



0704679298005208

Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медико-фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

КИРИЧЕНКО МИХАЙЛО МИХАЙЛОВИЧ

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

ДИСЕРТАЦІЯ

**ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА ГІПЕРТЕНЗИВНИХ РОЗЛАДІВ
ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ НА ПІДСТАВІ КЛІНІКО-ПСИХОЛОГІЧНИХ І
БІОХІМІЧНИХ ДІАГНОСТИЧНИХ МАРКЕРІВ**

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.

_____ М. М. Кириченко

Науковий керівник – **Сюсюка Володимир Григорович**, доктор медичних наук,
професор

Запоріжжя 2025

АНОТАЦІЯ

Кириченко М.М. Прогнозування та профілактика гіпертензивних розладів під час вагітності на підставі клініко-психологічних і біохімічних діагностичних маркерів – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 – Охорона здоров'я). – Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2025.

Дисертаційну роботу присвячено розробленню алгоритму індивідуального прогнозування розвитку гіпертензивних розладів вагітних та оптимізації тактики ведення вагітних групи ризику шляхом комплексної оцінки акушерсько-гінекологічного анамнезу, психоемоційного стану, біохімічних маркерів оксидативного стресу та ендотеліальної дисфункції, а також особливостей перебігу вагітності та пологів.

Дослідження виконано як багатокомпонентне ретроспективно-проспективне клініко-лабораторне спостереження з комплексною оцінкою клінічних, біохімічних і психоемоційних аспектів гіпертензивних розладів вагітних та подальшою розробкою алгоритму їх прогнозування. На першому етапі проведено ретроспективний аналіз 100 випадків перебігу вагітності, ускладненої гіпертензивними розладами вагітних (2017-2018 роки), за даними медичної документації. Другий етап включав відкрите контрольоване проспективне дослідження у III триместрі за участю 65 жінок, з яких 35 мали клінічно підтверджені гіпертензивні розлади вагітних (гестаційна гіпертензія, помірна або тяжка прееклампсія), а 30 – фізіологічний перебіг гестації. Обстеження проводили відповідно до чинних нормативних документів МОЗ України, що включало загальноклінічну і акушерську оцінку, ультразвуковий моніторинг з доплерометрією, психологічне тестування та лабораторне визначення маркерів оксидативного стресу й ендотеліальної дисфункції. Біохімічне дослідження охоплювало оцінку маркерів системи оксиду азоту, антиоксидантного захисту та окиснювальної модифікації білків. Психоемоційний стан оцінювали за шкалою

State-Trait Anxiety Inventory та Perceived Stress Scale. Третій етап – проспективне рандомізоване дослідження ефективності профілактики у 64 вагітних групи ризику, в терміні гестації 12-13 тижнів, розподілених на дві рівні групи. Усі учасниці отримували стандартну профілактику (ацетилсаліцилова кислота 150 мг/добу з 12 до 36 тижнів; кальцій 1-2 г/добу з 16 тижнів). У групі жінок, які отримували комбіновану профілактику додатково призначали аспартат L-аргініну 200 мг/мл по 5 мл 3 рази на добу 14 днів та мікронутрієнтний комплекс (фолієва кислота, холекальциферол, ДГК, вітамін Е, калію йодид). Після курсу профілактики в III триместрі повторно оцінювали психоемоційний стан та визначали біохімічні показники. На четвертому етапі виконано комплексну оцінку перебігу вагітності, пологів і перинатальних наслідків розродження у всіх групах з подальшим статистичним аналізом та формуванням алгоритму індивідуального прогнозування.

Ретроспективний аналіз показав переважання жінок з помірною преєклампсією (55%), а частота гестаційної гіпертензії та тяжкої преєклампсії склала 34% та 11%, відповідно. Перебіг вагітності характеризувався високою частотою порушення кровоплину у 63% вагітних і його частота зростала зі збільшенням тяжкості гіпертензивних розладів ($p < 0,05$). Термін розродження закономірно скорочувався зі зростанням тяжкості ($r = -0,393$; $p < 0,05$), частота операції кесарів розтин підвищувалася та досягала 100% при тяжкій преєклампсії ($p < 0,05$). Показники Апгар знижувалися зі зростанням тяжкості ($p < 0,05$), а відсоток новонароджених з масою ≤ 10 -го перцентиля становив 81,8% при тяжкій преєклампсії ($p < 0,05$), 60,0% – при помірній ($p < 0,05$), 58,8% – при гестаційній гіпертензії ($p > 0,05$).

За результатами проспективного етапу дослідження встановлено, що екстрагенітальна патологія реєструвалася у 100% жінок з гіпертензивними розладами та позитивно корелювала з їх тяжкістю ($r = 0,591$; $p < 0,05$) проти 43,33% у контролі ($p < 0,05$). Оцінка біохімічних маркерів підтвердила виразні порушення в системі оксиду азоту та антиоксидантного захисту, а саме концентрація eNOS у групі жінок з гіпертензивними розладами становила 401,46 (333,35-459,80) пг/мл і

мала зворотній кореляційний зв'язок з тяжкістю перебігу ($\rho=-0,581$; $p<0,05$) проти 1482,84 (1373,88-1542,92) пг/мл у контролі ($p<0,05$). Таку тенденцію мали й інші показники при порівнянні жінок основної та контрольної груп. Так, була зниженою активність eNOS (16,70 (16,10-17,60) проти 60,45 (59,55-62,25) нмоль/мг білка/хв; $p<0,05$), рівень NOx – 18,60 (17,80-19,25) проти 34,80 (32,90-36,80) мкмоль/л ($p<0,05$), між активністю eNOS і NOx встановлено прямий зв'язок ($\rho=0,72$; $p<0,05$). Активність СОД була знижена у 1,7 раза (7,89 (6,17-9,09) проти 13,78 (10,99-16,52) у.о./мг білка/хв; $p<0,05$), активність ГР – 6,70 (6,30-6,95) проти 18,20 (17,03-18,80) мкмоль/г білка/хв ($p<0,05$), загальні тіолові групи – 2,25 (1,45-3,23) проти 3,60 (2,84-4,67) ммоль/л ($p<0,05$). Показники окиснювальної модифікації білків були вищими як у спонтанній реакції (АФГ 4,28 (3,91-4,81) проти 2,93 (2,44-3,15) у.о./г білка; $p<0,05$), так і після стимуляції *in vitro* (АФГ 6,86 (6,13-7,44) проти 4,14 (3,23-5,28) у.о./г білка; $p<0,05$). Аналогічна тенденція спостерігалась і для КФГ.

Психоемоційний стан вагітних з гіпертензивними розладами характеризувався вищими показниками тривожності й сприйнятого стресу у порівнянні з контрольною групою: STAI-S 44,00 (40,00-48,50) проти 31,00 (28,25-34,00) ($p<0,05$), STAI-T 51,00 (46,00-59,00) проти 36,00 (33,25-39,00) ($p<0,05$), PSS-14 28,00 (24,00-32,50) проти 20,50 (17,00-24,00) ($p<0,05$). Перинатальні результати у групі вагітних з гіпертензивними розладами порівняно з контрольною групою характеризувались зниженням показників за шкалою Апгар на 1-й хвилині 7,0 (6,0-8,0) проти 8,0 (8,0-9,0) ($p<0,05$), на 5-й – 8,0 (7,0-9,0) проти 9,0 (9,0-10,0) ($p<0,05$); нижчою медіаною маси тіла 2870 (2470-3350) проти 3235 (3100-3495) та народженням дітей ≤ 10 -го перцентилля – 60,7% проти 10,0% ($p<0,05$).

У рандомізованому проспективному дослідженні, серед жінок групи ризику, частота розвитку гіпертензивних розладів у групі, яка отримувала комбіновану профілактику становила 15,6% проти 37,5% при стандартній профілактиці. Тяжка преєклампсія реєструвалася у 3,1% випадків. До початку профілактики групи були біохімічно однорідними ($p>0,05$). Після профілактики при комбінованому підході активність eNOS зростала більш ніж удвічі – до 45,35 (40,20-54,73) нмоль/мг білка/хв ($p<0,05$), тоді як при стандартній профілактиці істотної динаміки не

відзначено – 20,90 (19,40-21,95), ($p>0,05$). Рівень NOx підвищувався до 24,20 (21,70-29,73) мкмоль/л ($p<0,05$), тоді як у стандартній підгрупі мав тенденцію до зниження ($p>0,05$). Активність ГР зростала до 12,55 (12,10-13,12) мкмоль/г білка/хв ($p<0,05$) при комбінованій профілактиці та залишалася без змін при стандартній; загальні тіолові групи підвищувалися до 3,61 (2,94-4,09) ммоль/л ($p<0,05$). Показники окиснювальної модифікації білків після профілактики були нижчими при комбінованій схемі (АФГ у спонтанній реакції 2,16 (1,96-2,50) проти 2,67 (2,43-2,94) у.о./г білка ($p<0,05$). Після стимуляції 4,72 (3,80-5,27) проти 5,40 (4,87-5,93) у.о./г білка ($p<0,05$), подібні відмінності встановлено і для КФГ). Психоемоційний стан до початку профілактики був однорідним ($p>0,05$). Після профілактики при комбінованому підході медіана ситуативної тривожності мало місце зростання до 32,50 (29,75-38,00) балів ($p<0,05$), тоді як при стандартній профілактиці підвищення було більш значним – до 44,00 (37,50-49,00) балів ($p<0,05$). Особистісна тривожність достовірно зростала лише при стандартній схемі профілактики – до 42,00 (37,50-49,50) балів ($p<0,05$). Рівень переживання стресу зростав у обох підгрупах без міжпідгрупових відмінностей ($p>0,05$). Перинатальні результати розродження у вагітних групи ризику були співставними за показниками первинної адаптації. Медіана оцінки за шкалою Апгар на 1-й хвилині становила 8 (7-8) та 8 (8-9) балів ($p>0,05$), на 5-й хвилині – 9 (8-9) балів в обох підгрупах ($p>0,05$). Водночас масо-ростові параметри новонароджених були вищими при комбінованій профілактиці: медіана маси тіла становила 3330 г (3100-3700) проти 3000 г (2700-3350) ($p<0,05$). Частка новонароджених з масою ≤ 10 -го перцентилля залишалася високою в обох підгрупах (40,6% та 43,8%) без статистично значущих відмінностей ($p>0,05$). З урахуванням аналізу біохімічних і психоемоційних показників розроблено модель індивідуального прогнозування у вагітних групи ризику. Найвищу прогностичну цінність мали альдегідфенілгідрозони у спонтанній реакції $\geq 2,2$ у.о./г білка, альдегідфенілгідрозони після стимуляції *in vitro* $\geq 5,0$ у.о./г білка, активність супероксиддисмутази $\leq 12,0$ у.о./мг білка/хв, показник шкали переживання стресу на 14 пунктів ≥ 20 балів, рівень особистісної тривожності ≥ 40 балів та підвищена

ситуативна тривожність. При сумі діагностичних коефіцієнтів -13 прогнозується високий ризик розвитку гіпертензивних розладів вагітних з достовірністю 95% ($p < 0,05$), при сумі -20 – з імовірністю 99% ($p < 0,01$). Запропонований алгоритм дозволяє індивідуалізувати оцінку ризику та оптимізувати профілактичну тактику у вагітних групи ризику.

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше в Україні проведено комплексне клініко-психологічне та біохімічне дослідження у жінок з групи ризику розвитку гіпертензивних розладів під час вагітності з інтегрованою оцінкою акушерсько-гінекологічного анамнезу, психоемоційного стану, маркерів ендотеліальної дисфункції і оксидативного стресу, що дозволило оптимізувати підходи до профілактики та індивідуального прогнозування гіпертензивних розладів у вагітних групи ризику.

Доповнено дані щодо структури та частоти акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з гіпертензивними розладами, зокрема встановлено їх асоціацію з високою поширеністю порушень матково-плацентарно-плодового кровообігу, затримки росту плода, дистресу плода, дострокового розродження та зростанням частоти операції кесарів розтин залежно від тяжкості патології.

Поглиблено уявлення щодо ролі психоемоційних порушень при гіпертензивних розладах під час вагітності. Одержано нові дані, що підвищені рівні ситуативної та особистісної тривожності, а також переживання стресу взаємопов'язані між собою та асоціюються з тяжкістю перебігу гіпертензивних розладів під час вагітності.

Доведено роль біохімічних порушень при гіпертензивних розладах у вагітних, які полягають у зниженні активності ендотеліальної синтази оксиду азоту, дефіциті оксиду азоту, пригніченні ферментів антиоксидантного захисту та накопиченні продуктів окиснювальної модифікації білків, що розширює уявлення про патогенез даної патології.

На підставі комплексного аналізу клініко-анамнестичних, психоемоційних та біохімічних показників розроблено алгоритм індивідуального прогнозування розвитку гіпертензивних розладів у вагітних групи ризику з визначенням найбільш

інформативних діагностичних маркерів, що забезпечує високу прогностичну достовірність.

Практичне значення одержаних результатів

Одержані результати мають практичне значення для акушерсько-гінекологічної практики та можуть бути використані з метою оптимізації ведення вагітності у жінок групи ризику розвитку гіпертензивних розладів.

Запропоновано доцільність включення оцінки психоемоційного стану вагітних (визначення рівнів ситуативної та особистісної тривожності, а також рівня переживання стресу) до стандартного комплексу обстеження жінок групи ризику розвитку гіпертензивних розладів, що дозволяє своєчасно виявляти психоемоційні порушення та провести необхідне психологічне консультування.

