

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЧЕРМАК ВОЛОДИМИР ІГОРОВИЧ

УДК: 618.3-06:[616.151.5+616.8-009.24]-07-085

ДИСЕРТАЦІЯ
**ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНЬ У СИСТЕМІ
МАТИ-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД У ВАГІТНИХ ГРУПИ РИЗИКУ
РОЗВИТКУ ПРЕЕКЛАМПСІЇ**

в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина
(наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне
джерело



В.І. Чермак

Наукові керівники:

Вдовиченко Юрій Петрович, член-кор. НАМН України,
доктор медичних наук, професор

Сенчук Анатолій Якович, доктор медичних наук, професор

Київ – 2024

АНОТАЦІЯ

Чермак В.І. Профілактика та лікування порушень у системі мати-плацента-плід у вагітних групи ризику розвитку прееклампсії. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціальність «Акушерство і гінекологія»). Київ: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України; 2024.

Дисертаційна робота присвячена проблемі зменшення частоти акушерських та перинатальних ускладнень у пацієнток із гестаційною артеріальною гіпертензією (ГАГ) шляхом розробки та впровадження у клінічну практику методів раціонального ведення вагітності на підставі результатів вивчення особливостей функціонування фетоплацентарного комплексу (ФПК) у таких пацієнток.

Джерела світової та вітчизняної наукової літератури і клінічна практика вказують на те, що гіпертензивні розлади належать до найзагрозливіших ускладнень вагітності, частота яких не має тенденції до зниження (від 1,5 до 23,3% усіх вагітностей) і які визначають показники материнської та дитячої патології і смертності. Більшість дослідників дійшли висновку, що своєчасне виявлення субклінічних і легких форм гіпертензивних станів і прееклампсії, їх адекватна корекція дають змогу запобігти розвитку тяжких форм цього ускладнення вагітності і в такий спосіб – тяжких материнських та перинатальних ускладнень.

Клінічна практика показує, що діагноз гестаційної гіпертензії є достатньо частою патологією, яка трапляється в роботі лікарів акушерів-гінекологів амбулаторної та стаціонарної ланки надання допомоги вагітним жінкам. Як правило, діагноз встановлюється з запізненням, що

призводить до стійкого підвищення артеріального тиску, функціональних порушень центральної і вегетативної нервової системи, дисбалансу макро- і мікроелементного складу і гормонального гомеостазу у вагітних жінок. Затримка з призначенням профілактичних і лікувальних заходів у 20-80% випадків реалізується в плацентарну дисфункцію і прееклампсію – стани, які важко піддаються корекції і часто спричиняють негативні перинатальні наслідки.

Саме тому метою нашого дослідження ми вважали зменшення частоти акушерських та перинатальних ускладнень у пацієток із ГАГ шляхом розробки та впровадження в клінічну практику методів раціонального ведення вагітності на підставі результатів вивчення особливостей функціонування фетоплацентарного комплексу у таких вагітних.

Для виконання поставленої мети ретроспективно проаналізовані матеріали 100 історій пологів і індивідуальних карт розвитку новонароджених від матерів із ГАГ. Проспективно проведено динамічне спостереження, клініко-лабораторне, апаратне обстеження до та після лікування 100 вагітних із ГАГ, які були розподілені на дві групи: перша група – 50 вагітних із ГАГ, які отримували запропоновані нами лікувально-профілактичні заходи, і друга група – 50 вагітних із ГАГ, яких вели із застосуванням загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів. Контролем слугували дані обстеження 50 здорових вагітних.

Проведений нами аналіз особливостей перебігу вагітностей, пологів, стану плодів та новонароджених у жінок із ГАГ вказує на наявність у таких пацієток підвищеного ризику виникнення таких ускладнень: передчасні пологи (9,0%), передчасний розрив плодових оболонок (21,0%), патологічний прелімінарний період (31,0%), первинна (11,0%), вторинна (13,0%) слабкість і дискоординація (8,0%) пологової діяльності, дистрес плода (14,0%). У пацієток основної групи зареєстровано високий ризик виникнення патології відокремлення плаценти (20,0%), перед-

часного відшарування плаценти в пологах (2,0%), підвищеної крововтрати (12,0) та оперативного розродження (39,0%).

Результати ехографічного дослідження плода, плаценти і навколоплідних вод за методикою Н.Ю. Селюкової (2020) показали значні відхилення показників фетометрії, а саме: у 10 випадках ($20,0 \pm 5,66\%$) зареєстровано симетричну, в шести випадках ($12,0 \pm 4,60\%$) – асиметричну і в двох випадках ($4,0 \pm 2,77\%$) – змішану форму синдрому затримки розвитку плода (СЗРП). Показники серцевої діяльності плода (СДП) свідчили про наявність гіпоксії плодів у вагітних основної групи, яка проявлялася змінами частоти серцевих скорочень (ЧСС) від тахікардії з поодинокими та періодичними екстрасистолями, нестабільної ЧСС до брадикардії. У вагітних контрольної групи таких змін СДП не спостерігали. Показники дихальних рухів плода (ДРП) практично не виходили за межі норми, тоді як в основній групі зареєстровано зміни частоти та тривалості ДРП, у III групі навіть зафіксовано в одному випадку ДРП за типом GASPS. Аналізуючи дані дослідження стану фетоплацентарного комплексу (ФПК) за методикою ехографії, ми виявили наявність прогресивного погіршення стану ФПК у жінок із ГАГ, що свідчить про розвиток компенсованої форми фетоплацентарної недостатності (ФПН) у жінок із ГАГ, вагітність яких ускладнюється прееклампсією.

Узагальнено оцінка порушень ФПК та МПК за класифікацією М.В. Медведєва (1996) в обстежуваних групах виглядала так: зміни у вагітних з групи ризику розвитку прееклампсії можна зарахувати до II ступеня (одночасне порушення МПК та ФПК, що не досягає критичних змін).

У вагітних із групи ризику розвитку прееклампсії формується нестійка рівновага системи гемостазу, а саме – має місце підвищення тромбогенного потенціалу (зниження кількості тромбоцитів і підвищення їх агрегаційної спроможності, достовірне підвищення концентрацій

фібриногену), що компенсується активацією системи фібринолізу (збільшення показників плазмового лізису, збільшення концентрацій вільного гепарину, підвищення у 3 рази розчинного фібрину, зменшення АТ-III і 100% позитивний етаноловий тест). Нестійку рівновагу показників системи гемостазу, яку спостерігають у вагітних із групи ризику розвитку прееклампсії, слід розцінювати як першу фазу тромбо-геморагічного синдрому (синдрому ДВЗ). Виявлені порушення можна вважати патогенетичним обґрунтуванням доцільності залучення до комплексу лікувальних заходів препаратів, які містять магній і мають коригувальний вплив на систему гемостазу [63, 92].

За результатами проведеного тестування зі 100 обстежених пацієнток з ГАГ 76 (76,0%) були зараховані до групи значного дефіциту магнію, що потребує екстреної магnezіотерапії, корекції способу життя та харчування (від 31 до 138 балів). Недостатність магнію призводить до збільшення концентрації альдостерона, затримки рідини в організмі, набряків. Виникає відносна гіперестрогенемія, яка призводить до гіперпродукції печінкою ангіотензину, який підвищує рівень альдостерону у крові та підвищує артеріальний тиск.

Результати дослідження функціонального стану центральної та вегетативної нервової системи у вагітних із гестаційною артеріальною гіпертензією показали, що вагітність у пацієнток із ГАГ супроводжується високим рівнем вегетативної дисфункції (оцінка за шкалою Вейна понад 15 балів) у $88,0 \pm 3,2$ пацієнток, що значно ($p < 0,05$) перевищує цей показник у здорових вагітних ($48,0 \pm 7,0$). У пацієнток із ГАГ спостерігається значна дезадаптація регуляторної функції центральної нервової системи (ЦНС), яка свідчить про виснаження компенсаторних можливостей та може бути провідним фактором у розвитку ускладнень перебігу вагітності, а саме – виникнення прееклампсії. Тяжкість дисфункції вегетативної нервової

системи (зростання суми балів за анкетною Вейна) асоціювалась з дефіцитом магнію, який визначений нами у вагітних із ГАГ.

Аналіз плацент жінок з групи ризику розвитку прееклампсії демонструє поєднаний характер ураження плацентарної тканини та свідчить про наявність компенсованої, а в деяких випадках декомпенсованої хронічної плацентарної недостатності. Беручи до уваги виявлені ознаки плацентарно-маткової дисфункції (варіант порушення дозрівання ворсин і варіант гіповаскуляризованих ворсин хоріона), ми вбачаємо причинний зв'язок морфологічних змін в плацентах з розвитком дистресу плода.

Клінічними проявами виявлених змін під час комплексного обстеження пацієнток із ГАГ була довготривала ПД, яку діагностовано у 53,0% пацієнток основної групи і у 8,0% контрольної групи. Аналіз оцінки біофізичного профілю плода (БПП) показав, що найчастіше оцінка 7 балів і нижче виставлялася у жінок основної групи (56,0%), у контролі – 4,0%. Результати доплерометричного дослідження вказували на помірні порушення гемодинаміки у 44,0% основної і 2,0% здорових жінок, стан декомпенсованого кровообігу в судинах пуповини виявлено відповідно в 7,0 і 2,0% пацієнток. Зміни у вигляді гіперплазії і гіпоплазії плацентарної тканини, а також кальцинати виявлено у 74,0% пацієнток основної групи, що значно більше, ніж у групі здорових вагітних (16,0%).

Профілактичне застосування пероральних препаратів магнію показує високу ефективність, нешкідливість і гарну переносність запропонованої терапії порівняно із загальноприйнятими підходами. Так, загроза переривання вагітності діагностована у $17,0 \pm 3,8$ і $44,0 \pm 7,0\%$, дисфункція плаценти – у $11,0 \pm 3,1$ і $32,0 \pm 6,7\%$, прееклампсія – у $4,0 \pm 2,0$ і $32,0 \pm 6,7\%$, ускладнені пологи – у $12,0 \pm 3,2\%$ і кесарів розтин – у $15,0 \pm 3,6\%$ і $30,0 \pm 6,5\%$ відповідно в групах із магнієм і без застосування магнію для профілактики прееклампсії.

Запропонована нами схема терапії сприяла редукції клінічно вираженого і субклінічного рівня депресії до норми у 80% випадків, а в подальшому призвело до відсутності розладів тривоги – у 62% випадків.

До позитивних ефектів лікувального і профілактичного прийому препаратів магнію та антиоксидантних препаратів слід зарахувати нормалізацію показників системи гемостазу, матково-плацентарно-плодової гемодинаміки, результатів ехографічного дослідження плода, плаценти і навколоплідних вод та психоемоційного стану пацієнток. Усе спричинило істотне зменшення частоти ускладнень вагітності і пологів, зниження частоти кесарева розтину.

Ефективність запропонованої профілактики пізніх гестозів становила 96,0%, а в групі порівняння – 68,0%. Ефективність профілактики тяжких форм пізніх гестозів (пreeкламсія середнього і тяжкого ступеня) становила 72,7 проти 53,6% у групі пацієнток, які отримували загальноприйнятту терапію.

Ключові слова: гестаційна артеріальна гіпертензія, пreeкламсія, фетоплацентарний комплекс, плацентарна дисфункція, гемостаз, магній, центральна і вегетативна нервова система, лікування, профілактика ускладнень.

SUMMARY

Chermak V.I. Prevention and treatment of the mother-placenta-fetus system disorders in pregnant women at risk of developing preeclampsia. Qualifying scientific work on the rights of manuscript.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 «Health care» in the specialty 222 «Medicine» (specialization "Obstetrics and gynecology"). Kyiv: Shupyk National Healthcare University of Ukraine of MH Ukraine; 2024.

The dissertation is devoted to reducing the frequency of obstetric and perinatal complications in patients with gestational arterial hypertension (GAH) by developing and implementing into clinical practice the methods of rational pregnancy management based on the results of studying the features of the fetoplacental complex functioning in such patients.

Sources of world and domestic scientific literature and clinical practice indicate that hypertensive disorders are among the most dangerous complications of pregnancy, the frequency of which has no tendency to decrease (from 1.5 to 23.3% of all pregnancies) and which determine indicators of maternal and child pathology and mortality. The majority of researchers came to the conclusion that timely detection of subclinical and mild forms of hypertensive conditions and preeclampsia, their adequate correction make it possible to prevent the development of severe forms of this complication of pregnancy and, in this way, severe maternal and perinatal complications.

Clinical practice shows that the diagnosis of gestational hypertension is a fairly frequent pathology that occurs in obstetrician-gynecologist's practice in outpatient and inpatient care. As a rule, the diagnosis is established late, which leads to a persistent increase in blood pressure, functional disorders of the central and autonomic nervous system, imbalance of macro- and microelement composition and hormonal homeostasis in pregnant women. Delay in the appointment of preventive and therapeutic measures in 20-80% of cases leads to placental dysfunction and preeclampsia – conditions that are difficult to correct and often cause negative perinatal consequences.

That is why we considered the goal of our study to reduce the frequency of obstetric and perinatal complications in patients with GAH by developing and implementing into clinical practice methods of rational pregnancy management based on the results of studying the features of the functioning of the fetoplacental complex in such pregnant women.

To fulfill the set goal, we retrospectively analyzed the materials of 100 birth histories and individual charts of the development of newborns from mothers with GAH. Prospectively, dynamic observation, clinical-laboratory, hardware examination before and after treatment of 100 pregnant women with GAH was carried out, who were divided into two groups: the first group – 50 pregnant women with GAH who received the treatment and preventive measures proposed by us, and the second group – 50 pregnant women with GAH, which were conducted with the use of generally accepted medical and preventive measures. The control was the examination data of 50 healthy pregnant women.

Our analysis of the characteristics of the course of pregnancy, childbirth, the condition of fetuses and newborns in women with GAH indicates the presence of such patients at an increased risk of the following complications: premature birth (9.0%), premature rupture of the membranes (21.0%), pathological preliminary period (31.0%), primary (11.0%), secondary (13.0%) weakness and discoordination (8.0%) of labor, fetal distress (14.0%). Patients of the main group have a high risk of placental abruption (20.0%), premature placental abruption during childbirth (2.0%), increased blood loss (12.0%) and operative delivery (39.0%).

The results of ultrasound examination of the fetus, placenta and amniotic fluid according to the methodic of N. Seluikova (2020) [145] showed significant deviations of fetometry indicators, namely: in 10 cases ($20.0 \pm 5.66\%$) symmetrical, in 6 cases ($12.0 \pm 4.60\%$) – asymmetrical and in 2 cases ($4.0 \pm 2.77\%$) – a mixed form of FGR. Indicators of fetal heart activity (FHA) indicated the presence of fetal hypoxia in pregnant women of the main group, which was manifested by heart rate changes from tachycardia with single and periodic extrasystoles, unstable heart rate to bradycardia. Such changes in FHA were not observed in pregnant women of the control group. Indicators of fetal respiratory movements (FRM) practically did not go beyond

the norm, while in the main group, changes in the frequency and duration of FHA were registered, in the III group even 1 case of gasps-type FHA was recorded.

Analyzing the study data of the state FPC using the ultrasound technique, we found the presence of a progressive deterioration of the condition of FPC in women with GAH, which indicates the development of a compensated form of PI in women with GAH whose pregnancy is complicated by preeclampsia.

In general, the evaluation of violations of feto-placental complex and utero-placental blood flow according to the classification of M. Medvediev (1996) in the examined groups was as follows: changes in pregnant women from the risk group of preeclampsia development can be classified as II degree (simultaneous violation of feto-placental complex and utero-placental blood flow, which does not reach critical changes).

In pregnant women from the risk group of the preeclampsia development, an unstable equilibrium of the hemostasis system is formed, namely, there is an increase in the thrombogenic potential (a decrease in the number of platelets and an increase in their aggregation capacity, a significant increase in the concentration of fibrinogen), which is compensated by the activation of the fibrinolysis system (an increase in plasma lysis indicators, an increase in the concentration of free heparin, a 3-fold increase in soluble fibrin, a decrease in AT-III and a 100% positive ethanol test). Unstable balance of indicators of the hemostasis system, which is observed in pregnant women from the risk group of the preeclampsia development, should be considered as the I-th phase of the thrombo-hemorrhagic syndrome (DIC syndrome). Identified violations can be considered a pathogenetic rationale for the expediency of including drugs that contain magnesium and have a corrective effect on the hemostasis system in the complex of therapeutic measures.

According to the results of the testing, 76 (76.0%) of the 100 examined patients with GAH were included in the group of significant magnesium deficiency, which requires emergency magnesium therapy, correction of lifestyle and nutrition (from 31 to 138 points). Magnesium deficiency leads to an increase in aldosterone concentration, fluid retention in the body, and swelling. Relative hyperestrogenemia occurs, which leads to hyperproduction of angiotensin by the liver, which increases the level of aldosterone in the blood and raises blood pressure.

The results of the study of the central and autonomic nervous system functional state in pregnant women with gestational arterial hypertension showed that pregnancy in patients with GAH is accompanied by a high level of autonomic dysfunction (Wayne scale over 15 points) in 88.0 ± 3.2 patients, which is significantly ($p < 0.05$) exceeds this indicator in healthy pregnant women (48.0 ± 7.0). In patients with GAH, there is a significant maladaptation of the regulatory function of the central nervous system, which indicates the depletion of compensatory capabilities and can be a leading factor in the development of pregnancy complications, namely, the occurrence of preeclampsia. Severity of the autonomic nervous system dysfunction (increase in the sum of points according to the Wein questionnaire) was associated with magnesium deficiency, which we determined in pregnant women with GAH.

Analysis of the placentas of women at risk of developing preeclampsia demonstrates the combined nature of placental tissue damage and indicates the presence of compensated, and in some cases, decompensated chronic placental insufficiency. Taking into account the detected signs of placental-uterine dysfunction (variant of villous maturation disorder and variant of hypovascularized chorionic villi), we see a causal relationship between morphological changes in placentas and the development of fetal distress.

The clinical manifestations of changes detected during the comprehensive examination of patients with GAH were long-term placental

dysfunction, which was diagnosed in 53.0% of patients in the main group and in 8.0% of the control group. The analysis of the assessment of BPP showed that most often the assessment of 7 points and below was given to women of the main group (56.0%), in the control group – 4.0%. The results of the dopplerometric study indicated moderate hemodynamic disorders in 44.0% of primary and 2.0% of healthy women. The state of decompensated blood circulation in the vessels of the umbilical cord was detected in 7.0 and 2.0% of patients, respectively. Changes in the form of hyperplasia and hypoplasia of placental tissue, as well as calcifications, were found in 74.0% of patients of the main group, which is significantly more than in the group of healthy pregnant women (16.0%).

Prophylactic use of oral magnesium medicine shows high efficiency, harmlessness and good tolerance of the proposed therapy compared to conventional approaches. Thus, the threatened abortion was diagnosed in $17.0 \pm 3.8\%$ and $44.0 \pm 7.0\%$, placental dysfunction in $11.0 \pm 3.1\%$ and $32.0 \pm 6.7\%$, preeclampsia in $4, 0 \pm 2.0\%$ and $32.0 \pm 6.7\%$, complicated childbirth in $12.0 \pm 3.2\%$ and cesarean section in $15.0 \pm 3.6\%$ and $30.0 \pm 6.5\%$, respectively, in groups with magnesium and without the use of magnesium for the prevention of preeclampsia.

The therapy scheme proposed by us contributed to the reduction of the clinically expressed and subclinical level of depression to the norm in 80% of cases, and subsequently led to the absence of anxiety disorders in 62% of cases.

Among the positive effects of the therapeutic and prophylactic administration of magnesium and antioxidant drugs should be counted the normalization of indicators of the hemostasis system, uterine-placental-fetal hemodynamics, the results of ultrasound examination of the fetus, placenta and amniotic fluid, and the psycho-emotional state of patients. All this led to a significant decrease in the frequency of pregnancy and childbirth complications, and a decrease in the frequency of cesarean sections.

The effectiveness of the proposed prevention of late gestosis was 96.0%, and in the comparison group 68.0%. The effectiveness of prevention of severe forms of late gestosis (moderate and severe preeclampsia) is 72.7%, against 53.6% in the group of patients who received conventional therapy.

Key words: gestational hypertension, preeclampsia, feto-placental complex, placental dysfunction, hemostasis, magnesium, central and autonomic nervous system, treatment, prevention of complications.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Сенчук АЯ, Чермак ВІ, Заболотна АВ. Результати ехографії фето-плацентарного комплексу у вагітних із ускладненим перебігом гестації. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2021;1(27);124-9. *(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, узагальнення висновків, підготовка статті до публікації).*
2. Chermak VI. Some features of the hemostasis system in pregnant women at risk of developing preeclampsia. Reproductive health of woman. 2021;6(51);61-5.
3. Сенчук АЯ, Чермак ВІ, Заболотная АВ. Особенности гемодинамики в фетоплацентарном комплексе у беременных группы риска развития плацентарной дисфункции. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2021;11(2):155-62. *(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка статті до публікації).*
4. Сенчук АЯ, Чермак ВІ, Чермак ІІ. Вплив гестаційної артеріальної гіпертензії на ультраструктурну будову плаценти. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;6(61):50-5. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.6.2022.267685> *(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, висновки, підготовка статті до публікації).*
5. Chermak VI, Chermak II, Ikeotuonye CO, Senchuk AY. Features of the morphological structure of the placenta in pregnant women with

preeclampsia. Biomedical Update. 2021;2:10-5. *(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка статті до публікації)*

6. Чермак ВІ. Ранні гестози. В: Сенчука АЯ, Чермак ІІ, ред. Гестози: традиційні та нетрадиційні підходи до лікування Київ: Книга-плюс, 2023. с. 12-64.

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Сенчук АЯ, Дранка ІА, Чермак ВІ. Сучасні підходи до магнієвої профілактики преєклампсії. В: Тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання акушерства, гінекології та репродуктивної медицини», 1 Лист 2017; Запоріжжя, Україна. Запоріжжя, 2017. с. 91-92.

8. Сенчук АЯ, Чермак ВІ. Нові можливості профілактики пізнього гестозу. Тези науково-практичної конференції «Репродуктивне здоров'я жінки в реаліях сучасного світу», 4-6 Квіт 2017; Львів, Україна. Львів, 2017. с. 72-73.

9. Сенчук АЯ, Чермак ВІ, Чермак ІІ. Діагностика та медикаментозна корекція дефіциту магнію у пацієток із групи ризику розвитку преєклампсії. In: Accent Graphics Communications Publishing: The 8th International conference "Science and society" (Nov 9, 2018; Hamilton, Canada). Hamilton, 2018. p. 480-489.

10. Чермак ВІ, Чермак ІІ. Деякі особливості системи гемостаза у вагітних групи ризику розвитку преєклампсії. In: Abstract of XXIX International Scientific and Practical Conference «Science, theory and practice» (Nov 21, 2018; Tokyo, Japan). Tokyo, 2021. 337-344.

11. Чермак ВІ, Чермак ІІ. Перебіг вагітності: пологів і післяпологового періоду, стан плодів та новонароджених у пацієток із групи ризику розвитку преєклампсії. In: Proceedings of the 14th International scientific and practical conference «Modern directions of scientific research development» (JUL 13-15, 2022; Chicago, USA). Chicago, 2022. p. 55-65.

12. Чермак ВІ. Профілактика та лікування порушень у системі мати-плацента-плід у вагітних групи ризику розвитку прееклампсії. В: Збірник наукових праць за матеріалами ювілейної науково-практичної конференції з нагоди 30-ї річниці заснування ПВНЗ «Київський медичний університет» «Сучасні аспекти медицини та фармації – освіта та практика» (30 Лист, 2022; Київ, Україна). Київ: 2022. с. 141-142.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	19
ВСТУП	21
РОЗДІЛ 1	
ГЕСТАЦІЙНА АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ: ЕТІОПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКА І ЛІКУВАННЯ	27
1.1 Етіопатогенез гестаційної артеріальної гіпертензії	27
1.2 Провідні патогенетичні ланки гестаційної артеріальної гіпертензії, вплив на формування і функціональний стан фетоплацентарного комплексу	36
1.3 Основні принципи профілактики фетоплацентарної дисфункції у пацієнок із гестаційною артеріальною гіпертензією. Роль магnezіальної терапії в профілактиці ускладнень вагітності на фоні гіпертензії	41
РОЗДІЛ 2	
МАТЕРІАЛИ, ДИЗАЙН ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	46
2.1 Матеріали та дизайн дослідження	46
2.2 Загальні та спеціальні методи дослідження	48
2.3 Лабораторні та апаратні методи досліджень	49
2.4 Патоморфологічні і електронно-мікроскопічні дослідження	50
2.5 Методика профілактики та лікування ускладнень вагітності у пацієнок із гестаційною артеріальною гіпертензією	50
РОЗДІЛ	
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ У ПАЦІЄНОК ІЗ ГРУПИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ПРЕЕКЛАМПСІЇ	54
3.1 Особливості соматичного та акушерсько-гінекологічного анамнезу увагітних із гестаційною артеріальною гіпертензією	54
3.2 Вагітність, пологи, стан плодів і новонароджених у жінок із гестаційною артеріальною гіпертензією	56

РОЗДІЛ 4

СТАН СИСТЕМИ МАТИ-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД У ОБСТЕЖЕНИХ

ВАГІТНИХ..... 60

4.1 Особливості стану фетоплацентарного комплексу

(плід, плацента і навколоплідні води)..... 60

4.2 Особливості матково-плацентарно-плодової гемодинаміки

у вагітних групи ризику розвитку прееклампсії..... 65

4.3 Деякі особливості системи гемостаза у вагітних групи ризику

розвитку прееклампсії..... 67

4.4. Морфологічні, патогістологічні та ультраструктурні особливості

плацентарної тканини у вагітних групи ризику розвитку

прееклампсії..... 72

4.4.1 Результати морфологічних та патоморфологічних досліджень

плацент від пацієток групи ризику розвитку прееклампсії 72

4.4.2. Результати вивчення ультраструктурних змін у плацентах

вагітних з групи ризику розвитку прееклампсії 73

РОЗДІЛ 5

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЗУЛЬТАТІВ ЗАСТОСУВАННЯ

ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ У ВАГІТНИХ

ІЗ ГЕСТАЦІЙНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ 77

5.1 Динаміка показників системи гемостазу у вагітних із гестаційною

артеріальною гіпертензією після застосування загальноприйнятої

і запропонованої терапії..... 77

5.2. Психоемоційний стан та його корекція у пацієток із гестаційною

артеріальною гіпертензією..... 83

5.3 Порівняльна характеристика клінічних результатів застосування

запропонованих підходів до діагностики і корекції магнієвого

дефіциту у вагітних із гестаційною артеріальною гіпертензією 97

РОЗДІЛ 6

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.....	100
ВИСНОВКИ.....	110
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	113
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	114
ДОДАТКИ.....	142

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТ	артеріальний тиск
БПП	біофізичний профіль плода
ВНС	вегетативна нервова система
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ГАГ	гестаційна артеріальна гіпертензія
ДРП	дихальні рухи плода
ЗПОС	загальний периферичний опір судин
ЗРП	затримка розвитку плода
КШК	криві швидкості кровотоку
МПК	матково-плацентарний комплекс
ОНВ	об'єм навколоплідних вод
ОТР	рівень особистісної тривожності
ПВНРП	передчасне відшарування нормально розташованої плаценти
ПГ	пізній гестоз
ПД	плацентарна дисфункція
ПЕ	пreekлампсія
ПІ	пульсаційний індекс
РАП	рухова активність плода
РТР	рівень реактивної (ситуативної) тривожності
СДВ	систоло-діастолічне відношення
СДП	серцева діяльність плода
СЗРП	синдром затримки розвитку плода
ТП	тонус плода
УЗД	ультразвукове дослідження
ФПК	фетоплацентарний комплекс
ЦНС	центральна нервова система

ХОС	хвилинний об'єм серця
ХСК	хвороби системи кровообігу
ШКТ	шлунково-кишковий тракт
VEGF	судинно-ендотеліальний чинник росту
PIGF	плацентарний фактор росту

ВСТУП

Актуальність теми. Фізіологічний перебіг вагітності і сприятливі результати для матері і плода залежать від стану соматичного і репродуктивного здоров'я матері, а також частоти і тяжкості ускладнень, які її супроводжують.

Однією з частих причин порушень стану фетоплацентарної системи (ФПС) є преєклампсія, яка діагностується в 1,5-23,3% усіх вагітностей і належить до найзагрозливіших ускладнень вагітності та негативних наслідків для матері та її дитини [1, 6, 21, 44, 149, 235, 252, 262].

Результати наукових досліджень І.М. Мелліної та співавторів (2014) свідчать про те, що вагітні з ГАГ відносяться до групи ризику виникнення преєклампсії [103]. З даними багатьох авторів, у таких жінок артеріальна гіпертензія діагностується після 20 тижнів, а стійке підвищення АТ, може бути причиною плацентарної дисфункції (ПД) і дистресу плода. [1, 9, 19, 50, 62, 103, 168, 249, 257].

ПД проявляється порушенням кровообігу в системі мати-плацента-плід, що призводить до зменшення потрапляння поживних речовин до плаценти і плода, порушення газообміну і метаболічних процесів, порушення продукції гормонів плаценти, порушення процесів дозрівання плаценти, пригнічення і формування компенсаторно-приспосувальних реакцій, уповільнення зростання й розвитку плода [12, 18, 22, 36, 38, 129, 216].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Виконана науково-дослідна робота є фрагментом наукової роботи кафедри акушерства та гінекології ПВНЗ «Київський медичний університет» «Збереження та реабілітація репродуктивного здоров'я жінки в умовах сучасної акушерсько-гінекологічної клініки» (номер державної реєстрації 0118U004492, термін виконання 2018–2023 рр.), здобувач є співвиконавцем теми.

Мета дослідження: знизити частоту акушерських та перинатальних ускладнень у пацієнок із гестаційною артеріальною гіпертензією шляхом розробки та впровадження у клінічну практику методів раціонального ведення вагітності на підставі розробки та впровадження удосконаленого алгоритму тактики ведення вагітності та пологів.

Для досягнення мети дослідження було поставлено і вирішено ряд **завдань**.

1. Провести ретро- і проспективний аналіз акушерсько-гінекологічного і соматичного анамнезу, особливостей клінічного перебігу вагітності та пологів у жінок із гестаційною артеріальною гіпертензією.

2. Визначити на підставі результатів ехографічного дослідження плода, плаценти і навколоплідних вод особливості стану фетоплацентарного комплексу у пацієнок із гестаційною артеріальною гіпертензією.

3. Оцінити особливості матково-плацентарно-плодової гемодинаміки у вагітних групи ризику розвитку прееклампсії.

4. Дослідити особливості системи гемостаза у вагітних групи ризику розвитку прееклампсії.

5. Провести проспективний аналіз клінічних ознак дефіциту та наслідків корекції магнію у вагітних із гестаційною артеріальною гіпертензією.

6. Провести дослідження функціонального стану центральної та вегетативної нервової системи у вагітних із гестаційною артеріальною гіпертензією до та після лікування.

7. Дослідити морфологічні, патогістологічні та ультраструктурні особливості плацентарної тканини у вагітних групи ризику розвитку прееклампсії.

8. На підставі отриманих результатів дослідження розробити та впровадити патогенетично обґрунтований удосконалений алгоритм корекції плацентарної дисфункції та раціонального ведення вагітності у пацієнок із гестаційною артеріальною гіпертензією.

Об'єкт дослідження – вагітність і пологи у жінок із гестаційною артеріальною гіпертензією.

Предмет дослідження – фетоплацентарний комплекс, перебіг вагітності і пологів, стан плодів і новонароджених при ризику розвитку прееклампсії.

Методи дослідження – клінічні, лабораторно-біохімічні, ехографічні, кардіотокографічні, доплерометричні, морфологічні, гістологічні та статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Уточнено та доповнено наукові дані щодо акушерсько-гінекологічного і соматичного анамнезу, проявів порушень у стані фетоплацентарного комплексу, у клінічному перебігу вагітності і пологів та у стані плода і новонароджених у вагітних із гестаційною артеріальною гіпертензією.

Автор підтвердив провідну роль порушень у системі гемостазу в етіопатогенезі гестаційної артеріальної гіпертензії, а саме – вперше встановив формування нестійкої рівноваги системи гемостазу у вагітних із групи ризику розвитку прееклампсії, що проявляється підвищенням тромбогенного потенціалу, який компенсується активацією системи фібринолізу.

Уперше встановлено характер відхилень стану вегетативної та центральної нервової системи у вагітних із гестаційною артеріальною гіпертензією, а саме – що вагітність у цих пацієнток супроводжується високим рівнем вегетативної дисфункції (оцінка за шкалою Вейна понад 15 балів у $88,0 \pm 3,2\%$ пацієнток) і значною дезадаптацією центрально нервової системи, ускладнень перебігу вагітності, а саме – виникнення прееклампсії. Вперше на підставі даних анкетування вагітних із гестаційною артеріальною гіпертензією встановлено наявність значного дефіциту магнію у $76,0\%$ пацієнток.

Автор також доповнив наукові дані про патоморфологічні та ультраструктурні зміни плаценти у вагітних із гестаційною гіпертензією та

визначив розвиток компенсаторно-приспосувальних реакції плаценти під впливом запропонованого лікувально-профілактичного комплексу

Практичне значення отриманих результатів. Запропонований комплекс клінічного спостереження вагітних із гестаційною артеріальною гіпертензією, який повинен додатково включати ехографічне дослідження плода, плаценти і навколоплідних вод, визначення показників матково-плацентарно-плодової гемодинаміки та визначення стану системи гемостазу.

Вважається доцільним проведення психодіагностичного обстеження вагітних із гестаційною артеріальною гіпертензією для своєчасного виявлення рівня психоемоційного навантаження кожної конкретної жінки та оптимізації медико-психологічної допомоги вагітним та включення до терапевтичних заходів препаратів, що мають коригуючий позитивний вплив на вегетативну та центральну нервову систему.

Обґрунтовано необхідність впровадження у клінічну практику скринінгового обстеження пацієнок із гестаційною артеріальною гіпертензією для визначення ступеня магнієвого дефіциту і необхідності призначення препаратів магнію в профілактичних або лікувальних дозах та корекції дієти.

