

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**ДЕЙНІЧЕНКО ОЛЕНА ВАЛЕРІЇВНА**

УДК 618.33-007.1-037-084:618.3:616.12-008.331.1]-06

**ДИСЕРТАЦІЯ  
ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА РОЗВИТКУ ЗАТРИМКИ  
РОСТУ ПЛОДА У ВАГІТНИХ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ**

222 Медицина

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

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

\_\_\_\_\_ О.В. Дейніченко

Науковий керівник – **Круть Юрій Якович**, доктор медичних наук, професор

Запоріжжя - 2020

## АНОТАЦІЯ

*Дейніченко О.В.* Прогнозування та профілактика розвитку затримки росту плода у вагітних з артеріальною гіпертензією. - Кваліфікована наукова робота щодо прав рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії зі спеціальності 222 "Медицина" (22 охорона здоров'я). - Запорізький державний медичний університет, МОЗ України, Запоріжжя, 2020 рік.

Запорізький державний медичний університет, МОЗ України, Запоріжжя, 2020 рік.

Дисертація присвячена вдосконаленню діагностичного протоколу, розробці методу прогнозування та вибору методів профілактики розвитку затримки росту плода (ЗРП) у вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією (ХАГ).

Дослідження складалося з чотирьох етапів. На першому етапі вивчалися особливості перебігу вагітності та пологів шляхом проведення ретроспективного аналізу 117 історій пологів жінок із ХАГ. Проаналізовано анамнестичні та стандартні клініко-інструментальні показники, встановили наступні чинники ризику ЗРП у вагітних із ХАГ: перевищення показників систолічного артеріального тиску понад  $> 150$  мм рт.ст., діастолічного понад  $> 90$  мм рт. ст. та наявність порушень матково-плацентарного кровообігу 2 та 3 ступенів. Встановили, що призначення стандартних режимів лікування не впливало на появу ЗРП. Наявність ЗРП у жінок з ХАГ сприяє зростанню частоти розродження шляхом операції кесаревого розтину до 42,9 %. Проаналізувавши результати клінічного перебігу вагітностей, пологів та лікування вагітних із ХАГ 1 та 2 ступенів визначили, що при наявності двох чинників ризику (перевищення показників систолічного артеріального тиску понад  $> 150$  мм рт.ст. та діастолічного понад  $> 90$  мм рт. ст., наявність порушень матково-плацентарного кровообігу 2 та 3 ступенів) найбільш ймовірно буде розвиватись ЗРП (відношення шансів 29,69). При відсутності

або наявності одного чинника ризику не можна спрогнозувати розвиток ЗРП у вагітних (відношення шансів 0,56).

Під час другого етапу дослідження, проспективного, спостерігали 88 вагітних із хронічною артеріальною гіпертензією та соматично здорових вагітних, яке включало: обстеження, аналіз клініко-анамнестичної характеристики та дослідження особливостей перебігу вагітності у жінок з хронічною артеріальною гіпертензією в першому триместрі вагітності (11-12 тижнів).

До відкритого проспективного контрольованого дослідження було залучено 61 вагітну з ХАГ 1-2 ступеня, які увійшли до I-ої - основної групи (середній вік склав  $27,7 \pm 1,7$  років). До II-ої - контрольної групи включено 27 соматично здорових вагітних (середній вік -  $27,9 \pm 1,4$ ,  $p < 0,05$ ). Всім пацієнтам основної групи, а також жінкам контрольної групи в терміні вагітності 11-12 тижнів було проведено: опитування для з'ясування скарг, збір анамнезу хвороби та життя, аналіз попередньої медичної документації; фізикальний огляд; лабораторні дослідження із визначенням показників загального аналізу крові, основних біохімічних показників. Додатково, за допомогою імуноферментного аналізу, проведено оцінку маркерів ангиогенезу (плацентарного фактора росту (ПФР), розчинної fms-подібної тирозинкінази (sFlt-1), коефіцієнту співвідношення sFlt-1/ПФР (К)), гормонального профілю (естрадіолу (Е), прогестерону (ПГ), хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ)). Інструментальне дослідження включало проведення доплерометрії маткових артерій та моніторинг АТ.

Результати дослідження свідчать, що в I триместрі вагітності (11-12 тижнів гестації) у жінок із ХАГ визначається зрушення балансу між про- та антиангіогенними факторами, що проявляється статистично достовірним ( $p < 0,05$ ) зниженням рівня ПФР в 3,7 разів (9,1 пг/мл) та зростанням рівня sFlt-1 (1700,9 пг/мл) і, відповідно, зростанням рівня співвідношення sFlt-1/ПФР (коефіцієнт К) в 5,3 рази (184,5). Середні показники рівня естрадіолу, прогестерону та хоріонічного гонадотропіну у вагітних з ХАГ статистично

достовірно не відрізняються від показників контрольної групи ( $p > 0,05$ ). За результатами кореляційного аналізу встановлено зворотній зв'язок між показниками ПФР та ПГ ( $r = -0,29$ ,  $p < 0,05$ ).

При розрахунку співвідношення ПФР та гормонів встановлено, що у вагітних з ХАГ має місце їх зростання відповідно групи контролю, а саме показник ХГЛ/ПФР (51,8 од. проти 14,8 од.) у 3,5 рази, Е/ПФР (309,7 од. проти 70,0 од.) у 4,4 рази та ПГ/ПФР (4,8 од. проти 1,0 од.) – у 4,8 разів,  $p < 0,001$  для всіх показників.

При проведенні доплерометрії вагітним із ХАГ (І група), не встановлено достовірних змін ( $p > 0,05$ ) у показниках систоло-діастолічного співвідношення (СДС) та індексу резистентності (ІР), порівняно із показниками вагітних без ХАГ (контрольна група). Однак, визначалось достовірне ( $p < 0,05$ ) підвищення значення пульсаційного індексу як правої маткової артерії (Пп) 1,73 (1,65;1,8) од., так і лівої маткової артерії (Пл) 1,7 (1,66;1,79) од. порівняно із показниками вагітних контрольної групи.

Показники СДС та ІР не мають кореляції із маркерами ангиогенезу та гормонального профілю у всіх групах дослідження. Показники Пп та Пл мають кореляцію із ПФР (зворотній зв'язок середньої сили  $R = - 0,34$  для Пп, та  $R = - 0,41$  для Пл) та коефіцієнту К (прямий зв'язок середньої сили  $R = + 0,37$  для Пп, та  $R = + 0,43$  для Пл) лише у вагітних із ХАГ.

Результати дослідження свідчили про наявність дисбалансу маркерів ангиогенезу, які мали місце у вагітних з ХАГ 1 ступеня та суттєво не змінювалися у жінок із ХАГ 2 ступеня. Таким чином, при оцінці показників ангиогенезу (ПФР, s-Flt-1, коефіцієнту К), гормонального профілю (Е, ПГ, ХГЛ), а також показників доплерометрії (СДС, РІ, ПІ) не було встановлено достовірної ( $p > 0,05$ ) різниці між вагітними із ХАГ 1 та 2 ступенів.

З метою застосування та впровадження запропонованої комплексної профілактики виникнення ЗРП, всіх вагітних з ХАГ розподілили на дві групи: А - основна група (30 вагітних із діагностованою ХАГ 1-2 ступенів), пацієнтки отримували комплексну медикаментозну профілактику по

розвитку ЗРП (12-14,18-20 та 26-28 тижнів), а також терапію згідно клінічного протоколу МОЗ України; Б - група порівняння (31 вагітна із діагностованою ХАГ 1-2 ступенів), пацієнтки отримували терапію згідно клінічного протоколу МОЗ України та не отримували запропоновану комплексну медикаментозну профілактику.

В результаті дослідження встановлено, що призначення комплексної медикаментозної профілактики у вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією сприяє зниженню частоти акушерських та перинатальних ускладнень, а саме прееклампсії на 12 % ( $p < 0,05$ ), порушень матково-плацентарно-плодового кровообігу на 21,8 % ( $0,1 > p > 0,05$ ) та, відповідно, зменшенню частоти виникнення затримки росту плода у вагітних на 19,2 % ( $p < 0,05$ ).

З метою визначення рівня факторів ризику розвитку ЗРП, вагітні з ХАГ були розподілені на групи з урахуванням наявності ЗРП ( $n=10$ ) та без неї ( $n=51$ ). В якості предикторів ризику розвитку ЗРП у вагітних з ХАГ розглядали рівні ПФР, sFlt-1, співвідношення sFlt-1 / ПФР (коефіцієнту К), а також показників доплерометрії (Пп та Пл).

Встановлено, що у вагітних жінок із ХАГ 1 та 2 ступенів, у яких в подальшому розвивається ЗРП, у першому триместрі вагітності (11-12 тижнів гестації) визначається зменшення рівнів ПФР, а також підвищення – sFlt-1 та коефіцієнту К.

Прогностичними маркерами формування затримки росту плода у вагітних із хронічною артеріальною гіпертензією в термінах вагітності 11-12 тижнів, є рівень ПФР  $\leq 8,2$  пг/мл, sFlt-1  $> 1802,59$  нг/мл, значення коефіцієнту К  $\geq 95,36$  од., а також співвідношення ПГ/ПФР  $> 7,21$  од., Е/ПФР  $> 138,53$  од., ХГЛ/ПФР  $\geq 30,14$  од.

При проведенні доплерометричного дослідження маткових артерій в термінах вагітності 11-12 тижнів, у вагітних із хронічною артеріальною гіпертензією, достовірних змін в показниках СДС та ІР не виявлено. Визначено, що у вагітних із хронічною артеріальною гіпертензією при

перевищені показника Пп понад 1,84 од. ( $\geq 1,84$  од.) та Пл понад 1,82 од. ( $\geq 1,82$  од.) розвивається ЗРП.

Запропонована методика використання шкали комплексних прогностичних маркерів та застосування алгоритму тактики ведення вагітних з ХАГ, забезпечує ефективне прогнозування та попередження виникнення затримки росту плода у вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією.

Наукова новизна отриманих результатів. Розширені наукові дані щодо особливостей клінічного перебігу вагітності у жінок з хронічною артеріальною гіпертензією, уточнені наукові дані про основні чинники ризику затримки росту плода у даної категорії вагітних.

Поглиблено уявлення про зрушення балансу між про- та антиангіогенними факторами, за допомогою порівнювального аналізу маркерів ангіогенезу (плацентарного фактора росту та розчинної fms-подібної тирозинкінази-1) у вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією відносно здорових вагітних.

Дістало подальшого розвитку вивчення зв'язку між рівнем ангіогенних факторів та гормонального профілю у вагітних високої групи ризику з виникнення ЗРП.

Вперше було розроблено та запропоновано методику використання шкали комплексних прогностичних маркерів, яка забезпечує ефективне прогнозування та попередження виникнення затримки росту плода у вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією.

Поглиблено наукові дані та вдосконалено прогностичну значимість у прогнозуванні затримки росту плода маркерів доплерометричного дослідження маткових артерій у вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією.

Вперше була розроблена модель медикаментозної профілактики розвитку ЗРП у вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією, починаючи з першого триместру вагітності.

Практичне значення отриманих результатів. Запропоновано комплексний підхід щодо прогнозування, профілактики й раннього виявлення ЗРП у вагітних із ХАГ за допомогою сучасних технологій обстеження та ведення вагітних із різним ступенем тяжкості ХАГ. Розроблена схема обстеження вагітних із ХАГ, визначені показання та методи комплексної профілактики ЗРП. Визначені діагностичні прогностичні критерії розвитку ЗРП у вагітних із ХАГ та розроблена ефективна комплексна профілактика розвитку ЗРП, яка застосовується протягом вагітності, починаючи з ранніх термінів. Розроблено алгоритм тактики ведення в цій групі вагітних.

Результати наукових досліджень, викладених у дисертації, впроваджені в медичну практику КНП Нікопольської ЦРЛ Дніпропетровської області, КНП Перегінської ЦРЛ Івано-Франківської області, КНП Знаменської ЦРЛ Кіровоградської області, КНП «Пологовий будинок №2» ХМР м. Харків, КНП Якимівської ЦРЛ Запорізької області, КНП «Обласний перинатальний центр» ЗОР, КНП «Пологовий будинок №3» ЗМР м. Запоріжжя, КНП «Пологовий будинок №4» ЗМР м. Запоріжжя, КНП «Пологовий будинок №9» ЗМР м. Запоріжжя. Теоретичні положення і практичні рекомендації дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес кафедри акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету та кафедри акушерства і гінекології Запорізької державної медичної академії післядипломної освіти.

**Ключові слова:** вагітність, хронічна артеріальна гіпертензія, затримка росту плода, система мати-плацента-плід, доплерометричне обстеження, прогнозування затримки росту плода, профілактика затримки росту плода.

## ANNOTATION

*Deinichenko O.V.* Prediction and prevention of fetal growth retardation in pregnant women with hypertension. - Qualified scientific work on manuscript rights.

The dissertation on competition of a scientific degree of the doctor of philosophy in a specialty 222 "Medicine" (22 public health services). - Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2020.

Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2020.

The dissertation is devoted to the improvement of the diagnostic protocol, the development of the method of forecasting and the choice of methods for the prevention of fetal growth retardation (FGR) in pregnant women with chronic arterial hypertension (CAH).

The study consisted of four stages. At the first stage, the peculiarities of pregnancy, childbirth and the early neonatal period were studied by conducting a retrospective analysis of 117 histories of women with CAH. The anamnestic and standard clinical and instrumental indicators were analyzed, the following risk factors for FGR in pregnant women with CAH were established: excess of systolic blood pressure over  $> 150$  mm Hg. and diastolic over  $> 90$  mm Hg., the presence of disorders of uteroplacental circulation 2 and 3 degrees. It was found that the appointment of standard treatment regimens did not affect the occurrence of FGR. The presence of FGR in women with CAH contributes to an increase in the frequency of childbirth by cesarean section to 42.9 %. After analyzing the results of the clinical course of pregnancy, childbirth and treatment of pregnant women with CAH 1 and 2 degrees, it was determined that in the presence of two risk factors (exceeding systolic blood pressure over  $> 150$  mm Hg and diastolic over  $> 90$  mm Hg, the presence disorders of uteroplacental circulation 2 and 3 degrees) are most likely to develop FGR (OR 29.69). In the absence or presence of one risk



factor, it is impossible to predict the development of FGR in pregnant women (OR 0.56).

During the second phase of the study, prospective, 88 pregnant women with chronic hypertension and somatically healthy pregnant women were observed, which included: examination, analysis of clinical and anamnestic characteristics and study of pregnancy in women with chronic hypertension in the first trimester of pregnancy (11-12 weeks)).

The open prospective controlled study involved 61 pregnant women with CAH 1-2 degrees, who were included in the first - the main group (mean age was  $27.7 \pm 1.7$  years). The second control group included 27 somatically healthy pregnant women (mean age -  $27.9 \pm 1.4$ ,  $p < 0.05$ ). All patients of the main group, as well as women of the control group at 11-12 weeks of pregnancy were: surveys to clarify complaints, collection of medical history and life, analysis of previous medical records; physical examination with anthropometric measurements; laboratory researches with definition of indicators of the general analysis of blood, the basic biochemical indicators. Additionally, enzyme-linked immunosorbent assays were used to evaluate markers of angiogenesis (placental growth factor (PIGF), soluble fms-1 tyrosine kinase (sFlt-1)), hormonal profile (estradiol (E), progesterone (PG), human chorionic gonadotropin (HCG)). Instrumental study included dopplerometry of the uterine arteries and blood pressure monitoring.

The results of the study show that in the first trimester of pregnancy (11-12 weeks of gestation) in women with chronic arterial hypertension is determined by a shift in the balance between pro- and antiangiogenic factors, which is manifested by a statistically significant ( $p < 0.05$ ) decrease in PIGF 3.7 times (9.1 pg / ml) and an increase in the level of sFlt-1 (1700.9 pg / ml) and, accordingly, an increase in the level of the coefficient K by 5.3 times (184.5 units). The mean values of estradiol, progesterone and chorionic gonadotropin levels in pregnant women with CAH are not statistically significantly different from those of the control group ( $p > 0.05$ ). According to the results of correlation analysis, the feedback between PIGF and PG ( $r = -0.29$ ,  $p < 0.05$ ) was established.

In pregnant women with CAH (group I) no significant changes ( $p > 0.05$ ) in Doppler parameters, namely in the assessment of systolic-diastolic ratio (S/D) and resistance index (IR) compared with pregnant women without CAH (control group). However, there is a significant increase in the value of the pulsation index as the right uterine artery (PIr) 1.73 (1.65; 1.8) units. and the left uterine artery (PII) 1.7 (1.66; 1.79) units. compared with pregnant women in the control group.

S/D and IR are not correlated with markers of angiogenesis and hormonal profile in all study groups. The indicators PIr and PII have a correlation with PlGF (feedback of the average force  $R = - 0.34$  for PIr, and  $R = - 0.41$  for PII) and K (direct relationship of the average force  $R = + 0.37$  for PIr, and  $R = + 0.43$  for PII) only in pregnant women with CAH.

The results of the study indicate an imbalance of markers of angiogenesis, no changes in the hormonal profile, which occur in pregnant women with CAH1 degree and do not change significantly in women with CAH 2 degree. Thus, when assessing the indicators of angiogenesis (PlGF, sFlt-1, K), hormonal profile (E, PG, HCG), as well as Doppler indicators (S/D, RI, PI) no significant ( $p > 0.05$ ) difference was found between pregnant women with CAH1 and CAH2.

In order to apply and implement the proposed comprehensive prevention of FGR, all pregnant women with chronic arterial hypertension were divided into two groups: A - the main group (30 pregnant women diagnosed with CAH 1-2 degrees), patients received comprehensive drug prevention for FGR (12-14, 18-20 and 26-28 weeks), as well as therapy according to the clinical protocol of the Ministry of Health of Ukraine; B - comparison group (31 pregnant women diagnosed with CAH 1-2 degrees), patients received therapy according to the clinical protocol of the Ministry of Health of Ukraine and did not receive the proposed comprehensive drug prophylaxis.

As a result of the study it was found that the appointment of complex drug prophylaxis in pregnant women with chronic hypertension helps to reduce the incidence of obstetric and perinatal complications, namely preeclampsia by 12 % ( $p < 0.05$ ), disorders of uterine-placental circulation by 21.8 % ( $0.1 > p > 0.05$ ) and,

accordingly, reducing the incidence of fetal growth retardation in pregnant women by 19.2 % ( $p < 0.05$ ).

In order to determine the level of risk factors for FGR, pregnant women with CAH were divided into groups taking into account the presence of FGR ( $n = 10$ ) and without it ( $n = 51$ ). Levels of PIGF, sFlt-1, ratio of sFlt-1 / PIGF (K), PIr and PII, were considered as risk factors of development of FGR at pregnant women with chronic arterial hypertension. It was found that in pregnant women with CAH 1 and 2 degrees, who subsequently develop FGR in the first trimester of pregnancy (11-12 weeks of gestation) is determined by a decrease in PIGF levels, as well as an increase - sFlt-1 and K.

Prognostic markers of fetal growth retardation in pregnant women with chronic hypertension at 11-12 weeks of pregnancy are the level of PIGF  $\leq 8.2$  pg / ml, sFlt-1  $> 1802.59$  ng / ml, the value of the coefficient K  $\geq 95.36$  units, as well as the ratio of PG / PIGF  $> 7.21$  units, E / PIGF  $> 138.53$  units, HCG / PIGF  $\geq 30.14$  units.

When conducting a Doppler study of the uterine arteries at 11-12 weeks of gestation, in pregnant women with chronic hypertension, no significant changes in S/D and IR. In pregnant women with chronic arterial hypertension of PIr more than 1.84 units. ( $\geq 1.84$  units) and PII over 1.82 units. ( $\geq 1.82$  units) develops FGR.

The proposed method using a scale of complex prognostic markers and the application of the algorithm of tactics of management of pregnant women with CAH, provides effective prediction and prevention of fetal growth retardation in pregnant women with chronic hypertension.

Scientific novelty of the obtained results. Extended scientific data on the features of the clinical course of pregnancy and childbirth in women with chronic hypertension, updated scientific data on the main risk factors for fetal growth retardation in this category of pregnant women.

Scientific data have been deepened, using a comparative analysis of markers of angiogenesis (placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1) in pregnant women with chronic hypertension relative to healthy pregnant women.

The study of the relationship between the level of angiogenic factors and the hormonal profile in pregnant women at high risk of FGR was further developed.

For the first time, a method of using a scale of complex prognostic markers was developed and proposed, which provides effective prediction and prevention of fetal growth retardation in pregnant women with chronic hypertension.

Scientific data have been deepened and prognostic significance has been improved in predicting fetal growth retardation by markers of Doppler examination of uterine arteries in pregnant women with chronic arterial hypertension.

For the first time, a model of drug prevention of FGR in pregnant women with chronic hypertension was developed from the first trimester of pregnancy.

The practical significance of the results. A comprehensive approach to the prediction, prevention and early detection of FGR in pregnant women with CAH is proposed using modern technologies of examination and management of pregnant women with varying severity of chronic arterial hypertension. The scheme of examination of pregnant women with CAH is developed, indications and methods of complex prevention of FGR are defined. Diagnostic prognostic criteria for the development of FGR in pregnant women with chronic arterial hypertension have been determined and effective comprehensive prevention of FGR development has been developed, which is used during pregnancy, starting from the early stages. An algorithm of management tactics in this group of pregnant women has been developed.

The dissertation materials were included in the practical work of the Nikopol CRH of the Dnipropetrovsk region, the Perehinsk CRH of the Ivano-Frankivsk region, the Znamenska CRH of the Kirovohrad region, «Maternity hospital №3» Zaporizhzhia, «Maternity hospital №4» Zaporizhzhia, «Maternity hospital №9» Zaporizhzhia. Theoretical provisions and practical recommendations of the dissertation are introduced into the educational process of the Department of Obstetrics and Gynecology of Zaporizhzhia State Medical University and the Department of Obstetrics and Gynecology of Zaporizhzhia State Medical Academy of Postgraduate Education.

**Key words:** *pregnancy, chronic arterial hypertension, fetal growth retardation, mother-placenta-fetus system, Doppler examination, prediction of fetal growth retardation, prevention of fetal growth retardation.*

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Дейніченко О.В., Ю.Я. Круть. Фактори ризику затримки росту плода у вагітних із артеріальною гіпертензією. *Здоров'я жінки*. 2019. №1 (137). С. 88 – 91 DOI: 10.15574/HW.2019.137.88. (Здобувач проводила відбір пацієнтів, здійснювала статистичний аналіз отриманих результатів, підготовка до друку).

2. Deinichenko O.V., Krut Yu.Ya. Factors of angiogenesis and placental hormones in pregnant women with arterial hypertension. *Патологія*. 2019. Т.17, №3 (47). Р. 368 – 372. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2019.3.188891> (Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення результатів дослідження, їх статистична обробка, підготовка до друку).

3. Deinichenko O.V., Krut Yu.Ya. 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. Vol.9, №9. Р. 1037 – 1048. DOI: <http://www.ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/7505> (Здобувачем проведені клінічні спостереження, участь у інструментальному обстеженні та лікуванні пацієнтів, аналіз і узагальнення результатів дослідження, їх статистична обробка, підготовка до друку).

4. Deinichenko O.V., Krut Yu.Ya. Prognostic significance of risk factors for fetal growth retardation in pregnant women with chronic hypertension. *European Science Review*. 2020. №1-2. Р. 26 – 29. DOI: <https://doi.org/10.29013/ESR-20-1.2-26-29> (Здобувачем проведені клінічні спостереження, участь у інструментальному обстеженні та лікуванні пацієнтів, аналіз і узагальнення результатів дослідження, їх статистична обробка, підготовка до друку).

5. Дейніченко О. В., Круть Ю. Я. Ретроспективний аналіз фармакотерапії вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією. *Актуальні питання акушерства, гінекології і репродуктивної медицини*: зб. тез доп. всеукр. наук. -практ. конф. (м. Запоріжжя, 29 листоп. 2017 р.). Запоріжжя, 2017. С. 64–66. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).

6. Дейніченко О. В., Круть Ю. Я. Морфофункціональні особливості плаценти у жінок з гіпертензивними розладами під час вагітності. *Актуальні питання сучасної медицини та фармації (до 50-річчя заснування ЗДМУ)*: зб. тез доп. всеукр. наук. -практ. конф. (м. Запоріжжя, 18-25,30 травн. 2018 р.). Запоріжжя, 2018. С.74. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).

7. Дейніченко О. В., Круть Ю. Я. Ведення вагітності та пологів у жінок з артеріальною гіпертензією. *Актуальні питання сучасної медицини та фармації -2017*: зб. тез доп. міжнар. наук. -практ. конф. (м. Запоріжжя, 11-12 травн. 2017 р.). Запоріжжя, 2017. С. 48-49. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).

8. Дейніченко О. В., Круть Ю. Я. Фактори ризику затримки росту плода у вагітних із преєклампсією. *Актуальні питання клінічної медицини*: зб. тез доп. міжнар. наук. -практ. конф. (м. Запоріжжя, 15 листоп. 2019 р.). Запоріжжя, 2019. С. 57-58. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).

9. Deinichenko O. V., Krut Yu. Ya. Major adaptation disorders and pathological conditions of children with fetal growth restriction. *Science and Practice: Implementation to Modern Society*: pr. of the internation. scientif.-

practic. conf. (Manchester, 6-8 decemb. 2019). Manchester, 2019. P. 85-88. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).

10. Deinichenko O. V., Krut Yu. Ya. Complications of pregnancy and labor of women with hypertension. *Problems and prospects of implementation of innovative research results: pr. of the internation. scientif.-practic. conf. (Valletta, 13 decemb. 2019 Valletta)*. 2019. P. 112-114. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).

11. Deinichenko O. V., Krut Yu. Ya. Modern attempts at drug treatment of fetal growth retardation in different terms of pregnancy. *Scientific Research in XXI Century: pr. of the internation. scientif.-practic. conf. (Ottawa, 16-18 decemb. 2019)*. Ottawa, 2019. P. 100-103. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).

12. Deinichenko O. V. The use of L-arginine as a NO donor in obstetric practice. *The results of scientific mind's development: 2019: pr. of the internation. scientif. – practic. conf. (Seoul, 22 decemb. 2019)*. Seoul, 2019. P. 120-123.

13. Deinichenko O.V., Krut Yu.Ya. Features of uterine arteries Doppler ultrasound in pregnant women with chronic arterial hypertension. *Концептуальні шляхи розвитку науки та освіти: зб. тез доп. міжнар. наук. -практ. конф. (м. Львів, 12-13 лют. 2020 р.)*. Львів, 2020. С. 39-40. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).

14. Дейніченко О. В. Неонатальні наслідки у вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією. *V науково-практична конференція присвяченої 215-річчю Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна: зб.*



тез доп. міжнар. наук. -практ. конф. (м. Харків, 27 лют. 2020 р.). Харків, 2020. С. 14-15.

15. Дейніченко О. В., Круть Ю. Я. Сучасні проблеми фармакоterapiї плацентарної недостатності та затримки росту плода. *Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакоterapiї та призначення лікарських засобів*: зб. тез доп. міжнар. наук. -практ. конф. (м. Харків, 12-13 березн. 2020 р.). Харків, 2020. С. 220-222. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).

## ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів, скорочень та термінів	21
Вступ	23
Розділ 1 Аспекти діагностики та лікування затримки росту плода на сучасному етапі (огляд літератури)	30
1.1 Причини виникнення затримки росту плода	30
1.2 ЗРП у вагітних із артеріальною гіпертензією	32
1.3 Гормональний профіль та фактори ангиогенезу у вагітних з затримкою росту плода	34
1.4 Прогностичні критерії виникнення затримки росту плода	38
1.5 Підходи до лікування затримки росту плода	41
Розділ 2 Матеріали та методи дослідження	44
2.1 Методологічний підхід, дизайн та об'єм дослідження	44
2.2 Методи обстеження пацієнток	49
2.3 Методи лікування пацієнток	51
2.4 Методи статистичної обробки результатів дослідження	52
Розділ 3 Клініко-статистичний аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок з хронічною артеріальною гіпертензією (ретроспективний аналіз)	55
3.1 Клінічна характеристика перебігу вагітності у жінок з хронічною артеріальною гіпертензією	55
3.2 Лікування пацієнток, акушерські та перинатальні наслідки розродження	60
3.3 Прогностична значимість чинників ризику розвитку затримки росту плода у вагітних із хронічною артеріальною гіпертензією	61

Розділ 4 Функціональний стан системи мати-плацента-плід у вагітних за результатами досліджень показників маркерів ангиогенезу, гормонів вагітності та даних доплерометрії	64
4.1 Показники маркерів ангиогенезу та гормонів вагітності у жінок із хронічною артеріальною гіпертензією	64
4.2 Показники доплерометрії у вагітних груп дослідження	70
4.3 Показники маркерів ангиогенезу та гормонів вагітності у жінок із хронічною артеріальною гіпертензією 1 та 2 ступенів	77
4.4 Показники доплерометрії у вагітних із хронічною артеріальною гіпертензією 1 та 2 ступенів	81
Розділ 5 Медикаментозна профілактика затримки росту плода у вагітних із хронічною артеріальною гіпертензією. Оцінка ефективності медикаментозної профілактики	86
5.1 Обґрунтування обраного режиму комплексної медикаментозної профілактики вагітних із хронічною артеріальною гіпертензією з метою профілактики виникнення затримки росту плода	86
5.2 Клініко-анамнестична характеристика та перебіг вагітності жінок груп дослідження в залежності від запропонованої медикаментозної профілактики	89
5.3 Порівняльна характеристика жінок груп дослідження в залежності від запропонованої комплексної медикаментозної профілактики за даними показників ангиогенезу, гормонального профілю та показників доплерометрії	92
5.4 Особливості перебігу пологів та стану новонароджених в групах дослідження з метою оцінки ефективності проведеної комплексної медикаментозної профілактики	98

5.5 Аналіз ефективності проведеної комплексної медикаментозної профілактики ЗРП за показниками доплерометрії	102
Розділ 6 Прогнозування розвитку затримки росту плода у вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією	111
6.1 Оцінка прогностичного значення рівня маркерів ангіогенезу та гормонального профілю у вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією щодо розвитку затримки росту плода	111
6.2 Оцінка прогностичного значення показників доплерометрії у вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією щодо розвитку затримки росту плода	117
6.3 Оцінка діагностичної цінності сукупності факторів ангіогенезу, гормонального профілю, даних доплерометрії та розробка критеріїв прогнозування затримки росту плода	119
6.4 Алгоритм прогнозування розвитку затримки росту плода у вагітних із хронічною артеріальною гіпертензією	124
Розділ 7 Аналіз та узагальнення результатів дослідження	132
Висновки	148
Практичні рекомендації	150
Список використаних джерел	151
Додаток А Акти впровадження	170
Додаток Б Список опублікованих автором праць на тему дисертації	179
Додаток В Відомості про апробацію результатів дисертації	183

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ**

АГ	- артеріальна гіпертензія
АТ	- артеріальний тиск
АТ <sub>ср</sub>	- середній артеріальний тиск
АФА	- антифосфоліпідні антитіла
БПП	- біофізичний профіль плода
ВШ	- відношення шансів
ГАГ	- гестаційна артеріальна гіпертензія
ДАТ	- діастолічний артеріальний тиск
ДК	- діагностичний коефіцієнт
ЗРП	- затримка росту плода
Е	- естрадіол
К	- коефіцієнт співвідношення sFlt-1/ПФР
КТГ	- кардіотокографія
МІ	- міра інформативності
МПК	- матково-плацентарний комплекс
ПГ	- прогестерон
ПІ	- пульсаційний індекс
ПІп	- пульсаційний індекс правої маткової артерії
ПІл	- пульсаційний індекс лівої маткової артерії
ПМПК	- порушення матково-плацентарного кровообігу
ПФР	- плацентарний фактор росту
ПН	- плацентарна недостатність

РДС	- респіраторний дистрес-синдром
ІР	- індекс резистентності
СДС	- систоло-діастолічне співвідношення
САТ	- систолічний артеріальний тиск
УЗД	- ультразвукове дослідження
ФПК	- фетоплацентарний комплекс
ФРЕС	- фактор росту ендотелію судин
ХГЛ	- хоріонічний гонадотропін людини
ХАГ	- хронічна артеріальна гіпертензія
ЦНС	- центральна нервова система
ЧСС	- частота скорочення серця
PP13	- плацентарний білок 13
sFlt-1	- розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1
NO	- оксид азоту
US	- ultrasound
sCD40L	- розчинний ліганд CD40
sEng	- розчинний ендоглін
sVEGFR-1	- розчинний рецептор фактора росту ендотеліального судинного ендотелію

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Останнім часом затримка росту плода (ЗРП) посідає вагоме місце серед причин дитячої захворюваності та смертності. ЗРП також є важливою медико-соціальною проблемою через широкий спектр ускладнень вагітності та негативні наслідки у постнатальному періоді [2-4, 8]. У наш час етіологія, патогенез та підходи до лікування ЗРП продовжують активно вивчатися. Згідно протоколу МОЗ України №782 від 29.12.2005 р. та літературних джерел ЗРП встановлюють у разі зниження масо-ростового показника нижче 10-перцентилю відповідно гестаційного віку при наявності плацентарної недостатності [9]. З розширенням знань про патогенез плацентарної недостатності та ЗРП встановили, що їхнє формування передовсім зумовлено зміною матково-плацентарного кровообігу, хронічною гіпоксією плода і метаболічними порушеннями [5]. В останні роки серед різних патогенетичних механізмів ЗРП основне значення надають хронічній гіпоксії організму матері і гіпофункції плаценти, внаслідок чого порушується транспорт кисню і необхідних поживних речовин до плода [1, 3, 8]. До факторів виникнення ЗРП належать: порушення розвитку плаценти, первинна ферментативна або судинна недостатність у матері, порушення матково-плацентарного кровотоку, погіршення реологічних властивостей крові, гіперагрегація еритроцитів і тромбоцитів, розлади мікроциркуляції, порушення судинного тонуусу внаслідок несприятливих факторів і різних ускладнень вагітності [1, 3, 5, 7, 9].

Артеріальна гіпертензія (АГ) зумовлює цілий ряд патологічних змін у організмі вагітної жінки, зокрема, підвищує ризик розвитку ЗРП [21-28, 44-51]. Материнський прогноз у вагітних з АГ при відсутності акушерських ускладнень у більшості випадків досить сприятливий [20, 23, 64]. Однак вкрай велике число ускладнень перебігу вагітності та пологів на фоні захворювання, наявність яких відзначають практично всі дослідники,

визначають значний ризик виношування вагітності та пологів як для матері, так і для плода.

В наш час існуючі різні критерії оцінки розвитку плода не дозволяють діагностувати ЗРП на ранніх термінах вагітності. Це призводить до запізнення лікувальних та превентивних заходів. Необхідність вирішення цієї проблеми відображена в Наказах МЗ України № 417 (від 15.07.2011) «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» й № 782 (від 29.12.2005) «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги».

На даний час запропоновано велику кількість медикаментозних і немедикаментозних засобів, що застосовуються для лікування даної патології. Однак проблема вибору лікувального впливу при ЗРП не втрачає своєї актуальності, оскільки існуючі на сьогоднішній день схеми ведення і лікування не є достатньо ефективними [85-88].

Ці обставини роблять актуальним пошук і розробку нових методів профілактики ЗРП. На наш погляд видається перспективним застосування медикаментозної профілактики з використанням препаратів, які будуть впливати на основні ланки патогенезу ЗРП у вагітних з ХАГ на ранніх термінах вагітності (12-14 тижні та 18-20 тижні) та в третьому триместрі вагітності (26-28 тижні).

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Запорізького державного медичного університету та є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології за темою: «Акушерські та перинатальні аспекти перебігу вагітності і пологів у жінок з супутньою патологією: прогнозування, лікування та профілактика ускладнень» (№ державної реєстрації 0116U005347). Автор є співвиконавцем роботи. Дисертантом самостійно виконано набір пацієнтів, клініко-інструментальне обстеження, забір крові для імуноферментних досліджень, проведено комплексну медикаментозну профілактику, статистичну обробку даних,



аналіз отриманих результатів, написані та підготовлені до друку статті та тези в матеріалах конференцій, забезпечене впровадження наукових розробок у практичну діяльність закладів охорони здоров'я.

**Мета дослідження.** Вдосконалення діагностики та прогнозування розвитку затримки росту плода і розробка комплексної патогенетично обґрунтованої медикаментозної профілактики у вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією.

**Відповідно до мети дослідження були поставлені такі задачі:**

1. Провести клініко-статистичний аналіз перебігу вагітностей та пологів у вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією, виявити основні чинники ризику розвитку затримки росту плода у даної категорії вагітних.

2. Дослідити функціональний стан системи мати-плацента-плід за допомогою порівнювального аналізу рівня маркерів ангиогенезу (плацентарного фактора росту та розчинної fms-подібної тирозинкінази-1) у вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією відносно здорових вагітних.

3. Провести порівняльний аналіз рівня маркерів гормонального профілю (прогестерону, естрадіолу, хоріонічного гонадотропіну людини) у вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією та у здорових вагітних.

4. Вдосконалити діагностику та прогнозування розвитку затримки росту плода у вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією.

5. Провести порівняльний аналіз та виявити прогностичну значимість прогнозування затримки росту плода маркерів доплерометричного дослідження маткових артерій (систоло-діастолічного співвідношення, індексу резистентності та пульсаційного індексу) у вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією.

6. Розробити комплексну медикаментозну профілактику розвитку затримки росту плода у вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією та оцінити її ефективність.

*Об'єкт дослідження:* затримка росту плода.

*Предмет дослідження:* клінічний стан вагітної, імуноферментне дослідження крові вагітної, оцінка внутрішньоутробного стану плода у вагітних з артеріальною гіпертензією, функціональний стан фетоплацентарного комплексу.

*Методи дослідження:* загально-клінічне та спеціальне акушерське обстеження (з'ясування скарг, збір анамнезу, загально соматичний лікарський огляд, акушерське обстеження), імуноферментні дослідження (визначення репродуктивних гормонів у сироватці крові вагітних, маркерів ангиогенезу), ультразвукові дослідження, доплерометричні дослідження, методи прикладної статистики.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Розширені наукові дані щодо особливостей клінічного перебігу вагітності та пологів у жінок з хронічною артеріальною гіпертензією, уточнені наукові дані про основні чинники ризику затримки росту плода у даної категорії вагітних.

Поглиблено уявлення про зрушення балансу між про- та антиангіогенними факторами, за допомогою порівнювального аналізу маркерів ангиогенезу (плацентарного фактора росту та розчинної fms-подібної тирозинкінази-1) у вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією відносно здорових вагітних.

Дістало подальшого розвитку вивчення зв'язку між рівнем ангиогенних факторів та гормонального профілю у вагітних високої групи ризику по виникненню ЗРП.

Вперше була розроблена та запропонована методика використання алгоритму комплексних прогностичних маркерів, який забезпечує ефективне прогнозування та попередження виникнення затримки росту плода у вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією.

Поглиблено наукові дані та вдосконалено прогностичну значимість в прогнозуванні затримки росту плода маркерів доплерометричного дослідження маткових артерій у вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією.

Вперше була розроблена модель медикаментозної профілактики розвитку ЗРП у вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією, починаючи з першого триместру вагітності.

**Практичне значення отриманих результатів.** Запропоновано комплексний підхід щодо прогнозування, профілактики й раннього виявлення ЗРП у вагітних з ХАГ за допомогою сучасних технологій обстеження та ведення вагітних з різним ступенем тяжкості ХАГ. Розроблена схема обстеження вагітних із ХАГ, визначені показання, методи терапії ХАГ та профілактики ЗРП. Визначені діагностичні прогностичні критерії розвитку ЗРП у вагітних з ХАГ та розроблена ефективна комплексна профілактика ЗРП, що використовується на ранніх термінах вагітності та розроблено алгоритм тактики ведення в цій групі вагітних.

Результати наукових досліджень, викладених у дисертації, впроваджені в медичну практику КНП Нікопольської ЦРЛ Дніпропетровської області, КНП Перегінської ЦРЛ Івано-Франківської області, КНП Знаменської ЦРЛ Кіровоградської області, КНП Якимівської ЦРЛ Запорізької області, КНП «Обласний перинатальний центр» ЗОР, КНП «Пологовий будинок №3» ЗМР м. Запоріжжя, КНП «Пологовий будинок №4» ЗМР м. Запоріжжя, КНП «Пологовий будинок №9» ЗМР м. Запоріжжя. Теоретичні положення і практичні рекомендації дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес кафедри акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету та кафедри акушерства і гінекології Запорізької державної медичної академії післядипломної освіти.

Впровадження підтверджуються відповідними актами.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертація є самостійною науковою роботою здобувача та представляє власне спостереження. Автором особисто проведені інформативно-патентний пошук, аналіз наукової літератури за темою дисертаційної роботи, самостійно визначено науковий напрямок і методологія проведення досліджень, розроблено дизайн дослідження, спільно з науковим керівником розроблені мета та завдання дослідження.

Самостійно проведено детальне клініко-лабораторне обстеження 88 вагітних, з яких 27 пацієнток – з нормальним перебігом вагітності й розвитком плода та 61 вагітна із ХАГ з різним ступенем тяжкості. За безпосередньої участі автора проведені ультразвукова доплерометрія швидкості кровотоку маткових судин, лабораторні аналізи та їх інтерпретація. Розроблені диференційно-діагностичні критерії та комплекс профілактичних лікувальних заходів при різних формах і ступенях тяжкості ХАГ. Дисертантом самостійно створено базу даних, проведені математична обробка та статистичний аналіз результатів дослідження, сформульовані висновки та практичні рекомендації, підготовлені до друку наукові праці, написані всі розділи дисертації, анотація, висновки та практичні рекомендації, забезпечено впровадження наукових розробок у практичну діяльність лікувальних закладів. Матеріали та ідеї співавторів не використовувалися.

**Апробація результатів дослідження.** Основні положення роботи доповідалися та обговорювалися на: Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання акушерства, гінекології і репродуктивної медицини» (м.Запоріжжя, 2017), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвяченій дню науки «Актуальні питання сучасної медицини та фармації» (м. Запоріжжя, 2017), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної медицини та фармації» (до 50-річчя заснування ЗДМУ) ( м. Запоріжжя, 2018), XIII Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (м. Запоріжжя, 2019), Міжнародній науково-практичній конференції «Концептуальні шляхи розвитку науки та освіти» (м. Львів, 2020), V науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю присвячена 215-річчю Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна (м.Харків, 2020), IV Міжнародній науково-практичній

конференції «Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів» (м.Харків, 2020).

**Публікації.** За темою дисертаційної роботи опубліковано 15 наукових робіт, з них 4 статті, серед яких 2 статті – у фахових наукових виданнях України (1 - в журналі, що індексується у Web of Science Core Collection), 2 статті – у міжнародних періодичних виданнях держав, які входять до Європейського Союзу (Чехія, Польща), 11 тез в матеріалах міжнародних і Всеукраїнських науково-практичних конференцій та конгресів, 2 роботи без співавторів.

**Структура та обсяг дисертації:** Дисертаційна робота викладена на 183 сторінках комп'ютерного тексту і складається з вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Текст ілюстровано 51 рисунком й 42 таблицями. Список використаної літератури містить 161 джерело (96 кирилицею та 65 латиницею).

# РОЗДІЛ 1

## АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАТРИМКИ РОСТУ ПЛОДА НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

### 1.1 Причини виникнення затримки росту плода

На даний час затримка росту плода є однією з головних причин перинатальної захворюваності та смертності. За даними сучасних досліджень, діти, які народились з ЗРП, страждають на порушення центральної нервової системи, мають дихальні розлади, схильність до гіпоглікемії, порушення функції паренхіматозних органів. Відзначено, що дорослі, які народились з ЗРП, мали підвищений ризик розвитку цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця та ожиріння. Протягом останніх років за допомогою сучасних методів дослідження були встановлені головні причини та механізми розвитку ЗРП, постійно розробляються та вдосконалюються сучасні методи діагностики. Однак, на жаль на даний час не існує достатньо ефективної методики прогнозування, своєчасної діагностики та медикаментозного лікування плодово-плацентарної недостатності та ЗРП [18, 27, 57, 68, 81, 83, 115, 119, 144, 149].

ЗРП займає 2 місце серед причин смерті немовлят після недоношеності [58]. Частота ЗРП складає близько 10 %, при антенатальній загибелі плода вона сягає 20 %, а при недоношеній вагітності – від 15 % до 22 % [55].

Причинами ЗРП, за аналізом літературних джерел, можуть бути:

-патологія матері (гіпертензія, преєклампсія, серцева патологія, надмірна надбавка маси тіла, цукровий діабет, ожиріння, молодий вік матері, захворювання нирок та легень, сполучної тканини, гемоглобінопатії, тривалий період безплідності, викидні в анамнезі, народження дітей із ЗРП при попередніх вагітностях, приймання матір'ю бета-блокаторів, антиметаболітів фолієвої кислоти, протисудомних засобів, антикоагулянтів непрямої дії, тетрациклінів та інших лікарських засобів, недостатне

харчування під час вагітності, куріння та алкоголізм матері, наркоманія, короткий інтервал між вагітностями (менше 2 років), наявність негативних виробничих факторів, таких як перегрівання, переохолодження, психічні стреси, антифосфоліпдний синдром у матері через утворення плацентарних тромбозів та агрегацію тромбоцитів, зокрема у жінок із артеріальною гіпертензією, багатоплідна вагітність, пренатальні інфекції, тощо);

-фактори, пов'язані із самою плацентою (недостатня маса плаценти та її структурні аномалії (інфаркти, фіброз, кальциноз, тромбози судин, запальні зміни), відшарування плаценти, вади розвитку плаценти, певні варіанти локалізації плаценти);

-соціально-біологічні фактори (низький соціально-економічний та освітній рівень матері, підлітковий вік, проживання у високогірній місцевості, позашлюбні вагітності);

-фактори, пов'язані зі спадковістю (трисомії за 13, 18, 21 та іншими парами хромосом, трисомія за 22 парою аутосом, синдром Шерешевського-Тернера, триплоїдія, додаткові X- або Y-хромосоми, тощо).

За результатами досліджень М.О. Коростіль та О.О. Чорної, ЗРП траплялася як при доношеній вагітності, так і при передчасних пологах, при цьому переважала легка ступінь ЗРП. При доношеній вагітності асиметрична форма ЗРП встановлювалася із більшою частотою, при недоношеній – частота асиметричної форми зростала зі зростанням терміну гестації [54, 147]. Найбільш несприятливий прогноз щодо перинатальної смертності був при недоношеній вагітності, при цьому, чим менші строки, тим гірший прогноз. Найчастішими причинами смерті плода є глибока недоношеність, поширені ателектази незрілих легень та внутрішньо-шлуночкові кровотечі [54].

В цілому, можливих біомаркерів існує досить багато на сьогоднішній день, але жоден не продемонстрував високу точність як єдиний і точний предиктор ЗРП [159].

В свою чергу, ЗРП, як і інші патологічні стани в перинатальному періоді, можуть мати вплив на подальший розвиток дитини [130].

Таким чином, спектр причин виникнення ЗРП у вагітних досить широкий. Але особливу увагу серед причин з боку матері заслуговує наявність АГ.

## **1.2 Затримка росту плода у вагітних із артеріальною гіпертензією**

У структурі причин перинатальної захворюваності та смертності серцево-судинна патологія займає перше місце серед екстрагенітальних захворювань [146, 153]. Серед цих серцево-судинних хвороб артеріальна гіпертензія (АГ) займає провідне місце. АГ сприяє розвитку у подальшому тривалих судинних та метаболічних порушень та ускладнень вагітності й пологів у майбутньому [77, 111, 117, 128]. Гіпертензивні розлади вагітності, у свою чергу, пов'язані з прискореним серцево-судинним старінням та більш різноманітними серцево-судинними станами, ніж раніше оцінювали, включаючи клапанну хворобу серця [136].

Варто зазначити, що підвищення АГ при вагітності у більшості випадків супроводжується нормальним перебігом вагітності, а помірне підвищення тиску можна розглядати як фізіологічний механізм підтримки необхідного рівня плодово-плацентарного кровообігу та підготовки до пологів, а також як елемент загального процесу адаптації організму жінки до вагітності [99, 133, 135].

Частота виникнення АГ вагітних коливається у межах 5-30 % [15, 99, 133]. АГ – це стан, при якому підвищується систолічний артеріальний тиск (САТ) понад 140 мм рт ст та діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) понад 90 мм рт ст в результаті повторних вимірювань артеріального тиску. Існує наступна класифікація АГ: АГ, яка існувала до вагітності, або протягом перших 20 тижнів; гестаційна АГ, яка індукована вагітністю та не супроводжується протеїнурією; гестаційна АГ, яка супроводжується значною



протеїнуриєю (понад 300 мг/л), що розглядається як прееклампсія; АГ, діагностована до вагітності в сполученні із гестаційною АГ та протеїнуриєю; неklasифікована АГ, що без, або із системними проявами, яку діагностують після 20 тижня вагітності, якщо попередні значення АТ були невідомі [15].

