

# Вплив когнітивно-поведінкової терапії на порушення сну та рівень мелатоніну у вагітних

О. В. Голяновський<sup>1</sup>, С. В. Фролов<sup>1</sup>, О. А. Волошин<sup>1</sup>, О. П. Кононець<sup>1</sup>, І. А. Губар<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

<sup>2</sup>КНП «Вишгородська центральна районна лікарня»

**Мета дослідження:** проведення проспективного аналізу впливу когнітивно-поведінкової терапії (КПТ) та рівня ендogenous мелатоніну у вагітних з порушеннями сну за даними оцінювання Піттсбурзького індексу якості сну (Pittsburgh Sleep Quality Index – PSQI).

**Матеріали та методи.** Проведено рандомізоване контрольоване дослідження у групі 110 вагітних з діагностованими порушеннями сну. Розлади сну визначали у II та III триместрах вагітності за допомогою опитувальника PSQI з додатковими запитаннями для вагітних.

Учасниці дослідження були випадковим чином рандомізовані в основну групу (n=49) та групу порівняння (n=61). Для поліпшення сну в основній групі було проведено 10 сеансів КПТ упродовж 10 тиж, а у групі порівняння – психонавчання гігієни сну як загально рекомендовані заходи. Усім учасницям дослідження визначали рівень ендogenous мелатоніну опосередковано за його метаболітом – 6-сульфатоксимелатоніном (6-COM) у сечі.

Стан вагітних обох груп оцінювали за впливом КПТ на початку та після завершення лікування (10-й тиждень) за допомогою опитувальника з визначенням PSQI з додатковими запитаннями для вагітних та рівня 6-COM у сечі. Також оцінювали вплив порушень сну і КПТ на частоту перинатальних наслідків.

**Результати.** Вагітні з порушеннями сну мали знижений рівень 6-COM у сечі. Після проведених сеансів КПТ в основній групі показники PSQI достовірно зменшились, а рівень 6-COM у сечі зріс у динаміці щодо групи порівняння ( $p < 0,05$ ), у якій результати статистично не відрізнялись від даних до початку терапії ( $p > 0,05$ ).

**Висновки.** Проведення сеансів КПТ достовірно покращує якість сну у вагітних, що узгоджується з нормалізацією рівня 6-COM у сечі, і достовірно зменшує кількість перинатальних ускладнень. Анкету PSQI та визначення рівня 6-COM у сечі можна рекомендувати як суб'єктивний та об'єктивний інструменти для оцінювання якості сну у вагітних.

**Ключові слова:** когнітивно-поведінкова терапія, PSQI, вагітність, порушення сну, мелатонін.

## The effect of cognitive-behavioral therapy on sleep disturbances and melatonin levels in a cohort of pregnant women

O. V. Golyanovskiy, S. V. Frolov, O. A. Voloshyn, O. P. Kononets, I. A. Hubar

**The objective:** to conduct a prospective analysis of the impact of cognitive behavioral therapy (CBT) and the level of endogenous melatonin in pregnant women with sleep disorders according to the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI).

**Materials and methods.** A randomized controlled trial was conducted in a group of 110 pregnant women with diagnosed sleep disorders. Sleep disorders were determined in the II and III trimesters of pregnancy using the PSQI questionnaire with additional questions for pregnant women.

Study participants were randomly assigned to a main group (n=49) and a comparison group (n=61). To improve sleep in the main group 10 sessions of CBT were conducted over 10 weeks, and in the comparison group sleep hygiene psychoeducation was performed as generally recommended measures. In all study participant, the level of endogenous melatonin was determined indirectly by its metabolite – 6-sulfatoxymelatonin (6-SOM) in the urine.

The condition of pregnant women in both groups was assessed for the effect of CBT at the beginning and after the end of treatment (week 10) using the PSQI questionnaire with additional questions for pregnant women and the level of 6-COM in urine. The impact of sleep disorders and CBT on the frequency of perinatal outcomes was also evaluated.

**Results.** Pregnant women with sleep disorders had a reduced level of 6-SOM in urine. After the CBT sessions in the main group the PSQI indicators significantly decreased, and the level of 6-COM in the urine increased dynamically compared to the comparison group ( $p < 0.05$ ), in which the results were not statistically different from the data before the start of therapy ( $p > 0.05$ ).

**Conclusions.** Conducting CBT sessions reliably improves the quality of sleep in pregnant women, which is consistent with the normalization of the level of 6-SOM in urine, and reliably reduces the number of perinatal complications. The PSQI questionnaire and determination of the level of 6-COM in urine can be recommended as subjective and objective tools for assessing the quality of sleep in pregnant women.

**Keywords:** cognitive-behavioral therapy, PSQI, pregnancy, sleep disorders, melatonin.

Порушення сну є поширеною проблемою у вагітних, яка має значний вплив на якість їхнього життя, проте клінічне значення проблеми часто недооцінюють. Останні результати мета-аналізу якості сну у вагітних свідчать,

що у середньому 45,7% вагітних мають скарги на погіршення якості сну [1]. Тривалість сну, як правило, зменшується у міру прогресування терміну вагітності, досягаючи найнижчої середньої тривалості у III триместрі.