Обґрунтовано застосування комбінованого профілактичного підходу у вагітних групи ризику розвитку гіпертензивних розладів, який поряд зі стандартною схемою профілактики передбачає використання L-аргініну аспартату та мікронутрієнтного комплексу. Застосування даної схеми асоціюється зі зниженням частоти розвитку гіпертензивних розладів і має позитивний вплив на психоемоційний стан та показники біохімічного гомеостазу.

На підставі комплексної оцінки клініко-анамнестичних, психоемоційних і біохімічних показників розроблено алгоритм індивідуального прогнозування розвитку гіпертензивних розладів у вагітних групи ризику. Запропонований алгоритм дозволяє оцінювати ризик розвитку патології з визначеним рівнем достовірності та може бути використаний у практичній діяльності лікаря-акушера-гінеколога для стратифікації ризику, індивідуалізації профілактичної тактики, що підвищить ефективність диспансерного спостереження.

Результати дослідження впроваджені в практичну діяльність закладів охорони здоров'я, а також у навчально-педагогічний процес клінічних кафедр медичних закладів вищої освіти України.

Публікації: За темою дисертаційної роботи опубліковано 24 наукові праці, з них 6 – статті в журналах, що включені до переліку наукових фахових видань



0704679298005208

України, з яких 3 включені до міжнародної науко-метричної бази Scopus, 18 тез в матеріалах наукових конференцій.

Ключові слова: вагітність; гіпертензивні розлади у вагітних; ендотеліальна дисфункція; оксидативний стрес; гестаційна гіпертензія; прееклампсія; акушерські ускладнення; перинатальні наслідки; ускладнення гестації; затримка росту плода; прогнозування; профілактика; психоемоційний стрес; тривожність; біохімічні маркери

ABSTRACT

Kyrychenko M. M. Prediction and Prevention of Hypertensive Disorders of Pregnancy Based on Clinical, Psychological, and Biochemical Diagnostic Markers - Qualification scientific work submitted as a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 222 “Medicine” (22 - Health Care). Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2025.

The dissertation is devoted to the development of an individualized algorithm for predicting hypertensive disorders of pregnancy and to the optimization of management strategies for pregnant women at high risk through a comprehensive assessment of obstetric and gynecological history, psychoemotional status, biochemical markers of oxidative stress and endothelial dysfunction, as well as the characteristics of pregnancy and childbirth.

The study was conducted as a multicomponent retrospective-prospective clinical and laboratory investigation with an integrated assessment of clinical, biochemical, and psychoemotional aspects of hypertensive disorders of pregnancy, followed by the development of a predictive algorithm. In total, 229 cases of pregnancy and childbirth were analyzed. At the first stage, a retrospective analysis of 100 pregnancies complicated by hypertensive disorders of pregnancy during 2017-2018 was performed based on medical records.

The second stage comprised an open controlled prospective study conducted in the third trimester of pregnancy involving 65 women, of whom 35 had clinically confirmed hypertensive disorders of pregnancy (gestational hypertension, moderate or severe preeclampsia), while 30 women had a physiological course of gestation. Examinations were performed in accordance with the current regulatory documents of the Ministry of Health of Ukraine and included general clinical and obstetric assessment, ultrasound monitoring with Doppler velocimetry, psychological testing, and laboratory determination of markers of oxidative stress and endothelial dysfunction. Biochemical investigations encompassed assessment of markers of the nitric oxide system, antioxidant

defense, and oxidative protein modification. Psychoemotional status was evaluated using the State-Trait Anxiety Inventory and the Perceived Stress Scale. The third stage consisted of a prospective randomized study assessing the effectiveness of preventive strategies in 64 high-risk pregnant women enrolled at 12-13 weeks of gestation and randomly assigned to two equal groups. All participants received standard prophylaxis (acetylsalicylic acid 150 mg/day from 12 to 36 weeks of gestation and calcium 1-2 g/day from 16 weeks). In the combined prophylaxis group, L-arginine aspartate (200 mg/mL, 5 mL three times daily for 14 days) and a micronutrient complex (folic acid, cholecalciferol, docosahexaenoic acid, vitamin E, and potassium iodide) were additionally prescribed. After completion of the prophylactic course, psychoemotional and biochemical parameters were reassessed in the third trimester. At the fourth stage, a comprehensive evaluation of the course of pregnancy, childbirth, and perinatal outcomes was performed in all study groups, followed by statistical analysis and construction of a predictive algorithm.

The retrospective analysis demonstrated a predominance of moderate preeclampsia (55%), while gestational hypertension accounted for 34% and severe preeclampsia for 11% of cases. The course of pregnancy was characterized by a high rate of complications; Doppler flow abnormalities were detected in 63% of pregnant women, with their frequency increasing in parallel with disease severity ($p < 0.05$). Gestational age at delivery decreased with increasing severity ($\rho = -0.393$; $p < 0.05$), and the rate of cesarean delivery increased, reaching 100% in cases of severe preeclampsia ($p < 0.05$). Apgar scores declined with increasing severity ($p < 0.05$); the proportion of newborns with birth weight ≤ 10 th percentile was 81.8% in severe preeclampsia ($p < 0.05$), 60.0% in moderate preeclampsia ($p < 0.05$), and 58.8% in gestational hypertension ($p > 0.05$).

During the prospective stage, extragenital pathology was identified in 100% of women with hypertensive disorders of pregnancy compared with 43.33% in the control group ($p < 0.05$) and showed a positive correlation with disease severity ($\rho = 0.591$; $p < 0.05$). Biochemical findings confirmed pronounced disturbances of the nitric oxide system and antioxidant defense: endothelial nitric oxide synthase (eNOS) concentration in the hypertensive disorders group was 401.46 (333.35-459.80) pg/mL compared with

1482.84 (1373.88-1542.92) pg/mL in the control group ($p < 0.05$) and was inversely correlated with severity ($\rho = -0.581$; $p < 0.05$). eNOS activity was significantly reduced (16.70 (16.10-17.60) vs 60.45 (59.55-62.25) nmol/mg protein/min; $p < 0.05$), and NOx levels were 18.60 (17.80-19.25) vs 34.80 (32.90-36.80) $\mu\text{mol/L}$ ($p < 0.05$). A direct correlation was observed between eNOS activity and NOx levels ($\rho = 0.72$; $p < 0.05$). Superoxide dismutase activity was reduced 1.7-fold (7.89 (6.17-9.09) vs 13.78 (10.99-16.52) U/mg protein/min; $p < 0.05$), glutathione reductase activity was 6.70 (6.30-6.95) vs 18.20 (17.03-18.80) $\mu\text{mol/g protein/min}$ ($p < 0.05$), and total thiol groups were 2.25 (1.45-3.23) vs 3.60 (2.84-4.67) mmol/L ($p < 0.05$). Indicators of oxidative protein modification were higher both in spontaneous reactions (aldehyde phenylhydrazones 4.28 (3.91-4.81) vs 2.93 (2.44-3.15) U/g protein; $p < 0.05$) and after in vitro stimulation (6.86 (6.13-7.44) vs 4.14 (3.23-5.28) U/g protein; $p < 0.05$), with similar trends observed for ketone phenylhydrazones.

Psychoemotional status in women with hypertensive disorders of pregnancy was characterized by higher anxiety and perceived stress levels: STAI-S 44.00 (40.00-48.50) vs 31.00 (28.25-34.00) ($p < 0.05$), STAI-T 51.00 (46.00-59.00) vs 36.00 (33.25-39.00) ($p < 0.05$), and PSS-14 28.00 (24.00-32.50) vs 20.50 (17.00-24.00) ($p < 0.05$). Perinatal outcomes in the hypertensive disorders group were less favorable: Apgar score at 1 minute was 7.0 (6.0-8.0) vs 8.0 (8.0-9.0) ($p < 0.05$), and at 5 minutes 8.0 (7.0-9.0) vs 9.0 (9.0-10.0) ($p < 0.05$); median birth weight was 2870 (2470-3350) g vs 3235 (3100-3495) g, and the proportion of newborns ≤ 10 th percentile was 60.7% vs 10.0% ($p < 0.05$).

In the randomized prospective study, the incidence of hypertensive disorders of pregnancy in the combined prophylaxis group was 15.6% compared with 37.5% in the standard prophylaxis group; severe preeclampsia occurred in 3.1% of cases. Before prophylaxis, the subgroups were biochemically and psychoemotionally homogeneous ($p > 0.05$). After prophylaxis, eNOS activity increased more than twofold under the combined approach to 45.35 (40.20-54.73) nmol/mg protein/min ($p < 0.05$), whereas no significant changes were observed with standard prophylaxis (20.90 (19.40-21.95); $p > 0.05$). NOx levels increased to 24.20 (21.70-29.73) $\mu\text{mol/L}$ ($p < 0.05$) under combined prophylaxis, while a downward trend was observed in the standard subgroup ($p > 0.05$).

Glutathione reductase activity increased to 12.55 (12.10-13.12) $\mu\text{mol/g protein/min}$ ($p<0.05$) and total thiol groups increased to 3.61 (2.94-4.09) mmol/L ($p<0.05$) only under combined prophylaxis. Indicators of oxidative protein modification after prophylaxis were lower with the combined regimen: aldehyde phenylhydrazones in spontaneous reactions were 2.16 (1.96-2.50) vs 2.67 (2.43-2.94) U/g protein ($p<0.05$), and after stimulation 4.72 (3.80-5.27) vs 5.40 (4.87-5.93) U/g protein ($p<0.05$), with similar differences observed for ketone phenylhydrazones. Before prophylaxis, psychoemotional status was comparable between subgroups ($p>0.05$). After prophylaxis, median state anxiety increased to 32.50 (29.75-38.00) points ($p<0.05$) under the combined approach, whereas a more pronounced increase was observed with standard prophylaxis (44.00 (37.50-49.00) points; $p<0.05$). Trait anxiety increased significantly only with the standard regimen (42.00 (37.50-49.50) points; $p<0.05$). Perceived stress levels increased in both subgroups without intergroup differences ($p>0.05$). Perinatal outcomes in high-risk pregnant women were comparable in terms of early neonatal adaptation. Median Apgar scores at 1 minute were 8 (7-8) and 8 (8-9) points ($p>0.05$), and at 5 minutes 9 (8-9) points in both subgroups ($p>0.05$). At the same time, birth weight parameters were higher under combined prophylaxis: median birth weight was 3330 g (3100-3700) vs 3000 g (2700-3350) ($p<0.05$). The proportion of newborns with birth weight ≤ 10 th percentile remained high in both subgroups (40.6% and 43.8%) without statistically significant differences ($p>0.05$).

Based on the analysis of biochemical and psychoemotional parameters, an individualized predictive model for high-risk pregnant women was developed. The highest prognostic value was demonstrated by aldehyde phenylhydrazones in spontaneous reactions ≥ 2.2 U/g protein , aldehyde phenylhydrazones after in vitro stimulation ≥ 5.0 U/g protein , superoxide dismutase activity ≤ 12.0 U/mg protein/min , Perceived Stress Scale (14-item) score ≥ 20 points, trait anxiety ≥ 40 points, and elevated state anxiety. A sum of diagnostic coefficients of -13 predicts a high risk of hypertensive disorders of pregnancy with 95% accuracy ($p<0.05$), whereas a sum of -20 or lower predicts risk with 99% probability ($p<0.01$). The proposed algorithm enables

individualized risk assessment and optimization of preventive strategies in pregnant women at high risk.

Scientific Novelty of the Obtained Results

For the first time in Ukraine, a comprehensive clinical, psychoemotional, and biochemical study of hypertensive disorders of pregnancy was conducted with integrated assessment of obstetric and gynecological history, psychoemotional status, and markers of endothelial dysfunction and oxidative stress, enabling optimization of predictive and preventive approaches.

The data on the structure and frequency of obstetric and perinatal complications in women with hypertensive disorders of pregnancy were expanded, demonstrating their association with a high prevalence of uteroplacental-fetoplacental hemodynamic abnormalities, fetal growth restriction, fetal distress, preterm delivery, and an increased rate of cesarean delivery depending on disease severity.

The role of psychoemotional disturbances in the development of hypertensive disorders of pregnancy was further elucidated. New evidence was obtained indicating that elevated levels of state and trait anxiety, as well as perceived stress, are closely interrelated and associated with disease severity.

New insights were obtained into the biochemical mechanisms underlying hypertensive disorders of pregnancy, including reduced endothelial nitric oxide synthase activity, nitric oxide deficiency, suppression of antioxidant defense enzymes, and accumulation of oxidative protein modification products, thereby expanding current understanding of the pathogenesis of this condition.

Based on a comprehensive analysis of clinical-anamnestic, psychoemotional, and biochemical indicators, an algorithm for individualized prediction of hypertensive disorders of pregnancy in high-risk women was developed. The identification of the most informative diagnostic markers and threshold values ensures high predictive accuracy and enables optimization of preventive strategies.

Practical Significance of the Obtained Results

The obtained results have substantial practical value for obstetric and gynecological practice and may be used to optimize pregnancy management in women at high risk of hypertensive disorders.

The findings support inclusion of psychoemotional status assessment (evaluation of state and trait anxiety and perceived stress) in the standard examination of high-risk pregnant women, allowing timely identification of psychoemotional disturbances and justification of psychological counseling and support.