Результати досліджень встановили, що навіть помірна хронічна АГ, яка розвивається у першому триместрі, представляє підвищений ризик розвитку церебро-васкулярних порушень та ускладнення нормального перебігу вагітності [99, 107].

У літературі запропоновані моделі прогнозування плодово-плацентарної недостатності у вагітних із легким ступенем ХАГ. Так, для прогнозування таких ускладнень у першому триместрі вагітності слід визначити ступінь нічного зниження ДАТ, масу міокарду лівого шлуночка, індекс часу денного ДАТ та рівень малонового діальдегіду. Для прогнозування їх у другому триместрі варто визначити ступінь нічного зниження ДАТ та малонового діальдегіду [47].

У вагітних із ХАГ за рахунок змін функціонування серцево-судинної системи відбувається зниження плацентарного кровообігу. При цьому включається ряд компенсаторних механізмів, спрямованих на відновлення перфузії плаценти. Плацента починає продукувати ряд пресорних факторів, до яких відносять вазоактивні речовини ендотелію: оксид азоту і простацикліни (вазодилататори), та ендотелін, тромбоксан, фібронектин (вазоконстриктори). Порушення нормального співвідношення між цими факторами при ХАГ супроводжується дисрегуляцією тону судин та призводить до плацентарної недостатності [109, 114, 121, 143].

У зв'язку зі змінами функціонування в матково-плацентарних та плодово-плацентарних судинах вникають зрушення адаптивних механізмів на всіх рівнях що призводить до виникнення плацентарної недостатності. Ці зрушення сприяють порушенню транспортної, трофічної, ендокринної, метаболічної та антиоксичної функції плаценти, а в подальшому – до патології плода та новонародженого.

При зрушеннях у системі мати-плацента-плід та виникненні порушень матково-плацентарного кровообігу розвиваються порушення артеріального притоку крові та затрудненням венозного відтоку від міжворсинчастого простору, змінюються реологічні та коагуляційні властивості крові матері та плода (гіперкоагуляція, гіперагрегація та підвищення в'язкості); відбувається зниженням капілярного кровотоку у ворсинах хоріону [131, 143].

Зниження тиску крові у міжворсинчастому просторі у поєднанні із дисбалансом простаноїдів призводить до тромбоутворення, гіперкоагуляції, підвищення в'язкості крові, відкладання фібрину, зниження мікроциркуляції та розвитку ішемії [53, 62, 118, 129].

АГ вагітних також супроводжується виразними змінами імунологічних властивостей крові, що лежать в основі патогенезу розвитку гемолітичної хвороби плода та новонародженого [89].

На сьогодні встановлено кореляцію між показниками АТ та даними доплерометрії. Так, зміни, виявлені при добовому моніторингу АТ супроводжуються відповідними порушеннями швидкості кровотоку у судинах матки та пуповини [24, 118].

На формування ускладнень вагітності має вплив і варіабельність АТ. У вагітних із плодово-плацентарною недостатністю вона була вищою і демонструвала більш високу амплітуду коливань. Довгострокова варіабельність АТ також була вищою у пацієток із ускладненим перебігом вагітності. Автори роблять висновок, що висока довгострокова варіабельність САТ у кінці другого триместру вагітності може бути предиктором розвитку прееклампсії та хронічної недостатності в системі мати-плацента-плід у вагітних із нормальними значеннями АТ [16].

### **1.3 Гормональний профіль та фактори ангіогенезу у вагітних з затримкою росту плода.**

Гормони, які виробляються плацентою відіграють вагому роль у забезпеченні росту плода, змін кровопостачання, часу пологів. До них

належать естрадіол, хор іонічний гонадотропін людини (ХГЛ) та прогестерон [22].

Зміни рівнів цих гормонів відображають функціональні характеристики системи мати-плацента-плід [22, 44].

Так встановлено, що має місце зниження рівнів естрадіолу та зростання ХГЛ у жінок із ЗРП у третьому триместрі вагітності, проте відмінності були статистично не достовірними [22]. Подібні результати і в інших дослідників, які встановили зменшення рівнів естрадіолу у вагітних із ГАГ на 28-34 та особливо 35-40 тижнях вагітності порівняно із показниками вагітних без ГАГ [1].

Таким чином, зрушення гормонального балансу у вагітних із високим ризиком ЗРП відіграє суттєву роль у патогенезі даного патологічного стану та може слугувати прогностичним критерієм на ранніх термінах вагітності.

У більшості випадків плацентарна недостатність призводить до ЗРП, основу чого складають багатокomпонентні реакції плаценти та плода на різні патологічні зміни стану організму матері, що проявляються порушенням трофічної, метаболічної, транспортної та ендокринної функцій плаценти.

Морфо-функціональні зміни, які виникають у плаценті, пов'язані із дисбалансом гормонів, а також про- та проти-ангіогенних факторів [23, 44, 59, 74, 82, 96]. На сьогоднішній день не достатньо вивчені співвідношення змін цих факторів у вагітних із ХАГ. Як відомо, однією з головних причин порушення стану плода, перинатальної патології та смертності є плацентарна недостатність, у патогенезі якої провідним фактором є порушення гемодинаміки в системі мати-плацента-плід [118, 157].

Однією із основних теорій плацентарної недостатності та ЗРП є судинно-ендотеліальна дисфункція. Ендотеліальні клітини судин синтезують велику кількість біологічно активних речовин, які беруть участь у забезпеченні цілого ряду процесів при фізіологічному та патологічному перебігах гестації [131].

Ендотеліальна дисфункція, викликана ангіоспазмом або тромбозом судин, призводить до порушень гемодинаміки в органі. При ЗРП та плацентарній недостатності дисфункції ендотелію сприяє посилення окислювального стресу. Також у патогенезі плацентарної недостатності та ЗРП має значення виникнення ендотеліальної дисфункції внаслідок плацентарної гіперперфузії, яка зумовлена неповноцінною перебудовою спіральних артерій матки. При формуванні ЗРП відбувається «централізація» внутрішньоутробного кровообігу плода. Трофобласт може компенсувати власні метаболічні затрати за рахунок збільшення площі на плодовій стороні плаценти коли кров, омиваючи міжворсинчастий простір, недостатньо окисленована [73].

Фізіологічний розвиток та ріст плаценти забезпечується повноцінною інвазією трофобласту, адекватним васкуло- та ангіогенезом. В основі повноцінної інвазії трофобласту у першому та другому триместрах лежить дилатаційна трансформація спіральних артерій в матково-плацентарні судини, яка визначає оптимальний кровообіг у ділянці плацентарного ложа [59, 96].

Активність плацентарного ангіогенезу контролюється спектром факторів росту із про-ангіогенними та анти-ангіогенними властивостями. Джерелом про-ангіогенних факторів росту, якими є плацентарний фактор росту (ПФР) та фактор росту ендотелію судин (ФРЕС), є цитотрофобласт плаценти.

ПФР у першому триместрі вагітності стимулює синтез трофобластичної ДНК, збільшує кількість клітин трофобласту та покращує умови для його інвазії. Протягом третього триместру вагітності експресія ПФР поступово зростаючи від першого до другого триместрів вагітності, досягає максимуму на 28-30 тижнях гестації [59, 96]. Після 30 тижня вагітності відбувається плавне зниження концентрації ПФР, але вона залишається більшою порівняно із першим триместром вагітності [59].

До анти-ангіогенних факторів належить плацентарна розчинна fms-подібна тирозинкіназа (sFlt-1). Вона протидіє дії ПФР на специфічні рецептори [23]. sFlt-1 представляє собою рецептор для ФРЕС та ПФР [59].

Фактори, пов'язані з ангіогенезом, включаючи sFlt-1 та ПФР, відіграють важливу роль у дисфункції плаценти; змінені рівні цих показників виявляються за кілька тижнів до настання ускладнень вагітності [108, 127, 145].

Дисбаланс між про- та анти-ангіогенними факторами також сприяє розвитку ЗРП у вагітних. Так, прогностичним фактором ЗРП у другому та третьому триместрах вагітності відзначають зниження рівнів ПФР у крові вагітних жінок. Рівні даного гормону були меншими порівняно із контролем у 5 разів. Також було встановлено, що у вагітних із плацентарною недостатністю, у яких в подальшому формувалася ЗРП, відбувається зростання анти-ангіогенних факторів росту на тлі зниження про-ангіогенних факторів [74, 82, 96]. Волкова Е.В., Лисюк Е.Ю., Джохадзе Л.С., Макаров О.В. досліджували показники ангіогенезу у вагітних із ХАГ в термінах вагітності 22-24, 28-34 та після 37 тижнів. Вони встановили, що у вагітних зростає рівень sFlt-1 у сироватці, у відповідь на це знижується концентрація ПФР. У вагітних із ХАГ 1 ступеня, в яких в подальшому розвивалася ЗРП, автори відзначають високу прогностичну значимість співвідношення sFlt-1/ПФР. Автори пояснюють це наявністю прихованої доклінічної дисфункції ендотелію, що веде до порушень кровообігу внутрішніх органів, їх ішемії та прогресивного ураження органів-мішеней у даної групи пацієнток.

Вивчення маркерів гормонального профілю, ПФР та sFlt-1 у другій половині вагітності показало їх значення як у вагітних з екстрагенітальною патологією, так і з ускладненим її перебігом. Залишається невивченою оцінка відповідних маркерів у жінок з ХАГ в ранніх термінах та їх застосування щодо прогнозування акушерських та перинатальних ускладнень.

#### 1.4 Прогностичні критерії виникнення затримки росту плода

Оцінка прогностичних критеріїв ЗРП знаходиться в призмі дискусії. Так, факторами ризику ЗРП визначили артеріальну гіпертензію, нікотинову залежність, перенесену під час вагітності гостру респіраторну інфекцію, маловоддя, плодово-плацентарну недостатність та її наслідки [51, 98].

За результатами досліджень «випадок-контроль» визначено наступні фактори ризику ЗРП: вік матері менше 18 років, а батька – більше 40; народження матері в осінній період; несприятливі соціально-економічні умови; носійство TORCH-інфекцій; наявність екстрагенітальної патології; мертвонародження у анамнезі; гестаційні ускладнення та вроджені вади розвитку плода [11].

У вагітних із ЗРП визначили зростання у крові маркерів перекисного окислення білків, ліпідів та зменшення активності синтезу оксиду азоту, L-аргініну та тіолових сполук, що свідчить про розлад регуляторних та адаптаційних процесів, що, у свою чергу, призводить до погіршення трофіки плода і, як наслідок, формування ЗРП [52].

На даний час прогноз ЗРП заснований на виділенні факторів ризику, а також на різних генетичних, лабораторних та ультразвукових маркерах [106, 100, 120, 123, 137, 140, 141, 152].

У роботі [65] встановили, що прогностичне значення із високою чутливістю та специфічністю щодо ЗРП має визначення у крові вагітних асоційованого із вагітністю протеїну-А плазми, ХГ, визначення пульсаційного індексу маткових артерій за допомогою доплерографії із включенням визначення аутоантитіл до інсуліну, антитіл до асоційованого із вагітністю протеїну-А плазми, антитіл до колагену та сумарних фосфоліпідів у першому триместрі вагітності.

У якості прогностичного фактору можливої ЗРП у вагітних із АГ пропонують визначати у плазмі крові проміжного метаболіту метіоніну – гомоцистеїну [101]. Гіпергомоцистеїнемія сприяє розвитку окислювального стресу та протромботичного стану гемостазу. Так, у жінок із АГ рівні даного

метаболіту були підвищеними порівняно із вагітними без АГ. А найбільших значень рівень гомоцистеїну досягав у вагітних, в яких у подальшому визначалася ЗРП.

Дулеповою У.А. (2011) запропоновано визначення рівня циркулюючих антифосфоліпідних антитіл (АФА) і антитіл до ко-факторів АФА в комплексі з фетометрією та доплерометричним дослідженням кровотоку в системі мати-плацента-плід для прогнозування ЗРП. В останні роки в Україні повсюдно впроваджена програма пренатального скринінгу першого триместру з метою виявлення груп ризику генетичної патології плода. Дане обстеження включає визначення вмісту РАРР-А та ХГЛ на термінах вагітності 11-14 тижнів, а також УЗД з визначенням комірцевого простору. [Наказ МОЗ України №417, від 15.07.2011].

Oben J. Et al. визначили, що в якості прогностичних маркерів гестаційних порушень та ЗРП у вагітних із ХАГ на 12 тижні вагітності можна застосовувати показники кардіоваскулярної функції. Автори встановили достовірну відмінність між показниками вагітних із ХАГ без ускладнень у майбутньому, та із ХАГ з виникненням ЗРП [137].

F. Crovetto et al. створили прогностичну модель для встановлення ризику ЗРП у I триместрі вагітності. Серед прогностичних факторів, які входили до алгоритму були, чорний колір шкіри, наявність ХАГ, попередні епізоди ЗРП, значення ПІ, ПФР, s-Flt-1. Точність визначення ризику ЗРП сягала 63,5 % [124].

Прогнозування раннього початку прееклампсії із ЗРП від 11 (+0) до 13 (+6) гестаційних тижнях виконували за допомогою оцінки вмісту РАРР-А, ПФР, плацентарного білку 13 (PP13), розчинного ендогліну (sEng), середнього артеріального тиску (МАР) та доплерографія маточної артерії. Частота діагностики раннього початку прееклампсії із ЗРП становила 67,4 % за допомогою прогностичної моделі, коли показник помилково позитивного значення був встановлений на рівні 5 % та 73,2 %, коли показник хибно-позитивного становив 10 % [140].

Прогнозована ефективність можливих ранніх маркерів (I триместр) для виявлення преєклампсії та ЗРП визначалася за даними [154], коли зростання протеїну А, асоційованого з вагітністю, поєднувалося зі значенням середнього АТ та ІІІ маткових артерій.

Stepan H., Hund M., Andrzejek T. встановили, що ангіогенні фактори (співвідношення sFlt-1/ПФР; ПФР) з клінічними характеристиками або без них можуть полегшити прогнозування раннього початку і пізнього початку преєклампсії. Поєднання підвищеного співвідношення sFlt-1/ПФР та даних доплерометрії може прогнозувати розвиток ЗРП. Аналіз ангіогенних факторів з доплерометрією матки або без неї значно покращує чутливість та специфічність прогнозування несприятливих результатів та ятрогенних передчасних пологів [157]. Проте, ряд дослідників не визначають ІІІ достовірним маркером ЗРП [151].

Окрім цього, ЗРП також може визначатися без зрушень за даними доплерометрії [142].

D. Adiyaman et al. пропонують визначати в крові матері вміст безклітинної ембріональної ДНК для прогнозування ЗРП: зменшення показника свідчило про можливе ускладнення [113].

Kawashima A. et al. в якості можливих маркерів ЗРП у вагітних застосовували вміст розчинного рецептора-фактора росту ендотеліального судинного ендотелію (sVEGFR-1) та розчинного ліганду CD40 (sCD40L) [116].

Враховуючи значення факторів ангіогенезу та гормонів плаценти у патогенезі ЗРП, перспективним є оцінювання особливостей балансу у поєднанні з даними доплерометричного дослідження кровотоку функціональної системи мати-плацента-плід (кровообіг в маткових артеріях, артерії пуповини, середній мозковій артерії плода) на ранніх термінах вагітності у жінок із артеріальною гіпертензією в якості прогностичних факторів.



### 1.5 Підходи до лікування затримки росту плода

У наш час, незважаючи на досягнення певних успіхів у супроводі ЗРП, ця проблема залишається актуальною. Пов'язано це з тим фактом, що лікування ЗРП на пізньому етапі діагностування, особливо при тяжких варіантах ЗРП, вже малоефективне і не вирішує проблеми. Важливими є рання діагностика та ранній початок терапевтичних заходів [87, 112, 125, 148].

При наявності екстрагенітальної патології, зокрема ХАГ у вагітних, лікування обов'язково містить антигіпертензивні лікарські засоби. Добре підібрана терапія із включенням препаратів метилдопи (центральний  $\alpha$ 2-адреноблокатор), блокаторів кальцієвих каналів, сприяє нормалізації судинного тонуусу матки та поліпшує плацентарний кровообіг [2, 87, 126, 139].

Попри дію відповідних антигіпертензивних препаратів, для зменшення ризику виникнення ЗРП жінкам із ХАГ такого лікування часто буває недостатньо через виникнення цілого ряду ускладнень, в тому числі й ЗРП [46, 63, 75].

У зв'язку із тим, що при наявності ХАГ у вагітних розвивається плодово-плацентарна недостатність, що супроводжується порушенням мікроциркуляції плода, виникненням тромбозів та ішемічних уражень судин, активацією перекисного окислення та зниженням активності антиоксидантів [19, 28, 61, 92, 138, 155, 158]. Зазначені зрушення за відсутності адекватної терапії можуть призвести до розвитку у подальшому ЗРП [66, 150].

З метою патогенетичного впливу на вищезазначені механізми нашу увагу привернули наступні лікарські засоби:

- ✓ Діосмін,
- ✓ Препарат сухого водного екстракту листя артишоку польового (Хофітол),
- ✓ Аскорбінова кислота,
- ✓ Аргініну глутамат.

Діосмін зменшує проникність стінки судин, поліпшує лімфатичний дренаж, зменшує адгезію лейкоцитів до венозної стінки та їхню міграцію в паравенозні тканини, покращує дифузію кисню та перфузію тканин, пригнічує вивільнення вільних радикалів, тромбоксанів та простагландинів, посилює дію адреналіну та норадреналіну [61, 90, 103, 134]. У літературі визначається, що відсутній підвищений ризик несприятливого результату вагітності серед жінок, які лікувалися венотоніками, в тому числі і Діосміном, порівняно з вагітними, які не отримували такої терапії [122].

Останнім часом продовжується вивчення ефективності застосування Діосміну в акушерській практиці. Так, Klycheva O.I., Lazareva G.A., Khuraseva A.B встановили, що призначення Діосміну сприяло підвищенню гемодинамічних показників як у матці, так і у судинах пуповини, тоді як використання Пентоксифіліну та Курантілу мало ефект переважно або з боку судин матки, або судин пуповини [134]. Тезиков Ю.В. відзначає, що при застосуванні Діосміна відзначалося достовірне поліпшення плодово-плацентарного кровотоку, нормалізація процесів запрограмованої клітинної загибелі, клітинної проліферації, енергозабезпечення і компенсаторних реакцій в плаценті, що сприяло народженню дітей з кращими морфофункціональними характеристиками [90]. Дослідники також відзначають, що цей лікарський засіб оптимізує кровоток пуповини за рахунок стимуляції власної міогенної активності та сприянні синхронізації їх з материнським кардіоритмом [56].

Серед сучасних гравідопротекторів, які мають одночасно антиоксидантну, ангіопротективну, мембраностабілізуючу, токолітичну та антигіпоксичну дії, виділяють препарат сухого водного екстракту листя артишоку польового (Хофітол) [3, 10, 17, 91].

Ряд досліджень Асадуллаєвої Н.А. зі співавторами показав, що застосування Хофітолу сприяє відновленню функціональної активності плаценти шурів при застосуванні моделі плацентарної дисфункції [3-4]. За даними Ніцович І.Р. застосування Хофітолу вагітним із преєклампсією

сприяло зниженню частоти ЗРП у 4 рази [64]. С.В. Бегова та Н.С.-М. Омаров відзначили високу ефективність препарату артишоку польового за рахунок позитивної дії на матково-плацентарну гемодинаміку (за даними УЗД) [9].

З метою посилення антиоксидантного захисту та відновлення ангіогенезу пропонується аскорбінова кислота, призначення якої у комплексі до зазначених груп препаратів сприяє покращенню фето-плацентарного кровообігу [8, 69].

L-аргінін – амінокислота, необхідна для ендотеліальної регуляції, при достатньому рівні цієї амінокислоти забезпечується протидія вазоконстрикції при виникненні плацентарної дисфункції у вагітних із артеріальною гіпертензією. Плацентарна дисфункція призводить до підвищення в крові рівню диметиларгініну, який інгібує синтез оксиду азоту. При порушенні плацентарного кровообігу активуються компенсаторні механізми, що призводить до порушення рівноваги між вазодилататорами та вазоконстрикторами [20, 60, 131]. Басистий А.В. показав, що ступінь зниження концентрації L-аргініну в крові корелював із тяжкістю ЗРП [6]. В зазначених умовах виникає необхідність додаткового лікування із застосуванням препаратів L-аргініну вагітним із ХАГ із високим ризиком ЗРП.

В наш час накопичено достатній досвід застосування препаратів L-аргініну в лікуванні вагітних на різних термінах: від 16 до 40 тижнів. Дослідники відзначають безпечність препаратів та їхню високу ефективність, що сприяло зменшенню негативних наслідків плацентарної дисфункції та зменшенню перинатальних ускладнень, зокрема, виникненню ЗРП [12, 20, 67, 79].

Аналіз літератури показав, що, незважаючи на існування різних методів лікування ЗРП їх ефект, як і раніше є недостатнім. У зв'язку з цим, виявлення маркерів, які дозволяють ще на ранніх термінах вагітності прогнозувати та використовувати профілактичні методи ще до появи ЗРП, набуває першочергового значення.

## **РОЗДІЛ 2**

### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

#### **2.1 Методологічний підхід, дизайн та об'єм дослідження**

Робота виконувалася протягом 2016-2020 років у Запорізькому державному медичному університеті (ректор університету – д.мед.н., професор, Заслужений діяч науки і техніки України Ю.М. Колесник) на кафедрі акушерства та гінекології (завідувач кафедри – д.мед.н., професор Ю.Я. Круть). Основні клінічні та функціональні дослідження проводились в КУ «Обласний перинатальний центр» ЗОР м. Запоріжжя (головний лікар – О.Д. Кирилюк) та пологовому будинку №1 м. Запоріжжя (головний лікар – І.О. Денщикова).

Вивчення показників імуноферментного аналізу здійснювалося у навчальному медико-лабораторному центрі Запорізького державного медичного університету (начальник НМЛЦ – д.мед.н., професор А.В. Абрамов).

Дизайн дослідження включав чотири етапи:

#### **I етап досліджень**

На першому етапі було проведено ретроспективний аналіз 117 історій пологів жінок із ХАГ та карт новонароджених, які знаходилися на лікуванні в термінах гестації 26-36 тижнів у Запорізькому обласному перинатальному центрі у 2017-2018 рр.

Для визначення факторів ризику перинатальних ускладнень, в тому числі ЗРП, всі вагітні жінки ретроспективної групи були розподілені на 2 групи:

- до 1 групи увійшло 34 вагітних із хронічною артеріальною гіпертензією, у яких діагностували ЗРП під час вагітності та підтвердили оцінкою масо-ростового співвідношення при народженні;

- до 2 групи (група порівняння) увійшло 83 жінки із хронічною артеріальною гіпертензією, без ЗРП.

## **II етап досліджень**

Проведення проспективного дослідження 88 вагітних, яке включало: аналіз клініко-анамнестичної характеристики та дослідження особливостей перебігу вагітності у жінок з хронічною артеріальною гіпертензією в першому триместрі вагітності (11-12 тижнів). В динаміці вагітності всі пацієнтки були оглянуті терапевтом. За показаннями вагітним здійснювались консультації фахівців інших спеціальностей та проводили додаткові інструментальні методи дослідження.

До відкритого проспективного контрольованого дослідження було залучено 61 вагітну з ХАГ 1-2 ступеня, які увійшли до I-ої - основної групи (середній вік склав  $27,7 \pm 1,7$  років). До II-ої - контрольної групи включено 27 здорових вагітних із фізіологічною вагітністю (середній вік -  $27,9 \pm 1,4$ ).

*Критерії включення до дослідження:*

- 1) вагітні з діагностованою хронічною артеріальною гіпертензією 1 ступеня;
- 2) вагітні з діагностованою хронічною артеріальною гіпертензією 2 ступеня;
- 3) наявність інформованої згоди вагітної на включення в дослідження.

*Для забезпечення вірогідності результатів дослідження, розроблені критерії виключення вагітних з дослідження:*

- 1) діагностована хронічна артеріальна гіпертензія III стадії;
- 2) цукровий діабет;
- 3) багатоплідна вагітність;
- 4) наявність у вагітної хронічних захворювань у стадії декомпенсації;
- 5) тяжкі інфекційні захворювання (ВІЛ-інфекція, туберкульоз, сифіліс, прогресуючий перебіг вірусних гепатитів В та С);
- 6) перинатальні інфекції;
- 7) системні хвороби сполучної тканини;

- 8) захворювання серця (вади, міокардит);
- 9) анемія середнього або важкого ступенів;
- 10) захворювання легень;
- 11) онкологічні захворювання;
- 12) вагітність, що настала за допомогою допоміжних репродуктивних технологій.

Діагноз «хронічна артеріальна гіпертензія» встановлювали відповідно до рекомендацій Української асоціації кардіологів та Європейського товариства кардіологів з лікування артеріальної гіпертензії, згідно чинного клінічного протоколу МОЗ України № 676 від 31.12.2004 року. Всі вагітні були оглянуті терапевтом, кардіологом. Жодна з учасниць дослідження не мала протипоказань до призначення запропонованої медикаментозної профілактики. Дизайн дослідження наведений на рис. 2.1.

Всім пацієнтам основної групи, а також практично здоровим жінкам контрольної групи в терміні вагітності 11-12 тижнів були проведені:

- опитування для з'ясування скарг, збір анамнезу хвороби та життя, аналіз попередньої медичної документації;
- фізикальний огляд із вимірюванням індексу маси тіла;
- лабораторні дослідження із визначенням показників загального аналізу крові, основних біохімічних показників, жіночих статевих гормонів (естрадіолу, прогестерону, хоріонічного гонадотропіну людини) та маркерів ангиогенезу (плацентарного фактора росту, розчинної fms-подібної тирозинкінази);
- інструментальне дослідження, що включало проведення доплерометрії в середньомозковій та пупочній артеріях плода, в лівій та правій маткових артеріях, моніторинг АТ.

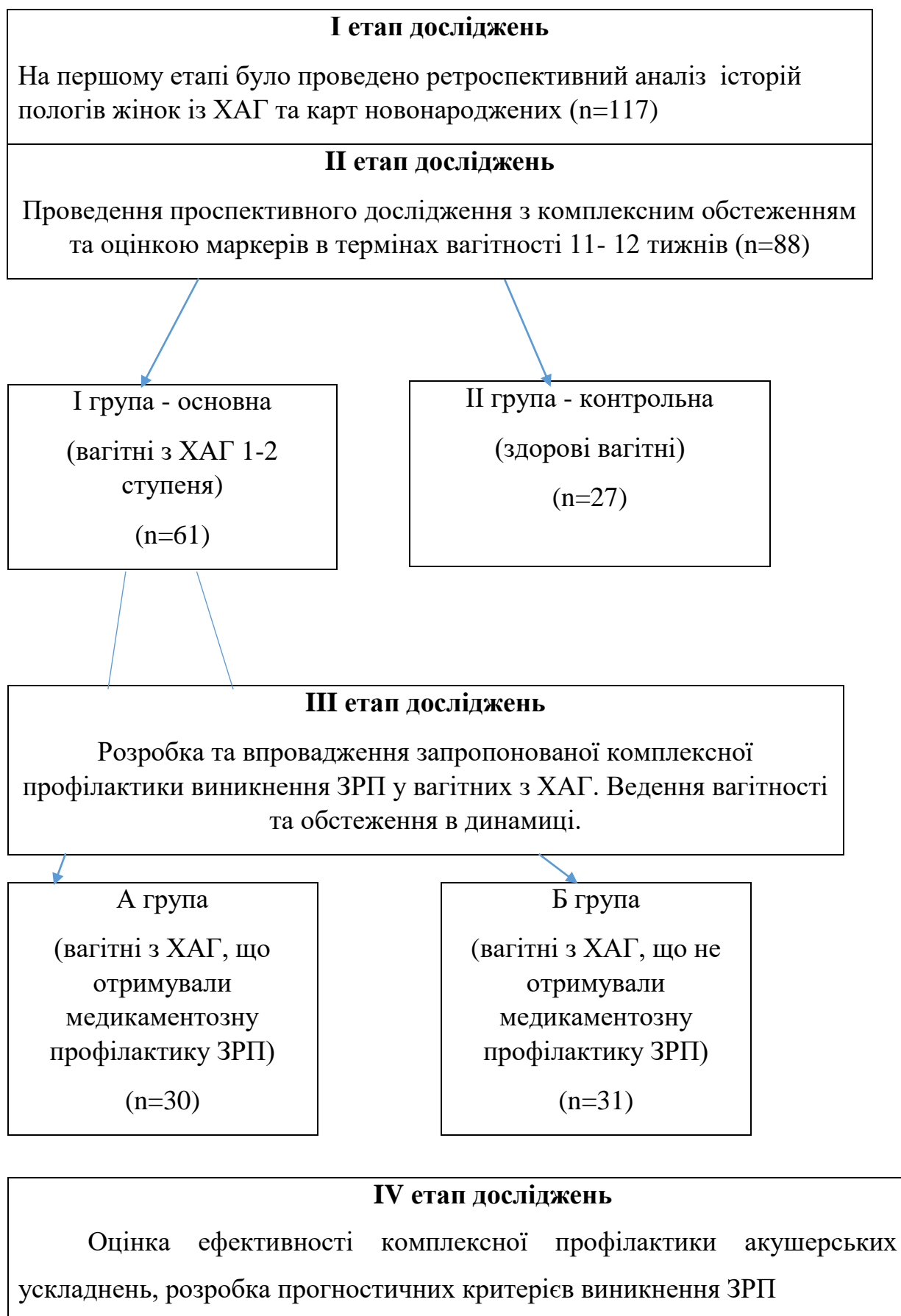


Рисунок 2.1 - Дизайн дослідження.

Розробка, оцінка ефективності та впровадження запропонованої комплексної профілактики виникнення ЗРП у вагітних з ХАГ. Оцінка її впливу на подальший перебіг вагітності, акушерські та перинатальні результати.

З метою проведення та оцінки ефективності запропонованої комплексної профілактики, проведено розподіл жінок I групи (вагітні з ХАГ) на наступні групи:

А - основна група (30 вагітних із діагностованою ХАГ 1-2 ступенів), пацієнтки отримували комплексну медикаментозну профілактику щодо розвитку ЗРП (12-14, 18-20 та 26-28 тижнів), а також терапію згідно клінічного протоколу МОЗ України;

Б - група порівняння (31 вагітна із діагностованою ХАГ 1-2 ступенів), пацієнтки отримували терапію згідно клінічного протоколу МОЗ України та не отримували запропоновану комплексну медикаментозну профілактику ЗРП.

Розподіл пацієнток з ХАГ на А і Б основні групи виконували рандомізовано: кожна пацієнтка із непарним лабораторним значенням була віднесена до А (основної) групи, із парним – до Б групи (порівняння).

#### **IV етап досліджень**

Розробка прогностичних критеріїв виникнення ЗРП на підставі вивчення клініко-анамнестичних критеріїв, показників факторів ангиогенезу, гормонального профілю та доплерометрії в системі мати-плацента-плід.

Всі етапи досліджень були проведені із забезпеченням прав та свобод пацієнтів, що передбачені Гельсінською декларацією (Declaration of Helsinki 1964 – 2000) Міжнародної конференції з гармонізації (ICH) та дотримання стандартів належної клінічної практики (GCP), Конвенцією Ради Європи щодо захисту прав та гідності людини у зв'язку із використанням досягнень біології та медицини (від 04.04.1997 р.) і наказу МОЗ України



№281 від 01.11.2000 р. Протокол дослідження та форми первинної документації затверджено Комісією з медичної етики при Запорізькому державному медичному університеті протокол №2 від 22.03.2017 року із висновком про відповідність роботи сучасним вимогам біоетики та морально-етичних норм.

Всі процедури, включаючи збір персональної інформації, проводились лише після отримання інформованої згоди.

## **2.2 Методи обстеження пацієнток**

Комплексне клінічне обстеження пацієнтів включало вивчення акушерсько-гінекологічного та соматичного анамнезу, оцінку перебігу вагітності, пологів та стану новонародженого, оцінку клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження.

Первинне обстеження вагітних жінок у проспективному дослідженні виконували в терміни вагітності 11-12 тижнів у всіх групах, яке включало: збір анамнезу, загально-клінічне обстеження, вимірювання артеріального тиску, виконання акушерсько-гінекологічного обстеження згідно клінічних протоколів МОЗ України № 417 від 15.07.2011 року, № 676 від 31.12.2004 року.

На базі Навчального медико-лабораторного центру (директор – д.мед.н., професор А. В. Абрамов) здійснювали дослідження рівня маркерів ангіогенезу (плацентарний фактор росту, як про-ангіогенний фактор та плацентарну розчинну fms-подібну тирозинкіназу, як антиангіогенний фактор) та гормонального профілю (хоріонічного гонадотропіну людини, прогестерону та естрадіолу) в сироватці крові.

На базі КУ «Обласний перинатальний центр» ЗОР, пологового будинку №1 м. Запоріжжя проводили клініко-інструментальне обстеження: моніторингування АТ та ЕКГ, доплерометричне дослідження.

Визначення вмісту маркерів ангіогенезу та гормонального профілю виконували методом імуноферментного аналізу в термінах вагітності 11-12

тижнів згідно інструкцій із використанням відповідних наборів реагентів: ХГЛ (нг/мл), прогестерон (нг/мл), естрадіол (пг/мл), ПФР (пг/мл), sFlt-1 (пг/мл). Забір цільної крові проводили з периферичної вени натще, у вакуумні пробірки Vacutainer для отримання сироватки крові і центрифугували протягом 15 хв на швидкості 1600 об. / хв. Отриману сироватку розливали в пробірки типу «Епендорф». Зразки заморожували та зберігали в низькотемпературній морозильній камері ProfiLine Nation Lab (Німеччина) при  $T -70^{\circ}\text{C}$ , повторне заморожування чи розморожування не допускались. Подальше одномоментне дослідженням всіх зразків проводив фахівець лабораторії при особистій присутності автора за стандартними методиками у суворій відповідності до інструкцій виробника. Дослідження проведено на імуноферментному аналізаторі «Sirio-S» (Seac, Італія).

Всім пацієнткам виконали доплер кровотоку судин, визначили параметри кровотоку в середньомозковій артерії, пупочній артерії, в лівій та правій маткових артеріях (пульсаційний індекс (ПІ), індекс резистентності (ІР) та систоло-діастолічне співвідношення (СДС)). ПІ показує лінійну кореляцію судинного опору, СДС та ІР показують параболічний зв'язок зі збільшенням судинного опору. Дослідження проводили на ультразвуковому апараті «MyLab Six System» з використанням конвексного датчику з частотою 2-4 МГц. Дослідження виконувалося зранку. Техніку обстеження проводили за практичними рекомендаціями ISUOG з використанням доплеросонографії в акушерстві: трансабдомінально отримували середньо-сагітальний зріз матки, визначали цервікальний канал (проводити огляд при порожньому сечовому міхурі), потім датчик зміщували латерально, до візуалізації парацервікальних судинних сплетінь, за допомогою кольорового доплеру, проводилася ідентифікація маткової артерії в місці, де вона повертає краніально і робить свій під'йом до тіла матки, вимірювання проводили саме в цьому місці, до розгалуження маткової артерії на аркуатні артерії (рис.2.2). Той самий процес повторювали на протилежному боці.

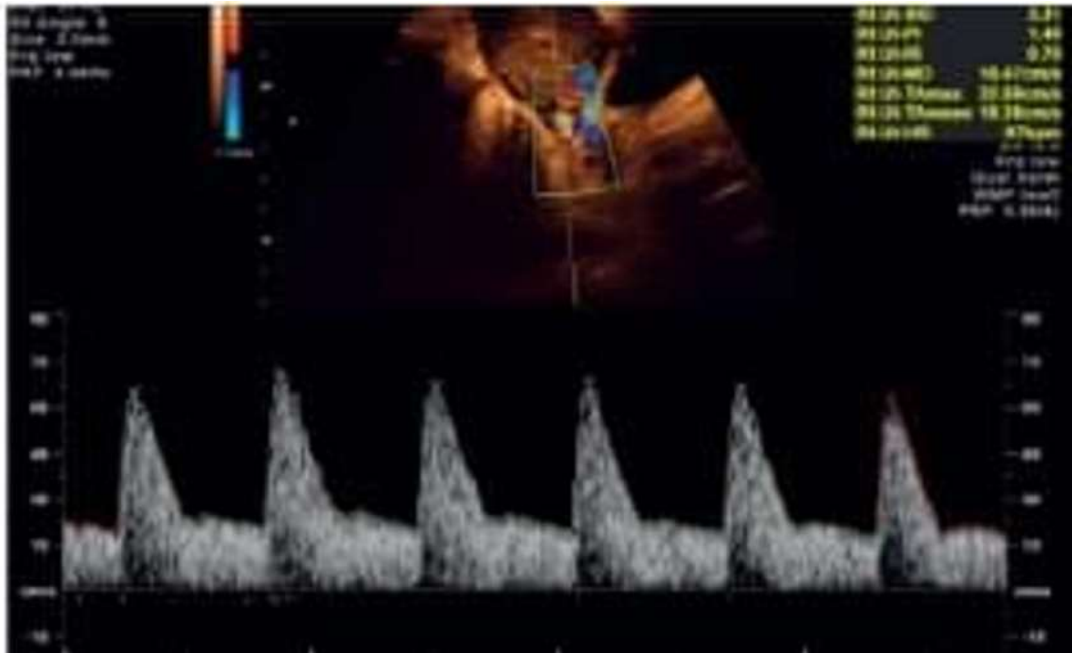


Рисунок 2.2 - Форма хвилі кровотоку в матковій артерії, отримана трансабдомінальним датчиком в терміні вагітності 11-12 тижнів.

Ведення пологів та первинну оцінку стану новонароджених проведено згідно чинних наказів МОЗ України з оцінкою стану за шкалою Апгар та результатом антропометрії (визначення масо-ростового показника).

ХАГ та ЗРП діагностували згідно діючих клінічних протоколів МОЗ України № 676 від 31.12.2004 року, № 782 від 29.12.2005 року. Всі вагітні були оглянуті терапевтом, кардіологом.

### **2.3 Методи лікування пацієнток**

Вагітних спостерігали відповідно до чинних клінічних протоколів МОЗ України № 417 від 15.07.2011 року, № 676 від 31.12.2004 року.

ХАГ лікували відповідно до клінічного протоколу (Наказ МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р.).

Пацієнткам основної групи була запропонована комплексна медикаментозна профілактика, яка проводилась в три етапи:

I етап - на 12-14 тижнях. Призначали наступні препарати: діосмін 600 мг ( 1 таблетка на день вранці перед сніданком, протягом 30 діб), препарат сухого водного екстракту листя артишоку польового 200 мг (по 2 таблетки 3 рази на добу перед їжею, протягом чотирьох тижнів), аскорбінова кислота 50 мг ( по 6 драже (300 мг) на добу, протягом чотирьох тижнів) - з метою профілактики розвитку ЗРП;

II етап - на 18-20 тижнях. Призначали наступні препарати: діосмін 600 мг ( 1 таблетка на день вранці перед сніданком, протягом 30 діб), препарат сухого водного екстракту листя артишоку польового 200 мг (по 2 таблетки 3 рази на добу перед їжею, протягом чотирьох тижнів), аскорбінова кислота 50 мг ( по 6 драже (300 мг) на добу, протягом чотирьох тижнів) - з метою профілактики розвитку ЗРП;

III етап – на 26-28 тижні. Призначали наступні препарати: аргініну глутамат 250 мг (по 1 таблетці 2 рази на добу, протягом 21 доби), препарат сухого водного екстракту листя артишоку польового 200 мг перед їжею, по 2 таблетки 3 рази на добу протягом чотирьох тижнів) - з метою профілактики розвитку ЗРП.

Оцінку результатів проведених профілактичних заходів виконували в динаміці перебігу вагітності та пологів, з оцінкою стану новонароджених за шкалою Апгар та результатом антропометрії (визначення масо-ростового показника).

#### **2.4 Методи статистичної обробки результатів дослідження**

Дані результатів обстеження та лікування вагітних зберігалися, оброблювались та обчислювались сучасними методами аналізу з використанням статистичного пакету ліцензійної програми STATISTICA®13 («StatSoft», США, № ліцензии AXXR712D833214FAN5).

Нормальний розподіл даних у групах пацієнток визначали за допомогою методу Шапіро-Уїлка. Дані представлено у вигляді  $M \pm m$  (де  $M$  – середнє значення,  $m$  – абсолютна похибка середнього арифметичного) або

Me (Q25; Q75) (медіана з міжквартильним розмахом) залежно від виду розподілу (нормального або такого, що відрізняється від нормального).

Статистичну значимість відмінностей у групах при оцінці якісних показників (ретроспективний аналіз) визначали за допомогою критерію Хи-квадрат ( $\chi^2$ ) із застосуванням поправки Йетса. Статистичну значимість відмінностей у групах при оцінці показників ангиогенезу та гормонів визначали за допомогою t-критерію Ст'юдента (у випадку нормального розподілу), та U-критерію Манна-Уїтні (при відсутності критеріїв нормальності).

Для виявлення оптимальної точки розподілу рівня прогностичних маркерів (оптимального співвідношення чутливості та специфічності) використовувався ROC-аналіз з побудовою характеристичної кривої (receiver operator characteristic curve, ROCcurve). При її побудові на вертикальній осі відкладаються значення чутливості для кожного значення ознаки (частота істинно позитивних результатів), а на горизонтальній осі – 1 мінус специфічність (частота хибнопозитивних результатів). При цьому отримана діагональна лінія відображає значення абсолютно неінформативного, повністю випадкового результату тесту. Значення площі під характеристичною кривою відображає співвідношення специфічності та чутливості. Тож чим більше площа під ROC-кривою, тим вище прогностична значущість предиктора.

З метою оцінки діагностичної цінності маркерів та розробки критеріїв прогнозування ЗРП проведено компаративний аналіз частоти виникнення ознак з розрахунком діагностичних коефіцієнтів (ДК) мір інформативності (МІ) за формулами Гублера:

$$ДК = 10 \lg \frac{A_1}{A_2}; \quad (2.1)$$

$$МІ = 10 \lg \frac{A_1}{A_2} \cdot 0,5[A_1 - A_2]; \quad (2.2)$$

Для визначення зв'язків між показниками вираховували коефіцієнт кореляції за методиками Спірмена та Тау-Кендал, статистично значущими вважали результати із коефіцієнтом понад 0,3 та із похибкою  $p < 0,05$  [14, 53, 103, 144].

Критичним для відхилення нульової гіпотези про відсутність міжгрупових відмінностей досліджуваних параметрів вважали рівень статистичної значущості зазначених вище критеріїв  $p < 0,05$ .

### РОЗДІЛ 3

## КЛІНІКО-СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК З ХРОНІЧНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ (РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ)

### 3.1 Клінічна характеристика перебігу вагітності у жінок з хронічною артеріальною гіпертензією

Для визначення факторів ризику перинатальних ускладнень, в тому числі ЗРП, всі вагітні жінки ретроспективної групи були розподілені на 2 групи: 1 група - 34 вагітних із хронічною артеріальною гіпертензією у яких діагностували ЗРП; 2 група (група порівняння) - 83 жінки із хронічною артеріальною гіпертензією, у яких не визначалася ЗРП.

Розподіл вагітних за віком та дані акушерсько-гінекологічного анамнезу представлені у табл. 3.1

Таблиця 3.1 - Вікові показники та дані акушерсько-гінекологічного анамнезу пацієток 1 та 2 груп у ретроспективному дослідженні

Показники	1 група, n=34		2 група, n=83		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Середній вік, років	28,9 ± 2,0		29,2 ± 0,6		>0,05
1 вагітність	11	32,4	40	48,2	>0,05
2 вагітність	15	44,1	26	31,3	>0,05
> 2 вагітностей	8	23,5	17	20,5	>0,05
1 пологи	15	44,1	45	54,2	>0,05
2 пологи	19	55,9	29	34,9	>0,05
> 2 пологів	0	0	9	10,9	>0,05

Таким чином, за віком та даними акушерсько-гінекологічного анамнезу групи порівняння були репрезентативними.

Серед супутніх уражень у вагітних визначалися: прееклампсія (12 жінок 1 групи (35,3 %) та 34 особи 2 групи (41,0 %); ожиріння (10 пацієток 1 групи (29,4 %) та 23 особи 2 групи (27,7 %); варикозна хвороба (5 жінок 1 групи (14,7 %) і 9 вагітних 2 групи (10,8 %); патологія сечовидільної системи (2 випадки у 1 групі (5,9 %) та 3 випадки у 2 групі (3,6 %)).

Інші захворювання спостерігали лише у жінок, у яких не було затримки росту плода: патологія щитоподібної залози (5 випадків), анемія легкого ступеня (5 випадків), хронічний вірусний гепатит С (2 випадки), патологія нервової системи (1 випадок), патологія серцево-судинної системи (1 випадок).

Статистично значимих відмінностей між групами пацієток за структурою супутніх захворювань не було виявлено,  $p > 0,05$  (рис. 3.1).

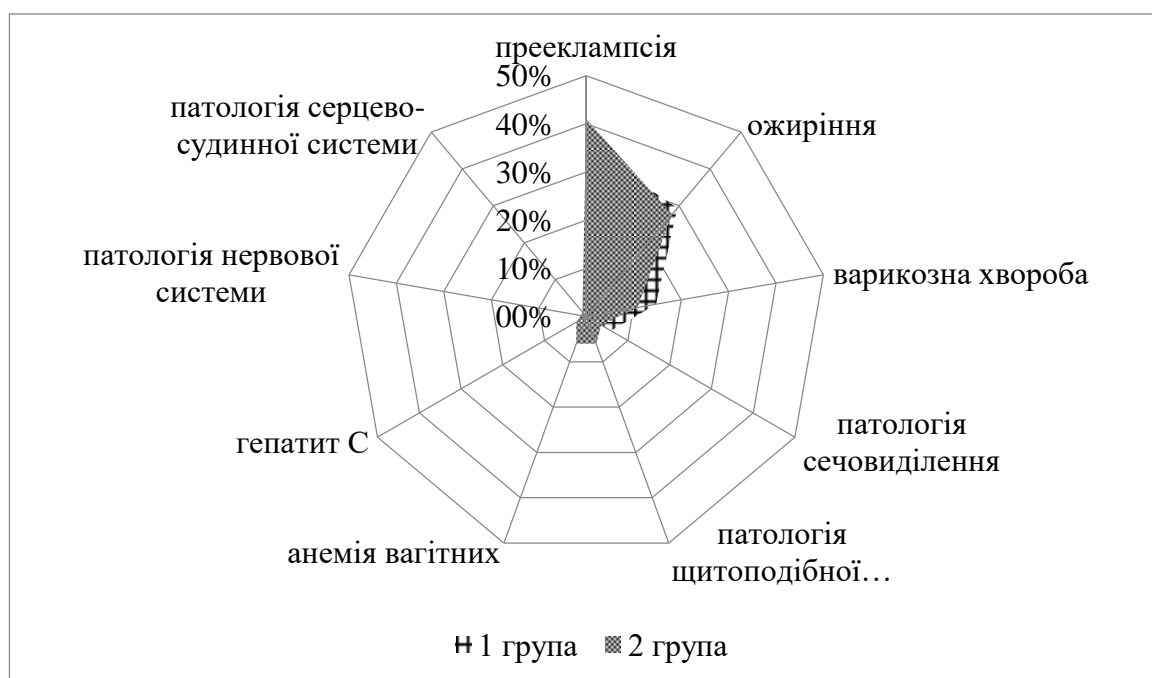
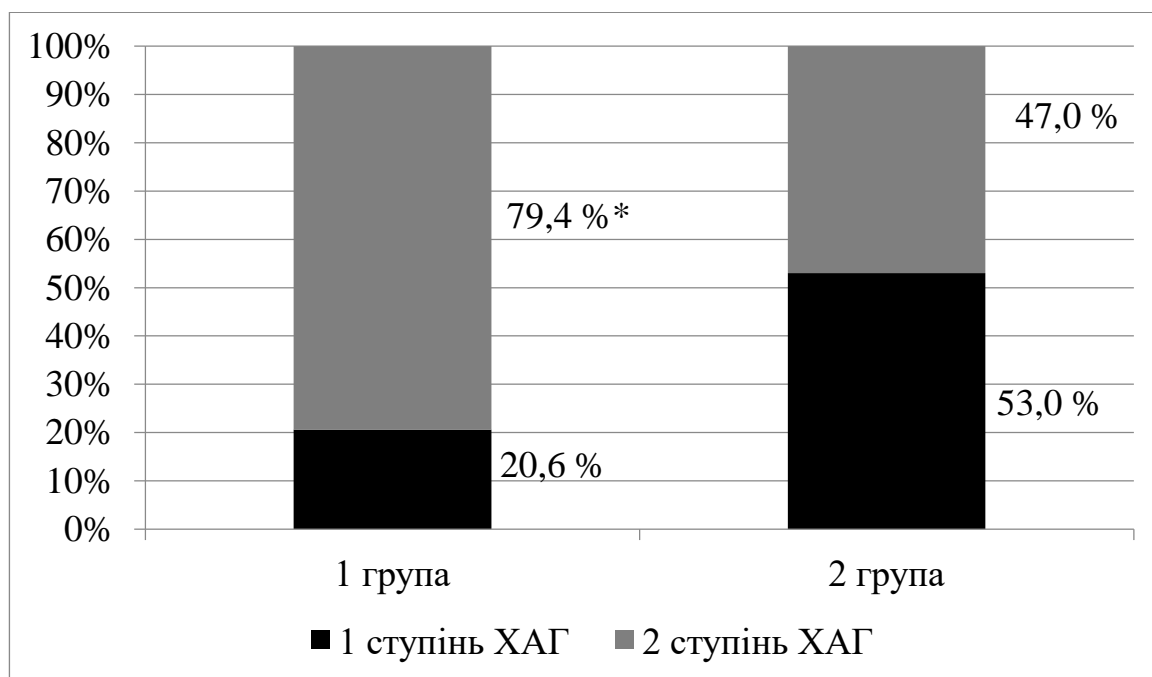


Рисунок 3.1 - Структура супутніх захворювань та станів у вагітних.