Впровадження результатів дослідження. Отримані матеріали наукової новизни і клінічні рекомендації використовуються для підготовки студентів і лікарів-інтернів на кафедрах акушерства та гінекології ПВНЗ «Київський медичний університет», акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця та акушерства, гінекології та репродуктології медичного факультету Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, впроваджені в практику роботи жіночих консультацій м. Києва, акушерського відділення КНП «Академія здоров'я людини» м. Києва.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи доповідалися та обговорювалися на науково-практичних семінарах і конференціях, зокрема, з міжнародною участю, на наукових конференціях Приватного вищого навчального закладу «Київський медичний університет» (Київ, 2020-2022 рр.). Наробки опубліковані в матеріалах науково-практичних конференцій: Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання акушерства, гінекології та репродуктивної медицини» (1 Лист 2017; Запоріжжя), науково-практичної конференції «Репродуктивне здоров'я жінки в реаліях сучасного світу», (4-6 Квіт 2017; Львів), 8th International conference «Science and society» (Nov 9, 2018; Hamilton, Canada), XXIX International Scientific and Practical Conference «Science, theory and practice» (Nov 21, 2018; Tokyo, Japan), 14th International scientific and practical conference «Modern directions of scientific research development» (JUL 13-15, 2022; Chicago, USA), Ювілейної науково-практичної конференції з нагоди 30-ї річниці заснування ПВНЗ «Київський медичний університет» «Сучасні аспекти медицини та фармації – освіта та практика» (30 Лист, 2022; Київ, Україна).

Публікації. Отримані дані було опубліковано в 12 наукових працях, з них 5 – у наукових статтях, 4 з яких у виданнях, зареєстрованих у базі даних Scopus, одна – розділ навчального посібника для акушерів-гінекологів та 6 – в тезах доповідей на наукових фахових форумах з міжнародною участю. Здобувач є автором розділу. Внесок здобувача в статтях, опублікованих у співавторстві, є вирішальним.

Обсяг і структура роботи. Дисертація викладена на 145 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, аналізу сучасного стану проблеми гестаційної артеріальної гіпертензії, матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку

використаних джерел, додатків. Робота ілюстрована 16 таблицями та 18 рисунками. Бібліографічний покажчик, розміщений на 28 окремих сторінках, включає 263 джерела, серед яких 170 кирилицею і 93 латиною.

РОЗДІЛ 1

ГЕСТАЦІЙНА АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ: ЕТІОПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКА І ЛІКУВАННЯ

1.1. Етіопатогенез гестаційної артеріальної гіпертензії

У сучасному акушерстві одним з найважливіших варіантів гестаційних ускладнень є гіпертензивні розлади та плацентарна дисфункція.

За даними Європейського кардіологічного товариства гіпертензивні розлади під час вагітності (ГРВ) є найпоширенішими медичними ускладненнями, з частотою від 5 до 10% вагітностей. Плацентарна дисфункція, передчасне відшаруванні нормально розташованої плаценти, інсульт, поліорганна недостатність та синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові – це основні ризики для пацієток із ГАГ [2, 15, 49, 62, 82, 123, 155, 180, 201, 208, 209].

У світі проблемі ГРВ приділяють велику увагу. Цій патології присвячено чимало рекомендацій: Міжнародної федерації акушерів та гінекологів (FIGO, 2019), Американської колегії акушерів і гінекологів (ACOG, 2018), Національного інституту здоров'я (Великобританія, NICE, 2019) та ін. У чинних рекомендаціях відсутні дані про дієві способи запобігання розвитку поєднаної преєклампсії (ПЕ) у вагітних [74, 155, 192, 201, 210, 236, 259].

Відповідно до рекомендацій ВООЗ (1989), вимог МКХ-10, рекомендована та затверджена МОЗ України прийнята наступна класифікація гіпертензивних розладів під час вагітності (Наказ МОЗ України № 151 від 24 січня 2022 року). Саме ця класифікація була використана під час проведення нашого дослідження.

Гестаційна (зумовлена вагітністю) гіпертензія – це симптом, що виникає під час вагітності або в перші 24 години після пологів у пацієток з раніше нормальним АТ.

Частота гіпертензії у вагітних становить від 6 до 30% випадків, з них в 70% випадків гіпертензія є наслідком пізнього гестозу (ПГ), в 15-25% випадків – гіпертонічної хвороби й в 3-5% випадків – симптомом патології нирок. Артеріальна гіпертензія під час вагітності може бути також проявом феохромоцитом, коарктації аорти, синдрому Кона, синдрому Іценко-Кушинга (ессенціальна гіпертензія). Після перенесеного ПГ у 20-30% пацієток після пологів розвивається гіпертонічна хвороба.

Гіпертензію під час вагітності необхідно розглядати як пристосувальну реакцію організму, спрямовану на забезпечення достатнього кровопостачання тканин і, зокрема, забезпечення достатнього матково-плацентарного кровотоку. Однак стійкий високий АТ, що ускладнює вагітність, може стати причиною передчасних пологів, ЗРП і перинатальної загибелі плода [3,41, 47, 53, 58, 67, 198, 205, 212, 228].

За рекомендацією ВООЗ, у вагітних підвищеним варто вважати тиск вище 140/90 мм рт. ст. Розрізняють 3 ступеня тяжкості гіпертензії вагітних:

I ступінь – АТ до 150/90;

II ступінь – АТ від 150/90 до 170/100;

III ступінь – АТ вище 170/100.

Визначаючи наявність або ступінь тяжкості гіпертензії необхідно враховувати, що:

- підвищення АТ понад 140/90 мм рт. ст. можна спостерігати у разі посиленої фізичної активності, болю, страху, тривожного очікування пологів. При цьому в стані фізичного й емоційного спокою, під час сну тиск знижується до нормальних цифр;

- є індивідуальні норми АТ, тому артеріальну гіпертензію необхідно діагностувати у разі підвищення АТ систолічного понад 30 мм рт. ст., а діастолічного – понад 15 мм рт. ст. від даних показників у пацієтки до вагітності;

- під час вагітності є адаптаційні особливості гемодинаміки за рахунок зниження на 15% загального периферичного опору судин (ЗПОС) на 15 мм рт. ст. – середнього АТ, на 0-15 мм рт. ст. – систолічного АТ й на 10-20 мм рт. ст. – діастолічного АТ.

Артеріальна гіпертензія, насамперед, погіршує функцію плаценти, порушує розвиток плода й впливає на стан жінки.

ПЕ на тлі артеріальної гіпертензії розвивається в 20-90% вагітних. Гіпертензія істотно погіршує стан здоров'я жінки й може призвести до важкої ретинопатії й відшарування сітківки, хронічної та гострої ниркової недостатності, набряку легень. Поєднання ПЕ з гіпертензією може призвести до переривання вагітності, передчасних пологів, передчасного відшарування нормально розташованої плаценти (ПВНПП), дистресу плода, затримки розвитку плода (ЗРП) і його внутрішньоутробної загибелі.

У багатьох вагітних з первинною артеріальною гіпертензією перебіг ПГ має тяжку форму, резистентну до терапії, і ранній початок. Якщо в здорових жінок симптоми ПЕ з'являються зазвичай після 28-го тижня вагітності, то в пацієток з гіпертензією клінічні ознаки гестозу нерідко спостерігаються вже на початку другої половини вагітності, а доклінічні – ще раніше.

Прояви ПЕ у хворих з гіпертензією різні й залежать від особливостей перебігу захворювання [16, 24, 55, 59, 93, 166, 170, 203, 250, 261]. У жінок з високою стабільною гіпертензією приєднання гестозу проявляється ще більшим підвищенням АТ, що іноді досягає цифр злоякісної гіпертензії й у край важко піддається терапії, тоді як набряки й протеїнурія виражені незначно; набряки можуть легко зникати, а протеїнурія з часом зростає.

За результатами досліджень Т.В. Авраменко, І.М. Мелліної (2021) у вагітних з первинною артеріальною гіпертензією, зі збільшенням терміну вагітності спостерігаються виражені зміни показників центральної

гемодинаміки [1]. Хвилинний об'єм серця (ХОС) зменшується, а загальний периферичний опір судин (ЗПОС) значно зростає, визначаючи підвищення АТ в другій її половині.

Значне зниження ХОС, що спостерігається у вагітних з гіпертонічною хворобою, призводить до зменшення кровопостачання плаценти. Поєднане зниження ХОС, підвищення ЗПОС, дисбаланс у системі простаноїдів визначають розвиток порушень мікроциркуляції. Усе це призводить до гіпоксії плаценти, що, як відомо, лежить в основі розвитку ПГ. Функціональні й структурні зміни плаценти сприяють виникненню дистресу і ЗРП.

ПЕ належить до найзагрозливіших ускладнень вагітності та пологів із недостатньо вивченим патогенезом і відсутністю достовірних методів прогнозування [19, 20, 26, 76, 84, 199, 218]. Частота ПЕ становить у різних країнах світу від 5 до 30%, в Україні цей показник становить 12-17% вагітних. ПЕ, разом з передчасним відшаруванням плаценти, затримкою росту плода і невиношуванням вагітності, належить до «Великих акушерських синдромів» (Great Obstetrical Syndromes), пов'язаних з патологією плацентації, і спільно з акушерськими кровотечами та інфекційними ускладненнями становить «смертельну тріаду», що є основною причиною материнської смертності і найважливішою причиною захворюваності новонароджених (640-780‰) та перинатальної смертності (18-30‰) у світі. За даними досліджень В.Н. Серова та співавторів (2016), перинатальна смертність при ПЕ перевищує середні показники в 5-7 разів [8, 51, 100, 142, 143, 163, 207].

Багато науковців усе більшу увагу приділяють імунологічній теорії виникнення прееклампсії, Вони помітили високу частоту ПЕ у тих, хто народжує вперше, у разі екстракорпорального запліднення [4, 43, 67, 70, 218, 241, 246, 253].

Єдиною системою, здатною розпізнавати сторонній білок, є імунна система, і отже, у розвитку ПЕ найсуттєвішим компонентом є реакція цієї системи на сторонні антигени [184,191, 193].

Найвагомим фоном для виникнення ПЕ є артеріальна гіпертензія та її перший етап розвитку – соматотрофна дисфункція вегетативної нервової системи (СДВ), чи вегетосудинна дистонія за гіпертонічним типом. Гестоз на фоні СДВ за гіпертонічним типом виникає у 51-88% випадків і характеризується більш ранньою маніфестацією всіх симптомів: протеїнурія ($\geq 0,3$ г/добу); дисфункція інших материнських органів, зокрема: порушення функції нирок, печінки; неврологічні ускладнення та гематологічні порушення; матково-плацентарно-плодова дисфункція [27, 48, 86, 127, 173].

Чинниками високого ризику розвитку гестаційної артеріальної гіпертензії є стрес, тривога і депресія [31, 32, 48, 122].

Під час вагітності в організмі жінок відбуваються багаточисельні фізіологічні зміни, які спрямовані на створення умов для розвитку плода, пологів і післяпологової лактації. Адаптивні процеси в організмі матері в першу чергу стосуються вищої нервової та вегетативної регуляції. Їх виникнення пов'язують з розвитком плідного яйця, яке з ранніх термінів вагітності подразнює інтерорецептори матки і формує джерело постійної еферентної імпульсації. У першому триместрі вагітності це призводить до підвищення збудливості кори, підкоркових центрів головного і спинного мозку, у другому триместрі збудливість кори і підкоркових центрів практично однакова, у III триместрі збудливість кори головного мозку збільшується і тримається на досягнутому рівні до 38-39 тижнів вагітності.

Нервова система є важливою для нормального функціонування всіх органів і систем організму як єдиного цілого. Аналізуючи інформацію від зовнішніх і внутрішніх подразників, нервова система координує всі функції організму.

Близько 20% жінок в той чи інший період свого життя страждають на депресивні порушення. За даними наукових джерел, ризик депресії зростає у пацієток репродуктивного віку. У практичній діяльності лікар акушер-гінеколог може зіштовхнутись із депресивними порушеннями у вагітних, які існували до вагітності, або з порушеннями, які виникли під час вагітності.

Згідно Європейських рекомендацій хронічний стрес, тривога і депресія розглядаються як психологічні фактори на шляху до зниження рівня життя пацієнтів [13, 48, 50, 62, 111, 122]. Хвороби системи кровообігу (ХСК) і порушення психічного здоров'я є основними причинами втрати потенціалу життя населення світу [1, 110, 120, 214, 249].

У сучасного покоління відбулося зниження рівня адаптації до різних факторів, що викликає різні «хвороби стресу». На розвиток і перебіг патології значний вплив має психічний стан пацієнта, психічні порушення, що істотно ускладнюють перебіг соматичного захворювання [71, 122, 139, 247]. Встановлена чітка тенденція до збільшення поширеності розладів, пов'язаних із впливом хронічного і гострого стресу на нервову систему [23, 25, 79, 182, 226].

За даними експериментальних та клінічних досліджень виявлено тісний взаємозв'язок психоемоційних факторів кардіоваскулярного ризику, стресових чинників, несприятливих адаптаційних реакцій, що можуть провокувати патологію [2, 7, 30, 35, 37, 61, 73, 158, 175, 176].

Розлади тривожно-депресивного спектру у разі гіпертензивних розладів характеризуються поліморфізмом психопатологічних і сомато-вегетативних проявів.

У літературі є окремі повідомлення про ризик передчасних пологів та народження дітей з низькою масою тіла у пацієток із депресивними порушеннями. Дані результати, а також потенційні наслідки великого депресивного епізоду (ВДЕ) обумовлюють необхідність спостереження лікування вагітних із депресивними порушеннями.

Водночас препарати для лікування депресії (антидепресанти, анксиолітики) призводять до несприятливих перинатальних ускладнень (ризик вад розвитку, недоношеність, гіпотрофія плоду, персистуюча легенева гіпертензія та ін.). Означене вище обумовлює необхідність ранньої діагностики депресивних порушень на етапі прегравідарної підготовки і під час вагітності

Крім того, депресія обумовлює розвиток артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, цереброваскулярних захворювань, атеросклерозу, СІХС з підвищеним ризиком в 2-3 рази [19, 40, 46, 50]. Наявність генералізованого тривожного розладу може провокувати психічне неблагополуччя і сприяти прогресуванню серцево-судинних подій у подальшому [50, 101, 107, 132, 188].

Дослідження останніх десятиліть показали широке поширення депресії, психологічного стресу серед вагітних пацієнток.

Згідно з визначенням Ганса Сельє, розвиток загального адаптаційного синдрому або синдрому біологічного стресу характеризується трьома стадіями: тривоги (активація), опору (резистентність) і виснаження [50, 111, 230]. При цьому фази стресу призводять до змін в перебігу психічних процесів, емоційних зрушень, трансформації мотиваційної структури діяльності, порушенні психомоторики, режиму дня [144, 154, 263]. Практичне значення цього синдрому полягає в тому, що здатність організму до пристосування чи адаптаційна енергія не безмежна [96, 113, 124, 200].

Тривожна стадія стресу супроводжується підвищенням секреції глюкокортикоїдів та пригніченням продукції мінералокортикоїдів, що призводить до наступної стадії підвищення резистентності організму. До характерних симптомів стадії опору належить зростання рівня кортикостероїдів, спостерігається достовірно великий приріст систолічного артеріального тиску, вмісту глюкози і жирних кислот в крові, пригнічення

імунної системи і запальної реакції, зростання втрати кальцію з кісток [10, 29]. У подальшому наступає стадія виснаження адаптаційної енергії, під час якої виділяються кортикоїди на фоні вираженої імуносупресії [227, 238]. Коли запаси організму вичерпуються, виникають зміни, що проявляються ушкодженням імунної системи, інволюцією тимуса, лімфатичних вузлів, селезінки, руйнуванням лімфоцитів, виснаженням запасів антиоксидантів, різким спадом рівня катехоламінів, судинною гіпотонією. Втрата калію може стати причиною серйозних порушень нервової і серцево-судинної системи [5, 61, 66, 78, 240, 258].

Науковці підтвердили, що хронічна дія стресорів супроводжується активацією гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової вісі і вегетативної нервової системи (ВНС), що забезпечує послідовність нейроендокринних змін при стресі і стрес-реактивності організму [48, 57, 61, 215]. Встановлено, що стрес проявляється системною реакцією організму, охоплюючи психо-емоційні, психофізіологічні, нейроендокринні, біохімічні процеси, що характеризуються зрушенням в діяльності механізмів адаптації всіх рівнів: від панічних процесів до гормоносекреції [48, 190, 204].

За посиленої дії стресового фактору відбувається підвищення рівню кортизолу в ранковий час, відсутність його фізіологічного зниження в нічний час доби [195]. F.S. Dhabhar показав, що стресові гормони відіграють роль регуляторів і модуляторів імунної відповіді [148]. Крім того, в умовах стресу спостерігається підвищений рівень фібриногену плазми, зниження співвідношення елементів Mg/Ca [92, 125, 135, 177, 187, 202]. З іншого боку, стрес стимулює активацію симпатичної нервової системи, призводячи до порушення балансу нервових процесів і порушення регуляторних механізмів [141]. Доведено, що АГ, ЦД, дисліпідемія є факторами ризику судинних захворювань, оскільки посилюють окисний стрес, індукують перекисне окислення ліпідів [88, 195, 211, 248, 256].

Науковці визнають, що тривожність, занепокоєння, імпульсивність, емоційність, дратівливість, хронічна втома, негативний вплив засобів масової інформації, безробіття, сімейні конфлікти, порушення матеріально-побутових умов, смерть близьких є унікальними факторами ризику, що проявляються соматизацією психічних порушень і можуть служити гострим тригером гіпертензивних розладів [50, 90, 99, 146].

Патофізіологія депресивних порушень у вагітних пов'язана з генетичними факторами, стресом та впливом власне вагітності (перебудовою нервової системи, пов'язаною з вагітністю, ускладненим перебігом вагітності та наявністю екстрагенітальної патології). За результатами обстежень, доведено, що у пацієток із депресивними порушеннями мають місце порушення гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової вісі (стрес призводить до посиленої секреції кортизолу з наступним підвищенням продукції адренкортикотропного гормону і кортикотропін-рилізінг гормоном). Тривалий вплив цих гормонів може призвести до анатомічних та динамічних (сигнальних) змін у вище зазначених ділянках мозку.

Вагітність асоціюється з низькою стресостійкістю, що впливає на подальший перебіг вагітності та перинатальні ускладнення з порушенням психомоторики і соціально-вольових функцій [48]. Поряд із психологічними реакціями часто виникають транзиторні психічні розлади гніву, розпачу, ажитації [226, 244]. Підкреслюється значення емоційної напруги, психічних стресових факторів, які фізіологічно виражаються в змінах ендокринної системи, дебюті серцевих захворювань та їх ускладнень [50, 151, 155].

Науковці виявляють підвищений інтерес до з'ясування причин впливу депресії, тривоги, стресу на перебіг і прогноз гіпертензивних розладів. Стресові життєві події відносять до несприятливих психологічних механізмів, що є прогностичними факторами ризику тривожних розладів [174].

Важливим у клінічному плані є гострі тривожно-фобічні стани, обсесивно-компульсивні порушення, які можуть супроводжуватись агресивною поведінкою чи суїцидальними думками [48].

Клінічна депресія (великий депресивний епізод) характеризується пригніченням настрою, втратою інтересу до життєдіяльності, втратою відчуття (ангедонія), вираженою стомлюваністю і змінами апетиту, безсонням або сонливістю, психомоторним порушенням або загальмованістю, заниженою самооцінкою, відчуттям власної нікчемності або провини, зниженою здатність думати і концентруватись [48, 50], внаслідок чого порушуються фізіологічні процеси, зокрема підвищується інтенсивність дихання, збільшується сила і ЧСС і розумова діяльність, порогова ноцицептивна чутливість, починає функціонувати кора наднирникових залоз масивними виділеннями глюкокортикоїдів [111, 114].

Аналізуючи дані літературних джерел, науковці спостерігають залучення психологічних станів до етіології виникнення гіпертензивних розладів, що має прогностичний вплив на клінічний перебіг вагітності. Вивчення психосоціальних факторів з позиції інтегративного підходу до профілактики гіпертензивних розладів є досить актуальним завданням.

1.2. Провідні патогенетичні ланки гестаційної артеріальної гіпертензії, вплив на формування і функціональний стан фето-плацентарного комплексу

Основним досягненням сучасного етапу вивчення патогенезу ГАГ є кардинальне розширення уявлень про ангиогенний дисбаланс і судинні порушення, які супутні початковим стадіям ГАГ та асоційованих з нею гестаційних ускладнень, а також визначення значення ендотеліальної дисфункції та ендогенних та екзогенних факторів дестабілізації (екстрагенітальна патологія, урогенітальна інфекція, хронічний психоемоційний стрес), які її спричиняють [14, 42, 55, 60, 65, 68, 75, 179, 181, 209].

Доведено, що вагітність супроводжується складним комплексом нейроендокринних змін, які сприяють формуванню змін кровообігу в мікроциркуляторному руслі, а також змін у системі гемостазу. Важливу роль в розвитку плацентарної тканини відіграють ендogenousні регулятори ангіогенезу, що належать до стимуляторів ангіогенезу, – судинно-ендотеліальний чинник росту (VEGF) і плацентарний фактор росту (PlGF). Доведено, що гіпоксія є потужним стимулятором експресії VEGF і PlGF.

Дослідження, проведені групою науковців, довели, що у формуванні і функціонуванні фетоплацентарного комплексу (ФПК) важлива роль належить оптимальному впливу чинників росту і запрограмованої клітинної загибелі, збалансованому функціональному стану судинного ендотелію, стромальних клітин децидуальної оболонки, системи гемостазу та енергообміну в плаценті [156, 157, 161, 178,183, 195, 206].

ПД становить понад 20% в структурі причин перинатальної та дитячої смертності. Спостереження вітчизняних і закордонних дослідників за розвитком дітей, народжених від матерів з діагностованою ПД, дали змогу дійти висновку, що ця патологія обумовлює не лише різке зростання перинатальної смертності, але й багаточисельні зміни в організмі дитини, які впродовж перших років життя можуть бути причиною порушень його розумового розвитку, а також підвищеної соматичної та інфекційної захворюваності.

Одним із показників, які визначають наявність порушень ФПК, є стан гормональної функції плаценти, який визначається шляхом дослідження вмісту в крові вагітної гормонів та їх метаболітів в сечі, оскільки їх порушення лежать в основі багатьох ускладнень. Гормонального дослідження потребують не менше 20% вагітних. До них належать вагітні з гіпертензивним синдромом, раннім та пізнім гестозом, з обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом, невиношуванням, пухлинами матки, вадами її розвитку.

Дослідження естрогенів проводять для комплексної оцінки функціонування ФПК, оскільки їх синтез відбувається як самою плацентою, так і організмом плода. Відомо, що в терміні 34-37 тижнів вагітності спостерігається значне підвищення концентрації естрогенів, а його відсутність свідчить про несприятливий перебіг вагітності. У разі фізіологічного перебігу вагітності екскреція естрогенів з сечею наприкінці вагітності становить 23-24 мг за добу, а її зменшення до 5 мг на добу вказує на тяжке страждання плода та потребує термінового втручання. Більшою мірою функцію ФПК характеризує концентрація естріолу (E_3), оскільки в разі страждання плода, зумовленого ПД, зменшується продукція даного гормону його печінкою.

Як зазначає Б.М. Венцківський (2005), для хронічної ПД характерним є зниження співвідношення вмісту ПЛ у крові та навколоплідних водах до 6:1 та нижче (в нормі 9:1 - 14:1) [38].

Гормональну функцію плаценти необхідно досліджувати комплексно. Результати досліджень багатьох авторів [12, 118, 128, 136, 157, 189, 217], вказують, що зниження рівня не менше двох гормонів, а також порушення кореляції між рівнем плодових та плацентарних гормонів, свідчить про дисфункцію ФПС [77, 147, 169, 183]. У літературі ми не знайшли інформації щодо порівняльного аналізу змін гормональної функції плаценти у вагітних з різними чинниками ризику розвитку ПН, що є приводом для подальших досліджень.

Розробка сучасних методів дослідження стану ФПК у динаміці вагітності і пологів дозволяє своєчасно діагностувати і лікувати основні клінічні форми страждання плода – затримку росту (гіпотрофію) і/або дистрес.

Доведено, що фізіологічна вагітність супроводжується станом гіперкоагуляції у зв'язку зі збільшенням на 200% и більше факторів згортання крові на фоні зниження фібринолітичної і природної антикоагуляційної

активності. Починаючи з другого триместру вагітності, збільшується активність прокоагулянтів і тромбоцитів, знижується антикоагуляційний потенціал крові. З прогресуванням терміну вагітності відбувається значне збільшення концентрації фібриногену в крові (понад 70%), скорочення АЧТЧ, що свідчить про збільшення змісту факторів внутрішнього прокоагулянтного ланцюга системи гемостазу: II, V, IX, X, XI, XII. Збільшення ПТІ наприкінці вагітності свідчить про підвищення активності факторів коагуляції II, V, VII, X. Збільшення вмісту ПДФ у сироватці крові також свідчить про інтенсифікацію процесів внутрішньосудинного згортання [73, 85, 94, 131, 162, 251].

За результатами дослідження тромбоцитарної ланки системи гемостазу доведено, що під час вагітності агрегаційна активність тромбоцитів практично не змінюється, адгезивність тромбоцитів незначно збільшується [80, 81, 134, 137].

Зі збільшенням терміну вагітності у здорових вагітних система гемостазу змінюється в бік зростання потенціалу згортання крові, а саме – підвищується швидкість згортання крові і зміцнюються структурні властивості згортка крові, наприкінці вагітності підвищується вміст ПДФ у сироватці крові з паралельним збільшенням концентрації I, II, VIII, IX, X, XII факторів згортання. Активність факторів XI (попередник тромбопластину плазми) і XIII (фібринстабілізаційний) знижується.

Високий гемокоагуляційний потенціал крові під час вагітності пов'язаний зі зниженням її фібринолітичної активності. Зміни фібринолітичної активності крові під час вагітності спричинені впливом плацентарних гормонів (прогестерон, плацентарній лактоген) на синтез активаторів фібринолізу в ендотелії судин. Кількість тромбоцитів протягом вагітності коливається і залежить від ступеня гемодилуції і утилізації тромбоцитів в плаценті, а також від індивідуальних особливостей організму. Рівень фібриногену (фактор I) зростає з 2,6 до 4,0-5,0 г/л,

починаючи з третього місяця вагітності, та досягає максимальних значень перед пологами, що зумовлює збільшення вмісту в крові продуктів його деградації і факторів VII-X [95, 108, 162].

У III триместрі вагітності, і особливо перед пологами між системами згортання крові і фібринолізу формується стан нестійкої рівноваги. Рівень факторів згортання під час вагітності зростає: фактора I (фібриногена) – майже в 2 рази, факторів VII (проконвертин), VIII (антигемофільний фактор), X (фактор Стюарта-Прауера) – на 50 – 100%, фактора II (протромбін) – на 20-40%. Одночасно знижується фібринолітична активність у зв'язку з змінами активності циркулюючих проактиваторів фібриноліза, а також із підвищенням рівня інгібіторів фібринолізу. Крім цього, змінюються агрегаційні здібності тромбоцитів, що є провідним фактором у генезі порушень мікроциркуляції під час вагітності і в пологах [95, 111, 134]. Крім цього, у другому і, особливо, в третьому триместрах вагітності наполовину зменшується швидкість кровотоку в венах нижніх кінцівок, що обумовлено механічною обструкцією шляхів венозного відтоку, а також зниженням тону венних стінок, пов'язаним із гормональними перебудовами під час вагітності. Наприкінці третього триместру підвищується протромбіновий індекс – активація зовнішнього шляху згортання крові. Фібринолітична активність плазми прогресивно знижується. Кількість тромбоцитів може дещо знижуватись.

Отже, фізіологічна гіперкоагуляція і стаз крові під час вагітності є ідеальними умовами для розвитку тромбозу та подальшого ризику розвитку ПЕ.

Слід зазначити, що ГАГ супроводжується розвитком, і в тій чи іншій мірі, наростанням дисфункції плаценти. Розробка сучасних методів дослідження стану фетоплацентарного комплексу в динаміці вагітності і пологів дає змогу своєчасно діагностувати і лікувати основні клінічні форми страждання плода – затримку росту (гіпотрофію) і/або дистрес.

А.Н. Стрижаковим та співавторами (2017) була розроблена класифікація гемодинамічних порушень у системі мати-плацента-плід завдяки оцінкам параметрів кровотоку в маткових артеріях та артерії пуповини [97, 134]. У літературі відсутні публікації, присвячені порівняльному аналізу стану гемодинаміки в системі мати-плацента-плід у пацієнток із ПН залежно від чинників та терміну гестації.

Останнім часом широкого розповсюдження для діагностики стану плода набуло визначення біофізичного профілю (БПП), який найкраще відображає його стан [11, 28, 33, 116, 133, 138, 165, 171, 186]. Для оцінки стану плода враховується характер його дихальної та рухової активності. Відсутність дихальних рухів плода розцінюється як погана прогностична ознака. Підвищення загальної рухової активності плода розцінюють як компенсаторну реакцію, а сповільнення є несприятливою ознакою. Функціональні проби під час проведення КТГ у вигляді дозованого фізичного навантаження, термічного подразнення шкіри живота, введення вазоактивних речовин, окситоцинового (стресового) тесту дають змогу виділити компенсовану, субкомпенсовану та декомпенсовану форми ПН.

Відсутність даних щодо порівнювального аналізу у методах діагностики ПН залежно від чинників ризику її розвитку та їх впливу в різні терміни гестації обумовлює необхідність подальших досліджень у цьому напрямку. Вивчення характеру впливу чинників ризику на функціональний стан ФПК вкрай необхідне для своєчасного проведення профілактичних заходів щодо розвитку ПД [237, 245].

1.3 Основні принципи профілактики фетоплацентарної дисфункції у пацієнток із гестаційною артеріальною гіпертензією. Роль магnezіальної терапії в профілактиці ускладнень вагітності на фоні гіпертензії

Основою терапії та профілактики у пацієнток із ГАГ є лікувально-охоронний режим та збалансований раціон харчування.

Результати досліджень ряду науковців довели провідну роль пріоритетних елементів, що беруть участь у забезпеченні гомеостазу. До таких елементів зараховують: магній, мідь, селен, цинк, залізо і кадмій [63, 135, 140, 141, 194].

В Україні близько 80% вагітних мають дефіцит магнію. Це обумовлене значним зростанням потреби в магнії, який витрачається на зростання і розвиток плода, збільшення загальної маси крові, збільшення маси матки, формування і розвиток плаценти (матка і плацента належать до органів з максимальною концентрацією магнію).

Значне зниження концентрації магнію у сироватці крові спостерігають у I триместрі вагітності, це пов'язано з тим, що добова екскреція із сечею в цей період зростає на 25%. Рівень магнію знижується у першому триместрі вагітності, особливо у разі виникнення раннього гестозу (блювання вагітних).

У другому триместрі відбувається значне зростання потреб у магнії для забезпечення повноцінного росту і розвитку плода. У цей період відбувається інтенсивне виведення іонів магнію нирками, особливо у разі виникнення ПЕ, переносування вагітності, після цього рівень елемента залишається стабільним до моменту пологів.

У третьому триместрі вагітності магній в організмі плода накопичується зі швидкістю 5,0-7,5 мг на добу. Згідно даних Німецької спілки харчування (Deutsche Gesellschaft für Ernährung – DGE), потреба в магнії, яка виникає у вагітних, може бути компенсована збалансованим харчуванням. Рекомендована доза Mg^{++} у I-II триместрі 310-350 мг/день (10-15 ммоль). Додатковий прийом Mg^{++} у III триместрі вагітності без особливих показань не рекомендований (підвищена концентрація магнію у плазмі крові може негативно вплинути на стимуляцію пологової діяльності окситоцином). Чисельні дослідження довели, що дефіцит магнію під час вагітності пов'язаний з такими патологічними станами, як звичне невино-

шування, загроза передчасних пологів, передчасні пологи, прееклампсія, тромботичні ускладнення, плацентарна дисфункція і плацентарна дисфункція, дисплазія сполучної тканини, судоми м'язів [51, 145, 173].

До групи ризику щодо розвитку дефіциту магнію під час вагітності слід зараховувати вагітних з метаболічним синдромом, цукровим діабетом, жінок, що народжують вперше в юному віці або після 35 років, вагітних після тривалого використання комбінованих оральних контрацептивів, вагітних з екстрагенітальною патологією (патологія серцево-судинної системи, сечовидільної, ендокринної, ШКТ), вагітних з обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом (безпліддя, невиношування, істміко-цервікальна недостатність, передчасні пологи, мертвонародження, затримка розвитку плода, прееклампсія).

Наукові дослідження багатьох авторів вказують на те, що патогенетичним підґрунтям у застосуванні препаратів магнію з метою корекції дефіциту та профілактики ПЕ є біорегуляторні механізми зв'язуванням із нуклеотидами, протеїнами та з низькомолекулярними сполуками [81, 87, 140].

Клінічний досвід застосування препаратів магнію для лікування ПЕ легкого ступеня опублікований Г.І. Резніченко та співавтори (2015), показали, що застосування цього препарату у комплексі лікувальних заходів дає змогу поновити рівень магнію в сироватці крові, нормалізувати катехоламіндепонувальну функцію еритроцитів і психологічний стан пацієнток. Усе це призводить до зменшення відсотків ускладнень під час вагітності і пологів з боку матері, плода та новонародженого [125].

Аналізуючи складність патогенетичних механізмів, виявлення доклінічних системних змін в організмі вагітної жінки та плода перспективним є оптимізація антенатального спостереження з метою формування груп ризику, що в подальшому дозволить використовувати інформативні тести оцінки фетоплацентарного гомеостазу.

З метою профілактики широко застосовують використання препаратів магнію як базового препарату в комплексі із засобами, що поліпшують мікроциркуляцію та спричиняють посилення ефективності перелічених препаратів у профілактиці преєклампсії.

Корекція своєчасного дефіциту даного елемента у вагітних сприяє зниженню ускладнень вагітності для матері і плода. Так, великою кількістю наукових досліджень і клінічних спостережень доведені позитивні ефекти магнію за для мінімізації ускладнень.

Завдяки загальноседативній дії сульфат магнію знижує АТ. Переважна більшість літературних джерел і наш досвід вказують на те, що магнію сульфат є практично ідеальним засобом для лікування преєклампсії під час вагітності, у пологах і післяпологовому періоді, особливо у разі необхідності надання невідкладної допомоги. У таких ситуаціях адекватним способом уведення препарату є внутрішньовенний [3].