The application of a combined prophylactic approach in pregnant women at high risk of hypertensive disorders is substantiated. In addition to standard prophylaxis, this approach includes L-arginine aspartate and a micronutrient complex and is associated with a reduced incidence of hypertensive disorders, improved psychoemotional status, normalization of nitric oxide system parameters and antioxidant homeostasis, and a decrease in obstetric and perinatal complications.

Based on a comprehensive assessment of clinical-anamnestic, psychoemotional, and biochemical indicators, an algorithm for individualized prediction of hypertensive disorders of pregnancy in high-risk women was developed. The proposed algorithm allows quantitative risk assessment with a defined level of accuracy and may be used in routine clinical practice by obstetricians and gynecologists for risk stratification, individualization of preventive strategies, and improvement of follow-up effectiveness.

The study results have been implemented in the practical activities of healthcare institutions, as well as in the educational and teaching process of clinical departments of medical higher education institutions in Ukraine. The implementation of the research results is confirmed by the relevant implementation acts.

Publications: On the topic of the dissertation, 24 scientific works have been published, including 6 articles in journals included in the list of Ukrainian professional scientific publications, of which 3 are indexed in the international scientometric database Scopus, and 18 conference abstracts published in the proceedings of scientific conferences.



0704679298005208

Keywords: *pregnancy; hypertensive disorders of pregnancy; endothelial dysfunction; oxidative stress; gestational hypertension; preeclampsia; obstetric complications; perinatal outcomes; gestational complications; fetal growth restriction; prediction; prevention; psychoemotional stress; anxiety; biochemical markers*



0704679298005208

ПЕРЕЛІК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Кириченко М. М., Сюсюка В. Г. Акушерські та перинатальні наслідки розродження жінок з гіпертензивними розладами. *Україна. Здоров'я нації*. 2023. № 4. С. 58-62. <https://doi.org/10.32782/2077-6594/2023.4/09>. (Кириченко М. М. – збір даних, статистична обробка, узагальнення результатів, написання та підготовка статті до друку; Сюсюка В. Г. – остаточне затвердження статті)
2. Siusiuka V., Belenichev I., Kyrychenko M. Evaluation of nitric oxide synthase levels in women with hypertensive disorders during pregnancy. *Фітотерапія. Часопис*. 2024. № 1. С. 62-69. <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-1-62>. (Кириченко М. М. – збір даних, статистична обробка, узагальнення результатів, написання та підготовка статті до друку; Сюсюка В. Г. – остаточне затвердження статті; Бєленічев І. Ф. – дизайн дослідження)
3. Siusiuka V., Kyrychenko M. Assessment of the psycho-emotional state in pregnant women with hypertensive disorders using the STAI and PSS-10 psychometric instruments. *Перспективи та інновації науки. Педагогіка. Психологія. Медицина*. 2025. № 6. С. 1706-1718. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-6\(52\)-1706-1718](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-6(52)-1706-1718). (Кириченко М. М. – збір даних, статистична обробка, узагальнення результатів, написання та підготовка статті до друку; Сюсюка В. Г. – остаточне затвердження статті)
4. Siusiuka V. H., Kyrychenko M. M. Assessment of biochemical markers of oxidative stress in women with hypertensive disorders of pregnancy. *Вісник проблем біології і медицини*. 2025. Вип. 3. С. 237-249. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2025-3-178-237-249>. (Кириченко М. М. – збір даних, статистична обробка, узагальнення результатів, написання та підготовка статті до друку; Сюсюка В. Г. – остаточне затвердження статті)
5. Hypertensive disorders during pregnancy: current aspects of pathogenesis, screening and prevention / V. Siusiuka, I. Belenichev, M. Kyrychenko et al. *Reproductive Health Woman*. 2025. Т. 83, № 6. С. 106-113. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.6.2025.341011>. (Кириченко М. М. – збір даних, статистична обробка,

узагальнення результатів, написання та підготовка статті до друку; Сюсюка В. Г. – остаточне затвердження статті; Бєленічев І. Ф., Дейніченко О. В., Сергієнко М. Ю., Кирилюк О. Д. – дизайн дослідження)

6. Siusiuka V., Kyrychenko M. Assessment of endothelial nitric oxide synthase activity and stable nitric oxide metabolite levels in pregnant women with hypertensive disorders. *ScienceRise: Medical Science*. 2025. № 2(63). С. 4-9. <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2025.340456>. (Кириченко М. М. – збір даних, статистична обробка, узагальнення результатів, написання та підготовка статті до друку; Сюсюка В. Г. – остаточне затвердження статті)

7. Кириченко М. М., Круть Ю. Я. Прогнозування розвитку прееклампсії у вагітних. *Сучасні аспекти медицини та фармації – 2021* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. молодих учених та студентів з міжнар. участю, присвяченої Дню науки (15-16 квіт. 2021 р., Запоріжжя). Запоріжжя, 2021. С. 79. (Кириченко М. М. – збір даних, статистична обробка, узагальнення результатів, написання та підготовка тез до друку; Круть Ю. Я. – остаточне затвердження тез)

8. Кириченко М. М., Круть Ю. Я. Аналіз результатів вагітностей, що протікали на тлі прееклампсії. *Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2022* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. молодих учених та студентів з міжнар. участю (4 лют. 2022 р., Запоріжжя). Запоріжжя, 2022. С. 35. (Кириченко М. М. – збір даних, статистична обробка, узагальнення результатів, написання та підготовка тез до друку; Круть Ю. Я. – остаточне затвердження тез)

9. Кириченко М. М., Круть Ю. Я. Порівняльний аналіз частоти та структури гемодинамічних порушень плода у вагітних на тлі прееклампсії. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2023* : зб. тез доп. 83-ї Всеукр. наук.-практ. конф. молодих учених та студентів з міжнар. участю (25-26 трав. 2023 р., Запоріжжя). Запоріжжя : ЗДМФУ, 2023. С. 174. (Кириченко М. М. – збір даних, статистична обробка, узагальнення результатів, написання та підготовка тез до друку; Круть Ю. Я. – остаточне затвердження тез)

10. Kyrychenko M., Krut Y. Frequency and structure of extragenital pathology in women with hypertensive disorders during pregnancy. *Modern tools and methods of*

scientific investigations : collection of scientific papers «SCIENTIA» with Proceedings of the 1st International Scientific and Theoretical Conference (May 26, 2023). Antwerp : European Scientific Platform, 2023. P. 129. <https://doi.org/10.36074/scientia-26.05.2023>. (Кириченко М. М. – збір даних, статистична обробка, узагальнення результатів, написання та підготовка тез до друку; Круть Ю. Я. – остаточне затвердження тез)

11. Kyrychenko M., Krut Y. Analysis of the impact of hypertensive disorders that occurred during pregnancy on obstetric and perinatal outcomes in newborns. *Технології, інструменти та стратегії реалізації наукових досліджень* : матеріали 6-ої Міжнар. наук. конф. (4 серп. 2023 р., Дніпро). Вінниця : Європейська наукова платформа, 2023. С. 151-156. <https://doi.org/10.36074/mcnd-04.08.2023>. (Кириченко М. М. – збір даних, статистична обробка, узагальнення результатів, написання та підготовка тез до друку; Круть Ю. Я. – остаточне затвердження тез)

12. Круть Ю. Я., Кириченко М. М. Затримка росту плода у жінок з гіпертензивними розладами під час вагітності. *Мультидисциплінарний підхід в дерматовенерології, гінекології, косметології та естетичній медицині* : матеріали 2-ої Всеукр. наук.-практ. конф. (20-21 жовт. 2023 р., Запоріжжя). Запоріжжя : ЗДМФУ, 2023. С. 28-30. (Кириченко М. М. – збір даних, статистична обробка, узагальнення результатів, написання та підготовка тез до друку; Круть Ю. Я. – остаточне затвердження тез)

13. Kyrychenko M., Siusiuka V. The retrospective analysis of obstetric and perinatal outcomes of pregnancies in women with hypertensive disorders. *Modern Technologies and Processes of Implementation of New Methods* : proceedings of the 5th International Scientific and Practical Conference (February 6-9, 2024). Madrid : International Science Group, 2024. P. 189. <https://doi.org/10.46299/ISG.2024.1.5>. (Кириченко М. М. – збір даних, статистична обробка, узагальнення результатів, написання та підготовка тез до друку; Сюсюка В. Г. – остаточне затвердження тез)

14. Kyrychenko M., Siusiuka V., Deinichenko O. Understanding preeclampsia: angiogenesis biomarkers in focus. *Sectoral research XXI: characteristics and features* :

collection of scientific papers «SCIENTIA» with Proceedings of the 7th International Scientific and Theoretical Conference (March 15, 2024, Chicago, USA). Chicago : International Center of Scientific Research, 2024. С. 81. <https://doi.org/10.36074/scientia-15.03.2024>. (*Кириченко М. М. – збір даних, статистична обробка, узагальнення результатів, написання та підготовка тез до друку; Сюсюка В. Г. – остаточне затвердження тез; Дейніченко О. В. – дизайн дослідження*)

15. Сюсюка В. Г., Кириченко М. М. Оцінка взаємозв'язку важкості гіпертензивних розладів під час вагітності з терміном розродження. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2024* : зб. тез доп. 84-ї Всеукр. наук.-практ. конф. молодих учених та студентів з міжнар. участю (23-24 трав. 2024 р., Запоріжжя). Запоріжжя : ЗДМФУ, 2024. С. 69. (*Кириченко М. М. – збір даних, статистична обробка, узагальнення результатів, написання та підготовка тез до друку; Сюсюка В. Г. – остаточне затвердження тез*)

16. Сюсюка В. Г., Беленічев І. Ф., Кириченко М. М. Концентрація ендотеліальної NO-синтази у периферичній крові вагітних з гіпертензивними розладами. *Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодення та перспективи* : матеріали пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України та наук.-практ. конф. з міжнар. участю (3-4 жовт. 2024 р., Ужгород). Ужгород, 2024. С. 18-20. (*Кириченко М. М. – збір даних, статистична обробка, узагальнення результатів, написання та підготовка тез до друку; Сюсюка В. Г. – остаточне затвердження тез; Беленічев І. Ф. – дизайн дослідження*)

17. Беленічев І. Ф., Кириченко М. М. Стан гемодинаміки системи мати-плацента-плід у вагітних з гіпертензивними розладами. *Мультидисциплінарний підхід в дерматовенерології, гінекології, косметології та естетичній медицині* : матеріали 3-ої Всеукр. наук.-практ. конф. (25-26 жовт. 2024 р., Запоріжжя). Запоріжжя, 2024. С. 26-28. (*Кириченко М. М. – збір даних, статистична обробка, узагальнення результатів, написання та підготовка тез до друку; Беленічев І. Ф. – дизайн дослідження*)



18. Kyrychenko M. M., Siusiuka V. H. Assessment of perceived stress in pregnant women with hypertensive disorders. *Репродуктивне здоров'я подружніх пар в умовах війни. Новітні технології в лікуванні ендокринної патології жінок та чоловіків. Відновлення репродуктивного потенціалу нації. Використання клітинної терапії при лікуванні порушень репродуктивної системи* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. (28-29 берез. 2025 р., Запоріжжя – Київ – Харків). Запоріжжя : Вид-во ЗДМФУ, 2025. С. 36-37. (Кириченко М. М. – збір даних, статистична обробка, узагальнення результатів, написання та підготовка тез до друку; Сюсюка В. Г. – остаточне затвердження тез)

19. Kyrychenko M. M., Siusiuka V. H. Psychological state of women with hypertensive disorders during pregnancy. *Сучасні питання акушерства та гінекології* : матеріали наук.-практ. конф., присвяченої 220-річчю кафедри акушерства та гінекології № 2 Харківського національного медичного університету (4 квіт. 2025 р.). Харків, 2025. С. 27-29. (Кириченко М. М. – збір даних, статистична обробка, узагальнення результатів, написання та підготовка тез до друку; Сюсюка В. Г. – остаточне затвердження тез)

20. Siusiuka V. G., Kyrychenko M. M. Assessment of protein oxidative modification markers in pregnant women with hypertensive disorders in the third trimester. *Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодення та перспективи* : матеріали пленуму ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України» та наук.-практ. конф. з міжнар. участю (2-3 жовт. 2025 р., Ужгород). Ужгород, 2025. С. 39-41. (Кириченко М. М. – збір даних, статистична обробка, узагальнення результатів, написання та підготовка тез до друку; Сюсюка В. Г. – остаточне затвердження тез)

21. Kyrychenko M. Stress and anxiety in women with hypertensive disorders during pregnancy in the current scientific context. *Медицина та естетика: точки дотику* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. (5-6 черв. 2025 р., Запоріжжя). Запоріжжя : ЗДМФУ, 2025. С. 43-45. (Кириченко М. М. – збір даних, статистична обробка, узагальнення результатів, написання та підготовка тез до друку)