Варто відзначити, що у переважної більшості жінок 1 групи встановлювали 2 ступінь ХАГ (79,4 %), тоді як у більшості пацієнок 2 групи визначали 1 ступінь (53,0 %),  $p < 0,05$  (рис. 3.2).



Примітка. \* - достовірна різниця між групами,  $p < 0,05$ .

Рисунок 3.2 - Розподіл вагітних у групах залежно від ступеня ХАГ.

Тобто, наявність ХАГ 2 ступеня є фактором ризику ЗРП у вагітних із ВШ 3,42 (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 - Відношення шансів та довірчі інтервали залежно від наявності та ступеня ПМПК

Показники	Відношення шансів	95 % довірчий інтервал
ХАГ 1 ступеня	0,29	0,12-0,75
ХАГ 2 ступеня	3,42	1,34-8,72

У переважної більшості пацієнок основної групи систолічний артеріальний тиск (САТ) перевищував 140 мм рт. ст. (79,4 %), а діастолічний (ДАТ) перевищував 90 мм рт. ст. (88,2 %). При цьому у переважної більшості

рівні САТ і ДАТ сягали відповідно більше 150 та 100 мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ) (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 - Рівні артеріального тиску у групах пацієнток

Показники	1 група, n=34		2 група, n=83		P
	Абс.	%	Абс.	%	
Артеріальний тиск систолічний $\leq 140$ мм рт ст	7	20,6	53	63,9	$<0,01$
Артеріальний тиск систолічний $> 150$ мм рт ст	27	79,4	12	14,5	$<0,001$
Артеріальний тиск діастолічний $\leq 90$ мм рт ст	4	11,8	63	75,9	$<0,001$
Артеріальний тиск діастолічний $> 90$ мм рт ст	30	88,2	20	24,1	$<0,001$
Артеріальний тиск діастолічний $> 100$ мм рт ст	28	82,4	14	16,9	$<0,001$

Відношення шансів (ВШ) та їх 95 % довірчі інтервали показників АТ щодо розвитку ЗРП представлено у табл. 3.4. Найбільші значення ВШ сягають при САТ понад 150 мм рт ст та ДАТ понад 100 мм рт ст. В той час, як значення ВШ сягає менше 1 при САТ менше 140 мм рт ст та ДАТ менше 90 мм рт ст.

Таблиця 3.4 - Відношення шансів та довірчі інтервали залежно від рівнів артеріального тиску у групах пацієнток

Показники	Відношення шансів	95 % довірчий інтервал
Артеріальний тиск систолічний $> 140$ мм рт ст	6,81	2,65-17,52
Артеріальний тиск систолічний $> 150$ мм рт ст	22,82	8,13-64,06
Артеріальний тиск діастолічний $\leq 90$ мм рт ст	0,04	0,01-0,14
Артеріальний тиск діастолічний $> 90$ мм рт ст	23,63	7,42-75,23
Артеріальний тиск діастолічний $> 100$ мм рт ст	23,0	8,03-65,88

Порушення матково-плацентарного кровообігу (ПМПК) визначалися у 94,1% пацієток 1 групи та у 21,7 % осіб групи порівняння,  $p < 0,001$ . При цьому, ПМПК 3 ступеня були у 35,3 % жінок 1 групи та у 1,2 % пацієток групи порівняння,  $p < 0,05$ . У жінок, в яких діагностували порушення розвитку плода, переважно встановлювали ПМПК 2 ступеня (58,8 %), тоді як у пацієток, у яких не було затримки росту плода, – ПМПК 1 і 2 ступенів були у 10,8 % та у 9,6 % жінок. ПМПК 1 ступеня у осіб 1 групи не було,  $p < 0,05$  (рис. 3.3).

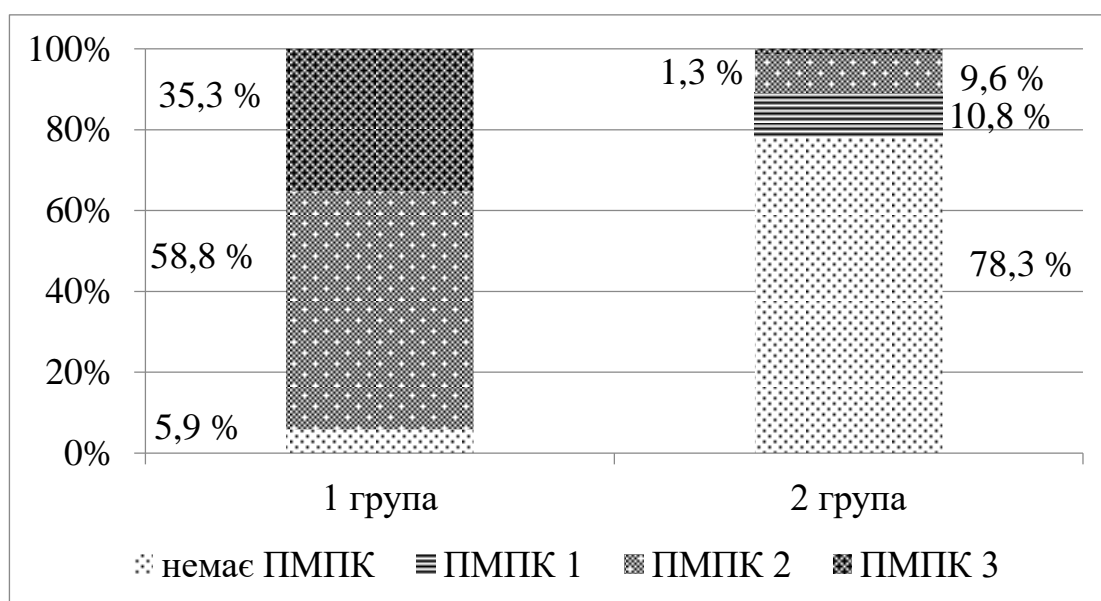


Рисунок 3.3 - Частки пацієток із різними ступенями порушень матково-плацентарного кровообігу (ПМПК).

Наявність ПМПК є фактором ризику ЗРП із ВШ 57,78, ПМПК 3 ступеня із ВШ 44,73 (табл. 3.5).

Таким чином, проаналізувавши анамнестичні та стандартні клініко-інструментальні показники, встановили наступні фактори ризику затримки росту плода: ХАГ 2 ступеня, перевищення показників артеріального тиску понад 150 та 90 мм рт ст, наявність порушень матково-плацентарного кровообігу 2 та 3 ступенів.

Таблиця 3.5 - Відношення шансів та довірчі інтервали залежно від наявності та ступеня ПМПК

Показники	Відношення шансів	95 % довірчий інтервал
Наявність ПМПК	57,78	12,62-264,43
ПМПК 1	-	-
ПМПК 2	13,39	4,93-36,37
ПМПК 3	44,73	5,51-362,92

### 3.2 Лікування пацієток, акушерські та перинатальні наслідки розродження

Усі вагітні жінки отримували лікування згідно стандартів МОЗ України. Показанням до призначення постійної антигіпертензивної терапії під час вагітності хворим з ХАГ був діастолічний тиск  $\geq 100$  мм рт. ст. Якщо ХАГ характеризувалась підвищенням переважно систолічного АТ (ізолювана систолічна АГ), показанням до антигіпертензивної терапії був рівень  $\geq 150$  мм рт. ст. Метою антигіпертензивної терапії під час вагітності – було стійке підтримання діастолічного АТ 80-90 мм рт. ст. У вагітних з гіпертензією, яка характеризується переважним підвищенням систолічного АТ, метою лікування є стабілізація останнього на рівні 120-140 мм рт. ст. Немедикаментозні засоби лікування вагітних із ХАГ включали: – раціональне харчування (добовий калораж до 20 тижнів 2500-2800, після 20 тижнів – 2900-3500 ккал, підвищений вміст білка та поліненасичених жирних кислот, обмеження тваринних жирів, холестерину, продуктів, що викликають спрагу); – охоронний режим (виключення значних психологічних навантажень, підтримка родини, раціональний режим праці та відпочинку, двогодинний відпочинок удень у положенні лежачи, бажано на лівому боці, після 30 тижнів).

Всім пацієткам було призначено лікарський засіб із центральною антиадренергічною дією (метилдопа). Поєднана терапія із застосуванням

метилдопи та антагоністу кальцієвих каналів (ніфедипін) застосовувалася у 21 жінок 1 групи (61,8 %) та у 39 вагітних 2 групи (47,0 %),  $p > 0,05$ . Три-терапія із метилдопи, ніфедипіну та блокатора  $\beta$ -рецепторів (бісопролол) призначалася 13 жінкам 1 групи (38,2 %) та 9 особам 2 групи (10,8 %),  $p > 0,05$ . Також більшість пацієток отримували симптоматичну терапію із застосуванням гліциседу, екстракту валеріани, седасену, тощо,  $p > 0,05$ .

Тобто, об'єм призначеної стандартної терапії не мав впливу на формування затримки росту плода,  $p > 0,05$ .

Середній показник ваги плода при народженні склав  $2425,0 \pm 121,7$  г у жінок основної групи та  $2948,0 \pm 58,0$  г у пацієток групи порівняння,  $p < 0,01$ . Більшість вагітних народили фізіологічним шляхом. Кесарів розтин виконали у 14 жінок 1 групи (41,2 %) та у 9 пацієток групи порівняння (10,8 %),  $p < 0,01$ . Вакуум-екстракцію плода здійснювали у 5 жінок 2 групи (6,0 %). Тобто, жінки із ХАГ із ЗРП у дітей майже у половині випадків розроджені за допомогою кесаревого розтину (в більшості випадків показанням для оперативного розродження виявився дистрес плода під час вагітності та пологів).

Таким чином, ми встановили, що призначення стандартних режимів лікування ХАГ не впливало на появу ЗРП, а жінки із ХАГ із ЗРП у дітей майже у половині випадків розроджені за допомогою операції кесаревого розтину.

### **3.3 Прогностична значимість чинників ризику розвитку затримки росту плода у вагітних із хронічною артеріальною гіпертензією**

Аналізували прогностичну значимість чинників ризику ЗРП (ХАГ 2 ступеня, ПМПК 2-3 ступенів) у вагітних із ХАГ залежно від їхньої кількості (табл. 3.6).

Таблиця 3.6 - Аналіз прогностичної значимості чинників ризику ЗРП у вагітних із ХАГ

Кількість чинників ризику	1 група, n=34		2 група, n=83		P
	Абс.	%	Абс.	%	
жодного чиннику	0	0	41	49,4	<0,01
лише 1 чинник	10	29,4	34	41,0	>0,05
2 чинники разом	24	70,6	8	9,6	<0,001

При відсутності чинників ризику не було зареєстровано жодного випадку ЗРП у вагітних із ХАГ,  $p < 0,01$ . В той час як близько половини пацієток із ХАГ, у яких не було ЗРП мали хоча б 1 чинник ризику (50,6 %), лише 1/3 вагітних 1 групи мали 1 фактор (29,4 %),  $p > 0,05$ .

Лише 8 жінок 2 групи мали обидва чинники ризику, тоді коли 70,6 % вагітних 1 групи мали ХАГ 2 ступеня та ПМПК 2-3 ступенів,  $p < 0,001$ .

Тобто, при відсутності чинників ризику (у жінок із ХАГ 1 ступеня та відсутності ПМПК, або ПМПК 1 ступеня) найбільш ймовірно, що у вагітних не буде розвиватися ЗРП. При наявності обох чинників ризику разом (ХАГ 2 ступеня та наявність ПМПК 2-3 ступенів) найбільш ймовірно буде ЗРП. При наявності хоча б одного чинника ризику (або ХАГ 2 ступеня та відсутність ПМПК чи ПМПК 1 ступеня, або ХАГ 1 ступеня та наявність ПМПК 2-3 ступенів) не можна спрогнозувати розвиток ЗРП у вагітних.

У табл. 3.7 представлено ВШ та довірчі інтервали залежно від кількості чинників ризику ЗРП.

Таблиця 3.7 - Відношення шансів та довірчі інтервали залежно від кількості чинників ризику ЗРП у вагітних із ХАГ

Показники	Відношення шансів	95 % довірчий інтервал
жодного чиннику ризику	-	-
лише 1 чинник ризику	0,6	0,26-1,42
2 чинники ризику разом	22,5	7,98-63,48

Тобто, при наявності 2 чинників ризику, не можна спрогнозувати ЗРП, так як довірчий інтервал містить 1. ВШ ризику ЗРП при 2 чинниках становить 22,5.

### **Резюме**

Таким чином, було визначено, що чинниками ризику ЗРП у вагітних із ХАГ є перевищення показників систолічного артеріального тиску понад  $> 150$  мм рт.ст., діастолічного понад  $> 90$  мм рт. ст. та наявність порушень матково-плацентарного кровообігу 2 та 3 ступенів.

Призначення стандартних режимів лікування не впливало на появу ЗРП. Наявність ЗРП у жінок з ХАГ сприяє зростанню частоти розродження шляхом операції кесаревого розтину до 42,9 %.

При наявності двох чинників ризику (перевищення показників систолічного артеріального тиску понад  $> 150$  мм рт.ст. та діастолічного понад  $> 90$  мм рт. ст., наявність порушень матково-плацентарного кровообігу 2 та 3 ступенів) найбільш ймовірно буде розвиватись ЗРП (ВШ 22,5). При відсутності або наявності одного чинника ризику не можна спрогнозувати розвиток ЗРП у вагітних ( ВШ 0,6).

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [29, 33, 34, 42].

**РОЗДІЛ 4**  
**ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СИСТЕМИ МАТИ-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД У**  
**ВАГІТНИХ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ДОСЛІДЖЕНЬ ПОКАЗНИКІВ**  
**МАРКЕРІВ АНГІОГЕНЕЗУ, ГОРМОНІВ ВАГІТНОСТІ ТА ДАНИХ**  
**ДОПЛЕРОМЕТРІЇ**

**4.1 Показники маркерів ангіогенезу та гормонів вагітності у жінок із хронічною артеріальною гіпертензією**

Обстеження вагітних жінок у проспективному дослідженні виконували в терміни вагітності 11-12 тижнів. З метою дослідження функціонального стану системи мати-плацента-плід здійснювали дослідження рівня маркерів ангіогенезу (плацентарний фактор росту як про-ангіогенний фактор, та плацентарну розчинну fms-подібну тирозинкіназу як антиангіогенний фактор) та гормонального профілю (хоріонічного гонадотропіну людини, прогестерону та естрадіолу) в сироватці крові у вагітних основної групи – вагітні з хронічною артеріальною гіпертензією (група I) та контрольної групи – здорові вагітні (група II). Оцінюючи середні показники рівнів ангіогенних факторів, встановили статистично значиму різницю між групами,  $p > 0,05$ . (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 - Рівні показників ангіогенезу у групах вагітних

Показники	I група, n=61 Me (Q <sub>25</sub> ;Q <sub>75</sub> )	контрольна група, n=27 Me (Q <sub>25</sub> ;Q <sub>75</sub> )	P
ПФР, пг/мл	9,1 (3,8;19,2)	33,6 (26,8;45,6)	<0,001
sFlt-1, пг/мл	1700,9 (1315,6;2005,6)	1419,7 (1060,3;1673,5)	<0,05
K	184,5 (59,5;565,3)	34,7 (24,1;53,7)	<0,001



Встановили, що рівень ПФР був достовірно зниженим у осіб I групи в 3,7 разів: 9,1 (3,8;19,2) пг/мл проти 33,6 (26,8;45,6) пг/мл у жінок II групи,  $p < 0,001$  (рис. 4.1).

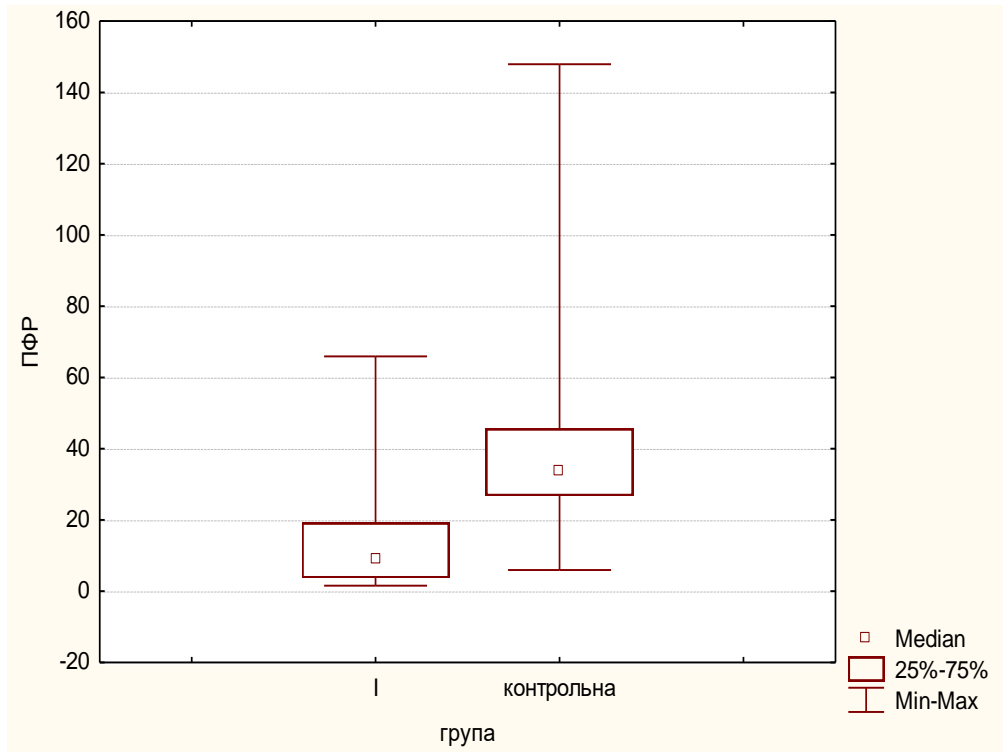


Рисунок 4.1 - Рівні ПФР у вагітних, пг/мл.

Показник sFlt-1, навпаки, був вищим у вагітних із ХАГ: 1700,9 (1315,6;2005,6) пг/мл проти 1419,7 (1060,3;1673,5) пг/мл,  $p < 0,05$  (рис. 4.2).

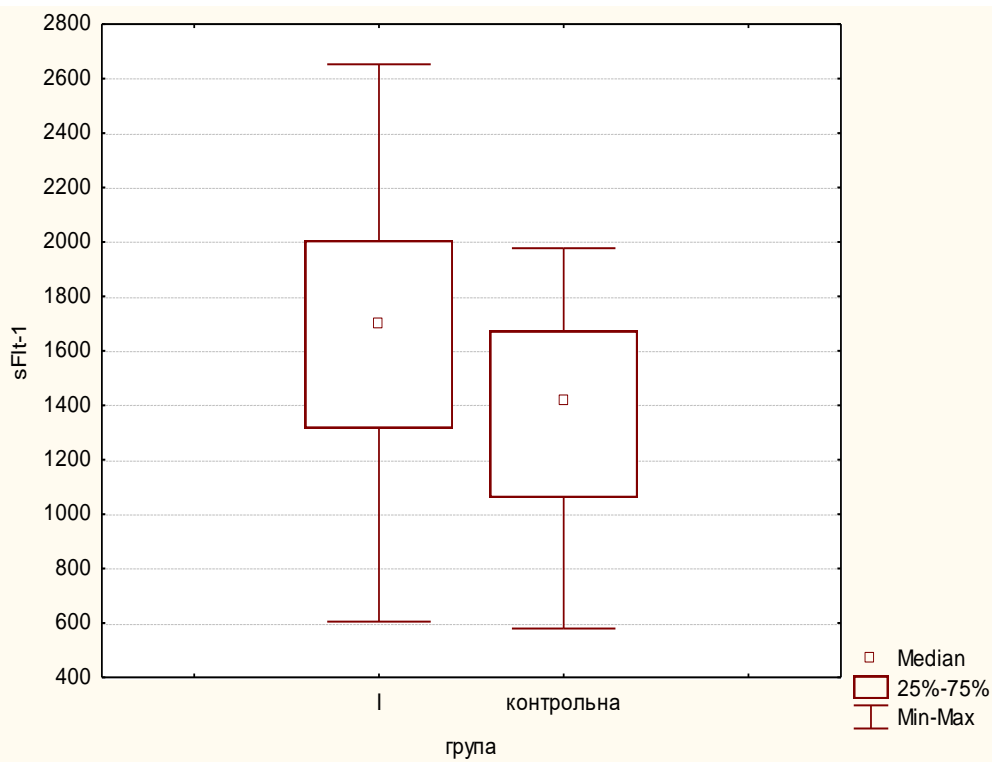


Рисунок 4.2 - Рівні s-Flt-1 у вагітних, пг/мл.

Враховуючи зміни в показниках маркерів ангіогенезу, було вирішено розрахувати співвідношення цих факторів (розчинної fms-подібної тирозинкінази до плацентарного фактора росту) один до одного. Показник співвідношення sFlt-1 до ПФР було прийнято позначати за допомогою коефіцієнта «К».

Відповідно, К був достовірно збільшеним у осіб I групи в 5,3 разів: 184,5 (59,5;565,3) од. проти 34,7 (24,1;53,7) од.,  $p < 0,001$  (рис. 4.3).

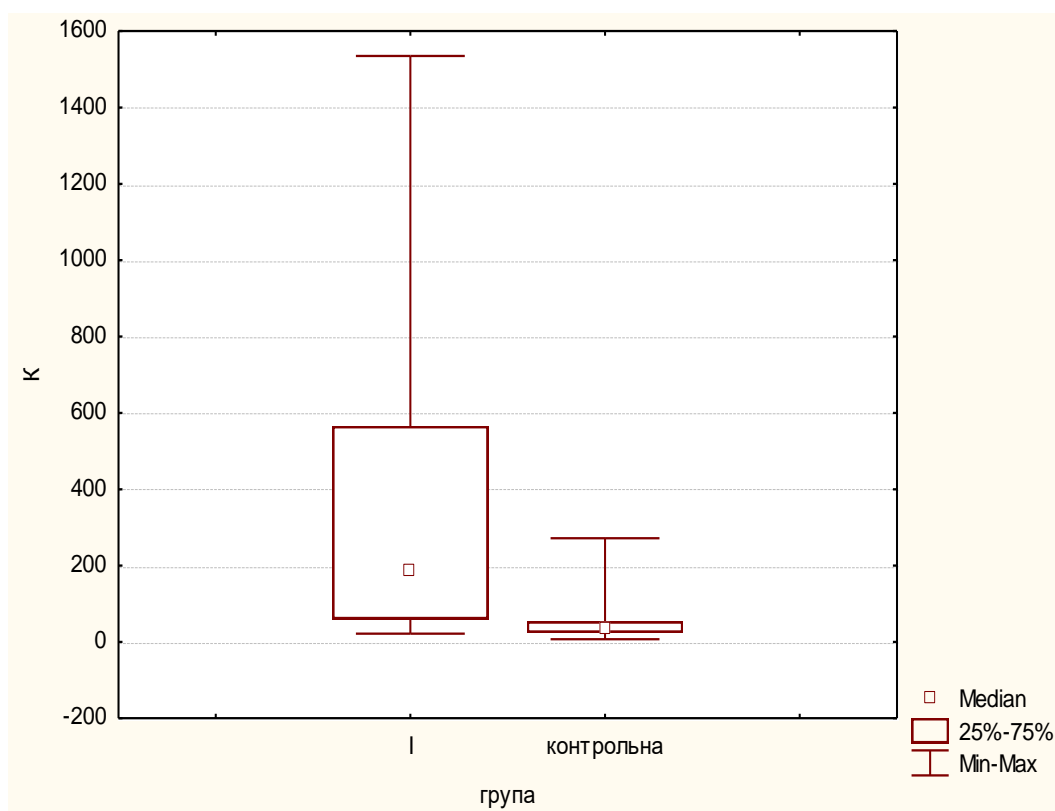


Рисунок 4.3 - Показник К у вагітних, од.

Оцінюючи показники рівня гормонів у вагітних (прогестерону, естрадіолу, хоріонічного гонадотропіну людини), не встановили статистично значимої різниці між групами,  $p > 0,05$  (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 - Рівні гормонів вагітності у групах вагітних

Показники	I група, n=61 Me (Q <sub>25</sub> ;Q <sub>75</sub> )	контрольна група, n=27 Me (Q <sub>25</sub> ;Q <sub>75</sub> )	p
ПГ, нг/мл	33,8 (26,2;43,8)	30,5 (27,1;44,9)	>0,05
Е, пг/мл	2226,8 (1488,3;3333,3)	2512,9 (1778,4;3562,5)	>0,05
ХГЛ, нг/мл	534,6 (424,9;611,3)	501,3 (456,9;616,9)	>0,05

Децо інша ситуація склалася при порівнянні співвідношень ПФР та гормонів вагітності між собою (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 - Співвідношення між ПФР та гормонами вагітності у групах жінок

Показники	I група, n=61 Me (Q <sub>25</sub> ;Q <sub>75</sub> )	контрольна група, n=27 Me (Q <sub>25</sub> ;Q <sub>75</sub> )	p
ХГЛ/ПФР, од.	51,8 (22,6;168,6)	14,8 (10,4;17,8)	<0,001
Е/ПФР, од.	309,7 (129,1;724,6)	70,0 (49,2;96,2)	<0,001
ПГ/ПФР, од.	4,8 (1,5;9,2)	1,0 (0,6;1,2)	<0,001

Так, показник ХГЛ/ПФР у 3,5 разів перевищував у жінок із ХАГ відповідний показник вагітних із фізіологічним перебігом вагітності. Індекс

Е/ПФР перевищував у 4,4 рази, а ПГ/ПФР – у 4,8 разів, відповідно,  $p < 0,001$  для всіх показників.

Кореляційний аналіз між показниками ангиогенезу та гормонами вагітності в І групі жінок з ХАГ дозволив встановити, що ПФР та ПГ мали зворотній зв'язок слабкої сили ( $R = -0.29$ ) між собою, рівні ПГ та Е – прямий зв'язок середньої сили ( $R = +0.50$ ). Між іншими даними не визначалися статистично значущі кореляції (табл. 4.4).

Таблиця 4.4 - Результати кореляційного аналізу між показниками ангиогенезу та гормонів вагітності у І групі

Показники	ПФР	sFlt-1	ПГ	Е	ХГЛ
ПФР	-	-0,13	-0,29*	-0,21	-0,19
sFlt-1		-	-0,06	0,05	0,07
ПГ			-	0,5*	0,13
Е				-	0,1
ХГЛ					-

Примітка. \* -  $p < 0,05$ .

Відповідний аналіз у жінок контрольної групи показав, що ПФР та ХГЛ мали прямий зв'язок середньої сили ( $R = +0.43$ ) ( $p < 0,05$ ). Інші показники не мали достовірних зв'язків між собою (табл. 4.5).

Таблиця 4.5 - Результати кореляційного аналізу між показниками ангиогенезу та гормонів вагітності у контрольній групі

Показники	ПФР	sFlt-1	ПГ	Е	ХГЛ
ПФР	-	-0,09	0,04	0,16	0,43*
sFlt-1		-	0,12	-0,13	0,13
ПГ			-	0,25	0,22
Е				-	0,2
ХГЛ					-

Примітка. \* -  $p < 0,05$ .

Таким чином, встановлено, що у I триместрі вагітності (11-12 тижнів гестації) у жінок із ХАГ визначається зрушення балансу між про- та антиангіогенними факторами, що проявляються статистично достовірним ( $p < 0,05$ ) зростанням рівнів sFlt-1 (1700,9 пг/мл) та зниженням рівнів ПФР в 3,7 разів (9,1 пг/мл) і, відповідно, зростанням рівнів коефіцієнту К в 5,3 разів (sFlt-1/ПФР) (184,5).

Середні показники рівнів естрадіолу, прогестерону та хоріонічного гонадотропіну у вагітних з ХАГ статистично достовірно не відрізняються від показників контрольної групи ( $p > 0,05$ ). Але за результатами кореляційного аналізу показники ПФР та ПГ мають зворотній зв'язок між собою у вагітних із ХАГ ( $r = -0,29$ ,  $p < 0,05$ ).

При розрахунку кореляції ПФР та гормонів встановлено, що у вагітних з ХАГ має місце їх зростання відповідно групи контролю, а саме показник ХГЛ корелює з ПФР (51,8 од. проти 14,8 од.) у 3,5 рази, Е корелює з ПФР (309,7 од. проти 70,0 од.) у 4,4 рази та ПГ корелює з ПФР (4,8 од. проти 1,0 од.) у 4,8 разів,  $p < 0,001$  для всіх показників. Дані зміни свідчать про наявність порушень ангіогенезу у вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією, починаючи з I триместру гестації.

#### **4.2 Показники доплерометрії у вагітних із хронічною артеріальною гіпертензією**

Серед показників доплерометрії визначали систоло-діастолічне співвідношення правої (СДСп) та лівої (СДСл) маткових артерій, індекс резистентності правої (ІРп) та лівої (ІРл) маткових артерій, пульсаційний індекс правої (ПІп) та лівої (ПІл) маткових артерій.

Аналізуючи показники СДС у групах пацієнток, визначили, що СДСп у групах вагітних із ХАГ достовірно не відрізнялися від значень контрольної групи: 3,72 (3,64-3,89) од. для СДСп та 3,72 (3,64-3,89) од. для СДСл у I групі проти 3,72 (3,45-3,84) од. та 3,7 (3,47-3,89) од., відповідно – у контрольній групі,  $p > 0,05$ . (рис. 4.4).

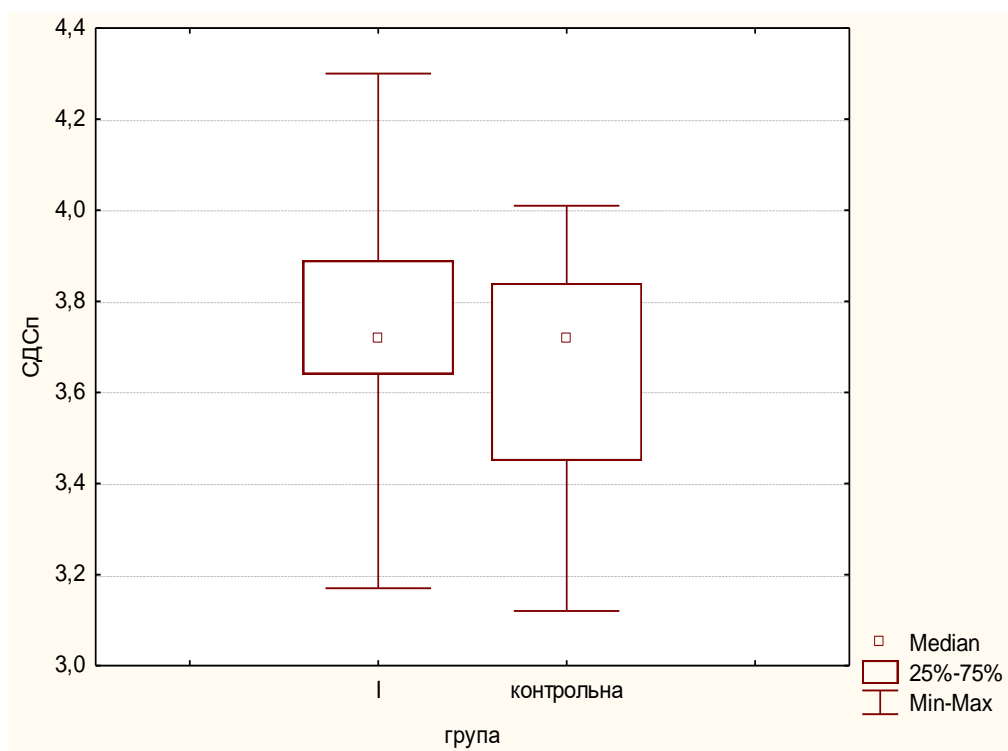


Рисунок 4.4 - Показники СДСп в групах пацієток.

Показники СДСл у групах пацієток, у групах вагітних із ХАГ також достовірно не відрізнялися від значень контрольної групи: 3,72 (3,64-3,89) од. для СДСл у I групі проти 3,7 (3,47-3,89) од.,  $p > 0,05$ . (рис. 4.5).

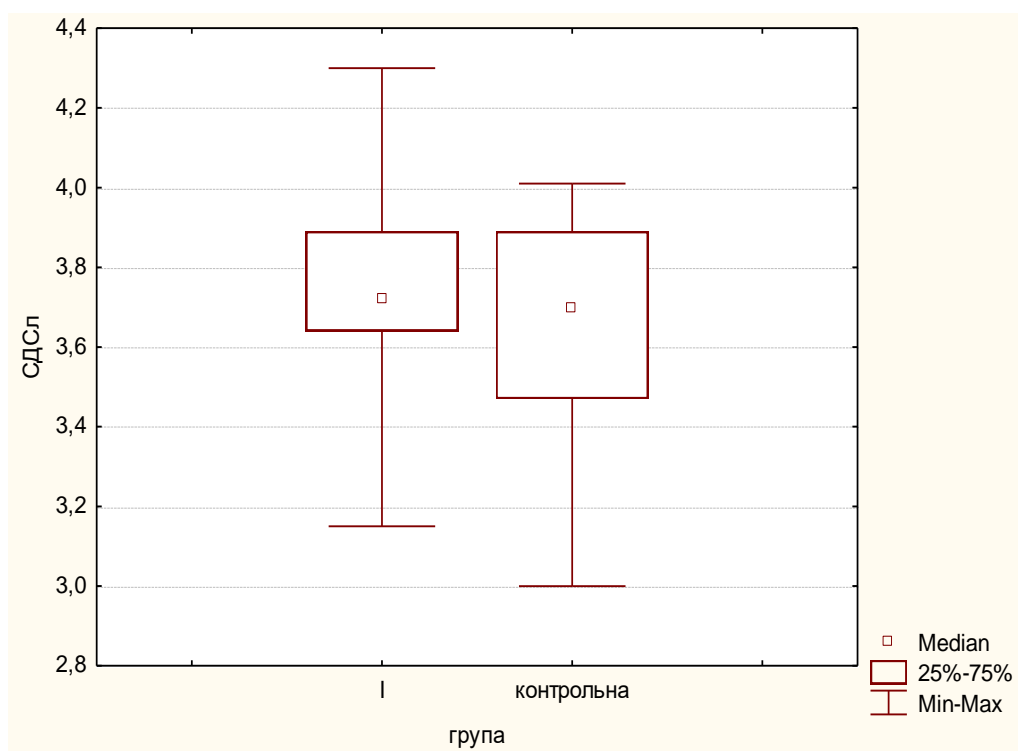


Рисунок 4.5 - Показники СДСл в групах пацієток.

Аналізуючи показники ІР у групах пацієток, встановили, що показники ІРп в групах вагітних із ХАГ достовірно не відрізнялися від значень здорових вагітних: 0,76 (0,71;0,8) од. проти 0,76 (0,7;0,8),  $p>0,05$ . (рис. 4.6).

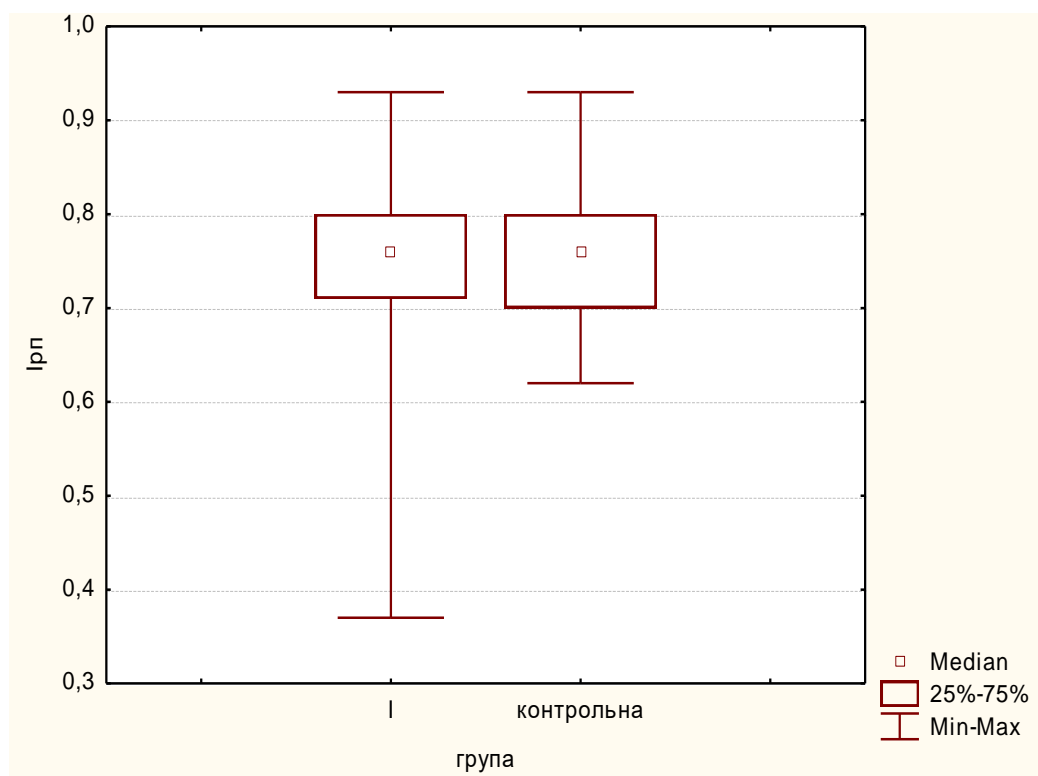


Рисунок 4.6 - Показники ІРп в групах пацієток.

Показники ІРл в групах вагітних із ХАГ також достовірно не відрізнялися від значень здорових вагітних: 0,76 (0,71-0,78) од. для ІРл од. та 0,76 (0,73;0,78) од., відповідно, у контрольній групі,  $p>0,05$  (рис. 4.7).



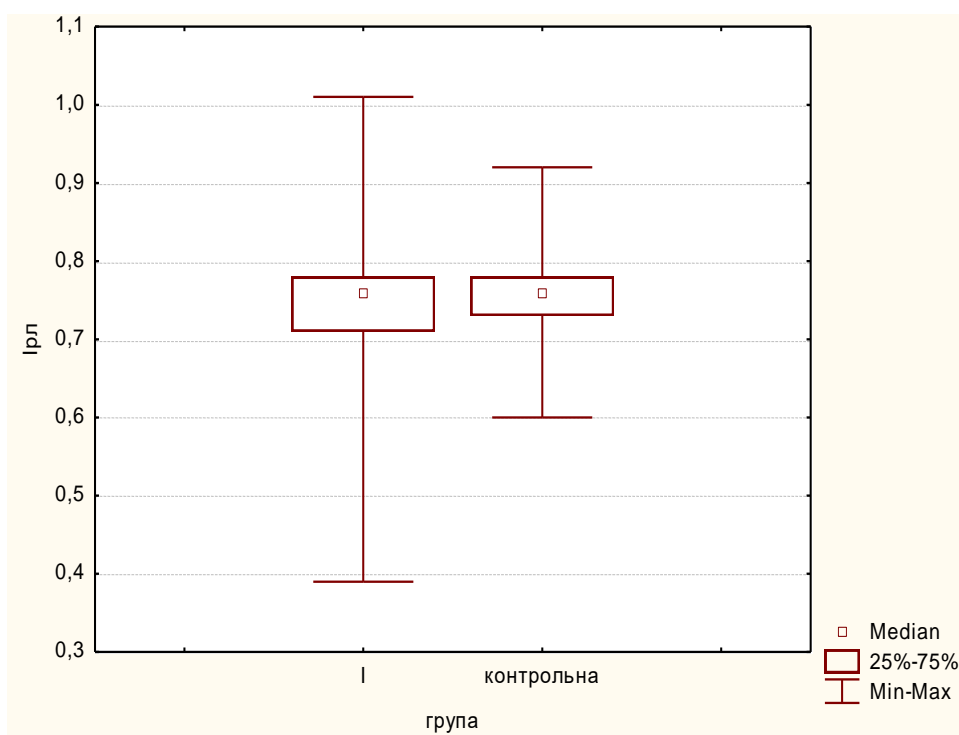


Рисунок 4.7 - Показники ІРл в групах пацієнток.

Порівнюючи результати вимірювання ПІ у вагітних І групи встановили, що показники ПІп статистично достовірно ( $p < 0,001$ ) перевищували значення здорових вагітних: 1,73 (1,65;1,8) од. для проти 1,33 (1,1;1,49) од. (рис. 4.8).

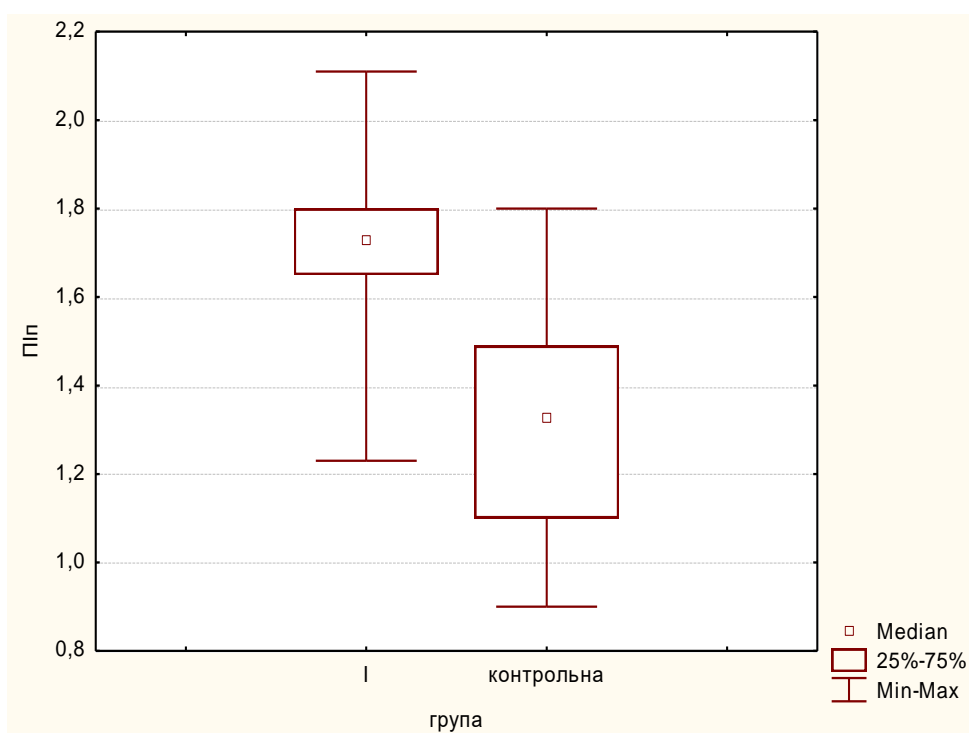


Рисунок 4.8 - Показники ПП в групах пацієнок.

Показники ПП в групах вагітних із ХАГ також достовірно відрізнялися від значень жінок із фізіологічним перебігом вагітностей: 1,7 (1,66;1,79) од. та 1,35 (1,22;1,51) од., відповідно, у контрольній групі,  $p > 0,05$  (рис. 4.9).

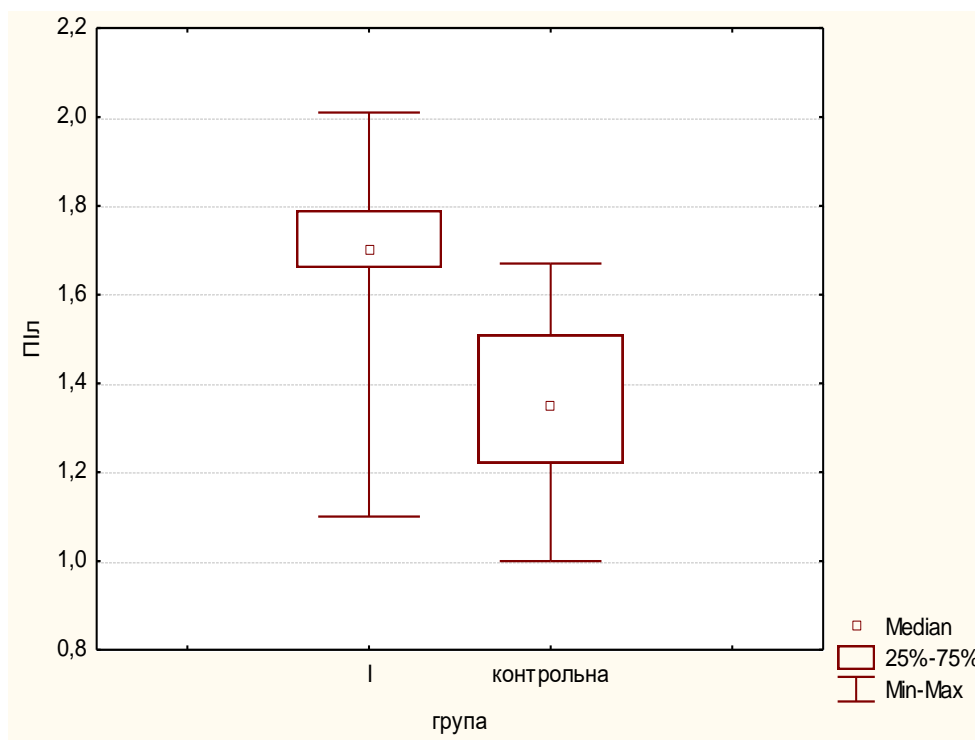


Рисунок 4.9 - Показники ПП в групах пацієнок.

Аналізуючи кореляції між показниками СДС та маркерами ангіогенезу та гормональним профілем, встановили, що достовірних кореляцій між ними у жінок 1 групи немає ( $p > 0,05$ ) (табл. 4.6).

Таблиця 4.6 - Результати кореляційного аналізу між значеннями СДС, показниками ангіогенезу та гормонального профілю

Показники	СДСп	СДСл
ПФР	-0,08	-0,12
sFlt-1	0,18	0,21
К	0,12	0,17
ПГ	0,02	0,06
Е	0,07	0,09
ХГЛ	0,06	0,06

Порівнюючи кореляції між показниками ІР та маркерами ангиогенезу та гормональним профілем, також не визначили достовірних кореляцій ( $p > 0,05$ ) (табл. 4.7).

Таблиця 4.7 - Результати кореляційного аналізу між значеннями ІР, показниками ангиогенезу та гормонального профілю

Показники	ІРп	ІРл
ПФР	-0,03	-0,01
sFlt-1	0,15	0,14
К	0,06	0,03
ПГ	0,14	0,15
Е	0,18	0,18
ХГЛ	0,03	0,03

Аналізуючи кореляції між значеннями ПІ та показниками ангиогенезу й гормональним профілем, визначили, що у вагітних із ХАГ має місце зворотній зв'язок між ПІ та ПФР (середньої сили  $R = -0,34$  для ПІп, та  $R = -0,41$  для ПІл), відповідно, між ПІ та К – прямий зв'язок (середньої сили  $R = +0,37$  для ПІп, та  $R = +0,43$  для ПІл) (табл. 4.8). Відомо вже, що у вагітних із ХАГ знижується рівень ПФР, в той час як значення ПІ навпаки, - зростає.

Таблиця 4.8 - Результати кореляційного аналізу між значеннями ПІ, показниками ангиогенезу та гормонального профілю

Показники	ПІп	ПІл
ПФР	-0,34*	-0,41*
sFlt-1	0,14	0,15
К	0,37*	0,43*
ПГ	-0,03	-0,02
Е	-0,05	0,03
ХГЛ	0,09	0,05

Примітка. \* -  $p < 0,05$ .

