,3} > 0,05$, $p_{1,3} < 0,05$). Статистично гірша якість сну у вагітних має наслідком збільшення кількості гестаційного діабету, гіпертензивних розладів і преєклампсії. Збільшення кількості випадків загроз передчасних пологів має достовірний зв'язок зі збільшенням кількості патологічних пологів (зокрема шляхом кесаревого розтину). Це ми пов'язуємо з аномаліями пологової діяльності, що були основним показанням до абдомінального розродження. Це, своєю чергою, призводило до вищої частоти післяпологових кровотеч під час кесаревого розтину та в ранньому післяпологовому періоді ($p_{1,2} > 0,05$, $p_{2,3} > 0,05$, $p_{1,3} < 0,05$), які приводили до додаткових втручань для зупинення кровотеч. Отримані дані підтверджують відтермінований опосередкований вплив порушень сну на перинатальні наслідки, що узгоджується з незначною кількістю публікацій за тематикою, та показують зв'язок між якістю сну і підвищеним ризиком преєклампсії, передчасних пологів і ке-

Висновки

сарєвого розтину. Наприклад, виявлено, що поганий сон підвищує ризик гестаційного діабету та гіпертензивних розладів [32]. Інші дослідження показують вплив якості сну на ендокринні й метаболічні порушення, що підтверджує дані нашого дослідження щодо необхідності корекції рівнів плацентарних гормонів [22].

Подальші проспективні дослідження можуть бути зосереджені на розробленні нових методів лікування, що включатимуть не лише комплексні втручання, але й когнітивно-поведінкові методики, як-от програми терапії сну, щодо їхнього довгострокового впливу на поліпшення сну, а отже, і на здоров'я вагітних, породілей, новонароджених і дітей перших років життя. Це дасть змогу розробити більш персоналізовані підходи до ведення вагітності, зокрема, у групах високого ризику.

Встановлено пряму корелятивну залежність між рівнями 6-СОН і плацентарними гормонами у вагітних із порушеннями якості сну.

Навчання психогієні сну, застосування ВМК із ПНЖК і мікронізованого прогестерону достовірно підвищують рівень плацентарних гормонів і поліпшують якість сну в основній групі дослідження.

Показано, що комплексний підхід до вирішення проблеми якості сну зменшує кількість ускладнень перебігу вагітності та пололів (застримка росту плода, гестаційний цукровий діабет, гіпертензивні розлади, кесарів розтин, післяпологові кровотечі).

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Abbasi M, Rasoal D, Kharaghani R, Khanjari Z, Barati Z, Hosseinkhani A et al. (2024). Association between sleep disorders and preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 37(1): 2419383.
- Ahmadi Z, Bakouei F, Bakhtiari A. (2019). Maternal sleep quality in late pregnancy: The association between preterm birth and sleep quality. *Caspian Journal of Reproductive Medicine*. 5(1): 17-22.
- Anbesaw T, Abebe H, Kassaw C, Bete T, Molla A. (2021). Sleep quality and associated factors among pregnant women attending antenatal care at Jimma Medical Center, Jimma, Southwest Ethiopia, 2020: cross-sectional study. *BMC psychiatry*. 21: 1-11.
- Bacaro V, Benz F, Pappaccogli A, De Bartolo P, Johann AF, Palagini L et al. (2020). Interventions for sleep problems during pregnancy: a systematic review. *Sleep medicine reviews*. 50: 101234.
- Berbets A, Konkov D, Bulavenko O, Taran O, Bakun O. (2019). Melatonin, placental growth factor and placental hormones at placental insufficiency. *Cell and Organ Transplantation*. 7(2). doi: 10.22494/cotv7i2.98.
- Beroukhim G, Esencan E, Seifer DB. (2022). Impact of sleep patterns upon female neuroendocrinology and reproductive outcomes: a comprehensive review. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 20(1): 16.
- Christian LM, Carroll JE, Porter K, Hall MH. (2019). Sleep quality across pregnancy and postpartum: effects of parity and race. *Sleep health*. 5(4): 327-334.
- Christian, LM, Carroll JE, Teti DM, Hall MH. (2019). Maternal sleep in pregnancy and postpartum part I: mental, physical, and interpersonal consequences. *Current Psychiatry Reports*. 21: 1-8.
- De Almeida Chuffa LG, Lupi LA, Cuciello MS, Silveira HS, Reiter RJ, Seiva FRF. (2019). Melatonin promotes uterine and placental health: potential molecular mechanisms. *International journal of molecular sciences*. 21(1): 300.
- Delgado A, Louis JM. (2022). Sleep deficiency in pregnancy. *Clinics in Chest Medicine*. 43(2): 261-272.
- Du M, Liu J, Han N, Zhao Z, Yang J, Xu X et al. (2021). Maternal sleep quality during early pregnancy, risk factors and its impact on pregnancy outcomes: a prospective cohort study. *Sleep medicine*. 79: 11-18.
- Golianovskiy O, Frolov S. (2022). Rozlady snu ta efektyvnist riznykh metodiv terapii bezsonnia u vahitnykh (Ohliad literatury). *Reproduktyvne zdorov'ia zhinky*. (8): 79-84 [Голяновський О, Фролов С. (2022). Розлади сну та ефективність різних методів терапії безсоння у вагітних (Огляд літератури). *Репродуктивне здоров'я жінки*. (8): 79-84]. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.8.2022.273301>
- Gonzalez-Mesa E, Cuenca-Marin C, Suarez-Arana M, Tripliana-Serrano B, Ibrahim-Diez, N et al. (2019). Poor sleep quality is associated with perinatal depression. A systematic review of last decade scientific literature and meta-analysis. *Journal of Perinatal Medicine*. 47(7): 689-703.
- Gupta R, Rawat VS. (2020). Sleep and sleep disorders in pregnancy. *Handbook of clinical neurology*. 172: 169-186.
- Hu XQ, Zhang L. (2021). Hypoxia and mitochondrial dysfunction in pregnancy complications. *Antioxidants*. 10(3): 405.
- Hung HM, Ko SH, Chen CH. (2014, Sep 1). The association between prenatal sleep quality and obstetric outcome. *Journal of Nursing Research*. 22(3): 147-154.
- Lateef OM, Akintubosun MO. (2020). Sleep and reproductive health. *Journal of circadian rhythms*. 18.
- Lisova KM, Kalinivska IV, Pryimak SH, Tokar PY, Varlas VN. (2021). Changes in the level of fetoplacental complex hormones in pregnant women with miscarriage. *Journal of Medicine and Life*. 14(4): 487.
- Lu Q, Zhang X, Wang Y, Li J, Xu Y, Song X et al. (2021). Sleep disturbances during pregnancy and adverse maternal and fetal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Sleep medicine reviews*. 58: 101436.
- Manber R, Bei B, Simpson N, Asarnow L, Rangel E et al. (2019). Cognitive behavioral therapy for prenatal insomnia: a randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology*. 133(5): 911-919.
- McLafferty LP, Spada M, Gopalan P. (2022). Pharmacologic treatment of sleep disorders in pregnancy. *Sleep medicine clinics*. 17(3): 445-452.
- Okun ML. (2019). Sleep disturbances and modulations in inflammation: implications for pregnancy health. *Social and personality psychology compass*. 13(5): e12451.
- Rassie K, Giri R, Joham AE, Teede H, Mousa A. (2022). Human placental lactogen in relation to maternal metabolic health and fetal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Molecular Sciences*. 23(24): 15621.