22. Siusiuka V., Kyrychenko M., Belenichev I. Assessment of endothelial nitric oxide synthase activity and oxidative stress markers in pregnant women at high risk for hypertensive disorders. *The driving force of science and trends in its development* : collection of scientific papers «SCIENTIA» with Proceedings of the IX International Scientific and Theoretical Conference (Nov. 7, 2025). Strasbourg : International Center of Scientific Research, 2025. P. 238-244. <https://doi.org/10.36074/scientia-07.11.2025>. (Кириченко М. М. – збір даних, статистична обробка, узагальнення результатів, написання та підготовка тез до друку; Сюсюка В. Г. – остаточне затвердження тез; Беленічев І. Ф. – дизайн дослідження)
23. Siusiuka V., Kyrychenko M. Assessment of the effectiveness of prophylactic approaches for preventing hypertensive disorders of pregnancy in high-risk groups. *Science, technology and global challenges* : proceedings of the 4th International scientific and practical conference (4-6 Dec. 2025, Tokyo, Japan). Tokyo : CPN Publishing Group, 2025. P. 61-69. (Кириченко М. М. – збір даних, статистична обробка, узагальнення результатів, написання та підготовка тез до друку; Сюсюка В. Г. – остаточне затвердження тез)
24. Siusiuka V., Kyrychenko M. Prediction of hypertensive disorders in pregnant women at high risk. *Мультидисциплінарний підхід в дерматовенерології, гінекології, косметології та естетичній медицині* : матеріали 4-ої Всеукр. наук.-практ. конф. (27 листоп. 2025 р., Запоріжжя). Запоріжжя, 2025. С. 79-82. (Кириченко М. М. – збір даних, статистична обробка, узагальнення результатів, написання та підготовка тез до друку; Сюсюка В. Г. – остаточне затвердження тез)



0704679298005288

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ	24
ВСТУП.....	26
РОЗДІЛ 1	
СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ГІПЕРТЕНЗИВНИХ РОЗЛАДІВ ВАГІТНИХ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	34
1.1 Актуальність проблеми гіпертензивних розладів під час вагітності в Україні та світі	34
1.2 Гетерогенність прееклампсії та довгострокові наслідки	40
1.3 Скринінг, біомаркери та стратифікація ризику прееклампсії.....	41
1.4 Фармакологічна профілактика гіпертензивних розладів: аспірин, кальцій, мікронутрієнти	42
1.5 Немедикаментозні втручання, модифікація способу життя та організаційні аспекти скринінгу	44
РОЗДІЛ 2	
МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ВАГІТНИХ.....	46
2.1 Загальна характеристика обстежених вагітних	53
2.2 Методи дослідження.....	67
РОЗДІЛ 3	
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ, ПОЛОГІВ ТА ПЕРИНАТАЛЬНІ НАСЛІДКИ РОЗРОДЖЕННЯ У ЖІНОК З ГІПЕРТЕНЗИВНИМИ РОЗЛАДАМИ ВАГІТНИХ (РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ЗА ПЕРІОД 2017-2018 РОКИ)	73
3.1 Загальна характеристика жінок, включених у ретроспективне дослідження	73
3.2 Особливості перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду	84
3.3 Перинатальні наслідки розродження жінок з гіпертензивними розладами вагітних	94
РОЗДІЛ 4	
ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ, ПОЛОГІВ, БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ ТА ПСИХОЕМОЦІЙНА ОЦІНКА У ЖІНОК ІЗ ГІПЕРТЕНЗИВНИМИ РОЗЛАДАМИ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ (ПРОСПЕКТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ).....	103
4.1 Особливості перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду у жінок з гіпертензивними розладами вагітних.....	103



4.2 Біохімічна та імуноферментна оцінка маркерів оксидативного стресу та ендотеліальної дисфункції у жінок з гіпертензивними розладами вагітних	115
4.3 Оцінка психоемоційного стану жінок з гіпертензивними розладами вагітних	126
4.4 Перинатальні наслідки розродження жінок з гіпертензивними розладами вагітних.	131

РОЗДІЛ 5

ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ ПОЛОГІВ, БІОХІМІЧНІ ТА ПСИХОЕМОЦІЙНІ ПОКАЗНИКИ, ПРОФІЛАКТИКА І ПРОГНОЗУВАННЯ ГІПЕРТЕНЗИВНИХ РОЗЛАДІВ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК ГРУПИ РИЗИКУ (ПРОСПЕКТИВНЕ РАНДОМІЗОВАНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)	139
5.1 Особливості перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду у жінок групи ризику розвитку гіпертензивних розладів вагітних	139
5.2 Біохімічна оцінка динаміки маркерів оксидативного стресу та ендотеліальної функції у вагітних групи ризику розвитку гіпертензивних розладів залежно від профілактичних схем	154
5.3 Оцінка психоемоційного стану жінок з ризиком розвитку гіпертензивних розладів вагітних	167
5.4 Перинатальні наслідки розродження жінок з групи ризику розвитку гіпертензивних розладів вагітних	172
5.5 Прогнозування розвитку гіпертензивних розладів у вагітних групи ризику	179

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	184
ВИСНОВКИ	214
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	216
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	217
ДОДАТОК А	234
ДОДАТОК Б	244
ДОДАТОК В	250

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ

- АСК – ацетилсаліцилова кислота
- АФГ – аліфатичні альдегід-білкові гідразони
- ГГ – гестаційна гіпертензія
- ГР – глутатіонредуктаза
- ГРВ – гіпертензивні розлади вагітних
- ДК – діагностичні коефіцієнти
- ЕД – ендотеліальна дисфункція
- ЕГП – екстрагенітальна патологія
- ЗРП – затримка росту плода
- ІМТ – індекс маси тіла
- ІФА – імуноферментний аналіз
- ІЦН – істміко-цервікальна недостатність
- КФГ – карбонільні альдегід-білкові гідразони
- МІ – міра інформативності
- НМГ – низькомолекулярні гепарини
- НС – нітрозативний стрес
- ОС – оксидативний стрес
- ОМБ – окиснені модифіковані білки
- ПВНРП – передчасне відшарування нормально розташованої плаценти
- ПЕ – прееклампсія
- ПРПО – передчасний розрив плодових оболонок
- СОД – супероксиддисмутаза
- ACOG – Американський коледж акушерів і гінекологів
- FIGO – Міжнародна федерація акушерів і гінекологів
- FMF – Фонд медицини плода
- iNOS – індукована NO-синтаза
- ISSHP – Міжнародне товариство з вивчення гіпертензії під час вагітності
- NADPH – нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат



0704679298005288

NICE – Національний інститут здоров'я і клінічної досконалості Великої Британії

nNOS – нейрональна NO-синтаза

NO – оксид азоту

NOS – NO-синтази

NO_x – стабільні метаболіти оксиду азоту

PEDF – пігментний епітеліальний деривативний фактор

PIBF – прогестерон-індукований блокуючий фактор

PlGF – плацентарний фактор росту

PSS-14 – шкала переживання стресу, 14 пунктів

RNS – реактивні форми азоту

ROS – реактивні форми кисню

sFlt-1 – розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1

SH-групи – сульфгідрильні (тіолові) групи

STAI-S – шкала ситуативної тривожності

STAI-T – шкала особистісної тривожності

VEGF – судинний ендотеліальний фактор росту

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Гіпертензивні розлади вагітних (ГРВ), насамперед преєклампсія (ПЕ), являються однією з провідних причин материнської та перинатальної захворюваності й смертності у світі [1-4]. За сучасними даними ВООЗ, тяжкі форми ПЕ та еклампсія ускладнюють 2-8% вагітностей і зумовлюють до 14% випадків материнської смертності [5-10]. Незважаючи на прогрес у діагностиці та профілактиці, ГРВ продовжують становити значну медико-соціальну проблему, що зумовлено їх непередбачуваним перебігом, багатофакторним патогенезом і відсутністю єдиних ефективних методів раннього прогнозування.

Сучасні дослідження підтверджують, що ключовою ланкою патогенезу ПЕ є порушення плацентації, зумовлене неповним ремоделюванням спіральних артерій і розвитком хронічної гіпоксії плаценти [2, 11-13]. Це супроводжується вивільненням антиангіогенних факторів, цитокінів і реактивних форм кисню (ROS), що призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції (ЕД) [14-16]. Баланс між ангіогенними та антиангіогенними факторами, зокрема співвідношення розчинної fms-подібної тирозинкінази-1 (sFlt-1) та плацентарного фактору росту (PlGF), сьогодні вважається одним з найбільш інформативних біомаркерів для прогнозування розвитку ПЕ [17-21]. Однак навіть при використанні комбінованих моделей скринінгу точність прогнозу залишається недостатньою, особливо на ранніх термінах гестації [22-26].

У численних роботах продемонстровано тісний зв'язок між розвитком ПЕ, оксидативним стресом (ОС) і ЕД. Надмірна генерація ROS у плаценті знижує біодоступність оксиду азоту (NO) та пригнічує активність ендотеліальної NO-синтази (eNOS) – основного вазодилатора, що підтримує нормальний тонус судинної стінки і плацентарну перфузію [27, 28]. У результаті формується патологічний каскад порушень, а саме ОС і нітрозативний стрес (НС), зменшення синтезу NO, утворення пероксинітриту та ушкодження ендотелію [28-30]. Порушення NO-залежної регуляції судинного тону є одним з провідних

механізмів гіпертензії та мікроциркуляторних розладів, що супроводжують розвиток ПЕ [31-33].

Попри значну кількість робіт, присвячених дослідженню системи регуляції синтезу NO, залишається остаточно невизначеним клінічне значення стабільних метаболітів NO як потенційних біомаркерів судинної дисфункції при ГРВ. Існуючі дослідження зосереджувалися переважно на вимірюванні активності eNOS або рівня нітритів у плаценті, тоді як комплексне визначення концентрацій стабільних метаболітів (NOx) у динаміці вагітності майже не вивчалось. Також недостатньо даних щодо взаємозв'язку між змінами показників NO-системи, ангіогенними факторами та клінічним перебігом ГРВ.

Крім біохімічних механізмів, значну роль у патогенезі ГРВ відіграють психоемоційні чинники, що впливають на адаптаційні можливості організму вагітної. За визначенням ВООЗ, стрес є універсальною реакцією на несприятливі події, однак його індивідуальні прояви під час вагітності можуть сприяти підвищенню судинного тону, порушенню нейроендокринної регуляції та збільшенню ризику розвитку ПЕ [34-38]. Взаємодія психоемоційного стресу, оксидативного навантаження та ангіогенного дисбалансу формує складний патофізіологічний комплекс, який залишається на сьогодні ще недостатньо вивченим.

Таким чином, актуальність дослідження зумовлена необхідністю поглибленого вивчення ролі NO-системи та стабільних метаболітів NO у розвитку ГРВ, а також їх взаємозв'язку з маркерами ОС та психоемоційного стану.

Запропонований у дисертаційній роботі підхід, що поєднує біохімічну оцінку активності eNOS, рівнів стабільних метаболітів NO та аналітичний аналіз показників ОС й психологічних параметрів, є перспективним і спрямований на удосконалення системи прогнозування та профілактики ПЕ.

Зв'язок роботи з науковими програмами. Дисертаційна робота виконана на кафедрі акушерства і гінекології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету в рамках кафедральної теми: «Акушерські та перинатальні аспекти перебігу вагітності і пологів у жінок з супутньою патологією:

прогнозування, лікування та профілактика» (№ державної реєстрації 0116U005347); «Прогнозування та профілактика ускладнень гестації у жінок з коморбідними станами» (№ державної реєстрації 0121U112325). Автор є співвиконавцем роботи.

Мета дослідження: Удосконалити діагностику та профілактику, розробити алгоритм прогнозування гіпертензивних розладів у вагітних групи ризику шляхом оцінки акушерсько-гінекологічного анамнезу, психоемоційного стану та біохімічного профілю.

Задачі дослідження:

1. Провести аналіз особливостей акушерсько-гінекологічного, соматичного анамнезу та перебігу гестації у жінок з гіпертензивними розладами під час вагітності на підставі ретроспективного аналізу.

2. Оцінити особливості психоемоційного стану, біохімічного гомеостазу та їх взаємозв'язок у вагітних з гіпертензивними розладами.

3. Проаналізувати особливості акушерських та перинатальних наслідків розродження у жінок з гіпертензивними розладами під час вагітності.

4. Провести оцінку клініко-анамнестичних особливостей гестації, психоемоційного стану та біохімічного гомеостазу у вагітних групи ризику розвитку гіпертензивних розладів.

5. Оптимізувати профілактику та розробити алгоритм індивідуального прогнозування у вагітних групи ризику розвитку гіпертензивних розладів на підставі оцінки діагностичних маркерів.

Об'єкт дослідження: Вагітність та пологи у жінок з гіпертензивними розладами, зокрема гестаційною гіпертензією та преєклампсією.

Предмет дослідження: Комплекс клінічних, психоемоційних та біохімічних показників, що характеризують рівень психоемоційного стресу й тривожності, стан ендотеліальної дисфункції та оксидативного стресу, особливості перебігу вагітності й пологів, акушерські ускладнення та перинатальні наслідки, зокрема затримку росту плода, у вагітних з гіпертензивними розладами як основа для

прогнозування розвитку гіпертензивних розладів та пов'язаних з ними ускладнень гестації та профілактики.

Методи дослідження: загально-клінічне обстеження, клініко-анамнестичні, біохімічні, імуноферментні, психологічні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше в Україні проведено комплексне клініко-психологічне та біохімічне дослідження у жінок з групи ризику розвитку гіпертензивних розладів під час вагітності з інтегрованою оцінкою акушерсько-гінекологічного анамнезу, психоемоційного стану, маркерів ендотеліальної дисфункції і оксидативного стресу, що дозволило оптимізувати підходи до профілактики та індивідуального прогнозування гіпертензивних розладів у вагітних групи ризику.

Доповнено дані щодо структури та частоти акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з гіпертензивними розладами, зокрема встановлено їх асоціацію з високою поширеністю порушень матково-плацентарно-плодового кровообігу, затримки росту плода, дистресу плода, дострокового розродження та зростанням частоти операції кесарів розтин залежно від тяжкості патології.