У жінок із фізіологічним перебігом вагітності СДС також не мав достовірних кореляцій із маркерами ангіогенезу та гормонами вагітності ( $p > 0,05$ ) (табл. 4.9).

Таблиця 4.9 - Результати кореляційного аналізу між значеннями СДС, показниками ангіогенезу та гормонального профілю у жінок контрольної групи

Показники	СДСп	СДСл
ПФР	0,25	0,2
sFlt-1	-0,33	-0,3
К	-0,32	-0,28
ПГ	0,16	0,17
Е	0,04	-0,05
ХГЛ	0,07	0,04

Проте рівні ІР мали зворотні зв'язки середньої сили із показником sFlt-1,  $p < 0,05$  (табл. 4.10).

Таблиця 4.10 - Результати кореляційного аналізу між значеннями ІР, показниками ангіогенезу та гормонального профілю у жінок контрольної групи

Показники	ІРп	ІРл
ПФР	0,03	0,07
sFlt-1	-0,47*	-0,58*
К	-0,19	-0,26
ПГ	-0,02	0,008
Е	-0,002	0,08
ХГЛ	-0,25	-0,27

Примітка. \* -  $p < 0,05$ .

При фізіологічному перебігу вагітності та пологів значення ПП корелювало із співвідношенням sFlt-1/ПФР (прямий зв'язок) та ПФР

(зворотній зв'язок). ПЛ мав прямий зв'язок із значенням співвідношення sFlt-1/ПФР (табл. 4.11).

Таблиця 4.11 - Результати кореляційного аналізу між значеннями ПП, показниками ангіогенезу та гормонального профілю у жінок контрольної групи

Показники	ПП	ПЛ
ПФР	-0,5*	-0,34
sFlt-1	0,25	0,37
К	0,6*	0,46*
ПГ	0,11	-0,21
Е	0,03	-0,16
ХГЛ	0,51*	-0,38

Примітка. \* -  $p < 0,05$ .

Таким чином, у вагітних із ХАГ (І група) не встановлено достовірних змін у показниках СДС та ІР порівняно із показниками вагітних без ХАГ (контрольна група). Визначається достовірне підвищення значення ПП 1,73 (1,65;1,8) од. та ПЛ 1,7 (1,66;1,79) од. порівняно із показниками вагітних без ХАГ (контрольна група).

Показники СДС та ІР не мають кореляції із маркерами ангіогенезу та гормонального профілю у всіх групах дослідження. Показники ПП та ПЛ мають кореляцію із ПФР (зворотній зв'язок) та коефіцієнту К (прямий зв'язок) у вагітних із ХАГ. Дані зміни свідчать про наявність порушень вже в І триместрі вагітності.

#### **4.3 Показники маркерів ангіогенезу та гормонів вагітності у жінок із хронічною артеріальною гіпертензією 1 та 2 ступенів**

Згідно результатів проведеного ретроспективного аналізу вагітних, було встановлено, що чинниками ризику розвитку ЗРП у вагітних із ХАГ були ХАГ 2 ступеню, перевищення показників артеріального тиску понад

140 та 90 мм рт ст.. Враховуючи те, що ЗРП розвивається частіше при ХАГ, ми вирішили дослідити маркери ангіогенезу в залежності від ступеня ХАГ. Вагітних із ХАГ поділили на наступні підгрупи: 1-шу підгрупу склали 20 вагітних із ХАГ 1 ступеня; 2-гу підгрупу склали 41 вагітна жінка із ХАГ 2 ступеня. Обстеження проводили в термінах вагітності 11-12 тижнів.

ПФР у вагітних із ХАГ1 мав значення 13,9 (5,2-26,1) пг/мл, у вагітних із ХАГ2: 7,5 (2,5-18,4) пг/мл. Достовірної різниці у показнику між підгрупами 1 та 2 не встановлено,  $p > 0,05$  (рис. 4.10).

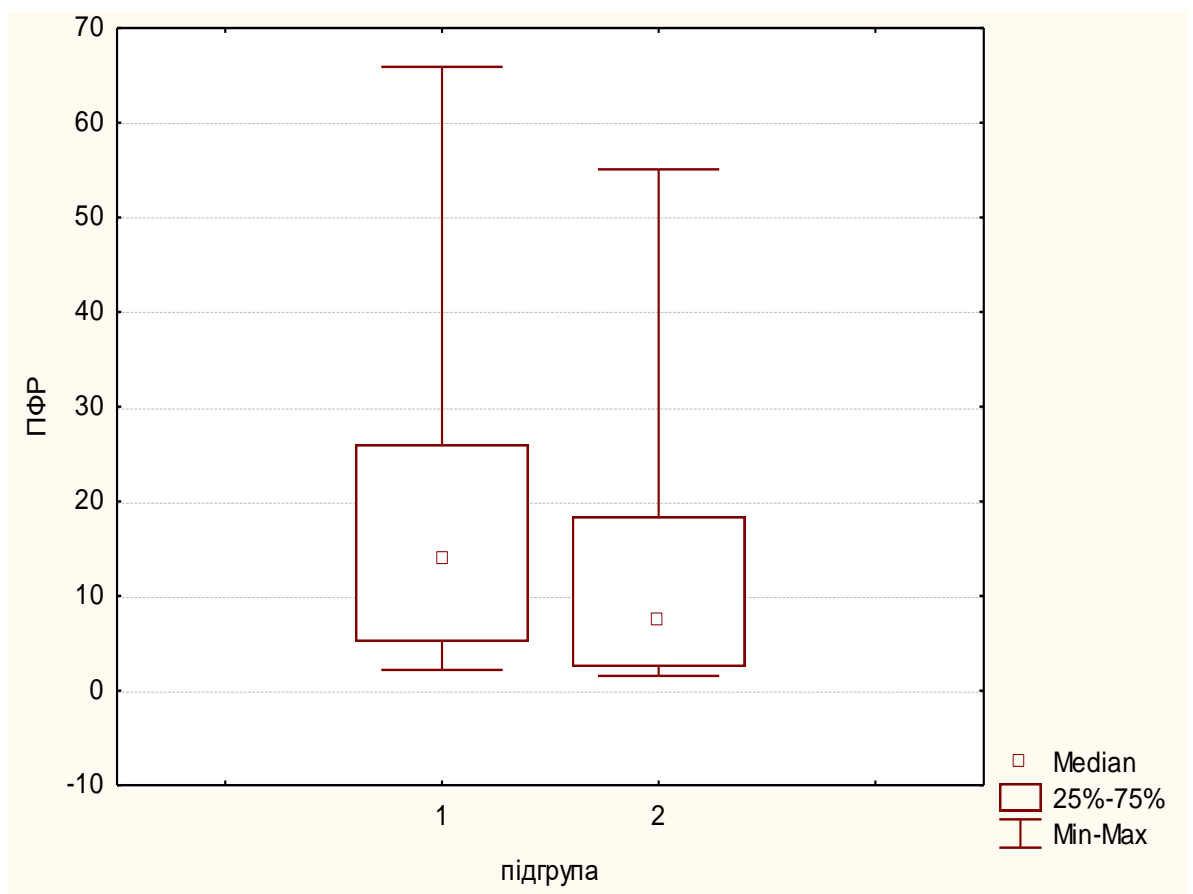


Рисунок 4.10 - ПФР у вагітних із ХАГ1 та ХАГ2.

Рівень sFlt-1 був дещо вищим у вагітних 1 підгрупи: 1767,2 (1410,3-2134,3) пг/мл проти 1575,3 (1294,1-1998,5) пг/мл, проте ця різниця не набула статистичної значущості,  $p > 0,05$  (рис. 4.11).

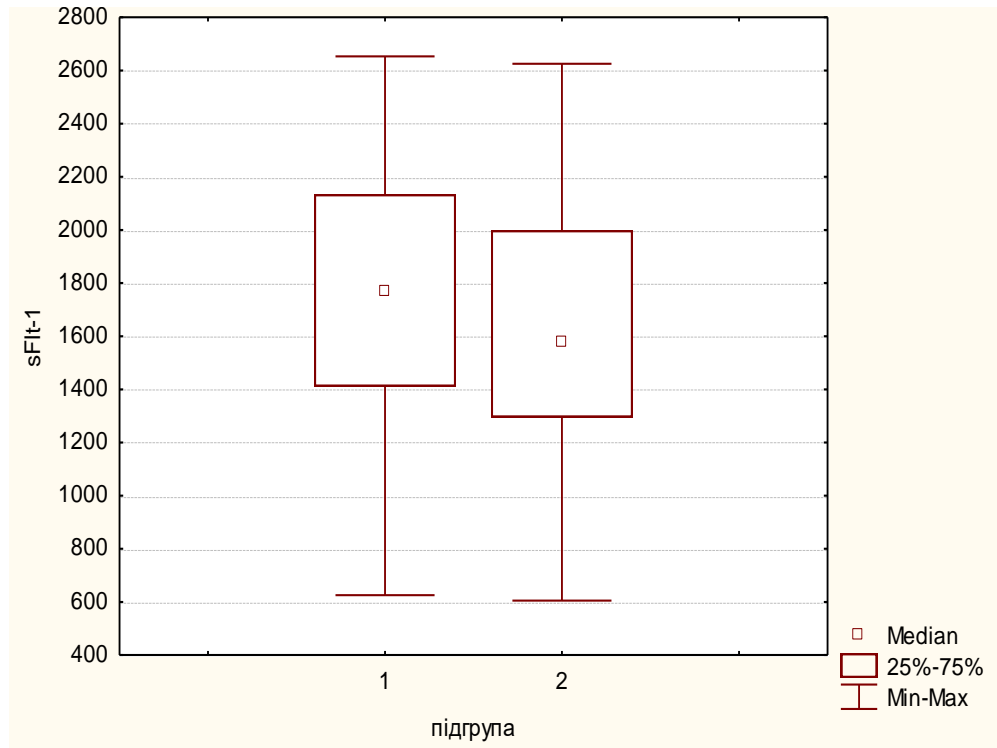


Рисунок 4.11 - sFlt-1 у вагітних із ХАГ1 та ХАГ2.

Співвідношення sFlt-1/ПФР (коефіцієнт К) хоча і було дещо нижчим у пацієток 1 підгрупи: 115,3 (46,6;432,2) од. проти 229,3 (60,5;719,3), проте достовірної різниці між підгрупами не було встановлено,  $p > 0,05$  (рис. 4.12).

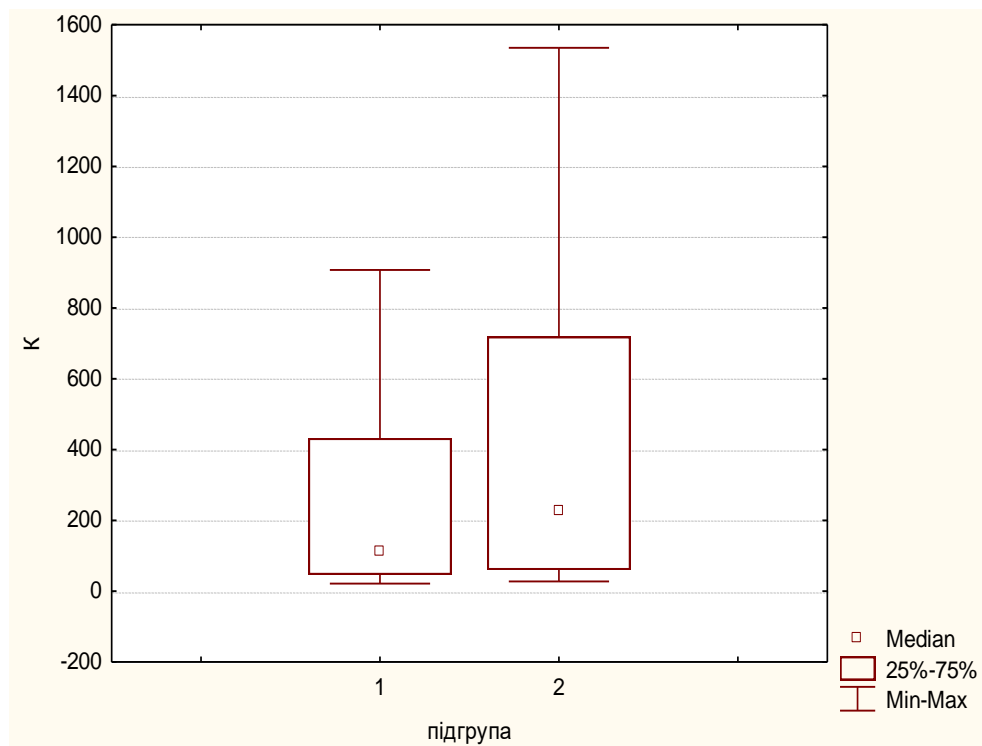


Рисунок 4.12 - коефіцієнт К у вагітних із ХАГ1 та ХАГ2.

Оцінюючи середні показники рівня гормонів у підгрупах вагітних, не встановили статистично значимої різниці між ними,  $p > 0,05$ . Відзначалося лише незначне зменшення рівня Е у вагітних із ХАГ 2 ступеня (табл. 4.12).

Таблиця 4.12 - Рівні гормонів вагітності у підгрупах вагітних

Показники	1 підгрупа, n=20 Me (Q <sub>25</sub> ;Q <sub>75</sub> )	2 підгрупа група, n=41 Me (Q <sub>25</sub> ;Q <sub>75</sub> )	P
ПГ, нг/мл	32,8 (23,3;41,8)	34,1 (27,9;45,0)	>0,05
Е, пг/мл	2609,5 (1189,0;3393,4)	2203,6 (1646,9;3314,0)	>0,05
ХГЛ, нг/мл	533,5 (452,6;595,8)	535,0 (412,5;621,2)	>0,05

При порівнянні співвідношень ПФР та гормонів вагітності між собою також не знайшли достовірної різниці. Проте відзначалася тенденція до зростання показника ПГ/ПФР у вагітних із ХАГ2 (табл. 4.13).

Таблиця 4.13 - Співвідношення між ПФР та гормонами вагітності у підгрупах вагітних

Показники	1 підгрупа, n=20 Me (Q <sub>25</sub> ;Q <sub>75</sub> )	2 підгрупа група, n=41 Me (Q <sub>25</sub> ;Q <sub>75</sub> )	P
ХГЛ/ПФР, од.	35,3 (18,3;115,2)	72,0 (27,9;188,4)	>0,05
Е/ПФР, од.	245,3 (35,7;402,3)	347,2 (139,7;850,5)	>0,05
ПГ/ПФР, од.	2,9 (0,6;6,1)	5,4 (1,9;10,9)	0,05<p<0,1

Такі результати свідчать про дисбаланс в маркерах ангиогенезу, відсутність змін у показниках гормонів вагітності, які мають місце у вагітних із ХАГ, виникають вже при ХАГ1 та суттєво не змінюються у жінок із ХАГ2. Таким чином, у показниках ангиогенезу (ПФР, s-Flt-1, К), гормонів вагітності та їх співвідношень не встановлено достовірної різниці у вагітних із ХАГ1 та ХАГ2.



#### 4.4 Показники доплерометрії у вагітних із хронічною артеріальною гіпертензією 1 та 2 ступенів

Аналізуючи показники СДС у підгрупах пацієток, визначили, що рівні СДСп достовірно не відрізнялися: 3,73 (3,64;3,9) од. у 1 підгрупі проти 3,69 (3,6;3,89) од. у 2 підгрупі,  $p>0,05$ . (рис. 4.13).

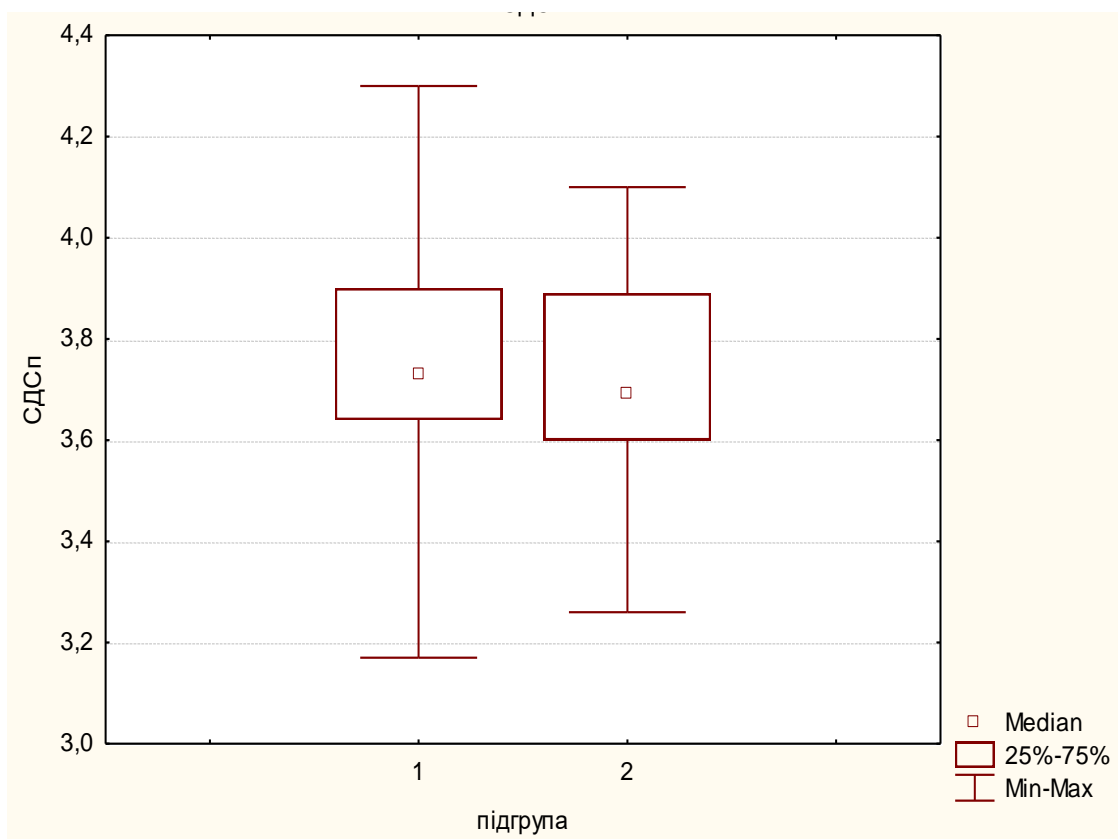


Рисунок 4.13 - Показники СДС в підгрупах пацієток.

Рівні показників СДСл, також, достовірно не невідрізнялися один від одного: 3,73 (3,64;3,9) од. у 1 підгрупі проти 3,72 (3,64;3,89) од. відповідно, у 2 підгрупі,  $p>0,05$ . (рис. 4.14).

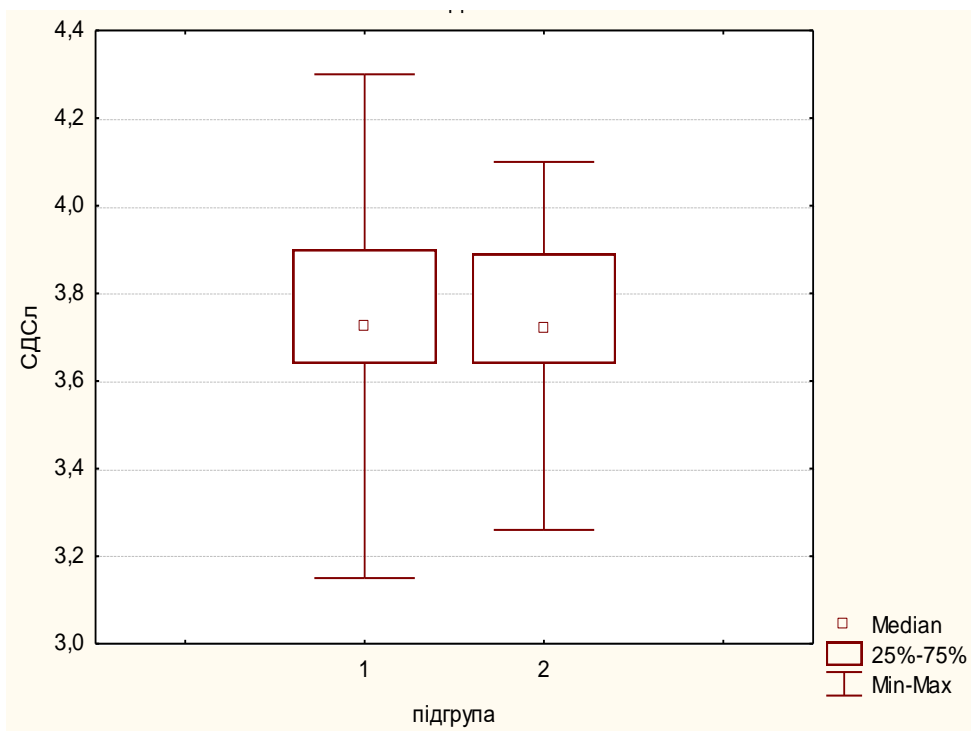


Рисунок 4.14 - Показники СДС в підгрупах пацієток.

Аналізуючи показники ІР у підгрупах пацієток, встановили, що ІРп та ІРл у жінок мали майже однакові значення: 0,76 (0,73;0,84) од. для ІРп (рис. 4.15).та 0,76 (0,73;0,83) од. для ІРл у 1 підгрупі проти 0,76 (0,67;0,78) од. та 0,76 (0,67;0,78) од., відповідно, у 2 підгрупі,  $p > 0,05$  (рис. 4.16).

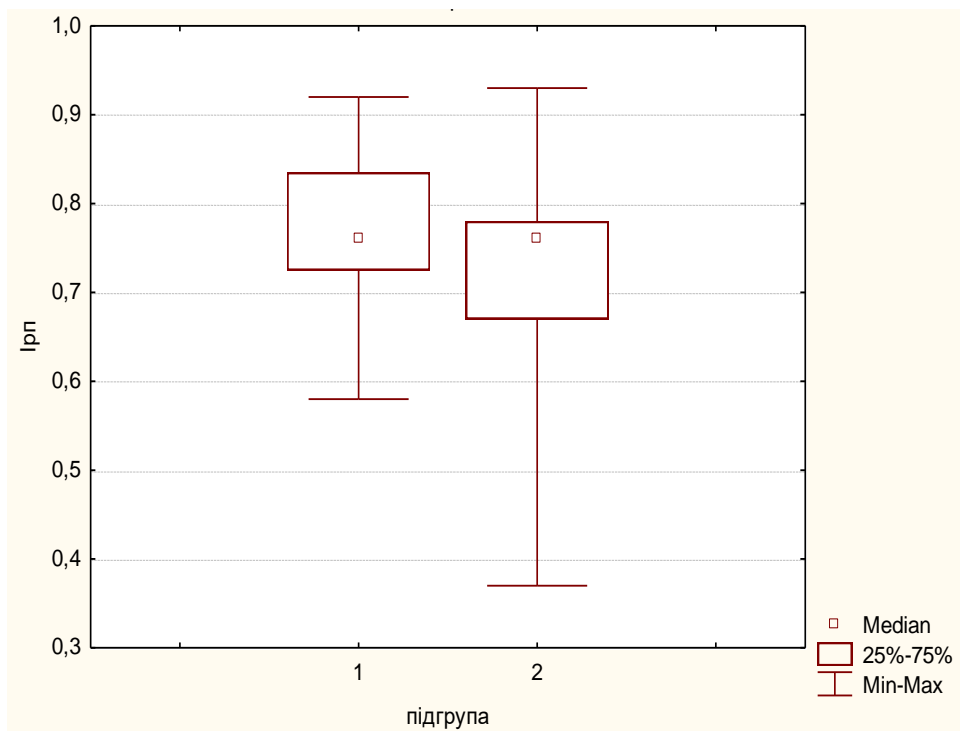


Рисунок 4.15 - Показники ІРп в підгрупах пацієток.

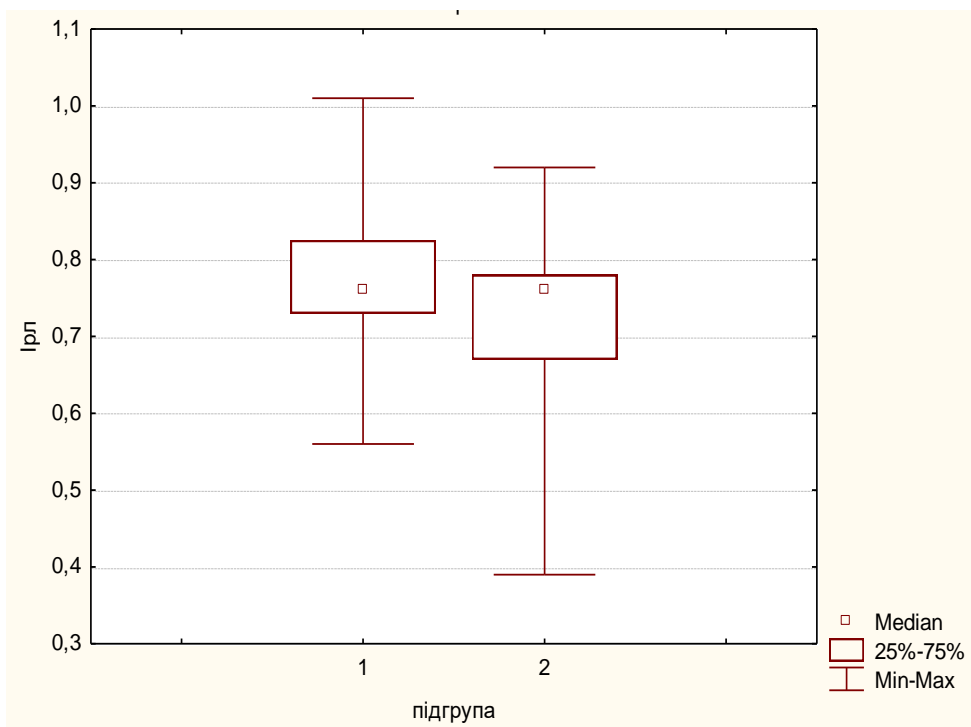


Рисунок 4.16 - Показники ІРл в підгрупах пацієнток.

ПІ у вагітних 1 та 2 підгруп не відрізнялися достовірно: 1,74 (1,68;1,79) од. для ПІп (рис. 4.17).та 1,69 (1,68;1,79) од. для ПІл у вагітних із ХАГ1 проти 1,73 (1,64;1,8) од. та 1,71 (1,65;1,8) од., відповідно, у вагітних із ХАГ2 (рис. 4.18).

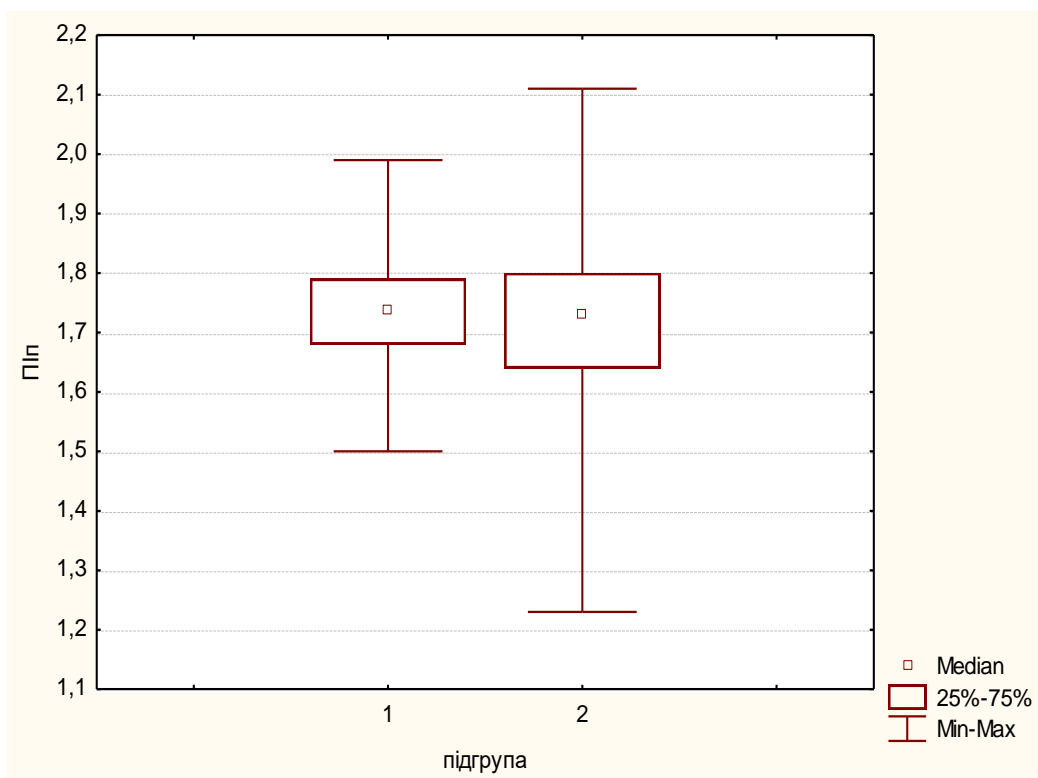


Рисунок 4.17 - Показник ПІп в підгрупах пацієнток.

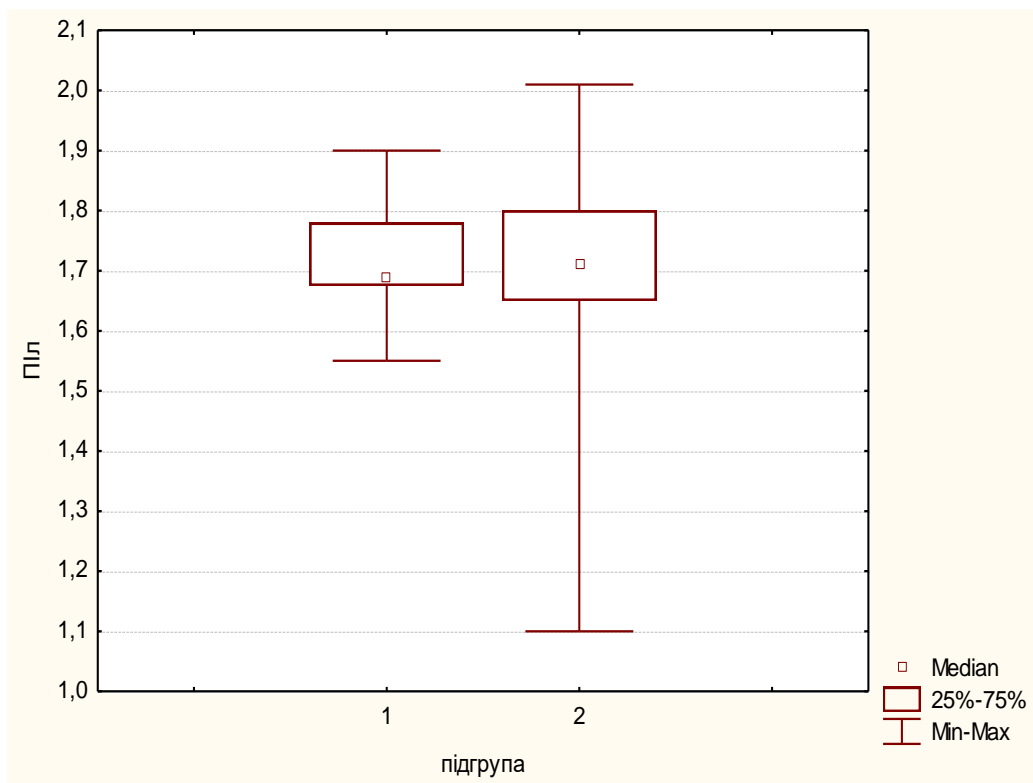


Рис. 4.18 Показник ПІІ в підгрупах пацієток.

Таким чином, у вагітних із ХАГ зміни в показниках доплерометрії не залежали від ступеня ХАГ.

## Резюме

Перебіг вагітності у жінок з хронічною артеріальною гіпертензією відносно здорових вагітних, характеризується зрушенням балансу між про- та антиангіогенними факторами, про що свідчить статистично достовірне ( $p < 0,05$ ) зниження рівнів ПФР (9,1 пг/мл проти 33,6 пг/мл) в 3,7 разів, зростання рівнів sFlt-1 (1700,9 пг/мл проти 1413,7 пг/мл) та показника їх співвідношення sFlt-1/ПФР (184,5 од. проти 34,7 од.) в 5,3 разів.

Середні показники рівнів естрадіолу, прогестерону та хоріонічного гонадотропіну у вагітних з ХАГ статистично достовірно не відрізняються від показників контрольної групи ( $p > 0,05$ ). Але за результатами кореляційного аналізу показники ПФР та ПІІ мають зворотній зв'язок між собою у вагітних із ХАГ ( $r = -0,29$ ,  $p < 0,05$ ).

При розрахунку співвідношення ПФР та гормонів встановлено, що у вагітних з ХАГ має місце їх зростання відповідно групи контролю, а саме показник ХГЛ/ПФР (51,8 од. проти 14,8 од.) у 3,5 рази, Е/ПФР (309,7 од. проти 70,0 од.) у 4,4 рази та ПГ/ПФР (4,8 од. проти 1,0 од.) – у 4,8 разів,  $p < 0,001$  для всіх показників.

У вагітних із ХАГ (І група) не встановлено достовірних змін ( $p > 0,05$ ) у показниках доплерометрії, а саме при оцінці систоло-діастолічного співвідношення (СДС) та індексу резистентності (ІР) порівняно із показниками вагітних без ХАГ (контрольна група). Однак, визначається достовірне підвищення значення пульсаційного індексу як правої маткової артерії (Пп) 1,73 (1,65;1,8) од. так і лівої маткової артерії (Пл) 1,7 (1,66;1,79) од. порівняно із показниками вагітних контрольної групи.

Показники СДС та ІР не мають кореляції із маркерами ангиогенезу та гормонального профілю у всіх групах дослідження. Показники Пп та Пл мають кореляцію із ПФР (зворотній зв'язок середньої сили  $R = - 0,34$  для Пп, та  $R = - 0,41$  для Пл) та коефіцієнту К (прямий зв'язок середньої сили  $R = + 0,37$  для Пп, та  $R = + 0,43$  для Пл) лише у вагітних із ХАГ.

Результати дослідження свідчать про дисбаланс маркерів ангиогенезу, відсутність змін у показниках гормонального профілю, які мають місце у вагітних з ХАГ 1 ступеня та суттєво не змінюються у жінок із ХАГ 2 ступеня. Таким чином, при оцінці показників ангиогенезу (ПФР, s-Flt-1, К), гормонального профілю (Е, ПГ, ХГЛ) їх кореляційних показників (Е/ПФР, ПГ/ПФР, ХГЛ/ПФР), а також показників доплерометрії (СДС, ІР, ІІ) не встановлено достовірної ( $p > 0,05$ ) різниці між вагітними із ХАГ1 та ХАГ2.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [30, 32, 41].

## РОЗДІЛ 5

### МЕДИКАМЕНТОЗНА ПРОФІЛАКТИКА ЗАТРИМКИ РОСТУ ПЛОДА У ВАГІТНИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ

#### 5.1 Обґрунтування обраного режиму комплексної медикаментозної профілактики вагітних із хронічною артеріальною гіпертензією з метою профілактики виникнення затримки росту плода

За даними аналізу проведеного ретроспективного дослідження (розділ 3) встановлено, що чинниками ризику ЗРП у вагітних із ХАГ є перевищення показників систолічного артеріального тиску понад  $> 150$  мм рт.ст., діастолічного понад  $> 90$  мм рт. ст. та наявність порушень матково-плацентарного кровообігу 2 та 3 ступенів. Призначення стандартних режимів лікування не впливало на появу ЗРП.

Згідно даних проведеного дослідження (розділ 4), визначено, що у вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією визначаються зміни в рівнях маркерів ангиогенезу, а саме: зменшення ПФР та зростання sFlt-1, співвідношення sFlt-1/ПФР (коефіцієнт К), співвідношень Е/ПФР, ПГ/ПФР, ХГЛ/ПФР, а також зростання показників доплерометрії (ПШ, ПП) порівняно з жінками із фізіологічним перебігом вагітності.

Аналіз літератури та проведених досліджень показав, проте, що, незважаючи на існування різних методів лікування ЗРП, їх ефект, як і раніше є недостатнім. У зв'язку з цим, виявлення маркерів, які дозволяють ще на ранніх термінах вагітності прогнозувати та використовувати профілактичні методи ще до появи ЗРП, набуває першочергового значення.

Виникає необхідність додатково до проведеної згідно стандартів терапії призначати наступні лікарські засоби:

- діосмін (венотонік, що покращує дифузію кисню та перфузію тканин, зменшує проникність стінки судин, поліпшує лімфатичний дренаж, пригнічує вивільнення вільних радикалів, тромбоксанів та простагландинів, зменшує адгезію лейкоцитів до венозної стінки та їхню міграцію в паравенозні тканини,);
- препарат сухого водного екстракту листя артишоку польового (гравідопротектор, який має антиоксидантну, ангіопротективну, мембраностабілізуючу, токолітичну та антигіпоксичну дію);
- аргініну глутамат (препарат, що має ендотелійпротективну дію, зменшує порушену проникність і тромборезистентність судин, попереджує гіперкоагуляцію, знижує чутливість судин до судинозвужувальних агентів, виявляє судинорозширювальну та антигіпоксичну дію, позитивно впливає на материнсько-плодову гемодинаміку, знижує внутрішньоутробну гіпоксію плода, виступає як неспецифічний метаболічний регулятор обмінних процесів, підвищує компенсаторно-приспосувальні реакції організму);
- аскорбінова кислота (препарат, що посилює антиоксидантний захист та відновлення ангіогенезу, призначення у комплексі до зазначених груп препаратів сприяє покращенню фето-плацентарного кровообігу).

Таким чином, для профілактики розвитку ЗРП у вагітних із ХАГ для комплексної дії на механізми ангіогенезу нами запропоновано комбіновану медикаментозну профілактику, яка проводилась в три етапи:

I етап - на 12-14 тижнях. Призначали наступні препарати: діосмін 600 мг ( 1 таблетка на день вранці перед сніданком, протягом 30 діб), препарат сухого водного екстракту листя артишоку польового 200 мг ( по 2 таблетки 3 рази на добу перед їжею, протягом 30 діб), аскорбінова кислота 50 мг ( по 6 драже (300 мг) на добу, протягом 30 діб) - з метою профілактики розвитку ЗРП;

II етап - на 18-20 тижнях. Призначали наступні препарати: діосмін 600 мг ( 1 таблетка на день вранці перед сніданком, протягом 30 діб), препарат сухого водного екстракту листя артишоку польового 200 мг ( по 2 таблетки 3 рази на добу перед їжею, протягом 30 діб), аскорбінова кислота 50 мг ( по 6 драже (300 мг) на добу, протягом 30 діб) - з метою профілактики розвитку ЗРП;

III етап – на 26-28 тижнів. Призначали наступні препарати: аргініну глутамат 250 мг (( по 1 таблетки 2 рази на добу, протягом 30 діб), препарат сухого водного екстракту листя артишоку польового 200 мг перед їжею, по 2 таблетки 3 рази на добу протягом 30 діб) - з метою профілактики розвитку ЗРП. (рис. 5.1.)

На тлі лікування не виникало побічних явищ або потреби у відміні препаратів.



### I етап (12-14 тижнів)

-діосмін 600 мг  
 -препарат сухого водного екстракту листя артишоку польового 600 мг  
 -аскорбінова кислота 300 мг

### II етап (18-20 тижнів)

-діосмін 600 мг  
 -препарат сухого водного екстракту листя артишоку польового 600 мг  
 -аскорбінова кислота 300 мг

### III етап (26-28 тижнів)

-аргініну глутамат 500 мг  
 -препарат сухого водного екстракту листя артишоку польового 600 мг

Рисунок 5.1. - Схема профілактики розвитку ЗРП.

## 5.2 Клініко-анамнестична характеристика та перебіг вагітності жінок груп дослідження в залежності від запропонованої медикаментозної профілактики

З метою застосування та впровадження запропонованої комплексної профілактики виникнення ЗРП, всіх вагітних з ХАГ розподілили на дві групи. Розподіл пацієнток з ХАГ на групи А і Б виконували рандомізовано: кожна пацієнтка із непарним лабораторним значенням була віднесена до А групи, із парним – до Б групи: А - основна група (30 вагітних із діагностованою ХАГ 1-2 ступенів), пацієнтки отримували комплексну

медикаментозну профілактику по розвитку ЗРП (12-14,18-20 та 26-28 тижнів), а також терапію згідно клінічного протоколу МОЗ України; Б - група порівняння (31 вагітна із діагностованою ХАГ 1-2 ступенів), пацієнтки отримували терапію згідно клінічного протоколу МОЗ України.

За віковою характеристикою групи вагітних статистично значимо не відрізнялися: середній вік пацієток А групи сягав  $27,3 \pm 1,6$  років, Б групи –  $28,1 \pm 1,8$  років,  $p > 0,05$ . Розподіл вагітних за віком та дані акушерсько-гінекологічного анамнезу представлені (табл. 5.1). Таким чином, пацієнти обох груп не відрізнялися статистично за віком та даними акушерсько-гінекологічного анамнезу,  $p > 0,05$ .

Серед супутніх уражень у вагітних визначалися: прееклампсія 8 жінок А групи (26,7 %), 12 осіб Б групи (38,7 %),  $p > 0,05$ ; ожиріння 8 жінок групи А (26,7 %), 8 осіб (25,8 %) групи Б,  $p > 0,05$ ; варикозна хвороба у 3 жінок (10 %) групи А, 4 осіб (12,9 %) групи Б,  $p > 0,05$ ; патологія сечовидільної системи – у 2 випадках (6,6 %) у групі А та у 2 осіб (6,45 %) групи Б,  $p > 0,05$ ; патологія щитоподібної залози – 2 жінки (6,6 %) групи А, та у 1 особи (3,22 %) Б групи,  $p > 0,05$ , анемія легкого ступеня – у 4 жінок (13,3 %) А групи, й 4 осіб (12,9 %) Б групи,  $p > 0,05$ , хронічний вірусний гепатит С в стадії ремісії у 1 жінка Б групи (3,22 %),  $p > 0,05$ , патологія серцево-судинної системи (ПМК 0-1 ст СН 0) – у 2 жінок (6,6 %) групи А та 2 осіб (6,45 %) групи Б,  $p > 0,05$ .

Таблиця 5.1 - Вікові показники та дані акушерсько-гінекологічного анамнезу пацієнок груп А та Б у проспективному дослідженні

Показники	А група, n=30		Б група, n=31		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Середній вік	27,3 ± 1,6		28,1 ± 1,8		>0,05
1 вагітність	11	36,7	12	40	>0,05
2 вагітність	10	33,3	9	30	>0,05
> 2 вагітностей	9	30	9	30	>0,05
1 пологи	13	43,3	13	43,3	>0,05
2 пологи	12	40	11	36,7	>0,05
> 2 пологів	5	16,7	6	20	>0,05

Варто відзначити, що статистично значимих відмінностей між основною групою та групою порівняння за ступінем ХАГ (1 та 2 ступінь) не було виявлено (рис.5.2).

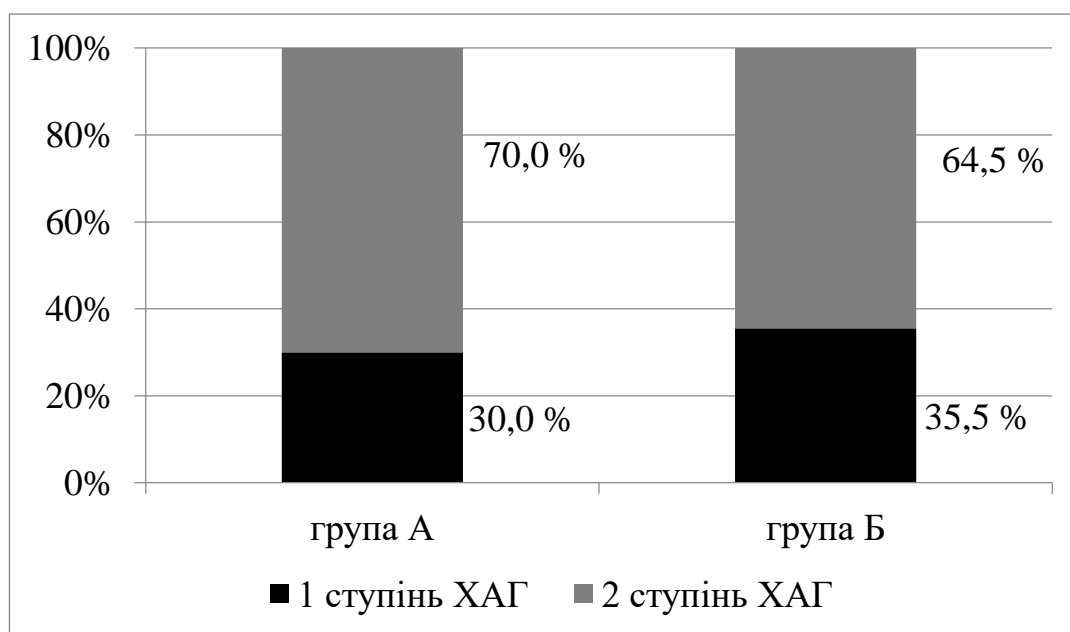


Рисунок 5.2 - Розподіл вагітних у групах залежно від ступеня ХАГ.

Таким чином, після проведеного статистичного аналізу по всім супутнім нозологіям, статистично значимих відмінностей між групами пацієнок за структурою захворювань не було виявлено,  $p > 0,05$ .

### 5.3 Порівняльна характеристика жінок груп дослідження в залежності від запропонованої комплексної медикаментозної профілактики за даними показників ангіогенезу, гормонального профілю та показників доплерометрії

ПФР у вагітних групи А мав значення 9,2 (3,8; 22,6) пг/мл, у вагітних із групи Б: 9,1 (2,8; 18,4) пг/мл. Достовірної різниці у показнику між групами А та Б не встановлено,  $p > 0,05$  (рис. 5.3).

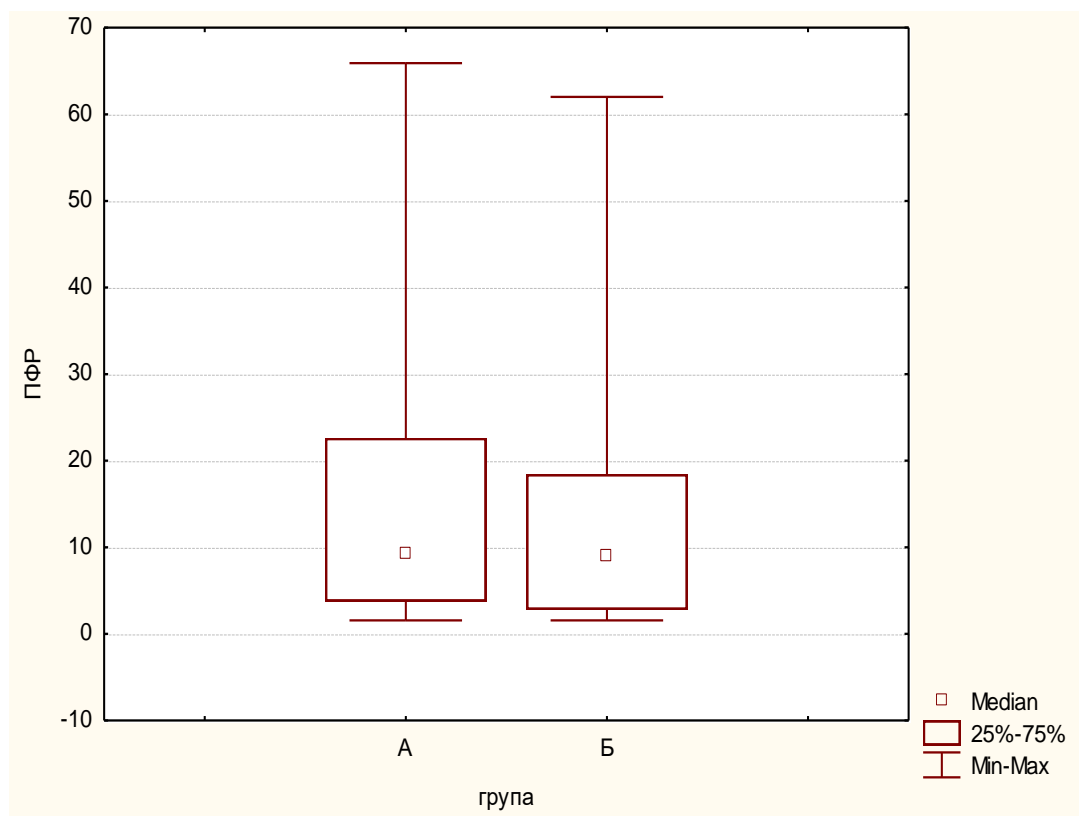


Рисунок 5.3 - ПФР у вагітних груп А і Б.

Рівень sFlt-1 не достовірно відрізнявся у групах А та Б: 1455,1 (1195,9; 1987,0) пг/мл проти 1828,5 (1469,1; 2175,2),  $p > 0,05$  (рис. 5.4).