Відповідно до наказу МОЗ України № 676 від 31.12.2004 року магnezіальна терапія преєклампсії здійснюється разом із антигіпертензивною за підвищення діастолічного АТ > 110 мм рт. ст.

Монотерапія гестозу сульфатом магнію ефективна і припустима у разі середнього артеріального тиску (САТ) від 110 до 120 мм рт. ст., нормальної функції нирок і середньої маси пацієнтки до 75 кг.

Лікування ПЕ спрямоване в першу чергу на контроль артеріальної гіпертензії, запобігання виникненню судом та своєчасне розродження. Найкращим методом лікування преєклампсії є вчасне розродження. Залежно від терміну вагітності та ступеня тяжкості преєклампсії обирається вичікувальна або активна тактика.

Наведені наукові і клінічні дані з проблеми ГАГ показують, що ефективність профілактичних і лікувальних заходів не задовольняє потреби клінічного акушерства, є негайна потреба в удосконаленні підходів до ранньої діагностики порушень в органах та системах матері та

плода для своєчасного виявлення ознак, які вказують на функціональні порушення, що підлягають корекції.

Саме тому метою нашого дослідження ми вважали зменшення частоти акушерських та перинатальних ускладнень у пацієток із гестаційною артеріальною гіпертензією шляхом розробки та впровадження в клінічну практику методів раціонального ведення вагітності на підставі результатів вивчення особливостей функціонування фетоплацентарного комплексу у таких вагітних.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ, ДИЗАЙН ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Матеріали та дизайн дослідження

На першому етапі проаналізовано 100 історій пологів жінок і карт розвитку новонароджених, які народжували в акушерському відділенні КНП «Академія здоров'я людини» м. Києва в 2015-2019, де вивчали особливості анамнезу, стан здоров'я та особливості даної вагітності, перебіг пологів та післяпологового періоду, стан плодів та новонароджених від пацієнток, у яких після 20 тижнів вагітності зафіксовано зростання систолічного АТ до 140 мм рт. ст. чи вище та/або діастолічного АТ до 90 мм рт. ст. чи вище, за допомогою двох вимірювань з проміжком не менше чотирьох годин або ж за підвищення АТ до 160/100 мм рт. ст. одноразово, відповідно було встановлений діагноз «транзиторна гестаційна гіпертензія» (шифр О13, МКХ-10). Фактори ризику та базова профілактика були здійснені відповідно до Протоколу «Гіпертензивні розлади під час вагітності», Наказ № 676 МОЗ України. Контролем слугували дані обстеження 50 здорових жінок з фізіологічним перебігом вагітності, які таких факторів ризику не мали. За показниками віку і репродуктивного анамнезу групи були репрезентативні.

На підставі аналізу отриманих результатів ми дійшли висновку про необхідність зарахування вагітних із транзиторною гіпертензією вагітності до групи ризику виникнення в них прееклампсії. Ми з'ясували, що вагітність, пологи і післяпологовий період у них відбуваються зі значним збільшенням частоти ускладнень для матері, плода і новонароджених. Ми вважали, що загальноприйнятий підхід до профілактики та лікування ускладнень для матері та плода у вагітних із ГАГ недосконалий, і тому ми вирішили провести клінічне дослідження для зменшення частоти акушерських та перинатальних ускладнень у пацієнток із гестаційною

артеріальною гіпертензією шляхом розробки та впровадження у клінічну практику методів раціонального ведення вагітності на підставі результатів вивчення особливостей функціонування фетоплацентарного комплексу у таких вагітних.

Саме тому *на другому етапі* комплексне обстеження проведено 100 пацієнткам, які на підставі діагнозу «транзиторна гестаційна гіпертензія (шифр O13, МКХ-10) у термінах вагітності після 20 тижнів» були розподілені до групи з ризику розвитку ПЕ. Фактори ризику визначали за даними Протоколу «Гіпертензивні розлади під час вагітності», та Наказ МОЗ України № 676 від 31.12.04 року [3]. У цих вагітних було визначено:

- особливості анамнезу та особливості клінічного перебігу вагітності та пологів;
- особливості стану фетоплацентарного комплексу у пацієнток із ГАГ на підставі результатів ехографічного дослідження плода, плаценти і навколоплідних вод;
- особливості матково-плацентарно-плодової гемодинаміки у вагітних групи ризику розвитку прееклампсії;
- особливості системи гемостазу у вагітних групи ризику розвитку прееклампсії;
- функціональний стан центральної та вегетативної нервової системи до та після лікування;
- клінічні ознаки дефіциту та наслідків корекції магнію у вагітних із ГАГ;
- морфологічні, патогістологічні та ультраструктурні особливості плацентарної тканини у вагітних групи ризику розвитку прееклампсії.

На підставі отриманих результатів дослідження ми вирішили розробити патогенетично обґрунтований алгоритм профілактики фетоплацентарної дисфункції та раціонального ведення вагітності у пацієнток із ГАГ.

На третьому етапі для оцінки ефективності розробленого комплексу лікувально-профілактичних заходів здійснено клініко-лабораторне та апаратне обстеження до та після лікування 100 вагітних із ГАГ, які були розподілені на дві групи: перша група – 50 вагітних із ГАГ, які отримували запропоновані нами лікувально-профілактичні заходи і друга група (50 вагітних із ГАГ), яку спостерігали із застосуванням загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів. Контролем слугували дані обстеження 50 здорових вагітних.

2.2 Загальні та спеціальні методи дослідження

Клінічні методи дослідження. Схема обстеження складалася з паспортної частини, антропометричних даних, даних соматичного, акушерського та гінекологічного анамнезу, клініко-лабораторних особливостей перебігу цієї вагітності, пологів та післяпологового періоду.

Визначення стану вегетативної та центральної нервової системи. Оцінку стану вегетативної нервової системи здійснювали на підставі результатів аналізу матеріалів анкет, які містили шкалу Вейна.

Діагноз дисфункції вегетативної нервової системи встановлювали у разі сумарної оцінки за шкалою Вейна понад 15 балів.

Стан центральної нервової системи вивчали на підставі аналізу матеріалів анкет, які містять запитання для оцінювання емоційно-вольової сфери – це госпітальна шкала тривоги та депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS) та шкала тривожності Спілбергера–Ханіна.

HADS розділена на дві частини, які присвячені проявам тривоги та депресії відповідно.

За результатами обстеження виділяють такі параметри значень:

- <30 балів – низький рівень тривожності;
- 31-44 балів – помірна тривожність;
- ≥ 45 балів – висока тривожність.

Для діагностики рівня депресії в обстежених нами групах пацієнток використовували стандартизований опитувальник – PHQ-2, рекомендований Наказом МОЗ України № 1003 від 2014 року.

2.3 Лабораторні та апаратні методи досліджень

Загальноклінічні дослідження здійснювали в клінічній лабораторії КНП «Академія здоров'я людини». *Кардіотокографічне дослідження* вагітних здійснювали за допомогою фетального біомонітора L8P-P9 PRO Shenzhen Luckome Technology Inc., безпосередньо перед ультразвуковим дослідженням тривалістю 30 хвилин у положенні на боку в активний час доби (оцінка за шкалою W. Fischer et al. (1979) у модифікації І.С. Сидорової, І.О. Макарова (2000) [97].

Ехографію здійснювали за допомогою апарату GE Voluson S10 (США). Стан плода вивчали шляхом визначення БПП, при цьому враховували 6 біофізичних параметрів: під час кардіомоніторного дослідження дані нестресового тесту та 5 параметрів: дихальні рухи плода, рухова активність плода, тонус плода, об'єм навколоплідних вод, ступінь зрілості плаценти.

Біофізичний профіль плода оцінювали за шкалою A.Vintzileos et al. (1987) із визначенням оцінки зрілості плаценти (P. Grannum et al., 1979) у модифікації І.С. Сидорової, І.О. Макарова (2000) [97]. Кожен параметр оцінювали в 0, 1 і 2 бали. Оцінку 10-12 балів тлумачили як нормальну, 8-9 – задовільну, 6-7 – сумнівну, 5 і нижче – патологічну.

Доплерометричні дослідження здійснювали в терміни 22-24, 32-34 та 38-40 тижнів вагітності за допомогою апарату GE Voluson S10 (США). Визначали максимальну систолічну та кінцеву діастолічну швидкості кровотоку, також проводили вивчення систоло-діастолічного співвідношення (СДВ), пульсаційного індексу й індексу резистентності. Інтерпретацію отриманих даних проводили за допомогою сучасних методик.

Ступінь гемодинамічних порушень та їх тяжкість була оцінена за класифікацією М.В. Медведєва [54].

БПП проводили за методикою Vintzeleos (1987), оцінювали нестресовий тест, рухову активність, тонус та дихальні рухи плода, об'єм навколоплідних вод та ступінь зрілості плаценти (за Р. Grannum, 1979).

Дослідження показників системи гемостазу здійснювали шляхом вивчення показників: тромбоцитарної, системи зсідання і стану системи фібринолізу (А.Я. Сенчук, Б.М. Венцківський, 2003).

2.4 Патоморфологічні та електронно-мікроскопічні дослідження

Досліджено 23 плаценти, з яких 12 – це плаценти вагітних, які отримували запропонований нами комплекс лікувальних мироприємств (І група), та 11 – пацієток із прееклампсією легкого та середнього ступеня (ІІ група), які отримували загальноприйнятий підхід щодо ведення вагітності у групи ризику ПЕ. Контролем слугували результати патоморфологічного дослідження 9 плацент від здорових жінок (група контролю).

Оцінювали стан плацент за допомогою гістологічного дослідження користуючись методичними рекомендаціями Т.Д. Задорожної та співавторів [60, 69, 136]. Ділянку плаценти забарвлювали за методом Ван-Гізона гематоксиліном і еозином (пікрофуксин). Аналіз отриманого матеріалу проводили з використанням світлового мікроскопу зі стандартними збільшеннями.

2.5 Методика профілактики та лікування ускладнень вагітності у пацієток із гестаційною артеріальною гіпертензією

Здійснено проспективне обстеження і лікування (комплексна пероральна магнієва профілактика прееклампсії) 50 вагітних із групи ризику

ПЕ. Отримані результати порівнювали із 50 вагітними з групи ризику ПЕ, яким не призначали препарати магнія. Визначення факторів ризику і базову профілактику проводили згідно Протоколу МОЗ «Гіпертензивні розлади під час вагітності» [62]. Контролем слугували дані обстеження 50 здорових пацієток із фізіологічним перебігом даної вагітності.

Ефективність обох методик оцінювали клініко-лабораторними та апаратними методами дослідження, результати досліджень порівнювали з даними обстеження здорових вагітних.

Дефіцит магнію визначали згідно результатів розробленої нами анкети – дослідження дефіциту магнію у вагітних [92]. Дана анкета містить дані про наявність соматичної патології, патології НС, обтяженого акушерсько-гінекологічного анамнезу, особливостей харчової поведінки, способу життя та загального самопочуття, ускладненого перебігу цієї вагітності тощо. Анкету розроблено з використанням матеріалів анкет, запропонованих О.А. Громовою та О.А. Лімановою (РСЦ Інституту мікроелементів ЮНЕСКО, 2014).

Відповідь на запитання оцінювали в балах: ознаки немає – 0 балів; з'являється періодично, легкий перебіг – 1 бал; присутній постійно, тяжкий перебіг – 2 бала.

Результати тесту оцінюють за сумою балів, відповідно до результатів опитування пацієток розподіляти на групи:

- 31-112 балів – значний дефіцит магнію;
- 11-30 балів – помірний дефіцит;
- 5-10 балів – межовий дефіцит магнію.

З метою профілактики прееклампсії використовували кілька схем введення дієтичних добавок оксиду магнію магнезіум 243, 300 або 342 мг.

Застосовані нами лікувальні методики були такими:

- запропонований нами лікувально-профілактичний підхід передбачає проведення магнієвої монопрофілактики прееклампсії, який будемо

здійснювати зі індивідуальною схемою залежно від рівня дефіциту магнію в організмі препаратами магнезіум 243, 300 або 342 мг.

Ефективність використання переривчастими курсами препарату магнезіум 342 мг відповідає ефективності безперервного застосування препарату магнезіум 300 мг і магнезіум 243 мг під час вагітності. Магнезіум 300 мг має найменшу масу сполуки магнію, тому легко і швидко всмоктується.

Монопрофілактика прееклампсії препаратом магнезіум 300 мг:

- ***Переривчасті курси введення*** – магнезіум 300 мг мікрогранульований порошок 1 саше протягом добу, тривалістю по 14 днів у 10-12; 22-26 і 29-32 тижні;

- ***Безперервний режим*** – магнезіум 300 мг з 10 тижнів весь період вагітності по 1 саше однократно на добу або магнезіум 243 мг приймають з 10-го тижня весь період вагітності по 1 таблетці щодня.

Ефективність монопрофілактики прееклампсії препаратом магнезіум 342 мг по 1 таблетці щодня переривчастими курсами у зазначені вище терміни відповідає ефективності безперервного застосування препарату магнезіум 300 мг або магнезіум 243 мг протягом вагітності.

У разі гестаційних набряків вагітна приймає по 1 таблетці на добу магнезіум 342 мг (10 днів). Курсова доза становить 10 таблеток.

За прееклампсії легкого ступеня магнезіум 342 мг по 1 таблетці на добу можна використовувати у поєднанні з внутрішньовенним введенням сульфату магнію. Магнезіум 300 мг 1 саше на добу в (10-12; 22-26 і 29-32 тижні) + аспірин (75 мг/добу) – з 16-го тижня вагітності і до народження дитини. У таких ситуаціях тривалість лікування визначають індивідуально, орієнтуючись на показники АТ, рівень протеїнурії, вираженість набряків, величину діурезу. Ми вважали за доцільне використання препарату магнезіум 300 мг як базового препарату в комплексі із засобами, які поліпшують мікроциркуляцію (аргініну гідрохлориду 42 мг, ацетил-

саліцилової кислоти 500 мг, дипіридамол 25 мг), що забезпечує посилення ефективності перелічених препаратів у профілактиці преєклампсії.

Після закінчення внутрішньовенного введення сульфату магнію магнезіум 342 мг магнезіум 300 мг застосовують для підтримувальної терапії по 1 таблетці на добу необмежений час.

Венотонік і ангіопротектор призначають профілактично по 600 мг з 18 до 37-38 тиждень вагітності. З лікувальною метою (доплерометрично визначено порушення кровообігу у маткових артеріях і судинах пуповини) препарат призначають по 600 мг двічі на добу протягом 3-4 тижнів.

Отримані результати оброблені методами варіаційної статистики: абсолютні величини – з використанням критерію (t) Ст'юдента, відносні величини (%) – непараметричного критерію кутового перетворення (f) Фішера. Рівень ймовірності безпомилкового прогнозу обмежувався t-критерієм, відповідно $t \geq 2$ та $P \geq 95\%$ або для оцінки ймовірносних характеристик результатів будь-якого з використаних статистичних методів $0,001 < p < 0,05$ [91, 104].

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ У ПАЦІЄНТОК ІЗ ГРУПИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ПРЕЕКЛАМПСІЇ

3.1 Особливості соматичного та акушерсько-гінекологічного анамнезу у вагітних із гестаційною артеріальною гіпертензією

Ретроспективно проаналізували 100 пацієнток, які були віднесені до групи ризику розвитку преєклампсії (Основна група). До контрольної групи увійшли 50 вагітних у яких вагітність перебігала фізіологічно.

Вагітні в обох групах були віком від 18 до 35 років, за середнім віком пацієнтки обох груп були репрезентативні, оскільки в основній групі він становив $29,6 \pm 5,4$, а в контрольній – $27,9 \pm 6,1$ років ($p > 0,05$).

Дані соматичного анамнезу в групах, які мали достовірну різницю, наведені на рисунку 3.1.

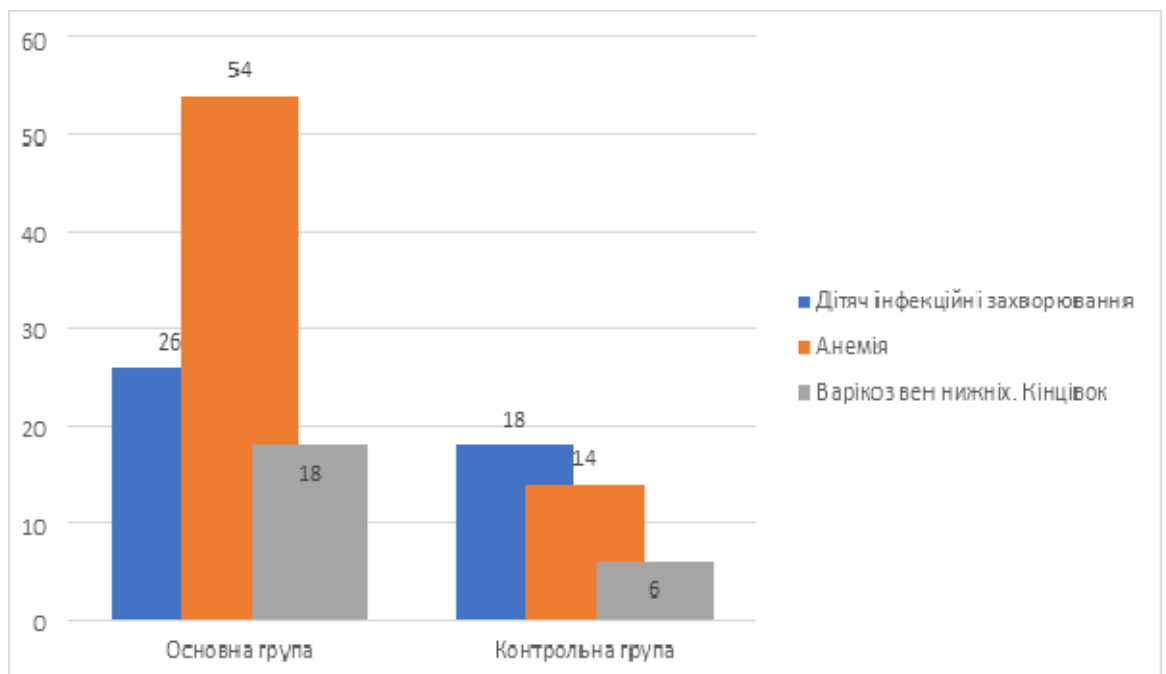


Рис. 3.1. Дані соматичного анамнезу, $M \pm m$, $p < 0,05$.

Аналіз отриманих результатів вказує на те, що у вагітних з основної групи переважали ($p < 0,05$) анемія ($54,0 \pm 4,0\%$), ожиріння I і II ступеня

($28,0 \pm 4,5\%$), варикоз вен нижніх кінцівок ($18,0 \pm 3,8\%$). Їм також був притаманний високий інфекційний індекс за соматичною патологією (дитячі інфекції, холецистит, пієлонефрит).

Аналіз отриманих нами результатів вказує на наявність у вагітних з основної групи даних про порушення механізмів становлення менструальної функції, а саме, ці жінки частіше мали ($18,0 \pm 3,8\%$) раннє менархе (до 14 років), порівняно із пацієнтками контрольної групи ($6,0 \pm 3,4\%$). На пізній початок менструацій (після 16 років) скаржились $8,0 \pm 2,7\%$ пацієнток основної групи і тільки в $2,0 \pm 2,0\%$ контрольної. Середні тривалість менструального циклу та тривалість менструації у жінок обох груп збігаються.

Порушення менструального циклу (нерегулярний цикл, альгоменорея) відзначені в $18,0 \pm 3,8$ і $27,0 \pm 4,4\%$ випадків і відповідно в $2,0 \pm 2,0$ і $14,0 \pm 4,9\%$ у групі контролю. На наявність синдрому передменструального напруження вказували $25,0 \pm 4,3\%$ жінок основної і тільки $6,0 \pm 3,4\%$ контрольної групи ($p < 0,05$).

Про наявні дисгормональні зміни в організмі жінок основної групи свідчить також діагностовані до вагітності гіперпластичні захворювання ендометрію ($6,0 \pm 2,4\%$) і лейоміома матки ($7,0 \pm 2,6\%$).

Частота порушень сексуальної функції також переважала у вагітних основної групи, порівняно із здоровими жінками, відповідно $31,0 \pm 4,6$ і $8,0 \pm 3,8\%$.

Майже у три рази в пацієнток основної групи, порівняно із жінками групи контролю, переважала частота абортів (відповідно $64,0 \pm 4,8$ і $26,0 \pm 6,2\%$) і мимовільних викиднів (відповідно $10,0 \pm 3,0$ і $2,0 \pm 2,0\%$).

Визначені нами особливості гінекологічного анамнезу, які мали достовірну різницю в обстежених пацієнток наведені на рис. 3.2, який містить дані акушерського анамнезу. В обох групах переважали жінки, що народжують повторно. Вагітні з групи ризику прееклампсії досто-

вірно частіше мали ускладнені пологи і оперативні розродження через природні статеві шляхи.

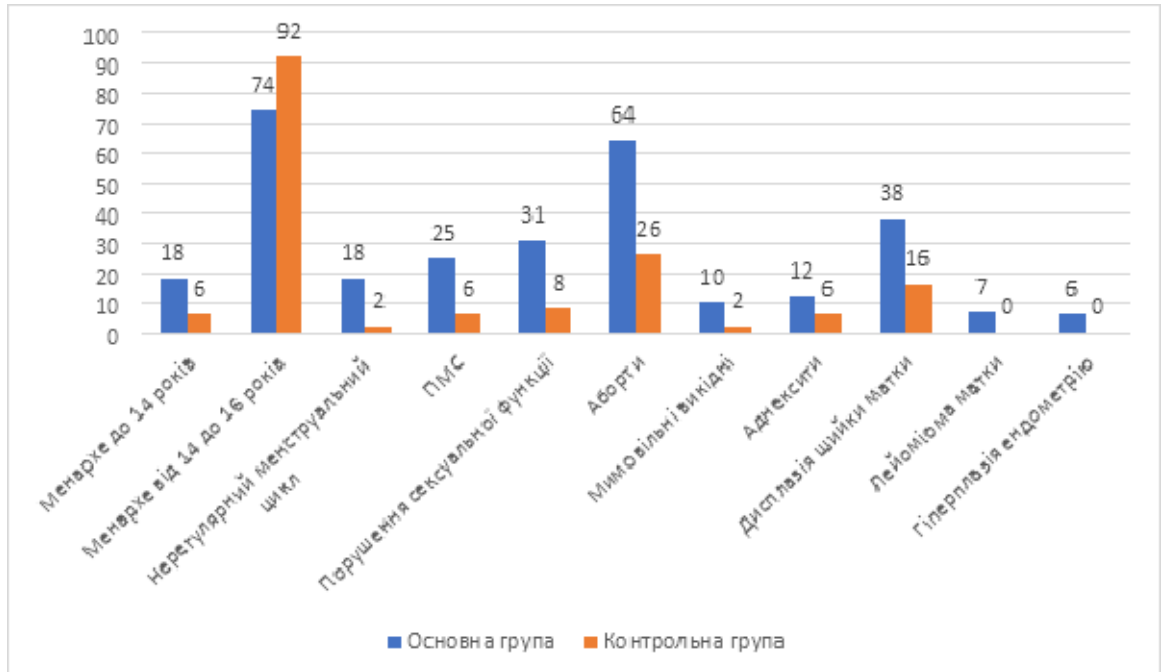


Рис. 3.2. Особливості гінекологічного анамнезу в обстежених пацієнток, $M \pm m$, $p < 0,05$.

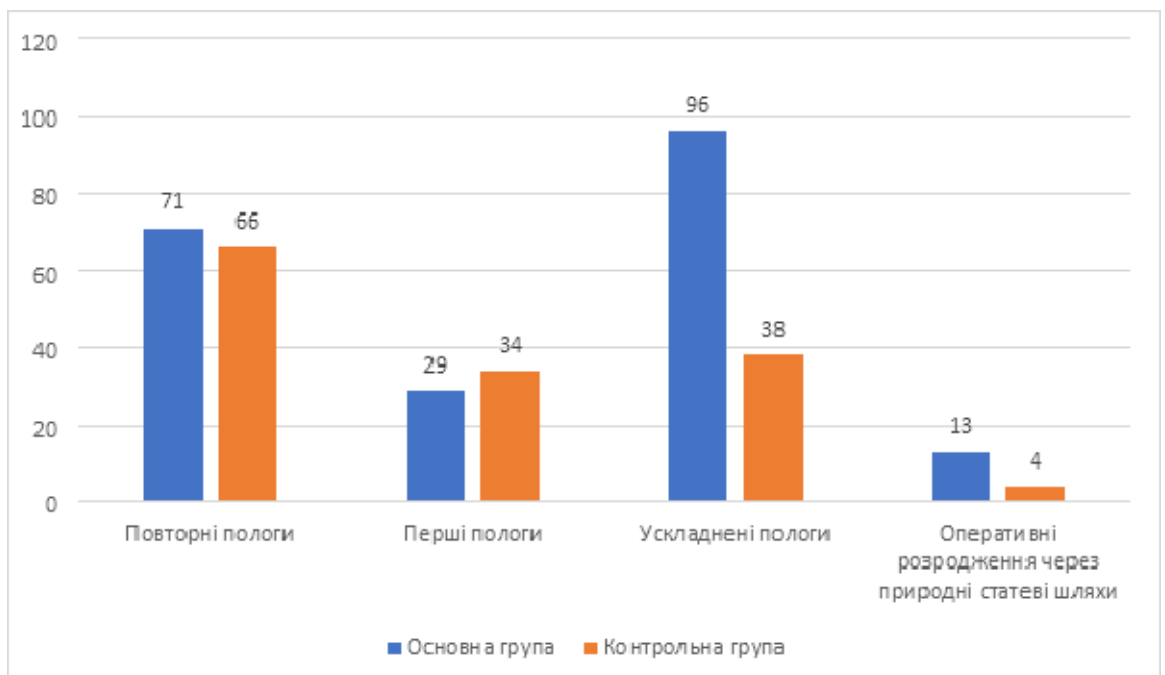


Рис. 3.3. Дані акушерського анамнезу, $M \pm m$.

3.2 Вагітність, пологи, стан плодів і новонароджених у жінок із гестаційною артеріальною гіпертензією

Основні ускладнення перебігу вагітності відображені на рис. 3.4. Абсолютна частота ускладнень вагітності в групі з ГАГ сягала 96,0% і 38,0% в жінок контрольної групи.

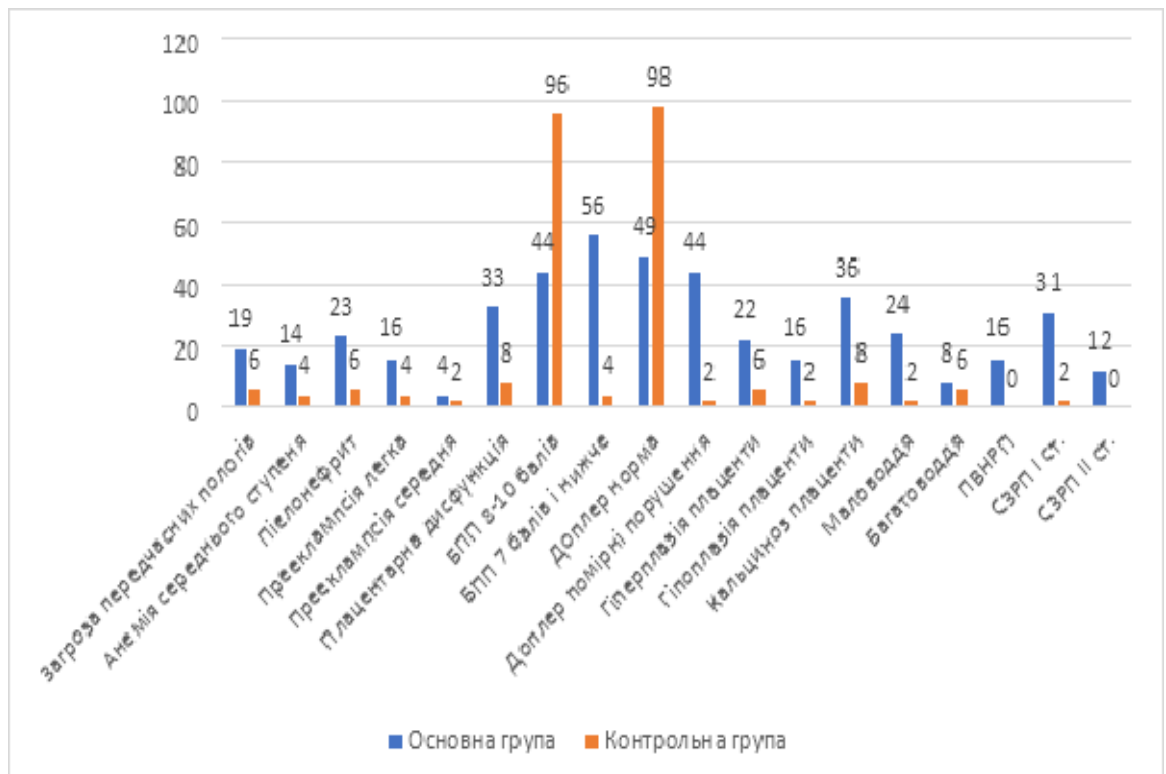


Рис. 3.4. Ускладнення перебігу вагітності, $M \pm m$, $p < 0,05$.

Наведені показники в основній групі достовірно ($p < 0,05$) відрізнялись від відповідних показників у контрольній групі.

Ускладнення перебігу пологів, які достовірно відрізнялись між групами, наведені на рис. 3.5.

Аналіз даних, наведених на рис. 3.5. вказує на те, що у вагітних із ГАГ відмічена підвищена кількість ускладнень пологів значно більша за частоту ускладнень у здорових жінок.

Результати визначення стану новонароджених наведені на рис. 3.6.

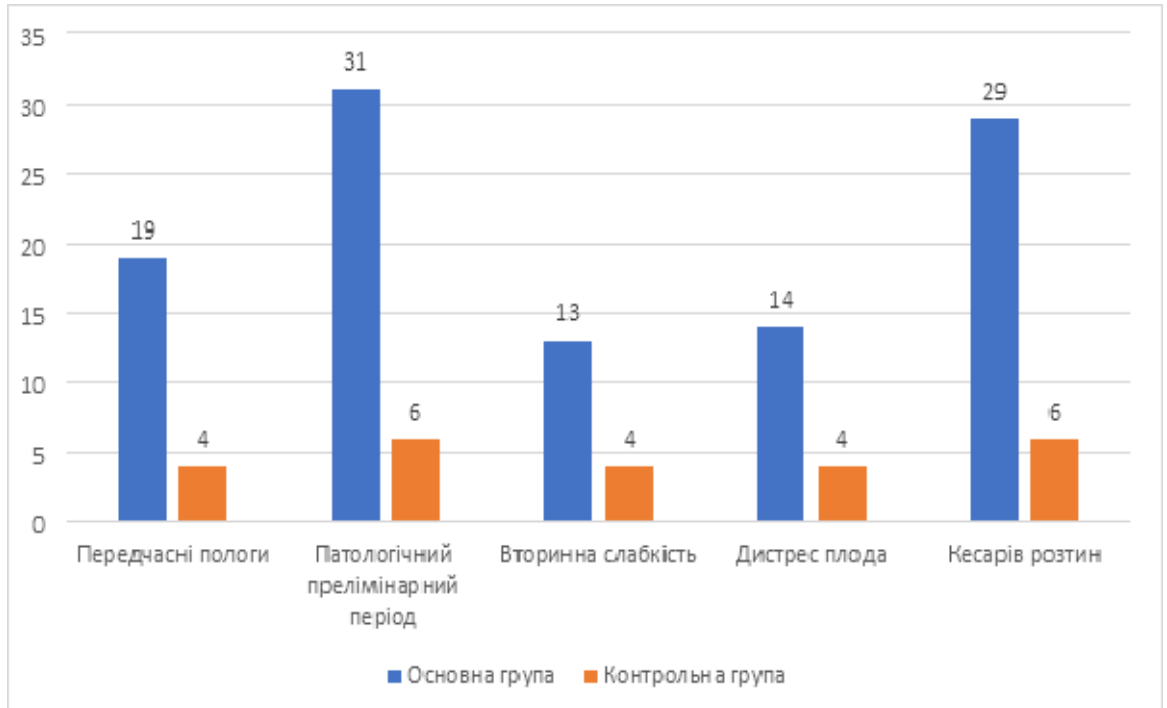


Рис. 3.5. Ускладнення перебігу пологів, $M \pm m$, $p < 0,05$.

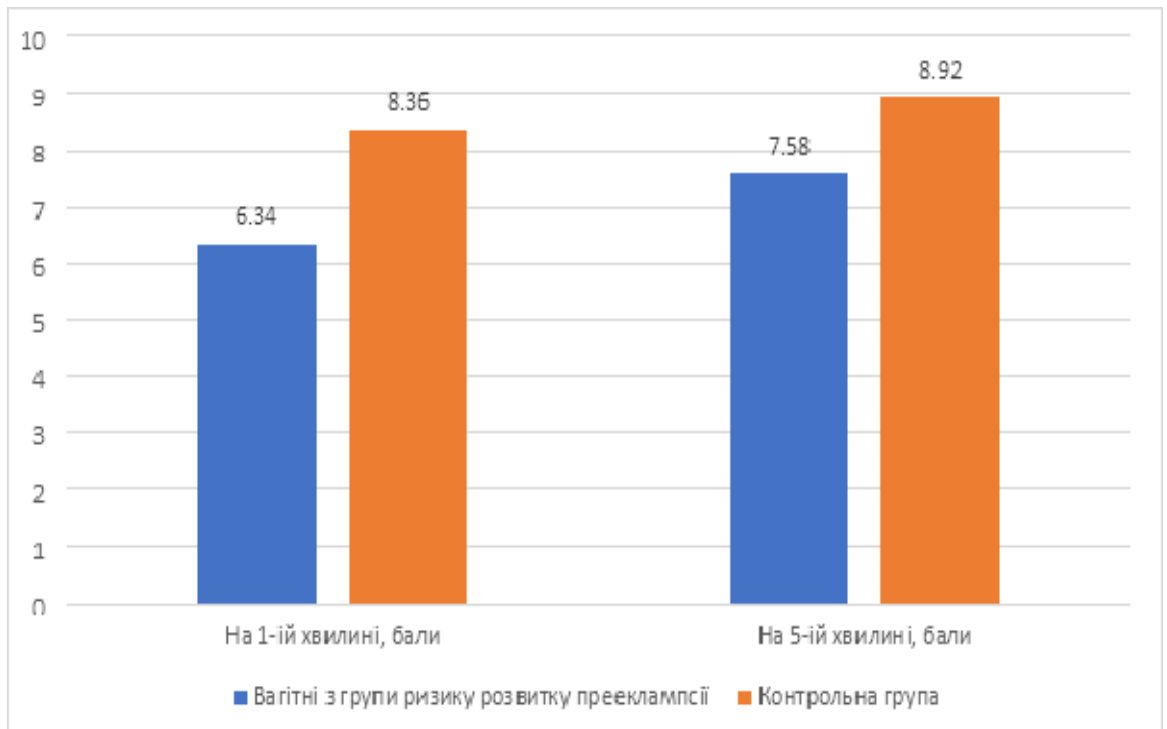


Рис. 3.6. Оцінка новонароджених за шкалою Апгар, $M \pm m$

Маса тіла новонароджених у пацієток із ГАГ ($2931,6 \pm 239,15$) і здорових вагітних ($3629,0 \pm 215,41$) мала достовірну різницю ($p < 0,05$).