Під час вагітності на ризик розвитку порушень сну впливають різні фактори, включаючи анатомічні зміни під час вагітності, збільшення розмірів матки, ріст плода, зміни гормонального фону та можливе виникнення гастроєзофагеального рефлюксу [2]. Дослідження встановили зв'язок між зменшеною тривалістю сну під час вагітності та підвищеним ризиком передчасних пологів і післяпологової депресії [3]. У той самий час як вплив порушень сну у жінки на розвиток плода залишається недостатньо вивченим. У попередньому дослідженні встановлено, що порушення сну під час вагітності можуть негативно вплинути на ріст плода та перебіг гестації [4].

Дослідження на тваринах також свідчать, що депривація сну вагітної може негативно вплинути на нейрогенез у мозку плода – це призведе до подальших когнітивних порушень [5]. Своєчасне лікування порушень сну у вагітних має вирішальне значення для покращення результатів як для жінки, так і для плода/неонатального періоду [6].

У сучасній клінічній практиці бензодіазепіни та небензодіазепінові снодійні препарати зазвичай призначають для покращення якості сну вагітних. Однак через високу частоту несприятливих перинатальних наслідків, пов'язаних із цими препаратами, їхнє рутинне застосування не рекомендують [7]. Проте фармакологічні засоби часто асоційовані з недостатньо вивченим впливом на організм вагітної та плода і відповідно не рекомендовані до застосування під час вагітності у зв'язку з недостатньою доказовою базою.

Альтернативою серед немедикаментозних підходів стає когнітивно-поведінкова терапія (КПТ). [8]. У систематичному огляді, що вивчає ефективність КПТ при порушеннях сну у невагітних жінок, було встановлено, що це безпечний та ефективний метод покращення якості сну [9]. Тим не менш, через відмінності у якості дослідження робити остаточні висновки передчасно.

Останні публікації інформують, що КПТ може позитивно впливати на сон шляхом усунення поведінкових і когнітивних факторів, що зумовлюють порушення сну [10]. Незважаючи на те що обсяг досліджень щодо КПТ для лікування порушень сну у вагітних обмежений, її потенціал є багатообіцяючим. На відміну від фармацевтичних втручань, КПТ фокусується на зміні поведінки та думок, які зумовлюють порушення сну. Цей підхід може виявитися особливо цінним під час вагітності, коли занепокоєння щодо безпеки ліків посилюється.

На сьогодні тема дослідження ефективності КПТ саме для лікування порушень сну, пов'язаних з вагітністю, залишається недостатньо вивченою.

Використання 6-сульфатоксимелатоніну (6-SOM) як маркера продукування мелатоніну значно покращило розуміння регуляції сну та її наслідків для лікування його порушень. 6-SOM у ранковій сечі, основний метаболіт мелатоніну, є інформативним показником загальної кількості нічного мелатоніну [11].

Дослідження 6-SOM набуло імпульсу з визнанням вирішальної ролі мелатоніну в циркадних ритмах і циклах сон–неспанья. Оскільки мелатонін тісно пов'язаний із регуляцією сну, використання 6-SOM як біомаркера дозволяє безпосередньо оцінити вплив лі-

кування на рівень мелатоніну. Його специфічність до мелатоніну гарантує, що зміни у рівнях 6-SOM безпосередньо віддзеркалюють зміни у секреції мелатоніну, створюючи тонкий і точний показник ефективності лікування [12].

Крім того, чутливість метаболіту дозволяє виявити тонкі варіації у виробленні мелатоніну, дозволяючи детально зрозуміти дію КПТ як нефармакологічного втручання на гормональні механізми, пов'язані зі сном [13]. Використання 6-SOM у цьому дослідженні забезпечує комплексний і об'єктивний підхід до оцінювання впливу КПТ на корекцію порушень сну у вагітних, пояснюючи потенційні переваги нефармакологічних втручань на результати сну під час гестації.

У контексті дослідження та лікування порушень сну під час вагітності використовують Піттсбурзький індекс якості сну (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI) [14], але така анкета не була адаптована для вагітних. Саме тому важливим є адаптувати цю анкету для опитування вагітних шляхом додавання додаткових запитань. PSQI, широко визнаний і перевірений у клінічній практиці інструмент, пропонує всебічне оцінювання якості та порушень сну і його аспектів упродовж одного місяця.

Оригінальна анкета-опитувальник PSQI складається з 19 пунктів та оцінює кілька різних аспектів сну, пропонуючи сім оцінок компонентів та одну загальну оцінку. Оцінки компонентів включають суб'єктивну якість сну, затримку сну (тобто скільки часу потрібно, щоб заснути), тривалість сну, звичайну ефективність сну (тобто відсоток часу, проведеного у ліжку, коли людина спить), порушення сну, використання сну, ліки та денну дисфункцію. Різномірний підхід PSQI охоплює різні аспекти сну, включаючи тривалість, ефективність, порушення засинання та суб'єктивне сприйняття його компонентів.

Однією з ключових переваг PSQI є простота і зручність для вагітних, що полегшує його застосування як у клінічних, так і у дослідницьких цілях. Показники специфічності та чутливості цього тесту, продемонстровані численними прикладними дослідженнями, підкреслюють його точність у діагностиці наявності розладів сну та їхньої відсутності [14].