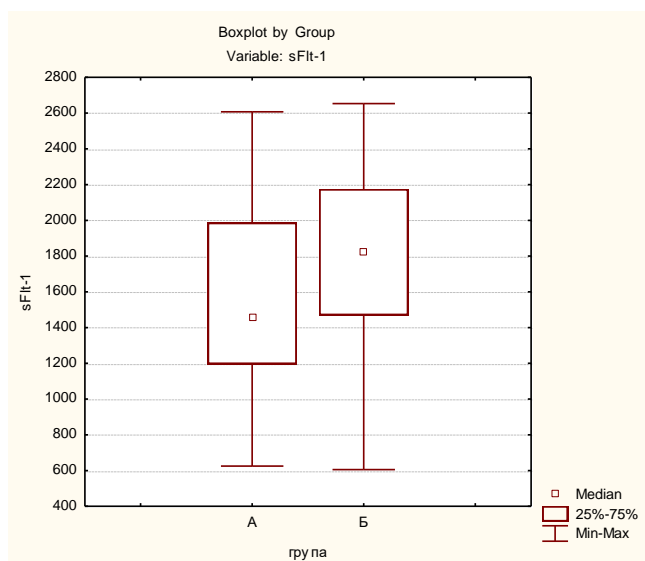


Рисунок 5.4 - sFlt-1 у вагітних груп А і Б.

Коефіцієнт К також, відповідно, не відрізнявся у обох групах: 153,9 (47,1; 370,8) од. проти 184,5 (79,6; 650,7),  $p > 0,05$  (рис. 5.5).

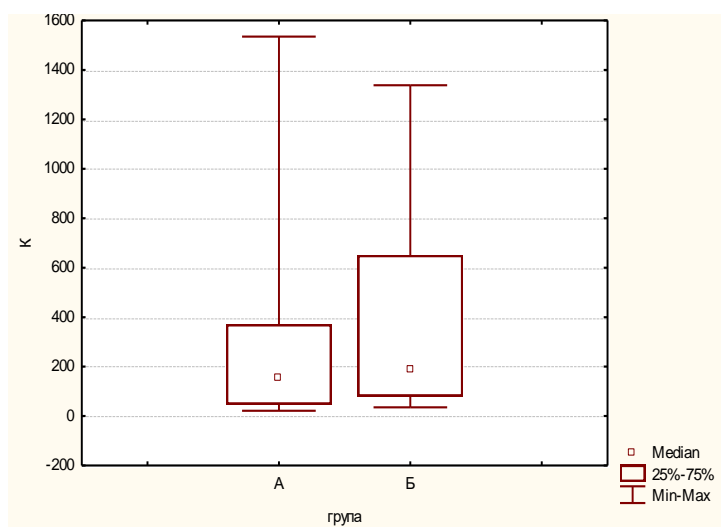


Рисунок 5.5 - коефіцієнт К у вагітних груп А і Б.

Оцінюючи середні показники рівня гормонів у групах вагітних, не встановили статистично значимої різниці між ними,  $p > 0,05$  (табл. 5.2).

Таблиця 5.2 - Рівні гормонів вагітності у групах А і Б

Показники	Група А, n=30 Me (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	група Б, n=31 Me (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	p
ПГ, нг/мл	31,8 (21,8; 41,9)	36,9 (26,2; 45,0)	>0,05
Е, пг/мл	2164,9 (1234,1; 3333,3)	2451,0 (1616,0; 3453,5)	>0,05
ХГЛ, нг/мл	516,0 (412,5; 608,4)	545,6 (424,9; 621,2)	>0,05

При порівнянні співвідношень ПФР та гормонів вагітності між собою також не знайшли достовірної різниці,  $p > 0,05$  (табл. 5.3).

Таблиця 5.3 - Співвідношення між ПФР та гормонами вагітності у підгрупах вагітних

Показники	Група А, n=30 Me (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	група Б, n=31 Me (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	p
ХГЛ/ПФР, од.	52,5 (19,1; 168,6)	51,8 (30,1; 171,0)	>0,05
Е/ПФР, од.	274,8 (59,6; 724,6)	347,2 (139,7; 793,0)	>0,05
ПГ/ПФР, од.	3,7 (0,9; 8,1)	5,1 (2,4; 10,4)	>0,05

Аналізуючи показники доплерометрії маткових артерій у групах пацієнток, визначили, що СДСп достовірно не відрізнявся: 3,73 (3,64; 3,89) од. у групі А проти 3,72 (3,6; 3,91) од., відповідно, у групі Б,  $p > 0,05$  (рис. 5.6).

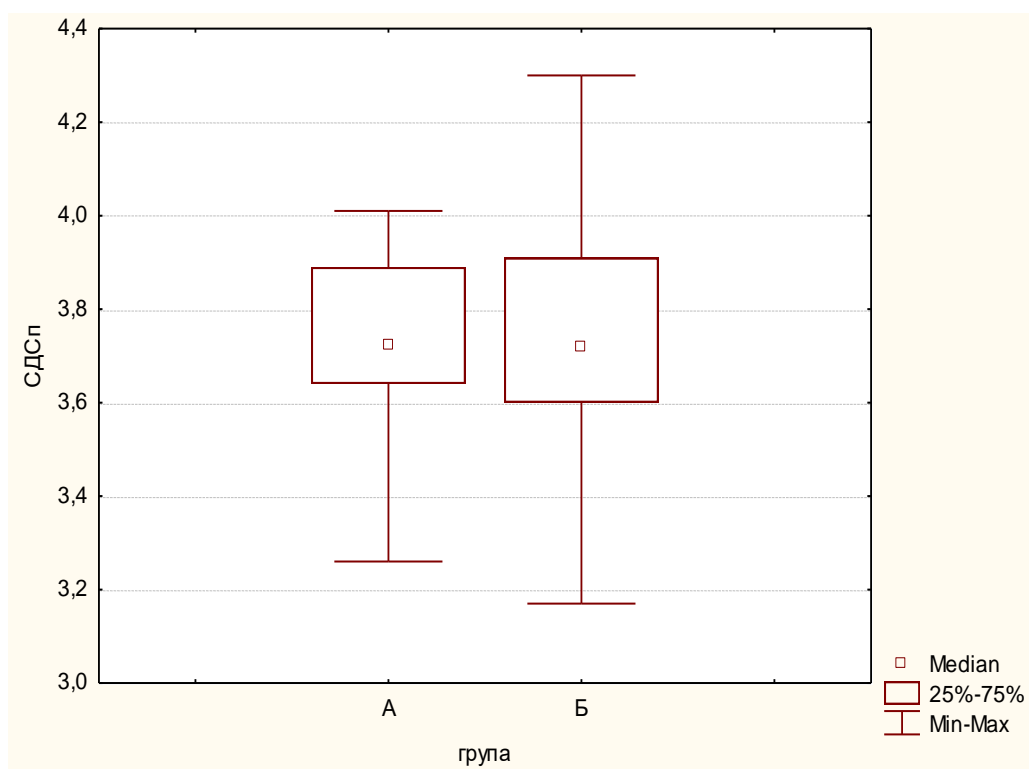


Рисунок 5.6 - Показник СДСп у групах А і Б.

Аналізуючи показники СДС у групах пацієнок, визначили, що СДСл достовірно не відрізнявся 3,72 (3,64; 3,89) од. у групі А проти 3,72 (3,64; 3,91) од., відповідно, у групі Б,  $p > 0,05$  (рис. 5.7).

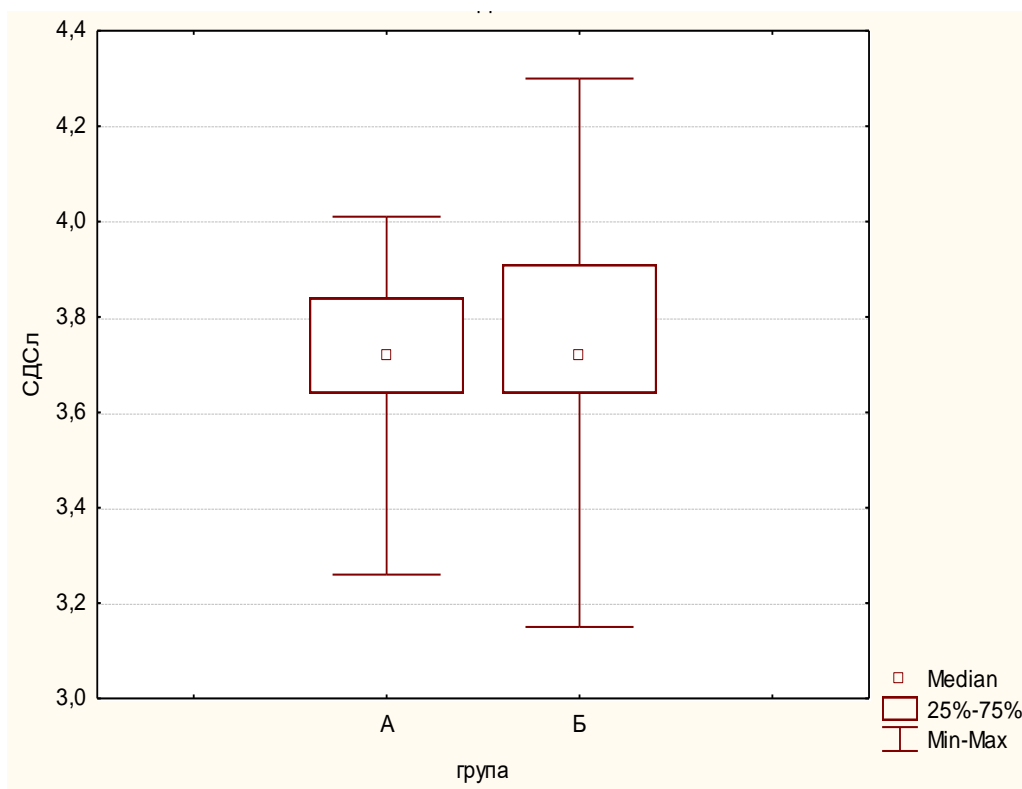


Рисунок 5.7 - Показник СДСл у групах А і Б.

Аналізуючи показники ІР у групах пацієток, встановили, що ІРп мав майже однакові значення: 0,76 (0,71; 0,8) од. у групі А проти 0,76 (0,68; 0,8) од., відповідно, у групі Б,  $p > 0,05$  (рис. 5.8).

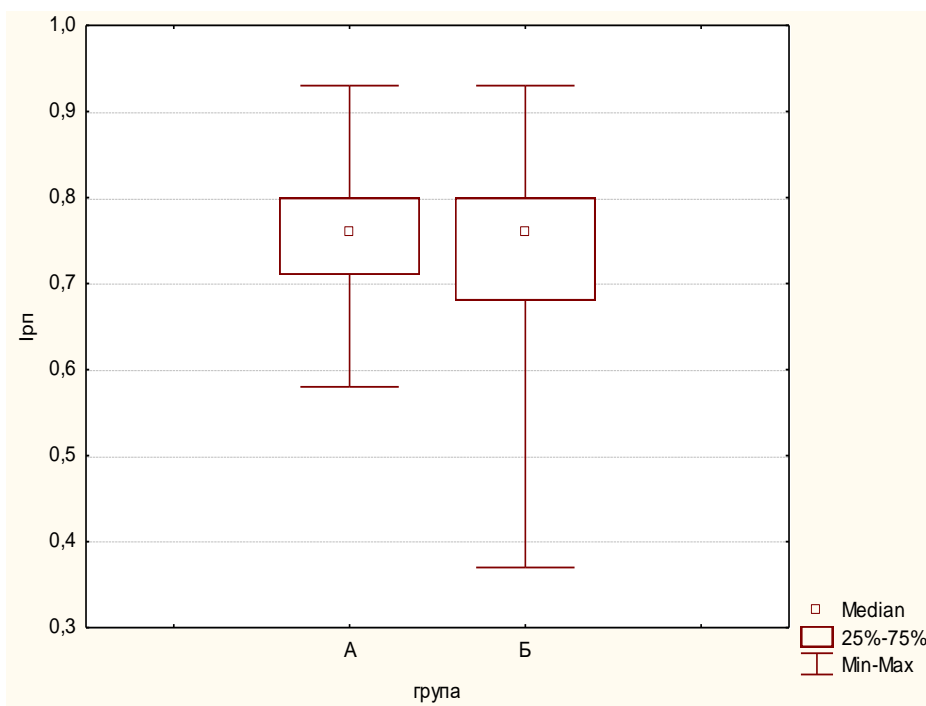


Рисунок 5.8 - Показники ІРп у групах А і Б.

Аналізуючи показник ІРл, встановили значення: 0,76 (0,68; 0,8) од. у групі А проти 0,76 (0,68; 0,78) од., відповідно, у групі Б,  $p > 0,05$  (рис. 5.9).

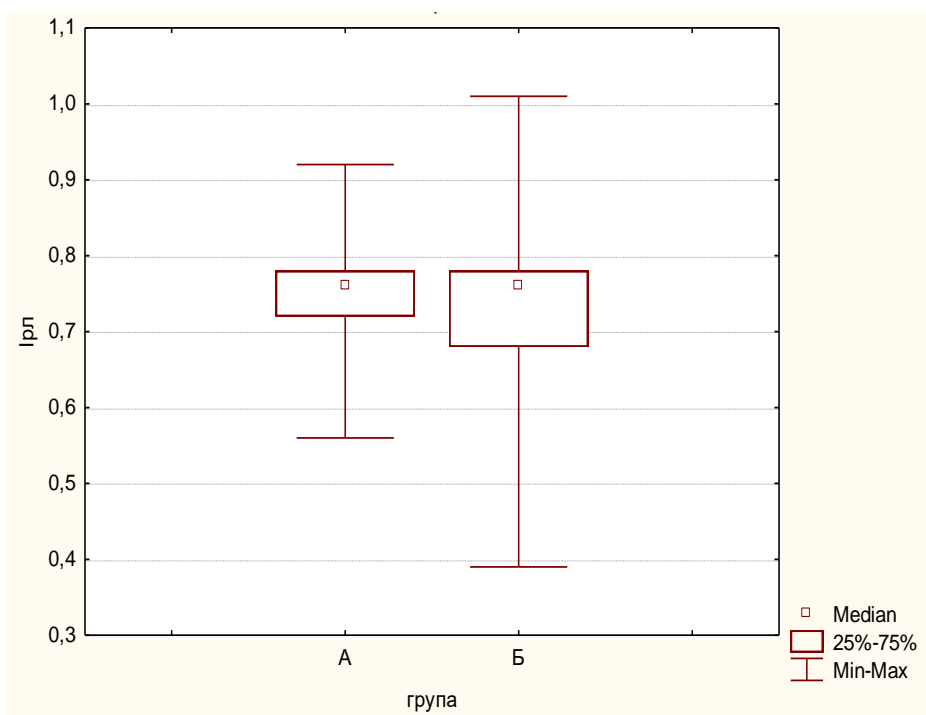


Рисунок 5.9 - Показники ІРл у групах А і Б.



ПІ у вагітних груп А і Б також не відрізнялися достовірно: 1,77 (1,65; 1,8) од. для ПІп та 1,77 (1,65; 1,8) од. для ПІл у вагітних із групи А проти 1,72 (1,65; 1,8) од. та 1,69 (1,66; 1,79) од., відповідно, у вагітних із групи Б (рис. 5.10-5.11).

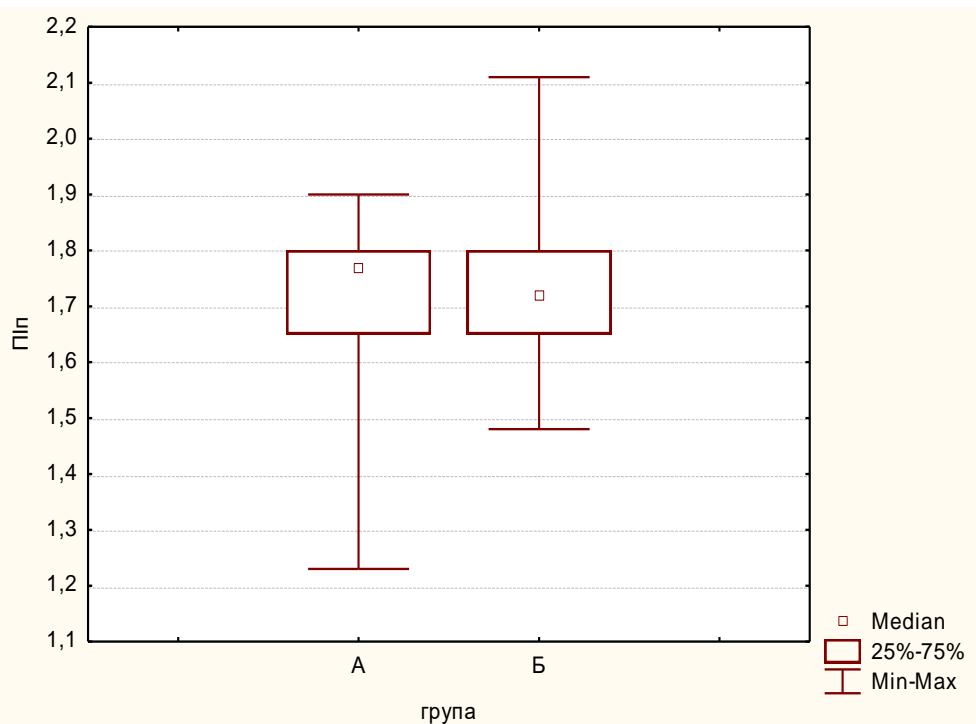


Рисунок 5.10 - Показник ПІп в групах А і Б.

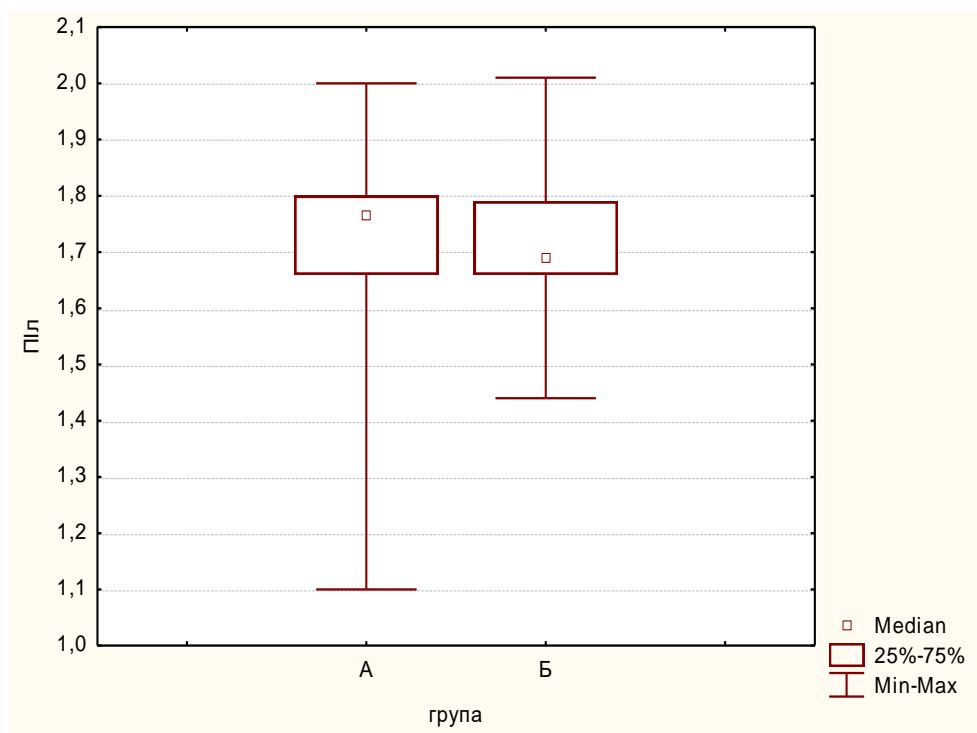


Рисунок 5.11 - Показник ПІл в групах А і Б.

Таким чином, у вагітних груп А і Б не було достовірних відмінностей за показниками маркерів ангиогенезу, гормонального профілю та показників доплерометрії.

#### **5.4 Особливості перебігу пологів та стану новонароджених в групах дослідження з метою оцінки ефективності проведеної комплексної медикаментозної профілактики**

В ході проведеного дослідження ми проаналізували частоту виникнення ускладнень вагітності та пологів у жінок із ХАГ (табл. 5.4).

Так, нами було встановлено, що у вагітних групи А прееклампсію діагностували у 8 жінок; у вагітних групи Б прееклампсію діагностували у 12 вагітних. Встановили, що прееклампсія визначалася частіше у вагітних групи Б, проте достовірних відмінностей у частоті цього ускладнення між основними групами не визначили ( $p > 0,05$ ).

При дослідженні частоти виникнення ПМПК у вагітних груп дослідження виявлено, що ПМПК мало місце у 7 вагітних групи А та 14 вагітних групи Б порівняння. Відзначалася тенденція до збільшення частоти ПМПК у пацієнток групи Б відносно групи А (у 2 рази,  $0,1 > p > 0,05$ ).

Таблиця 5.4 - Частота виникнення преєклампсії та ПМПК у групах пацієнток

Показники	Група А, n=30		Група Б, n=31		P
	Абс.	%	Абс.	%	
Преєклампсія	8	26,7	12	38,7	$P_{1-2} > 0,05$
Порушення матково-плацентарного та плодового кровообігу (ПМПК)	7	23,3	14	45,1	$0,1 > P_{1-2} > 0,05$

Післяпологова кровотеча мала місце у 1 випадку (дефект посліду) серед пацієнток групи А, проти 2 жінок (дефект посліду) із групи Б.

У пацієнток групи Б також відзначалась більша кількість випадків слабкості пологової діяльності, що потребувало медикаментозної корекції, приведені ускладнення діагностувалось у 7 випадках, проти 5 – у роділь групи А ( $p > 0,05$ ).

Стосовно загальної післяпологової крововтрати, як при вагінальних пологах, так й при кесареві розтині статистично-вірогідної відмінності між породіллями груп А та Б клінічного дослідження нами не було виявлено ( $223,6 \pm 49,1$  мл та  $239,9 \pm 64,2$  мл – після вагінальних пологів та  $635,0 \pm 111,7$  мл та  $593,7 \pm 118,8$  мл – після кесарева розтину, відповідно).

Відповідно до антропометричних показників, зріст новонароджених від пацієнток групи А складав, у середньому,  $51,26 \pm 1,45$  см, від пацієнток групи Б –  $50,7 \pm 1,12$  см. Вага немовлят які були народжені від пацієнток групи А, які додатково отримували комплексну медикаментозну профілактику, становила у середньому  $3205,66 \pm 260,6$  г, у групі Б (лише базисна антигіпертензивна терапія) -  $2911,61 \pm 292,9$  г.

Новонароджені від жінок групи А народилися з оцінкою за шкалою Апгар  $8,13 \pm 0,3$  балів на 1-ій хвилині та  $8,7 \pm 0,2$  балів на – п’ятій хвилині. У жінок з групи Б немовляти мали оцінку за шкалою Апгар  $7,7 \pm 0,67$  балів на першій хвилині, через п’ять хвилин оцінка за шкалою Апгар становила  $8,45 \pm 0,47$  балів.

Дистрес плода частіше мав місце у жінок групи Б, проте достовірних відмінностей між групами пацієток не було знайдено ( $p > 0,05$ ).

Нами були виявлені два випадки внутрішньо-утробної інфекції у немовлят від матерів з групи Б, які отримували лише антигіпертензивну терапію для лікування хронічної артеріальної гіпертензії, згідно діючих протоколів.

При дослідженні частоти виникнення ЗРП у вагітних груп дослідження виявлено, що ЗРП мало місце у 2 вагітних групи А та 8 вагітних групи Б. ЗРП виникала у 4 рази частіше у вагітних групи Б порівняно із групою А ( $p < 0,05$ ). (табл. 5.5).

Таблиця 5.5 - Частота виникнення ЗРП у групах пацієток

Показники	1 група, n=30		2 група, n=31		P
	Абс.	%	Абс.	%	
ЗРП	2	6,6	8	25,8	$P_{1-2} < 0,05$

При аналізі клінічного перебігу вагітності та пологів у пацієток із хронічною артеріальною гіпертензією, встановили, що передчасні пологи мали частоту до 10 % у всіх пацієток, достовірних відмінностей між групами не було визначено ( $p > 0,05$ ).

Кесарів розтин відбувався частіше у жінок групи Б: у 2 рази відносно групи А, проте достовірних відмінностей між частотами також не було встановлено ( $p>0,05$ ). Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти не визначалося у вагітних із ХАГ 1 та 2 ступенів, які отримували окрім стандартної терапії медикаментозну профілактику ЗРП. У жінок групи Б частота виникнення даного ускладнення була невисокою та достовірних відмінностей між групами не було ( $p>0,05$ ).

У табл. 5.6 проаналізовано частоту виникнення особливостей перебігу, ускладнень вагітності та пологів у жінок із ХАГ.

Таблиця 5.6 - Частота виникнення особливостей перебігу, ускладнень вагітності та пологів у групах пацієнток

Показники	Група А, n=30		Група Б, n=31		P
	Абс.	%	Абс.	%	
Передчасні пологи	1	3,3	3	9,6	$P_{1-2}>0,05$
Кесарів розтин	3	10	6	19,3	$P_{1-2}>0,05$
Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти	0	0	2	6,45	$P_{1-2}>0,05$
Розрив промежини в пологах	6	20	2	6,45	$P_{1-2}>0,05$
Дистрес плода	2	6,7	5	16,1	$P_{1-2}>0,05$
МГВП (малий до гестаційного віку плід)	2	6,7	10	32,3	$<0,05$
Удавані перейми в термінах до 37 тижнів вагітності	4	13,3	9	29,0	$>0,05$

Таким чином, при аналізі клінічного перебігу вагітності та пологів у пацієток із хронічною артеріальною гіпертензією нами був встановлений визначний клінічний ефект від запропонованої комплексної медикаментозної профілактики. Встановили, що призначення медикаментозної профілактики вагітним із ХАГ дозволило статистично-достовірно зменшити частоту виникнення порушень матково-плацентарного та плодового кровообігу на 21,8 % ( $0,1 > p > 0,05$ ) та, відповідно, зменшити частоту виникнення ЗРП у вагітних на 19,2 % ( $p < 0,05$ ).

### **5.5 Аналіз ефективності проведеної комплексної медикаментозної профілактики затримки росту плода за показниками доплерометрії**

Для аналізу ефективності проведеної комплексної медикаментозної профілактики ЗРП у вагітних із ХАГ за показниками доплерометрії порівнювали відповідні показники маткових артерій у терміні 11-12 тижнів, 26-28 тижнів та 32-34 тижні, пупочної артерії та середньомозкової артерії плода на термінах 26-28 та 32-34 тижні.

За показниками доплерометрії маткових артерій у групі А встановили, що показники ПІ, СДС та ІР в динаміці достовірно зменшилися на 26-28 тижнях порівняно із даними 11-12 тижнів, у терміні 32-34 тижні вони майже не відрізнялися від відповідних показників 2 триместру вагітності (табл. 5.7).

Таблиця 5.7 – Показники доплерометрії маткових артерій у пацієнток групи А в динаміці (од.)

показники	Терміни вагітності			р
	1	2	3	
	11-12 тижнів	26-28 тижнів	32-34 тижні	
ПП	1,72 ± 0,02	1,65 ± 0,03	1,65 ± 0,03	P <sub>1-2</sub> <0,05
ПЛ	1,71 ± 0,03	1,65 ± 0,04	1,64 ± 0,04	P <sub>1-2</sub> <0,05
СДСп	3,71 ± 0,04	2,06 ± 0,1	1,99 ± 0,08	P <sub>1-2</sub> <0,001
СДСл	3,7 ± 0,04	2,08 ± 0,1	2,0 ± 0,08	P <sub>1-2</sub> <0,001
ІРп	0,76 ± 0,02	0,71 ± 0,02	0,7 ± 0,02	P <sub>1-2</sub> <0,01
ІРл	0,76 ± 0,02	0,69 ± 0,02	0,68 ± 0,02	P <sub>1-2</sub> <0,01

У групі Б з 1 до 2 триместру вагітності зменшилися достовірно показники ПЛ, СДСп, СДСл, з 2 до 3 триместру – показники ПП та ПЛ, інші дані не відрізнялися від попередніх значень (табл. 5.8).

Таблиця 5.8 – Показники доплерометрії маткових артерій у пацієнток групи Б в динаміці (од.)

показники	Строки вагітності			р
	1	2	3	
	11-12 тижнів	26-28 тижнів	32-34 тижні	
ПП	1,75 ± 0,03	1,77 ± 0,02	1,73 ± 0,02	P <sub>2-3</sub> <0,05
ПЛ	1,73 ± 0,02	1,78 ± 0,03	1,74 ± 0,03	P <sub>1-2</sub> <0,05; P <sub>2-3</sub> <0,05
СДСп	3,72 ± 0,05	2,4 ± 0,16	2,29 ± 0,14	P <sub>1-2</sub> <0,001
СДСл	3,73 ± 0,05	2,42 ± 0,16	2,31 ± 0,14	P <sub>1-2</sub> <0,001
ІРп	0,75 ± 0,02	0,79 ± 0,03	0,75 ± 0,02	
ІРл	0,75 ± 0,02	0,78 ± 0,03	0,75 ± 0,02	

Показники доплерометрії в пупочної артерії у групі А достовірно не відрізнялися на 26-28 тижнях та 32-34 тижнях (табл. 5.9).

Таблиця 5.9 – Показники доплерометрії пупочної артерії у пацієток групи А в динаміці (од.)

показники	Строки вагітності			р
	1	2	3	
	11-12 тижнів	26-28 тижнів	32-34 тижні	
ПІ	-	1,29 ± 0,08	1,25 ± 0,08	
СДС	-	3,28 ± 0,12	3,16 ± 0,09	
ІР	-	0,81 ± 0,04	0,79 ± 0,04	

Під час проведеного дослідження, встановили, що у групі Б відзначалося достовірно зменшення показника ІР між 2 та 3 триместрами (табл. 5.10).

Таблиця 5.10 – Показники доплерометрії пупочної артерії у пацієток групи Б в динаміці (од.)

показники	Строки вагітності			р
	1	2	3	
	11-12 тижнів	26-28 тижнів	32-34 тижні	
ПІ	-	1,65 ± 0,09	1,52 ± 0,1	
СДС	-	3,75 ± 0,16	3,53 ± 0,15	
ІР	-	0,99 ± 0,05	0,91 ± 0,05	$P_{2-3} < 0,05$

При дослідженні показників доплерометричного дослідження середньомозкової артерії достовірно не змінилися в динаміці як у групі А, так і у групі Б (табл. 5.11, 5.12).



Таблиця 5.11 – Показники доплерометрії середньомозкової артерії плода у пацієток групи А в динаміці (од.)

показники	Строки вагітності			р
	1	2	3	
	11-12 тижнів	26-28 тижнів	32-34 тижні	
ПІ	-	$2,0 \pm 0,04$	$2,03 \pm 0,04$	
СДС	-	$4,09 \pm 0,14$	$4,2 \pm 0,09$	
ІР	-	$0,76 \pm 0,01$	$0,76 \pm 0,01$	

Таблиця 5.12 – Показники доплерометрії середньомозкової артерії плода у пацієток групи Б в динаміці (од.)

показники	Строки вагітності			р
	1	2	3	
	11-12 тижнів	26-28 тижнів	32-34 тижні	
ПІ	-	$1,92 \pm 0,05$	$1,89 \pm 0,05$	
СДС	-	$3,97 \pm 0,09$	$3,93 \pm 0,1$	
ІР	-	$0,76 \pm 0,01$	$0,76 \pm 0,01$	

Порівнюючи показники доплерометрії у групах між собою на 26-28 тижнях вагітності, встановили, що показники маткових артерій були меншими у жінок групи А ( $p < 0,01$  для ПІп та ПІл;  $0,1 > p > 0,05$  для СДСп та СДСл;  $p < 0,05$  для ІРп та ІРл) (рис. 5.12).

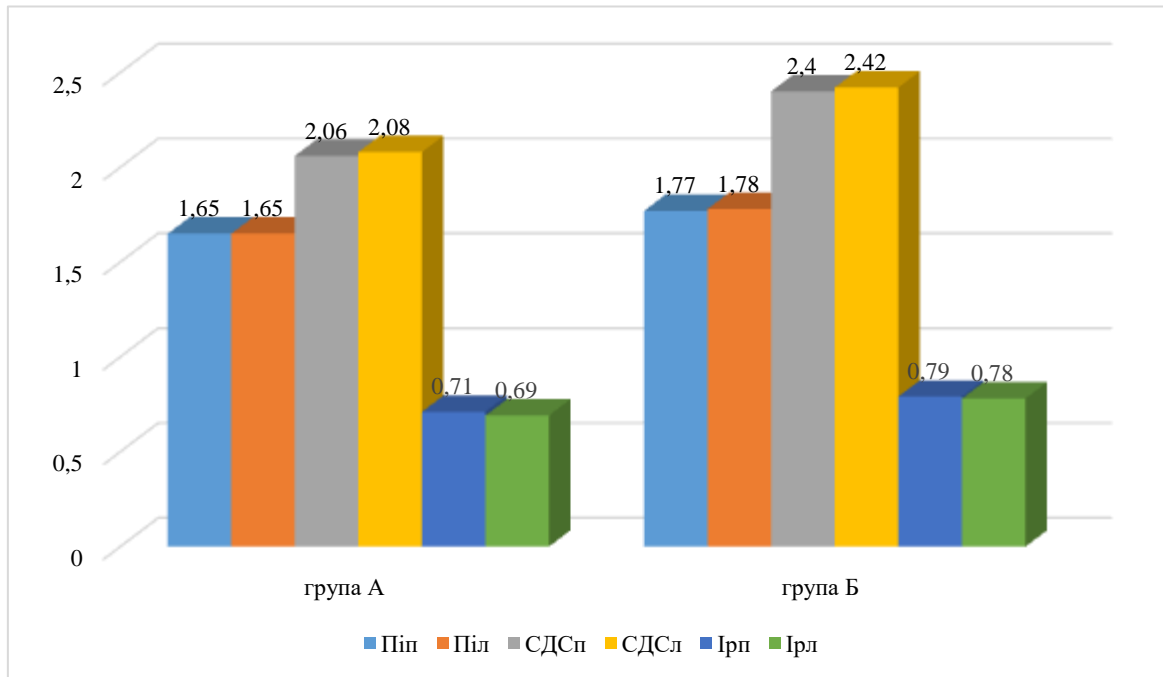


Рисунок 5.12 – Показники доплерометрії маткових артерій у групах пацієнток на 26-28 тижнях вагітності.

Показники доплерометрії пупочної артерії також були зниженими у вагітних групи А порівняно із групою Б ( $p < 0,01$  для ПІ та ІР;  $p < 0,05$  для СДС) (рис. 5.13).

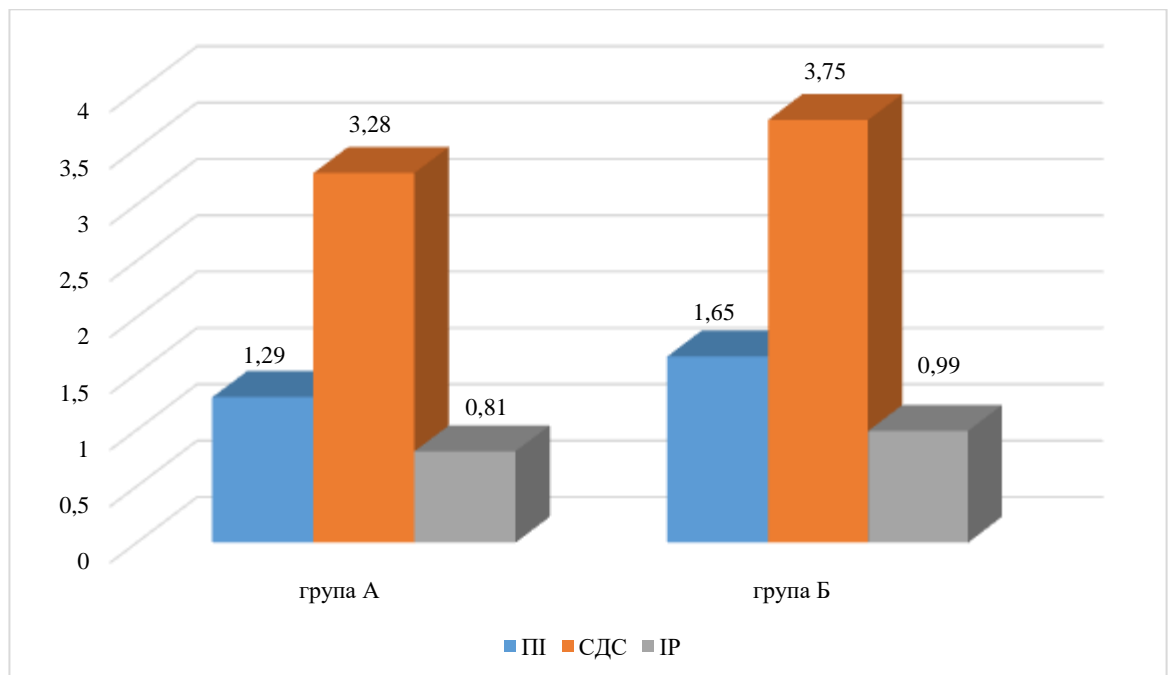


Рисунок 5.13 – Показники доплерометрії пупочної артерії у групах пацієнток на 26-28 тижнях вагітності.

Показники середньомозкової артерії достовірно у групах не відрізнялися (рис. 5.14).

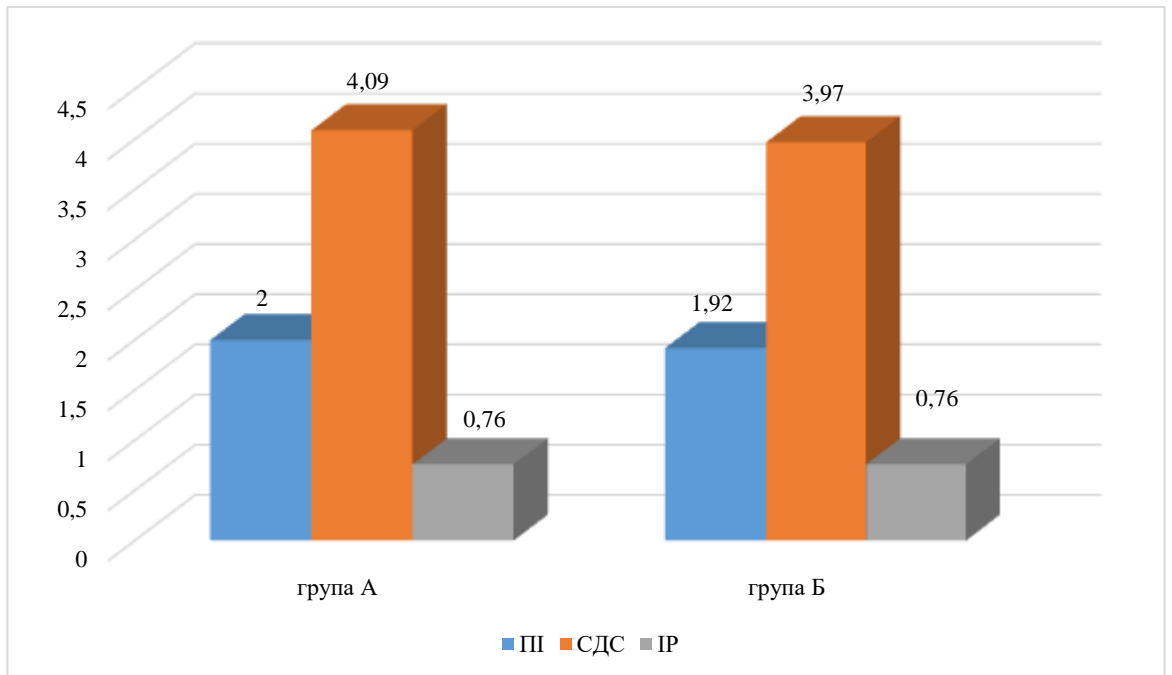


Рисунок 5.14 – Показники доплерометрії середньомозкової артерії у групах пацієток на 26-28 тижнях вагітності.

Аналізуючи показники доплерометрії на 32-34 тижнях вагітності, встановили, що за показниками маткових артерій всі значення були зниженими у жінок групи А ( $p < 0,05$  для ПІл та ІРл;  $0,1 > p > 0,05$  для ПП, СДСп, СДСл та ІРп) (рис. 5.15).

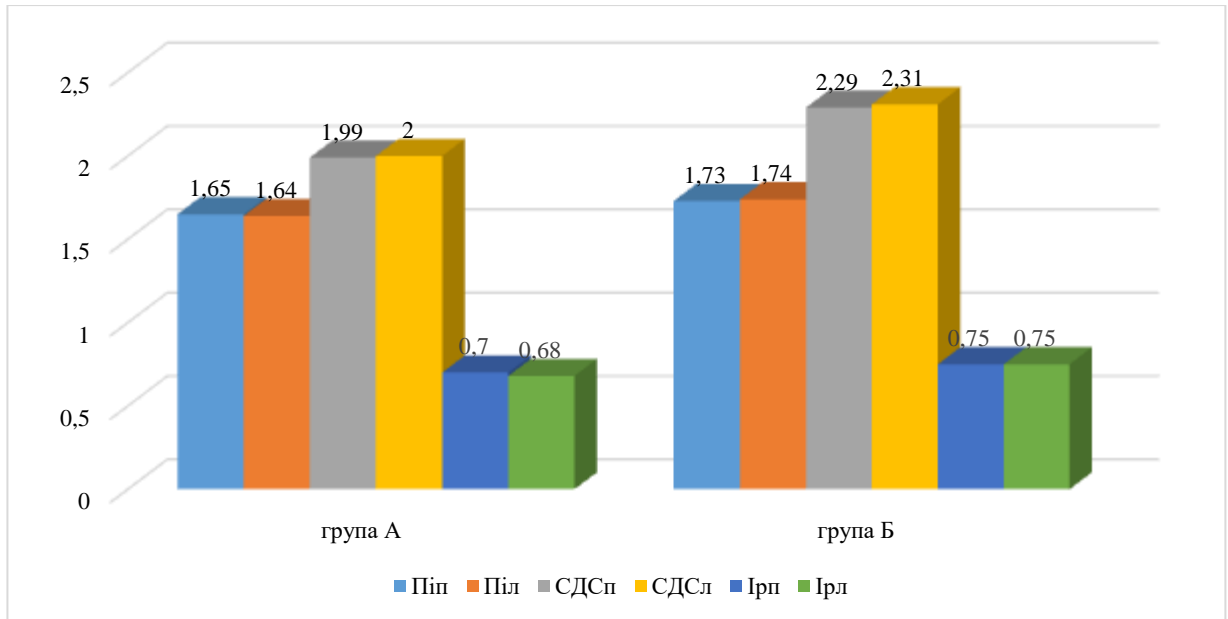


Рисунок 5.15 – Показники доплерометрії маткових артерій у групах пацієнток на 32-34 тижнях вагітності.

Показники доплерометрії пупочної артерії на 32-34 тижнях вагітності були також нижчими у пацієнток групи А ( $p < 0,05$  для ПІ та СДС;  $0,1 > p > 0,05$  для ІР) (рис. 5.16). Значення показників доплерометрії середньомозкової артерії – ПІ та СДС були зниженими у вагітних групи А ( $p < 0,05$ ), показник ІР не відрізнявся у жінок А та Б груп ( $p > 0,05$ ) (рис. 5.17).

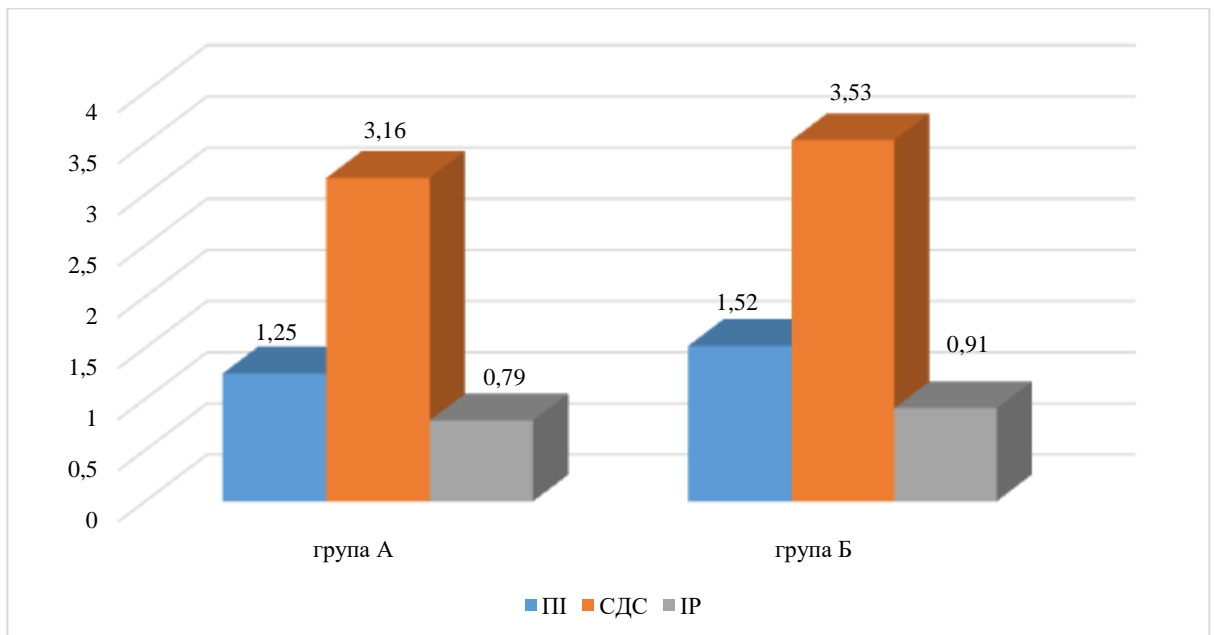


Рисунок 5.16 – Показники доплерометрії пупочної артерії у групах пацієнток на 32-34 тижнях вагітності.

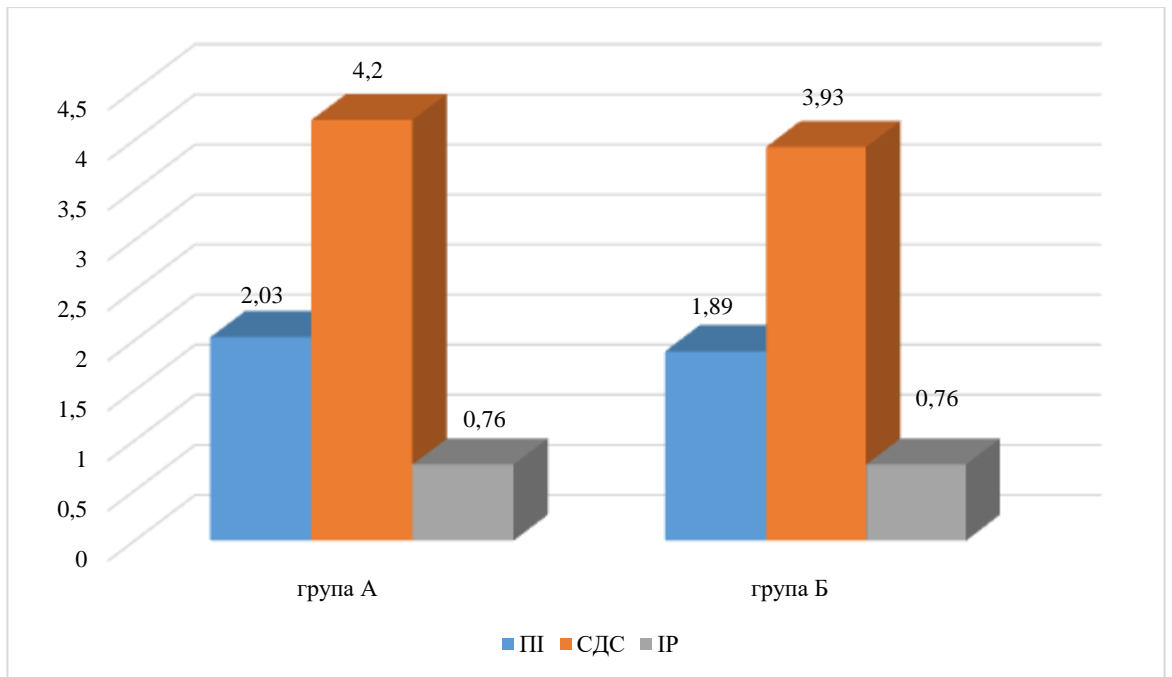


Рисунок 5.17 – Показники доплерометрії середньомозкової артерії у групах пацієнток на 32-34 тижнях вагітності.