24. Silvestri R, Aricò I. (2019). Sleep disorders in pregnancy. *Sleep Science*. 12(3): 232.
25. Stefaniak M, Dmoch-Gajzlerska E, Jankowska K, Rogowski A, Kajdy A, Maksym RB. (2023). Progesterone and its metabolites play a beneficial role in affect regulation in the female brain. *Pharmaceuticals*. 16(4): 520.
26. Uğurlu M, Arslan G, Yüksel M. (2023). The Relationship Between Pregnancy Stress and Sleep Quality with Trimester: Pregnancy Stress and Sleep Quality. *Göbeklitepe Sağlık Bilimleri Dergisi*. 6(12).
27. Van Faassen M, van der Veen A, van Ockenburg S, de Jong H, de Vries EG, Kema IP. (2021). Mass spectrometric quantification of urinary 6-sulfatoxymelatonin: age-dependent excretion and biological variation. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 59(1): 187-195.
28. Viola I, Sosa C, Canto F, Manenti I, Miretti S, Accornero P et al. (2024). Exogenous melatonin strengthens fetal-maternal cross-talk by ameliorating uterine microenvironment during the early stage of pregnancy in sheep. In *ATTI 77° Convegno Sisvet*: 322-322.
29. Wu F, Sun L, Chen J, Du Y, Fan Z, Cao Z et al. (2024). Sleep quality during pregnancy and fetal growth: A prospective cohort study. *Journal of Sleep Research*, e14233. Epub ahead of print. doi: 10.1111/jsr.14233. PMID: 38768974.
30. Yang Y, Li W, Ma TJ, Zhang L, Hall BJ, Ungvari GS, Xiang YT. (2020). Prevalence of poor sleep quality in perinatal and postnatal women: a comprehensive meta-analysis of observational studies. *Frontiers in psychiatry*. 11: 161.
31. Zhao H, Wong RJ, Stevenson DK. (2021). The impact of hypoxia in early pregnancy on placental cells. *International journal of molecular sciences*. 22(18): 9675.
32. Zhang X, Zhang R, Cheng L, Wang Y, Ding X, Fu J et al. (2020). The effect of sleep impairment on gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Sleep medicine*. 74: 267-277.
33. Zhu B, Shi C, Park CG, Reutrakul S. (2020). Sleep quality and gestational diabetes in pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine*. 67: 47-55.
34. Zhao M, Tuo H, Wang S, Zhao L. (2020). The effects of dietary nutrition on sleep and sleep disorders. *Mediators of inflammation*. 2020(1): 3142874.

Відомості про авторів:

Фролов Сергій Володимирович – аспірант каф. акушерства та гінекології N°1 НУОЗ ім. П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел.: +38 (044) 489-35-64. <https://orcid.org/0000-0003-4154-6969>.

Голяновський Олег Володимирович – д.мед.н., проф., зав. каф. акушерства та гінекології N°1 НУОЗ ім. П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел.: +38 (044) 489-35-64. <https://orcid.org/0000-0002-5524-4411>.

Стаття надійшла до редакції 26.08.2024 р.; прийнята до друку 27.11.2024 р.