Отже, результати аналізу вказують на те, що у пацієнок із гестаційною артеріальною гіпертензією має місце висока частота ускладненого акушерсько-гінекологічного і соматичного анамнезу, що формує несприятливий базисний стан органів і систем організму, недосконалість адаптації його до вагітності, напруження і високий ризик зриву адаптаційних реакцій високий рівень ускладнень вагітності, пологів і післяпологового періоду.

Результати даного розділу використані у таких публікаціях.

1. Сенчук АЯ, Чермак ВІ, Чермак ІІ. Вплив гестаційної артеріальної гіпертензії на ультраструктурну будову плаценти. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;6(61):50-5. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.6.2022.267685>

2. Чермак ВІ, Чермак ІІ. Перебіг вагітності: пологів і післяпологового періоду, стан плодів та новонароджених у пацієнок із групи ризику розвитку прееклампсії. In: Proceedings of the 14th International scientific and practical conference «Modern directions of scientific research development» (JUL 13-15, 2022; Chicago, USA). Chicago, 2022. p. 55-65.

РОЗДІЛ 4

СТАН СИСТЕМИ МАТИ-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД У ОБСТЕЖЕНИХ ВАГІТНИХ

4.1 Особливості стану фетоплацентарного комплексу (плід, плацента і навколоплідні води)

Для визначення особливостей стану ФПК ми обстежили 50 вагітних із ГАГ, які спостерігались за загальноприйнятими підходами (Основна група) у терміні 34-38 тижнів вагітності. Результати досліджень порівняли із даними обстеження 50 вагітних із фізіологічним перебігом вагітності (Контрольна група) у відповідні терміни вагітності.

У дослідженні використана бальна шкала І.С. Сидорової і І.О. Макарова (2000), в якій за результатами ехографічного дослідження визначали функціональний стан ФПК та ступінь вираженості його компенсаторних можливостей [9].

Результати визначення фетометричних показників плодів в обстежених вагітних наведені на рис. 4.1.

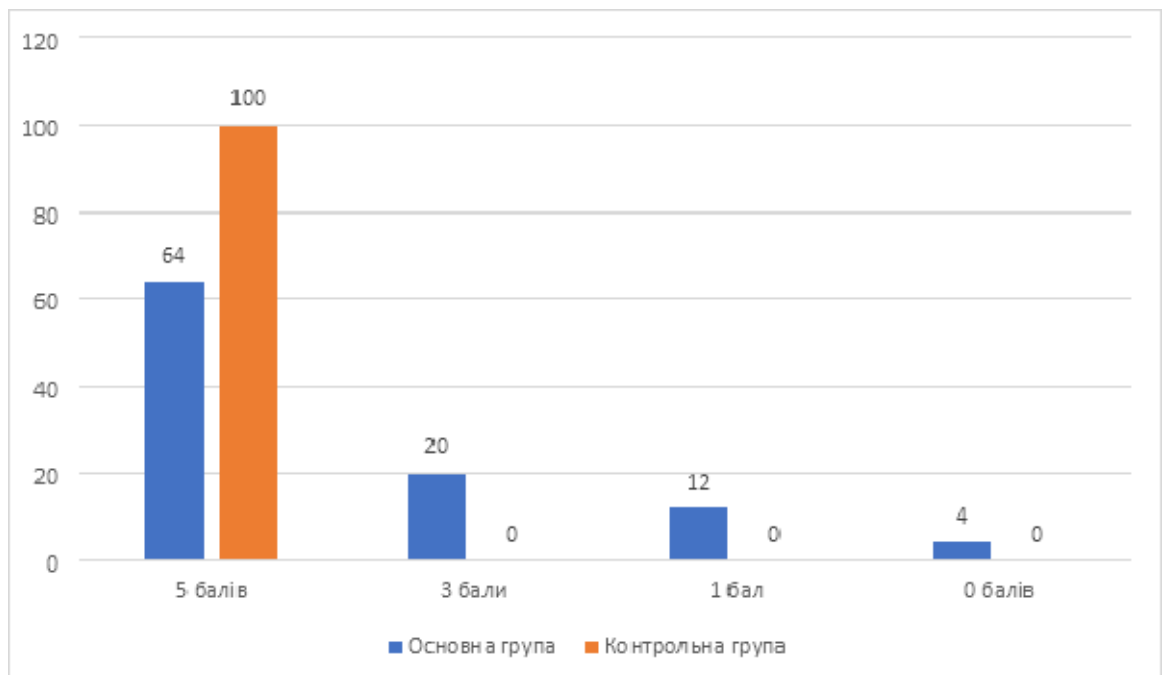


Рис. 4.1. Фетометричні показники, $M \pm m$.

Аналіз наведених результатів свідчить про те, що в групі пацієнток із ГАГ зареєстровані значні відхилення показників фетометрії.

Результати вивчення серцевої діяльності плода (СДП) наведені на рис. 4.2.

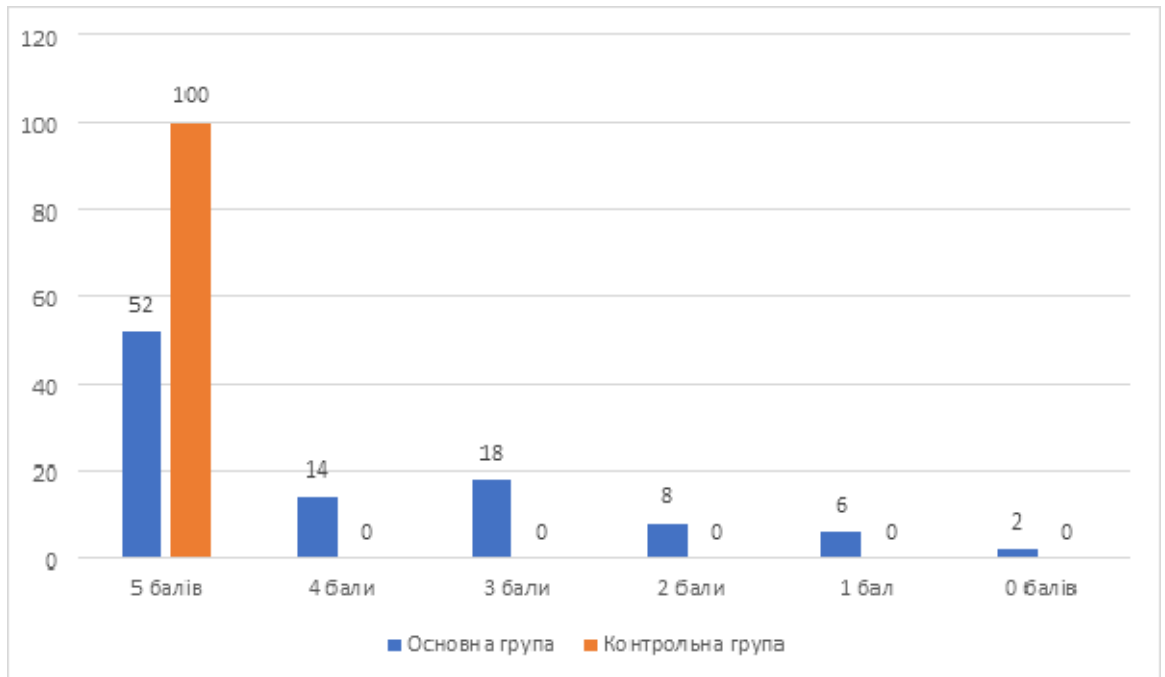


Рис. 4.2. Показники серцевої діяльності плода, $M \pm m$.

Аналіз наведених даних свідчить про наявність порушень серцевої діяльності плода у вагітних із ГАГ, а саме мали місце випадки реєстрації тахікардії з поодинокими та періодичними екстрасистоліями, нестабільної ЧСС до брадикардії.

Про ступінь вираженості ФПН свідчили результати вивчення дихальних рухів плода (ДРП). Результати наведені на рис. 4.3.

Нормальна частота ДРП не виходила за межі норми у контрольній групі вагітних (100 %), а в основній групі вона зареєстрована у $52,0 \pm 7,07$ % плодів. Різниця в показниках мала достовірне значення ($p < 0,05$).

Досліджені показники рухової активності плода (РАП) наведено на рис. 4.4.

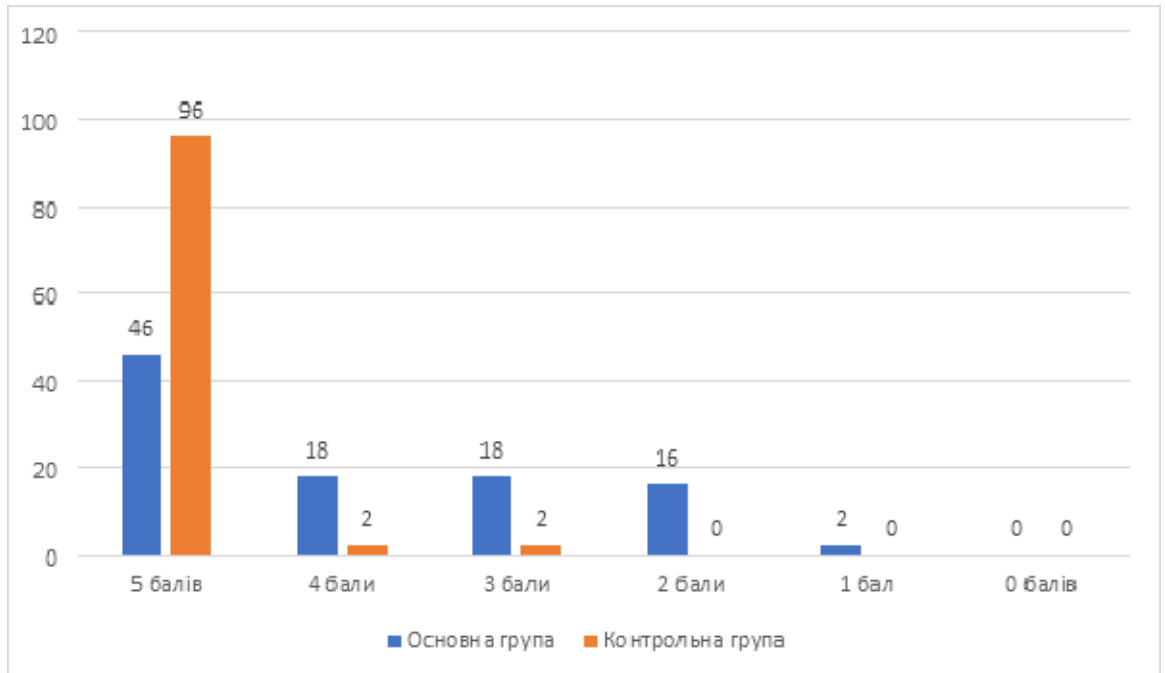


Рис. 4.3. Показники дихальних рухів плода, $M \pm m$

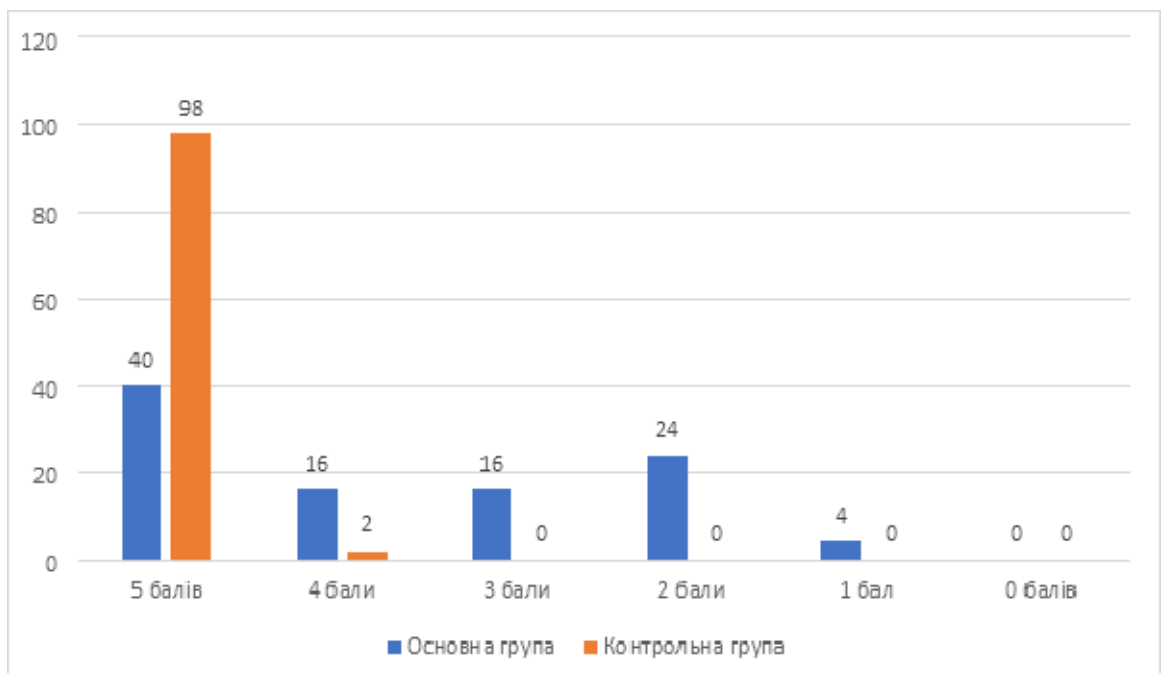


Рис. 4.4. Показники рухової активності плода, $M \pm m$

Аналіз наведених результатів вказує на наявність у вагітних із ГАГ порушень ФПК за показниками РАП. Максимальна оцінка в 5 балів

zareestrowana y 40,0±6,93 % wagitnih, todi yak y kontrol'nyy grupi cy ocinka zafiksovana y 98,0±7,07 % vipadkiv.

Pokazniki tonusu ploda predstavleno na ris. 4.5.

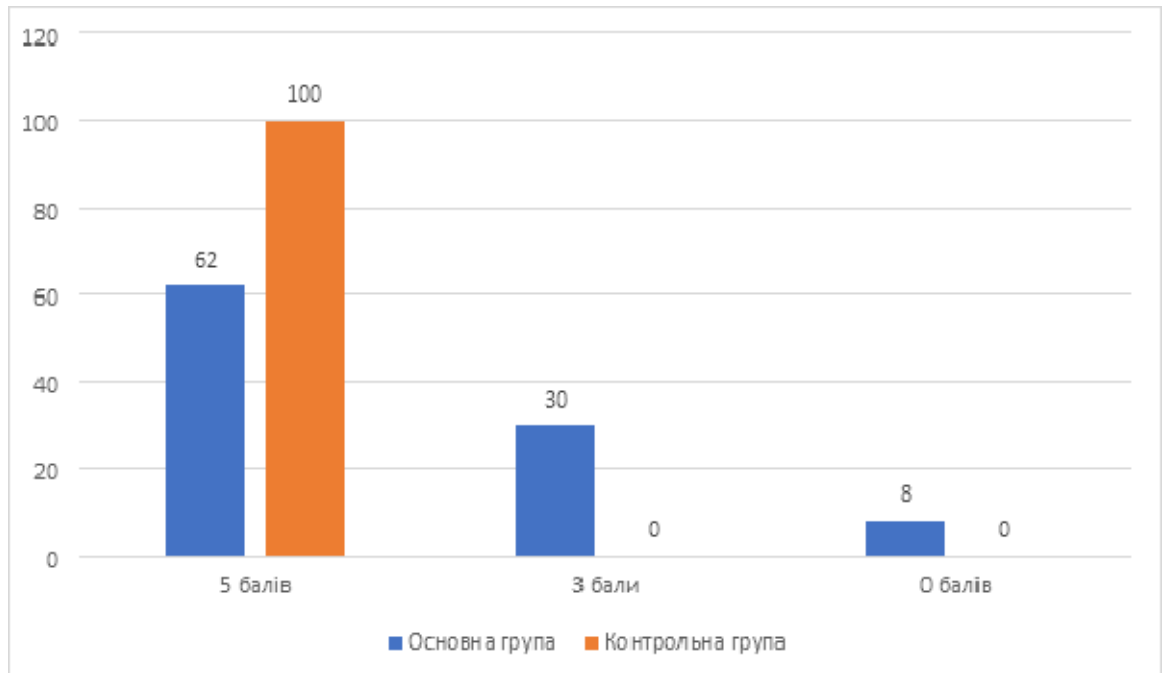


Рис. 4.5. Показники тонусу плода, M±m.

Otrimani nami rezultati pidtvordzuyut dani A. Vintzileus (1983), yakі vказuyut na te, sho znizhenня pokaznykiv TP svidchat pro hipoksiyu ploda ta є nespryiatlyvoю oznakoю. Y wagitnih iz GAG ocinka y 5 baliv mala misce y 62,0±6,86 % (y kontrol'nyy grupi v 100 % vipadkiv). Ocinka v 4 bali buła v 30,0±6,48 % plodiv y paitsentok iz GAG, todi yak v grupi zdorovih wagitnih taku niz'kyu ocinku ne otrimuвав жодний plid.

Na ris. 4.6 navedeni pokazniki struktury placenti.

Analiz navedenih pokaznykiv vказue na te, sho y wagitnih iz GAG sposterigayetsya ranne dozrivannya i peredchasnogo starinnya placenti riznogo stupenya vyrazhenosti.

Pokazniki ob'emu navkoloplidnih vod (ONV) predstavleno na ris. 4.7.

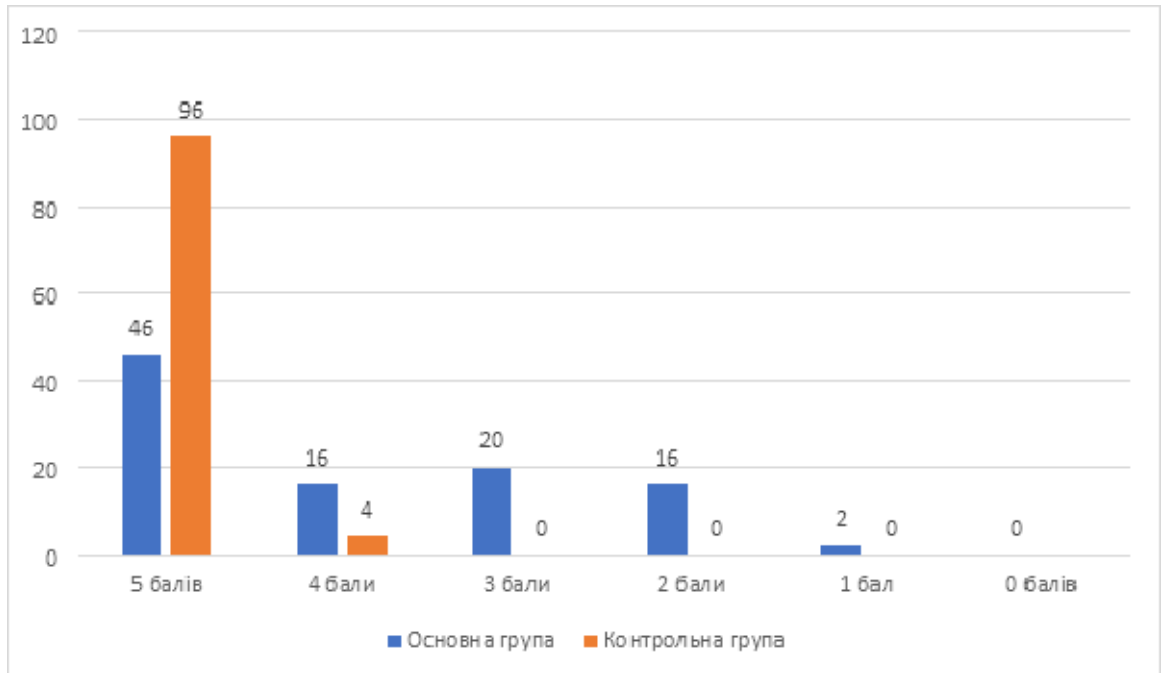


Рис. 4.6. Показники структури плаценти, $M \pm m$.

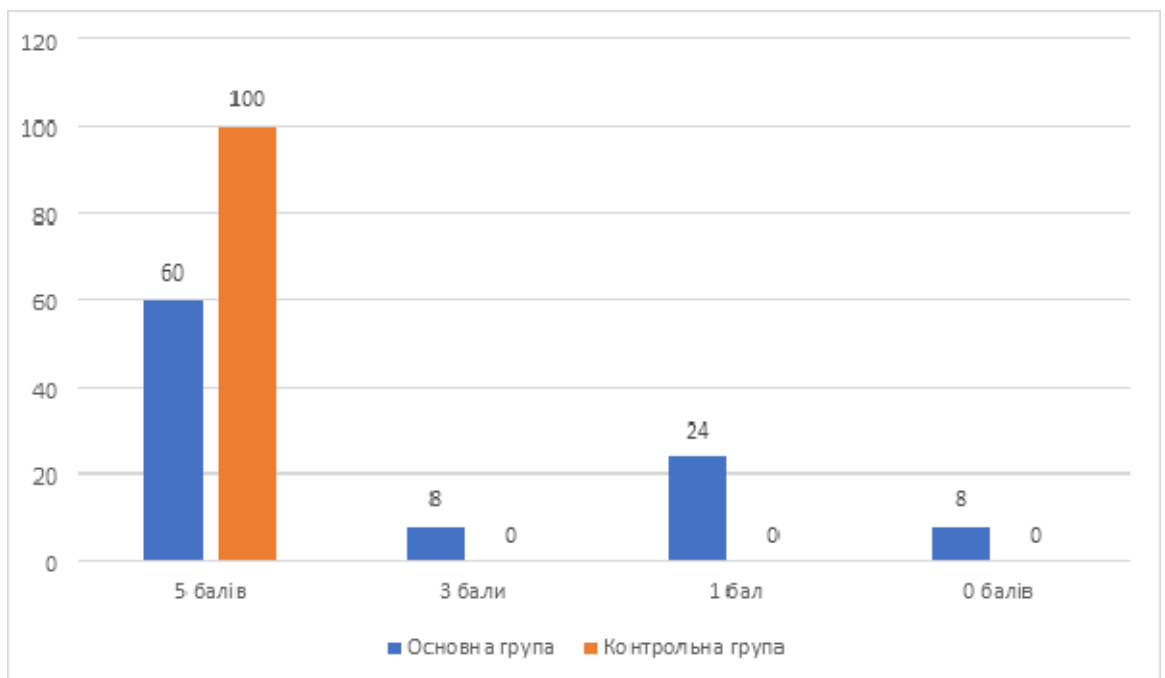


Рис. 4.7. Показники об'єму навколоплідних вод, $M \pm m$.

Середній бал оцінки стану ФПК у пацієток із групи ризику розвитку преєклампсії дорівнював $3,82 \pm 0,19$ бали, а в групі контролю $4,98 \pm 0,02$ бали, розбіжності мають достовірне значення ($p < 0,05$).

Отже, отримані нами показники середнього балу оцінки стану ФПК за класифікацією І.С. Сидорової, І.О. Макарова (2002) свідчать про розвиток компенсованої форми ФПН у жінок із ГАГ, вагітність яких ускладнюється прееклампсією. Результати дослідження вказують на необхідність подальшого спостереження за вагітними з ГАГ і в разі погіршення показників прийняття рішень залежно від терміну вагітності і прогресування ознак ПД і ФПН.

Висновок. Отже, аналізуючи дослідження стану ФПК за допомогою ехографії, прослідковується прогресивне погіршення стану ФПК у жінок із ГАГ.

4.2. Особливості матково-плацентарно-плодової гемодинаміки у вагітних групи ризику розвитку прееклампсії

Досліджено показники систоло-діастолічного відношення (СДВ) у матковій, пуповинній артеріях та аорті плода. Дані результатів дослідження наведені в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Систоло-діастолічне відношення у матковій артерії, $M \pm m$

Терміни обстеження (тижні)	Обстежені групи	
	Основна група, n=50	Контрольна група, n=50
22-24 тижні	1,89±0,02*	1,80±0,02
32-34 тижні	2,39±0,02*	1,72±0,03
38-40 тижнів	2,62±0,14*	1,55±0,03

Примітка. * – $p < 0,05$ між основною та контрольною групами.

Аналіз даних показав, що з збільшенням терміну вагітності, за її фізіологічного перебігу, СДВ у маткових артеріях зменшується. У паці-

енток із ГАГ СДВ в маткових артеріях навпаки збільшується, що вказує на підвищення резистентності маткових артерій току крові і вказує на порушення матково-плацентарного кровообігу.

Характер кровотоку в артерії пуповини представлено в таблиці 4.2. Як видно з наведених даних, у контрольній групі значення СДВ у 22-24 тижні дорівнювало $3,25 \pm 0,01$, з прогресуванням вагітності поступово зменшувалося, в 32-34 тижні – $2,80 \pm 0,02$, наприкінці вагітності склало $2,20 \pm 0,03$. Такі показники, за даними І.С. Сідорової та І.О. Макарова (2000) свідчать про наявність адекватної васкуляризації термінальних ворсин і розвиток судинного русла плодової частини плаценти, зниження судинної резистентності в артеріях пуповини та її гілках.

Таблиця 4.2

Систолю-діастолічне відношення в артерії пуповини, $M \pm m$

Терміни обстеження (тижні)	Обстежені групи	
	Основна група, n=50)	Контрольна група, n=50
22-24 тижні	$3,39 \pm 0,03^*$	$3,19 \pm 0,01$
32-34 тижні	$3,03 \pm 0,03^*$	$2,83 \pm 0,02$
38-40 тижнів	$3,05 \pm 0,15^*$	$2,19 \pm 0,02$

Примітка. * – $p < 0,05$ між основною та контрольною групами.

У жінок основної групи, вагітність яких ускладнилася прееклампсією, спостерігалися більш вагомні відхилення. У терміні 22-24 тижні СДВ складало $3,40 \pm 0,03$, у 32-34 тижні – $3,01 \pm 0,03$, а наприкінці вагітності – $3,03 \pm 0,15$. Усі показники цієї групи значно перевищували показники контрольної групи ($p < 0,05$) та норми взагалі.

Показники кровообігу в аорті плода представлено в таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

Систоло-діастолічне відношення в аорті плода, $M \pm m$

Терміни обстеження (тижні)	Обстежені групи	
	Основна група, n=50	Контрольна група, n=50
22-24 тижні	6,00±0,02*	5,84±0,02
32-34 тижні	6,58±0,03*	5,76±0,02
38-40 тижнів	6,76±0,13*	5,55±0,03

Примітка: * – $p < 0,05$ між основною та контрольною групами.

Аналіз наведених даних свідчить про те, що зміни МПК у вагітних з групи ризику розвитку прееклампсії можна віднести до II ступеня (одночасне порушення МПК та ФПК, що не є критичними).

Отже, результати вивчення матково-плацентарно-плодової гемодинаміки у вагітних з групи ризику розвитку прееклампсії, вказують на порушення у матково-плацентарному контурі, що є ознакою плацентарної дисфункції.

4.3 Деякі особливості системи гемостаза у вагітних групи ризику розвитку прееклампсії

Одним із завдань нашого дослідження було вивчення стану системи гемостазу у вагітних групи ризику розвитку прееклампсії.

Показники тромбоцитарного гемостазу обстежених жінок наведені у таблиці 4.4. Результати дослідження показників тромбоцитарного гемостазу вказують на достовірне ($p < 0,05$) зниження кількості тромбоцитів ($188,6 \pm 11,3 \times 10^3$ у Контрольній і $169,7 \pm 9,9 \times 10^3$ в основній групі) і значне ($p < 0,05$) підвищення агрегаційної спроможності тромбоцитів (відповідно $30,9 \pm 4,1 \times 10^3$ і $41,8 \pm 4,5 \times 10^3$ в Контрольній та Основній групах).

Таблиця 4.4

Показники тромбоцитарного гемостазу у вагітних із групи ризику розвитку прееклампсії, $M \pm m$

Показник, що досліджується	Контрольна група, n=50	Основна група, n=100
Кількість тромбоцитів ($\times 10^3$)	188,9 \pm 11,3	169,7 \pm 9,9
Агрегація тромбоцитів (%)	30,9 \pm 4,1	41,8 \pm 4,5*
САТ (%)	39,8 \pm 4,2	41,1 \pm 2,9

Примітка. * – $p < 0,05$ між контролем та основною групою.

Тенденцію до збільшення мали показники САТ. Аналіз отриманих показників судинно-тромбоцитарного гемостазу вказує на значну напругу тромбоцитарної ланки системи гемостазу у вагітних із ГАГ.

У таблиці 4.5. наведені результати дослідження показників згортальної системи.

Таблиця 4.5

Показники згортальної системи крові у обстежених вагітних, $M \pm m$

Показник, що досліджується	Контрольна група, n=50	Основна група n=100
Аутокоагуляційний тест:		
- МА (%)	89,5 \pm 2,5	93,2 \pm 1,9
- ІТТ	1,6 \pm 0,1	1,7 \pm 0,2
Тромбіновий час (с)	10,3 \pm 0,4	11,2 \pm 0,5

Продовження табл. 4.5

Показник, що досліджується	Контрольна група, n=50	Основна група n=100
Протромбіновий індекс (%)	99,1±3,5	97,1±2,2
Фібриноген (г/л)	4,0±0,2	4,8±0,2*

Примітка. * – $p < 0,05$ між контролем та основною групою.

Нами виявлена відсутність достовірних змін ($p > 0,05$) у показниках аутокоагуляційного тесту МА (89,5±2,5 і 93,2±1,9% відповідно в Контрольній і Основній групах) і ІІТ (1,6±0,1 і 1,7±0,2% відповідно в Контрольній і Основній групах) між групами.

Існує достовірна різниця ($p < 0,05$) у показниках концентрацій фібриногену (з 4,0±0,2 г/л у контролі до 4,8±0,4 г/л в основній групі).

Отже, у вагітних із групи ризику розвитку прееклампсії згортальна система перебуває у компенсованому стані, але достовірне збільшення концентрації фібриногену вказує на підвищення тромбогенного потенціалу системи гемостазу у даних пацієнток.

Показники системи фібринолізу у вагітних із ГАГ відображені у таблиці 4.6. Аналіз отриманих результатів обстеження вагітних із групи ризику розвитку прееклампсії вказує на достовірне ($p < 0,05$) збільшення показників плазмового лізісу (відповідно 148,6±4,8 і 227,3±12,6) і тенденцію до збільшення концентрацій вільного гепарину, зменшення АТ-ІІІ (65,6±1,1 і 56,4±3,2), та, порівняно з показниками у здорових жінок, підвищення у 3 рази розчинного фібрину з 0,8±0,2 до 2,9±0,4 ($p < 0,05$). Отже, можна стверджувати, що у вагітних із групи ризику розвитку прееклампсії різко пригнічується фібринолітична ланка гемостазу.

Таблиця 4.6

Показники фібринолізу, $M \pm m$

Показник, що досліджується	Контрольна група, n=50	Основна група, n=100
Плазмовий лізіс (мг/хв-л)	148,6±4,8	227,3±12,6*
Вільний гепарин (с)	0,9±0,3	1,4±0,4
Антитромбін-III (%)	65,6±1,1	56,4±3,2*
Протамінсульфатний тест (мг%)	4,6±0,7	3,9±0,4
Розчинний фібрин (+)	0,8±0,2	2,9±0,4*

Примітка. * – $p < 0,05$ між контролем та основною групою.

Крім цього, позитивну реакцію в етаноловому тесті ми спостерігали у 100% вагітних із групи ризику розвитку преєклампсії (таблиця 4.7).

Таблиця 4.7

Показники етанолового тесту в обстежених пацієнток (%)

Результат дослідження	Контрольна група, n=50	Основна група, n=100
Негативний	82,0	-
Слабо позитивний	10,0	42,0
Позитивний	8,0	58,0

Отже, у вагітних із групи ризику розвитку преєклампсії має місце підвищення тромбогенного потенціалу системи гемостазу за рахунок

зниження кількості тромбоцитів і підвищення їх агрегаційної здібності, достовірне підвищення концентрацій фібриногену. Максимальна напруга згортальної ланки системи гемостазу у вагітних із групи ризику розвитку прееклампсії компенсується активацією системи фібринолізу (збільшення показників плазмового лізису, збільшення концентрацій вільного гепарину, підвищення у 3 рази розчинного фібрину, зменшення АТ-III і 100% позитивний етаноловий тест).

Слід зазначити, що нестійка рівновага показників системи гемостазу, яку спостерігають у вагітних із групи ризику розвитку прееклампсії, слід розцінювати як першу фазу тромбо-геморагічного синдрому (синдрому ДВЗ).

Отримані нами результати стану системи гемостазу у вагітних із ГАГ вказують на доцільність використання препаратів, які позитивно впливають на стан системи гемостазу.

Отже, у вагітних із групи ризику розвитку прееклампсії формується нестійка рівновага системи гемостазу, а саме має місце підвищення тромбогенного потенціалу (зниження кількості тромбоцитів і підвищення їх агрегаційної здібності, достовірне підвищення концентрацій фібриногену), що компенсується активацією системи фібринолізу (збільшення показників плазмового лізису, збільшення концентрацій вільного гепарину, підвищення у 3 рази розчинного фібрину, зменшення АТ-III і 100% позитивний етаноловий тест). Нестійку рівновагу показників системи гемостазу, яку спостерігають у вагітних із групи ризику розвитку прееклампсії, слід розцінювати як першу фазу тромбо-геморагічного синдрому (синдрому ДВЗ).