## Резюме

Таким чином, проаналізувавши результати, отримані у попередніх розділах роботи, проаналізувавши частоту виникнення ускладнень вагітності та пологів у жінок із ХАГ 1 та 2 ступенів залежно від об'єму призначеної терапії, встановили, що: у всіх вагітних із ХАГ відбувається порушення ангиогенезу, і при погіршенні стану матково-плацентарного кровообігу призводить до розвитку ЗРП, що потребує призначення додаткового патогенетичного лікування вже у 1 триместрі вагітності жінок із ХАГ1 та ХАГ2 з метою ранньої профілактики виникнення ЗРП.

Враховуючи зрушення, які виникають внаслідок порушення ангиогенезу та матково-плацентарного кровообігу і накопичений досвід поокремого застосування таких лікарських засобів, як діосмін, препарат сухого водного екстракту листя артишоку польового, аскорбінова кислота та аргініну глутамат, перспективним є призначення даного профілактичного

комплексу додатково до антигіпертензивного лікування, з метою профілактики ЗРП.

Призначення комплексної медикаментозної профілактики сприяє зменшенню частоти виникнення передчасних пологів на 6 %, дистресу плода під час вагітності та пологів на 9,4 %, частоти розродження шляхом операції кесаревого розтину до 9,3 %, частоти виникнення преєклампсії до 12 %.

Призначення комплексної медикаментозної профілактики сприяє зменшенню частоти порушень матково-плацентарного та плодового кровообігу на 21,8 % ( $0,1 > p > 0,05$ ) та, відповідно, зменшенню частоти виникнення ЗРП у вагітних на 19,2 % ( $p < 0,05$ ).

Призначення комплексної медикаментозної профілактики сприяє зниженню, порівняно із групою порівняння, показників доплерометрії маткових та пупочної аретрії вагітних на 26-28 тижнях та зниженню показників доплерометрії маткових, пупочної та середньомозкової аретрій на 32-34 тижнях вагітності.

Комплексна медикаментозна профілактика ЗРП сприяє покращенню показників доплерометрії маткових артерій вже в 2 триместрі вагітності, тоді як у жінок групи порівняння вони покращилися лише в 3 триместрі.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [31, 35, 39, 41, 43].

## РОЗДІЛ 6

### ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ЗАТРИМКИ РОСТУ ПЛОДА У ВАГІТНИХ З ХРОНІЧНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

#### 6.1 Оцінка прогностичного значення рівня маркерів ангиогенезу та гормонального профілю у вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією щодо розвитку затримки росту плода

З метою визначення рівня факторів ризику розвитку ЗРП, досліджувані вагітні були розподілені на групи: жінки із ХАГ, у яких діагностували ЗРП (n=10) та вагітні із ХАГ, у яких не було ЗРП (n=51).

В якості факторів ризику розвитку ЗРП у вагітних з ХАГ розглядали рівні ПФР, sFlt-1, співвідношення sFlt-1/ПФР (коефіцієнт К), Пп, Пл, показники співвідношень прогестерону до плацентарного фактора росту (ПГ/ПФР), естрадіолу до плацентарного фактора росту (Е/ПФР) та хоріонічного гонадотропіну людини до плацентарного фактора росту (ХГЛ/ПФР). Характеристика вагітних з ХАГ за наявністю факторів ризику виникнення ЗРП, наведена у табл. 6.1.

Таблиця 6.1 - Характеристика вагітних з ХАГ за наявністю факторів ризику виникнення ЗРП, n (%)

Показник	Вагітні з ХАГ та ЗРП (n=10)	Вагітні з ХАГ без ЗРП (n=51)	Вірогідність, p
ПФР, n (%)	8 (80,0 %)	20 (39,2 %)	<0,01
sFlt - 1, n (%)	7 (70,0 %)	19 (37,3 %)	<0,05
К, n (%)	10 (100 %)	30 (58,8 %)	<0,01

Для виявлення прогностично оптимальної точки розподілу рівня біомаркерів (оптимального співвідношення чутливості та специфічності) використовувався ROC-аналіз з побудовою характеристичної кривої (ROCcurve, receiver operator characteristic curve).

За даними уніваріантного логістичного регресійного аналізу та ROC-аналізу рівень ПФР в термінах вагітності 11-12 тижнів  $\leq 8,12$  пг/мл (чутливість 80,0%, специфічність 60,78%), площа під ROC-кривою (AUC) 0,697 (ДІ 0,566–0,808;  $p=0,0128$ ) підвищує ризик розвитку ЗРП (рис. 6.1).

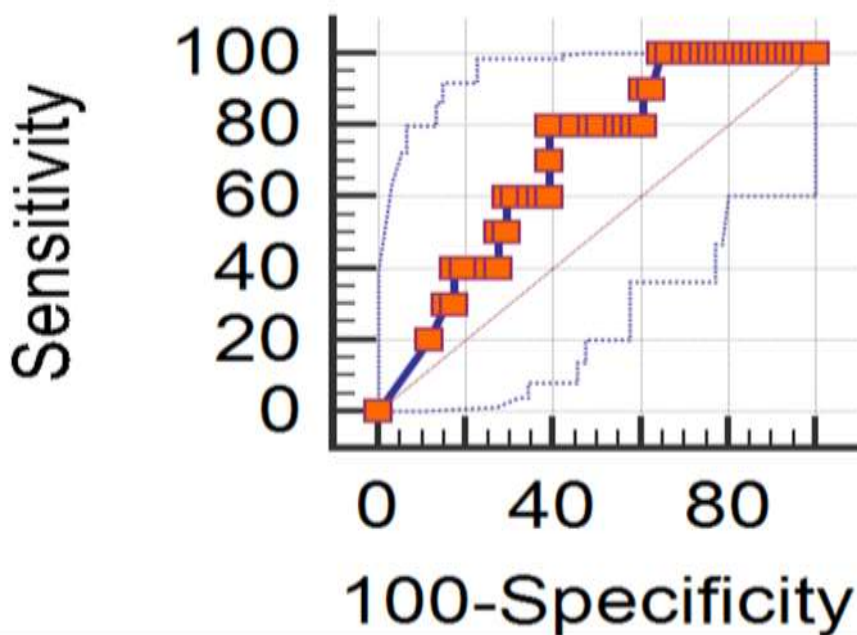


Рисунок 6.1 - ROC-крива для рівня ПФР у вагітних з ХАГ в термінах вагітності 11-12 тижнів щодо розвитку ЗРП.

За умови збільшення рівня sFlt - 1  $\geq 1802,59$  нг/мл (чутливість 70,0 %, специфічність 64,71 %), площа під ROC-кривою (AUC) 0,678 (ДІ 0,547–0,792;  $p=0,05$ ), підвищується ризик розвитку ЗРП (рис. 6.2).



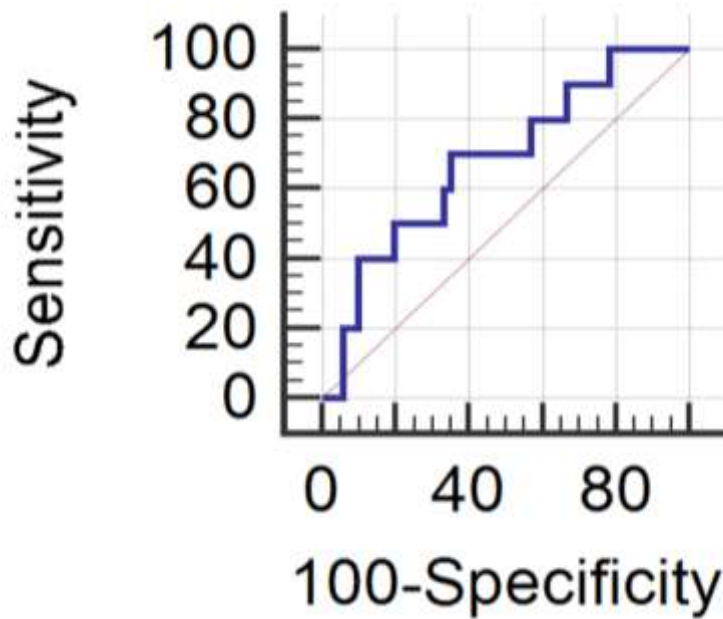


Рисунок 6.2 - ROC-крива для рівня sFlt - 1 у вагітних з ХАГ в термінах вагітності 11-12 тижнів щодо розвитку ЗРП.

За даними проведеного дослідження в термінах вагітності 11-12 тижнів рівень коефіцієнту  $K \geq 95,36$  од. (чутливість 100,0 %, специфічність 43,14 %), площа під ROC-кривою (AUC) 0,735 (ДІ 0,607–0,840;  $p=0,0128$ ) підвищує ризик розвитку ЗРП (рис. 6.3).

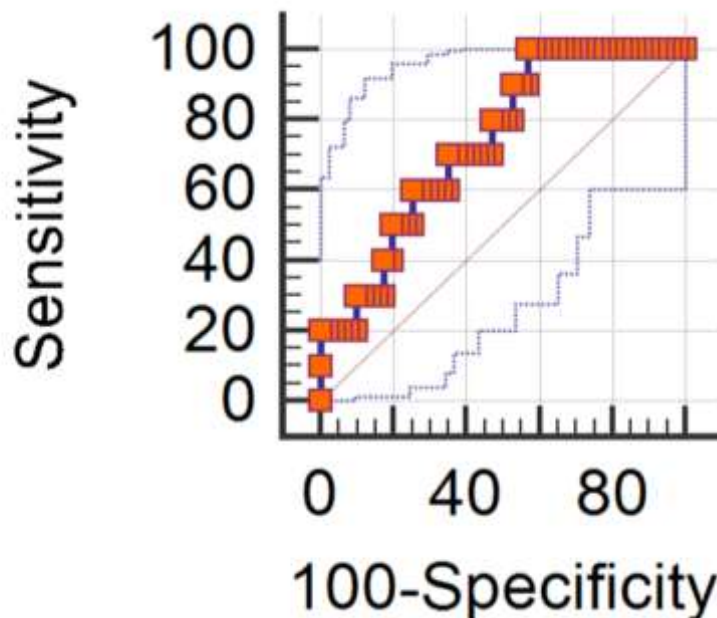


Рисунок 6.3 - ROC-крива для рівня K у вагітних з ХАГ в термінах вагітності 11-12 тижнів щодо розвитку ЗРП.

При дослідженні показників гормонального профілю не було статистично достовірної різниці між групами пацієток ( $p > 0,05$  для всіх значень). Проте, співвідношення рівня показників гормонів до плацентарного фактору росту підвищує чутливість цих показників до прогнозування виникнення ЗРП у даних груп вагітних ( $p < 0,05$ ). Характеристика вагітних з ХАГ за наявністю факторів ризику виникнення ЗРП, наведена у табл. 6.2.

Таблиця 6.2 - Характеристика вагітних з ХАГ за наявністю факторів ризику виникнення ЗРП, n (%)

Показник	Вагітні з ХАГ та ЗРП (n=10)	Вагітні з ХАГ без ЗРП (n=51)	Вірогідність, p
ПГ/ПФР, n (%)	7 (70,0 %)	17 (33,3 %)	<0,03
Е/ПФР, n (%)	10 (100 %)	33 (64,7 %)	<0,01
ХГЛ/ПФР, n (%)	10 (100 %)	31 (60,8 %)	<0,01

За умови збільшення рівня співвідношення ПГ/ПФР  $\geq 7,21$  (чутливість 70,0 %, специфічність 70,59 %), площа під ROC-кривою (AUC) 0,702 (ДІ 0,571–0,812;  $p=0,0118$ ), підвищується ризик розвитку ЗРП (рис. 6.4).

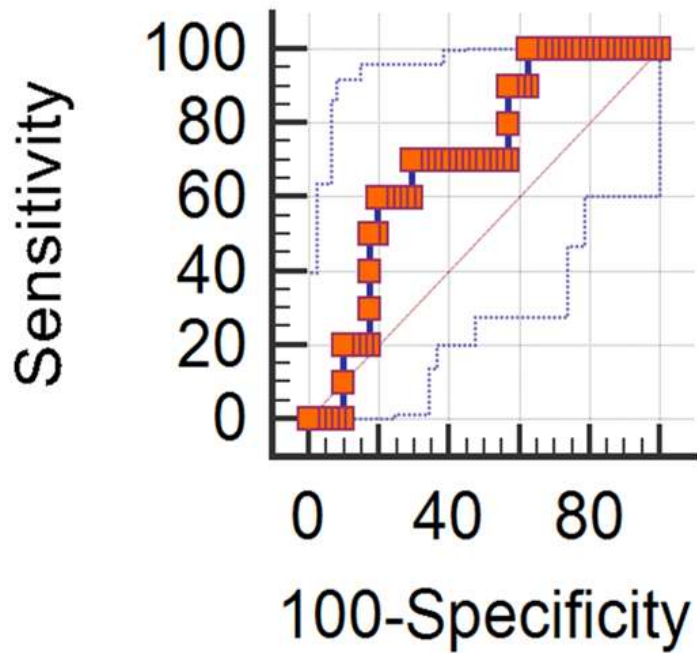


Рисунок 6.4 - ROC-крива для рівня співвідношення ПГ/ПФР у вагітних з ХАГ в термінах вагітності 11-12 тижнів щодо розвитку ЗРП.

При дослідженні показників співвідношення Е/ПФР, при рівнях  $\geq 138,53$  (чутливість 100,0 %, специфічність 35,29 %), площа під ROC-кривою (AUC) 0,640 (ДІ 0,507–0,759), підвищується ризик розвитку ЗРП (рис. 6.5).

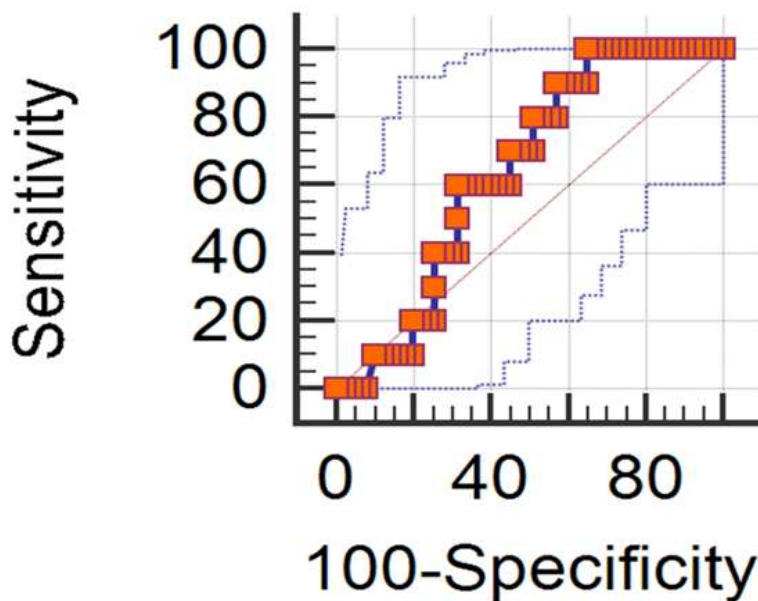


Рисунок 6.5 - ROC-крива для рівня співвідношення Е/ПФР у вагітних з ХАГ в термінах вагітності 11-12 тижнів щодо розвитку ЗРП.

За даними проведеного дослідження в термінах вагітності 11-12 тижнів рівень співвідношення ХГЛ/ПФР  $\geq 30,14$  (чутливість 100,0 %, специфічність 41,8 %), площа під ROC-кривою (AUC) 0,684 (ДІ 0,553–0,797;  $p=0,0154$ ) підвищує ризик розвитку ЗРП (рис. 6.6).

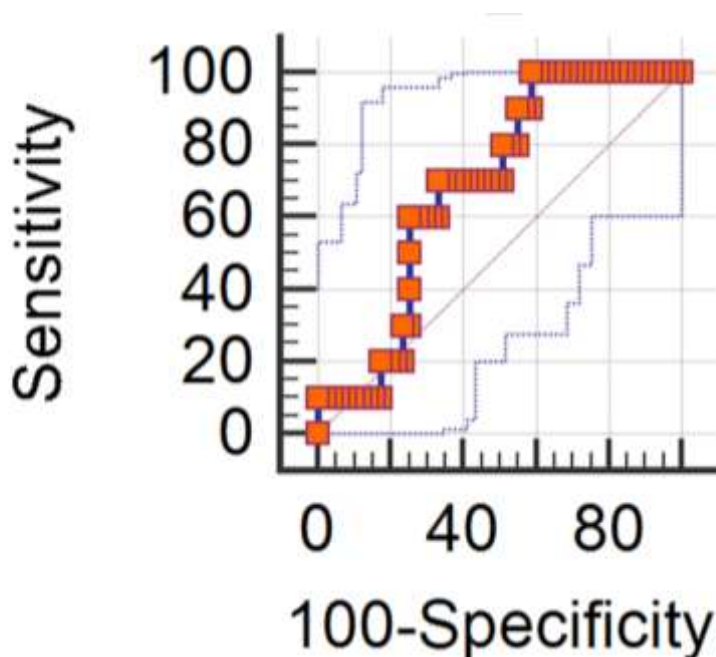


Рисунок 6.6 - ROC-крива для рівня співвідношення ХГЛ/ПФР у вагітних з ХАГ в термінах вагітності 11-12 тижнів щодо розвитку ЗРП.

Таким чином, у вагітних жінок із ХАГ 1 та 2 ступенів, у яких в подальшому розвивається ЗРП, у першому триместрі вагітності (11-12 тижнів гестації) визначається зниження рівнів ПФР, зростання – sFlt-1 та К.

Рівні гормонального профілю при даній патології статистично значимо не відрізняються ( $p>0,05$ ), але при визначенні співвідношення показників гормонів до плацентарного фактору росту, спостерігається підвищення рівнів, тому визначення співвідношень цих показників може бути прогностичним маркером до виникнення ЗРП у вагітних з ХАГ.

Таким чином у вагітних із ХАГ 1 та 2 ступенів, у яких в подальшому буде визначатись ЗРП, на 11-12 тижнях гестації рівні ПФР сягають значень  $\leq 8,2$  пг/мл, значення sFlt-1 сягає  $\geq 1802,59$  нг/мл, рівень коефіцієнту К  $\geq 95,36$

од., рівень співвідношень ПГ/ПФР  $\geq 7,21$  од., Е/ПФР  $\geq 138,53$  од., ХГЛ/ПФР  $\geq 30,14$  од..

## 6.2 Оцінка прогностичного значення показників доплерометрії у вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією щодо розвитку затримки роста плода

В якості факторів ризику розвитку ЗРП у вагітних з ХАГ при проведенні доплерометрії в лівій та правій маткових артеріях розглядали рівні Пп, Пл, СДСп, СДСл та показники ІРп та ІРл. Характеристика вагітних з ХАГ за наявності факторів ризику виникнення ЗРП, наведена у табл. 6.3.

СДС достовірно не відрізнялося у всіх групах пацієток:  $3,62 \pm 0,09$  од. у групі з ХАГ та наявністю ЗРП (n=10),  $3,71 \pm 0,05$  од. у групі вагітних з ХАГ без наявності ЗРП (n=51) для СДСп;  $3,63 \pm 0,09$  од.,  $3,71 \pm 0,05$  од., відповідно, для СДСл,  $p > 0,05$  для всіх значень.

Таблиця 6.3 - Характеристика вагітних з ХАГ за наявності факторів ризику виникнення ЗРП за даними доплерометрії, n (%)

Показник	Вагітні з ХАГ та ЗРП (n=10)	Вагітні з ХАГ без ЗРП (n=51)	Вірогідність, p
Пп, n (%)	6 (60,0 %)	5 (9,8 %)	0,0001
Пл, n (%)	7 (70,0 %)	4 (7,8 %)	0,0001

Показники ІР також достовірно не відрізнялися у всіх групах пацієток:  $0,77 \pm 0,03$  од. у групі ХАГ із ЗРП та ,  $0,74 \pm 0,03$  од. у групі з

ХАГ без ЗРП, для ІРп;  $0,77 \pm 0,03$  од.,  $0,73 \pm 0,02$  од., відповідно, для ІРл,  $p > 0,05$  для всіх значень.

Пп та Пл достовірно перевищував значення у жінок із ХАГ, у яких розвинулася ЗРП:  $1,89 \pm 0,04$  од. та  $1,89 \pm 0,03$  од., відповідно проти  $1,71 \pm 0,02$  од. у групі без ЗРП,  $p < 0,001$  для всіх значень.

За даними уніваріантного логістичного регресійного аналізу та ROC-аналізу рівень Пп при проведенні доплерометрії в термінах вагітності 11-12 тижнів  $\geq 1,84$  (чутливість 60,0%, специфічність 92,16%), площа під ROC-кривою (AUC) 0,788 (ДІ 0,655–0,882;  $p = 0,0023$ ) підвищує ризик розвитку ЗРП (рис. 6.7).

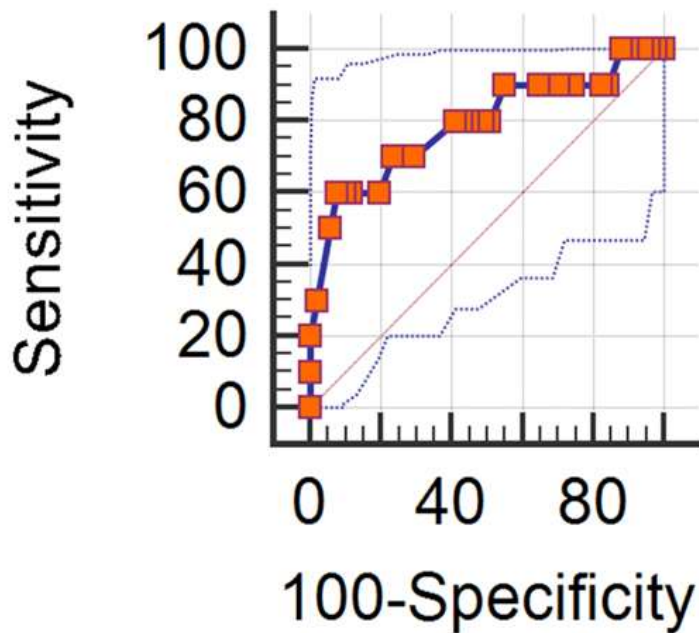


Рисунок 6.7 - ROC-крива для рівня Пп у вагітних з ХАГ в термінах вагітності 11-12 тижнів щодо розвитку ЗРП.

За умови збільшення рівня Пл  $\geq 1,82$  (чутливість 70,0 %, специфічність 94,12 %), площа під ROC-кривою (AUC) 0,796 (ДІ 0,673–0,888;  $p = 0,0041$ ), підвищується ризик розвитку ЗРП (рис. 6.8).

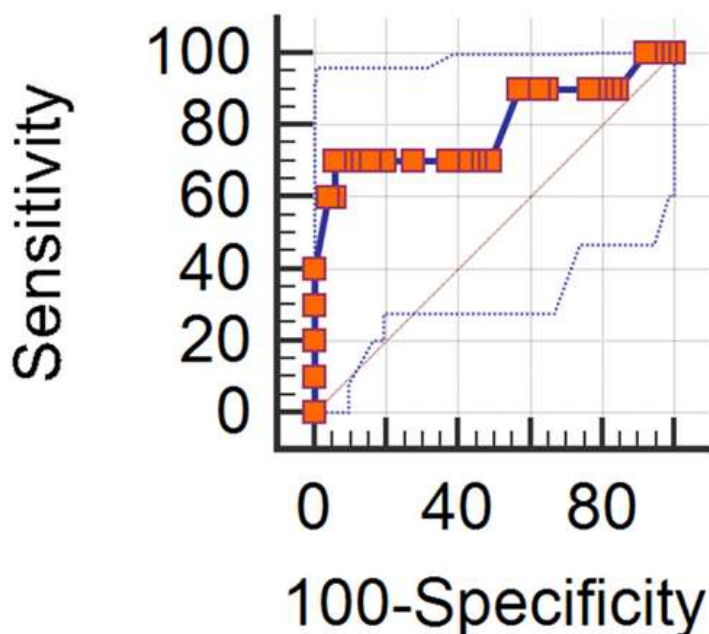


Рисунок 6.8 - ROC-крива для рівня ПІл у вагітних з ХАГ в термінах вагітності 11-12 тижнів щодо розвитку ЗРП.

Таким чином, достовірних змін у вагітних із ХАГ із розвитком ЗРП у майбутньому в показниках СДС та ІР на 11-12 тижнях вагітності немає.

У вагітних із ХАГ 1 або 2 ступеня при перевищенні показника ПІп понад 1,84 од. ( $\geq 1,84$  од.) та ПІл понад 1,82 од. ( $\geq 1,84$  од.) на 11-12 тижнях вагітності буде розвивається ЗРП у подальшому.

### **6.3 Оцінка діагностичної цінності сукупності факторів ангіогенезу, гормонального профілю, даних доплерометрії та розробка критеріїв прогнозування затримки росту плода**

З метою оцінки діагностичної цінності сукупності факторів ангіогенезу, гормонального профілю, даних доплерометрії та розробки критеріїв прогнозування ЗРП проведено аналіз у 61 вагітної, які пройшли скринінгове обстеження у I триместрі (I етап дослідження).

Вагітні умовно були розділені на дві групи. У 10 жінок з хронічною артеріальною гіпертензією подальший перебіг вагітності ускладнився клінікою ЗРП – основна група. До групи порівняння включені 51 вагітна з хронічною артеріальною гіпертензією без клінічних проявів ЗРП.

На II етапі дослідження була проведена систематизація існуючих чинників серед контингенту обстежених жінок.

На III етапі дослідження було проведено компаративний аналіз частоти виникнення ознак, виділених на першому етапі, у вагітних в групах з розрахунком діагностичних коефіцієнтів (ДК) та мір інформативності (МІ) за формулами. Надалі всі значущі ознаки були зведені у відповідну диференційно-діагностичну таблицю і розміщені в ній у порядку зменшення їх інформативності.

Виділено основні чинники ризику ЗРП та встановлені їх діагностичні властивості, значення яких зведено у відповідні диференційно-діагностичні таблиці (табл. 6.4).

Таблиця 6.4 - Діагностичні властивості даних інструментального дослідження, соматичного та акушерсько-гінекологічного анамнезу

Ознака (наявність)		Частоти в групах				р ( $\chi^2$ )	Співвідношення частот (Г2/Г1)	ДК	МІ
		Основна		Порівняння					
		абс.ч.	%	абс.ч.	%				
ПФР	так	8	80,0	20	39,2	<0,01	0,49	-3,10	0,63
	ні	2	20,0	31	60,8	<0,01	3,04	4,83	0,98
sFlt - 1	так	7	70,0	19	37,3	<0,05	0,53	-2,74	0,45
	ні	3	30,0	32	62,7	<0,05	2,09	3,20	0,52
К	так	10	100	30	58,8	<0,01	0,59	-2,30	0,47
Пп	так	6	60,0	5	9,8	0,0001	0,16	-7,87	1,97
	ні	4	40,0	46	88,2	0,0001	2,25	3,53	0,89
Пл	так	7	70,0	4	7,8	0,0001	0,11	-9,51	2,95
	ні	3	30,0	47	92,2	0,0001	3,07	4,87	1,51
ПГ/ПФР	так	7	70,0	17	33,3	<0,03	0,48	-3,22	0,59
	ні	3	30,0	34	66,7	<0,03	2,22	3,47	0,64
Е/ПФР	так	10	100	33	64,7	<0,01	0,65	-1,89	0,33
ХГЛ/ПФР	так	10	100	31	60,8	<0,01	0,61	-2,16	0,42



Надалі були зформовані прогностичні таблиці. При цьому для кожного фактора на базі співвідношення частот були розраховані ДК та МІ. Аналіз достовірності відмінностей (порогове значення р-критерію  $\leq 0,05$ ) і мір інформативності ознак дозволив визначити та виділити із загального масиву саме ті ознаки, які є валідними (табл. 6.5 і табл. 6.6).

Таблиця 6.5 - Прогностичні фактори ЗРП у вагітних з ХАГ при негативному ДК (у порядку зменшення інформативності)

№	Ознака (маркер)	Діапазон ознаки	ДК	МІ
1	Пл	Так	-9,51	2,95
2	Пп	Так	-7,87	1,97
3	ПФР	Так	-3,10	0,63
4	ПГ/ПФР	Так	-3,22	0,59
5	К	Так	-2,30	0,47
6	sFlt - 1	Так	-2,74	0,45
7	ХГЛ/ПФР	Так	-2,16	0,42
8	Е/ПФР	Так	-1,89	0,33

Таблиця 6.6 - Прогностичні фактори ЗРП у вагітних з ХАГ при позитивному ДК (у порядку зменшення інформативності)

№	Ознака (маркер)	Діапазон ознаки	ДК	МІ
1	Пл	Ні	4,87	1,51
2	ПФР	Ні	4,83	0,98
3	Пп	Ні	3,53	0,89
4	ПГ/ПФР	Ні	3,47	0,64
5	sFlt - 1	Ні	3,20	0,52

Згідно з методологією розрахунку достовірності діагностичного рішення для досягнення рівня ймовірності 95 % ( $p = 0,05$ ), порогова  $\Sigma_{\text{ДК}}$  – є константою  $= \pm 13$ , для досягнення ймовірності 99 %, порогова  $\Sigma_{\text{ДК}}$  – є константою  $= \pm 20$ , для досягнення ймовірності 99,9 %, порогова  $\Sigma_{\text{ДК}}$  – є константою  $= \pm 30$ . Так, при  $\Sigma_{\text{ДК}} < -13; -20$  і  $-30$  комплекс чинників з ймовірністю 95 %; 99 % і 99,9 % відповідно, свідчить про ймовірність ЗРП у вагітних з ХАГ. При  $\Sigma_{\text{ДК}} > +13; +20$  і  $+30$  – комплекс факторів з ймовірністю 95 %; 99 % і 99,9 % відповідно, свідчить про відсутність ризику ЗРП у вагітних з ХАГ. На підставі отриманих даних була побудована диференційно-діагностична таблиця, в якій маркери диференціації були розташовані в порядку зменшення  $\Sigma_{\text{МІ}}$  (табл. 6.7).

Таблиця 6.7 - Діагностична таблиця факторів прогнозування ЗРП

№	$\Sigma_{\text{МІ}}$	Ознака (маркер)	Діапазон ознаки	ДК
1	2,95	Пл	Так	-9,51
			Ні	4,87
2	1,97	Пп	Так	-7,87
			Ні	3,53
3	0,63	ПФР	Так	-3,10
			Ні	4,83
4	0,59	ПГ/ПФР	Так	-3,22
			Ні	3,47
5	0,47	К	Так	-2,30
6	0,45	sFlt - 1	Так	-2,74
			Ні	3,20
7	0,42	ХГЛ/ПФР	Так	-2,16
8	0,33	Е/ПФР	Так	-1,89

Примітка:  $\Sigma_{\text{МІ}}$  – сумарна інформативність обох діапазонів ознак (складається з інформативності наявності та відсутності даної ознаки).

Такий порядок розташування маркерів у таблиці диктується умовами методу послідовної процедури Вальда, в якій вони використовуються. Аналіз прогностичних біомаркерів (факторів) у порядку «від найбільш інформативних до менш інформативних» забезпечує найкоротший шлях до діагностичного висновку необхідного рівня достовірності.

Отримані ознаки (фактори) використані у формуванні бланка прогнозування ЗРП (табл. 6.8).

Таблиця 6.8 Бланк прогнозування ЗРП у вагітних з ХАГ

№	Ознака (маркер)	Так	Ні	ДК
1	Шл	-9,51	4,87	
2	Шп	-7,87	3,53	
3	ПФР	-3,10	4,83	
4	ПГ/ПФР	-3,22	3,47	
5	k	-2,30	3,12	
6	sFlt - 1	-2,74	3,20	
7	ХГЛ/ПФР	-2,16	3,05	
8	Е/ПФР	-1,89	2,29	
Загальна кількість :				

При наявності фактору в бланку шкали, яка не входить до спектру виключених, ставиться відмітка «так» відповідного ряду. При відсутності такого відмітка позначається в графі «ні» відповідного ряду. Щодо заповнення кожного ряду проводиться підрахунок суми ДК шляхом складання зазначених ДК, при досягненні значення  $\sum ДК$  виноситься попередній діагностичний висновок про ймовірність розвитку затримки росту плода (при  $\sum ДК = -13$ ), що має рівень достовірності 95 % ( $p = 0,05$ ), при досягненні значення  $\sum ДК = -20$ , виноситься остаточний діагностичний

висновок про ймовірність розвитку затримки росту плода 99 % ( $p = 0,01$ ). Якщо межа діапазону  $-13 < \sum_{\text{ДК}} < +13$  – висновок не можна вважати достовірним, тому що при цьому його  $p > 0,05$ .

На підставі даних ДК та МІ валідних ознак розроблена шкала, що дозволяє прогнозувати загрозу розвитку затримки росту плода з рівнем достовірності 95 % ( $p = 0,05$ ) або 99 % ( $p = 0,01$ ).

#### **6.4 Алгоритм прогнозування розвитку затримки росту плода у вагітних із хронічною артеріальною гіпертензією**

За результатами дослідження складено наступний алгоритм.

1) Вагітним із ХАГ 1 та 2 ступенів на 11-12 тижнях проводити доплерометричне обстеження (оцінити рівень ПІ в правій та лівій маткових артеріях), визначити додатково ПФР, sFlt-1, співвідношення sFlt-1/ПФР (коефіцієнт К), співвідношення ХГЛ/ПФР, Е/ПФР та ПГ/ПФР у сироватці крові методом ІФА – після підрахунку суми ДК, при досягненні значення  $\sum_{\text{ДК}}$  виноситься попередній діагностичний висновок про ймовірність розвитку затримки росту плода.

2) Після визначення ризику ЗРП:

- вагітним із ХАГ із ризиком ЗРП (значення  $\sum_{\text{ДК}} \leq -13$ ) рекомендувати проведення комплексної профілактики затримки росту плода в термінах вагітності 12-14, 18-20 та 26-28 тижнів;

- вагітним із ХАГ без ризику ЗРП (значення  $\sum_{\text{ДК}} \geq +13$ ) рекомендувати ведення вагітності, згідно чинних клінічних протоколів МОЗ України;

- вагітним із ХАГ з невизначеним ризиком ЗРП (значення діапазону  $-13 < \sum_{\text{ДК}} < +13$  – висновок не можна вважати достовірним) рекомендувати проведення контрольної доплерометрії маткових артерій в термінах вагітності 18-20 тижнів, при відхиленні показників від норми показане подальше призначення комплексної профілактики затримки росту плода починаючи з термінів вагітності 18-20 та 26-28 тижнів. Схема алгоритму представлена на рис 6.9.

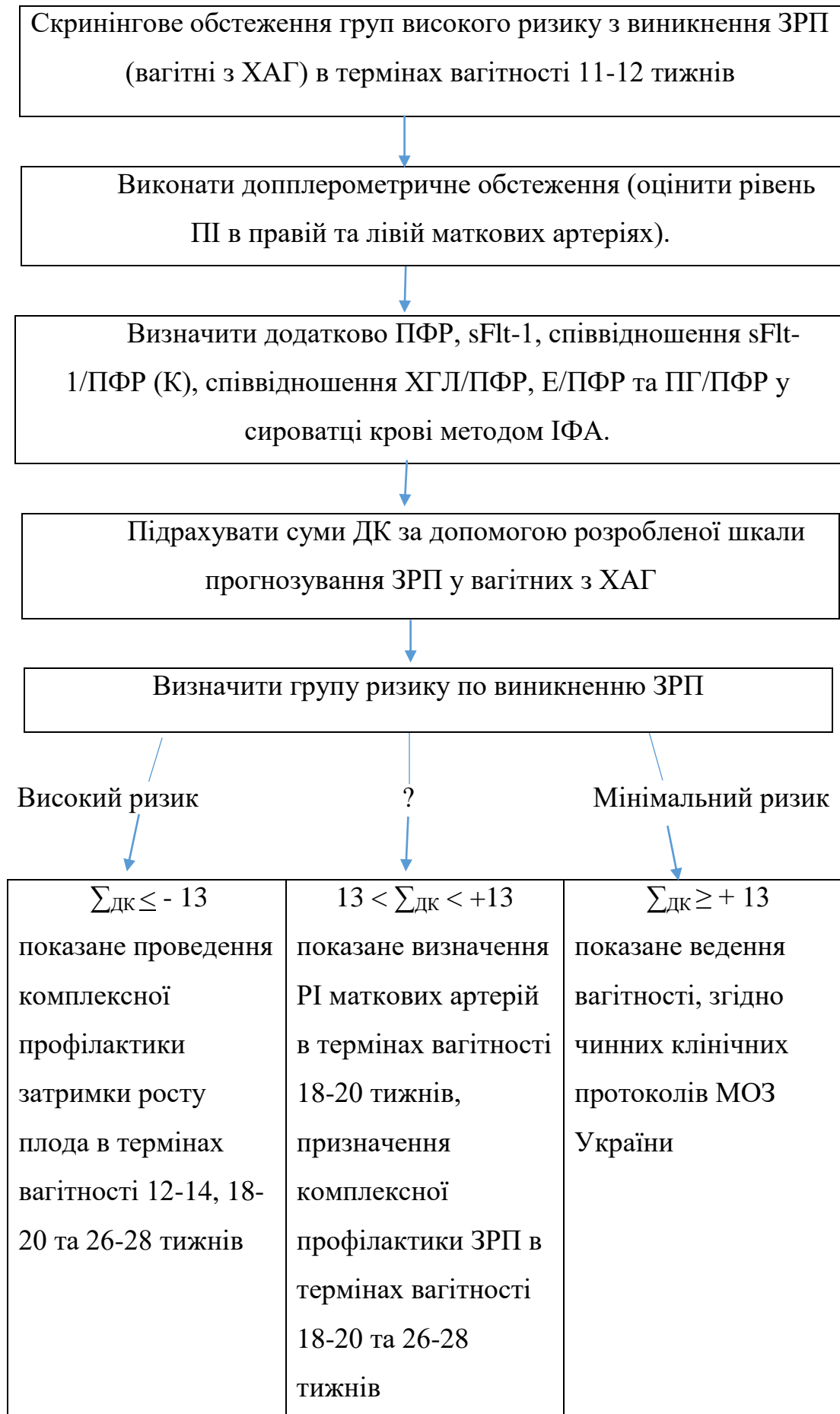


Рисунок 6.9 – Алгоритм вибору тактики ведення вагітних з ХАГ.

## Клінічний приклад № 1.

Пацієнтка К., 1987 р.н., ІІ №2801, 2017 р.; ІІ №48, 2018 р., вагітність перша, група дослідження Б. Діагноз при госпіталізації: Вагітність І, 11 тижнів. Пологи І. Хронічна артеріальна гіпертензія 2 ступеня. Ожиріння І ступеня. При первинному обстеженні в 11 тижнів вагітності показники маркерів ангиогенезу дорівнювали: ПФР = 2,19 пг/мл, sFlt-1 = 1879,36 пг/мл, К = 858,1553. При дослідженні рівнів гормонального профілю отримані наступні показники: естрадіол = 1488,29 пг/мл, прогестерон = 26,22 нг/мл, хоріонічний гонадотропін людини = 315,27 нг/мл, співвідношення ХГЛ/ПФР = 143,9589041 од., Е/ПФР = 679,5844749 од., ПГ/ПФР = 11,97260274 од.. Показники доплерометрії: ПП = 2,02, ПЛ = 1,99, СДСл = 3,26, СДСп = 3,26, РЛ = 0,72, РП = 0,72.

Визначення групи ризику виникнення ЗРП за допомогою шкали прогнозування ЗРП у вагітних з ХАГ (табл. 6.9).

Таблиця 6.9 - Бланк прогнозування ЗРП у вагітних з ХАГ

№	Ознака (маркер)	Так	Ні	ДК
1	ПЛ	-9,51	4,87	+
2	ПП	-7,87	3,53	+
3	ПФР	-3,10	4,83	+
4	ПГ/ПФР	-3,22	3,47	+
5	К	-2,30	3,12	+
6	sFlt - 1	-2,74	3,20	+
7	ХГЛ/ПФР	-2,16	3,05	+
8	Е/ПФР	-1,89	2,29	+
Загальна кількість:				- 32,79

Провели підрахунок суми ДК шляхом складання зазначених даних, значення дорівнювало = - 32,79, рівень діагностичного коефіцієнту  $\sum ДК \leq -$

20 , свідчить про ймовірність загрози розвитку затримки росту плода 99 % ( $p = 0,01$ ).

ІІ №48, 2018 р., вага дитини = 2360, довжина 46 см, оцінка за шкалою Апгар 8/8 балів. Діагноз після пологів: Вагітність І, 38 тижнів. Пологи І, термінові, при потиличному передлежанні. Допомога матері при затримці росту плода ІІ ступеня. Помірна преєклампсія. Хронічна артеріальна гіпертензія 2 ступеня. Ожиріння І ступеня.

Таким чином, при визначенні групи ризику виникнення ЗРП за допомогою шкали прогнозування, було встановлено, що ймовірність загрози розвитку затримки росту плода у даної вагітної становить – 99 %, що і було підтверджено наявністю ЗРП після пологів.

#### Клінічний приклад № 2.

Пацієнтка М., 1991 р.н., ІІ №2154, 2017 р.; ІІ №3218, 2017 р., вагітність перша, група дослідження Б. Діагноз при госпіталізації: Вагітність І, 11 тижнів. Пологи І. Хронічна артеріальна гіпертензія 1 ступеня. Ожиріння І ступеня. При первинному обстеженні в 11 тижнів вагітності показники маркерів ангіогенезу дорівнювали: ПФР = 57,62 пг/мл, sFlt-1 = 2652,94 пг/мл, К = 46,04199931. При дослідженні рівнів гормонального профілю отримані наступні показники: естрадіол = 2652,94 пг/мл, прогестерон = 1463,21 нг/мл, хоріонічний гонадотропін людини = 424,91 нг/мл, співвідношення ХГЛ/ПФР = 7,3743 од., Е/ПФР = 25,39413398 од., ПГ/ПФР = 0,43353 од.. Показники доплерометрії: Шп = 1,56, Шл = 1,55, СДСл = 3,49, СДСп = 3,49, РІл = 0,74, РІп = 0,74.

Визначення групи ризику виникнення ЗРП за допомогою шкали прогнозування ЗРП у вагітних з ХАГ(табл. 6.10).

Таблиця 6.10 - Бланк прогнозування ЗРП у вагітних з ХАГ

№	Ознака (маркер)	Так	Ні	ДК
1	Пл	-9,51	4,87	-
2	Пп	-7,87	3,53	-
3	ПФР	-3,10	4,83	-
4	ПГ/ПФР	-3,22	3,47	-
5	К	-2,30	3,12	-
6	sFlt - 1	-2,74	3,20	+
7	ХГЛ/ПФР	-2,16	3,05	-
8	Е/ПФР	-1,89	2,29	-
Загальна кількість :				22,42

Провели підрахунок суми ДК шляхом складання зазначених даних, значення дорівнювало = 22,42, рівень діагностичного коефіцієнту  $\sum_{ДК} \geq + 13$ , свідчить про відсутність ймовірності загрози розвитку затримки росту плода 95 % ( $p = 0,05$ ).

ІІ №3218, 2017 р., вага дитини = 3500, довжина 53 см, оцінка за шкалою Апгар 8/9 балів. Діагноз після пологів: Вагітність І, 39 тижнів. Пологи І, термінові, при потиличному передлежанні. Хронічна артеріальна гіпертензія 1 ступеня. Ожиріння І ступеня. Тобто, показник суми ДК, що дорівнював 22,42, свідчить про відсутність ризику ЗРП у даної вагітної, що і було підтверджено народженням дитини без наявної ЗРП.

З метою підтвердження ефективності методу прогнозування затримки росту плода всім вагітним проспективного дослідження з хронічною артеріальною гіпертензією був проведений підрахунок суми ДК та подальшим діагностичним висновком про ймовірність розвитку затримки росту плода згідно до запропонованого алгоритму. Розподіл вагітних за значенням суми ДК наведено на рис.6.10.



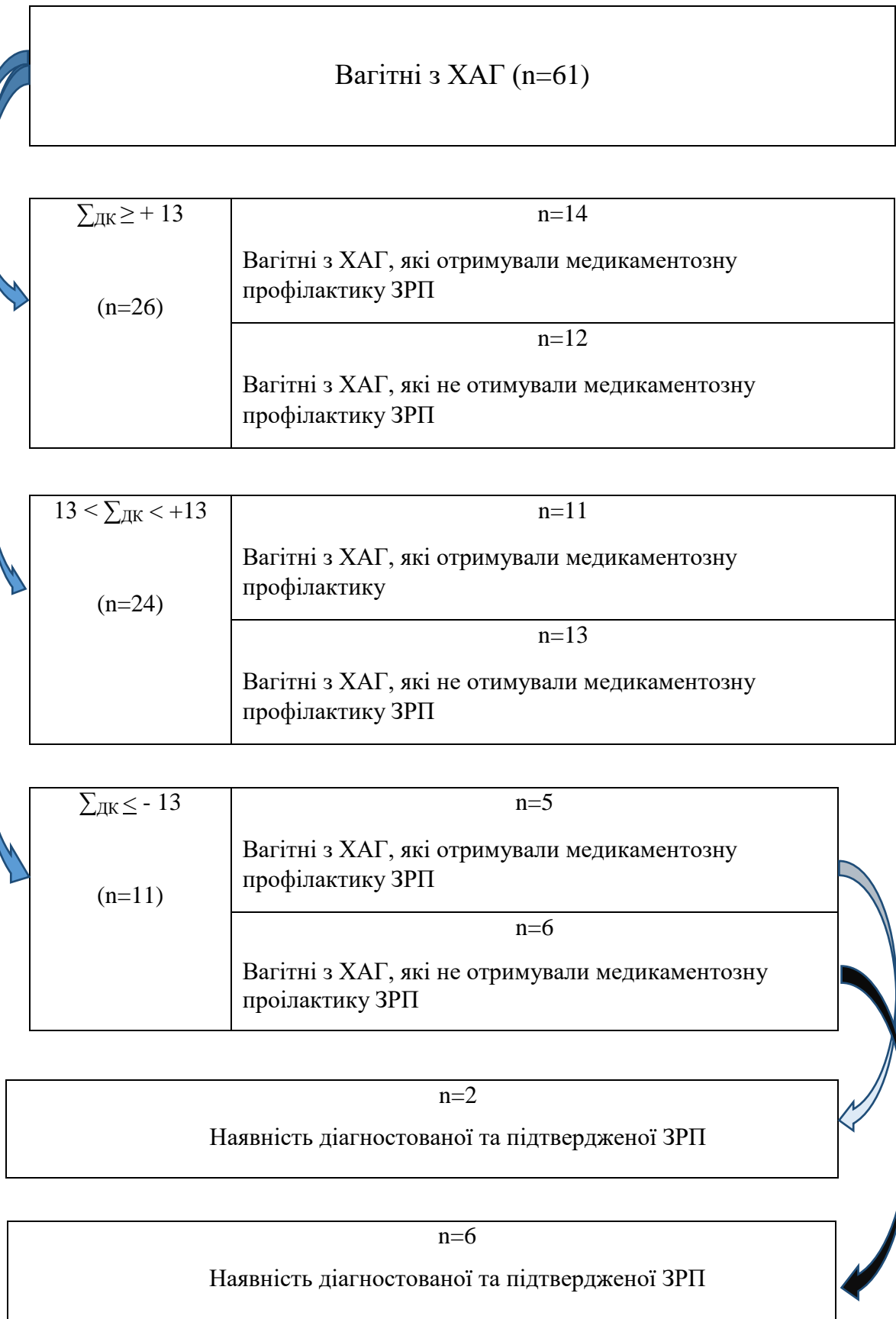


Рисунок 6.10 - Розподіл вагітних за значенням суми ДК.

Згідно даних проведеного аналізу, встановлено, що: - 26 вагітних мають показник  $\sum ДК \geq + 13$ , що свідчить про відсутність ризику ЗРП; - 24 вагітні мають показник  $13 < \sum ДК < +13$ , що свідчить про необхідність подальшого спостереження та призначення комплексної профілактики ЗРП; - 11 вагітних мають показник  $\sum ДК \leq - 13$ , що свідчить про ймовірність загрози розвитку затримки росту плода 95 %.

При подальшому дослідженні значень ДК серед жінок, які мали ЗРП, встановлено, що в групі жінок, які отримували медикаментозну профілактику, лише 2 вагітні з 5 мають ЗРП, проти наявності ЗРП у 6 з 6 вагітних, що не отримували запропоновану комплексну медикаментозну профілактику (чутливість 80,0 %, специфічність 100 %). Тож, отримані дані проведеного дослідження дають нам змогу ствержувати, що запропонована методика використання шкали комплексних прогностичних маркерів та застосування алгоритму тактики ведення вагітних з ХАГ забезпечують ефективне прогнозування та попередження виникнення затримки росту плода у вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією.