Було проведено рандомізоване контрольоване дослідження з метою вивчення ефективності та безпеки КПТ у покращенні якості сну з одночасним контролем рівня 6-SOM у сечі, яке раніше не проводили у популяції вагітних з порушеннями сну [15]. Вимірювання 6-SOM забезпечує надійний об'єктивний показник контролю рівнів мелатоніну та, як наслідок, ефективності лікування порушень сну [16]. Використання PSQI разом з оцінюванням рівня 6-SOM у сечі пропонує комплексний підхід до визначення ефективності запропонованого втручання для отримання цілісного розуміння впливу на якість сну.

**Мета дослідження:** проведення проспективного аналізу впливу КПТ і рівня мелатоніну (за лабораторними показниками 6-SOM) на порушення сну у вагітних. Уточнення об'єктивних переваг КПТ як нефармакологічного втручання для покращення результатів лікування та профілактики порушень сну у вагітних.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На клінічних базах кафедри акушерства та гінекології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика упродовж 2022–2023 рр. проведено опитування 110 вагітних та породіль за допомогою анкети-опитувальника PSQI з додатковими запитаннями та вимірювання рівня 6-COM у сечі. За даними результатів оцінювання PSQI та медичної документації із загальної кількості вагітних виділено дві групи – основна група і група порівняння.

До основної групи увійшли 49 вагітних, у яких діагностовано порушення сну з призначенням КПТ для покращення його показників. До групи порівняння – 61 вагітна, у яких діагностовано порушення сну без призначення лікувально-профілактичних заходів на основі КПТ для покращення показників сну.

Виникнення ускладнень вагітності пов'язували з порушеннями якості сну. Порушення сну визначали за шкалою PSQI, оптимальним результатом вважали 0–4 бали, 5 і більше балів оцінювали як порушення якості сну.

*Критерії включення:*

- вагітні та роділлі/породіллі віком 18–40 років;
- вагітність у терміні 22–41 тиж;
- одноплідна вагітність;
- головне передлежання плода;
- пацієнтка раніше не проходила сеанси КПТ.

*Критерії виключення:*

- вади розвитку плода;
- багатоплідна вагітність;
- сідничне передлежання плода;
- інфекційна, хронічна соматична патологія у 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) був проведений аналіз частоти ускладнень під час перебігу захворювання – відсоток патологічних пологів і кількості передчасних пологів, а також спосіб розродження (вагінальний або кесарів розтин).

**Анкета-опитувальник PSQI** оцінює кілька різних аспектів сну, включаючи суб'єктивну якість сну, затримку засинання, тривалість сну, ефективність сну (тобто відсоток часу, проведеного у ліжку, коли людина спить), порушення сну, використання ліків. Кожен елемент оцінюється від 0 до 3 балів. У подальшому розраховують загальний бал PSQI шляхом сумірування балів за сьома компонентами, з амплітудою можливого загального бала від 0 до 21, де більш низькі бали означають кращу якість сну. Оптимальними вважають 0–4 бали, 5 і більше балів – як погіршення якості сну.

Традиційно елементи PSQI сумірюють для визначення загальної оцінки для вимірювання загальної якості сну. Статистичний аналіз також включає розгляд трьох факторів, які включають ефективність сну (з використанням змінних тривалості сну та його ефективності), якість сну (з використанням змінних суб'єктивної якості сну, затримки сну та ліків для сну) та щоденні порушення (з використанням порушень сну та денного часу). Адаптація шкали PSQI для діагностики порушень сну та патології, пов'язаної з гестацією, у вагітних передбачає урахування унікальних аспектів сну під час вагітності.

Хоча оригінальна шкала PSQI не призначена для вагітних, вона може надати цінну інформацію про якість сну. Додані нами запитання до анкети PSQI спрямовані на визначення поширених розладів сну, з якими стикаються вагітні, таких, як часте сечовипускання, фізичний дискомфорт, ворухіння плода, труднощі з пошуком зручної пози для сну та симптоми, пов'язані з синдромом неспокійних ніг [17, 18]. Розробленню таких запитань як додатку до оригінальної шкали PSQI для вагітних передували попередньо проведені огляди публікацій, які включали досвід медицини сну та акушерсько-гінекологічних практик з профілактики, діагностики та лікування порушень сну у вагітних.

Включення до анкети запитань про особливості вагітності мало на меті підвищення її актуальності і точності у діагностиці порушень сну та патології серед вагітних. На підставі специфічних змін, характерних для вагітності, додано такі запитання [19]:

1. Як часто під час вагітності ви відчуваєте нічні пробудження через потребу у сечовипусканні? (0 = ніколи; 1 = один раз за ніч; 2 = двічі за ніч; 3 = три чи більше разів за ніч)

2. Як часто протягом останнього місяця ви відчували дискомфорт або фізичний біль, які заважали вам спати під час вагітності? (0 = ніколи; 1 = рідко; 2 = іноді; 3 = часто)

3. Чи часто ви відчуваєте ворухіння плода, які заважають вам заснути або спати вночі? (0 = ніколи; 1 = рідко; 2 = іноді; 3 = часто)

4. Як часто вам важко знайти зручну позу для сну через збільшення живота під час вагітності? (0 = ніколи; 1 = час від часу; 2 = часто; 3 = майже щовечора)

5. Чи відчували ви дискомфорт у ногах, неспокій або непереборне бажання рухати ногами вночі, що заважає вам спати під час вагітності? (0 = ніколи; 1 = рідко; 2 = іноді; 3 = часто).