Поглиблено уявлення щодо ролі психоемоційних порушень при гіпертензивних розладах під час вагітності. Одержано нові дані, що підвищені рівні ситуативної та особистісної тривожності, а також переживання стресу взаємопов'язані між собою та асоціюються з тяжкістю перебігу гіпертензивних розладів під час вагітності.

Доведено роль біохімічних порушень при гіпертензивних розладах у вагітних, які полягають у зниженні активності ендотеліальної синтази оксиду азоту, дефіциті оксиду азоту, пригніченні ферментів антиоксидантного захисту та накопиченні продуктів окиснювальної модифікації білків, що розширює уявлення про патогенез даної патології.

На підставі комплексного аналізу клініко-анамнестичних, психоемоційних та біохімічних показників розроблено алгоритм індивідуального прогнозування розвитку гіпертензивних розладів у вагітних групи ризику з визначенням найбільш

інформативних діагностичних маркерів, що забезпечує високу прогностичну достовірність.

Практичне значення одержаних результатів. Одержані результати мають практичне значення для акушерсько-гінекологічної практики та можуть бути використані з метою оптимізації ведення вагітності у жінок групи ризику розвитку гіпертензивних розладів.

Запропоновано доцільність включення оцінки психоемоційного стану вагітних (визначення рівнів ситуативної та особистісної тривожності, а також рівня переживання стресу) до стандартного комплексу обстеження жінок групи ризику розвитку гіпертензивних розладів, що дозволяє своєчасно виявляти психоемоційні порушення та провести необхідне психологічне консультування.

Обґрунтовано застосування комбінованого профілактичного підходу у вагітних групи ризику розвитку гіпертензивних розладів, який поряд зі стандартною схемою профілактики передбачає використання L-аргініну аспартату та мікронутрієнтного комплексу. Застосування даної схеми асоціюється зі зниженням частоти розвитку гіпертензивних розладів і має позитивний вплив на психоемоційний стан та показники біохімічного гомеостазу.

На підставі комплексної оцінки клініко-анамнестичних, психоемоційних і біохімічних показників розроблено алгоритм індивідуального прогнозування розвитку гіпертензивних розладів у вагітних групи ризику. Запропонований алгоритм дозволяє оцінювати ризик розвитку патології з визначеним рівнем достовірності та може бути використаний у практичній діяльності лікаря-акушера-гінеколога для стратифікації ризику, індивідуалізації профілактичної тактики, що підвищить ефективність диспансерного спостереження.

Результати наукових досліджень, викладених у дисертації, впроваджено в медичну практику КНП «Міська багатoproфільна лікарня матері та дитини ім. проф. М. Ф. Руднева» ДМР (м. Дніпро), КНП «Міська лікарня №9» ЗМР (м. Запоріжжя), КП «Томаківська центральна районна лікарня» ТСР, (с. Томаківка, Дніпропетровської обл.), КНП «Звягельська багатoproфільна лікарня» ЗМР (м. Звягель), КНП «Міський перинатальний центр» ХМР (м. Харків), КНП «Запорізька

обласна клінічна дитяча лікарня» ЗОР (м. Запоріжжя), що підтверджено відповідними актами впровадження.

Результати дисертаційної роботи впроваджено у навчальний процес та наукову роботу кафедри акушерства і гінекології Дніпровського державного медичного університету, кафедри акушерства і гінекології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, кафедри акушерства та гінекології №3 Харківського національного медичного університету, кафедри психології Запорізького національного університету.

Особистий внесок здобувача. Автором роботи сумісно з науковим керівником обрано тему, визначено мету та напрямки проведення дослідження. Дисертантом здійснено аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури за останні десять років з висвітленням даної проблеми, проведено інформаційно-патентний пошук, який дозволив визначити та обґрунтувати актуальність теми і створити дизайн дослідження. Самостійно організовано та проведено комплекс клініко-лабораторних досліджень, починаючи з етапу первинного обстеження жінок. Лабораторні дослідження проводилися за безпосередньою участю здобувача. Здобувачем самостійно проведена статистична обробка результатів дослідження, науковий аналіз отриманих даних, сформульовані висновки, практичні рекомендації, відібрані і підготовлені дані для наукових публікацій. Дисертант є співавтором щодо впровадження.

Автором особисто написані і літературно оформлені усі розділи дисертаційної роботи. Здобувачем не були використані результати та ідеї співавторів публікацій, конфлікту інтересів немає.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи були представлені та обговорені на всеукраїнських і міжнародних науково-практичних конференціях, зокрема: Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених та студентів з міжнародною участю, присвяченій Дню науки «Сучасні аспекти медицини та фармації – 2021» (15-16 квітня 2021 року, м. Запоріжжя); Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених та студентів з міжнародною участю «Досягнення сучасної медичної та



0704679298005288

фармацевтичної науки – 2022» (4 лютого 2022 року, м. Запоріжжя); 83-й Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2023» (25-26 травня 2023 року, м. Запоріжжя); I Міжнародній науково-теоретичній конференції Modern tools and methods of scientific investigations (26 травня 2023 року, м. Антверпен, Королівство Бельгія); II Всеукраїнській науково-практичній конференції «Мультидисциплінарний підхід в дерматовенерології, гінекології, косметології та естетичній медицині» (20-21 жовтня 2023 року, м. Запоріжжя); 84-й Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2024» (23-24 травня 2024 року, м. Запоріжжя); Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодення та перспективи» (3-4 жовтня 2024 року, м. Ужгород); III Всеукраїнській науково-практичній конференції «Мультидисциплінарний підхід в дерматовенерології, гінекології, косметології та естетичній медицині» (25-26 жовтня 2024 року, м. Запоріжжя); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Репродуктивне здоров'я подружніх пар в умовах війни. Новітні технології в лікуванні ендокринної патології жінок та чоловіків. Відновлення репродуктивного потенціалу нації. Використання клітинної терапії при лікуванні порушень репродуктивної системи» (28-29 березня 2025 року, м. Запоріжжя – Київ – Харків); науково-практичній конференції «Сучасні питання акушерства та гінекології», присвяченій 220-річчю кафедри акушерства та гінекології № 2 Харківського національного медичного університету (4 квітня 2025 року, м. Харків); Пленумі ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України» та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодення та перспективи» (2-3 жовтня 2025 року, м. Ужгород); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Медицина та естетика: точки дотику» (5-6 червня 2025 року, м. Запоріжжя); IV Всеукраїнській науково-практичній конференції «Мультидисциплінарний підхід в дерматовенерології,



гінекології, косметології та естетичній медицині» (27 листопада 2025 року, м. Запоріжжя).

Публікації: За темою дисертаційної роботи опубліковано 24 наукові праці, з них 6 – статті в журналах, що включені до переліку наукових фахових видань України, з яких 3 включені до міжнародної наукометричної бази Scopus, 18 тез в матеріалах наукових конференцій.

Обсяг та структура дисертації: Дисертація викладена на 252 сторінках друкованого тексту, складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаної літератури, що містить 132 джерело (з них 16 кирилицею, 116 латиницею) та додатків. Робота ілюстрована 57 таблицями та 48 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ГІПЕРТЕНЗИВНИХ РОЗЛАДІВ ВАГІТНИХ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Актуальність проблеми гіпертензивних розладів під час вагітності в Україні та світі

ПЕ – це мультисистемний розлад та одна з найтяжчих форм ГРВ, що маніфестує після 20 тижнів вагітності й характеризується підвищенням артеріального тиску в поєднанні з ознаками ураження органів-мішеней, серед яких класичним критерієм є протеїнурія [1, 2]. ПЕ супроводжується значним підвищенням рівня ризику виникнення численних патологічних станів як для матері, так і для плода, в тому числі і передчасних пологів, затримки росту плода (ЗРП), еклампсії та навіть летальних наслідків [23, 27, 39]. ВООЗ повідомляє, що тяжкі форми ПЕ та еклампсія трапляються у 2-8 % вагітностей і спричиняють орієнтовно 14 % материнських летальних випадків [5-10]. Щорічно понад 50 000 жінок у світі помирають від ускладнень, пов'язаних з ГРВ. Міжнародна федерація акушерів і гінекологів (FIGO) підкреслює, що більшість таких випадків потенційно попереджувані за умови своєчасного виявлення ризику та адекватного втручання на етапі ведення вагітності [40-42].

Попри наявність численних міжнародних клінічних настанов, зокрема рекомендацій Національного інституту здоров'я і клінічної досконалості Великої Британії (NICE) та Американського коледжу акушерів і гінекологів (ACOG), скринінг ПЕ в більшості країн світу залишається переважно клініко-анамнестичною процедурою, що обмежує його точність і призводить до значної частки хибнопозитивних результатів [21-26]. В Україні відповідно до чинних клінічних протоколів МОЗ до груп ризику щодо розвитку ГРВ відносять вагітних на підставі аналізу клініко-анамнестичних даних [43, 44]. Проте відомо, що цей метод дозволяє забезпечити відносно невисокий прогностичний рівень та ідентифікує лише частину (до 37%) випадків майбутньої ПЕ, які згодом маніфестують клінічно [3, 25, 26]. Це зумовлює потребу у вдосконаленні алгоритмів

прогнозування шляхом інтеграції клінічних факторів з біомаркерами, що мають патогенетичну прогностичну значимість.

Сучасні уявлення про патогенез ПЕ базуються на концепції недостатньої інвазії трофобласту, неповного ремоделювання спіральних артерій, розвитку плацентарної ішемії та хронічної гіпоксії, що призводять до системної ЕД і мультиорганичних порушень [2, 11-13]. Центральне місце у цих процесах займає процес ангиогенезу, який забезпечується балансом між ангиогенними та антиангиогенними факторами. Підвищення рівня sFlt-1 і зниження рівня плацентарного PlGF у сироватці крові є типовими змінами на тлі розвитку ПЕ [14-16].

Клінічне використання співвідношення sFlt-1/PlGF стало важливим кроком у персоналізованому прогнозуванні ризику ПЕ. Згідно з даними проспективного багатоцентрового дослідження Prediction of Short-Term Outcome in Pregnant Women with Suspected Preeclampsia – PROGNOSIS, при значенні sFlt-1/PlGF ≤ 38 імовірність розвитку ПЕ протягом тижня не перевищує 1 %, тоді як при >38 зростає ризик розвитку ускладнень у найближчі 4 тижні [17, 18]. Підвищене співвідношення (≥ 85) асоціюється з високою ймовірністю мультиорганної дисфункції, ЗРП та необхідності дострокового розродження. Окрім цього, додаткове значення придається співвідношенню пігментного епітеліального деривативного фактору (PEDF) та судинного ендотеліального фактору росту (VEGF), що відображає баланс між ангиогенезом і антиоксидантним захистом і може бути корисним у ранньому прогнозуванні ПЕ [19, 20].

Одним з ключових механізмів, що поєднує порушення ангиогенезу та розвиток ЕД, є зниження біодоступності NO – головного вазодилатора, який забезпечує підтримання нормального тону судинної стінки та перфузії плаценти [28-31]. Протягом фізіологічної вагітності спостерігається системна вазодилатація, значною мірою зумовлена саме дією NO, який відіграє вирішальну роль у регуляції судинного опору й адаптації кровообігу до зростаючих метаболічних потреб плода [31, 33].

NO є сигнальною молекулою з широким спектром фізіологічних функцій – від регуляції судинного тонуусу й нейронної передачі до модуляції імунної відповіді [27]. Синтез NO здійснюється ферментами родини NO-синтаз (NOS), які представлені трьома основними ізоформами: нейрональною (nNOS), eNOS та індукованою (iNOS) [27, 28]. У нормі eNOS і nNOS продукують помірні кількості NO, що реалізують регуляторні ефекти, тоді як iNOS активується переважно в імунних клітинах і забезпечує масивне утворення NO у відповідь на запалення. Важливо, що за умов ОС ферменти NOS можуть переходити у так званий «роз'єднаний» стан, коли замість NO утворюється супероксид-аніон, що підсилює прояви ОС і зменшує біодоступність NO, хоча етіологічні механізми цього впливу потребують подальшого уточнення [28, 45, 46]. В ендотелії та плаценті основним джерелом NO є eNOS, активність якої визначає вазорелаксуючі, антиагрегантні й протизапальні властивості судинної стінки [31]. Крім того, eNOS бере участь у регуляції плацентації, стимулюючи синтез VEGF, необхідного для адекватної васкуляризації плаценти [32].

Достатня біодоступність NO є критичною умовою нормального перебігу вагітності, оскільки забезпечує адекватний кровоплин у фетоплацентарному комплексі [33]. На тлі розвитку ПЕ спостерігається виражене зниження рівня NO та порушення його регуляції, що сприяє розвитку судинної дисфункції й артеріальної гіпертензії [27, 31-33]. Відомо, що однією з головних причин цього є ОС, який пригнічує активність eNOS і сприяє утворенню пероксинітриду – сполуки, що ушкоджує ендотелій і посилює судинні порушення [28, 29]. Утворення пероксинітриду розглядається як один з ключових механізмів, який поєднує дефіцит NO, ОС і прогресування судинних ускладнень, що супроводжують ПЕ в єдиний комплекс ускладнень [29, 30]. Таким чином, зниження активності eNOS та біодоступності NO є однією з провідних ланок у розвитку ЕД при ГРВ, що визначає доцільність подальшого дослідження стабільних метаболітів NO як потенційних біомаркерів судинних порушень у цієї категорії пацієнток.