### **Резюме**

За результатами дослідження встановлено, що у вагітних із ХАГ, у яких в подальшому буде визначатись ризик розвитку ЗРП, на 11-12 тижнях гестації показники значень ПФР  $\leq 8,2$  пг/мл, sFlt-1  $\geq 1802,59$  нг/мл, рівень коефіцієнту К  $\geq 95,36$  од. співвідношень ПП/ПФР  $\geq 7,21$  од., Е/ПФР  $\geq 138,53$  од. та ХГЛ/ПФР  $\geq 30,14$  од.

Достовірних змін у вагітних із ХАГ із розвитком ЗРП у майбутньому в показниках СДС та ІР на 11-12 тижнях вагітності немає. Однак, у вагітних із ХАГ 1 або 2 ступеня при перевищенні показника Пп понад 1,84 од. ( $\geq 1,84$  од.) та Пл понад 1,82 од. ( $\geq 1,84$  од.) на 11-12 тижнях вагітності буде розвивається ЗРП у подальшому.

Запропонована методика використання шкали комплексних прогностичних маркерів та застосування алгоритму тактики ведення вагітних

з ХАГ забезпечують ефективне прогнозування та попередження виникнення затримки росту плода у вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [31, 32, 41].

## РОЗДІЛ 7

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Затримка росту плода посідає вагоме місце серед причин дитячої захворюваності та смертності, а також є важливою медико-соціальною проблемою через широкий спектр ускладнень вагітності та негативні наслідки у постнатальному періоді [2-4, 8]. У наш час етіологія, патогенез та підходи до лікування затримки росту плода продовжують активно вивчатися. З розширенням знань про патогенез плацентарної недостатності та ЗРП встановили, що їхнє формування передовсім зумовлено зміною матково-плацентарного кровообігу, хронічною гіпоксією плода і метаболічними порушеннями [5]. В останні роки серед різних патогенетичних механізмів ЗРП основне значення надають хронічній гіпоксії організму матері і гіпофункції плаценти, внаслідок чого порушується транспорт кисню і необхідних поживних речовин до плода [1, 3, 8]. Хронічна артеріальна гіпертензія зумовлює цілий ряд патологічних змін у організмі вагітної жінки, зокрема, підвищує ризик розвитку ЗРП [21-28, 44-51]. Материнський прогноз у вагітних з ХАГ при відсутності акушерських ускладнень у більшості випадків досить сприятливий [20, 23, 64]. Однак вкрай велике число ускладнень перебігу вагітності та пологів на фоні захворювання, наявність яких відзначають практично всі дослідники, визначають значний ризик виношування вагітності та пологів як для матері, так і для плода.

В наш час існуючі різні критерії оцінки розвитку плода не дозволяють діагностувати ЗРП на ранніх термінах вагітності. Це призводить до запізнення лікувальних та превентивних заходів.

На даний час запропоновано велику кількість медикаментозних і немедикаментозних засобів, що застосовуються для лікування даної патології. Однак проблема вибору лікувального впливу при ЗРП не втрачає

своєї актуальності, оскільки існуючі на сьогоднішній день схеми ведення і лікування не є ефективними [85-88].

Ми поставили за мету удосконалити діагностику та прогнозування розвитку затримки росту плода і розробити комплексну патогенетично обґрунтовану медикаментозну профілактику у вагітних із хронічною артеріальною гіпертензією.

Для реалізації поставлених завдань, дослідження проводили в чотири етапи. Перший етап роботи передбачав вивчення особливостей перебігу вагітності та пологів за даними клініколабораторних та інструментальних методів досліджень у пацієнтів з ХАГ, а також методів їх лікування. Для реалізації цього етапу виконаний ретроспективний аналіз історій пологів жінок із ХАГ в термінах гестації 26-36 тижнів. Для визначення факторів ризику перинатальних ускладнень, в тому числі ЗРП, всі вагітні жінки ретроспективної групи були розподілені на 2 групи: до 1 групи - увійшло 34 вагітних із хронічною артеріальною гіпертензією у яких діагностували ЗРП; до 2 групи - увійшло 83 жінки із хронічною артеріальною гіпертензією, у яких не визначалася ЗРП.

В ході проведеного дослідження встановлено, що порушення матково-плацентарного кровообігу (ПМПК) визначалися у 92,9 % пацієток з наявністю ЗРП (1 група) та у 20,4 % осіб без ЗРП (2 група),  $p < 0,001$ . При цьому, ПМПК 3 ступеню були у 35,9 % жінок 1 групи та у 1 % пацієток 2 групи,  $p < 0,05$ . У жінок, в яких діагностували порушення росту плода переважно встановлювали ПМПК 2 ступеню (57,1 %), тоді як у пацієток, у яких не було затримки розвитку плода – ПМПК 1 і 2 ступенів були у 9,7 % жінок. ПМПК 1 ступеню у осіб 1 групи не було,  $p < 0,05$ .

Отримані нами результати співпадають з даними літератури [109, 114, 121, 143], згідно до яких у вагітних із ХАГ за рахунок змін функціонування серцево-судинної системи відбувається зниження плацентарного кровообігу.

Важливо, що на даний час оцінка прогностичних критеріїв ЗРП знаходиться в призмі дискусії. Наші результати досліджень певною мірою

співпадають з даними сучасної літератури, які свідчать, що факторами ризику ЗРП є артеріальна гіпертензія, нікотинову залежність, плацентарну недостатність та її наслідки [51, 98]. В ході дослідження нами встановлено наступні чинники ризику ЗРП у вагітних із ХАГ: перевищення показників систолічного артеріального тиску понад  $> 150$  мм рт.ст., діастолічного понад  $> 90$  мм рт. ст. та наявність порушень матково-плацентарного кровообігу 2 та 3 ступенів. Встановили, що призначення стандартних режимів лікування не впливало на появу ЗРП. Проаналізувавши результати клінічного перебігу вагітностей, пологів та лікування вагітних із ХАГ 1 та 2 ступенів визначили, що при наявності двох чинників ризику (перевищення показників систолічного артеріального тиску понад  $> 150$  мм рт.ст. та діастолічного понад  $> 90$  мм рт. ст., наявність порушень матково-плацентарного кровообігу 2 та 3 ступенів) найбільш ймовірно буде розвиватись ЗРП (ВШ 29,69). При відсутності або наявності одного чинника ризику не можна спрогнозувати розвиток ЗРП у вагітних ( ВШ 0,56).

Під час другого етапу дослідження (проспективного) спостерігали 88 вагітних із хронічною артеріальною гіпертензією та соматично здорових вагітних, яке включало: обстеження, аналіз клініко-анамнестичної характеристики та дослідження особливостей перебігу вагітності у жінок з хронічною артеріальною гіпертензією в першому триместрі вагітності (11-12 тижнів). До відкритого проспективного контрольованого дослідження було залучено 61 вагітну з ХАГ 1-2 ступеня, які увійшли до I-ої - основної групи (середній вік склав  $27,7 \pm 1,7$  років). До II-ої - контрольної групи включено 27 соматично здорових вагітних (середній вік -  $27,9 \pm 1,4$ ,  $p < 0,05$ ).

Однією з головних причин порушення стану плода, перинатальної патології та смертності є плацентарна недостатність, в патогенезі якої провідним фактором є порушення гемодинаміки в системі мати-плацента-плід [118, 160]. Результати нашого дослідження підтвердили роль про- та проти-ангіогенних факторів, як прогностичних маркерів виникнення ЗРП у вагітних із ХАГ. В результаті дослідження встановили, що рівень ПФР був

достовірно зниженим у осіб I групи в 3,7 разів: 9,1 (3,8;19,2) пг/мл проти 33,6 (26,8;45,6) пг/мл у жінок II групи,  $p < 0,001$ . Показник sFlt-1, навпаки, був вищим у вагітних із ХАГ: 1700,9 (1315,6;2005,6) пг/мл проти 1419,7 (1060,3;1673,5) пг/мл,  $p < 0,05$ . Відповідно, K був достовірно збільшеним у осіб I групи в 5,3 разів: 184,5 (59,5;565,3) од. проти 34,7 (24,1;53,7) од.,  $p < 0,001$ . Отримані нами результати співпадають з роботами інших дослідників [23, 44, 59], де також доведена особлива роль про- та проти-ангіогенних факторів, при дисбалансі яких виникають морфо-функціональні зміни у плаценті [74, 82, 96].

Результати наших досліджень дещо відрізняються від даних літератури, які свідчать про суттєві зрушення гормонального балансу у вагітних із високим ризиком ЗРП та відіграють суттєву роль у патогенезі даного патологічного стану і можуть слугувати прогностичним критерієм на ранніх термінах вагітності [1, 22]. Так, отримані нами дані свідчать, що середні показники рівня естрадіолу, прогестерону та хоріонічного гонадотропіну у вагітних з ХАГ статистично достовірно не відрізняються від показників контрольної групи ( $p > 0,05$ ). За результатами кореляційного аналізу встановлено зворотній зв'язок між показники ПФР та ПГ ( $r = -0,29$ ,  $p < 0,05$ ). При розрахунку кореляції між ПФР та гормонами встановлено, що у вагітних з ХАГ має місце їх зростання відповідно групи контролю, а саме показник ХГЛ/ПФР (51,8 од. проти 14,8 од.) у 3,5 рази, Е/ПФР (309,7 од. проти 70,0 од.) у 4,4 рази та ПГ/ПФР (4,8 од. проти 1,0 од.) – у 4,8 разів,  $p < 0,001$  для всіх показників. Кореляційний аналіз між показниками ангіогенезу та гормонами вагітності в I групі жінок з ХАГ дозволив встановити, що ПФР та ПГ мали зворотній зв'язок слабкої сили ( $R = - 0.29$ ) між собою, рівні ПГ та Е – прямий зв'язок середньої сили ( $R = + 0.50$ ). Між іншими даними не визначалися кореляції. Відповідний аналіз у жінок контрольної групи показав, що ПФР та ХГЛ мали прямий зв'язок середньої сили ( $R = + 0.43$ ) ( $p < 0,05$ ). Інші показники не мали достовірних зв'язків між собою.

Згідно даних сучасної літератури [140, 147, 164], перспективним є оцінювання особливостей балансу у поєднанні з даними доплерометричного дослідження кровотоку функціональної системи мати-плацента-плід (кровообіг в маткових артеріях, артерії пуповини, середній мозковій артерії плода) на ранніх термінах вагітності у жінок із артеріальною гіпертензією в якості прогностичних факторів, про що й свідчать результати наших досліджень.

Наші результати досліджень певною мірою співпадають з даними сучасної літератури, які свідчать, що фактори, пов'язані з ангиогенезом, включаючи sFlt-1 та ПФР відіграють важливу роль у дисфункції плаценти; змінені рівні цих показників виявляються вже в першому триместрі вагітності [108, 127, 145]. В результаті наших досліджень встановлено, що в I триместрі вагітності (11-12 тижнів гестації) у жінок із ХАГ визначається зрушення балансу між про- та антиангіогенними факторами, що проявляється статистично достовірним ( $p < 0,05$ ) зниженням рівня ПФР в 3,7 разів (9,1 пг/мл) та зростанням рівня sFlt-1 (1700,9 пг/мл) і, відповідно, зростанням рівня коефіцієнту К в 5,3 рази (184,5). Середні показники рівня естрадіолу, прогестерону та хоріонічного гонадотропіну у вагітних з ХАГ статистично достовірно не відрізняються від показників контрольної групи ( $p > 0,05$ ). За результатами кореляційного аналізу встановлено зворотній зв'язок між показники ПФР та ПГ ( $r = -0,29$ ,  $p < 0,05$ ).

При розрахунку співвідношення ПФР та гормонів встановлено, що у вагітних з ХАГ має місце їх зростання відповідно групи контролю, а саме показник ХГЛ/ПФР (51,8 од. проти 14,8 од.) у 3,5 рази, Е/ПФР (309,7 од. проти 70,0 од.) у 4,4 рази та ПГ/ПФР (4,8 од. проти 1,0 од.) – у 4,8 разів,  $p < 0,001$  для всіх показників.

Багато сучасних досліджень присвячені вивченню значення факторів ангиогенезу у патогенезі ЗРП [51, 65, 157, 164], враховуючи це, перспективним є оцінювання особливостей балансу у поєднанні з даними доплерометричного дослідження кровотоку функціональної системи мати-



плацента-плід (кровообіг в маткових артеріях, артерії пуповини, середній мозковій артерії плода) на ранніх термінах вагітності у жінок із хронічною артеріальною гіпертензією в якості прогностичних факторів.

Серед показників доплерометрії визначали систоло-діастолічне співвідношення правої (СДСп) та лівої (СДСл) маткових артерій, індекс резистентності правої (ІРп) та лівої (ІРл) маткових артерій, пульсаційний індекс правої (ПІп) та лівої (ПІл) маткових артерій.

Аналізуючи показники СДС у групах пацієнок, визначили, що СДСп та СДСл у групах вагітних із ХАГ достовірно не відрізнялися від значень контрольної групи: 3,72 (3,64-3,89) од. для СДСп та 3,72 (3,64-3,89) од. для СДСл у I групі проти 3,72 (3,45-3,84) од. та 3,7 (3,47-3,89) од., відповідно – у контрольній групі,  $p > 0,05$ . Аналізуючи показники ІР у групах пацієнок, встановили, що показники ІРп в групах вагітних із ХАГ достовірно не відрізнялися від значень жінок із фізіологічним перебігом вагітностей: 0,76 (0,71;0,8) од. проти 0,76 (0,7;0,8),  $p > 0,05$ . Показники ІРл в групах вагітних із ХАГ також достовірно не відрізнялися від значень жінок із фізіологічним перебігом вагітностей: 0,76 (0,71-0,78) од. для ІРл од. та 0,76 (0,73;0,78) од., відповідно, у контрольній групі,  $p > 0,05$ .

Одержані нами дані доповнюють результати дослідження Stepan H., Hund M., Andrasczek T., які довели, що аналіз ангиогенних факторів з доплерометричними показниками значно покращує чутливість та специфічність прогнозування ЗРП [157]. Порівнюючи результати вимірювання ПІ у вагітних I групи встановили, що показники ПІп статистично достовірно ( $p < 0,001$ ) перевищували значення вагітних із фізіологічним перебігом: 1,73 (1,65;1,8) од. проти 1,33 (1,1;1,49) од. Показники ПІл в групах вагітних із ХАГ також достовірно відрізнялися від значень жінок із фізіологічним перебігом вагітностей: 1,7 (1,66;1,79) од. проти 1,35 (1,22;1,51) од., відповідно,  $p > 0,05$ .

Аналізуючи кореляції між показниками СДС, маркерами ангиогенезу та гормональним профілем, встановили, що достовірних кореляцій між ними у

жінок 1 групи немає ( $p > 0,05$ ). Порівнюючи кореляції між показниками ІР, маркерами ангиогенезу та гормональним профілем, також не визначили достовірних кореляцій. Аналізуючи кореляції між значеннями ПП, показниками ангиогенезу й гормональним профілем, встановили, що у вагітних із ХАГ має місце зворотній зв'язок між ПП та ПФР (середньої сили  $R = - 0,34$  для ППп, та  $R = - 0,41$  для ППл), відповідно, між ПП та К – прямий зв'язок (середньої сили  $R = + 0,37$  для ППп, та  $R = + 0,43$  для ППл). Відомо вже, що у вагітних із ХАГ знижується рівень ПФР, в той час як значення ПП навпаки, - зростає. У жінок із фізіологічним перебігом вагітності СДС також не мав достовірних кореляцій із маркерами ангиогенезу та рівнем гормонів вагітності. При фізіологічному перебігу вагітностей та пологів значення ППп корелювало із співвідношенням sFlt-1/ПФР (прямий зв'язок) та ПФР (зворотній зв'язок). ППл мав прямий зв'язок із значенням співвідношення sFlt-1/ПФР.

Таким чином, в результаті проведених досліджень, у вагітних із ХАГ (І група) ми не встановили достовірних змін у показниках СДС та ІР порівняно із показниками вагітних без ХАГ (контрольна група). Визначається достовірне підвищення значення ППп 1,73 (1,65;1,8) од. та ППл 1,7 (1,66;1,79) од. порівняно із показниками вагітних без ХАГ ( контрольної групи).

Показники СДС та ІР не мають кореляції із маркерами ангиогенезу та рівня гормонів у всіх групах дослідження. Показники ППп та ППл мають кореляцію із ПФР (зворотній зв'язок) та К (прямий зв'язок) у вагітних із ХАГ.

Враховуючи те, що ЗРП розвивається частіше при ХАГ, були досліджені маркери ангиогенезу в залежності від ступеня ХАГ. Вагітних із ХАГ поділили на наступні підгрупи: 1-шу підгрупу складала 20 вагітних із ХАГ 1 ступеня; 2-гу підгрупу складала 41 вагітна жінка із ХАГ 2 ступеня. Рівень ПФР у вагітних із ХАГ1 мав значення 13,9 (5,2-26,1) пг/мл та 7,5 (2,5-18,4) пг/мл у вагітних із ХАГ2. Достовірної різниці у показнику між підгрупами 1 та 2 не встановлено,  $p > 0,05$ . Рівень sFlt-1 був дещо вищим у вагітних 1 підгрупи: 1767,2 (1410,3-2134,3) пг/мл проти 1575,3 (1294,1-

1998,5) пг/мл, проте ця різниця не була достовірною,  $p > 0,05$ . Співвідношення sFlt-1/ПФР (коефіцієнт К) хоча і було дещо нижчим у пацієток 1 підгрупи: 115,3 (46,6;432,2) од. проти 229,3 (60,5;719,3), проте достовірної різниці між підгрупами не було встановлено,  $p > 0,05$ .

Такі результати свідчать про дисбаланс в маркерах ангиогенезу, відсутність змін у показниках гормонів вагітності, які мають місце у вагітних при ХАГ1 та суттєво не змінюються у жінок із ХАГ2. Таким чином, у показниках ангиогенезу (ПФР, s-Flt-1, К), гормональному профілі та їх співвідношень не встановлено достовірної різниці у вагітних із ХАГ1 та ХАГ2.

Проаналізувавши показники СДС у підгрупах пацієток, визначили, що рівень СДСп достовірно не відрізнявся та склав 3,73 (3,64;3,9) од. у 1 підгрупі проти 3,69 (3,6;3,89) од. у 2 підгрупі,  $p > 0,05$ . Показник СДСл склав 3,73 (3,64;3,9) од. у 1 підгрупі проти 3,72 (3,64;3,89) од. відповідно, у 2 підгрупі,  $p > 0,05$ . Аналізуючи показники ІР у підгрупах пацієток, встановили, що ІРп та ІРл у жінок мали майже однакові значення, а саме 0,76 (0,73;0,84) од. та 0,76 (0,73;0,83) од., відповідно у 1 підгрупі проти 0,76 (0,67;0,78) од. та 0,76 (0,67;0,78) од., відповідно, у 2 підгрупі,  $p > 0,05$ . ІІ у вагітних 1 та 2 підгруп не відрізнялися достовірно: 1,74 (1,68;1,79) од. для ІІп та 1,69 (1,68;1,79) од. для ІІл у вагітних із ХАГ1 проти 1,73 (1,64;1,8) од. та 1,71 (1,65;1,8) од., відповідно, у вагітних із ХАГ2. Таким чином, встановлено, що у вагітних із ХАГ зміни в показниках доплерометрії не залежали від ступеню ХАГ.

Дані літератури свідчать, що попри дію відповідних антигіпертензивних препаратів, для зменшення ризику виникнення ЗРП жінкам із ХАГ такого лікування часто буває недостатньо через виникнення цілого ряду ускладнень, в тому числі й ЗРП [46, 63, 75]. Таким чином, третій етап нашого дослідження включав розробку, оцінку ефективності та впровадження запропонованої комплексної профілактики виникнення ЗРП у

вагітних з ХАГ. Оцінку її впливу на подальший перебіг вагітності, акушерські та перинатальні результати.

З метою проведення та оцінки ефективності запропонованої комплексної профілактики проведено розподіл жінок I групи (вагітні з ХАГ) на наступні групи:

А - основна група (30 вагітних із діагностованою ХАГ 1-2 ступенів), пацієнтки отримували комплексну медикаментозну профілактику по розвитку ЗРП (12-14, 18-20 та 26-28 тижнів), а також терапію згідно клінічного протоколу МОЗ України;

Б - група порівняння (31 вагітна із діагностованою ХАГ 1-2 ступенів), пацієнтки отримували терапію згідно клінічного протоколу МОЗ України та не отримували запропоновану комплексну медикаментозну профілактику ЗРП.

Розподіл пацієнток з ХАГ на А і Б основні групи виконували рандомізовано: кожна пацієнтка із непарним лабораторним значенням була віднесена до А (основної) групи, із парним – до Б групи (порівняння).

Для профілактики розвитку ЗРП у вагітних із ХАГ для комплексної дії на механізми ангіогенезу нами запропоновано комплексну медикаментозну профілактику, яка проводилась тричі в термінах гестації:

- на 12-14 тижнях. Призначали наступні препарати: діосмін 600 мг ( 1 таблетка на день вранці перед сніданком, протягом 30 діб), препарат сухого водного екстракту листя артишоку польового 200 мг (по 2 таблетці 3 рази на добу перед їжею, протягом 21 доби), аскорбінова кислота 50 мг ( по 6 драже (300 мг) на добу, протягом 21 доби) - з метою профілактики розвитку ЗРП;

- на 18-20 тижнях. Призначали наступні препарати: діосмін 600 мг ( 1 таблетка на день вранці перед сніданком, протягом 30 діб), препарат сухого водного екстракту листя артишоку польового 200 мг (по 2 таблетці 3 рази на добу перед їжею, протягом 21 доби), аскорбінова кислота 50 мг (по 6 драже (300 мг) на добу, протягом 21 доби) - з метою профілактики розвитку ЗРП;

- на 26-28 тижнях. Призначали наступні препарати: аргініну глутамат 250 мг (по 1 таблетці 2 рази на добу, протягом 21 доби), препарат сухого водного екстракту листя артишоку польового 200 мг перед їжею (по 2 таблетці 3 рази на добу протягом 21 доби) - з метою профілактики розвитку ЗРП.

За віковою характеристикою групи вагітних статистично значимо не відрізнялися: середній вік пацієток А групи сягав  $27,3 \pm 1,6$  років, Б групи –  $28,1 \pm 1,8$  років,  $p > 0,05$ . Пацієнти обох груп не відрізнялися статистично за віком та даними акушерсько-гінекологічного анамнезу,  $p > 0,05$ .

При порівнянні груп дослідження, в залежності від запропонованої медикаментозної профілактики за даними показників ангіогенезу, нами визначено, що ПФР у вагітних групи А мав значення 9,2 (3,8; 22,6) пг/мл, у вагітних із групи Б: 9,1 (2,8; 18,4) пг/мл. Достовірної різниці у показнику між групами А та Б не встановлено,  $p > 0,05$ . Рівень sFlt-1 не достовірно відрізнявся у групах А та Б: 1455,1 (1195,9; 1987,0) пг/мл проти 1828,5 (1469,1; 2175,2),  $p > 0,05$ . Коефіцієнт К також, відповідно, не відрізнявся у обох групах: 153,9 (47,1; 370,8) од. проти 184,5 (79,6; 650,7),  $p > 0,05$ .

Оцінюючи середні показники рівня гормонів у групах вагітних, не встановили статистично значимої різниці між ними,  $p > 0,05$ . При порівнянні співвідношень ПФР та гормонів вагітності між собою також не знайшли достовірної різниці,  $p > 0,05$ .

Аналізуючи показники СДС у групах пацієток, визначили, що СДСп достовірно не відрізнявся: 3,73 (3,64; 3,89) од. у групі А проти 3,72 (3,6; 3,91) од., відповідно, у групі Б ( $p > 0,05$ ), а також СДСл достовірно не відрізнявся 3,72 (3,64; 3,89) од. у групі А проти 3,72 (3,64; 3,91) од., відповідно, у групі Б, ( $p > 0,05$ ). Аналізуючи показники ІР у групах пацієток, встановили, що ІРп мав майже однакові значення: 0,76 (0,71; 0,8) од. у групі Б проти 0,76 (0,68; 0,8) од., відповідно, у групі Б ( $p > 0,05$ ), а також показник ІРл, 0,76 (0,68; 0,8) од. у групі Б проти 0,76 (0,68; 0,78) од., відповідно, у групі Б ( $p > 0,05$ ). ІІ у вагітних груп А і Б також не відрізнялися достовірно: 1,77 (1,65; 1,8) од. для

Шп та 1,77 (1,65; 1,8) од. для Шл у вагітних із групи А проти 1,72 (1,65; 1,8) од. та 1,69 (1,66; 1,79) од., відповідно, у вагітних із групи Б ( $p > 0,05$ ). Таким чином, ми встановили, що у вагітних груп А і Б не було достовірних відмінностей за показниками маркерів ангиогенезу, гормонів вагітності та показників доплерометрії.

З метою оцінки ефективності проведеної комплексної медикаментозної профілактики ми проаналізували частоту виникнення ускладнень вагітності та пологів у жінок із ХАГ.

Так нами було встановлено, що у вагітних 1 групи (основної групи) преєклампсію діагностували у 8 жінок; у вагітних 2 групи (групи порівняння) преєклампсія діагностували у 12 вагітних та в групі контролю виявили 1 випадок преєклампсії. Встановили, що преєклампсія визначалася у 11 разів частіше у вагітних 2 групи та у 7,4 рази частіше у вагітних 1 групи порівняно із жінками з фізіологічним перебігом вагітності ( $p < 0,05$ ). Проте достовірних відмінностей у частоті цього ускладнення між основними групами не визначили ( $p > 0,05$ ).

При дослідженні частоти виникнення ПМПК у вагітних груп дослідження виявлено, що ПМПК мало місце у 7 вагітних основної групи, 14 вагітних групи порівняння та 2 жінок у групі контролю. ПМПК достовірно частіше у 6,6 разів визначалися у жінок 2 групи та у 3,3 рази – у вагітних 1 групи відносно даних 3 групи ( $p < 0,05$ ). Відзначалася тенденція до збільшення частоти ПМПК у пацієток 2 групи відносно 1 (у 2 рази,  $0,1 > p > 0,05$ ).

При дослідженні частоти виникнення ЗРП у вагітних груп дослідження виявлено, що ЗРП мало місце у 2 вагітних основної групи та 8 вагітних групи порівняння, у групі контролю випадків ЗРП зареєстровано не було. Частота виникнення ЗРП у жінок 1 групи не відрізнялася достовірно від частоти ЗРП у контрольній групі ( $p > 0,05$ ). Тоді як ЗРП виникала у 4 рази частіше у вагітних 2 групи порівняно із 1 групою ( $p < 0,05$ ). У жінок із фізіологічним перебігом вагітності ЗРП не реєструвалася. Встановили зменшення частоти

виникнення порушень матково-плацентарного та плодового кровообігу на 21,8 % ( $0,1 > p > 0,05$ ) та, відповідно, зменшенню частоти виникнення ЗРП у вагітних на 19,2 % ( $p < 0,05$ ). Також призначення комплексної медикаментозної профілактики сприяє зменшенню частоти виникнення передчасних пологів на 6 %, дистресу плода під час вагітності та пологів на 9,4 %, частоти розродження шляхом операції кесаревого розтину до 9,3 %, частоти виникнення прееклампсії до 12 %.

За результатами дослідження дійшли висновку, що у всіх вагітних із ХАГ відбувається порушення ангиогенезу, і при погіршенні стану матково-плацентарного кровообігу призводить до розвитку ЗРП, що потребує призначення додаткової терапії вже у 1 триместрі вагітності жінкам із ХАГ1 та ХАГ2 з метою ранньої профілактики виникнення ЗРП. Враховуючи зрушення, які виникають внаслідок порушення ангиогенезу та матково-плацентарного кровообігу, та накопичений досвід поокремого застосування таких лікарських засобів, як діосмін, препарат сухого водного екстракту листя артишоку польового, аскорбінова кислота та аргініну глутамат, перспективним є призначення даного профілактичного комплексу додатково до антигіпертензивного лікування, з метою профілактики ЗРП.

З метою визначення рівня факторів ризику розвитку ЗРП досліджувани вагітні були розподілені на групи: жінки із ХАГ, у яких діагностували ЗРП ( $n=10$ ) та вагітні із ХАГ, у яких не було ЗРП ( $n=51$ ).

В якості факторів ризику розвитку ЗРП у вагітних з ХАГ розглядали рівні ПФР, sFlt-1, співвідношення sFlt-1/ПФР (К), Пп, Пл, показники співвідношень прогестерону до плацентарного фактора росту (ПГ/ПФР), естрадіолу до плацентарного фактора росту (Е/ПФР) та хоріонічного гонадотропіну людини до плацентарного фактора росту (ХГЛ/ПФР).

Для виявлення прогностично оптимальної точки розподілу рівня біомаркерів (оптимального співвідношення чутливості та специфічності) використовувався ROC-аналіз з побудовою характеристичної кривої (ROC curve, receiver operator characteristic curve).

Аналізуючи показники уніваріантного логістичного регресійного аналізу та ROC-аналізу в термінах вагітності 11-12 тижнів, встановлено, що рівень ПФР  $\leq 8,12$  пг/мл ((чутливість 80,0 %, специфічність 60,78 %), площа під ROC-кривою (AUC) 0,697 (ДІ 0,566–0,808;  $p=0,0128$ )), рівень sFlt - 1  $\geq 1802,59$  нг/мл ((чутливість 70,0 %, специфічність 64,71 %), площа під ROC-кривою (AUC) 0,678 (ДІ 0,547–0,792;  $p=0,05$ )), рівень коефіцієнту K  $\geq 95,36$  од. ((чутливість 100,0 %, специфічність 43,14 %), площа під ROC-кривою (AUC) 0,735 (ДІ 0,607–0,840;  $p=0,0128$ )) підвищують ризик розвитку ЗРП.

Таким чином, на підставі проведеного нами обстеження, при дослідженні показників гормонального профілю, не було статистично достовірної різниці між групами пацієток ( $p>0,05$  для всіх значень). Проте, співвідношення рівня показників гормонів до плацентарного фактору росту підвищує чутливість цих показників до прогнозування виникнення ЗРП у даних груп вагітних ( $p<0,05$ ).

За умови збільшення рівня співвідношення ПГ/ПФР  $\geq 7,21$  ((чутливість 70,0 %, специфічність 70,59 %), площа під ROC-кривою (AUC) 0,702 (ДІ 0,571–0,812;  $p=0,0118$ )), Е/ПФР  $\geq 138,53$  ((чутливість 100,0 %, специфічність 35,29 %), площа під ROC-кривою (AUC) 0,640 (ДІ 0,507–0,759)), ХГЛ/ПФР  $\geq 30,14$  ((чутливість 100,0 %, специфічність 41,8 %), площа під ROC-кривою (AUC) 0,684 (ДІ 0,553–0,797;  $p=0,0154$ )) підвищується ризик розвитку ЗРП.

Таким чином, за результатами наших досліджень, у вагітних жінок із ХАГ 1 та 2 ступенів, у яких в подальшому розвивається ЗРП, у першому триместрі вагітності (11-12 тижнів гестації) рівні ПФР сягають значень  $\leq 8,2$  пг/мл, значення sFlt-1 сягає  $\geq 1802,59$  нг/мл, рівень коефіцієнту K  $\geq 95,36$  од., рівень співвідношень ПГ/ПФР  $\geq 7,21$  од., Е/ПФР  $\geq 138,53$  од., ХГЛ/ПФР  $\geq 30,14$  од..

Отримані нами результати співпадають з даними літератури, які присвячені вивченню прогностичного значення показників доплерометрії у вагітних з гіпертензивними розладами [124, 137, 140]. Враховуючи дані сучасної літератури, при оцінці прогностичного значення показників



доплерометрії у вагітних з ХАГ, в якості факторів ризику розвитку ЗРП при проведенні доплерометрії в лівій та правій маткових артеріях розглядали рівні Пп, Пл, СДСп, СДСл та показники ІРп та ІРл. СДС достовірно не відрізнялося у всіх групах пацієток:  $3,62 \pm 0,09$  од. у групі з ХАГ та наявністю ЗРП ( $n=10$ ),  $3,71 \pm 0,05$  од. у групі вагітних з ХАГ без наявності ЗРП ( $n=51$ ) для СДСп;  $3,63 \pm 0,09$  од.,  $3,71 \pm 0,05$  од., відповідно, для СДСл,  $p > 0,05$  для всіх значень. Показники ІР також достовірно не відрізнялися у всіх групах пацієток:  $0,77 \pm 0,03$  од. у групі ХАГ із ЗРП та  $0,74 \pm 0,03$  од. у групі з ХАГ без ЗРП, для ІРп;  $0,77 \pm 0,03$  од.,  $0,73 \pm 0,02$  од., відповідно, для ІРл,  $p > 0,05$  для всіх значень. Пп та Пл достовірно перевищував значення у жінок із ХАГ, у яких розвинулася ЗРП:  $1,89 \pm 0,04$  од. та  $1,89 \pm 0,03$  од., відповідно проти  $1,71 \pm 0,02$  од. у групі без ЗРП,  $p < 0,001$  для всіх значень.

За даними уніваріантного логістичного регресійного аналізу та ROC-аналізу рівень Пп  $\geq 1,84$  ((чутливість 60,0 %, специфічність 92,16 %), площа під ROC-кривою (AUC) 0,788 (ДІ 0,655–0,882;  $p=0,0023$ )), рівень Пл  $\geq 1,82$  ((чутливість 70,0 %, специфічність 94,12 %), площа під ROC-кривою (AUC) 0,796 (ДІ 0,673–0,888;  $p=0,0041$ )), підвищує ризик розвитку ЗРП.

Таким чином, достовірних змін у вагітних із ХАГ із розвитком ЗРП у майбутньому в показниках СДС та ІР на 11-12 тижнях вагітності немає.

Встановлено, що у вагітних із ХАГ 1 або 2 ступеня при перевищенні показника Пп понад 1,84 од. ( $\geq 1,84$  од.) та Пл понад 1,82 од. ( $\geq 1,84$  од.) на 11-12 тижнях вагітності буде розвивається ЗРП у подальшому.

З метою оцінки діагностичної цінності сукупності факторів ангиогенезу, гормонального профілю, даних доплерометрії та розробки критеріїв прогнозування ЗРП проведено аналіз у 61 вагітної, які пройшли скринінгове обстеження у I триместрі (I етап дослідження).

Вагітні умовно були розділені на дві групи. У 10 жінок з хронічною артеріальною гіпертензією подальший перебіг вагітності ускладнився клінікою ЗРП – основна група. До групи порівняння включені 51 вагітна з хронічною артеріальною гіпертензією без клінічних проявів ЗРП.

На II етапі дослідження була проведена систематизація існуючих чинників серед контингенту обстежених жінок.

На III етапі дослідження було проведено компаративний аналіз частоти виникнення ознак, виділених на першому етапі, у вагітних в групах дослідження з розрахунком діагностичних коефіцієнтів (ДК) та мір інформативності (МІ). Виділено основні чинники ризику ЗРП та встановлені їх діагностичні властивості.

Надалі були зформовані прогностичні таблиці. При цьому для кожного фактора на базі співвідношення частот були розраховані ДК та МІ. Аналіз достовірності відмінностей (порогове значення р-критерію  $\leq 0,05$ ) і мір інформативності ознак дозволив визначити та виділити із загального масиву саме ті ознаки, які є валідними.

Згідно з методологією розрахунку достовірності діагностичного рішення для досягнення рівня ймовірності 95 % ( $p = 0,05$ ), порогова  $\sum_{\text{ДК}}$  – є константою  $= \pm 13$ , для досягнення ймовірності 99 %, порогова  $\sum_{\text{ДК}}$  – є константою  $= \pm 20$ , для досягнення ймовірності 99,9 %, порогова  $\sum_{\text{ДК}}$  – є константою  $= \pm 30$ . Так, при  $\sum_{\text{ДК}} < -13; -20$  і  $-30$  комплекс чинників з імовірністю 95 %; 99 % і 99,9 % відповідно, свідчить про ймовірність ЗРП у вагітних із ХАГ. При  $\sum_{\text{ДК}} > +13; +20$  і  $+30$  – комплекс факторів з імовірністю 95 %; 99 % і 99,9 % відповідно, свідчить про відсутність ризику ЗРП у вагітних з ХАГ. На підставі даних ДК та МІ валідних ознак, нами була розроблена шкала, що дозволяє прогнозувати загрозу розвитку затримки росту плода з рівнем достовірності 95 % ( $p = 0,05$ ) або 99 % ( $p = 0,01$ ).

За результатами дослідження складено наступний алгоритм:

1) Вагітним із ХАГ 1 та 2 ступенів на 11-12 тижнях проводити доплерометричне обстеження (оцінити рівень ПІ в правій та лівій маткових артеріях), визначити додатково ПФР, sFlt-1, співвідношення sFlt-1/ПФР (К), співвідношення ХГЛ/ПФР, Е/ПФР та ПГ/ПФР у сироватці крові методом ІФА – після підрахунку суми ДК, при досягненні значення  $\sum_{\text{ДК}}$  виноситься

попередній діагностичний висновок про ймовірність розвитку затримки росту плода.

2) Після визначення ризику ЗРП:

- вагітним із ХАГ із ризиком ЗРП (значення  $\sum_{\text{ДК}} \leq - 13$ ) рекомендувати проведення комплексної профілактики затримки росту плода в термінах вагітності 12-14, 18-20 та 26-28 тижнів;

- вагітним із ХАГ без ризику ЗРП (значення  $\sum_{\text{ДК}} \geq + 13$ ) рекомендувати ведення вагітності, згідно діючих клінічних протоколів МОЗ України;

- вагітним із ХАГ з невизначеним ризиком ЗРП (значення діапазону  $-13 < \sum_{\text{ДК}} < +13$  – висновок не можна вважати достовірним) рекомендувати проведення контрольної доплерометрії маткових артерій в термінах вагітності 18-20 тижнів, при відхиленні показників від норми показане подальше призначення комплексної профілактики затримки росту плода починаючи з термінів вагітності 18-20 та 26-28 тижнів.

Таким чином, за результатами дослідження встановлено, що запропонована методика використання шкали комплексних прогностичних маркерів та застосування алгоритму тактики ведення вагітних з ХАГ, забезпечують ефективне прогнозування та попередження виникнення затримки росту плода у вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією.

Аналіз та узагальнення результатів проведеного дослідження дозволили сформулювати представлені далі висновки.

## ВИСНОВКИ

На даний час затримка росту плода є однією з головних причин перинатальної захворюваності та смертності. Незважаючи на існування різних методів лікування затримки росту плода їх ефект є недостатнім. У зв'язку з цим, виявлення маркерів, які дозволяють ще на ранніх термінах вагітності прогнозувати та використовувати профілактичні методи ще до появи затримки росту плода, набуває першочергового значення. У дисертаційному дослідженні представлено вирішення актуальної задачі сучасного акушерства – удосконалення критеріїв діагностики та прогнозування виникнення затримки росту плода, а також оптимізація медикаментозного методу профілактики ускладнень у вагітних високої групи ризику.

1. Основними чинниками ризику затримки росту плода у вагітних із хронічною артеріальною гіпертензією є наявність порушень матково-плацентарно-плодового кровообігу II та III ступенів.
2. Перебіг вагітності у жінок з хронічною артеріальною гіпертензією, відносно здорових вагітних, характеризується зрушенням балансу між про- та антиангіогенними факторами, про що свідчить статистично достовірне ( $p < 0,05$ ) зниження рівнів плацентарного фактору росту (9,1 пг/мл проти 33,6 пг/мл) в 3,7 разів, зростання рівнів розчинної fms-подібної тирозинкінази-1 (1700,9 пг/мл проти 1413,7 пг/мл) та показника їх співвідношення (184,5 од. проти 34,7 од.) в 5,3 разів.
3. При проведенні дослідження гормонального профілю у вагітних із хронічною артеріальною гіпертензією встановлено, що рівні прогестерону, естрадіолу та хоріонічного гонадотропіну не відрізняються статистично достовірно від відповідних показників жінок без соматичної патології. При розрахунку співвідношення відповідних гормонів та плацентарного фактору росту встановлено, що у вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією має місце їх зростання відповідно групи соматично здорових, а саме показника

ХГЛ/ПФР (51,8 од. проти 14,8 од.) у 3,5 рази, Е/ПФР (309,7 од. проти 70,0 од.) у 4,4 рази та ПГ/ПФР (4,8 од. проти 1,0 од.) у 4,8 разів,  $p < 0,001$  для всіх показників.

4. Прогностичними маркерами формування затримки росту плода у вагітних із хронічною артеріальною гіпертензією в термінах вагітності 11-12 тижнів є рівень ПФР  $\leq 8,2$  пг/мл, sFlt-1  $\geq 1802,59$  нг/мл, значення коефіцієнту  $K \geq 95,36$  од., а також співвідношення ПГ/ПФР  $\geq 7,21$  од., Е/ПФР  $\geq 138,53$  од., ХГЛ/ПФР  $\geq 30,14$  од.
5. При проведенні доплерометричного дослідження маткових артерій в термінах вагітності 11-12 тижнів у вагітних із хронічною артеріальною гіпертензією достовірних змін в показниках систоло-діастолічного співвідношення та індексу резистентності не визначено. У вагітних із хронічною артеріальною гіпертензією при перевищенні показника пульсаційного індексу правої маткової артерії понад 1,84 од. ( $\geq 1,84$  од.) та пульсаційного індексу лівої маткової артерії понад 1,82 од. ( $\geq 1,82$  од.) розвивається затримка росту плода.
6. Призначення комплексної медикаментозної профілактики у вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією сприяє зниженню частоти акушерських та перинатальних ускладнень, а саме преєклампсії на 12 % ( $p < 0,05$ ), порушень матково-плацентарно-плодового кровообігу на 21,8 % ( $0,1 > p > 0,05$ ) та, відповідно, зменшенню частоти виникнення затримки росту плода у вагітних на 19,2 % ( $p < 0,05$ ).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1) З метою прогнозування затримки росту плода вагітним з хронічною артеріальною гіпертензією до комплексного обстеження доцільно включати доплерометричне дослідження з обов'язковим визначенням пульсаційного індексу в маткових артеріях та визначення ПФР, sFlt-1, коефіцієнту К, співвідношення ПГ/ПФР, Е/ПФР та ХГЧ/ПФР у сироватці крові методом ІФА. Маркерами ризику затримки росту плода у вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією в першому триместрі є зниження показника ПФР $\leq$ 8,2 пг/мл та нижче, зростання значення sFlt-1 $\geq$ 1802,59 нг/мл, рівень коефіцієнту К  $\geq$  95,36 од., значення співвідношень ПГ/ПФР $\geq$ 7,21 од., Е/ПФР $\geq$  138,53 од., ХГЛ/ПФР  $\geq$  30,14 од., у поєднанні з зростанням Пп $\geq$ 1,84 од., ПЛ $\geq$ 1,82 од. та вище.

2) Вагітним з хронічною артеріальною гіпертензією з метою профілактики акушерських та перинатальних ускладнень, в тому числі затримки росту плода, рекомендоване призначення комплексу медикаментозної профілактики, в термінах: 12-14 тижнів - діосмін 600 мг, препарат сухого водного екстракту листя артишоку польового 200 мг та аскорбінова кислота 300 мг; 18-20 тижнів - діосмін 600 мг, препарат сухого водного екстракту листя артишоку польового 600 мг та аскорбінова кислота 300 мг; 26-28 тижнів – аргініну глутамат 500 мг, препарат сухого водного екстракту листя артишоку польового 600 мг протягом чотирьох тижнів.

3) Запропонована клінічна шкала маркерів, що розроблена на підставі даних діагностичних коефіцієнтів (ДК) та мір інформативності (МІ) валідних ознак, дозволяє прогнозувати загрозу розвитку затримки росту плода з рівнем достовірності 95 % ( $p = 0,05$ ) або 99 % ( $p = 0,01$ ).

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Алексеева Л.Л., Протопопова Н.В. Состояние плацентарной системы и гормональная функция плаценты у беременных с артериальной гипертензией в разных этнических группах. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2012. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sostoyanie-platsentarnoy-sistemy-i-gormonalnaya-funktsiya-platsenty-u-beremennyh-s-arterialnoy-gipertenziey-v-raznyh-etnicheskih> (дата обращения: 08.06.2020).
2. Артериальная гипертензия у беременных и ее коррекция / П.Н. Веропотвелян и др. *Здоровье женщины*. 2013. № 9 (85). С. 58-65.
3. Асадуллаева Н.А. Дослідження впливу хофітолу на рівень статевих гормонів у щурів на тлі плацентарної дисфункції. *Scientific development and achievements : materials of International Scientific and Practical Conference, St. Andrews, Scotland, UK, December 1, 2017*. Odessa : Printing House «Drukarik». 2017. Part 1. P. 114-117.
4. Асадуллаева Н.А., Риженко І.М. Скринінгове дослідження хофітолу на моделі гострої плацентарної дисфункції. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених) : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 100-річчю з дня народж. І. Г. Герцена, м. Одеса, 27-28 квіт. 2017 р. Одеса, 2017. С. 57.
5. Ассоциация полиморфизмов генов альдостеронсинтазы, аддуцина,  $\beta 3$  субъединицы G-белка и  $\beta 1$ -адренорецептора с хронической артериальной гипертензией у беременных / О.В. Сизова, О.В. Радьков, Е.К. Парамонова, Л.Н. Коричкина. *Вестник новых медицинских технологий*. 2018. Т. 25, № 4. С. 30-36.
6. Басистый А.В. Содержание аргинина и аргиназы в плазме крови у беременных с задержкой роста плода. *Здоровье женщины*. 2016. № 7 (113). С. 97-99.
7. Басистый О.В. Морфофункціональні зміни в плаценті у вагітних при затримці росту плода. *Health of woman*. 2016. № 8 (114). С. 55-58.

8. Бахарева И.В. Роль антиоксидантов при беременности высокого риска. *Гинекология*. 2014. № 1. С. 90-96.
9. Бегова С.В., Омаров Н.С-М. Оценка влияния препарата «хофитол» на состояние маточно-плацентарного кровотока у многорожавших женщин при фетоплацентарной недостаточности, развившейся на фоне гестоза. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2009. Т. 58, Вып. 5. С. 14-18.
10. Бекезин В.В. Артериальная гипертензия у детей и подростков. *Смоленский медицинский альманах*. 2016. № 3. С. 192-209.
11. Бикметова Е.С., Тришкин А.Г., Артымук Н.В. Задержка роста плода. Частота, факторы риска. *Мать и дитя*. 2012. № Спецвыпуск 1. С. 27-31.
12. Венцковская И.Б., Яроцкая Ю.О. L-аргинин в профилактике развития и прогрессирования гестоза. «Современная медицина: тенденции развития»: материалы международной заочной научно-практической конференции. (06 мая 2013 г.). Новосибирск: Изд. «СибАК». 2013. С. 11-17.
13. Влияние суточного профиля артериального давления беременных женщин на течение беременности, родов и рост плода / И.В. Дорогова, В.Д. Усанов, Д.Ю. Бочарников, Е.Л. Тактаева. *Медицинские науки. Клиническая медицина*. 2016. № 2(38). С. 27-33.
14. Влияние хронической артериальной гипертензии на клиническую и метаболическую адаптацию новорожденных / Г.Н. Чистякова и др. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017. Т 6, № 4. С. 50-59.
15. Волчкова Н.С., Субханкулова С.Ф., Субханкулова А.Ф. Артериальная гипертензия у беременных: патогенез, классификация, подходы к лечению. *Вестник современной клинической медицины*. 2010. Т. 3, Вып. 2. С. 16-20.



16. Габидуллина Р.И., Маянская С.Д., Ганеева А.В. Вариабельность артериального давления в прогнозировании осложнений беременности. *Вестник современной клинической медицины*. 2015. Т. 8, прил. 1. С. 28-33.
17. Гайструк Н.А. Сучасний напрямок в діагностиці та терапії розвитку порушень стану плода у вагітних з гіпертензивними розладами. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2008. № 2. С. 89-93.
18. Герасімова Т.В., Морозова О.В., Гопчук О.М. Профілактика репродуктивних втрат при плацентарній дисфункції. *Здоровье женщины*. 2017. № 4 (120). С. 35-40.
19. Головченко О.В., Журавель І.А., Медведенко Г.Ф. Вплив респіраторного дистрес-синдрому на центральну та периферійну гемодинаміку у новонароджених від матерів з екстрагенітальною патологією. *Здоровье женщины*. 2012. № 3 (69). С. 165.
20. Гопчук О.М. Можливості використання L-аргініну в акушерстві та гінекології для лікування патологій, спричинених ендотеліальною дисфункцією. *Здоровье женщины*. 2017. № 2 (118). С. 50-54.
21. Громова О.А., Торшин И.Ю. Хофитол – стандартизированный экстракт артишока. Биохимический состав и фармакологические эффекты. *Трудный пациент*. 2009. Т. 7, № 4-5. С. 24-31.
22. Гормонально-метаболические особенности фетоплацентарного комплекса при задержке роста плода / А.Г. Тришкин и др. *Мать и дитя*. 2012. № Спецвыпуск 1. С. 59-63.
23. Горюнова А.Г., Симонова М.С., Мурашко А.В. Синдром задержки роста плода и адаптация плаценты. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2016. № 3 (2). С. 76-80.
24. Гуменюк Е.Г., Ревзоева Ю.А., Ившин А.А. Взаимосвязь особенностей кровообращения фетоплацентарного комплекса и суточного профиля артериального давления у беременных с гипертензивными

нарушениями. *The journal of scientific articles "Health and education Millenium"*. 2018. Vol. 20, No 3. P. 51-56.