Учасниці дослідження були опитані за допомогою опитувальника PSQI для оцінювання якості сну та виявлення порушень сну. Анкетування проводили серед вагітних пацієнток у II та III триместрах гестації. Опитувальник PSQI вагітна заповнювала самостійно, з вказівками на порушення сну без деталізації цих розладів, а також оцінювала ускладнення, пов'язані зі сном, такі, як апное та синдром неспокійних ніг.

Для проведення профілактики ускладнень під час вагітності та пологів було розроблено комплекс заходів на підставі аналізу-огляду літератури, в основу якого покладено КПТ у формі спеціалізованого електронного додатка Sleepio for Pregnancy. Загалом було проведено 10 сеансів КПТ упродовж 10 тиж.

Для визначення рівня мелатоніну застосовували методіку визначення його метаболіту – 6-сульфатоксимелатоніну у сечі [20, 21]. Співвідношення рівня 6-COM у сечі до рівня креатиніну (Кр) у сечі виражають в нг/мг, щоб урахувати різницю у швидкості клубочкової фільтрації між показниками учасниць. Під час цього дослідження пацієнтки збирали зразки ранкової сечі о 6–8-й ранку. Зразок сечі зберігали у темному контейнері, щоб запобігти впливу сонячних променів.

Зразки сечі центрифугували (при 2500 об/хв) упродовж приблизно 20 хв і зберігали при -20 °С до проведен-

ня аналізу. Лабораторію «Синево», де проводили аналіз зразків сечі, не інформували про розподіл пацієнток по групах. Рівень 6-СОМ у сечі вимірювали за допомогою комерційних наборів для твердофазного імуноферментного аналізу (IBL International, Гамбург, Німеччина).

Для пацієнток з групи порівняння проведено одноразове навчання щодо здорового сну, зокрема, основи його регулювання, зв'язок між сном і проблемами зі здоров'ям (наприклад, ожиріння, цукровий діабет, серцево-судинні захворювання), поведінка та звички, які погіршують якість сну (наприклад, вживання кофеїну, нікотину, алкоголю), а також надано поради щодо створення сприятливого для сну середовища. Психонавчання та гігієна сну були обрані у зв'язку з їхнім широким використанням у клінічній практиці і для контролю уваги у клінічних дослідженнях щодо порушень сну [22].

Для профілактики ускладнень під час вагітності та пологів жінкам основної групи було запропоновано застосування спеціалізованого електронного застосунку Sleepio for Pregnancy, в основу якого покладено КППТ при порушеннях сну [23]. Ця методика включає такі принципи:

1. Персоналізоване оцінювання сну: збір інформації про режим сну, звички та будь-які конкретні проблеми, з якими пацієнтка стикається під час вагітності. Це допомагає визначити індивідуальну оцінку порушень сну.

2. Навчання та підходи до засинання: Sleepio for Pregnancy надає навчальні матеріали та ресурси, які пояснюють найпоширеніші проблеми зі сном у вагітних. Застосунок навчає таким методам КППТ, як контроль стимулів, рестрикція сну та вправи на розслаблення.

3. Щоденник сну: ведення щоденника сну є важливим компонентом КППТ. Застосунок Sleepio for Pregnancy дозволяє відстежувати режим сну, зокрема час засинання, час пробудження та будь-які фактори, які можуть впливати на якість сну. Ведення щоденника сну допомагає визначити закономірності, відстежувати прогрес і вносити корективи за потреби.

4. Поради для покращення сну: програма пропонує практичні інструменти та методи для покращення гігієни сну та створення сприятливого середовища для сну на кшталт порад щодо місця сну, освітленості, боротьби з дискомфортом під час вагітності та режиму сну.

5. Когнітивна реструктуризація: КППТ спрямована на боротьбу з негативними думками та переконаннями і тривожними настроями, які зумовлюють порушення сну.

6. Онлайн-підтримка у спільноті дозволяє жінкам спілкуватися з іншими вагітними, які мають схожі порушення сну, та уможлиблює обмін досвідом, порадами і підтримкою протягом усієї вагітності.

Застосунок Sleepio for Pregnancy було обрано через підхід, заснований на методах КППТ при порушеннях сну, розроблений компанією Big Health Inc та перекладений та адаптований нами [19]. Заснований на доказовій базі, стандартизації підходу, повній автоматизації діагностики та лікуванні порушень сну, цей метод також включений до клінічних рекомендацій National Institute for Health and Care Excellence (Велика Британія) та Food and Drug Administration (США) як метод з більш значною клінічною ефективністю порівняно з медикаментозною терапією та з дозволом на використання у вагітних.