В свою чергу і власне явище ЕД також є однією з ключових ланок у розвитку клінічних проявів ПЕ. Вона характеризується зниженням здатності судин до

релаксації внаслідок порушення рівноваги між вазодилататорами та вазоконстрикторами, що продукуються ендотелієм [47, 48]. NO, синтезований за участю ферменту eNOS також відіграє важливу роль у цих процесах, як універсальний вазодилататор, антиоксидант і протизапальний медіатор [49-51]. Зниження активності eNOS і, відповідно, синтезу NO призводить до спазму судин, порушення мікроциркуляції та активації запальних механізмів [52, 53].

Під впливом ОС і НС активність eNOS знижується, що супроводжується ушкодженням ендотелію та зростанням рівня вазоконстрикторів [54, 55]. Установлено, що у вагітних з ПЕ спостерігається зменшення експресії eNOS у плаценті, підвищення рівня sFlt-1 та надмірне утворення ROS і реактивних форм азоту (RNS) [28, 56-58]. Ці явища сприяють розвитку ендотеліозу, структурного ураження судинної стінки, підвищенню її проникності та тромбоутворенню [59-61]. Рівень eNOS у периферичній крові вагітних з ПЕ часто знижується порівняно з фізіологічним перебігом вагітності [55-58, 61]. Хоча окремі дослідження демонструють суперечливі результати, що пояснюють активацію альтернативних шляхів синтезу NO при зниженні eNOS-опосередкованої активності [52, 53]. Ці спостереження підтверджують складність механізмів регуляції NO-системи при ГРВ та обґрунтовують доцільність подальшого дослідження її біохімічних компонентів.

В останні роки перспективним напрямом вважається використання методів машинного навчання для побудови багатфакторних моделей прогнозування розвитку ПЕ, які інтегрують клінічні дані, показники ангіогенних маркерів та показники функції ендотелію [62]. Такі підходи підвищують точність стратифікації ризику та відкривають шлях до персоналізованої профілактики у веденні вагітності.

ГРВ та зокрема ПЕ асоційовані не лише з підвищеним ризиком передчасних пологів і перинатальної смертності, але й з значною кількістю віддалених наслідків для матері й дитини. До них належать серцево-судинні, метаболічні та нейророзвиткові порушення, що підкреслює важливість своєчасного виявлення, прогнозування та менеджменту цих станів [63, 64]. Різні клінічні варіанти перебігу ПЕ (ранній і пізній початок) відображають відмінності провідних механізмів її



розвитку. Рання ПЕ частіше асоціюється з дефектною плацентацією та ЗРП, тоді як пізня – з домінуванням материнських конституційних та метаболічних факторів. Водночас обидва варіанти мають спільні патогенетичні ланки, серед яких – активація запальної відповіді, вивільнення прозапальних цитокінів, позаклітинних везикул, ROS, апоптотичних фрагментів і антиангіогенних факторів [65-68]. Комплекс цих змін призводить до системної ЕД, генералізованого запалення, порушення тканинної перфузії та формування мультиорганих проявів ПЕ [27, 68-70].

Фізіологічна вагітність супроводжується контрольованим підсиленням запальної відповіді і зростанням потреби організму в кисні (початок функціонування мітохондрій плаценти), що робить процес гестації вразливим до впливу ОС при дисбалансі між прооксидантами та антиоксидантними системами [71, 72]. ROS та RNS утворюються постійно, їх надлишок ушкоджує білки, ліпіди, ДНК і вуглеводи, що стримується ферментними й неферментними антиоксидантами, а біологічний ефект залежить від концентрації та тривалості експозиції [73, 74]. Перекисне окиснення ліпідів один з центральних процесів в патогенезі ОС. Альдегіди утворюють білково-ліпідні сполуки й запускають «карбонільний стрес», тоді як білкова оксидація дедалі частіше розглядається як первинна мішень вільних радикалів і фактор агрегації білків та розвитку органної дисфункції [75, 76]. Надлишок ROS порушує плацентацію (взаємодії трофобласта з фібробластами, імунними та ендотеліальними клітинами), що лежить в основі ПЕ, ЗРП і невиношування [71, 76]. Неповне ремоделювання спіральних артерій призводить до хронічної гіпоксії і формує «велику акушерську тріаду/синдром», де ранні оксидативні пошкодження плаценти підвищують ризики ускладнень у подальшій вагітності [76-78].

ПЕ характеризується порушенням ремоделюванням фето-плацентарного комплексу, що супроводжується нестабільним кровоплином у міжворсинчастому просторі та повторюваними циклами гіпоксії-реоксигенації [68, 75, 79, 80]. Відновлення кровотоку після періодів ішемії призводить до феномену реперфузійного ушкодження, коли надходження кисню, замість сприяти

відновленню тканин, посилює їх ураження. Цей процес, відомий як «оксигеновий парадокс», включає надмірну генерацію ROS, активацію й міграцію прозапальних клітин, розвиток ендоплазматичного стресу та появу феномену «no-reflow» [81, 82]. Основними джерелами ROS при реперфузійному ушкодженні є мітохондрії, ксантиноксидаза, нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат (NADPH) оксидази, а також «роз'єднана» форма NOS, яка за умов оксидативного дисбалансу переходить від синтезу NO до продукування супероксид-аніону [79-81]. Високий рівень ОС та інтенсивність ліпопероксидації багаторазово підтверджені дослідженнями у плацентарних тканинах жінок з ПЕ та іншими акушерськими ускладненнями, що підкреслює центральну патогенетичну роль цих процесів і свідчить про потенційну цінність біомаркерів ОС у прогнозуванні та скринінгу гестаційних порушень [46, 63, 66, 80].

Окрім біохімічних і судинних механізмів, важливу роль у розвитку ГРВ відіграють психоемоційні фактори, що визначають індивідуальні реакції організму на стресові ситуації. Відповідно до визначення ВООЗ, стрес – це психоемоційний стан напруження або тривоги, який виникає у відповідь на складні життєві обставини й активує адаптаційні механізми організму [34]. Попри універсальний характер, індивідуальні реакції на стрес значно варіюють і можуть суттєво впливати як на фізичне, так і на психічне здоров'я. Вагітність, хоча є природним фізіологічним процесом, однак її супроводжують виражені гормональні, імунні та психологічні зміни, що підвищують вразливість жінки до стресу [35]. Доведено, що вагітні мають вищі рівні тривожності й депресивних симптомів порівняно з невагітними, що пов'язано з гормональними коливаннями, адаптацією до нових соціальних ролей і очікуванням змін способу життя [36-38].

Психоемоційні порушення під час вагітності асоційовані з підвищеним ризиком несприятливих акушерських і перинатальних наслідків, зокрема передчасних пологів, затримки внутрішньоутробного розвитку та низької маси тіла новонароджених [83, 84]. В умовах сучасних соціальних викликів, зокрема пов'язаних з воєнними діями, вагітність нерідко перебігає на тлі тривалого психоемоційного напруження. За даними сучасних досліджень, у жінок, які зазнали



вимушеного переміщення внаслідок повномасштабної війни, під час вагітності та пологів відзначається зниження рівня стресостійкості порівняно з умовно здоровими вагітними. Психоемоційні зміни у цієї категорії пацієнток характеризуються високими показниками тривожності, зниженням адаптаційних можливостей психіки. Хронічний стрес і нестабільність соціального середовища сприяють формуванню підвищеної тривожності, що може негативно відобразитися на перебігу гестації та пологів [85]. Слід зазначити, що хронічний стрес має системний вплив, сприяючи розвитку серцево-судинних порушень, пригніченню імунної функції та підвищенню ризику гестаційних ускладнень [4]. Встановлено, що високі рівні тривожності у вагітних з ГРВ сприяють тяжчому перебігу хвороби та збільшенню частоти ПЕ [35, 36, 83]. ПЕ, своєю чергою, є однією з найтяжчих форм ГРВ, що розвивається після 20 тижнів гестації й супроводжується значними ризиками для матері та плода, зокрема з передчасними пологами, ЗРП, еклампсією та навіть летальними наслідками [23, 27, 39].

Таким чином, сучасне розуміння патогенезу ПЕ вимагає комплексного підходу, який враховує не лише ангіогенні, ендотеліальні та оксидативні механізми, а й психоемоційні чинники, що впливають на адаптаційні можливості організму вагітної. Поєднання цих аспектів створює цілісну наукову основу для розроблення інтегрованих моделей прогнозування гіпертензивних розладів вагітності та визначає актуальність обраного напрямку дисертаційного дослідження.

1.2 Гетерогенність прееклампсії та довгострокові наслідки

Сучасні дані підтверджують, що ПЕ є гетерогенним синдромом з різними клінічними фенотипами, які відображають відмінні патогенетичні шляхи – від класичного плацентарного варіанту з вираженим порушенням ремоделювання спіральних артерій до форм, де домінують материнські кардіометаболічні фактори [63, 65-69]. Рання ПЕ частіше пов'язана з глибокими плацентарними змінами й ЗРП, тоді як пізня – з ожирінням, хронічною гіпертензією, діабетом та іншими коморбідними станами матері [63, 69].

Концепція «великих акушерських синдромів» об'єднує ПЕ, передчасні пологи, дистрес плода, затримку росту плода та інші ускладнення, спільним знаменником яких є порушення плацентації, дисрегуляція імунної відповіді та ЕД [75, 76]. Ранні оксидативні та запальні ушкодження плаценти можуть визначати не лише перебіг поточної вагітності, а й тривалий кардіометаболічний ризик для матері та потомства [68, 71-73].

Жінки, які перенесли ПЕ або інші форми ГРВ, мають підвищений довгостроковий ризик артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності, інсульту й хронічної хвороби нирок, а також рецидиву гіпертензивних ускладнень під час наступної вагітності [63, 64]. Це обґрунтовує розгляд ГРВ не лише як ускладнення гестації, але й як ранній маркер підвищеного серцево-судинного ризику в подальшому житті жінки, що потребує довготривалого спостереження й модифікації факторів ризику після пологів.

1.3 Скринінг, біомаркери та стратифікація ризику прееклампсії

З огляду на швидкий і часто малосимптомний дебют ПЕ ключовим завданням є ідентифікація жінок з високим ризиком ще в I триместрі вагітності. У клінічній практиці розрізняють поняття прогнозування, яке стосується оцінки імовірності розвитку ПЕ на підставі сукупності факторів ризику, та скринінгу, що включає не лише виявлення високого ризику, але й подальше цілеспрямоване втручання, здатне змінити природний перебіг захворювання [21, 49].

Алгоритми комбінованого скринінгу, запропоновані міжнародними експертними організаціями – Фондом медицини плода (FMF), Міжнародним товариством з вивчення гіпертензії під час вагітності (ISSHP) та Міжнародною федерацією акушерів-гінекологів (FIGO), інтегрують клінічні характеристики (вік, індекс маси тіла (ІМТ), анамнез ПЕ, хронічну гіпертензію, діабет, аутоімунні захворювання тощо), рівень артеріального тиску, доплерометричні показники маткових артерій та плацентарні біомаркери (асоційований із вагітністю плазмовий білок А, PlGF, інколи інші фактори) [21, 25, 26, 33]. Підвищений індекс пульсації в маткових артеріях у поєднанні з низьким PlGF і високим співвідношенням sFlt-

1/PIGF пов'язаний з високим ризиком ранньої та тяжкої ПЕ, ЗРП й необхідності дострокового розродження [14-18, 33, 39, 41].

У низці робіт показано, що поєднання клінічних факторів і біомаркерів значно підвищує прогностичну цінність порівняно з традиційною клініко-анамнестичною стратифікацією [24-26, 33]. Перспективним напрямом є використання методів машинного навчання для побудови індивідуалізованих моделей ризику, які дозволяють одночасно враховувати десятки змінних (клінічних, біохімічних, доплерометричних, психоемоційних) й оптимізувати відбір жінок для цільової профілактики [62].

В Україні підходи до ведення вагітних з ризиком ГРВ регламентуються єдиним клінічним протоколом та стандартами медичної допомоги, де групи високого та помірного ризику визначаються на основі поєднання анамнестичних і клінічних критеріїв, а також результатів рутинних лабораторних тестів [43, 44]. Однак, як і в більшості країн, ці алгоритми потребують подальшої інтеграції сучасних біомаркерів та інструментів персоналізованого прогнозування.

1.4 Фармакологічна профілактика гіпертензивних розладів: аспірин, кальцій, мікронутрієнти

Найбільш обґрунтованими з позицій доказової медицини стратегіями фармакологічної профілактики ПЕ вважають застосування низьких доз ацетилсаліцилової кислоти (АСК) та кальцієвої суплементації в популяціях з низьким надходженням кальцію з їжею [21-23, 43, 44, 63]. Міжнародні рекомендації (NICE, ACOG, ISSHP) радять призначати АСК жінкам з високим ризиком ПЕ, починаючи з ранніх термінів вагітності (переважно до 16-го тижня) та продовжувати до 36-го тижня гестації [21-23]. У національних протоколах України АСК у дозі 100-150 мг/добу у вечірній час з 12 до 36 тижнів вагітності рекомендована жінкам з одним високим або кількома помірними факторами ризику, у поєднанні з підвищенням дози фолієвої кислоти [43, 44].

Систематичні огляди та метааналізи показали, що низькодозовий аспірин загалом знижує частоту ПЕ, особливо її ранніх і тяжких форм, а також частоту ЗРП,

причому найбільший ефект спостерігається за умови раннього початку профілактики й адекватної дози [63]. На цьому ґрунтується розгляд АСК як базового компонента вторинної профілактики у групах високого ризику.