Виявлені порушення можна вважати патогенетичним обґрунтуванням доцільності включення в комплекс лікувальних заходів препаратів з коригуючим впливом на систему гемостазу.

4.4 Морфологічні, патогістологічні та ультраструктурні особливості плацентарної тканини у вагітних групи ризику розвитку прееклампсії

4.4.1 Результати морфологічних та патоморфологічних досліджень плацент від пацієток групи ризику розвитку прееклампсії. Дослідження проведені на 23 плацентах від вагітних із ГАГ, які були розподілені на дві групи. І групу склали 12 плацент від жінок, які отримували запропонований нами спосіб ведення вагітності. У II групі було 11 плацент від жінок, які спостерігались із застосуванням загальноприйнятих підходів до ведення вагітності. 9 плацент від здорових жінок склали групу контролю.

Макроскопічно: материнська поверхня плацент у вагітних I та II груп була гладкою, темно-червоного кольору, з вираженою дольчастістю. Материнська поверхня в 72,7% плацент II групи вирізнялась нерівномірним повнокров'ям (I група – 33,3%). У 8 (81,8%) випадках плацент II групи по всій поверхні візуалізувалися вогнища мікроінфарктів. У I групі мікроінфаркти виявлялись значно рідше – у 2 (16,7%) випадках.

Практично в усіх плацентах II групи (81,8%) виявлено значний кальциноз. У I групі подібні зміни виявлені в 33,3%, а в контролі цей показник склав 11,1%.

Центральне прикріплення пуповини до плаценти було центральне у 90,9% (10 випадків II групи) і в 91,6% (11 випадків I групи). У 2 випадках II групи (18,2%) виявлена довга (70 та 75 см) та у трьох (27,2%) випадках коротка (37, 39, 40 см) пуповина, що не відрізнялось від плацент I групи (відповідно 18,2 і 9,1%).

Плаценти породіль II групи мали дещо зменшену масу ($430,6 \pm 19,7$ г) порівняно з плацентами I групи ($534,8 \pm 18,8$ г) і від здорових ($565,9 \pm 19,9$ г) жінок, що достовірно ($p > 0,05$) не розрізняється.

Гістологічно в плацентах пацієток групи ризику розвитку пре-еклампсії, які отримували загальноприйняті заходи під час ведення вагітності виявляли значне збільшення кількості дрібних ворсинок, збільшення щільності упаковки цитотрофобласта, строми та судин ворсин, міжворсинчастого простору, а також об'єму нефункціональної тканини – фібриноїд, крововиливи, кальцинати та некроз базальної, ангіоматоз проміжних ворсин зі стазом еритроцитів.

Нами виявлені компенсаторно-присосовні зміни у вигляді утворення великої кількості синцитіальних вузликів та гіперваскуляризації термінальних ворсин.

Поряд із цим, у плацентах пацієток із преєклампсією, які отримували запропонований нами підхід до ведення вагітності, виявлені такожадаптаційні реакції, завдяки яким була забезпечена життєздатність плода.

До таких реакцій можна зарахувати збільшення кількості фетальних судин, збільшення кількості синцитіальних вузликів проліферативного типу та збільшення площі цитотрофобласта.

Отже, плаценти жінок з групи ризику розвитку преєклампсії демонструють поєднаний характер ураження плацентарної тканини та свідчить про наявність компенсованої, а в деяких випадках декомпенсованої хронічної плацентарної недостатності.

Виявлені порушення сприяють розвитку ускладнень вагітності, пологів, та зниженню компенсаторно-адаптаційних можливостей новонародженого.

4.4.2 Результати вивчення ультраструктурних змін у плацентах вагітних з групи ризику розвитку преєклампсії. Описані нами морфологічні зміни в плацентах пацієток з преєклампсією підтверджуються результатами ультраструктурних досліджень, які виявили сладж-фено-

мени у венозних судинах ворсин плацент від пацієток із прееклампсією, які не отримували запропоновану нами терапію.

У значної кількості пацієток цієї групи визначались зміни плацентарного бар'єру: набряк і розпушення базальної мембрани. Крім цього, вони проявлялися накопиченням колагенових волокон. Поряд із цим, у цитоплазмі синцитію виявлялась деструкція мітохондрій.

ПД за прееклампсії характеризується структурними особливостями і проявляється мозаїчністю змін у вигляді нерівномірного розладу кровообігу, наявності склерозу.

У І групі пацієток, які отримували запропоновану нами терапію, спостерігали такі зміни: активація клітин цитотрофобласту, збільшення в термінальних ворсинах кількості синцитіо-капілярних мембран поряд із активацією органіки синцитіотрофобласту. Переважно визначалось поява ортодоксальної конфігурації мітохондрій.

Для покращення плацентарно-плодового обміну включаються компенсаторні процеси у вигляді гіперплазії ендоплазматичного ретикулума, який бере участь у процесах детоксикації, покращення проникності, збільшення кількості синцитіокапілярних мембран з потоншенням синцитіального шару і активації органел особливо пластичного характеру (рибосом).

На активацію ядерних і рибосомальних структур вказувала наявність ядер із дифузно розташованим хроматином. На таких ділянках визначалась гіперплазія гранулярного ендоплазматичного ретикулума. У мітохондріях виявлено збільшення кількості крист.

Порівняльний аналіз отриманих нами електронномікроскопічних досліджень плацент від пацієток групи ризику розвитку прееклампсії, які отримували загальноприйнятую і запропоновану нами терапію дозволив нам зробити відповідні висновки.

1. Зміни плацентарного бар'єру, а саме наявність його потоншення, появи клітин цитотрофобласту, активація органіки синцитіотрофобласту, збільшення кількості синцитіо-капілярних мембран і потоншення синцитію, зменшується кількість складж-феноменів у мікросудинах, визначені нами у I групі пацієток, які отримували запропоновану нами терапію, вказують на розвиток компенсаторно-присосовних реакцій в ньому.

2. Використання запропонованої нами терапії, яка містить препарати магнію, флебодія та ін., призводить до нормалізації структурних і ультраструктурних компонентів плацентарного бар'єру і підвищення компенсаторно-присосовних реакцій плаценти. Результатом цих перетворень є покращення клінічних результатів вагітності та пологів. Це підтверджується значним зниженням частоти розвитку прееклампсії, що обумовлено нормалізацією структурних і ультраструктурних компонентів плацентарного бар'єру, підвищенням компенсаторно-присосувальних реакцій плаценти на фоні прийому запропонованої терапії.

Результати даного розділу використані у таких публікаціях.

1. Сенчук АЯ, Чермак ВІ, Заболотна АВ. Результати ехографії фето-плацентарного комплексу у вагітних із ускладненим перебігом гестації. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2021;1(27);124-9.

2. Chermak VI. Some features of the hemostasis system in pregnant women at risk of developing preeclampsia. Reproductive health of woman. 2021;6(51);61-5.

3. Сенчук АЯ, Чермак ВІ, Заболотная АВ. Особенности гемодинамики в фетоплацентарном комплексе у беременных группы риска развития плацентарной дисфункции. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2021;11(2):155-62.

4. Chermak VI, Chermak II, Ikeotuonye CO, Senchuk AY. Features of the morphological structure of the placenta in pregnant women with preeclampsia. Biomedical Update. 2021;2:10-5.

5. Чермак ВІ, Чермак ІІ. Деякі особливості системи гемостаза у вагітних групи ризику розвитку преєклампсії. In: Abstract of XXIX International Scientific and Practical Conference «Science, theory and practice» (Nov 21, 2018; Tokyo, Japan). Tokyo, 2021. p. 337-344.

РОЗДІЛ 5
ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЗУЛЬТАТІВ
ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ
ЗАХОДІВ У ВАГІТНИХ ІЗ ГЕСТАЦІЙНОЮ
АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

5.1 Динаміка показників системи гемостазу у вагітних із гестаційною артеріальною гіпертензією після застосування загальноприйнятої і запропонованої терапії

Результати вивчення показників системи гемостазу у вагітних із ГАГ (Основна група) і їхній порівняльний аналіз із показниками у здорових вагітних (Контрольна група) наведені нами у четвертому розділі нашого дослідження (див. підрозділ 4.3).

Для вивчення динамічних змін системи гемостазу у вагітних із ГАГ під впливом загальноприйнятої (II група) і запропонованої нами терапії (I група) ми дослідили відповідні показники через 1 місяць від початку терапії у пацієнток обох груп.

У таблиці 5.1 наведені дані обстеження системи гемостазу у пацієнток обстежених нами груп. Аналіз даних, наведених в таблиці, вказує на більш позитивний вплив запропонованого методу лікування на показники судинно-тромбоцитарного гемостазу. Порівняно з хворими, які отримували загальноприйнятий комплекс лікування (II група), у пацієнток I групи (відповідно $154,7 \pm 9,2 \times 10^3$ і $190,3 \pm 8,9 \times 10^3$) нормалізувалась кількість тромбоцитів: вона не відрізнялась ($p < 0,05$) від кількості тромбоцитів у здорових жінок ($188,6 \pm 11,9 \times 10^3$). Показник агрегаційної спроможності тромбоцитів ($30,1 \pm 2,1\%$), як це наведено в таблиці 5.1, не відрізняється від показника в Контрольній групі ($28,3 \pm 2,2\%$), що свідчить про його нормалізацію.

Таблиця 5.1

**Показники судинно-тромбоцитарного гемостазу через місяць
після загальноприйнятої і запропонованої терапії, $M \pm m$**

Досліджуваний показник	Групи обстеження			
	Контрольна, n=50	Основна, n=100	I група, n=50	II група, n=50
Кількість тромбоцитів ($\times 10^3$)	188,6 \pm 11,9**	169,7 \pm 9,9	190,3 \pm 8,9 ^Δ	154,7 \pm 9,2
Агрегація тромбоцитів (%)	28,3 \pm 2,2**	41,8 \pm 4,5*	30,1 \pm 2,1 ^Δ	40,9 \pm 3,9
САТ (%)	39,8 \pm 3,1	41,1 \pm 2,9	37,9 \pm 4,4	38,3 \pm 4,7

Примітки:

1. © – $p < 0,05$ між контролем та основною групою;
2. * – $p < 0,05$ між контролем та I групою;
3. ** – $p < 0,05$ між контролем та II групою;
4. ☼ – $p < 0,05$ між основною та I групами;
5. ® – $p < 0,05$ між основною та II групами;
6. Δ – $p < 0,05$ між I та II групами.

На відміну від описаних нами позитивних зрушень в показниках судинно-тромбоцитарного гемостазу у хворих, які отримували запропонований нами комплекс, у II групі пацієток (загальноприйнята терапія) ми не отримали подібних результатів. Так, кількість тромбоцитів у них збільшилася з $136,4 \pm 11,5 \times 10^3$ до $154,7 \pm 9,2 \times 10^3$, але була достовірно меншою ($p < 0,05$), ніж у здорових жінок $188,6 \pm 11,9 \times 10^3$ (Контрольна група).

Не прийшла до нормальних показників агрегаційна спроможність тромбоцитів, і різниця між показниками у I та II групах (відповідно $30,1 \pm 2,1\%$ і $40,9 \pm 3,9\%$) була достовірною ($p < 0,05$).

Показники згортальної ланки системи гемостазу у пацієнток через 1 місяць після запропонованої і загальноприйнятої терапії наведені у таблиці 5.2.

Таблиця 5.2

Показники згортальної ланки системи гемостазу через місяць після загальноприйнятої і запропонованої терапії, $M \pm m$

Досліджуваний показник	Групи обстеження			
	Контрольна, n=50	Основна, n=100	I група, n=50	II група, n=50
Аутокоагуляційний тест:				
- МА (%)	89,5±2,5	93,2±1,9	90,1±1,6	92,6±3,2
- ІТТ	1,6±0,1	1,7±0,2	1,6±0,3	1,5±0,2
Тромбіновий час (с)	10,3±0,4	11,2±0,5	10,6±0,6	10,9±0,7
Протромбіновий індекс (%)	99,1±3,5	97,1±2,2	98,3±4,3	97,9±4,5
Фібриноген (г/л)	4,0±0,2	4,8±0,2 [*]	3,8±0,3 ^Δ	4,6±0,1

Примітки:

1. [©] – $p < 0,05$ між контролем та основною групою;
2. ^{*} – $p < 0,05$ між контролем та I групою;
3. ^{**} – $p < 0,05$ між контролем та II групою;
4. [☼] – $p < 0,05$ між основною та I групами;
5. [®] – $p < 0,05$ між основною та II групами;
6. ^Δ – $p < 0,05$ між I та II групами.

Стан згортальної ланки системи гемостазу (за показниками аутокоагуляційного тесту, тромбінового часу і протромбінового індексу) після проведення запропонованої нами (I група) і загальноприйнятої

(II група) терапії вказує на більш виражену тенденцію до покращення показників аутокоагуляційного тесту, тромбінового часу і протромбінового індексу у групі пацієток із ГАГ, де ми призначали запропоновану нами терапію (I група).

Концентрації фібриногену у пацієток I групи зменшуються до $3,8 \pm 0,3$ г/л, що практично не відрізняється від показників у здорових вагітних ($3,9 \pm 0,2$ г/л).

У II групі (загальноприйнята терапія) концентрація фібриногену практично не зменшується ($4,6 \pm 0,1$ г/л) і залишається достовірно ($p < 0,05$) більшою, ніж у здорових вагітних ($3,9 \pm 0,2$ г/л).

Результати проведеного аналізу вказують на більш позитивний вплив запропонованої терапії у пацієток із ГАГ через один місяць після її початку.

Позитивні дані про клінічну ефективність запропонованої нами терапії підтверджені зсувами у показниках системи фібринолізу (таблиця 5.3).

Таблиця 5.3

**Показники системи фібринолізу через один місяць
після загальноприйнятої і запропонованої терапії, $M \pm m$**

Досліджуваний показник	Групи обстеження			
	Контрольна, n=50	Основна, n=100	I група, n=50	II група, n=50
Плазмовий лізис (мг/хв-л)	$148,6 \pm 4,8$	$227,3 \pm 12,6^*$	$165,4 \pm 9,9^\Delta$	$202,9 \pm 8,7$
Вільний гепарин (с)	$0,9 \pm 0,3$	$1,4 \pm 0,4$	$0,9 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,3$
Антитромбін-III (%)	$65,6 \pm 1,1$	$56,4 \pm 3,2^*$	$63,1 \pm 0,8^\Delta$	$57,9 \pm 2,1$

Продовження табл. 5.3

Досліджуваний показник	Групи обстеження			
	Контрольна, n=50	Основна, n=100	I група, n=50	II група, n=50
Протамінсульфатний тест (мг%)	4,6±0,7	3,9±0,4	4,2±0,4	3,9±0,7
Розчинний фібрин (+)	0,8±0,2	2,9±0,4*	1,0±0,2 ^Δ	2,4±0,2

Примітки:

1. [©] – p<0,05 між контролем та основною групою;
2. * – p<0,05 між контролем та I групою;
3. ** – p<0,05 між контролем та II групою;
4. [☼] – p<0,05 між основною та I групами;
5. [®] – p<0,05 між основною та II групами;
6. ^Δ – p<0,05 між I та II групами.

Через один місяць після закінчення запропонованої нами терапії (I група) різниця між показниками системи фібринолізу у вагітних із ГАГ і пролікованих за нашою схемою пацієток набуває достовірних значень (p<0,05) у показниках плазмового лізису (відповідно 213,1±10,3 і 165,4±9,9 мг/хв-л) і концентраціях АТ-III (56,8±3,1 і 63,1±0,8 мг/хв-л). У жінок, яких ми обстежили через один місяць після початку загально-прийнятої терапії (II група), відповідні показники не наближалися до показників у здорових вагітних і їхні абсолютні значення достовірно відрізнялися від контролю (див. табл. 5.3).

За іншими показниками (вільний гепарин, протамінсульфатний тест) ми спостерігали тенденцію до покращення, більш виражену у I групі вагітних. Частота позитивного тесту на наявність розчинного фібрину достовірно знижувалась у пацієток, які використовували у комплексній

терапії магній і судинні препарати, і була значно вищою ($p < 0,05$) у вагітних через місяць після загальноприйнятої терапії (відповідно $1,0 \pm 0,2$ і $2,4 \pm 0,2$).

Частота позитивних реакцій етанолового тесту через один місяць після закінчення запропонованої нами і загальноприйнятої терапії вагітних із ГАГ наведена в таблиці 5.4.

Таблиця 5.4

Показники реакцій в етаноловому тесті у обстежених пацієнток через місяць після загальноприйнятої і запропонованої терапії, %

Досліджуваний показник	Групи обстеження			
	Контрольна, n=50	Основна, n=100	I група, n=50	II група, n=50
Негативний	82,0	-	53,3	33,3
Слабопозитивний	10,0	42,0	46,7	50,0
Позитивний	8,0	58,0	-	16,7

Примітки:

1. [©] – $p < 0,05$ між контролем та основною групою;
2. ^{*} – $p < 0,05$ між контролем та I групою;
3. ^{**} – $p < 0,05$ між контролем та II групою;
4. [☼] – $p < 0,05$ між основною та I групами;
5. [®] – $p < 0,05$ між основною та II групами;
6. [△] – $p < 0,05$ між I та II групами.

Аналіз наведених у таблиці результатів дослідження показав тенденцію до нормалізації системи фібринолізу після терапії з препаратами магнію і з препаратами із судинною і енергетичною дією, оскільки слабо позитивні реакції етанолового тесту у хворих I групи виявлені нами тільки в 46,7% випадків (до лікування в 100,0%). Позитивний тест після запропонованої терапії не виявлено у жодному випадку. Слабопозитивний

і позитивний тест виявлено в 66,7% пацієток після загальноприйнятої терапії.

Отже, аналіз показників стану системи гемостазу через один місяць після закінчення лікування свідчить про вищу ефективність запропонованої терапії та необхідність уведення до комплексної терапії препаратів магнію, які мають коригуючу дію на систему гемостазу у вагітних із гестаційною артеріальною гіпертензією.

5.2 Психоемоційний стан та його корекція у пацієток із гестаційною артеріальною гіпертензією

З метою вивчення розладів емоційно-вольової сфери, зокрема тривожного та депресивного розладів, було проведено анкетування 100 вагітних (Основна група) із діагнозом ГАГ (гіпертензія виникла після 20 тижнів вагітності і не супроводжувалась альбумінурією). Пацієнтки основної групи в подальшому розподілені на дві групи залежно від клінічного підходу до їх подальшого лікування. Перша група (50 пацієток) отримувала загальноприйняте лікування згідно наказу МОЗ від 31.12.2004 № 676. Пацієнткам другої групи (50 пацієток) як допоміжну терапію до протоколу лікування залучали оксид магнію та ангіопротектор. Контролем слугували дані анкетувань 50 здорових вагітних жінок у ті ж самі терміни вагітності.

Оцінку стану вегетативної нервової системи здійснювали на підставі результатів аналізу матеріалів анкет, які містили шкалу Вейна. За результатами досліджень виявили дисфункцію (оцінка за шкалою Вейна понад 15 балів) у пацієток основної групи у $88,0 \pm 3,2$ відсотках випадків.

Через 4-6 тижнів на фоні призначень провели оцінювання становив вегетативної дисфункції, за шкалою Вейна. У пацієток першої групи показник склав $62,0 \pm 6,8$, що на 26% менше, ніж до призначення загальноприйнятої схеми лікування. У пацієток другої групи, які отримували

запропонований нами лікувально-профілактичний комплекс, цей показник становив $50,0 \pm 7,0$, що значно ($p < 0,05$) відрізнялося від показників до лікування. У пацієток контрольної групи цей показник становив $48,0 \pm 7,0$, що наближалось до рівня вегетативної дисфункції у здорових жінок (рис. 5.1).

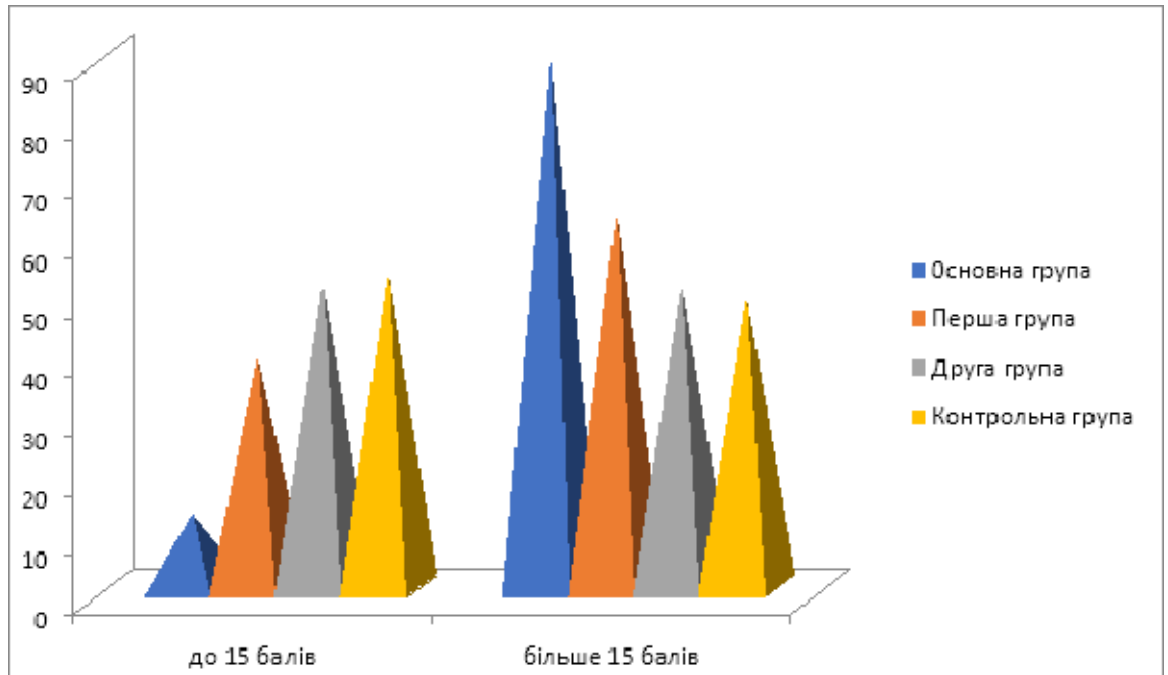


Рис. 5.1. Показники вегетативної дистонії за шкалою А.М. Вейна.

Слід зауважити, що тяжкість дисфункції вегетативної нервової системи асоціювалась з дефіцитом магнію, який визначений нами у вагітних із ГАГ.

Дані результатів анкетування обстежених жінок наведені в таблиці 5.5. Аналіз показників показує, що вегетативна дисфункція у вагітних із ГАГ (основна група) проявляється достовірним збільшенням, порівняно із здоровими вагітними (контрольна група), виявлення таких симптомів, як схильність до почервоніння шкіри обличчя, оніміння або похолодання (зміну забарвлення) пальців кистей, стопи; підвищене потовиділення, відчуття серцебиття та відчуття важкості при диханні, напади головного болю, порушення функції шлунково-кишкового тракту та швидку втом-

люваність, порушення сну, непритомність та знижену працездатність (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Динаміка симптомів вегетативної дисфункції, $M \pm m$

Досліджуваний показник	Групи обстеження			
	Контрольна, n=50	Основна, n=100	I група, n=50	II група, n=50
Схильність до почервоніння або збліднення обличчя у разі хвилювання	38±6,8 [©]	86±3,4 [☼]	65±6,7 ^{□,Δ}	46±7,0 [®]
Оніміння або похолодання пальців кистей, стопи	30±6,4 [©]	82±3,8 [☼]	66±6,6 ^{□,Δ}	36±6,7 [®]
Зміна забарвлення пальців кистей, стоп	16±5,1 [©]	51±4,9 [☼]	33±6,6 ^{□,Δ}	16±5,1 [®]
Підвищене потовиділення (постійне або ж у разі хвилювання)	26±6,2 [©]	54±4,9	41±6,9 [□]	28±6,3 [®]
Відчуття прискореного, або зупинки серцебиття	24±6,0 [©]	78±4,1 [☼]	46±7,0 ^{□,Δ}	28±6,3 [®]
Відчуття дискомфорту під час дихання	28±6,3 [©]	84±3,6 [☼]	54±7,0 ^{□,Δ}	31±6,5 [®]
Порушення функції ШКТ	40±6,9 [©]	89±3,1 [☼]	65±7,6 ^{□,Δ}	41±6,9 [®]

Продовження табл. 5.5

Досліджуваний показник	Групи обстеження			
	Контрольна, n=50	Основна, n=100	I група, n=50	II група, n=50
Відчуття втрати свідомості, неприємність	6±3,3 [©]	26±4,3	16±5,1 [□]	8±3,8 [®]
Напади головного болю	36±6,7 [©]	87±3,3	70±6,4 ^{□,Δ}	48±6,9 [®]
Знижена працездатність, швидка втомлюваність	42±6,9 [©]	85±3,5 [☼]	70±6,4 ^{□,Δ}	48±6,9 [®]
Порушення сну (важкість засинання, поверхневий сон із частими пробудженнями; втома при пробудженні вранці)	30±6,4 [©]	83±3,7 [☼]	60±6,9 ^{□,Δ}	31±6,5 [®]

Примітки:

1. [©] – p<0,05 між контролем та основною групою;
2. ^{*} – p<0,05 між контролем та I групою;
3. ^{**} – p<0,05 між контролем та II групою;
4. [☼] – p<0,05 між основною та I групами;
5. [®] – p<0,05 між основною та II групами;
6. ^Δ – p<0,05 між I та II групами.

Аналіз показників вегетативної дисфункції після застосування загальноприйнятого і запропонованого нами підходу до ведення пацієнток із ГАГ показав, запропоновані заходи більш ефективні і призводять до

значного поліпшення стану вагітних у II групі пацієнок (див. табл. 5.5). Ми спостерігали достовірне зменшення частоти виявлення усіх симптомів вегетативної дисфункції ($p < 0,05$). Частота виявлення патологічних симптомів у вагітних II групи наближалася до відповідних показників у здорових вагітних, з якими не було достовірної статистичної різниці ($p > 0,05$).

Аналіз результатів частоти виявлення симптомів вегетативної дисфункції у вагітних, які отримували загальноприйнятую терапію, показав, що частота негативної симптоматики зменшилась, але їхній статистичний аналіз показав відсутність достовірного ($p > 0,05$) зменшення (див. табл. 5.5). На достовірно високому рівні була частота виявлення таких симптомів, як схильність до почервоніння шкіри обличчя, оніміння або похолодання (зміна забарвлення) пальців кистей та стопи, відчуття серцебиття та відчуття важкості при диханні, порушення функції шлунково-кишкового тракту та швидка втомлюваність, порушення сну, знижена працездатність.

У групі вагітних із ГАГ, яким в як допоміжну терапію до протоколу лікування в подальшому залучали оксид магнію та ангіопротектор, ми спостерігали достовірне, більш ніж удвічі, зменшення частоти симптомів вегетативної дисфункції порівняно з основною та I групами, при $p < 0,05$. Ми спостерігали достовірне зменшення показників вегетативної дисфункції, окрім симптому підвищеного потовиділення та відчуття неприємності.

Порівнюючи частоту виявлення симптомів вегетативної дисфункції у пацієнок після застосування загальноприйнятого і запропонованого лікування (I та II групи відповідно), ми дійшли висновку про вищу ефективність запропонованого нами підходу до ведення вагітності у пацієнок із ГАГ. Різниця була не достовірною за такими симптомами, як відчуття втрати свідомості і неприємності. У I та II групі цей показник достовірно

($p < 0,05$) знизився (відповідно $16,0 \pm 5,1$ і $8,0 \pm 3,8$) порівняно з показниками до лікування – $26,0 \pm 4,3$, але достовірної різниці між групами не було ($p > 0,05$).

Отже, отримані результати свідчать про значну ефективність запропонованої нами схеми лікування, оскільки спостерігалось зменшення симптомів вегетативної дисфункції ($p < 0,05$), причому цей показник був значно кращий у пацієток II групи, які отримували додатково препарати магнію та ангіопротектор.

Стан центральної нервової системи вивчали на підставі аналізу матеріалів анкет, які містять запитання для оцінювання емоційно-вольової сфери. Це госпітальна шкала тривоги та депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale-HADS) та шкала тривожності Спілбергера-Ханіна (State-Trait Anxiety Inventory-STAI).

Результати оцінки рівня тривоги і депресії (шкала HADS) наведено в таблиці 5.6.

Таблиця 5.6

Результати оцінки рівня тривоги і депресії за шкалою HADS, $M \pm m$

Шкала HADS	Групи обстеження			
	Контрольна, n=50	Основна, n=100	I група, n=50	II група, n=50
<i>Рівень тривоги за шкалою HADS</i>				
Норма (0-7 балів)	$73 \pm 6,2^{\text{©}}$	$30 \pm 4,5$	$36 \pm 6,7^*$	$62 \pm 6,8$
Субклінічна тривога (8-10 балів)	$21 \pm 5,7^{\text{©}}$	$48 \pm 4,9$	$47 \pm 7,0$	$34 \pm 6,4^{**,\text{®}}$
Клінічна тривога (>11 балів)	$6 \pm 3,3^{\text{©}}$	$22 \pm 4,1$	$17 \pm 5,3$	$4 \pm 3,8^{**,\text{®}}$

Продовження табл. 5.6

Шкала HADS	Групи обстеження			
	Контрольна, n=50	Основна, n=100	I група, n=50	II група, n=50
<i>Рівень депресії за шкалою HADS</i>				
Норма (0-7 балів)	84±5,2 [©]	51±4,9	72±6,3	80±5,6
Субклінічна депресія (8-10 балів)	12±4,5 [©]	26±4,3	17±5,3	15±5,0
Клінічна депресія (>11 балів)	4±2,7 [©]	23±4,2	11±4,4 ^{**} , [□]	5±3,0 ^{**} , [®]

Примітки:

1. [©] – $p < 0,05$ між контролем та основною групою;
2. ^{*} – $p < 0,05$ між контролем та I групою;
3. ^{**} – $p < 0,05$ між контролем та II групою;
4. [☼] – $p < 0,05$ між основною та I групами;
5. [®] – $p < 0,05$ між основною та II групами;
6. [△] – $p < 0,05$ між I та II групами.

Наші результати показали, що рівень тривоги та депресії у вагітних із ГАГ був більшим, ніж у здорових вагітних (контрольна група) (рис. 5.2). Порівнюючи рівень клінічної тривоги в групі стандартного лікування, ми не помітили його достовірного зменшення. Після запропонованого нами курсу терапії високий рівень клінічної тривоги достовірно зменшувався, достовірне зменшення ми спостерігали також у пацієток на фоні загальноприйнятого лікування, що свідчить про редукцію високого рівня тривоги у більш низький рівень.

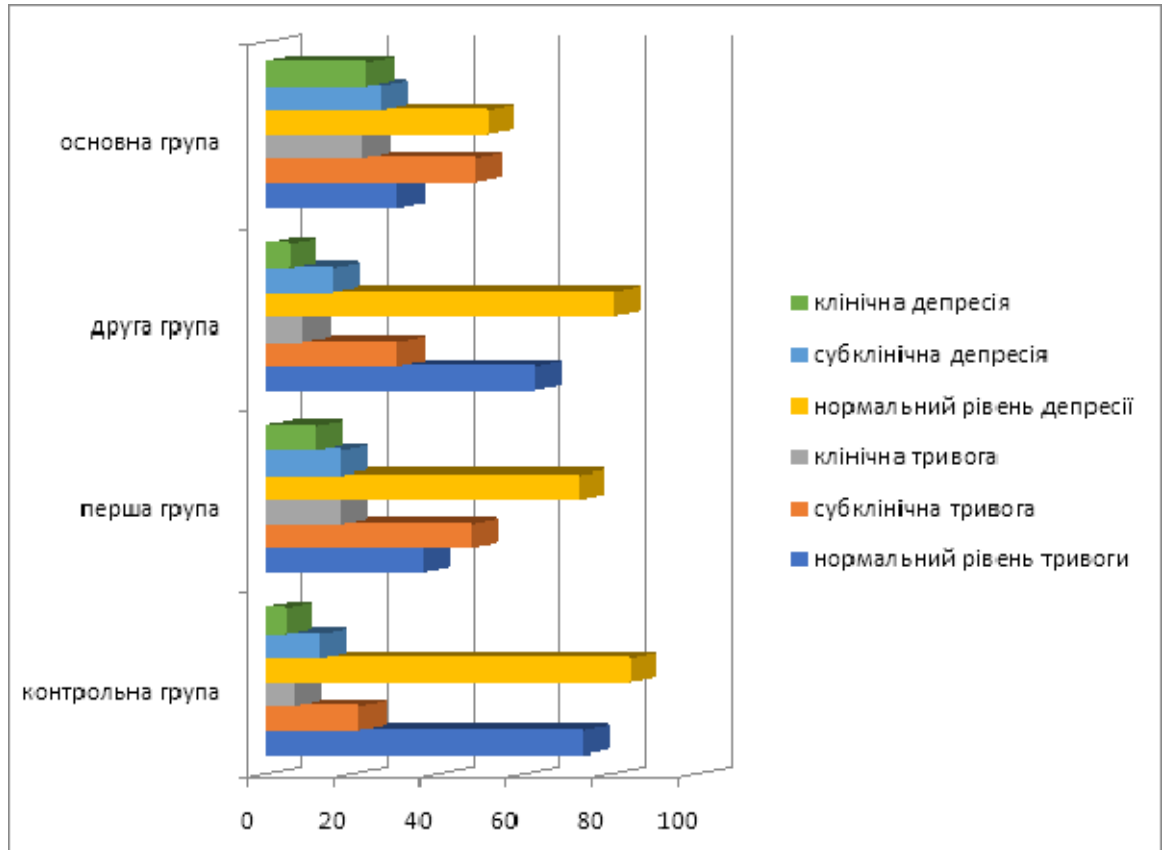


Рис. 5.2. Рівень тривоги і депресії (за шкалою HADS) у обстежених вагітних (%).