Лікування охоплювало поведінкові компоненти (такі, як обмеження сну та контроль стимулів), когнітивні компоненти (наприклад когнітивну реструктуризацію, парадоксальні наміри), прогресивне розслаблення м'язів та гігієну сну. Важливе уточнення щодо адаптації застосунку для вагітних стосувалося обмеження сну, коли його тривалість не могла бути меншою ніж 6 год на добу. Ці характеристики позиціонують метод як цінне доповнення до запропонованого дослідження КППТ при порушеннях сну, пов'язаних з вагітністю. Використання цього додатка було узгоджено з психологом, після чого вагітні самостійно проходили КППТ за допомогою застосунку.

Розподілення по групах проводили методом сліпої рандомізації, за якої список учасників був випадковим чином розбитий комп'ютерним алгоритмом на основну групу та групу порівняння. Пацієнтки обох груп та лікуючі акушери-гінекологи не знали, хто отримує лікування методами КППТ чи виключно методами психонавчання гігієни сну. Засліплення не проводили у зв'язку з природою дослідження.

Статистичну значущість змін у клінічних дослідженнях визначали за допомогою параметричного критерію Стьюдента. Різниця між показниками обох груп вважали статистично значущими за  $p < 0,05$ . Під час статистичного оброблення матеріалів використовували обчислювальну техніку – IBM-PC-сумісну ЕОМ з таким програмним забезпеченням: Microsoft Excel із програмного пакета Microsoft Office 365 та програмний продукт MedCalc, призначений для статистичного оброблення результатів медичних та біологічних досліджень.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Основні дані про вагітних у групах дослідження на початок його проведення наведені у табл. 1. За віком, терміном гестації, індексом маси тіла (ІМТ) та паритетом вагітні в обох групах були однорідними та репрезентативними ( $p > 0,05$ ).

Порівняння результатів анкетування вагітних обох груп за шкалою PSQI наведено у табл. 2. Отримані дані свідчать про відсутність статистичної різниці між групами до втручання (проведення КППТ в основній групі) та наявність статистичної різниці між ними у кінці дослідження. До лікування в основній групі та групі порівняння показники PSQI достовірно не відрізнялись ( $p > 0,05$ ). Отримані дані свідчать, що проведені сеанси КППТ в основній групі продемонстрували свою ефек-

Таблиця 1

### Розподіл вагітних у групах дослідження за основними характеристиками

Характеристика	Основна група, n=49	Група порівняння, n=61
Вік, роки	29,7±5,7	30,2±3,4
Гестаційний вік, тиж	25,9±7,0	23,2±7,2
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	21,2±4,3	22,6±4,1
Перша вагітність, n (%)	26 (53)	25 (41)
Повторна вагітність, n (%)	23 (47)	36 (59)

Таблиця 2

## Значення PSQI в основній групі та групі порівняння, бали

Показник	Основна група, n=49	Група порівняння, n=61	p
До лікування	11,1±2,2	10,9±1,8	>0,05
Після лікування	4,0±1,1	8,2±1,8	<0,05

тивність щодо результатів у групі порівняння: якість сну достовірно покращилась до оптимального значення, а саме – оцінка за шкалою PSQI в основній групі була 4,0±1,1 бала, а у групі порівняння – 8,2±1,8 бала;  $p<0,05$  (див. табл. 2).

Порівняння показників рівнів 6-COM у сечі (нг/мг) між двома групами наведено у табл. 3. Як видно з таблиці, до лікування достовірна різниця між групами була відсутня, проте після проведення КПТ рівень 6-COM у пацієток основної групи достовірно зріс проти показників групи порівняння. Зважаючи на відсутність референтних значень рівня 6-COM у сечі для вагітних, орієнтувались на показники для невагітних жінок, які становлять 29,6±5,5 нг/мл для цієї вікової категорії [24].

Під час порівняння значень можна спостерігати, що показники 6-COM у сечі в основній групі найбільш наближені до оптимальних показників для цієї вікової категорії невагітних жінок. Після проведення лікування в основній групі відзначали підвищення рівня 6-COM щодо показників групи порівняння (27,9±2,5 проти 21,3±2,1), що також достовірно підтверджує ефективність КПТ для лікування порушень сну у вагітних ( $p<0,05$ ).

Дані порівняння пацієток двох груп за перинатальними наслідками після завершення сеансів КПТ та розродження наведені у табл. 4. Як видно з таблиці, кількість випадків загрози передчасних пологів та кількість випадків вагінальних пологів достовірно зменшилась в основній групі (4,1% проти 16,4% у групі порівняння). Таку саму достовірну тенденцію спостерігали в основній групі щодо гестаційного діабету, гіпертензивних розладів та прееклампсії ( $p<0,05$ ). Що стосується вагінальних пологів та інструментальних

Таблиця 3

## Рівні 6-сульфатоксимелатоніну в основній групі та групі порівняння, нг/мг

Показник	Основна група, n=49	Група порівняння, n=61	p
До лікування	19,8±3,0	20,7±3,9	> 0,05
Після лікування	27,9±2,5	21,3±2,1	< 0,05

вагінальних пологів, достовірної різниці у групах дослідження не спостерігалось.