Для популяцій з низьким харчовим споживанням кальцію (<600 мг/добу) рекомендовано додатковий прийом кальцію, що дозволяє суттєво знизити ризик ПЕ та гестаційної гіпертензії. Огляд програмних підходів та клінічних досліджень свідчить, що кальцієва суплементція в дозі 1,0-2,0 г/добу може знижувати ризик ПЕ майже на 50 % і гестаційної гіпертензії приблизно на третину [95-97]. Такі дані лягли в основу рекомендацій ВООЗ щодо кальцієвої профілактики ПЕ в регіонах з низьким споживанням кальцію.

Останні роки значна увага приділяється ролі вітаміну D у патогенезі ПЕ. Висока поширеність його дефіциту під час вагітності асоціюється з підвищеним ризиком ПЕ, гестаційного діабету та інших акушерських ускладнень [67-71]. Систематичні огляди та метааналізи продемонстрували зв'язок між низькими концентраціями вітаміну D у ранні терміни вагітності та ризиком ПЕ, а також потенційний захисний ефект добавок вітаміну D, хоча оптимальні дози, терміни початку й тривалість прийому залишаються дискусійними [90-94].

L-аргінін, як попередник синтезу NO й поліамінів, відіграє ключову роль у забезпеченні матково-плацентарного кровотоку, ангіогенезу та нормального розвитку плода [16, 27, 31, 76, 77]. Експериментальні дані свідчать, що дефіцит аргініну при ПЕ супроводжується зменшенням продукції NO, підвищеним утворенням супероксид-аніону й пероксинітриту та посиленням ОС і НС [77]. Систематичні огляди та метааналізи показали, що пероральне застосування L-аргініну в пренатальному періоді може покращувати фетальний ріст, знижувати артеріальний тиск у вагітних і потенційно зменшувати частоту ПЕ у групах високого ризику [86-89]. Це дає підстави розглядати L-аргінін як перспективний додатковий компонент комплексної профілактики у жінок з високим ризиком ГРВ.

Окрему увагу привертають антиоксидантні стратегії, спрямовані на корекцію ОС та НС при ПЕ. Великі рандомізовані дослідження з застосуванням вітамінів С і Е не продемонстрували переконливого зниження частоти ПЕ в неконтрольованих

популяціях, однак оновлені дані метааналізу вказують на можливу користь певних комбінованих антиоксидантних схем у специфічних підгрупах пацієнток [101, 102]. На сьогодні відсутні достатні підстави для рутинного призначення антиоксидантів з метою профілактики ПЕ, проте їх потенціал у групах високого ризику потребує подальшого вивчення.

Серед інших напрямів фармакологічної профілактики увагу привертають прогестерон і його імуномодулювальні ефекти. Прогестерон-індукований блокуючий фактор (PIBF) забезпечує формування імунної толерантності та запобігає надмірній активації цитотоксичних клітин-натуральних кілерів; порушення цього механізму може сприяти розвитку ПЕ [81-83]. За даними систематичного огляду та метааналізу рандомізованих досліджень, вагінальний мікронізований прогестерон, призначений у I триместрі, здатен знижувати ризик ПЕ та інших ГРВ у певних групах вагітних, тоді як початок терапії в пізніші терміни такого ефекту не дає [98].

Низькомолекулярні гепарини (НМГ), традиційно застосовувані як антикоагулянти, активно вивчаються у контексті плацента-опосередкованих ускладнень, у тому числі ПЕ й ЗРП. Метааналізи продемонстрували, що НМГ можуть покращувати ендотеліальну функцію та зменшувати частоту тяжкої ПЕ у вибраних групах високого ризику, особливо при ранньому початку терапії та в комбінації з АСК [99, 100]. Водночас результати є неоднорідними, а вплив на первинні кінцеві точки (рецидив ПЕ, народження дітей з малою масою для гестаційного віку) не завжди досягає статистичної значущості, що не дозволяє наразі рекомендувати НМГ для рутинної профілактики ПЕ у жінок без тромбофілії.

1.5 Немедикаментозні втручання, модифікація способу життя та організаційні аспекти скринінгу

Дієтичні та фізичні втручання розглядаються як потенційні засоби впливу на кардіометаболічний ризик під час вагітності. Проте дані метааналізів свідчать, що зміна харчування і/або підвищення фізичної активності мають обмежений вплив на частоту ПЕ, хоча можуть знижувати ризик гестаційної гіпертензії й надмірного

збільшення маси тіла [95, 103]. Обмеження солі у раціоні вагітних не рекомендується як специфічний метод профілактики ГРВ. Жінкам з хронічною гіпертензією або високим ризиком ГРВ загалом пропонують ті самі рекомендації щодо фізичної активності, відпочинку й режиму праці, що й здоровим вагітним [17, 95].

З організаційної точки зору базовим та високоефективним інструментом раннього виявлення ПЕ залишається регулярне вимірювання артеріального тиску під час вагітності. Рекомендації ВООЗ та US Preventive Services Task Force підкреслюють, що завдяки простоті й доступності вимірювання тиску, а також наявності ефективних методів лікування, скринінг ПЕ забезпечує суттєві переваги для здоров'я матері й дитини [95, 104].

Узагальнюючи сучасні дані, слід зазначити, що для підвищення ефективності профілактики ГРВ необхідна інтеграція кількох компонентів:

- персоналізованого прогнозування ризику на основі клінічних факторів, біомаркерів, доплерометрії та, можливо, психоемоційних показників;
- своєчасного призначення АСК та кальцію;
- обґрунтованого використання додаткових мікронутрієнтів (вітамін D) та донаторів NO – L-аргінін і фармакологічних втручань (прогестерон, НМГ) у ретельно відібраних групах;
- систематичного моніторингу артеріального тиску та міждисциплінарного підходу до спостереження жінок з ГРВ у довгостроковій перспективі.

У цьому контексті особливої ваги набувають власні дослідження, спрямовані на оцінку ролі NO-системи, маркерів ОС, а також ефективності комбінованих профілактичних схем (зокрема з включенням L-аргініну) у вагітних з ризиком гіпертензивних ускладнень. Матеріали даного розділу опубліковані в наступних наукових працях: [104, 105].

РОЗДІЛ 2

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ВАГІТНИХ

Дослідження було проведено з безумовним дотриманням основних принципів біоетики – поваги до автономії пацієнтки, благодіяння та справедливості. Організація та виконання роботи відповідали вимогам Міжнародної конференції з гармонізації (ICH) та стандартів належної клінічної практики (Good Clinical Practice, GCP), положенням Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації щодо етичних принципів проведення медичних досліджень за участю людини (редакції 1964-2000 рр.), наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань» та Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину (Конвенція про захист прав і гідності людини у зв'язку з використанням досягнень біології та медицини).

Особливу увагу приділяли етичним аспектам включення до дослідження вагітних жінок як уразливої категорії пацієнток. Протокол дослідження, інформаційні листки для пацієнток та форми інформованої згоди були попередньо розглянуті та схвалені Комісією з медичної етики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, протокол № 1 від 14 січня 2020 року. Біоетичний нагляд здійснювався протягом усього періоду проведення дослідження.

Перед включенням до дослідження кожній жінці надавалася вичерпна усна та письмова інформація про мету, дизайн і тривалість дослідження, передбачувані вигоди та можливі ризики, обсяг додаткових обстежень, порядок забору біоматеріалу, а також гарантії конфіденційності отриманих даних. Після цього у всіх учасниць була отримана письмова інформована згода на участь у дослідженні. Участь у дослідженні була повністю добровільною: кожна пацієнтка мала право відмовитися від участі або вийти з дослідження на будь-якому етапі без будь-яких негативних наслідків для подальшого ведення вагітності, обсягу медичної допомоги чи ставлення медичного персоналу.

Конфіденційність персональних даних забезпечувалася шляхом кодування індивідуальних анкет і лабораторних протоколів, обмеження доступу до ідентифікаційної інформації та використання результатів дослідження виключно в узагальненому вигляді для наукових цілей. Усі додаткові обстеження та інтервенції, передбачені протоколом, не виходили за межі допустимого ризику для здоров'я матері та плода, відповідали чинним клінічним рекомендаціям і не створювали фінансового навантаження для учасниць дослідження.

Роботу виконано впродовж 2019-2023 років на базі Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, що є провідним вищим медичним закладом України, який здійснює підготовку фахівців для системи охорони здоров'я та активно розвиває наукові напрями у сфері акушерства, гінекології та перинатальної медицини. Керівництво університетом здійснює ректор – Заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор Колесник Юрій Михайлович, під науковим та організаційним супроводом якого створено умови для проведення комплексних клініко-лабораторних досліджень.

Клінічну частину дослідження проведено на кафедрі акушерства і гінекології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, яка забезпечує надання високоспеціалізованої акушерсько-гінекологічної допомоги та здійснює підготовку лікарів-інтернів і клінічних ординаторів.

Безпосередньою клінічною базою дослідження, на якій було організовано відбір пацієнток, клінічне спостереження, збір анамнестичних даних, проведення фізикальних, лабораторних та інструментальних обстежень, формування клінічних груп та моніторинг перебігу вагітності й пологів, слугував Комунальний некомерційний заклад «Обласний перинатальний центр» Запорізької обласної ради, який здійснює надання третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги вагітним з високим акушерським та екстрагенітальним ризиком, включно з пацієнтками з ГРВ. Надалі Обласний перинатальний центр було реформовано та включено до структури Територіального медичного об'єднання «Здорова родина» Запорізької обласної ради як структурний підрозділ. Керівник закладу – генеральний директор Кулеш Ірина Олександрівна забезпечувала організаційно-

методичну підтримку, координацію клінічної роботи та створення належних умов для проведення дослідження. Реформування не перервало послідовності спостереження за пацієнтками, а навпаки – сприяло інтеграції перинатальної допомоги у багатoproфільний дитячий стаціонар, що забезпечило наступність спостереження за матір'ю та новонародженим.

Біохімічний етап дослідження виконано на базі Навчально-наукового медико-лабораторного центру з віварієм Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, який функціонує як сучасний багатoproфільний лабораторний комплекс для проведення фундаментальних і прикладних досліджень у галузі медичної та фармацевтичної біохімії. Керівник центру – доктор фармацевтичних наук, професор кафедри токсикологічної та неорганічної хімії Щербина Роман Олександрович. Під його науково-методичним керівництвом здійснювалися стандартизований забір, підготовка та зберігання біоматеріалу, а також постановка і валідація біохімічних методик, спрямованих на визначення маркерів ОС та показників ЕД.

Додаткові лабораторні дослідження в обсязі імуноферментного аналізу (ІФА), спрямованого на визначення концентрацій біомаркерів ЕД проведено на кафедрі клінічної лабораторної діагностики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, що забезпечує теоретичну й практичну підготовку фахівців у галузі лабораторної медицини та має відповідну матеріально-технічну базу для виконання розширеного спектра клініко-діагностичних досліджень. Завідувач кафедри – доктор біологічних наук, професор Павлов Сергій Васильович, який забезпечував науково-консультативний супровід лабораторного етапу, контроль якості досліджень та інтерпретацію отриманих біохімічних показників у контексті клінічних даних.

Дослідження було організовано як багатокomпонентне ретроспективно-проспективне клініко-лабораторне спостереження, спрямоване на комплексну оцінку клінічних, біохімічних і психоемоційних аспектів ГРВ та розробку алгоритму прогнозування їх ускладнень. Робота охоплювала чотири послідовні

етапи, кожен з яких логічно продовжував попередній, забезпечуючи цілісність дослідницького процесу та можливість інтеграції отриманих результатів.

Перший етап передбачав ретроспективний аналіз перебігу вагітності та пологів у 100 жінок. Всі вони мали вагітність ускладнену ГРВ та були розроджені у 2017-2018 рр. Для цього були опрацьовані обмінні карти (форма №113/о), історії вагітності та пологів (форма №096/о), амбулаторні та стаціонарні записи. Ретроспективні дані дозволили визначити клінічні особливості ГРВ, частоту акушерських і перинатальних ускладнень, виявити ключові предиктори несприятливого перебігу гестації та окреслити ті маркери, які потребували більш детального проспективного вивчення. Таким чином, перший етап сформував методологічну основу для подальшої проспективної частини роботи.

На другому етапі було проведено відкрите контрольоване проспективне спостереження за 65 вагітними жінками у третьому триместрі, яких було розподілено на дві групи залежно від наявності або відсутності ГРВ. Основну групу становили 35 пацієток з клінічно підтвердженими ГРВ, тоді як контрольну групу – 30 жінок з фізіологічним перебігом вагітності. Всі учасниці проходили клініко-лабораторне обстеження відповідно до чинних нормативів МОЗ України, психологічне тестування з застосуванням валідованих опитувальників, а також визначення маркерів ОС та ЕД. Цей етап дозволив провести порівняльний аналіз клінічних характеристик, психоемоційного стану та біохімічних показників, притаманних ГРВ у пізні терміни вагітності.