До нормальних показників (0-7 балів) рівень тривоги знижувався у $62,0 \pm 6,8\%$, що було достовірно вище, ніж у пацієток, які отримували загальноприйнятту терапію ($36,0 \pm 6,7\%$). Значно ($p < 0,05$) знизився показник тривоги в II групі пацієток порівняно з I групою (табл. 5.6).

Аналіз показників рівня тривоги і клінічної депресії після проведеної терапії показує, що в II групі пацієток дані достовірно відрізнялись від даних до лікування – $5 \pm 3,0$ і $23 \pm 4,2$ ($p < 0,05$) відповідно. Подібну тенденцію ми спостерігалися й у групі пацієток на фоні загальноприйнятого лікування – зниження з $23 \pm 4,2$ до $11 \pm 4,4$ ($p < 0,05$). Водночас помічено, що запропонована терапія призводить до кращої корекції показників, а їх рівні ближчі до показників у здорових жінок, ніж результати у пацієток, які отримували загальноприйняте лікування (див. табл. 5.6).

Слід відзначити, що запропонована нами схема терапії сприяла зниженню кількості хворих з клінічним рівнем тривоги до субклінічного рівня та подальшій відсутності розладів тривоги – у 62 % випадків. Також зафіксовано редукцію клінічно вираженого і субклінічного рівня депресії до норми у 80 % випадків.

Аналіз матеріалів анкет Спілбергера-Ханіна показав поведінку пацієнта у стресовій ситуації. В основній групі пацієнок ми спостерігали помірний рівень реактивної (ситуативної) тривожності (РТР) у 59,0% випадків, що було значно більше, ніж у групі контролю ($p < 0,05$), та в II групі (відповідно 26,0 та 28,0%) (рис. 5.3). Порівняно з основною групою у пацієнтів II групи зафіксовано достовірне зменшення показників високої і помірної РТР, $p > 0,05$.

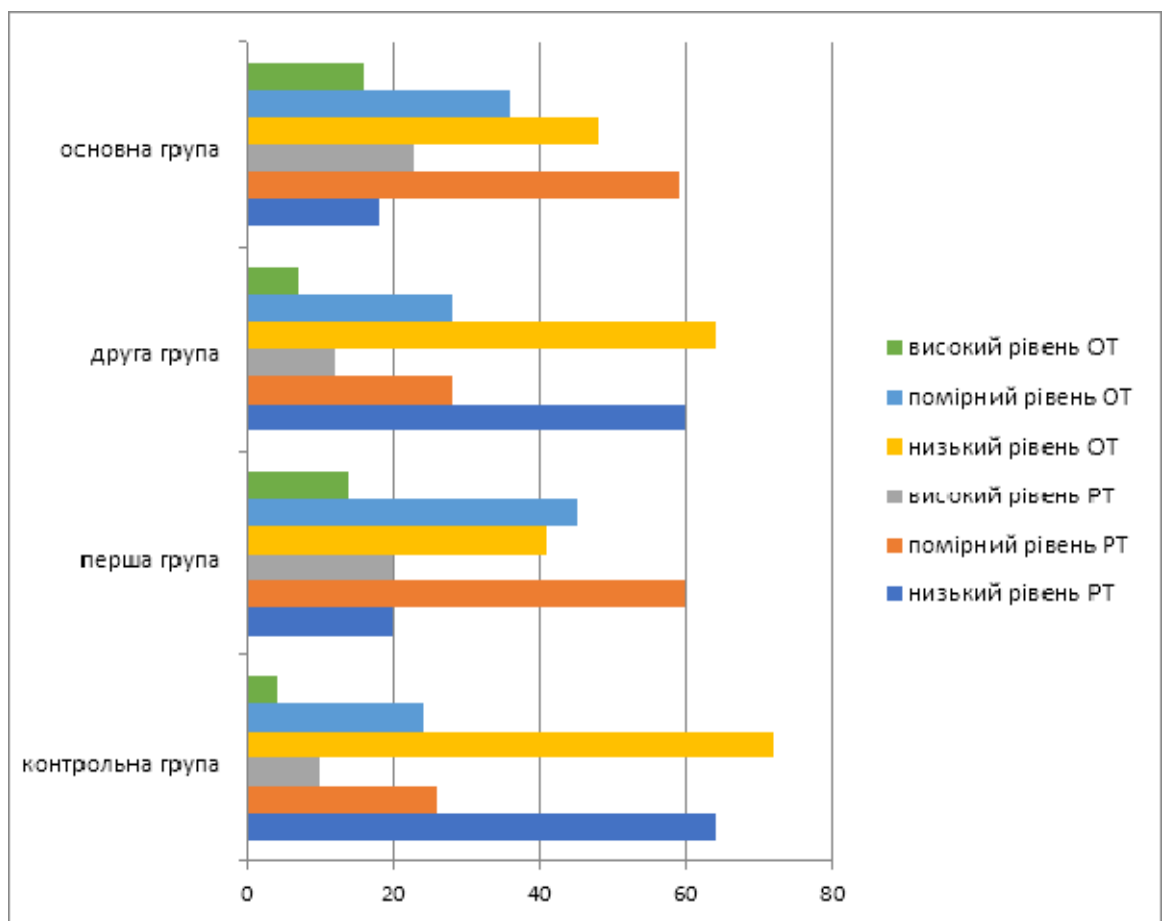


Рис. 5.3. Рівні реактивної (ситуативної) та особистісної тривожності у обстежених пацієнок за шкалою STAI.

Позитивна динаміка симптомів, що характеризують рівень особистісної тривожності, спостерігалась після застосування загальноприйнятої терапії (І група) та запропонованою нами терапії. Так, порівняно з ІІ групою та контролем, в основній групі істотно рідше фіксували низький рівень особистісної тривожності (ОТР).

Отже, пацієнти з ГАГ характеризувалися більшою РТР та ОТР. Отримані нами результати свідчать, що пацієнти з ГАГ, які отримували загальноприйняте лікування показали не таку значну ефективність порівняно з запропонованою нами схемою лікування.

Рівень особистісної тривожності, визначений за допомогою анкети Спілбергера-Ханіна, у пацієнтів основної групи також був високим і значно вищим, ніж у здорових вагітних (контроль). Серед пацієнтів основної групи майже з однаковою частотою виявлено помірну та низьку ОТР (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

**Рівні реактивної (ситуативної) та особистісної тривожності
за шкалою STAI, $M \pm m$**

Шкала STAI	Групи обстеження			
	Контрольна, n=50	Основна, n=100	І група, n=50	ІІ група, n=50
<i>Реактивна тривожність</i>				
Низький (<30 балів)	64±6,7	18±3,8	20±5,6*	60±6,9
Помірний (31-44 бали)	26±6,2	59±4,9	60±6,9	28±6,3 ^{®,Δ}
Високий (≥45 балів)	10±4,2	23±4,2	20±5,6	12±4,4 [®]

Продовження табл. 5.7

Шкала STAI	Групи обстеження			
	Контрольна, n=50	Основна, n=100	I група, n=50	II група, n=50
<i>Особистісна тривожність</i>				
Низький (<30 балів)	72±5,0	48±4,9	41 ±6,9*	64±6,7
Помірний (31–44 бали)	24±6,0	36±4,8	45±7,0	28±6,3 ^Δ
Високий (≥45 балів)	4±2,7	16±3,8	14±4,9	7±3,8

Примітки:

1. © – $p < 0,05$ між контролем та основною групою;
2. * – $p < 0,05$ між контролем та I групою;
3. ** – $p < 0,05$ між контролем та II групою;
4. ☼ – $p < 0,05$ між основною та I групами;
5. ® – $p < 0,05$ між основною та II групами;
6. Δ – $p < 0,05$ між I та II групами.

Позитивна динаміка симптомів, що характеризують рівень особистісної тривожності, спостерігалась після застосування загальноприйнятої терапії (I група) та запропонованою нами терапії. Так, порівняно з II групою та контролем, в основній групі істотно рідше фіксували низький рівень ОТР.

Отже, пацієнти з ГАГ характеризувалися більшою РТР та ОТР. Отримані нами результати свідчать, що вагітні з ГАГ, які отримували загальноприйняте лікування показали не таку значну ефективність порівняно з запропонованою нами схемою лікування.

Для діагностики рівня депресії в обстежених нами групах пацієнтів використовували стандартизований опитувальник – PHQ-2, рекомендований наказом МОЗ України № 1003 від 2014 року.

Аналіз отриманих результатів показав, що у здорових вагітних прояви депресії визначаються у 40,0% обстежених і серед них 26,0% – це депресія легкого і в 14,0% – середнього ступеня.

Порівняння результатів між I та II групами різниці не встановило. В I групі діагностували легку депресію (16 та 10%), істотно частіше, ніж середньої тяжкості 10 та 2% відповідно.

В основній групі (вагітні із ГАГ) депресія визначена у 45,0% пацієнток, і хоча відсоток частоти депресії достовірно від даного показника у групі контролю: структура тяжкості депресії була зовсім іншою. Так, легка форма депресії в основній групі діагностувалась значно ($p < 0,05$) рідше, ніж у контролі, а середня та тяжка форми – значно частіше, тоді як у здорових вагітних, вони взагалі були відсутні.

Наявність гіпертензії під час вагітності впливає на вираженість депресії. У динаміці ми спостерігали зменшення проявів депресії з вираженого і легкого ступеня до мінімальних її проявів, хоча достовірно дані не підтверджено (табл. 5.8).

Таблиця 5.8

Динаміка різних ступенів депресії, $M \pm m$

Ступінь депресії (бали)	Групи обстеження			
	Контрольна, n=50	Основна, n=100	I група, n=50	II група, n=50
Відсутня (0-4)	60±6,9	55±7,0	62±6,8	80±5,6
Легка (5-9)	26±6,2	9±4,0	16±5,1	10±4,2
Помірної тяжкості (10-14)	14±4,9	19±5,2	10±4,2	8±3,8

Продовження табл. 5.8

Ступінь депресії (бали)	Групи обстеження			
	Контрольна, n=50	Основна, n=100	I група, n=50	II група, n=50
Середньої тяжкості (15-19)	0	13±4,7	10±4,2	2±2,0
Важка (20-27)	0	4±2,7	2±1,9	0

Примітки:

1. [©] – $p < 0,05$ між контролем та основною групою;
2. ^{*} – $p < 0,05$ між контролем та I групою;
3. ^{**} – $p < 0,05$ між контролем та II групою;
4. [☼] – $p < 0,05$ між основною та I групами;
5. [®] – $p < 0,05$ між основною та II групами;
6. ^Δ – $p < 0,05$ між I та II групами.

Частота розладів психоемоційного стану у обстежених пацієнток наведена в таблиці 5.9.

Таблиця 5.9

Частота розладів психоемоційного стану у обстежених пацієнток,

M±m

Досліджуваний показник (симптом)	Групи обстеження			
	Контрольна, n=50	Основна, n=100	I група, n=50	II група, n=50
Емоційна байдужість	28±6,3	46±4,9	36±6,7	20±5,6 ^{®,Δ}
Пригніченість або відчуття безпорадності	30±6,4	49±4,9	40±6,9	20±5,6 ^{®,Δ}

Продовження табл. 5.9

Досліджуваний показник (симптом)	Групи обстеження			
	Контрольна, n=50	Основна, n=100	I група, n=50	II група, n=50
Порушення сну	22±5,8	50±5,0	42±6,9	20±5,6 ^{®,Δ}
Почуття втоми або знесилення	25±6,1	55±4,9	19±5,5 [□]	12±4,5 [®]
Порушення апетиту	18±5,4	48±4,9	43±7,0	21±5,7 ^{®,Δ}
Низька самооцінка	2±1,9	12±3,2	9±4,0	3±2,4 [®]
Труднощі концентрації уваги	30±6,4	67±5,5	46±7,0 [□]	34±6, [®]
Сповільнення рухів або мови	4±2,7	29±4,5	18±5,4	9±4,0 [®]
Суїцидальні думки	0	4±1,9	2±1,9	0

Примітки:

1. [©] – $p < 0,05$ між контролем та основною групою;
2. ^{*} – $p < 0,05$ між контролем та I групою;
3. ^{**} – $p < 0,05$ між контролем та II групою;
4. [☼] – $p < 0,05$ між основною та I групами;
5. [®] – $p < 0,05$ між основною та II групами;
6. ^Δ – $p < 0,05$ між I та II групами.

У психоемоційному стані обстежених жінок основної групи найчастіше спостерігали такі розлади: труднощі з концентрацією уваги, пригнічений настрій та пригніченість, низька зацікавленість, почуття втоми та проблеми з апетитом, порушення сну та гіподинамію (див. табл. 5.9).

Показано, що психоемоційні та вегетативні порушення є додатковим критерієм тяжкості патологічного процесу, погіршення прогнозу його перебігу і ефективності лікування.

5.3 Порівняльна характеристика клінічних результатів застосування запропонованих підходів до діагностики і корекції у вагітних із гестаційною артеріальною гіпертензією

Результати, отримані нами під час проспективного вивчення клінічних результатів застосування препаратів магнію і Флебодія 600 для профілактики та лікування пацієток із ГАГ, представлено на рис. 5.4.

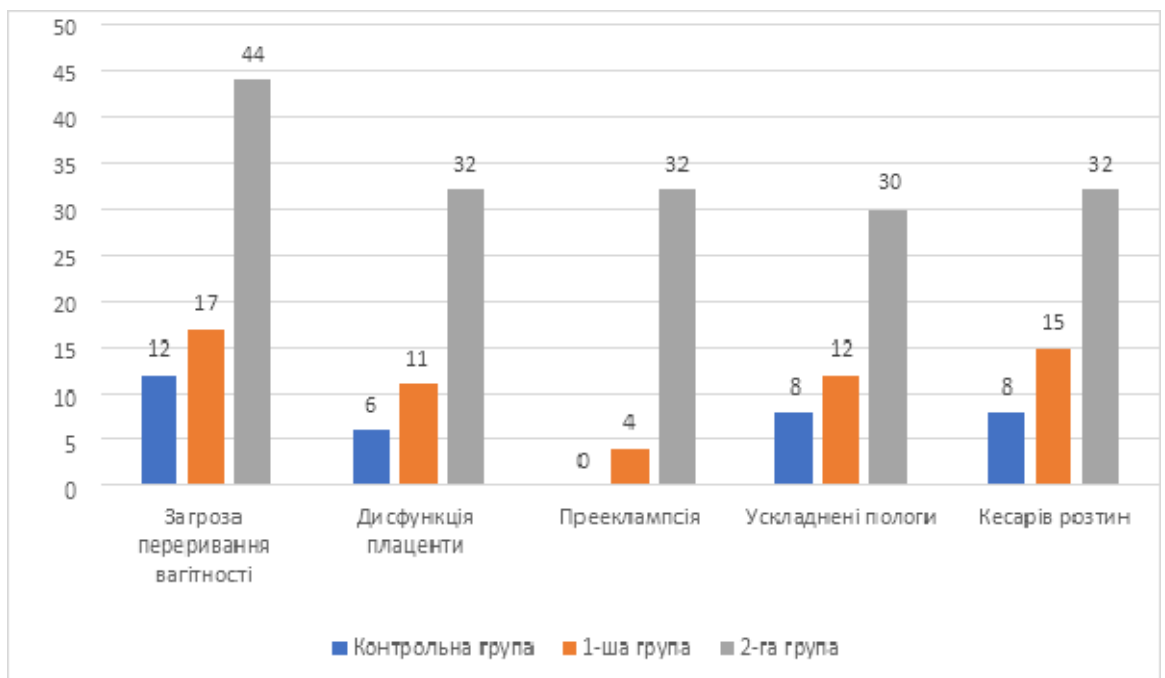


Рис. 5.4. Частота ускладнень вагітності та пологів, $M \pm m$.

Аналіз наведених даних доводить, що в групі вагітних, які використовували препарати магнезіуму (I група) значно меншою була частота загрози переривання вагітності та плацентарної дисфункції. Ефективність профілактики преєкламсії становила 96,0% у I групі і тільки 68,0% у групі пацієток, яким профілактика преєкламсії здійснювалась за Протоколом. Відсотки ускладнень в пологах та частота кесарева розтину в 2 рази були вищими в групі жінок, які не отримували препарати магнезіуму і діосміну для профілактики та лікування преєкламсії.

Результати спостереження за новонародженими пацієнток обох груп наведені на рис. 5.5.

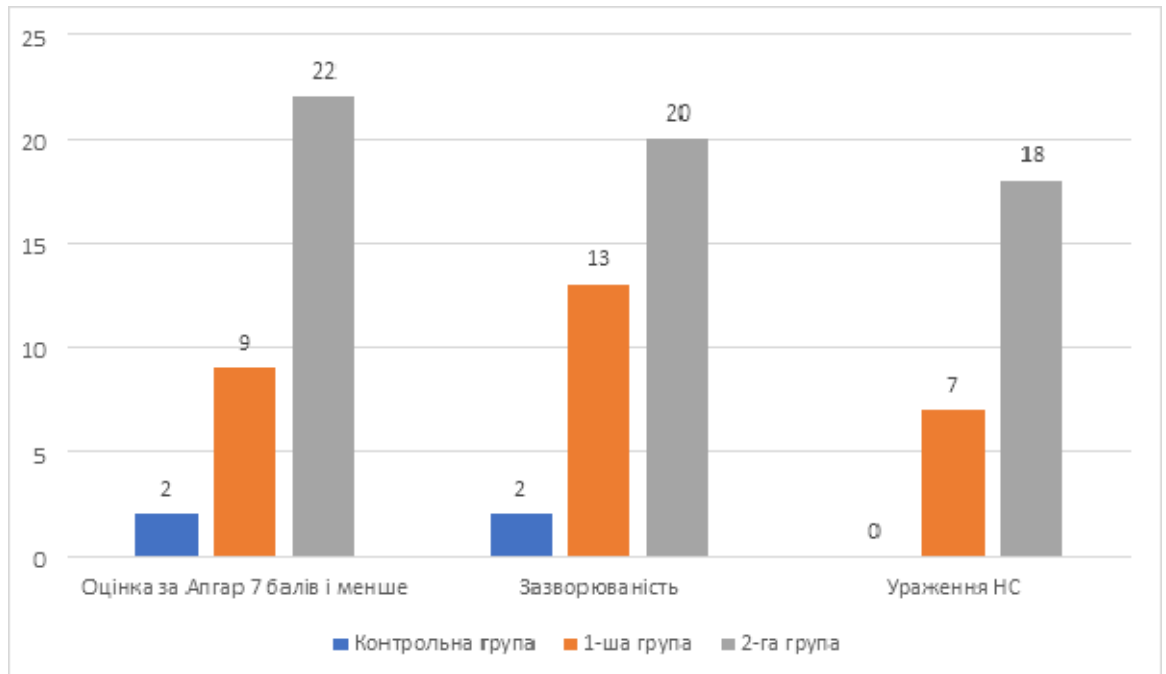


Рис. 5.5. Стан новонароджених у досліджених пацієнток, $M \pm m$.

Аналізуючи дані проведеного обстеження новонароджених у породіль, що отримували препарати магнію та діосміну, мали кращу оцінку за шкалою Апгар. Перинатальні ураження нервової системи та захворюваність новонароджених була значно вищою в групі пацієнток без магнієвої профілактики прееклампсії.

Результати даного розділу використані у таких публікаціях.

1. Чермак ВІ. Ранні гестози. В: Сенчук АЯ, Чермак П, ред. Гестози: традиційні та нетрадиційні підходи до лікування Київ: Книга-плюс, 2023. с. 12-64.

2. Сенчук АЯ, Дранка ІА, Чермак ВІ. Сучасні підходи до магнієвої профілактики прееклампсії. В: Тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання акушерства, гінекології та

репродуктивної медицини», 1 Лист 2017; Запоріжжя, Україна. Запоріжжя, 2017. с. 91-92.

3. Сенчук АЯ, Чермак ВІ. Нові можливості профілактики пізнього гестозу. Тези науково-практичної конференції «Репродуктивне здоров'я жінки в реаліях сучасного світу», 4-6 Квіт 2017; Львів, Україна. Львів, 2017. с. 72-73.

4. Сенчук АЯ, Чермак ВІ, Чермак П. Діагностика та медикаментозна корекція дефіциту магнію у пацієток із групи ризику розвитку прееклампсії. In: Accent Graphics Communications Publishing: The 8th International conference “Science and society” (Nov 9, 2018; Hamilton, Canada). Hamilton, 2018. p. 480-489.

5. Чермак ВІ, Чермак П. Деякі особливості системи гемостаза у вагітних групи ризику розвитку прееклампсії. In: Abstract of XXIX International Scientific and Practical Conference «Science, theory and practice» (Nov 21, 2018; Tokyo, Japan). Tokyo, 2021. 337-344.

6. Чермак ВІ. Профілактика та лікування порушень у системі мати-плацента-плід у вагітних групи ризику розвитку прееклампсії. В: Збірник наукових праць за матеріалами ювілейної науково-практичної конференції з нагоди 30-ї річниці заснування ПВНЗ «Київський медичний університет» «Сучасні аспекти медицини та фармації – освіта та практика» (30 Лист, 2022; Київ, Україна). Київ: 2022. с. 141-142.

РОЗДІЛ 6

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведений нами аналіз наукової літератури з проблеми гіпертензивних станів показав, що пацієток із ГАГ слід зараховувати до групи ризику розвитку прееклампсії, що виникає після 20 тижнів вагітності і не супроводжується протеїнурією [1, 2].

Клінічна практика показує, що діагноз гестаційної гіпертензії є достатньо частою патологією, яка трапляється в роботі лікарів акушерів-гінекологів амбулаторної та стаціонарної ланки надання допомоги вагітним жінкам. Як правило діагноз встановлюється з запізненням, що призводить до стійкого підвищення артеріального тиску, функціональних порушень центральної і вегетативної нервової системи, дисбалансу макро- і мікроелементного складу і гормонального гомеостазу у вагітних жінок. Затримка з призначенням профілактичних і лікувальних заходів реалізується в плацентарну дисфункцію і прееклампсію – стані, які важко піддаються корекції і часто спричиняють негативні перинатальні наслідки.

Ефективність профілактичних і лікувальних заходів не задовольняє потреби клінічного акушерства, є негайна потреба в удосконаленні підходів до ранньої діагностики порушень в органах та системах матері та плода для своєчасного виявлення ознак, які вказують на функціональні порушення, що підлягають корекції.

Саме тому метою нашого дослідження ми вважали зменшення частоти акушерських та перинатальних ускладнень у пацієток із ГАГ шляхом розробки та впровадження в клінічну практику методів раціонального ведення вагітності на підставі результатів вивчення особливостей функціонування фетоплацентарного комплексу у таких вагітних.

Для досягнення мети дослідження було нами було поставлено і розв'язано ряд завдань: провести ретро- і проспективний аналіз акушерсько-гінекологічного і соматичного анамнезу, особливостей клінічного перебігу вагітності та пологів у жінок із ГАГ; визначити на підставі результатів ехографічного дослідження плода, плаценти і навколоплідних вод особливості стану фетоплацентарного комплексу у пацієток із ГАГ; оцінити особливості матково-плацентарно-плодової гемодинаміки у вагітних групи ризику розвитку прееклампсії; дослідити особливості системи гемостазу у вагітних групи ризику розвитку прееклампсії; провести проспективний аналіз клінічних ознак дефіциту та наслідків корекції магнію у вагітних із ГАГ; провести дослідження функціонального стану центральної та вегетативної нервової системи у вагітних із ГАГ до та після лікування; дослідити морфологічні, патогістологічні та ультраструктурні особливості плацентарної тканини у вагітних групи ризику розвитку прееклампсії; розробити та впровадити на підставі отриманих результатів дослідження патогенетично обґрунтований удосконалений алгоритм корекції плацентарної дисфункції та раціонального ведення вагітності у пацієток із ГАГ.

Аналіз результатів вивчення особливостей соматичного та акушерсько-гінекологічного анамнезу у пацієток з ГАГ підтвердив результати клінічних досліджень С.М. Геряк та співавторів (2017); Д.О. Говсеева (2019). Нами виявлено, що даній категорії пацієток притаманні ускладнений соматичний і акушерсько-гінекологічний анамнез. Серед ускладнень переважали анемія (54,0%).

Вагітні із ГАГ частіше мали (18,0±3,8%) раннє менархе (до 14 років), порівняно із пацієтками контрольної групи (6,0±3,4%). На пізній початок менструацій (після 16 років) скаржились 8,0±2,7% пацієток із ГАГ і тільки в 2,0±2,0% контрольної. Порушення менструального циклу (нерегулярний цикл, альгоменорея) відзначені в 18,0±3,8 і 27,0±4,4%

випадків і відповідно в $2,0 \pm 2,0$ і $14,0 \pm 4,9\%$ у групі контролю. На наявність синдрому передменструального напруження вказували $25,0 \pm 4,3\%$ жінок із ГАГ і тільки $6,0 \pm 3,4\%$ контрольної групи. У пацієток із ГАГ майже втричі переважала частота абортів (відповідно $64,0 \pm 4,8$ і $26,0 \pm 6,2\%$) і мимовільних викиднів (відповідно $10,0 \pm 3,0$ і $2,0 \pm 2,0\%$).

Ускладнений перебіг вагітності зареєстровано в $96,0 \pm 4,1\%$ пацієток із ГАГ. Загрозою переривання вагітність ускладнилася в $28,0 \pm 4,5\%$, а загрозою передчасних пологів у $19,0 \pm 3,9\%$ пацієток із ГАГ. Легка та середнього ступеня прееклампсія виявлена у $40,0 \pm 4,0\%$ вагітних із ГАГ і $6,0 \pm 3,4\%$ у контрольній групі, тяжка ПЕ розвинулась у $7,0 \pm 2,18\%$ пацієток із ГАГ. Маловоддя діагностовано у $24,0 \pm 3,3\%$ у пацієток основної групи.

У вагітних із ГАГ кількість ускладнень пологів значно перевищувала частоту ускладнень у здорових жінок, а результати ехографічного дослідження плода, плаценти і навколоплідних вод за методикою І.С. Сидорової та І.О. Макарова (2000) показали значні відхилення показників фетометрії [9].

Отже, аналізуючи дані дослідження стану ФПК за методикою ехографії, можна простежити наявність прогресуючого погіршення стану ФПК у жінок із ГАГ, що свідчить про розвиток компенсованої форми ПД у жінок із ГАГ, вагітність яких ускладнюється прееклампсією.

Для визначення особливостей матково-плацентарно-плодової гемодинаміки у вагітних групи ризику розвитку прееклампсії ми дослідили спектри швидкостей кровотоку з урахуванням систоло-діастолічного відношення у матковій, пуповинній артеріях та аорті плода. У вагітних з ГАГ були виявлені значні порушення.

Так, СДВ у терміні 22-24 тижні вагітності дорівнювало $1,91 \pm 0,03$, у терміні 32-34 тижні – $2,40 \pm 0,03$ та напередодні пологів збільшилося до $2,53 \pm 0,15$.

Отримані нами результати за основними показниками збігаються з науковими даними, які були отримані Ю.П. Вдовиченко (2015). У жінок, вагітність яких ускладнилася прееклампсією, спостерігалися вагомні відхилення. У терміні 22-24 тижні СДВ становило $3,40 \pm 0,03$, у 32-34 тижні – $3,01 \pm 0,03$, а наприкінці вагітності – $3,03 \pm 0,15$. Усі показники цієї групи значно перевищували показники контрольної групи ($p < 0,001$) та норми взагалі. Це свідчить про виснаження компенсаторно-приспосувальних механізмів і є ознакою порушення плодово-плацентарного кровообігу. Такі показники, за даними І.С. Сідорової та І.О. Макарова (2000), свідчать про наявність порушеної васкуляризації.

Отже, результати вивчення матково-плацентарно-плодової гемодинаміки у вагітних з групи ризику розвитку прееклампсії вказують на порушення у матково-плацентарному контурі, що є ознакою плацентарної дисфункції.

Показники матково-плацентарно-плодової гемодинаміки у вагітних з групи ризику розвитку прееклампсії вказують на переважне порушення кровообігу в матково-плацентарному контурі. Такі порушення можна зарахувати до другого ступеня (одночасне порушення в матково-плацентарному та фетоплацентарному контурі, що не досягає критичних змін), їх вважають ознакою плацентарної дисфункції і це є підставою для зарахування жінок з даними ускладненнями вагітності до групи високого ризику розвитку ПД.

І.Б. Венцківською та співавторами (2015) доведено, що вагітність супроводжується складним комплексом нейроендокринних змін, які сприяють формуванню змін кровообігу в мікроциркуляторному руслі, а також для змін у системі гемостазу. Фізіологічна вагітність супроводжується станом гіперкоагуляції у зв'язку з збільшенням на 200% і більше факторів згортання крові на фоні зниження фібринолітичної і природної антикоагуляційної активності.

Результати вивчення особливостей системи гемостазу у вагітних групи ризику розвитку преєклампсії показали певне місце порушень системи гемостазу в патогенезі виникнення і прогресування ускладнень з боку матері та плода в цієї категорії пацієток. У вагітних із групи ризику розвитку преєклампсії формується нестійка рівновага системи гемостазу, а саме – має місце підвищення тромбогенного потенціалу (зниження кількості тромбоцитів і підвищення їх агрегаційної спроможності, достовірне підвищення концентрацій фібриногену), що компенсується активацією системи фібринолізу (збільшення показників плазмового лізису, збільшення концентрацій вільного гепарину, підвищення у 3 рази розчинного фібрину, зменшення АТ-III і 100% позитивний етаноловий тест). Нестійку рівновагу показників системи гемостазу, яку спостерігають у вагітних із групи ризику розвитку преєклампсії, слід розцінювати як першу фазу тромбо-геморагічного синдрому (синдрому ДВЗ). Виявлені порушення можна вважати патогенетичним обґрунтуванням доцільності залучення до комплексу лікувальних заходів препаратів, які містять магній і мають коригувальний вплив на систему гемостазу.

Дослідження функціонального стану центральної та вегетативної нервової системи у вагітних із ГАГ показали, що вагітність у них супроводжується високим рівнем вегетативної дисфункції (оцінка за шкалою Вейна понад 15 балів) у $88,0 \pm 3,2$ пацієток, що значно ($p < 0,05$) перевищує цей показник у здорових вагітних ($48,0 \pm 7,0$). Серед симптомів вегетативної дисфункції у вагітних із ГАГ (основна група) порівняно зі здоровими вагітними (контрольна група) достовірно ($p < 0,05$) переважають такі симптоми, як схильність до почервоніння шкіри обличчя, оніміння або похолодання (зміну забарвлення) пальців кистей, стоп, підвищене потовиділення, відчуття серцебиття та відчуття важкості при диханні, напади головного болю, порушення функції шлунково-кишкового тракту та швидку втомлюваність, порушення сну, непритомність та знижену

працездатність. Слід зауважити, що тяжкість патологічних змін асоціювалася з дефіцитом магнію, який визначений нами у вагітних із гестаційною артеріальною гіпертензією.

Об'єктивним підтвердженням негативного впливу ГАГ на стан плацентарного комплексу є отримані нами результати морфологічних, патогістологічних та ультраструктурних досліджень плацент у даної категорії пацієнток.

На наявну місцеву тканинну гіпоксію вказує значне збільшення сінцитіальних вузликів, більшість із них відповідала так званим інволютивним формам, що свідчить про хронічний характер місцевої гіпоксії. Також у мікропрепаратах плацент із ГАГ достовірно частіше ($p < 0,05$) траплялися групи ворсин, що заблоковані фібриною (псевдоінфаркти). Типовою гістологічною ознакою плацент у пацієнток із ГАГ була наявність у значній кількості (46,0 %) невеликих осередків справжніх інфарктів.

Таким чином, аналіз плацент жінок з групи ризику розвитку преєклампсії демонструє поєднаний характер ураження плацентарної тканини та свідчить про наявність компенсованої, а в деяких випадках декомпенсованої хронічної плацентарної недостатності. Беручи до уваги виявлені ознаки плацентарно-маткової дисфункції (варіант порушення дозрівання ворсин і варіант гіповаскуляризованих ворсин хоріона), ми вбачаємо причинний зв'язок морфологічних змін в плацентах з розвитком дистресу плода.

Виявлені патологічні зміни в плацентах безперечно сприяють розвитку ускладнень вагітності, пологів, та зниженню компенсаторно-адаптаційних можливостей новонародженого.

Описані нами морфологічні зміни в плацентах пацієнток з ГАГ і преєклампсією підтверджуються результатами ультраструктурних досліджень, які виявили сладж-феномени у венозних судинах ворсин плацент.

У більшості спостережень у пацієнок цієї групи визначались зміни плацентарного бар'єру. Поряд із цим, у цитоплазмі синцитія виявлялась деструкція мітохондрій.

Електронномікроскопічно визначається наявність мієліноподібних структур, деструкція крист мітохондрій, місцями з розривом наружньої мембрани синцитіального покриву ворсин. У синцитії ворсинок були виявлені мітохондрії з ущільненим матриксом та частковою реакцією крист.

Клінічними проявами виявлених змін під час комплексного обстеження пацієнок із ГАГ була довготривала ПД, яку діагностовано у 53,0% пацієнок основної групи і у 8,0% контрольної групи. Діагноз ПД виставлений за результатами дослідження БПП і даними доплерометричного дослідження. Зміни у вигляді кальцинатів виявлено у 74,0 % пацієнок.

Ми дослідили особливості і виявили, в них високу частоту передчасних пологів ($19,0 \pm 2,9\%$), передчасний розрив плодових оболонок ($14,0 \pm 4,1\%$), патологічний прелімінарний період ($31,0 \pm 4,6\%$), первинна ($11,0 \pm 3,1\%$), вторинна ($13,0 \pm 3,4\%$) слабкість і дискоординація ($8,0 \pm 2,7\%$). У пацієнок із ГАГ відмічена підвищена крововтрата ($12,0 \pm 3,3\%$) і частота оперативного розродження ($29,0 \pm 4,5\%$).

Наш пошук у науковій та патентній літературі вказував на відсутність даних про застосування препаратів магнію для лікування ГАГ та профілактики прееклампсії. Результати нашого дослідження показали доцільність такого підходу і тому метою профілактики прееклампсії і для довгострокової підтримувальної магнієвої терапії у вагітних із ГАГ пропонуємо використовувати пероральну форму магнію, та мікрогранульованого порошку.

Застосування препаратів магнію як базових у комплексі з діосміном забезпечує посилення ефективності перелічених препаратів у профілактиці прееклампсії.