Аналіз результатів дослідження ускладнень перебігу вагітності та пологів, який наведено у табл. 4, засвідчив, що у вагітних групи порівняння, які отримували стандартизоване лікування порушень сну, спостерігалась достовірно вища частота ускладнень, ніж в основній групі, яка отримувала КПТ. Ускладнення перебігу вагітності за частотою варіювали від без достовірно значущої різниці (наприклад, кількість вагінальних пологів, у тому числі інструментальних пологів, кількість випадків низької маси плода при народженні) до значущої та дуже значущої різниці (загроза передчасних пологів, кількість випадків гестаційного діабету, розвитку гіпертензивних розладів вагітності та прееклампсії, частота розродження шляхом кесарева розтину та ризику розвитку післяпологових кровотеч).

Статистично значуща низька якість сну у вагітних спричинює підвищення частоти гестаційного діабету та гіпертензивних розладів і прееклампсії [25]. Збільшення кількості випадків загрози передчасних пологів має достовірний зв'язок зі збільшенням числа патологічних пологів (зокрема шляхом кесарева розтину), що ймовірно пов'язано з аномалією пологової діяльності, які були основним показанням до абдомінального розродження. Це своєю чергою призводило до підвищення частоти післяпологових кровотеч під час кесарева розтину та у ранній післяпологовий період ( $p<0,05$ ), які призводили до проведення додаткових втручань з метою спинення кровотечі.

Отримані дані підтверджують відтермінований вплив порушень сну на перинатальні наслідки, що узгоджується з незначною кількістю публікацій за цією тематикою [26].

Таблиця 4

## Перинатальні наслідки у групах дослідження після лікування

Ускладнення	Основна група, n=49		Група порівняння, n=61		p
	Абс. число	%	Абс. число	%	
Загроза передчасних пологів	2	4,1	10	16,4	<0,05
Гестаційний діабет	3	6,1	12	19,7	<0,05
Гіпертензивні розлади та прееклампсія	2	4,1	9	14,8	<0,05
Вагінальні пологи	43	87,8	41	67,2	>0,05
Інструментальні пологи	1	2,0	3	4,9	>0,05
Пологи шляхом кесарева розтину	5	10,2	17	27,9	<0,05
Післяпологові кровотечі	1	2,0	7	11,5	<0,05
Низька маса плода при народженні	3	6,1	5	8,2	>0,05

Результати оцінювання PSQI мають достовірний зв'язок з визначенням рівнів 6-SOM у сечі, а отже – з рівнем мелатоніну у крові вагітних, та з частотою порушень сну.

Зростає інтерес щодо застосування КПТ для лікування безсоння серед населення у цілому. Однак даних про ефективність використання КПТ у вагітних з безсонням недостатньо. Термін «порушення сну, яке пов'язане з вагітністю» відрізняється від інших видів інсомнії через різні патологічні або фізіологічні стани тіла жінки, що призводять до порушення режиму сну у вагітних.

Виконане на підставі попередньо проведеного огляду літератури та пошуку, це рандомізоване контрольоване дослідження є першим, що оцінює ефективність і безпеку використання КПТ при порушеннях сну, які пов'язані з вагітністю, шляхом визначення суб'єктивних (анкетування) і об'єктивних лабораторних (вимірювання рівня метаболітів мелатоніну) даних [19].

У проведеному дослідженні застосування КПТ привело до достовірно значного покращення загального показника за адаптованою нами шкалою PSQI на 7,1 бала у вагітних в основній групі. Результати цього дослідження узгоджуються з даними попереднього дослідження з невеликою вибіркою, яке продемонструвало, що використання КПТ протягом 8–12 сеансів покращує якість сну у вагітних [28]. Однак у дослідженні не проводили визначення об'єктивних показників якості та порушень сну на прикладі 6-SOM як метаболіту мелатоніну. Спостерігалось збільшення ендогенної секреції мелатоніну (за визначенням показника 6-SOM у сечі) після сеансів КПТ, яке супроводжувалося покращенням якості сну вагітних в основній групі за даними анкетування за шкалою PSQI.

Причинно-наслідковий зв'язок між підвищенням рівня мелатоніну після сеансів КПТ та покращенням якості сну вимагає подальшого дослідження з метою потенційного комбінування нефармакологічних (КПТ, музикотерапія, ароматерапія, масаж) та фармакологічних (мелатонін) методів для комплексної про-

філактики та лікування усього спектра порушень сну у вагітних [26].

Ефективність КПТ можна пояснити її регуляторним впливом на різні нейроендокринні шляхи [27]. Було продемонстровано, що така терапія приводила до зміни широкого спектра нейроендокринних медіаторів, таких, як норадреналін, мелатонін, гамма-аміномасляна кислота та  $\beta$ -ендорфін. Цей багатообіцяючий ефект КПТ пояснюється її впливом на підвищення рівня експресії білка мелатоніну, а також мРНК мелатоніну-1 і мелатоніну-2 на моделях щурів [28].

Мелатонін вільно проникає крізь плаценту і відіграє важливу роль у розвитку плода [29]. Установлено, що мелатонін сироватки крові вагітної регулює швидкі рухи очей плода і цикл сну без них протягом III триместра гестації. Це безпосередньо пов'язано з ростом і активацією нейронів мозку плода протягом цього періоду часу [30]. Тому збільшення секреції мелатоніну після сеансів КПТ може не тільки покращити якість сну вагітної, але й потенційно позитивно вплинути на розвиток мозку плода [31].