25. Гурьев Д.Л., Охапкин М.Б., Табакова Е.С. Центральная гемодинамика у беременных с артериальной гипертензией в сочетании и без задержки роста плода. *Вестник РУДН, сер. Медицина. Акушерство и гинекология*. 2010. № 6. С. 30-37.

26. Деревцов В.В. Некоторые аспекты состояния здоровья детей, рожденных с разными типами внутриутробной задержки роста, в раннем неонатальном периоде. *Казанский медицинский журнал*. 2017. Т. 98, № 1. С. 44-52.

27. Дзюба О.М. Плацентарна недостатність у вагітних із захворюваннями серцево-судинної системи (особливості розвитку, ультразвукові та гемодинамічні ознаки). *Здоровье женщины*. 2015. № 2. С. 79-83.

28. Дзюба О.М., Сопко Я.О. Особенности кровообігу в системі «маті-плацента-плід» у вагітних з патологією серцево-судинної системи. *Здоровье женщины*. 2012. № 3 (69). С. 165-166.

29. Дейніченко О.В., Круть Ю.Я. Фактори ризику затримки росту плода у вагітних із артеріальною гіпертензією. *Здоров'я жінки*. 2019. №1 (137). С. 88 – 91

30. Deinichenko O.V., Krut Yu.Ya. Factors of angiogenesis and placental hormones in pregnant women with arterial hypertension. *Патологія*. 2019. Т.17, №3 (47). P. 368 – 372.

31. Deinichenko O.V., Krut Yu.Ya. 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. Vol.9, №9. P. 1037 – 1048.

32. Deinichenko O.V., Krut Yu.Ya. Prognostic significance of risk factors for fetal growth retardation in pregnant women with chronic hypertension. *European Science Review*. 2020. №1-2. P. 26 – 29.

33. Дейніченко О.В., Круть Ю.Я. Ретроспективний аналіз фармакотерапії вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією. Актуальні питання акушерства, гінекології і репродуктивної медицини: зб. тез доп. всеукр. наук. -практ. конф. (м. Запоріжжя, 29 листоп. 2017 р.). Запоріжжя, 2017. С. 64–66.

34. Дейніченко О.В., Круть Ю.Я. Морфофункціональні особливості плаценти у жінок з гіпертензивними розладами під час вагітності. Актуальні питання сучасної медицини та фармації (до 50-річчя заснування ЗДМУ): зб. тез доп. всеукр. наук. -практ. конф. (м. Запоріжжя, 18-25,30 травн. 2018 р.). Запоріжжя, 2018. С.74.

35. Дейніченко О.В., Круть Ю.Я. Ведення вагітності та пологів у жінок з артеріальною гіпертензією. Актуальні питання сучасної медицини та фармації -2017: зб. тез доп. міжнар. наук. -практ. конф. (м. Запоріжжя, 11-12 травн. 2017 р.). Запоріжжя, 2017. С. 48-49.

36. Дейніченко О.В., Круть Ю.Я. Фактори ризику затримки росту плода у вагітних із преєклампсією. Актуальні питання клінічної медицини: зб. тез доп. міжнар. наук. -практ. конф. (м. Запоріжжя, 15 листоп. 2019 р.). Запоріжжя, 2019. С. 57-58.

37. Deinichenko O.V., Krut Yu.Ya. Major adaptation disorders and pathological conditions of children with fetal growth restriction. Science and Practice: Implementation to Modern Society: pr. of the internation. scientif.-practic. conf. (Manchester, 6-8 decemb. 2019). Manchester, 2019. P. 85-88.

38. Deinichenko O. V., Krut Yu. Ya. Complications of pregnancy and labor of women with hypertension. Problems and prospects of implementation of innovative research results: pr. of the internation. scientif.-practic. conf. (Valletta, 13 decemb. 2019 Valletta). 2019. P. 112-114.

39. Deinichenko O.V., Krut Yu.Ya. Modern attempts at drug treatment of fetal growth retardation in different terms of pregnancy. Scientific Research in XXI Century: pr. of the internation. scientif.-practic. conf. (Ottawa, 16-18 decemb. 2019). Ottawa, 2019. P. 100-103.

40. Deinichenko O.V. The use of L-arginine as a NO donor in obstetric practice. The results of scientific mind's development: 2019: pr. of the internation. scientif.–practic. conf. (Seoul, 22 decemb. 2019). Seoul, 2019. P. 120-123.

41. Deinichenko O.V., Krut Yu.Ya. Features of uterine arteries Doppler ultrasound in pregnant women with chronic arterial hypertension. Концептуальні шляхи розвитку науки та освіти: зб. тез доп. міжнар. наук. -практ. конф. (м. Львів, 12-13 лют. 2020 р.). Львів, 2020. С. 39-40.

42. Дейніченко О.В. Неонатальні наслідки у вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією. V науково-практична конференція присвяченої 215-річчю Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна: зб. тез доп. міжнар. наук.-практ. конф. (м. Харків, 27 лют. 2020 р.). Харків, 2020. С. 14-15.

43. Дейніченко О.В., Круть Ю.Я. Сучасні проблеми фармакотерапії плацентарної недостатності та затримки росту плода. Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів: зб. тез доп. міжнар. наук.-практ. конф. (м. Харків, 12-13 березн. 2020 р.). Харків, 2020. С. 220-222.

44. Дивакова Т.С., Фомина М.П. Особенности влияния дидрогестерона и ацетилсалициловой кислоты на плацентарный ангиогенез при осложненной беременности. *Медицинские новости*. 2014. № 2. С. 67-72.

45. Егорова Я.А., Заболотнов В.А., Рыбалка А.Н. Задержка внутриутробного развития плода в перинатальной медицине (обзор). *Здоровье женщины*. 2015. № 4 (100). С. 8-51.

46. Замалеева Р.С., Черепанова Н.А., Гафарова Е.А. Современные представления о лечении, профилактике, диагностике и прогнозировании задержки развития плода. *Ремедиум. Приволжье*. 2018. № 2 (162). С. 18-21.

47. Занько С.Н., Надирашвили Т.Д. Оценка прогноза развития гестоза и плацентарных нарушений у беременных с артериальной гипертензией. *Вестник ВГМУ*. 2016. Т. 15, № 1. С. 70-76.

48. Использование показателей биохимического скрининга I триместра у беременных, пульсационного импульса маточных артерий / Р.С. Замалеева, Н.А. Черепанова, Д.В. Фризин, А.В. Фризина. *Медицинский совет*. 2017. № 2. С. 52-56.

49. Каліновська І.В. Стан показників гормонального та імунологічного статусу у вагітних із плодово-плацентарною формою фетоплацентарної недостатності у III триместрі вагітності. *Медичні перспективи*. 2006. Т 11, № 2. С. 60-62.

50. Клинико-anamnesticheskie и молекулярно-генетические факторы при различных формах артериальной гипертензии и их взаимосвязь с течением и исходами беременности / В.С. Чулков, Н.К. Вереина, С.П. Сеницын, В.Ф. Долгушина. *Вестник РАМН*. 2013. № 11. С. 22-25.

51. Ковалев Е.В., Занько Ю.В., Трубкина Т.Ю. Факторы риска задержки роста плода, связанные с состоянием здоровья и образом жизни беременной женщины. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2014. № 4 (59). С. 24-28.

52. Колокот Н.Г. Удосконалення діагностики затримки росту плода у вагітних шляхом використання біохімічних маркерів, що характеризують порушення стрес адаптації. *Запорозький медичний журнал*. 2018. № 2 (107). С. 231-235.

53. Король Т.М. Фетоплацентарна недостатність (ФПН) – актуальна проблема медицини. Клініко-етіопатогенетичні критерії діагностики, лікування та профілактики. *Вісник проблем біології і медицини*. 2013. Вип. 1, Т. 2 (99). С. 49-54.

54. Коростіль М.О., Чорна О.О. Затримка росту плода при доношеній і недоношеній вагітності. *Акушерство. Гінекологія. Генетика*. 2016. № 1. С. 20-23.

55. Косілова С.Є. Акушерські та перинатальні ускладнення, як фактори ризику затримки росту плода. *Буковинський медичний вісник*. 2016. Т. 20; № 2(78). С. 48-50.

56. Лахно И.В., Баранник Е.А., Ткачев А.Э. Новая методология изучения эффектов диосмина в перинатальной медицине. *Здоровье женщины*. 2011. № 2. С. 108-111.
57. Макаренко М.В. Місце та роль фетоплацентарної системи у розвитку синдрому затримки росту плода : дис. ... д-ра с.-г. наук : 14.01.01 / Харківський національний медичний університет. Харків, 2015. 298 с.
58. Макаров И.О., Юдина Е.А., Боровкова Е.И. Задержка роста плода. *Москва: «МЕДпресс-информ»*. 2012. 34 с.
59. Макаров О.В., Волкова Е.В., Джохадзе Л.С. Роль про- и антиангиогенных факторов в диагностике различных форм гипертензивных состояний при беременности. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2012. № 3. С. 15-20.
60. Максимчук Н.О., Коновчук В.М. Метаболізм аргініну: перспективи клінічного використання (огляд літератури). *Буковинський медичний вісник*. 2017. Т. 21, № 1. С. 205-210.
61. Манухин И.Б., Маркова Е.В., Стрюк Р.И. Оптимизация комплексного лечения беременных с гестозом и фетоплацентарной недостаточностью. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2012. № 2. С. 81-84.
62. Механизм формирования ХФПН при артериальной гипертензии у беременных женщин / Л.Л. Алексеева и др. *Вестник Бурятского государственного университета*. 2008. № 12. С. 82-86.
63. Механизмы адаптации беременных с невынашиванием в динамике сохраняющей терапии / В.А. Потапов, В.Г. Сюсюка, А.В. Жарких, В.А. Плотник. *Здоровье женщины*. 2016. №5 (111). С. 77-82.
64. Ніцович І.Р. Застосування хофітолу в комплексній терапії вагітних із плацентарною недостатністю на тлі гестозу. *Буковинський медичний вісник*. 2011. Т. 15, № 1 (57). С. 60-62.

65. Новые возможности прогнозирования задержки развития плода у женщин / Н.А. Черепанова и др. *Практическая медицина*. 2016. № 1(93). С. 63-67.
66. Новые подходы к лечению синдрома задержки развития плода / Э.В. Горбатовская, К.З. Шарашидзе, Т.Л. Весич, Н.П. Сухина. *Таврический медико-биологический вестник*. 2011. Т. 14, № 3. С. 56-58.
67. Новый подход к терапии плацентарной дисфункции с использованием L-аргинина / С.С. Лубяная и др. *Здоровье женщины*. 2010. № 8 (54). С. 27-30.
68. Овчарук В.В. Клініко-патогенетичні аспекти діагностики та профілактики плацентарної дисфункції : дис. ... к-та мед. наук : 14.01.01 / Державний вищий навчальний заклад «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України», Державний вищий навчальний заклад «Івано-Франківський національний медичний університет». Тернопіль, 2017. 213 с.
69. Озолиня Л.А., Лапина И.А. Комплексная коррекция тромбофилии у пациенток с синдромом задержки роста плода. *Гинекология*. 2014. № 2. С. 57-61.
70. Определение медико-социального статуса женщин, страдающих фетоплацентарной недостаточностью / О.В. Белоусова и др. *Научный результат. Медицина и фармация*. 2017. Т. 3, № 4. С. 21-29.
71. Особенности изменений про- и антиогенных факторов у беременных с хронической артериальной гипертензией / Е.В. Волкова, Е.Ю. Лысюк, Л.С. Джохадзе, О.В. Макаров. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2013. № 3. С. 9-13.
72. Особенности ранней неонатальной адаптации новорожденных от матерей с артериальной гипертензией при беременности / С.В. Кинжалова и др. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016. № 6 (61). С. 54-58.

73. Орлов А.В., Кудинова Е.И. Этиопатогенетические аспекты развития плацентарной недостаточности и задержки роста плода. *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2016. № 4. С. 4-10.
74. Османова О.П. Ангиогенный дисбаланс в патофизиологии преэклампсии и синдрома задержки роста плода. *Вестник РГМУ*. 2014. № 2. С. 16.
75. Особенности течения беременности и исходов родов у женщин с различными формами артериальной гипертензии / М.Д. Медубаева и др. *Georgian medical news*. 2020. № 3 (300). С. 26-32.
76. Оценка состояния сердечно-сосудистой системы детей, родившихся от женщин с хронической артериальной гипертензией / Г.Н. Чистякова, И.И. Ремизова, И.А. Газиева, Л.С. Устьянцева. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2015. №2. С. 8-12.
77. Падыганова А.В., Чичерина Е.Н. Кардиометаболический риск у беременных с хронической артериальной гипертензией и современные подходы к его коррекции. *Российский кардиологический журнал*. 2012. № 5 (97). С. 75-80.
78. Полянчикова О.Л. Частота и структура факторов риска задержки развития плода у беременных женщин в современных условиях. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2009. №2. С. 54-57.
79. Профилактика и лечение преэклампсии у беременных группы риска / И.А. Тучкина и др. *Здоровье женщины*. 2013. № 6 (82). С. 86.
80. Профилактика неблагоприятных перинатальных исходов у беременных группы высокого риска развития гестоза и синдрома задержки роста плода / З.М. Мусаев и др. *Трудный пациент*. 2015. Т. 13, № 1-2. С. 29-31.
81. Профілактика та лікування плацентарної дисфункції у сучасному акушерстві / О.О. Корчинська та ін. *Україна. Здоров'я нації*. 2016. № 4. С. 171-176.



82. Ранние маркеры гестоза и задержки роста плода / В.И. Орлов и др. *Вестник РУДН, серия Медицина*. 2009. № 7. С. 21-26.
83. Семеняк А.В., Шипчук І.В., Панчошак А.В. Лікування плацентарної дисфункції. *Медичний форум*. 2015. № 6 (06). С. 128-130.
84. Сеницын С.П., Чулков В.С., Вереина Н.К. Артериальная гипертензия у беременных с факторами тромбогенного риска: особенности течения различных клинических форм, состояние органов-мишеней и показатели гемостаза. *Артериальная гипертензия*. 2009. Т. 15, № 5. С. 580-584.
85. Сокова Е.А., Кукес В.Г. Значение изучения полиморфизма гена ABCB1, кодирующего гликопротеин Р, для оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения бета-адреноблокаторов у русских беременных с хронической артериальной гипертензией. *Биомедицина*. 2014. № 2. С. 119-127.
86. Состояние здоровья новорожденных, родившихся от матерей с гипертензивными расстройствами при беременности / Н.В. Харламова и др. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2017. Т. 22, № 3. С. 19-23.
87. Состояние проблемы лечения и прогнозирования задержки развития плода / Р.С. Замалеева и др. *Практическая медицина*. 2016. № 1 (93). С. 41-44.
88. Структура осложнений и хронических заболеваний у женщин при гестации / Л.Ф. Бартош и др. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2015. № 4. С. 58-60.
89. Тамазаева Х.Н., Омаров Н.С.-М. Влияние артериальной гипертензии на течение беременности женщин с резус отрицательной принадлежностью крови. *Вестник новых медицинских технологий*. 2015. Т. 22, № 3. С. 56-62.
90. Тезиков Ю.В. Комплексное лечение плацентарной недостаточности с включением ангиопротектора диосмина. *Здоровье женщины*. 2015. № 10 (106). С. 94-97.

91. Тришкин А.Г., Артымук Н.В., Бикметова Е.С. Тактика ведения беременных с задержкой роста плода. *Доктор.ру*. 2012. № 7 (75). С. 69-73.
92. Тяжка прееклампсія. CALM DOWN – алгоритм дій медичного персоналу / В.І. Медведь та ін. *Health of woman*. 2017. №10 (126). С. 28–33.
93. Ультразвукова характеристика кровотоку в судинах матки в I триместрі вагітності у жінок із звичним невиношуванням в анамнезі / О.В. Булавенко, О.А. Мунтян, Д.Г. Коньков, О.В. Фурман. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2018. Т. 22, № 1. С. 72-76.
94. Ульянина Е.В., Ахмадеев Н.Р., Хайруллина Г.Р. Патология плаценты при задержке роста плода – эхографические и морфологические признаки критического состояния. *Казанский медицинский журнал*. 2016. Т. 97, № 6. С. 869-872.
95. Фаткуллина И.Б. Влияние параметров суточного профиля артериального давления на состояние плода и весо-ростовые показатели новорожденного от матерей с преэклампсией и эссенциальной гипертензией разных этнических групп. *Вестник РУДН, сер. Медицина. Акушерство и гинекология*. 2011. № 6. С. 47-52.
96. Фомина М.П., Дивакова Т.С., Ржеуская Л.Д. Эндотелиальная дисфункция и баланс ангиогенных факторов у беременных с плацентарными нарушениями. *Медицинский новости*. 2014. № 3. С. 63-67.
97. Характеристика осложнений у плода, течения беременности и родов в зависимости от уровня артериального давления в ночное время / И.С. Бартош, Л.Ф. Бартош, Е.С. Панина, Т.А. Зубкова. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2017. № 4. С. 51-58.
98. Хлібовська О.І., Овчарук В.В., Дживак В.Г. Перебіг вагітності та родів у жінок із затримкою росту плода. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2014. № 1. С. 168-170.
99. Цибулькин Н.А., Маянская С.Д., Абдрахманова А.И. Артериальная гипертензия при беременности. *Практическая медицина*. 2010. № 5 (44). С. 32-35.

100. Чулков В.С., Верейна И.К., Сеницын С.П. Оценка взаимосвязи генетических и приобретенных факторов с осложнениями беременности у женщин с различными формами артериальной гипертензии. *Сибирский медицинский журнал*. 2013. № 3. С. 76-78.
101. Чулков В.С., Верейна И.К., Сеницын С.П. Прогностическое значение гипергомоцистеинемии у беременных с хронической артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2011. Т. 17, № 4. С. 379-383.
102. Шахбазова Н.А. Перинатальные исходы на фоне различных методов профилактики гипертензивных расстройств при беременности. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018. № 63(3). С. 45-50.
103. Шостак В.А. Варикозная болезнь и хроническая венозная недостаточность в практике гинеколога. *Медицинские новости*. 2012. № 10. С. 29-32.
104. Этнические особенности суточного профиля артериального давления, вегетативной регуляции сердца и метаболических систем у беременных с артериальной гипертензией / Н.В. Протопопова, Л.И. Колесникова, М.Р. Мангатаева, А.А. Семендяев. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2013. № 4(92). С. 59-63.
105. Янюта Г.С., Савка Т.Р., Басистий О.В. Затримка росту плода: діагностика та перинатальні наслідки. *Health of woman*. 2016. № 9 (115). С. 99-102.
106. Abnormal pressure-wave reflection in pregnant women with chronic hypertension: association with maternal and fetal outcomes / Tomimatsu T. et al. *Hypertension research*. 2014. Vol. 37, Iss. 11. P. 989-992.
107. Angiogenic factors during pregnancy in Asian women with elevated blood pressure in early pregnancy and the risk of preeclampsia: a longitudinal cohort study / J. Zhu et al. *BMJ Open*. 2019. Article ID e032237. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-032237.
108. Angiogenic marker prognostic models in pregnant women with hypertension / Perry H. et al. *Hypertension*. 2020. Vol. 75, Iss. 3. P. 755-761.

109. Antenatal detection of fetal growth restriction and risk of stillbirth: population-based case-control study / A. Ego, I. Monier, K. Skaare, J. Zeitlin. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2020. Vol. 55, Iss. 5. P. 613-620.
110. Association between fetal fraction on cell-free DNA testing and first-trimester markers for pre-eclampsia / D.L. Rolnik et al. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2018. Vol. 52, Iss. 6. P. 722-727.
111. Association of maternal home blood pressure trajectory during pregnancy with infant birth weight: the BOSHI study / Iwama N. et al. *Hypertension research*. 2020. Vol. 43, Iss. 6. P. 550-559.
112. Blood pressure profiles across pregnancy in women with chronic hypertension / Morgan J.L. et al. *American journal of perinatology*. 2016. Vol. 33, Iss. 12. P. 1128-1132.
113. Can fetal fractions in the cell-free DNA test predict the onset of fetal growth restriction? / D. Adiyaman et al. *Journal of perinatal medicine*. 2020. Vol. 48, Iss. 4. P. 395-401.
114. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis / K. Bramham et al. *BMJ*. 2014. Vol. 348. Article ID g2301. Doi 10.1136/bmj.g230.
115. Core outcome set for studies investigating management of selective fetal growth restriction in twins / Townsend R. et al. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2020. Vol. 55, Iss. 5. P. 652-660.
116. Cytokine profiles in maternal serum are candidates for predicting an optimal timing for the delivery in early-onset fetal growth restriction / Kawashima A. et al. *Prenatal diagnosis*. 2020. Vol. 40, Iss. 6. P. 728-737.
117. DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) dietary pattern and maternal blood pressure in pregnancy / Courtney A.U. et al. *Journal of human nutrition and dietetics*. 2020. Acces: <https://doi.org/10.1111/jhn.12744>.
118. Decreased uterine vascularization and uterine arterial expansive remodeling with reduced matrix metalloproteinase-2 and-9 in hypertensive

pregnancy / C. Lin et al. *American journal of physiology-heart and circulatory physiology*. 2020. Vol. 318, Iss. 1. P. H165-H180.

119. Early- and late-onset selective fetal growth restriction in monochorionic diamniotic twin pregnancy: natural history and diagnostic criteria / J. Curado et al. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2020. Vol. 55, Iss. 5. P. 661-666.

120. Effects of pre-eclampsia and fetal growth restriction on C-type natriuretic peptide / Espiner E.A. et al. *Bjog-an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2015. Vol. 122, Iss. 9. P. 1236-1243.

121. Evaluation of vascular endothelial function in young and middle-aged women with respect to a history of pregnancy, pregnancy-related complications, classical cardiovascular risk factors, and epigenetics / Hromadnikova I., Kotlabova K., Dvorakova L., Krofta L. *International journal of molecular sciences*. 2020. Vol. 21, Iss. 2. P. Doi: 10.3390/ijms21020430.

122. First epidemiological data for venotonics in pregnancy from the EFEMERIS database / I. Lacroix et al. *Phlebology*. 2016. Vol. 31, Iss. 5. P. 344-348.

123. First trimester markers of preeclampsia in twins: maternal mean arterial pressure and uterine artery Doppler pulsatility index / R. Svirsky et al. *Prenatal diagnosis*. 2014. Vol. 34, Iss. 10. P. 956-960.

124. First-trimester screening with specific algorithms for early- and late-onset fetal growth restriction / F. Crovetto et al. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2016. Vol. 48, Iss. 3. P. 340-348.

125. Guedes-Martins L. Chronic hypertension and pregnancy. [\*Hypertension: from basic research to clinical practice\*](#). 2017. Vol. 2, Iss. 956. P. 395-407.

126. Hemodynamic effects of intravenous nicardipine in severely pre-eclamptic women with a hypertensive crisis / J. Cornette et al. *Ultrasound Obstetrics Gynecology*. 2016. Vol. 47. P. 89-95.

127. Holger S., Hund M., Andraczek T. Combining biomarkers to predict pregnancy complications and redefine preeclampsia. The Angiogenic-Placental Syndrome. *Hypertension*. 2020. Vol. 75. P. 918-926.
128. Hypertension and reproduction / P.M. Nilsson, M. Viigimaa, A. Givercman, R. Cifkova. *Current hypertension reports*. 2020. Vol. 22, Iss. 4. P. 28-30.
129. Hypertensive complications of pregnancy and risk of venous thromboembolism / Scheres L.J.J. et al. *Hypertension*. 2020. Vol. 75, Iss. 3. P. 781-787.
130. Impact of perinatal different intrauterine environments on child growth and development: planning and baseline data for a cohort study / I.C.R. Werlang et al. *JMIR research protocols*. 2019. Vol. 8, Iss. 11. Article ID e12970. DOI: 10.2196/12970.
131. Influence of endotheliopathy of spiral arteries on placental ischemia / I. Borzenko et al. *Georgian medical news*. 2019. No 11 (296). P. 131-134.
132. Jacqueline E.A.K. Bamfo, Anthony O. Odibo. Diagnosis and management of fetal growths restriction. *Journal of pregnancy*. 2011. Article ID 640715. doi: 10.1155/2011/640715.
133. Kim Y.H., Shin J.C. Management of chronic hypertension in pregnancy. *Journal of the Korean medical association*. 2015. Vol. 58, Iss. 10. P. 897-904.
134. Klycheva O.I., Lazareva G.A., Khuraseva A.B. Pharmacological correction of fetoplacental insufficiency with fetal growth retardation syndrome. *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. 2017. Vol. 3, № 2 P. 64-78.
135. Longitudinal changes in vascular function parameters in pregnant women with chronic hypertension and association with adverse outcome: a cohort study / L.M. Webster et al. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2019. Vol. 53, Iss. 5. P. 638-648.

136. Long-term cardiovascular risk in women with hypertension during pregnancy / Honigberg M.C. et al. *Journal of the American college of cardiology*. 2019. Vol. 74, Iss. 22. P. 2743-2754.

137. Maternal cardiovascular profiling in the first trimester of pregnancies complicated with gestation-induced hypertension or fetal growth retardation: a pilot study / J. Oben et al. *Journal of maternal-fetal & neonatal medicine*. 2014. Vol. 27, Iss. 16. P. 1646-1651.

138. Maternal hemodynamics: a method to classify hypertensive disorders of pregnancy / E. Ferrazzi et al. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2018. Vol. 218, Iss. 1. Article ID 124.e1-e11. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.10.226.

139. Management of arterial hypertension before 20 weeks gestation in pregnant women / F. Seguro, B.D. Bouhanick, B. Chamontin, J. Amar. *Presse medicale*. 2016. Vol. 45, Iss. 7-8. P. 627-630.

140. New predictive model at 11(+0) to 13(+6) gestational weeks for early-onset preeclampsia with fetal growth restriction / Y. Chang et al. *Reproductive sciences*. 2017. Vol. 24, Iss. 5. P. 783-789.

141. O`Gorman N., Nicolaides K.H., Poon L.C.Y. The use of ultrasound and other markers for early detection of preeclampsia. *Womens health*. 2016. Vol. 12, Iss. 2. P. 199-207.

142. Pineles B.L., Crimmins S., Turan O. Timing of delivery in pregnancies complicated by suspected fetal growth restriction without doppler abnormalities. *American journal of perinatology*. 2020. Vol. 37, Iss. 6. P. 647-651.

143. Placental hypoxia during early pregnancy causes maternal hypertension and placental insufficiency in the hypoxic guinea pig model / L.P. Thompson et al. *Biology of reproduction*. 2016. Vol. 95, Iss. 6. Article iD 128. DOI: 10.1095/biolreprod.116.142273.

144. Placental pathology in pregnancies complicated by fetal growth restriction: recurrence vs. new onset / M. Levy et al. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2020. Vol. 301, Iss. 6. P. 1397-1404.

145. Predictive value of the sFlt-1:PIGF ratio in women with suspected preeclampsia / H. Zeisler et al. *The New England journal of medicine*. 2016. Vol. 374. P. 13-22.
146. Pregnancy outcomes in women with cardiovascular disease: evolving trends over 10 years in the ESC Registry of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC) / Roos-Hesselink J. et al. *European heart journal*. 2019. Vol. 40, Iss. 47. P. 3848-3855.
147. Prenatal nicotine exposure affects cardiovascular function and growth of the developing fetus / Y. Aoyagi et al. *Journal of obstetrics and gynaecology research*. 2020. DOI: 10.1111/jog.14294.
148. Rasheedy R., El Bishry G., Tarek R. Maternal low molecular weight heparin versus sildenafil citrate for fetal growth restriction: a randomized, parallel groups, open-label clinical trial. *Journal of perinatology*. 2020. Vol. 40, Iss. 5. P. 715-723.
149. Reactive oxygen species-mediated cellular genotoxic stress is involved in 1-nitropyrene-induced trophoblast cycle arrest and fetal growth restriction / B. Wang et al. *Environmental pollution*. 2020. Vol. 260. Article ID 113984. DOI: 10.1016/j.envpol.2020.113984.
150. Retrospective study of tadalafil for fetal growth restriction: Impact on maternal and perinatal outcomes / M. Kubo et al. *Journal of obstetrics and gynaecology research*. 2017. Vol. 43, Iss. 2. P. 291-297.
151. Role of Doppler ultrasound at time of diagnosis of late-onset fetal growth restriction in predicting adverse perinatal outcome: prospective cohort study / G. Rizzo et al. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2020. Vol. 55, Iss. 6. P. 793.
152. Role of maternal factors, PAPP-A, and Doppler in screening for early- and late-onset pregnancy hypertension in Asian population / M. Kumar et al. *Hypertension in pregnancy*. 2016. Vol. 35, Iss. 3. P. 382-393.
153. [Sanghavi M.](#), [Rutherford J.D.](#) Cardiovascular physiology of pregnancy. *Circulation*. 2014. Vol. 130(12). P. 1003-1008.



154. Selvaraj L.R., Rose N., Ramachandran M. First trimester screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction. *Journal of fetal medicine*. 2016. Vol. 3, Iss. 2. P. 77-84.
155. Sehgal A., Murthi P., Dahlstrom J.E. Vascular changes in fetal growth restriction: clinical relevance and future therapeutics. *Journal of perinatology*. 2019. Vol. 39, Iss. 3. P. 366-374.
156. Sharma D., Shastri S., Sharma P. Intrauterine growth restriction: antenatal and postnatal aspects. *Clinical medicine insights: pediatrics*. 2016. Iss. 10. P. 67-83.
157. Stepan H., Hund M., Andrzejek T. Combining biomarkers to predict pregnancy complications and redefine preeclampsia the angiogenic-placental syndrome. *Hypertension*. 2020. Vol. 75, Iss. 4. P. 918-926.
158. The successful clinical case of a severe arterial hypertension management during preconception and pregnancy / R.A. Bontsevich et al. *Indo American journal of pharmaceutical sciences*. 2018. Vol. 5, Iss. 10. P. 10396-10400.
159. Uterine artery Doppler and biochemical markers (PAPP-A, PlGF, sFlt-1, P-selectin, NGAL) at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of late (>34 weeks) pre-eclampsia / A. Youssef et al. *Prenatal diagnosis*. 2011. Vol. 3. P. 1141–1146.
160. Borzenko, D Konkov, I Kondratova, O Basilyashvili, V Gargin. Influence of endotheliopathy of spiral arteries on placental ischemia. *Georgian medical news*. Vol. 296. 2019. P. 131-134.
161. Коньков Д.Г., Булавенко О.В., Таран О.А. Особливості триместрової динаміки вазотонічної регуляції при гестаційній ендотеліопатії. *Перинатологія і педіатрія*. 2017. Vol. 4. P. 70-77.

## Додаток А1



### АКТ про впровадження в практику охорони здоров'я матеріалів наукових досліджень

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Діагностика функціонального стану системи мати-плацента-плід у вагітних за результатами дослідження показників маркерів ангіогенезу, гормонів вагітності та даних доплерометрії».
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26; Дейніченко О.В.
3. Джерело інформації: Deinichenko O.V., Krut Yu. Ya. Factors of angiogenesis and placental hormones in pregnant women with arterial hypertension. *Патологія*. 2019. Т.17, №3 (47). Р. 368 – 372. DOI 10.14739/2310-1237.2019.3.188891
4. Ким і коли впроваджено: КНП «Обласний перинатальний центр» ЗОР
5. Термін впровадження: з грудень 2019 р. по квітень 2020 р.
6. Форма впровадження: впроваджено в діагностичний процес нові способи прогнозування ускладнень вагітності у жінок з хронічною артеріальною гіпертензією.
7. Ефективність впровадження: підвищення ефективності своєчасної діагностики патологічних змін у жінок із хронічною артеріальною гіпертензією за допомогою запропонованих способів.
8. Зауваження та пропозиції: не вносились.

«21» 04 2020 р.

відповідальний за впровадження:  
зам. директора з медичної частини, к.мед.н.

*Ю.Богуча* Богуча Юлія П.О.

## Додаток А2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор  
Комунальне некомерційне  
Підприємство «Нікопольський  
Центр Перинатної Медико-  
Санітарної Допомоги»  
Нікопольської Міської Ради  
Горана В.В.



2020 р.

## АКТ

про впровадження в практику охорони здоров'я  
матеріалів наукових досліджень

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Діагностика функціонального стану системи мати-плацента-плід у вагітних за результатами досліджень показників маркерів ангиогенезу, гормонів вагітності та даних доплерометрії».
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26; Дейніченко О.В.,
3. Джерело інформації: Deinichenko O.V., Krut Yu.Ya. Factors of angiogenesis and placental hormones in pregnant women with arterial hypertension. Патологія. 2019. Т.17. №3 (47). Р. 368 – 372. DOI 10.14739/2310-1237.2019.3.188891
4. Ким і коли впроваджено: КНП «Нікопольський ЦПМСД» НМР
5. Термін впровадження: з грудень 2019 р. по березень 2020 р.
6. Форма впровадження: впроваджено в діагностичний процес нові способи прогнозування ускладнень вагітності у жінок з хронічною артеріальною гіпертензією.
7. Ефективність впровадження: підвищення ефективності своєчасної діагностики патологічних змін у жінок із хронічною артеріальною гіпертензією за допомогою запропонованих способів.
8. Зауваження та пропозиції: не вносились.

"05" 05 2020 р.

відповідальний за впровадження:  
Директор з медичного обслуговування

Капатура Л.М.

## Додаток А3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор

КНП

«Якимівська ЦРЛ»

В.В. Строкань

"23" квітня 2020 р.



## АКТ

про впровадження в практику охорони здоров'я  
матеріалів наукових досліджень

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Прогнозування ускладнень вагітності у жінок на тлі хронічної артеріальної гіпертензії».
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26; Дейніченко О.В..
3. Джерело інформації: 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 /Deinichenko O.V., Krut Yu.Ya.// Journal of Education, Health and Sport, Poland, VOL 9, NO 9 (2019), pp.1037-1048.
4. Ким і коли впроваджено: КНП «Якимівська ЦРЛ»
5. Термін впровадження: з вересня 2019 р. по квітень 2020 р.
6. Форма впровадження: впроваджено в діагностичний процес нові способи прогнозування ускладнень вагітності у жінок з хронічною артеріальною гіпертензією.
7. Ефективність впровадження: підвищення ефективності своєчасної діагностики патологічних змін у жінок із хронічною артеріальною гіпертензією за допомогою запропонованих способів.
8. Зауваження та пропозиції: не вносились.

"23" квітня 2020 р.

відповідальний за впровадження:

головний районний спеціаліст з акушерства та гінекології

В.А. Младьонов



## Додаток А4



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор  
Комуніальне некомерційне підприємство  
«Перетинська районна лікарня»  
РРР  
Шкіра Г.М.

Н. 04, 2020 р

## АКТ

про впровадження в практику охорони здоров'я  
матеріалів наукових досліджень

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Діагностика функціонального стану системи мати-плацента-плід у вагітних за результатами досліджень показників маркерів ангиогенезу, гормонів вагітності та даних доплерометрії».
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26; Дейніченко О.В.,
3. Джерело інформації: Deiniichenko O.V., Krut Yu.Ya. Factors of angiogenesis and placental hormones in pregnant women with arterial hypertension, Патологія, 2019, Т.17, №3 (47), Р. 368 – 372, DOI 10.14739/2310-1237.2019.3.188891
4. Ким і коли впроваджено: КНП «Перетинська РЛ» РРР
5. Термін впровадження: з грудень 2019 р. по квітень 2020 р.
6. Форма впровадження: впроваджено в діагностичний процес нові способи прогнозування ускладнень вагітності у жінок з хронічною артеріальною гіпертензією.
7. Ефективність впровадження: підвищення ефективності своєчасної діагностики патологічних змін у жінок із хронічною артеріальною гіпертензією за допомогою запропонованих способів.
8. Зауваження та пропозиції: не вносились.

Н. 04, 2020 р.

відповідальний за впровадження:  
медичний директор:

Т.І.Матюша

## Додаток А5



**АКТ**  
**про впровадження в практику охорони здоров'я**  
**матеріалів наукових досліджень**

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Прогнозування ускладнень вагітності у жінок на тлі хронічної артеріальної гіпертензії».
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26; Дейніченко О.В.,
3. Джерело інформації: 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 /Deinichenko O.V. , Krut Yu.Ya./ Journal of Education, Health and Sport, Poland. VOL 9, NO 9 (2019), pp.1037-1048.
4. Ким і коли впроваджено: КНП «Пологовий будинок №3» ЗМР
5. Термін впровадження: з вересня 2019 р. по квітень 2020 р.
6. Форма впровадження: впроваджено в діагностичний процес нові способи прогнозування ускладнень вагітності у жінок з хронічною артеріальною гіпертензією.
7. Ефективність впровадження: підвищення ефективності своєчасної діагностики патологічних змін у жінок із хронічною артеріальною гіпертензією за допомогою запропонованих способів.
8. Зауваження та пропозиції: не вносились.

24.04 2020 р.

відповідальний за впровадження:  
 зам. директора з медичної частини, к.мед.н.



## Додаток А6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Генеральний директор  
 Комунальне некомерційне  
 підприємство  
 «Пологовий будинок №4»  
 Запорізької міської ради  
 Бессарабов Ю.М.  
 "28" квітня 2020 р.



**АКТ**  
**про впровадження в практику охорони здоров'я**  
**матеріалів наукових досліджень**

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Прогнозування ускладнень вагітності у жінок на тлі хронічної артеріальної гіпертензії».
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26; Дейніченко О.В.,
3. Джерело інформації: 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 /Deinichenko O.V., Krut Yu.Ya.// Journal of Education, Health and Sport. Poland. VOL 9, NO 9 (2019), pp.1037-1048.
4. Ким і коли впроваджено: КНП «Пологовий будинок №4» ЗМР
5. Термін впровадження: з вересня 2019 р. по квітень 2020 р.
6. Форма впровадження: впроваджено в діагностичний процес нові способи прогнозування ускладнень вагітності у жінок з хронічною артеріальною гіпертензією.
7. Ефективність впровадження: підвищення ефективності своєчасної діагностики патологічних змін у жінок із хронічною артеріальною гіпертензією за допомогою запропонованих способів.
8. Зауваження та пропозиції: не вносились.

"28" квітня 2020 р.

відповідальний за впровадження:



## Додаток А7



**АКТ**  
**про впровадження в практику охорони здоров'я**  
**матеріалів наукових досліджень**

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Діагностика функціонального стану системи мати-плацента-плід у вагітних за результатами досліджень показників маркерів ангиогенезу, гормонів вагітності та даних доплерометрії».
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26; Дейніченко О.В.
3. Джерело інформації: Deinichenko O.V., Krut Yu.Ya, Factors of angiogenesis and placental hormones in pregnant women with arterial hypertension. Патологія. 2019. Т.17, №3 (47). Р. 368 – 372. DOI 10.14739/2310-1237.2019.3.188891
4. Ким і коли впроваджено: КНП «Міський пологовий будинок №9» ЗМП
5. Термін впровадження: з грудень 2019 р. по березень 2020 р.
6. Форма впровадження: впроваджено в діагностичний процес нові способи прогнозування ускладнень вагітності у жінок з хронічною артеріальною гіпертензією.
7. Ефективність впровадження: підвищення ефективності своєчасної діагностики патологічних змін у жінок із хронічною артеріальною гіпертензією за допомогою запропонованих способів.
8. Зауваження та пропозиції: не вносились.

02" квітня 2020 р.

відповідальний за впровадження:  
в.о. зав. відділенням гінекології:



Д.А. Каптюх



## Додаток А8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 В.о директора  
 Комунальне некомерційне  
 підприємство  
 «Знам'янська міська лікарня» ім. А.В. Лисенка  
 Знам'янської міської ради  
 І.С. Іванов  
 "12" травня 2020 р.



**АКТ**  
**про впровадження в практику охорони здоров'я**  
**матеріалів наукових досліджень.**

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Прогнозування ускладнень вагітності у жінок на тлі хронічної артеріальної гіпертензії».
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26; Дейніченко О.В.
3. Джерело інформації: 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 /Deinichenko O.V. , Kiev Yu. Uz. Journal of Education, Health and Sport, Poland, VOL 9, NO 9 (2019), pp.1037-1048.
4. Ким і коли впроваджено: КНП «Знам'янська міська лікарня» ЗМР
5. Термін впровадження: з вересня 2019 р. по травень 2020 р.
6. Форма впровадження: впроваджено в діагностичний процес нові способи прогнозування ускладнень вагітності у жінок з хронічною артеріальною гіпертензією.
7. Ефективність впровадження: підвищення ефективності своєчасної діагностики патологічних змін у жінок із хронічною артеріальною гіпертензією за допомогою запропонованих способів.
8. Заявлені та пропозиції не вносились.

"12" травня 2020 р.

відповідальний за впровадження:  
 завідувача жіночої консультації



Двояковська О.А.

## Додаток А9



## АКТ

**про впровадження в практику охорони здоров'я  
матеріалів наукових досліджень**

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Діагностика функціонального стану системи мати-плацента-плід у вагітних за результатами досліджень показників маркерів ангиогенезу, гормонів вагітності та даних доплерометрії».
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26; Дейніченко О.В.
3. Джерело інформації: 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 / Deinichenko O.V., KrutYu.Yu.// Journal of Education, Health and Sport. Poland. VOL 9, NO 9 (2019), pp.1037-1048.
4. Ким і коли впроваджено: Запорізький державний медичний університет
5. Термін впровадження: з вересня 2019 р. по квітень 2020 р.
6. Форма впровадження: впроваджено в діагностичний процес нові способи прогнозування ускладнень вагітності у жінок з хронічною артеріальною гіпертензією.
7. Ефективність впровадження: розширення знань студентів та інтересу щодо прогнозування та підвищення ефективності своєчасної діагностики патологічних змін у жінок із хронічною артеріальною гіпертензією за допомогою запропонованих засобів.
8. Зауваження та пропозиції: не вносились.

09 " 04 2020 р.

відповідальний за впровадження:  
зав. кафедри акушерства і гінекології,  
д.мед.н., професор

Крут Ю.Ю.

**ДОДАТОК Б**  
**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ**  
**ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Дейніченко О.В., Ю.Я. Круть. Фактори ризику затримки росту плода у вагітних із артеріальною гіпертензією. *Здоров'я жінки*. 2019. №1 (137). С. 88 – 91 DOI: 10.15574/HW.2019.137.88. (Здобувач проводила відбір пацієнтів, здійснювала статистичний аналіз отриманих результатів, підготовка до друку).

2. Deinichenko O.V., Krut Yu.Ya. Factors of angiogenesis and placental hormones in pregnant women with arterial hypertension. *Патологія*. 2019. Т.17, №3 (47). Р. 368 – 372. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2019.3.188891> (Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення результатів дослідження, їх статистична обробка, підготовка до друку).

3. Deinichenko O.V., Krut Yu.Ya. 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. Vol.9, №9. Р. 1037 – 1048. DOI: <http://www.ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/7505> (Здобувачем проведені клінічні спостереження, участь у інструментальному обстеженні та лікуванні пацієнтів, аналіз і узагальнення результатів дослідження, їх статистична обробка, підготовка до друку).

4. Deinichenko O.V., Krut Yu.Ya. Prognostic significance of risk factors for fetal growth retardation in pregnant women with chronic hypertension. *European Science Review*. 2020. №1-2. Р. 26 – 29. DOI: <https://doi.org/10.29013/ESR-20-1.2-26-29> (Здобувачем проведені клінічні спостереження, участь у інструментальному обстеженні та лікуванні пацієнтів, аналіз і узагальнення результатів дослідження, їх статистична обробка, підготовка до друку).

5. Дейніченко О. В., Круть Ю. Я. Ретроспективний аналіз фармакотерапії вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією. *Актуальні питання акушерства, гінекології і репродуктивної медицини*: зб. тез доп. всеукр. наук. -практ. конф. (м. Запоріжжя, 29 листоп. 2017 р.). Запоріжжя, 2017. С. 64–66. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).

6. Дейніченко О. В., Круть Ю. Я. Морфофункціональні особливості плаценти у жінок з гіпертензивними розладами під час вагітності. *Актуальні питання сучасної медицини та фармації (до 50-річчя заснування ЗДМУ)*: зб. тез доп. всеукр. наук. -практ. конф. (м. Запоріжжя, 18-25,30 травн. 2018 р.). Запоріжжя, 2018. С.74. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).

7. Дейніченко О. В., Круть Ю. Я. Ведення вагітності та пологів у жінок з артеріальною гіпертензією. *Актуальні питання сучасної медицини та фармації -2017*: зб. тез доп. міжнар. наук. -практ. конф. (м. Запоріжжя, 11-12 травн. 2017 р.). Запоріжжя, 2017. С. 48-49. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).

8. Дейніченко О. В., Круть Ю. Я. Фактори ризику затримки росту плода у вагітних із преєклампсією. *Актуальні питання клінічної медицини*: зб. тез доп. міжнар. наук. -практ. конф. (м. Запоріжжя, 15 листоп. 2019 р.). Запоріжжя, 2019. С. 57-58. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).

9. Deinichenko O. V., Krut Yu. Ya. Major adaptation disorders and pathological conditions of children with fetal growth restriction. *Science and Practice: Implementation to Modern Society*: pr. of the internation. scientif.-

practic. conf. (Manchester, 6-8 decemb. 2019). Manchester, 2019. P. 85-88. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).

10. Deinichenko O. V., Krut Yu. Ya. Complications of pregnancy and labor of women with hypertension. *Problems and prospects of implementation of innovative research results: pr. of the internation. scientif.-practic. conf. (Valletta, 13 decemb. 2019 Valletta)*. 2019. P. 112-114. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).

11. Deinichenko O. V., Krut Yu. Ya. Modern attempts at drug treatment of fetal growth retardation in different terms of pregnancy. *Scientific Research in XXI Century: pr. of the internation. scientif.-practic. conf. (Ottawa, 16-18 decemb. 2019)*. Ottawa, 2019. P. 100-103. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).

12. Deinichenko O. V. The use of L-arginine as a NO donor in obstetric practice. *The results of scientific mind's development: 2019: pr. of the internation. scientif. – practic. conf. (Seoul, 22 decemb. 2019)*. Seoul, 2019. P. 120-123.

13. Deinichenko O.V., Krut Yu.Ya. Features of uterine arteries Doppler ultrasound in pregnant women with chronic arterial hypertension. *Концептуальні шляхи розвитку науки та освіти: зб. тез доп. міжнар. наук. -практ. конф. (м. Львів, 12-13 лют. 2020 р.)*. Львів, 2020. С. 39-40. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).

14. Дейніченко О. В. Неонатальні наслідки у вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією. *V науково-практична конференція присвяченої 215-річчю Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна: зб.*

тез доп. міжнар. наук. -практ. конф. (м. Харків, 27 лют. 2020 р.). Харків, 2020. С. 14-15.

15. Дейніченко О. В., Круть Ю. Я. Сучасні проблеми фармакоterapiї плацентарної недостатності та затримки росту плода. *Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакоterapiї та призначення лікарських засобів*: зб. тез доп. міжнар. наук. -практ. конф. (м. Харків, 12-13 березн. 2020 р.). Харків, 2020. С. 220-222. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).

## ДОДАТОК В

### ВІДОМОСТІ ПО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю на тему: «Актуальні питання акушерства, гінекології і репродуктивної медицини», м.Запоріжжя, 29 листопада 2017 р. (усна доповідь, публікація тез);

2. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвяченої дню науки, на тему: «Актуальні питання сучасної медицини та фармації», м. Запоріжжя, 11-12 травня 2017 р. (усна доповідь, публікація тез);

3. Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю на тему: «Актуальні питання сучасної медицини та фармації. До 50-річчя заснування ЗДМУ», м. Запоріжжя, 18-25 квітня 2018 р. (усна доповідь, публікація тез);

4. XIII Всеукраїнській науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю на тему: «Актуальні питання клінічної медицини», м. Запоріжжя, 15 листопада 2019 р. (усна доповідь, публікація тез);

5. Міжнародна науково-практична конференція на тему: «Концептуальні шляхи розвитку науки та освіти», м. Львів, 12-13 лютого 2020 р. (публікація тез);

6. V Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю присвячена 215-річчю Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна на тему: «Проблеми сьогодення в педіатрії», м.Харків, 27 лютого 2020 р. (публікація тез);

7. IV Міжнародна науково-практична конференція на тему: «Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів», м. Харків, 12-13 березня 2020 р. (публікація тез).