Результати наших досліджень показали, що профілактичне застосування пероральних препаратів магнію має високу ефективність, нешкідливість і гарну переносність запропонованої терапії, порівняно з загальноприйнятими підходами (Протокол МОЗ). Так, загроза переривання вагітності діагностована у $17,0 \pm 3,8$ і $44,0 \pm 7,0\%$, дисфункція плаценти – у $11,0 \pm 3,1$ і $32,0 \pm 6,7\%$, прееклампсія – у $4,0 \pm 2,0$ і $32,0 \pm 6,7\%$, ускладнені пологи – у $12,0 \pm 3,2\%$ і кесарів розтин – у $15,0 \pm 3,6$ і $30,0 \pm 6,5\%$ відповідно в групах із магнієм і без застосування магнію для профілактики прееклампсії.

Ми отримали кращий ефект запропонованого методу лікування на показники судинно-тромбоцитарного гемостазу. Порівняно з хворими, які отримували загальноприйнятий комплекс лікування (II група), у пацієнток I групи (відповідно $154,7 \pm 9,2 \times 10^3$ і $190,3 \pm 8,9 \times 10^3$) нормалізувалась кількість тромбоцитів – вона не відрізнялась ($p < 0,05$) від кількості тромбоцитів у здорових жінок ($188,6 \pm 11,9 \times 10^3$). Про нормалізацію агрегаційної спроможності тромбоцитів свідчить показник їхньої агрегації – $30,1 \pm 2,1\%$, що не відрізняється від показника в Контрольній групі ($28,3 \pm 2,2\%$).

Ми мали також більш виражену тенденцію до покращення показників аутокоагуляційного тесту, тромбінового часу і протромбінового індексу в групі пацієнток із ГАГ, де ми призначали запропоновану нами терапію (I група).

Через один місяць після закінчення запропонованої нами терапії (I група) різниця між показниками системи фібринолізу у вагітних із ГАГ і пролікованих за нашою схемою пацієнток набуває достовірних значень ($p < 0,05$) у показниках плазмового лізису (відповідно $213,1 \pm 10,3$ і $165,4 \pm 9,9$ мг/хв-л) і концентраціях АТ-III ($56,8 \pm 3,1$ і $63,1 \pm 0,8$ мг/хв-л). У жінок, яких ми обстежили через один місяць після початку загальноприйнятої терапії (II група), відповідні показники не наближались до

показників у здорових вагітних та їх абсолютні значення достовірно відрізнялися від контролю.

Отже, аналіз показників стану системи гемостазу через один місяць після закінчення лікування свідчить про вищу ефективність запропонованої терапії та необхідність уведення до комплексної терапії препаратів магнію, які мають коригувальну дію на систему гемостазу у вагітних із гестаційною артеріальною гіпертензією.

Порівнюючи частоту виявлення симптомів вегетативної дисфункції у пацієнок після застосування загальноприйнятого і запропонованого лікування (I та II групи відповідно), ми дійшли висновку про вищу ефективність запропонованого нами підходу до ведення вагітності у пацієнок із ГАГ. Різниця була не достовірною за такими симптомами, як відчуття втрати свідомості і неприємність. У I та II групі цей показник достовірно ($p < 0,05$) знизився (відповідно $16,0 \pm 5,1$ і $8,0 \pm 3,8$) порівняно з показниками до лікування $26,0 \pm 4,3$, але достовірної різниці між групами не зареєстровано ($p > 0,05$).

Аналіз показників рівня тривоги і клінічної депресії після проведеної терапії показує, що в II групі пацієнок дані достовірно відрізнялися від даних до лікування $5,0 \pm 3,0$ і $23,0 \pm 4,2$ ($p < 0,05$) відповідно. Подібну тенденцію ми спостерігали й у групі пацієнок на тлі загальноприйнятого лікування (зниження з $23,0 \pm 4,2$ до $11,0 \pm 4,4$), $p < 0,05$. Водночас помічено, що запропонована терапія призводить до кращої корекції показників, а їх рівні ближчі до показників у здорових жінок, ніж результати у пацієнок, які отримували загальноприйняте лікування.

Слід відзначити, що запропонована нами схема терапії сприяла зниженню кількості хворих з клінічним рівнем тривоги до субклінічного рівня та подальшій відсутності розладів тривоги – у 62% випадків. Також зафіксовано редукцію клінічно вираженого і субклінічного рівня депресії до норми у 80% випадків.

До позитивних ефектів лікувального і профілактичного прийому препаратів магнію та антиоксидантних препаратів слід віднести нормалізацію показників системи гемостазу, матково-плацентарно-плодової гемодинаміки, результатів ехографічного дослідження плода, плаценти і навколоплідних вод та психоемоційного стану пацієнток.

Отримані нами результати профілактичного і лікувального застосування пероральних препаратів магнію магнезіум 243, 300 і 342 мг є високоефективними. Ефективність запропонованої профілактики пізніх гестозів становила 96,0%, а в групі порівняння – 68,0%. Ефективність профілактики тяжких форм пізніх гестозів (пreekлампсія середнього і тяжкого ступеня) становила 72,7%, проти 53,6% у групі пацієнток, які отримували загальноприйнятту терапію.

ВИСНОВКИ

1. У вагітних із ГАГ визначається високий рівень соматичної і акушерсько-гінекологічної патології, що є підґрунтям для недосконалого формування та розвитку системи мати-плацента-плід і високого рівня ускладнень перебігу вагітності, пологів та перинатальної патології.

2. Результати ехографії свідчать про те, що у жінок із ГАГ, вагітність яких ускладнюється преeklampсією, формується компенсована форма плацентарної дисфункції і фетоплацентарної недостатності, що потребує спостереження і своєчасної корекції залежно від терміну вагітності і прогресування ознак плацентарної дисфункції.

3. Показники матково-плацентарно-плодової гемодинаміки у вагітних із групи ризику преeklampсії вказують на переважне порушення кровообігу у матково-плацентарному контурі. Такі порушення належать до другого ступеня (одночасне порушення у матково-плацентарному та фетоплацентарному контурі, яке не досягає критичних змін), що є ознакою плацентарної дисфункції і є підставою для зарахування жінок із цими ускладненнями вагітності до групи високого ризику розвитку плацентарної дисфункції.

4. У вагітних із групи ризику розвитку преeklampсії формується нестійка рівновага системи гемостазу, а саме – має місце підвищення тромбогенного потенціалу (зниження кількості тромбоцитів і підвищення їх агрегаційної спроможності, достовірне підвищення концентрацій фібриногену), що компенсується активацією системи фібринолізу (збільшення показників плазмового лізису, збільшення концентрацій вільного гепарину, підвищення у 3 рази розчинного фібрину, зменшення АТ-III і 100% позитивний етаноловий тест). Нестійку рівновагу показників системи гемостазу, яку спостерігають у вагітних із групи ризику розвитку преeklampсії, слід розцінювати як першу фазу тромбо-геморагічного синдрому (синдрому ДВЗ).

5. У пацієток із групи ризику розвитку преєклампсії дефіцит магнію виявлено в 100,0% випадків, при цьому значний дефіцит встановлено у 76,0% і помірний – у 24,0 % пацієток. Тобто, вагітним з групи ризику розвитку преєклампсії необхідно призначати магnezіальну терапію (31-132 бали), а у разі помірного дефіциту (11-30 балів) рекомендувати корекцію способу життя та харчування.

6. Вагітність у пацієток із гестаційною артеріальною гіпертензією супроводжується високим рівнем вегетативної дисфункції (оцінка за шкалою Вейна понад 15 балів) – у $88,0 \pm 3,2$ % пацієток, що значно ($p < 0,05$) перевищує цей показник у здорових вагітних ($48,0 \pm 7,0\%$). Серед симптомів вегетативної дисфункції у вагітних із гестаційною артеріальною гіпертензією (основна група) порівняно зі здоровими вагітними (контрольна група) достовірно ($p < 0,05$) переважають такі симптоми, як схильність до почервоніння шкіри обличчя, оніміння або похолодання (зміна забарвлення) пальців кистей, стоп, підвищене потовиділення, відчуття серцебиття та важкості при диханні, напади головного болю, порушення функції шлунково-кишкового тракту та швидка втомлюваність, порушення сну, непритомність та знижена працездатність. У пацієток із гестаційною артеріальною гіпертензією спостерігається значна дезадаптація регуляторної функції центральної нервової системи, що може бути провідним фактором у виникненні преєклампсії.

7. Структурною особливістю плацент породіль із гестаційною гіпертензією є мозаїчність змін плацентарного бар'єру на фоні компенсаторних реакцій. Лікувальне і профілактичне застосування запропонованого комплексу призводить до підвищення компенсаторно-приспосувальних реакцій плаценти: потоншення плацентарного бар'єру, появи клітин цитотрофобласту, активації органіки синцитіотрофобласту, збільшення кількості синцитіо-капілярних мембран і потоншення синцитія.

8. Ефективність запропонованого підходу до ведення вагітних із гестаційною артеріальною гіпертензією, порівняно із загальноприйнятими підходами, виявилася в тому, що достовірно ($p < 0,05$) скоротилася частота ускладнень, а саме – за частотою загрози переривання вагітності ($17,0 \pm 3,8$ і $44,0 \pm 7,0\%$), дисфункції плаценти ($11,0 \pm 3,1$ і $32,0 \pm 6,7\%$), прееклампсії ($4,0 \pm 2,0$ і $32,0 \pm 6,7\%$), ускладнених пологів ($12,0 \pm 3,2$ і $30,0 \pm 6,5\%$), кесарева розтину ($15,0 \pm 3,6$ і $32,0 \pm 6,7\%$ відповідно). Зменшилася кількість дітей, які народились у стані асфіксії ($9,0 \pm 2,9$ і $22,0 \pm 5,9\%$), захворюваності ($13,0 \pm 3,4$ і $20,0 \pm 5,7\%$) та ураження нервової системи новонароджених ($7,0 \pm 2,6$ і $18,0 \pm 5,4\%$ відповідно).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. До диспансерного спостереження вагітних із гестаційною артеріальною гіпертензією обов'язково мають бути залучені анкетування для визначення ступеня магнієвого дефіциту та дослідження функціонального стану центральної та вегетативної нервової системи, ехографічне дослідження плода, плаценти і навколоплідних вод, визначення показників матково-плацентарно-плодової гемодинаміки особливостей системи гемостазу. Врахування отриманих результатів обстеження дає змогу своєчасно визначити ознаки плацентарної дисфункції (порушення у матково-плацентарному та фетоплацентарному контурі) і запобігти розвитку компенсованої форми плацентарної дисфункції у цих вагітних.

2. Враховуючі значну поширеність симптомів тривожності та депресії у вагітних із гестаційною артеріальною гіпертензією, вважаємо за доцільне проведення психодіагностичного обстеження цих пацієнток для своєчасного виявлення рівня психоемоційного навантаження кожної конкретної жінки й оптимізації медико-психологічної допомоги вагітним та включення до терапевтичних заходів препаратів, які мають коригувальний вплив на вегетативну та центральну нервову систему.

3. Вважаємо за доцільне застосування скринінгового обстеження пацієнток із гестаційною артеріальною гіпертензією для визначення ступеня магнієвого дефіциту і, за необхідності, призначення препаратів магнію в профілактичних або лікувальних дозах та корекцію дієти.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЕРЕЛ

1. Авраменко ТВ, Мелліна ІМ. Гіпертонічна хвороба у вагітних. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2021;3(138):11-28.
2. Авраменко ВВ, Берлінська ЛІ. Плацентарний синдром як імовірний фактор ризику розвитку преєклампсії. Здоров'я жінки. 2018;6:113-7.
3. Анчева ІА. Клінічна характеристика плацентарної дисфункції з позиції тенденцій сучасного акушерства. Буковинський медичний вісник. 2016;20(1):196-9.
4. Аксьонова АВ, Венцківська ІБ, Біла ВВ, Вітовський ЯМ, Аксьонов ПВ. Прогностична роль генів ліпідного обміну в ризику розвитку преєклампсії. Лікарська справа. 2017;(3/4):87-93.
5. Аксьонова А.В. Атерогенні прогностичні маркери преєклампсії. Здоров'я жінки. 2017;6:140-3.
6. Аксьонова АВ. Гістохімічні особливості плаценти в прогнозуванні преєклампсії та її віддалених наслідків. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2016;(2):29-32.
7. Акчева ІА, Задорожна ТД. Імуногістохімічні особливості експресії ендотеліальної нітроксидсинтази у плаценті при її дисфункції у жінок на тлі залізодефіцитної анемії. Патологія. 2014;2:42-4.
8. Алован А.П. Анализ причин материнской смертности. Акушерство и гинекология. 2007;9:71-5.
9. Андрійчук ТП, Сенчук АЯ. Стан системи мати-плацента-плід у вагітних із обтяженим гінекологічним анамнезом. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;1(46);70-4.
10. Анестезіологія, інтенсивна терапія та невідкладні стани: навч. посібник для лікарів-інтернів і лікарів-слухачів закладів (факультетів) післядипломної освіти / І.Л. Басенко [та ін.]; за ред. А.С. Владики. Одеса: Одес. мед. ун-т; 2016. 265 с.
11. Анисимова ЕС, Сероштанова ЭЮ, Львов НИ, Сероштанов ДМ.

Влияние гестоза различной степени тяжести на состояние здоровья новорожденного ребенка. Бюл. мед. интернет-конф. 2015;5(5):353.

12. Антипкін ЮГ, Арчакова ТН, Вовк ІБ, Гребениченко АА, Давыдова ЮВ. Патологія плаценти (сучасні аспекти). Київ; 2016. 127 с.

13. Анчева ІА. Психопрофілактика стресу під час вагітності та пологів. Здоров'я жінки. 2017;5(121);32-4.

14. Артеменко ГЯ, Шлопов ВГ, Акімова ІК. Морфологічні зміни плаценти у вагітних з пізнім гестозом. Медико-соціальні проблеми сім'ї. 2009;1:56-9.

15. Артьоменко ВВ, Берлінська ЛІ. Фактори ризику розвитку преєклампсії. Вісник морської медицини. 2018;1:108-14.

16. Артьоменко ВВ, Манасова ГС, Берлінська ЛІ, Кузьмін НВ. Сучасні аспекти етіології та патогенезу преєклампсії з позиції синдрому внутрішньочеревної гіпертензії. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2018;2(42):20-5.

17. Артьоменко ВВ, Берлінська ЛІ. Плацентарний синдром як імовірний фактор ризику розвитку преєклампсії. Здоров'я жінки. 2018;6:113-7.

18. Бабаєва АХ, Рзакулієва ЛМ. Динаміка плацентарних гормонів у вагітних зі середньоважким та тяжким ступенем преєклампсії. Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2018;18(3):25-9.

19. Барановская ЕИ. Преєклампсия в современных условиях. Акушерство и гинекология. 2018;11:5-9.

20. Барковський Д.Є. Нейроімуноендокринні маркери прогнозування преєклампсії. Патологія. 2018;3:302-8.

21. Безопасное материнство: подготовка, беременность, роды, послеродовый период: руководство для практикующих врачей / А.Я. Сенчук [и др.]; под ред. А.Я. Сенчука, И.И. Чермака. Киев, 2011. 216 с.

22. Бербець А.М. Плацентарна недостатність, мелатонін, про- та протизапальні цитокіни. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2018. - С.37-41.

23. Бербець АМ. Розлади сну та зміни концентрацій мелатоніну в слині у вагітних із плацентарною недостатністю, реалізованою у вигляді затримки внутрішньоутробного росту плода. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019;6:60-7.

24. Бербець АМ, Андрієць ІР, Ніцович ОА. Становлення гормональної функції фетоплацентарного комплексу у жінок із загрозою невиношування у ранні терміни гестації. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2013;1:193-5.

25. Бабкіна Т.М., Волік Н.К. Ехографічні та доплерометричні методи досліджень в акушерстві та перинатології. Здоров'я жінки. 2018;(2):74-9.

26. Бисага НЮ, Корчинська ОО, Гецько НВ. Сучасні можливості діагностики прееклампсії у вагітних жінок групи високого ризику. Проблеми клінічної педіатрії. 2019;1:18-21.

27. Бисага НЮ, Корчинська ОО. Сучасні методи прогнозування прееклампсії. Проблеми клінічної педіатрії. 2018;2/3:25-34.

28. Біволяріу АО, Каліновська ІВ. Кардіотокографічні зміни у вагітних з вагітністю більше 40 тижнів. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2016;1:40-1.

29. Боднюк ОО. Складнощі та ускладнення при проведенні інтенсивної терапії в акушерстві. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2021;2(137):20-5.

30. Бойчук АВ, Нікітіна ІМ, Сухарев АВ, Калашник НВ, Бабар ТВ. Можливості лікування загрози передчасних пологів при багатоплідній вагітності з використанням сублінгвальної форми мікронізованого прогестерону. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2018;1:41-7.

31. Васильєва І.С. Сучасні підходи щодо профілактики прееклампсії (Частина 2). З турботою про жінку. 2018;6(90):6-9.
32. Васильєва І.С. Сучасні підходи щодо профілактики прееклампсії (Частина 2). З турботою про жінку. 2018;7(91). - С.12-17.
33. Вдовиченко ЮП, Бабкіна ТМ, Волик НК. Динаміка доплерометричних показників кровотоку в маточкових артеріях при вагітності в 11-14 та 19-22 тиж в залежності від її результату. Здоров'я жінки. 2015;8:112-5.
34. Вдовиченко ЮП, Фірсова НА, Хажилєнко КГ. Поліморфізми генів систему гемостаза у жінок із звичним невиношуванням вагітності. Здоров'я жінки. 2019;8:36-40.
35. Венцківська ІБ, Аксьонова АВ, Горобейко ТВ. Прогностична роль інсулінорезистентності під час другого триместру вагітності в генезі прееклампсії. Вісник проблем біології і медицини. 2016;(2):108-12.
36. Венцківська ІБ, Аксьонова АВ, Лагода НМ. Морфологічні особливості плаценти при прееклампсії за даними гістохімії. Здоров'я жінки. 2016;6:73-6.
37. Венцківська ІБ, Жданович ОІ, Яроцька ЮО. Порушення гемостазу при вагітності в умовах підвищеного ризику прееклампсії. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академі. 2015;15(4):153-7.
38. Венцковский БМ, Запорожан ВН, Сенчук АЯ, Скачко БГ. Гестозы. Руководство для врачей. Киев, 2005. 312 с.
39. Венцковский БМ, Леуш СС, Демьяненко АС. Особенности течения первого триместра беременности у пациенток с тяжелыми формами преэклампсии. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. Додаток. 2018. с. 14-15.
40. Вєдик ММ. Імунологічні аспекти невиношування вагітності при плацентарній дисфункції. Галицький лікарський вісник. 2017;24(4):24-6.

41. Веропотвелян ПН, Радченко ВВ, Цехмістренко ІС, Русак НС, Гнилуша ІС. Проблема прееклампсії далека від свого вирішення. Здоров'я жінки. 2017;1:25-30.

42. Вишнякова ПА, Кан НЕ, Ходжаева ЗС, Высоких МЮ. Митохондрии плаценты в норме и при патологии. Акушерство и гинекология. 2017;5:5-8.

43. Вишнякова ПА, Тарасова НВ, Володина МА, Марей МВ, Ходжаева ЗС, Кан НЕ. Эпителиально-мезенхимальный переход в плаценте при преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2016;12:53-7.

44. Геряк СМ, Гуменна ІЄ, Куценко ВВ. Прогностичні фактори ризику важких ускладнень при артеріальній гіпертензії у вагітних. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2017;1(39):21-5.

45. Гладчук ІЗ, Панчук ЕА. Метаболічна терапія у жінок з плацентарною дисфункцією. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2018;2(42):58-64.

46. Говсеев ДО. Актуальні аспекти повторної прееклампсії у жінок із тромбофіліями в анамнезі. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2019;35:72-8.

47. Говсеев ДО. Вагітність та пологи у жінок із прееклампсією на фоні ранньої ендотеліальної дисфункції. Сімейна медицина. 2019;1:123-6.

48. Говсеев ДО. Стан психоемоційного та вегетативного статусу у жінок з повторною плацентарною дисфункцією. Здоров'я жінки. 2016;8:50-5.

49. Говсеев ДО. Сучасні аспекти ранньої діагностики повторних ускладнень гестації. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. 2020;37:3947.

50. Говсеев ДО. Повторна акушерська і перинатальна патологія (прееклампсія, плацентарна дисфункція і гестаційна анемія): діагностика, профілактика та прогнозування: дис... д-ра медичних наук: 14.01.01. Київ, 2020. 343 с.

51. Грачева МИ, Кан НЕ, Донников АЕ., Тютюнник ВЛ. Влияние выбора тактики родоразрешения на перинатальные исходы у беременных с преэклампсией. Медицинское обозрение. 2018;8(1):41-4.

52. Грищенко ВІ, Іванов ВП, Воронін КВ, Маневич ЛЄ. Допомога породіллі при пізньому токсикозі вагітних. Київ, 2006. 98 с.

53. Грищенко ОВ, Лахно ІВ, Пак СО, Шевченко ОІ, Сторчак ГВ, Дудко ВЛ. Рівень ускладнень вагітності, пологів і пуерперію у жінок з пре-еклампсією. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2017; 1(39):37-41.

54. Грищенко ОВ, Лахно ІВ, Пак СО, Шевченко ОІ, Сторчак ГВ, Дудко ВЛ. Вплив традиційного лікування на показники гемодинаміки у жінок з прееклампсією. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2017;1(39):31-6.

55. Давидова ЮВ, Лиманська АЮ, Огородник АО, Бутенко ЛП. Роль ендотеліальної дисфункції в генезі прееклампсії та шляхи профілактики її виникнення в наступній вагітності. Перинатологія та педіатрія. 2019;2:13-8.

56. Дейніченко ОВ, Круть ЮЯ, Кирилюк ОД, Богуславська НЮ, Шевченко АО. Особливості кровотоку у маткових артеріях: фактори ангіогенезу, гормонального профілю та їхні взаємозв'язки у вагітних з артеріальною гіпертензією. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;9-10:1-3.

57. Дейніченко ОВ, Круть ЮЯ, Сюсюка ВГ, Кирилюк ОД, Богуславська НЮ., Шевченко АО. Особливості кровотоку у маткових артеріях, факторів ангіогенезу, гормонального профілю та їхні взаємозв'язки у вагітних з артеріальною гіпертензією. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;9-10:33-8.

58. Демьяненко АС, Леуш СС, Загородня ОС. Перебіг першої половини вагітності у жінок з тяжкими формами прееклампсії (ретроспективний аналіз). Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2018;1(41):53-8.

59. Дубровіна СО, Муцалханова ЮС, Васильєва ВВ. Раннє прогнозування прееклампсії. Проблеми репродукції. 2018;24(3):67–73.
60. Евсеенко ДА, Цирельников НИ. Морфологические изменения в плаценте при осложненном течении беременности и состоянии здоровья новорожденного. Педиатрия. 2000;3;11-3.
61. Екстремальні стани в акушерстві та гінекології (довідник) / за ред. член-кореспондента НАМН України, проф. Венцківського Б.М. Київ: РА-Гармонія; 2017. 166 с.
62. Електронний документ «Клінічна настанова, заснована на доказах «Гіпертензивні розлади у вагітних» [Інтернет]. 2021 https://www.dec.t.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/
63. Жабченко ІА. Магній в акушерській практиці: відомі факти та нові можливості. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2019;1-2(122-123):32-8.
64. Жилка НЯ, Миронюк ІС, Слабкий ГО. Характеристика деяких показників репродуктивного здоров'я жіночого населення України. Wiad Lek. 2018;71(9):1803-8
65. Живецька-Денисова АА, Воробйова ІІ, Ткаченко ВБ, Подольський ВолВ, Тиха ВГ. Плацента як дзеркало вагітності. 2019;3:101-6.
66. Задорожна Т.Д. Морфологічні та імуногістохімічні методи дослідження в акушерстві та перинатології. Здоров'я жінки. 2014;(4):38-41.
67. Заболотна АВ, Андрійчук ТП, Чермак ВІ, Бойко ВМ. Прогнозування ускладнень вагітності у вагітних із плацентарною дисфункцією. In: Abstract of the 3rd International scientific and practical conference “Perspectives of world science and education” (Nov 27-29, 2019; Osaka, Japan). Osaka; CPN Publishing Group; 2019. p. 226-233.
68. Заболотна АВ, Андрійчук ТП, Чермак ВІ, Сенчук АЯ. Прогнозування плацентарної недостатності у вагітних із груп високого ризику. In: The 3rd International scientific and practical conference “Perspectives of world science and education” (Nov 27-29, 2019; Osaka, Japan). Osaka; CPN Publishing Group; 2019. p. 234-242.

69. Задорожная ТД, Брусилловский АИ, Давиденко ОА. Морфометрические и гистологические исследования плаценты. Методические рекомендации. Киев, 1985. 22 с.

70. Зиганшина ММ, Шилова НВ, Хасбиуллина НР, Новаковский МЕ. Аутоантитела к антигенам эндотелия при преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2016;3:24-9.

71. Иванец ТЮ, Алексеева МЛ, Логинова НС, Колодько ВГ, Насонова ДМ. Диагностическая значимость определения плацентарного фактора роста и растворимой FMS-подобной тирозинкиназы-1 в качестве маркеров преэклампсии. Проблемы репродукции. 2015;21(4):129-33.

72. Калачин КА, Пирегов АВ, Федорова ТА, Грищук КИ, Шмаков РГ. Нетипичный» HELLP-синдром или атипичный гемолитико-уремический синдром? Акушерство и гинекология. 2017;1:94-101.

73. Кирсанова ТВ, Виноградова МА, Федорова ТА. Имитаторы тяжелой преэклампсии и HELLP-синдрома: различные виды тромботической микроангиопатии, ассоциированной с беременностью. Акушерство и гинекология. 2016;12:5-13.

74. Коломійченко ТВ, Єщенко ОІ, Килихевич СМ. Морфологічні та імуногістохімічні особливості плацент жінок із функціональними порушеннями печінки. Репродуктив. ендокринологія. 2016;(3):24-7.

75. Колесникова ЛИ, Калюжная ОВ, Ричкова ЛВ, Косовцева АС, Ершова ОА, Мандзяк ТВ. Ген аполипопротеина-В и его роль в формировании эссенциальной артериальной гипертензии. Акушерство и гинекология. 2015;6:58-61.

76. Коломійченко ТВ, Яроцька ЮО, Рogaва ІВ. Прогнозування преєклампсії у жінок після ДРТ. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2017;1(39):76-80.

77. Корчинська ОО, Черняк ММ, Жултакова СІ, Галдунова ГП, Шлосерова АТ. Прегравідарна підготовка у жінок із плацентарною дисфункцією в анамнезі. Україна. Здоров'я нації. 2017;3:148-53.

78. Кошелева НГ. Обмен магния при применении его препаратов для лечения легких форм гестозов и других осложнений беременности. *Акушерство и гинекология*. 2008;5:48-52.

79. Красний АМ, Кан НЕ, Тютюнник ВЛ, Ховхаева ПА. Окислительный стресс при преэклампсии и при нормальной беременности. *Акушерство и гинекология*. 2016;5:90-4.

80. Козуб ММ, Гирман ЛІ, Сокол МП. Можливості ультразвукової діагностики в акушерстві та гінекології: навчальний посібник. Харків: ХМАПО; 2017. 52 с..

81. Курлович ИВ, Бурьяк ДВ, Капора ТЧ, Белуга МВ, Зубовская ЕТ, и др. Современный взгляд на проблему преэклампсии и роль тромботической микроангиопатии в ее развитии. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2021;3(11):283-96.

82. Кучер О. Преэклампсія. Сучасні методи діагностики (Частина 1). З турботою про жінку. 2019;5(98):26-31.

83. Лахно ІВ. Ведення вагітних з преэклампсією після пологів. Здоров'я жінки. 2019;9:8-11.

84. Лахно ІВ. Сучасні можливості прогнозування та профілактики преэклампсії. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2021;2(137):17-9.

85. Лежен ТИ. Оценка состояния равновесия между свертывающей и фибринолитической системами крови у практически здоровых людей разного физиологического состояния с помощью оригинального экспресс-микрометода. *Физиологический журнал*. Киев, 1993;39(1):24-8.

86. Липатов ИС, Тезиков ЮВ, Линева ОИ, Тютюнник ВЛ, Кан НЕ, Мартынова НВ, и др. Патогенетические механизмы формирования плацентарной недостаточности и преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2017;9:64-71.

87. Литвин НВ. Імунологічні взаємодії організму у жінок з преэклампсією. Здоров'я жінки. 2019;6:136-9.

88. Лоскутова ТО. Визначення генних поліморфізмів для оцінки ризику та профілактики розвитку преєклампсії у вагітних [Інтернет]. Доступно: <https://sibac.info/conf/med/xv/31577>

89. Лоскутова ТО. Диференційований підхід до ризику розвитку плацента-асоційованих ускладнень при преєклампсії вагітних. Лікарська справа. 2019;3:36-42.

90. Ляховська ТЮ, Ляховський ВІ. Основи дитячої і підліткової гінекології. Полтава: Дивосвіт, 2005. 127 с.

91. Лях ЮЕ, Гурьянов ВГ, Хоменко ВН, Панченко ОА. Основы компьютерной биostatистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом Medstat. Донецк: Папакица Е. К.; 2006. 214 с.

92. Магній. Біологічна роль і застосування в акушерстві та гінекології: навчальний посібник / за ред. проф. А.Я. Сенчука. Київ: Видавництво «Фенікс»; 2018. 104 с.

93. Магомедова ШМ, Мурашко АВ. Роль факторов роста в развитии плацентарной недостаточности и преєклампсии. Архив акушерства и гинекологии. 2015;2(3):25-8.

94. Макаров ОВ, Файзуллин АЛ, Мурашко ЛЕ. Роль ангиогенных факторов роста в патогенезе преєклампсии и плацентарной недостаточности. Акушерство и гинекология. 2014;12:64-70.

95. Макарчук ОМ, Дзьомбак ВБ. Порухення становлення менструальної функції та його вплив на репродуктивний потенціал жінки. Галицький лікарський вісник. 2017;3:36-8.

96. Маріам БА, Гнатко ОП, Кучма НР. Чинники ризику та наслідки вагітності в жінок із преєклампсією. Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2017;3(2):24-8.

97. Маркін ЛБ, Суслікова ЛВ, Шатилович КЛ, Матвієнко ОО, Сегедій ЛІ. Сучасні аспекти ультразвукової діагностики в акушерстві та гінекології. Львів: ЗУКЦ; 2018. 111 с.

98. Маркін ЛБ, Шахова ОВ, Шахова КК, Браун ДО, Скибак ЛВ. Хоріоангіома плаценти. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 201;8:89-93.
99. Мальник ЮМ, Жук СІ, Пехньо НВ. Значення сонографічної оцінки кровотоку в венозній протоці у діагностиці плацентарної дисфункції та прогнозуванні перебігу пологів. Здоров'я жінок. 2015;7:54-7.
100. Материнская смертность. Информационный бюллетень 348; Женева: ВООЗ; 2014 [Internet] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs348>.
101. Медведь ВІ. Екстрагенітальна патологія вагітних. Лекція для лікарів. Вид. друге, доп. Київ: ООО «Гідромакс»; 2011. 52 с.
102. Мелікова ШЯ. Вагітність у жінок з епілепсією. Здоров'я жінки. 2017;8(124):61-4.
103. Мелліна ІМ, Авраменко ТВ, Владимиров ОА, Владимірова НІ, Тутченко ЛІ, Янюта СМ, Гамоля АА. Поетапна система надання медичної допомоги вагітним з гіпертонічною хворобою. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2014;4(79):5-14.
104. Мінцер ОП. Статистичні методи дослідження в дисертаційних роботах. Практична медицина. 2014;4:87-92.
105. Міщенко ВП, Руденко ІВ, Голубенко МЮ, Тумасян КП. Профілактика плацентарної дисфункції шляхом застосування фолатів. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2018;1():93-7.
106. Мушак НІ. Плацентарная дисфункция на фоне артериальной гипертензии и йодного дефицита. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2018;5:67-9.
107. Наволоцька ВК, Ляшко ЄС, Шифман ЕМ, Конишева ОВ, Куліков АВ. Возможности прогнозирования осложненной преэклампсии. Проблемы репродукції. 2019;25(1):87-96.
108. Наказ МОЗ України від 24.01.2022 № 151 "Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої)

та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги "Гіпертензивні розлади під час вагітності"». [Інтернет] Доступно: <https://ips.ligazakon.net/document/MOZ33377>

109. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 06 лютого 2015 року № 51 «Про затвердження Порядку транспортування вагітних, роділь та породіль в Україні», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 26 лютого 2015 р. за № 220/26665. [Інтернет]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0220-15#Text>

110. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 31 грудня 2014 року № 1028 «Про медичне застосування деяких видів антигіпертензивних лікарських засобів». [Інтернет]. Доступно: <https://ips.ligazakon.net/document/MOZ24198>

111. Невідкладні стани в акушерській практиці: практичне керівництво / А.Я. Сенчук, В.Г. Гінзбург, І.І. Чермак та ін.; за ред. проф. А.Я. Сенчука. Київ: Фенікс; 2019. 336 с.

112. Невідкладні стани в акушерстві та гінекології / Жаркіх АВ, Круть ЮЯ, Сюсюка ВГ, Панасюк ДВ; за ред. проф. Жаркіх АВ. Запоріжжя: ЗДМУ; 2016. 105 с.

113. Невідкладні стани в акушерстві та гінекології. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2016;2:21-30.

114. Назаренко ОЯ, Гладчук ІЗ, Ткаченко РО. Внутрішньочеревні кровотечі в гінекології. Одеса: ОНМедУ; 2021; 111 с.

115. Низяева НВ, Амирасланов ЭЮ, Ломова НА, Павлович СВ, Савельева НА. Ультроструктурные и иммуногистохимические особенности плаценты при преэклампсии в сочетании с задержкой роста плода. Акушерство и гинекология. 2019;11:97-106.

116. Овчарук ВВ, Бойчук АВ, Орел ЮМ. Структурні зміни плацентарного комплексу при дисфункції плаценти у вагітних. Вісник наукових досліджень. 2017;3:84-7.