## ВИСНОВКИ

У цьому дослідженні було встановлено, що когнітивно-поведінкова терапія є інструментом з доведеною ефективністю для профілактики та лікування порушень, пов'язаних зі сном, і сприяє покращенню якості життя у вагітних основної групи.

Найявний достовірний зв'язок між показниками балів за Піттсбурзькою шкалою якості сну під час вагітності та показниками рівня 6-сульфатоксимелатоніну у сечі вагітних, що можна використовувати для суб'єктивного та об'єктивного оцінювання якості сну у вагітних.

Комплексне проведення когнітивно-поведінкової терапії з визначенням 6-сульфатоксимелатоніну достовірно зменшує кількість перинатальних ускладнень в основній групі зі зниженням частоти випадків загрози передчасних пологів, гестаційного діабету, розвитку гіпертензивних розладів і преєклампсії, а також зменшення кількості випадків кесарева розтину та післяпологових кровотеч.

## Відомості про авторів

**Голяновський Олег Володимирович** – д-р мед. наук, проф., завідувач, кафедра акушерства та гінекології № 1, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail: obgyn1.nuozu@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5524-4411

**Волошин Олександр Анатолійович** – д-р мед. наук, доц., кафедра акушерства та гінекології № 1, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail: alexvolua@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-6586-5449

**Кононець Олександр Павлович** – канд. мед. наук, асистент, кафедра акушерства та гінекології № 1, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail: olexandr.kononets@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6605-6902

**Губар Ірина Анатоліївна** – завідувачка, акушерсько-гінекологічне відділення, КНП «Вишгородська ЦРЛ», м. Вишгород; тел.: (093) 730-03-53. *E-mail: iryna.vetrova5@gmail.com*

**Фролов Сергій Володимирович** – аспірант, кафедра акушерства та гінекології № 1, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail: serhiy.frolov@nuozu.edu.ua*

ORCID: 0000-0003-4154-6969

## Information about the authors

- Golyanovskiy Oleg V.** – MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology N1, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. *E-mail: obgyn1.nuozu@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-5524-4411
- Voloshyn Oleksandr A.** – MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N1, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. *E-mail: alexvolua@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-6586-5449
- Kononets' Oleksandr P.** – MD, PhD, Assistant of Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N1, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. *E-mail: olexandr.kononets@gmail.com*  
ORCID: 0000-0001-6605-6902
- Hubar Iryna A.** – MD, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Communal Non-Commercial Enterprise «Vyshhorod Central District Hospital», Vyshhorod; tel.: (093) 730-03-53. *E-mail: iryna.vetrova5@gmail.com*
- Frolov Serhii V.** – MD, PhD-Student, Department of Obstetrics and Gynecology N1, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. *E-mail: serhiy.frolov@nuozu.edu.ua*  
ORCID: 0000-0003-4154-6969

## ПОСИЛАННЯ

- Sedov ID, Cameron EE, Madigan S, Tomfohr-Madsen LM. Sleep quality during pregnancy: A meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2018;38:168-76. doi: 10.1016/j.smrv.2017.06.005.
- Mindell JA, Cook RA, Nikolovski J. Sleep patterns and sleep disturbances across pregnancy. *Sleep Med.* 2015;16(4):483-8. doi: 10.1016/j.sleep.2014.12.008.
- Okun ML, Kline CE, Roberts JM, Wettlaufer B, Glover V. Prevalence of sleep deficiency in early gestation and its associations with stress and depressive symptoms. *J Womens Health (Larchmt).* 2013;22(12):1028-37. doi: 10.1089/jwh.2012.3719.
- Facco FL, Kramer J, Ho KH, Zee PC, Grobman WA. Sleep disturbances in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2010;115(1):77-83. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181c4f8ec.
- Davis EP, Sandman CA, Buss C, Wing DA, Head K. Fetal glucocorticoid exposure is associated with preadolescent brain development. *Biol Psychiatry.* 2013;74(9):647-55. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.04.015.
- Field T, Diego M, Hernandez-Reif M. Prenatal depression effects on the fetus and newborn: A review. *Infant Behav Dev.* 2007;30(3):445-55. doi: 10.1016/j.infbeh.2007.05.001.
- Park S, Lee Y. Benzodiazepine use and adverse pregnancy outcomes: A systematic review. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci).* 2017;11(3):185-92. doi: 10.1016/j.anr.2017.09.004.
- Vallières A, Pappathomas A, Araujo T, Crawford MR, de Billy Garnier S. Who Is Seeking Help for Sleep? A Clinical Profile of Patients in a Sleep Psychology Clinic. *Int J Behav Med.* 2021;28(2):207-13. doi: 10.1007/s12529-020-09882-9.
- Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc GL, Ellis JG, et al. European guidelines for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res.* 2017;26(6):675-700. doi: 10.1111/jsr.12594.
- Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA, Cooke M, Denberg TD, Barry MJ. Management of chronic insomnia disorder in adults: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2016;165(2):125-33. doi: 10.7326/M15-2175.
- Benloucif S, Burgess HJ, Klerman EB, Lewy AJ, Middleton B, Murphy PJ, et al. Measuring melatonin in humans. *J Clin Sleep Med.* 2008;4(1):66-9. doi: 10.5664/jcsm.27083.
- Wei T, Li C, Heng Y, Gao X, Zhang G, Wang H, et al. Association between night-shift work and level of melatonin: systematic review and meta-analysis. *Sleep Med.* 2020;75:502-9. doi: 10.1016/j.sleep.2020.09.018.
- Facco FL, Chan M, Patel SR. Common sleep disorders in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2022;140(2):321-39. doi: 10.1097/AOG.0000000000004866.
- Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989;28(2):193-213. doi: 10.1016/0165-1781(89)90047-4.
- Burgess HJ, Trinder J, Kim Y, Luke D. Sleep and circadian influences on cardiac autonomic nervous system activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1997;273(4):1761-8. doi: 10.1152/ajpheart.1997.273.4.H1761.
- Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PLoS One.* 2013;8(5):e63773. doi: 10.1371/journal.pone.0063773.
- Guseva A. Pregnancy and psychoemotional stress reactions. Age factor. *Reprod Health Women.* 2023;4(3):35-43. doi: 10.30841/2708-8731.4.2023.285762.
- Smyka M, Kosińska-Kaczyńska K, Sochacki-Wójcicka N, Zgliczyńska M, Wielgoś M. Sleep quality according to the Pittsburgh Sleep Quality Index in over 7000 pregnant women in Poland. *Sleep Biol Rhythms.* 2021;19:353-60. doi: 10.1007/s41105-021-00324-x.
- Golyanovskiy O, Frolov S. Sleep disorders and the effectiveness of various methods of insomnia therapy in pregnant women (Literature review). *Reprod Health Women.* 2022;8(7):79-84. doi: 10.30841/2708-8731.8.2022.273301.
- Katz V, Warren M, Ekstrom R, Mason G, Heine A, Golden R. Psychobiological markers of stress in pregnancy: 6-Sulfatoxymelatonin-A longitudinal study. *Am J Perinatol.* 1999;16(5):233-8. doi: 10.1055/s-2007-993864.
- Mahlberg R, Timmann A, Salewski L, Kunz D. Normative data on the daily profile of urinary 6-sulfatoxymelatonin in healthy subjects between the ages of 20 and 84. *Psychoneuroendocrinol.* 2006;31(5):634-41. doi: 10.1016/j.psyneuen.2006.01.009.
- Wong SY, Zhang DX, Li CC, Yip BH, Chan DC, Ling YM, et al. Comparing the Effects of Mindfulness-Based Cognitive Therapy and Sleep Psycho-Education with Exercise on Chronic Insomnia: A Randomised Controlled Trial. *Psychother Psychosom.* 2017;86(4):241-53. doi: 10.1159/000470847.
- Kalmbach DA, Cheng P, O'Brien LM, Swanson LM, Sangha R, Sen S, et al. A randomized controlled trial of digital cognitive behavioral therapy for insomnia in pregnant women. *Sleep Med.* 2020;72:82-92. doi: 10.1016/j.sleep.2020.03.016.
- Biran V, Decobert F, Bednarek N, Boizeau P, Benoist JF, Claustrat B, et al. Melatonin levels in preterm and term infants and their mothers. *Int J Mol Sci.* 2019;20(9):2077. doi: 10.3390/ijms20092077.
- Lu Q, Zhang X, Wang Y, Li J, Xu Y, Song X, et al. Sleep disturbances during pregnancy and adverse maternal and fetal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2021;58:101436. doi: 10.1016/j.smrv.2021.101436.
- Zhabchenko I, Komiyets N, Kovalenko T, Tertychna-Telyuk S, Lishchenko I, Bondarenko O. War, stress, pregnancy: how to reconcile problematic issues? *Reprod Health Women.* 2023;1(1):21-8.
- Wang L, Jin F. Association between maternal sleep duration and quality, and the risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20:1-3. doi: 10.1186/s12884-020-2814-5.
- Yang YQ, Tiliwaerde M, Gao NN, Zhang TT, Ji HX, Gu W, et al. Mechanism of GW117 antidepressant action: Melatonin receptor-mediated regulation of sleep rhythm. *Eur J Pharmacol.* 2023;176299. doi: 10.1016/j.ejphar.2023.176299.
- Tamura H, Nakamura Y, Terron MP, Flores LJ, Manchester LC, Tan DX, et al. Melatonin and pregnancy in the human. *Reprod Toxicol.* 2008;25(3):291-303. doi: 10.1016/j.reprotox.2008.03.005.
- Gomes PR, Motta-Teixeira LC, Gallo CC, do Carmo Buonfiglio D, de Camargo LS, Quintela T, et al. Maternal pineal melatonin in gestation and lactation physiology, and in fetal development and programming. *Gen Comp Endocrinol.* 2021;300:113633. doi: 10.1016/j.ygcen.2020.113633.
- Evsyukova II. The Role of Melatonin in Prenatal Ontogenesis. *J Evol Biochem Phys.* 2021;57:33-45. doi: 10.1134/S0022093021010038.

Стаття надійшла до редакції 30.01.2024. – Дата першого рішення 02.02.2024. – Стаття подана до друку 08.03.2024