117. Олина АА, Садыкова ГК, Матвеева АВ, Семягин ИА. Прогноз и профилактика преэклампсии в первом триместре беременности. Акушерство и гинекология. 2014;4:19-22.
118. Пасієшвілі НМ, Лупояд ВС, Ільченко ВА, Мошко ЮА. Плацентарна дисфункція (недостатність) та затримка плода. Міжнародний медичний журнал. 2019;25(1):43-51.
119. Паращук ЮС, Грищенко МГ, Паращук ВЮ, Сафонов РА. Оперативна гінекологія: навчальний посібник. Харків: ХНМУ; 2017. 132 с.
120. Процепко ОО, Горовий ВІ, Головенко ВП. Стресове нетримання сечі у жінок. Вінниця: РВВ ВАТ «Віноблдрукарня»; 2003. 304 с.
121. Прозоровская КН, Файзуллин ЛЗ, Карнаухов ВН, Кан НЕ. Количественная оценка экспрессии микро РНК в плазме крови беременных женщин с преэклампсией. Акушерство и гинекология. 2016;12:47-52.
122. Пушкарьова ТМ, Скрипниченко НЯ. Алгоритм скринінгової діагностики депресивних та тривожно-депресивних розладів у жінок під час вагітності та пологів. Здоров'я жінки. 2017;1(117):62-5.
123. Разніченко ГІ, Бессарабов ЮМ. Порушення фосфоліпідного обміну та його корекція у вагітних із плацентарною недостатністю. Здоров'я жінки. 2009;7:86-8.
124. Ракало НА, Солейко ОВ, Осипенко ІП, Солейко ЛП. Синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини: від концепції патогенезу до стратегії лікування: Навч. посібник. Вінниця: Нова Книга; 2014. 166 с.
125. Резніченко ГІ, Бессарабов ЮМ, Потебня ВЮ, Коваленко КІ. Ефективність препарату Біолектра Магnezіум Дірект при лікувально-профілактичних заходах у вагітних з прееклампсією. Здоров'я жінки. 2015;6(102):12-6.
126. Репина МА, Корзо ТМ, Папаян ЛП, Красовская ГА, Сумская ГФ. Коррекция нарушений гемостаза при беременности, осложненной гестозом. Акушерство и гинекология. 1998;5:38-46.

127. Романенко ТГ, Ігнатюк ТМ, Суліменко ОМ, Єсип НВ. Прогнозування прееклампсії. *Здоров'я жінки*. 2019;3:87–100.
128. Романенко ТГ Суліменко ОМ. Сучасні маркери прогнозування прееклампсії. *Здоров'я жінки*. 2019;10:77-91.
129. Романенко Т.Г. Плацентарна дисфункція як предиктор невиношування вагітності. *Репродуктивна ендокринологія*. 2017;1:77-82.
130. Селюкова НЮ, Кустова СП, Бойко МО, Бречка НМ, Коренєва ЄМ, Місюра КВ. Плацентарна недостатність: стан проблеми та засоби ранньої профілактики її наслідків. *Одеський медичний журнал*. 2019;2/3:40-5.
131. Сенчук АЯ, Венцковский БМ, Лежен ТИ, Соколовская ЛИ, Квартальный АА. Состояние свертывающей и фибринолитической систем крови у беременных с железодефицитной анемией. *Збірник наукових праць. Асоціація акушерів гінекологів України*. Київ: «ТМК»; 1999. с. 145-7.
132. Сенчук АЯ, Чермак ВІ. Сенчук АЯ, Чермак ВІ. Нові можливості профілактики пізнього гестозу. *Тези науково-практичної конференції «Репродуктивне здоров'я жінки в реаліях сучасного світу», 4-6 Квіт 2017; Львів, Україна*. Львів, 2017. с. 72-73.
133. Сенчук АЯ, Чермак ВІ, Заболотна АВ, Андрійчук ТП. Результати ехографії фетоплацентарного комплексу у вагітних із ускладненим перебігом гестації. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2021;5:138-44.
134. Сенчук АЯ, Венцковский БМ, ред. *Тромбоэмболические осложнения в акушерстве и гинекологии: Монография*. Київ: Макком; 2003. 360 с.
135. Сенчук АЯ, Дранка ІА, Чермак ВІ. Сучасні підходи до магнієвої профілактики прееклампсії. В: *Тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання акушерства, гінекології та репродуктивної медицини», 1 Лист 2017; Запоріжжя, Україна*. Запоріжжя, 2017. с. 91-92.
136. Сенчук АЯ, Заболотна АВ, Чермак ВІ. Патоморфологічні прояви ризику формування плацентарної дисфункції у пацієток із ускладненим

перебігом вагітності. SCIENCE AND LIFE: Proceedings of articles the international scientific conferenceю Czech Republic, Nov 16-17, 2017, Karlovy Vary – Kyiv, Ukraine [Electronic resource]. Karlovy Vary: Sklenený Mustek; 2017. p. 520-5.

137. Сенчук АЯ, Чермак ВІ, Заболотная АВ. Особенности гемодинамики в фетоплацентарном комплексе у беременных группы риска развития плацентарной дисфункции. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2021;11(2):155-62.

138. Сенчук А. Чермак ВІ, Заболотна АВ. Результати ехографії фетоплацентарного комплексу у вагітних із ускладненим перебігом гестації. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2021;1(27);124-9.

139. Сенчук АЯ, Чермак ВІ, Дранка ІА. Дефіцит магнію під час вагітності: діагностика і профілактика ускладнень. SCIENCE AND LIFE: Proceedings of articles the international scientific conferenceю, Dec 22, 2017, Czech Republic, Karlovy Vary – Kyiv, Ukraine [Electronic resource]. Karlovy Vary: Sklenený Mustek; 2017. p. 228-234.

140. Сенчук АЯ, Чермак ВІ, Чермак ІІ. Діагностика та медикаментозна корекція дефіциту магнію у пацієток із групи ризику розвитку пре-еклампсії. In: Accent Graphics Communications Publishing: The 8th International conference “Science and society” (Nov 9, 2018; Hamilton, Canada). Hamilton, 2018. p. 480-489.

141. Сенчук АЯ, ред. Магній. Біологічна роль і застосування в акушерстві та гінекології: навчальний посібник. Київ: Видавництво «Фенікс», 2018. 104 с.

142. Семеняк АВ, Коляндрецька СВ, Андрієць ОА. Профілактика ускладнень дисфункції плаценти. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2016;6(2):84-6.

143. Серов ВН, Кан НЕ, Тютюнник ВЛ. Прогностическое значение отношения растворимой FMS-подобной тироксидазы-1 к плацентарному

фактору роста у беременных с преэклампсией. Акушерство и гинекология. 2016;6;5-9.

144. Селюкова НЮ. Вплив фетоплацентарної недостатності на стан плода. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020;5(1):85-90.

145. Сидорова ИС, Никитина НА. Преэклампсия в центре внимания врача- практика. Акушерство и гинекология. 2014;6:4-9.

146. Сидорова ИС, Ниїитіна НА, Унанян АЛ. Патогенетичне обґрунтування диференційованого підходу до ведення вагітних з артеріальною гіпертензією та прееклампсією. Український медичний часопис. 2013;2: 35-40.

147. Сковородина ТВ, Вишнякова ПА, Шмаков РГ. Роль митохондриальных маркеров в патогенезе преэклампсии и оценка эффективности респираторной терапии в лечении преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2017;6:5-19.

148. Сторчак АВ, Грищенко ОВ, Буй СТ. Можливості прогестинів у профілактиці важких форм прееклампсії. Здоров'я жінки. 2014;9(95):128-32.

149. Стосенко Т. Здоров'я дітей – завдання всієї мединої спільноти. Український медичний часопис. 2016;3(113):215.

150. Сюдюкова ЕГ. Показники ліпідограми та системної запальної відповіді при прееклампсії з раннім і пізнім дебютом. Проблеми науки та освіти. 2015;5:64.

151. Тимохина ЕВ, Стрижаков АН, Зафириди НВ, Губанова ЕС. Инновационный подход к прогнозированию и терапии преэклампсии – мировой опыт. Акушерство и гинекология. 2019;5:5-10.

152. Ткаченко РО. Гіпотензивна терапія прееклампсії: сучасні підходи і рекомендації. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2021;5-6(140-141): 23-9.

153. Ткаченко РО. Місце колоїдів у терапії критичних станів. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2021;5-6(140-141):10-2.

154. Торчинов АМ, Кузнецов ВМ, Акуленко ЛВ, Цахилова СГ, Сакварелидзе НА. Способ персонализированного прогнозирования развития преэклампсии на основе анамнестических, фенотипических и генотипических предикторов. Проблемы репродукции. 2018;24(1):87-91.

155. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді» Затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України 24 січня 2022 року № 151 [Інтернет]. Доступно: <https://www.dec.gov.ua/mtd/gipertenzyvni-rozklady-y-vagitnyh/>

156. Фетисова ІН. Полісистемний гемостаз в патогенезі преєклампсії. Міжнародний медичний журнал. 201;5:41-7.

157. Фоміна МП. 3D-доплерометрія плацентарного кровотоку в прогнозуванні синдрому затримки плода. Здоров'я жінки. 2013;2:60-5.

158. Хлестова ГВ, Карапетян АО, Шакая МН, Романов АЮ, Баев ОР. Материнские и перинатальные исходы при ранней и поздней преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2017;6:41-7.

159. Хомінська ЗБ, Татарчук ТФ, Педаченко НЮ., Метаболічний синдром та гіперпроліферативні процеси ендометрію. Репродуктивна ендокринологія. 2014;2:61–9.

160. Холин А.М, Ходжаева З.С, Гус А.И. Патологическая плацентация и прогнозирование преэклампсии и задержки роста плода в первом триместре. Акушерство и гинекология. 2018;5:12–9.

161. Холин АМ, Муминова КТ, Балашов ИС, Ходжаева ЗС. Прогнозирование преэклампсии в первом триместре беременности: валидация алгоритмов скрининга. Акушерство и гинекология. 2017;8:74-83.

162. Чермак ВІ. Деякі особливості системи гемостазу у вагітних групи ризику розвитку преєклампсії. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;6(46):61-5.

163. Чермак ВІ, Чермак ІІ. Деякі особливості системи гемостаза у вагітних групи ризику розвитку прееклампсії. In: Abstract of XXIX International Scientific and Practical Conference «Science, theory and practice» (Nov 21, 2018; Tokyo, Japan). Tokyo, 2021. 337-344.

164. Чермак ВІ, Чермак ІІ. Перебіг вагітності: пологів і післяпологового періоду, стан плодів та новонароджених у пацієток із групи ризику розвитку прееклампсії. In: Proceedings of the 14th International scientific and practical conference «Modern directions of scientific research development» (JUL 13-15, 2022; Chicago, USA). Chicago, 2022. p. 55-65.

165. Чермак ВІ, Андрійчук ТІІ, Чермак ІІ, Смоляр ЮФ. Особливості показників ехографії фетоплацентарного комплексу у вагітних із гестаційною артеріальною гіпертензією. In: Proceedings of the 14th International scientific and practical conference «Modern directions of scientific research development» (JUL 13-15, 2022; Chicago, USA). Chicago, 2022. p. 66-75.

166. Шакирова ЕА, Артымук НВ. Факторы риска неэффективности лечения и рецидивирующего течения гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста с ожирением. Фундаментальная и клиническая медицина. 2016;1(1):20-5.

167. Шевченко АО, Любомирська КС, Кирилюк ОД. Невиношування вагітності: акцент на чинники ризику, патогенез та прогнозування. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2016 вересень/грудень;10(2-3):58-63.

168. Щурко ДМ, Щурко МІ. Стан фетоплацентарного комплексу при вроджених вадах розвитку плода у поєднанні із плацентарною дисфункцією. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2019;9(1):56-60.

169. Юр'єва ЛМ. Особливості функціонального стану системи мати-плацента-плід у вагітних із плацентарною дисфункцією. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2018;17(3):24-8.

170. Яремчук ТП. Плацентарна недостатність та патогенетичні підходи її корекції в термінах екстремальної та глибокої недоношеності плода. *Жіночий лікар*. 2019;2:46-53.
171. Abalos A, Chamillard M, Diaz V, Tunçalp Ö, Gülmezoglu AM. Antenatal care for healthy pregnant women: a mapping of interventions from existing guidelines to inform the development of new WHO guidance on antenatal care. *BJOG*. 2016;123(4):519-28.
172. ACOG Committee Opinion No. 743: Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018 Jul;132(1):e44-52.
173. ACOG. First-trimester risk assessment for early-onset preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology*. 2015;126:25-7.
174. Akhter, T. Carotid Artery Wall Layer Dimensions during and after Pre-eclampsia: An investigation using non-invasive high-frequency ultrasound. Uppsala: Acta Universitatis Upsaliensis. Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine, 2013. 66 p.
175. Aliyazicioglu R. Serum anti-carbonic anhydrase II antibodies and oxidant-antioxidant balance in pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 2017;66(4):297-303.
176. Amaral LM, Wallace K, Owens M, LaMarca B. Pathophysiology and current clinical management of preeclampsia. *Curr Hypertens Rep*. 2017 Aug;19(8):61.
177. Anand S., Bench Alvarez T.M., Johnson W.E. et al. Serum biomarkers predictive of preeclampsia. *Biomark Med*. 2015;9(6):563-75.
178. Awamleh Z, Gloor GB, Han VKM. Placental microRNAs in pregnancies with early onset intrauterine growth restriction and preeclampsia: potential impact on gene expression and pathophysiology. *BMC Med Genomics*. 2019 Jun 27;12(1):91.
179. Baker BC, Mackie FL, Lean SC, Greenwood SL, Heazell AEP, Forbes K, Jones RL. Placental dysfunction is associated with altered microRNA expression

in pregnant women with low folate status. *Mol Nutr Food Res*. 2017 Aug;61(8):16006-46.

180. Behrens I, Basit S, Lykke JA, Ranthe MF, Wohlfahrt J, Bundgaard H, et al. Association between hypertensive disorders of pregnancy and later risk of cardiomyopathy. *JAMA*. 2016 Mar 8;315(10):1026-33.

181. Benton SJ, Leavey K, Gynspan D, Cox BJ, Bainbridge SA. The clinical heterogeneity of preeclampsia is related to both placental gene expression and placental histopathology. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Dec;219(6):e1-e25.

182. Blencowe H, Cousens S, Bianchi Jassir F, Chou D, Mathers C et al. National, regional, and worldwide estimates of stillbirth rates in 2015, with trends from 2000: a systematic analysis. *Lancet*. 2016;4(2):e98-e108.

183. Boeldt DS, Bird IM. Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia. *J Endocrinol*. 2017 Jan;232(1):R27-R44.

184. Bounds KR, Newell-Rogers MK, Mitchell BM. Four pathways involving innate immunity in the pathogenesis of preeclampsia. *Front Cardiovasc Med*. 2015 Apr 28;2:20.

185. Brien ME, Baker B, Duval C, Gaudreault V, Jones RL, Girard S. Alarmins at the maternal-fetal interface: involvement of inflammation in placental dysfunction and pregnancy complications. *Can J Physiol Pharmacol*. 2019 Mar;97(3):206–12.

186. Buck Louis GM, Grewal J, Albert PS, et al. Racial/ethnic standards for fetal growth: the NICHD fetal growth studies. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:449.e1-e41.

187. Bullarbo C. Magnesium supplementation to prevent high blood pressure in pregnancy: a randomised placebo control trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2013; 288(6):1269-74.

188. Bulut S. Socialization Helps the Treatment of Depression in Modern Life. *Open J Depres*. 2019; 8:41-7.

189. Cao G, Cui R, Liu C, Zhang Z. MicroRNA regulation of transthyretin

in trophoblast biofunction and preeclampsia. Arch Biochem Biophys. 2019 Nov 15;676:108129.

190. Chernyshenko VO, Aksonova AV, Platonova TM, Chernyshenko TM, Ventskovskaya IB, Lugovskoy EV. Evaluation of markers of haemostatic system in pregnancy complicated by pre-eclampsia. Ukr Biochem J. 2017;89(Spec Iss, RECOOP 12th Bridges in Life Sciences Annual Conference; 2017 Apr 7-8; Budapest, Hungary):82.

191. Christensen M, Kronborg CS, Eldrup N, Rossen NB, Knudsen UB. Preeclampsia and cardiovascular disease risk assessment – do arterial stiffness and atherosclerosis uncover increased risk ten years after delivery? Pregn Hypert. 2016 Apr;6(2):110-4.

192. Cochrane Pregnancy and Childbirth Group. Pregnancy and Childbirth Group's Trials Register [website]. The Cochrane Collaboration; 2016 Available from: <http://pregnancy.cochrane.org/pregnancy-andchildbirth-groups-trials-register>.

193. Colcimen N, Bulut G, Ergul Erkec O, Ragbetli MC. Investigation of role of vascular endothelial growth factor, Annexin A5 and Apelin by immunohistochemistry method in placenta of preeclampsia patients. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2017 Nov 30;63(11):42-5.

194. Cox AG, Marshall SA, Palmer KR, Wallace EM. Current and emerging pharmacotherapy for emergency management of preeclampsia. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2019;20(6):701-12.

195. Deinichenko OV, Krut Y. Angiogenesis factors and placental hormones in the first trimester of pregnancy in women with arterial hypertension of stage 1 and 2 with further fetal growth retardation. Journal of Education, Health and Sport. 2019;.9(9):1037-48.

196. Dissanayake VH. Morbidity and mortality associated with preeclampsia at two tertiary care hospitals in Sri-Lanka. J Obstet Gynaecol Res. 2017;33(1):56-62.

197. Emergency department use during the postpartum period: implications for current management of the puerperium Clark, Steven L. et al. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;203(1):38.e1-38.e6.
198. Fiona BM. *Preeclampsia. Etiology and clinical practice.* Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2017. 358 p.
199. Fisher AL, Nemeth E. Iron homeostasis during pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 2017 Dec;106(6):1567S-1574S.
200. Ganss R. Maternal metabolism and vascular adaptation in pregnancy: The PPAR Link. *Trends Endocrinol Metab.* 2017 Jan;28(1):73-84.
201. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 222. *Obstet Gynecol* 2020;135:1492.
202. Grober U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients.* 2015 Sep 23;7(9):8199-226.
203. Haddad B, Winer N, Chitrit Y. Enoxaparin and aspirin compared with aspirin alone to prevent placenta-mediated pregnancy complications: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2016;128:1053-63.
204. Hansson SR, Naav A, Erlandsson L. Oxidative stress in preeclampsia and the role of free fetal hemoglobin. *Front Physiol.* 2015 Jan 13;5:516.
205. Herring SJ, Nelson DB, Pien GW, et al. Objectively measured sleep duration and hyperglycemia in pregnancy. *Sleep Med* 2014;15:51-5.
206. Holland OJ, Cuffe JSM, Dekker NM, Callaway L, Kwan-Cheung KA, Radenkovic F, Perkins AV. Placental mitochondrial adaptations in preeclampsia associated with progression to term delivery. *Cell Death Dis.* 2018 Nov 19;9(12):1150.
207. Hooijschuur MC, Ghossein-Doha C, Al-Nasiry S, Spaanderman ME. Maternal metabolic syndrome, preeclampsia, and small for gestational age infancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Sep;213(3):370.e1-7.
208. Huang X, Wu L, Zhang G, Tang R, Zhou X. Elevated miR-181a-5p contributes to trophoblast dysfunction and preeclampsia. *Reprod Sci.* 2019 Aug;26(8):1121-9.

209. Huppertz B. The critical role of abnormal trophoblast development in the etiology of preeclampsia. *Curr Pharm Biotechnol*. 2018;19(10):771-80.
210. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy / American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;122(5):1122-31.
211. Izci-Balserak B, Pien GW. The relationship and potential mechanistic pathways between sleep disturbances and maternal hyperglycemia. *Curr Diab Rep*. 2014;14:459.
212. Jiang F, Li Y, Xu P. The efficacy of the Dietary Approaches to Stop Hypertension diet with respect to improving pregnancy outcomes in women with hypertensive disorders. *J Hum Nutr Diet*. 2019;3:15-9.
213. Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med* 2010;362:1586-96.
214. Kashinakunti SV, Sunitha H, Gurupadappa K, Manjula R. Lipid profile in preeclampsia – a case control study [Internet]. Available from: http://www.jcdr.net/articles/PDF/834/1082_E%28R%29_F%28H%29_R%28H%29_PFP.pdf
215. Khlestova GV, Nizyaeva NV, Romanov AY. Dynamics of changes in renin, angiotensin (1-7) and angiotensin II in severe and moderate preeclampsia. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019;1:62-6.
216. Kim YM, Chaemsathong P, Romero R, Shaman M, Kim CJ, Kim JS, et al. The frequency of acute atherosclerosis in normal pregnancy and preterm labor, preeclampsia, small-for-gestational age, fetal death and midtrimester spontaneous abortion. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28(7):2001-9.
217. Kolialexi A, Tsangaris GT, Sifakis S. Plasma biomarkers for the identification of women at risk for early-onset preeclampsia. *Expert Rev Proteomics*. 2017;14(3):269-76.

218. Levy M, Kovo M, Schreiber L, Kleiner I, Koren L, Barda G, Volpert E, et al. Pregnancy outcomes in correlation with placental histopathology in subsequent pregnancies complicated by preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2019 Oct;18:163-8.
219. Liong S, Barker G, Lappas M. Bromodomain protein BRD4 is increased in human placentas from women with early-onset preeclampsia. *Reproduction.* 2018 Jun;155(6):573-82.
220. Litwinska M, Syngelaki A, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Management of pregnancies after combined screening for pre-eclampsia at 19-24 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52:365-72.
221. Liu Y, Ma Y. Promoter methylation status of WNT2 in placenta from patients with preeclampsia. *Med Sci Monit.* 2017 Nov 7;23:5294-5301.
222. Lu C, Ji X, Miao Z, Long W, Ding H, Lv M. Roles of microRNAs in preeclampsia. *J Cell Physiol.* 2019 Feb;234(2):1052-61.
223. Maršál K. Preeclampsia and intrauterine growth restriction: placental disorders still not fully understood. *J Perinat Med.* 2017 Oct 26;45(7):775-7.
224. Mary S, Kulkarni MJ, Mehendale SS, Joshi SR, Giri AP. Differential accumulation of vimentin fragments in preeclamptic placenta. *Cytoskeleton (Hoboken).* 2017 Nov;74(11):420-5.
225. Matthiesen LS. A prospective study on the occurrence of auto-antibodies in low-risk pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol. Reprod Biol.* 2019;93(1):21-6.
226. Mira L. *Clinical Psychosomatic Obstetrics and Gynaecology: A Patient-centred Biopsychosocial Practice.* 2017. 352 p.
227. Narita T, Ichihara A, Matsuoka K, Takai Y, Bokuda K, Morimoto S, Itoh H, et al. Placental (pro)renin receptor expression and plasma soluble (pro)renin receptor levels in preeclampsia. *Placenta.* 2016 Jan;37:72-8.
228. National Institute for Health and Care Excellence 2019. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. NICE guidelines [NG133], June 25.

[Internet]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133/resources/hypertension-in-pregnancy-diagnosis-and-management-pdf-66141717671365>

229. Panaitescu A, Ciobanu A, Syngelaki A, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Screening for preeclampsia at 35–37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;52:501-6.

230. Paudel KR, Panth N, Kim DW. Circulating endothelial microparticles: a key hallmark of atherosclerosis progression. *Scientifica (Cairo)*. 2016;6:85-6.

231. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: pathophysiology, challenges and perspectives. *Circ Res*. 2019 Mar 29;124(7):1094-112.

232. Raz Y, Lavie A, Vered Y. Severe intrahepatic cholestasis of pregnancy is a risk factor for preeclampsia in singleton and twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:395.e1-8.

233. Ridder A, Giorgione V, Khalil A, Thilaganathan B. Preeclampsia: the relationship between uterine artery blood flow and trophoblast function. *Int J Mol Sci*. 2019 Jul 2;20(13):3263.

234. Rodger MA, Carrier M, Le Gal G. Meta-analysis of low molecular weight heparin to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications *Blood*. 2014;123(6):822-8.

235. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017;377:613-22.

236. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Pre-eclampsia – study group consensus statement [Internet]. Available from: <http://www.rcog.org.uk/womens-health/clinical-guidance/pre-eclampsia-studygroup-consensus-statement>.

237. Sahoo K, Shaha P, Bhairagond S, Raj VR. The role of uterine artery doppler sonography in predicting preeclampsia at 14-20 weeks of gestation. *Int J Sci Res*. 2016 Feb;5(2):37-47.

238. Schmella MJ, Assibey-Mensah V, Parks WT, Roberts JM, Jeyabalan A, Hubel CA, Catov JM. Plasma concentrations of soluble endoglin in the maternal circulation are associated with maternal vascular malperfusion lesions in the placenta of women with preeclampsia. *Placenta*. 2019 Mar;78:29-35.
239. Seppä S, Voutilainen R, Tenhola S. Markers of insulin sensitivity in 12-year-old children born from preeclamptic pregnancies. *J Pediatr* 2015;167:125-30.
240. Shields LE, Wiesner S, Klein C. Early standardized treatment of critical blood pressure elevations is associated with a reduction in eclampsia and severe maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:415.e1-5.
241. Spradley FT, Palei AC, Granger JP. Immune mechanisms linking obesity and preeclampsia. *Biomolecules*. 2015 Nov 12;5(4):3142-76.
242. Timalcina S, Gyawali P, Bhattarai A. Comparison of lipid profile parameters and oxidized low-density lipoprotein between normal and preeclamptic pregnancies in a tertiary care hospital in Nepal. *Int J Womens Health*. 2016 Oct 26;8:627-31.
243. Tadesse S, Norwitz NG, Guller S, Arcuri F, Toti P, Norwitz ER, Kidane D. Dynamics of base excision repair at the maternal-fetal interface in pregnancies complicated by preeclampsia. *Reprod Sci*. 2017 Jun;24(6):856-64.
244. Tahiri S, Sopjani I, Ejupi V, Beqiri L, Berisha A. Postpartum Depression and the Role of Midwives in Its Early Detection. *Open Journal of Nursing*, 2020;10:745-57.
245. Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, Rolnik DL, O'Gorman N, Delgado JL, et al. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;52:186-95.
246. Tannetta D, Masliukaite I, Vatish M, Redman C, Sargent I. Update of syncytiotrophoblast derived extracellular vesicles in normal pregnancy and preeclampsia. *J Reprod Immunol*. 2017 Feb;119:98-106.
247. Tenório MB, Ferreira RC, Moura FA, Bueno NB, de Oliveira ACM,

Goulart MOF. cross-talk between oxidative stress and inflammation in preeclampsia. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Nov 4;2019:8238727.

248. Timalcina S, Gyawali P, Bhattarai A. Comparison of lipid profile parameters and oxidized low-density lipoprotein between normal and pre-eclamptic pregnancies in a tertiary care hospital in Nepal. *Int J Womens Health*. 2016 Oct 26;8:627-31.

249. Townsend R, O'Brien P, Khalil A. Current best practice in the management of hypertensive disorders in pregnancy. *Integr Blood Press Control*. 2016 Jul 27;9:79-94.

250. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: a revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens* 2014;4:97-104.

251. Travaglino A, Raffone A, Saccone G, Migliorini S, Maruotti GM, Esposito G, Mollo A, et al. Placental morphology, apoptosis, angiogenesis and epithelial mechanisms in early-onset preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019 Mar;234:200-6.

252. Udenze IC. Association of pre-eclampsia with metabolic syndrome and increased risk of cardiovascular disease in women: A systemic review. *Niger J Clin Pract*. 2016 Jul-Aug;19(4):431-5.

253. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O. New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. *Hypertension*. 2014;63(2):346-352.

254. Volodymyr I. Chermak, Igor I. Chermak, Chukuanyinonso O. Ikeotuonye, Anatolii Ya. Senchuk Features of the morphological structure of the placenta in pregnant women with preeclampsia. *Biomedical Update*. 2021;2:10-5.

255. Wan J, Hu Z, Zeng K, Yin Y, Zhao M, Chen M, Chen Q. The reduction in circulating levels of estrogen and progesterone in women with preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2018 Jan;11:18-25.

256. Wang H, Leng J, Li W, et al. Sleep duration and quality, and risk of gestational diabetes mellitus in pregnant Chinese women. *Diabet Med* 2017;34:44-50.

257. WHO, United Nations Population Fund, United Nations Children's Fund. *Integrated Management of Pregnancy and Childbirth. Pregnancy, childbirth, postpartum and newborn care: a guide for essential practice*, 3rd edition. Geneva: World Health Organization (WHO); 2015 [Internet]. Available from: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/imca-essential-practice-guide/en/

258. WHO. Maternal mortality: fact sheet. Cited 2017 June 1. [Internet]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs348/en/>

259. WHO. WHO recommendations for prevention and treatment of preeclampsia and eclampsia [Internet]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44703/1/9789241548335_eng.pdf

260. WHO. World health statistics 2010 [Internet]. Available from: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/EN_WHS10_Full.pdf

261. Wilkerson RG, Ogunbodede AC. Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Emerg Med Clin North Am*. 2019;37(2):301-16.

262. Wilkins-Haug L, Celi A, Thomas A. Recognition by Women's Health Care Providers of Long-Term Cardiovascular Disease Risk After Preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2015;125 (6):1287-92.

263. Zeng K, Gao Y, Wan J, Tong M, Lee AC, Zhao M, Chen Q. The reduction in circulating levels of melatonin may be associated with the development of preeclampsia. *J Hum Hypertens*. 2016 Nov;30(11):666-71.

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Сенчук АЯ, Чермак ВІ, Заболотна АВ. Результати ехографії фето-плацентарного комплексу у вагітних із ускладненим перебігом гестації. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2021;1(27);124-9. *(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, узагальнення висновків, підготовка статті до публікації).*
2. Chermak VI. Some features of the hemostasis system in pregnant women at risk of developing preeclampsia. Reproductive health of woman. 2021;6(51);61-5.
3. Сенчук АЯ, Чермак ВІ, Заболотная АВ. Особенности гемодинамики в фетоплацентарном комплексе у беременных группы риска развития плацентарной дисфункции. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2021;11(2):155-62. *(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка статті до публікації).*
4. Сенчук АЯ, Чермак ВІ, Чермак ІІ. Вплив гестаційної артеріальної гіпертензії на ультраструктурну будову плаценти. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;6(61):50-5. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.6.2022.267685> *(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, висновки, підготовка статті до публікації).*
5. Chermak VI, Chermak II, Ikeotuonye CO, Senchuk AY. Features of the morphological structure of the placenta in pregnant women with preeclampsia. Biomedical Update. 2021;2:10-5. *(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка статті до публікації)*

6. Чермак ВІ. Ранні гестози. В: Сенчука АЯ, Чермак ІІ, ред. Гестози: традиційні та нетрадиційні підходи до лікування Київ: Книга-плюс, 2023. с. 12-64.

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Сенчук АЯ, Дранка ІА, Чермак ВІ. Сучасні підходи до магнієвої профілактики прееклампсії. В: Тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання акушерства, гінекології та репродуктивної медицини», 1 Лист 2017; Запоріжжя, Україна. Запоріжжя, 2017. с. 91-92.

8. Сенчук АЯ, Чермак ВІ. Нові можливості профілактики пізнього гестозу. Тези науково-практичної конференції «Репродуктивне здоров'я жінки в реаліях сучасного світу», 4-6 Квіт 2017; Львів, Україна. Львів, 2017. с. 72-73.

9. Сенчук АЯ, Чермак ВІ, Чермак ІІ. Діагностика та медикаментозна корекція дефіциту магнію у пацієток із групи ризику розвитку прееклампсії. In: Accent Graphics Communications Publishing: The 8th International conference "Science and society" (Nov 9, 2018; Hamilton, Canada). Hamilton, 2018. p. 480-489.

10. Чермак ВІ, Чермак ІІ. Деякі особливості системи гемостаза у вагітних групи ризику розвитку прееклампсії. In: Abstract of XXIX International Scientific and Practical Conference «Science, theory and practice» (Nov 21, 2018; Tokyo, Japan). Tokyo, 2021. 337-344.

11. Чермак ВІ, Чермак ІІ. Перебіг вагітності: пологів і післяпологового періоду, стан плодів та новонароджених у пацієток із групи ризику розвитку прееклампсії. In: Proceedings of the 14th International scientific and practical conference «Modern directions of scientific research development» (JUL 13-15, 2022; Chicago, USA). Chicago, 2022. p. 55-65.

12. Чермак ВІ. Профілактика та лікування порушень у системі мати-плацента-плід у вагітних групи ризику розвитку прееклампсії. В: Збірник

наукових праць за матеріалами ювілейної науково-практичної конференції з нагоди 30-ї річниці заснування ПВНЗ «Київський медичний університет» «Сучасні аспекти медицини та фармації – освіта та практика» (30 Лист, 2022; Київ, Україна). Київ: 2022. с. 141-142.

Додаток Б

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на:

- Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання акушерства, гінекології та репродуктивної медицини» (1 Лист 2017; Запоріжжя, Україна), тема «Сучасні підходи до магнієвої профілактики прееклампсії» (доповідь, тези);

- науково-практичної конференції «Репродуктивне здоров'я жінки в реаліях сучасного світу» (4-6 Квіт 2017; Львів, Україна) тема «Нові можливості профілактики пізнього гестозу» (доповідь, тези);

- 8th International conference «Science and society» (Nov 9, 2018; Hamilton, Canada), тема «Діагностика та медикаментозна корекція дефіциту магнію у пацієток із групи ризику розвитку прееклампсії» (доповідь, тези);

- XXIX International Scientific and Practical Conference «Science, theory and practice» (Nov 21, 2018; Tokyo, Japan), тема: «Деякі особливості системи гемостаза у вагітних групи ризику розвитку прееклампсії» (доповідь, тези);

- 14th International scientific and practical conference «Modern directions of scientific research development» (JUL 13-15, 2022; Chicago, USA), тема «Перебіг вагітності: пологів і післяпологового періоду, стан плодів та новонароджених у пацієток із групи ризику розвитку прееклампсії» (доповідь, тези);

- ювілейної науково-практичної конференції з нагоди 30-ї річниці заснування ПВНЗ «Київський медичний університет» «Сучасні аспекти медицини та фармації – освіта та практика» (30 Лист, 2022; Київ, Україна), тема «Профілактика та лікування порушень у системі мати-плацента-плід у вагітних групи ризику розвитку прееклампсії» (доповідь, тези).