Третій етап був присвячений проспективному рандомізованому дослідженню ефективності різних профілактичних схем у вагітних з ризиком розвитку ГРВ. До етапу було залучено 64 жінки з ризиком розвитку ГРВ в першому триместрі вагітності. Вагітні групи ризику були розділені випадковим чином на дві рівні вибірки: група ризику А (n=32) та група ризику В (n=32). На цьому етапі всім жінкам було проведено перше клінічне обстеження, психологічні дослідження, визначення біохімічних маркерів та призначено профілактичну терапію згідно з чинними рекомендаціями МОЗ України – ацетилсаліцилову кислоту (АСК) 150 мг/добу з 12 до 36 тижнів вагітності та кальцій (1-2 г/добу) з 16 тижня [44]. Окрім

того група ризику А додатково до стандартної профілактики отримувала комбіновану профілактику: L-аргініну аспартат (200 мг/мл, по 5 мл 3 рази на добу протягом 14 днів) та мікронутрієнтний комплекс з антиоксидантним та ендотеліопротекторним ефектом (фолієва кислота – 400 мкг, холекальциферол – 5 мкг, докозагексаєнова кислота – 200 мг, вітамін Е – 12 мг, калію йодид – 150 мкг; 1 раз на добу) [107]. Група ризику В отримувала лише стандартний профілактичний комплекс. Після завершення курсу профілактики, у III триместрі вагітності, всім учасницям виконували повторне психологічне обстеження та повторне лабораторне визначення біохімічних маркерів, що дало змогу оцінити динаміку змін під впливом профілактичних втручань, а також простежити їх вплив на подальший перебіг гестації, ризик розвитку ПЕ та стан матері й плода.

Завершальний, четвертий етап передбачав поглиблений статистичний аналіз і комплексне трактування отриманих результатів. На цьому етапі інтегрували дані ретроспективного й проспективних етапів, визначали значущість окремих клінічних, психологічних та біохімічних предикторів, проводили порівняння між групами та оцінювали динаміку маркерів під впливом різних профілактичних схем. Результати аналізу дали змогу сформуванню алгоритму індивідуального прогнозування розвитку ГРВ у жінок з групи ризику, а також обґрунтувати практичні рекомендації щодо оптимізації тактики ведення вагітних групи ризику.

Таким чином, дизайн дослідження (рисунок 2.1) був побудований як послідовна система, що інтегрує ретроспективні дані, проспективні клінічні спостереження, психологічні й біохімічні дослідження, а також оцінку ефективності профілактики. Така структура забезпечила всебічну характеристику ГРВ і дозволила вирішити завдання прогнозування та профілактики у вагітних групи ризику на сучасному науково-практичному рівні.

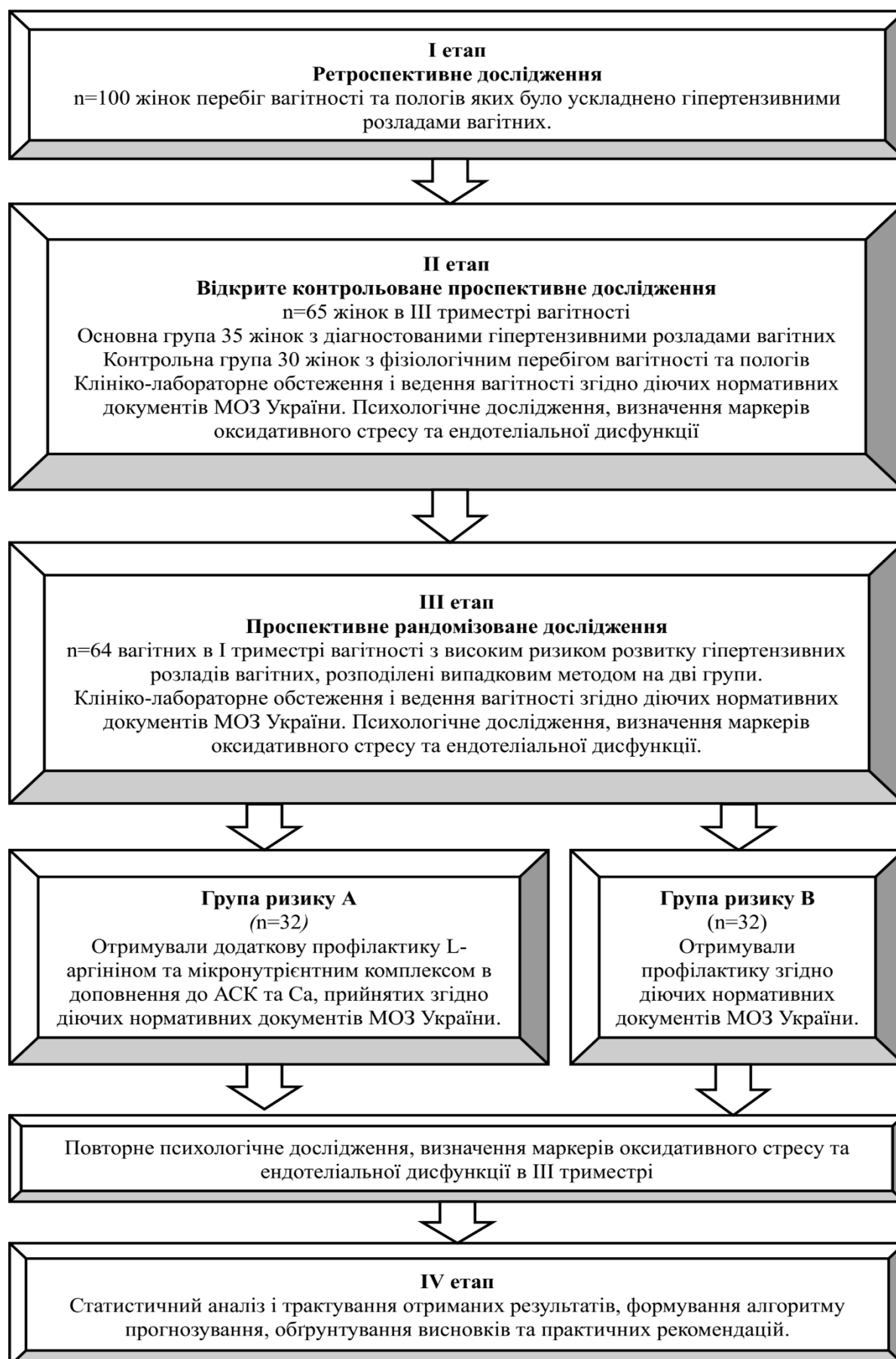


Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження.

Критерії включення

У дослідження були включені жінки з одноплідною вагітністю, в терміні після 28 тижнів гестації та клінічно встановленим діагнозом ГРВ. ГРВ виставлено відповідно до чинних клінічних настанов МОЗ України [43, 44]. До ретроспективної та проспективної контрольованої вибірки увійшли жінки з випадками гестаційної гіпертензії (ГГ), помірної ПЕ та тяжкої ПЕ, за умови, що діагноз був встановлений відповідно до стандартизованих діагностичних критеріїв.

ГГ визначалася як підвищення артеріального тиску зі значеннями систолічного ≥ 140 мм рт. ст. та/або діастолічного ≥ 90 мм рт. ст., яке виникало після 20 тижнів вагітності у жінок без попередньої хронічної гіпертензії, без патологічної протеїнурії чи інших ознак органного ушкодження, з нормалізацією показників артеріального тиску упродовж 6 тижнів післяпологового періоду. Відомо, що ГГ може прогресувати до ПЕ, тому такі випадки також включалися для аналізу.

Помірна ПЕ розглядалася як полісистемний синдром, що виникає після 20 тижня вагітності та характеризується артеріальною гіпертензією в межах 140–159/90–109 мм рт. ст. у поєднанні з протеїнурією (≥ 300 мг/добу чи ≥ 30 мг/ммоль за співвідношенням білок/креатинін), без ознак тяжкого органного ушкодження.

Тяжка ПЕ встановлювалася за наявності систолічного артеріального тиску ≥ 160 мм рт. ст. і/або діастолічного ≥ 110 мм рт. ст. у поєднанні з протеїнурією, або при наявності артеріальної гіпертензії будь-якого ступеня в поєднанні з ознаками ураження органів-мішеней, серед яких: виражений головний біль, порушення зору, набряк диска зорового нерва; біль в епігастральній ділянці, нудота, блювання, болючість у правому підребер'ї; підвищення сухожилкових рефлексів; генералізовані набряки; олігоурія (діурез $< 0,5$ мл/кг/год); тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів $< 100 \times 10^9$ /л); підвищення активності трансаміназ (АсАТ або АлАТ > 70 МО/л); а також ЗРП [22, 23, 43].

Окремо для формування контрольної групи відбиралися вагітні з одноплідною вагітністю, перебіг якої був фізіологічним, без підвищення артеріального тиску, протеїнурії чи інших ознак гіпертензивних розладів.

Окремою групою, у проспективне рандомізоване дослідження було включено вагітних з ризиком розвитку ГРВ, яких було обстежено в терміні 12-13 тижнів гестації. Стратифікацію ризику здійснювали відповідно до національних клінічних настанов МОЗ України, виходячи з наявності одного високого або щонайменше двох помірних факторів ризику [22, 23, 42-44].

Фактором високого ризику є перенесена ГРВ в анамнезі. До факторів помірної ризику відносили: першу вагітність, інтервал між вагітностями понад 10 років, ІМТ $> 35 \text{ кг/м}^2$; вік вагітної понад 40 років; багатопліддя в анамнезі; сімейний анамнез ГРВ.

Критерії виключення

До дослідження не включалися випадки багатоплідної вагітності, оскільки така гестація сама по собі підвищує ризик розвитку ГРВ та може впливати на інтерпретацію біохімічних маркерів. Також не включалися жінки з хронічною артеріальною гіпертензією, встановленою до вагітності або до 20-го тижня гестації, оскільки цей стан має іншу патофізіологію та інший спектр ускладнень порівняно з ГГ і ПЕ. До критеріїв виключення також належали тяжкі екстрагенітальні захворювання, що потенційно впливають на судинну реактивність, ендотеліальну функцію та рівень ОС, зокрема: цукровий діабет 1-го або 2-го типу, гострі захворювання нирок та випадки хронічної ниркової недостатності, аутоімунні хвороби, такі як системний червоний вовчак або антифосфоліпідний синдром. Не включалися жінки, вагітність яких настала внаслідок використання допоміжних репродуктивних технологій.

2.1 Загальна характеристика обстежених вагітних

Вік обстежених вагітних характеризувався достатньою варіабельністю, що дозволяє адекватно оцінити його можливий вплив на перебіг гестації. В основній групі середній вік становив $30,31 \pm 5,71$ років, в контрольній групі – $28,53 \pm 4,38$ років, різниця між групами не досягла статистичної значимості ($p > 0,05$). Детальний розподіл за віковими категоріями наведено в таблицях 2.1-2.2.

Таблиця 2.1 – Розподіл вагітних за віком в основній групі

Вік			18-20	21-29	30-35	36-40	>40
Основна група	n=35	Абс.	3	8	20	3	1
		%	8,57	22,86	57,14	8,57	2,86

Таблиця 2.2 – Розподіл вагітних за віком в контрольній групі

Вік			18-20	21-29	30-35	36-40	>40
Контрольна група	n=30	Абс.	2	17	9	2	0
		%	6,67	56,7	30	6,67	0

Середній вік вагітних в групі ризику складав $31,45 \pm 5,88$ років, розподіл за віковими категоріями представлено в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3 – Розподіл вагітних за віком в групі ризику розвитку ГРВ

Вік			18-20	21-29	30-35	36-40	>40
Група ризику	n=64	Абс.	0	27	18	11	8
		%	0	42,19	28,12	17,19	12,5

Структура професійної зайнятості основної та контрольної груп була загалом однорідною, різниця не досягала статистичної значимості ($p > 0,05$). В обох групах переважали домогосподарки, що є типовим для популяції вагітних з різним рівнем соціально-економічної активності. Частка службовців була дещо вищою в основній групі, тоді як у контрольній групі спостерігалася більша представленість робітниць. Окремі категорії, зокрема студентки та жінки, зайняті у приватному підприємництві чи медичній сфері, були представлені в незначній кількості в обох групах. Соціальний склад обстежених вагітних подано в таблицях 2.4-2.5.

Таблиця 2.4 – Соціальний склад обстежених жінок основної групи

Соціальний склад	Основна група n=35	
	Абс.	%
Домогосподарка	16	45,71
Службовець	10	28,57
Медичний працівник	1	2,86
Підприємець	1	2,86
Студентка	2	5,71
Робітниця	5	14,29

Таблиця 2.5 – Соціальний склад обстежених жінок контрольної групи

Соціальний склад	Контрольна група n=30	
	Абс.	%
Домогосподарка	16	53,33
Службовець	5	16,67
Студентка	2	6,67
Робітниця	7	23,33

Загалом розподіл професійної зайнятості не продемонстрував суттєвих відмінностей між основною та контрольною групами, що підтверджує їх соціальну однорідність та забезпечує коректність подальших міжгрупових порівнянь клінічних і лабораторних показників. Розподіл соціального складу у групі ризику наведено в таблиці 2.6.

Таблиця 2.6 – Соціальний склад обстежених жінок в групі ризику розвитку ГРВ

Соціальний склад	Група ризику n=64	
	Абс.	%
Домогосподарка	12	18,75
Службовець	27	42,19
Медичний працівник	13	20,31
Підприємець	9	14,06
Студентка	1	1,56
Робітниця	2	3,12

Розподіл вагітних за місцем проживання представлено на рисунку 2.2. В групах переважали мешканки міста, частка яких була достовірно вищою порівняно з жінками, що проживають у сільській місцевості ($p < 0,05$). Водночас між групами не виявлено статистично значущих відмінностей за структурою цього показника ($p > 0,05$), що свідчить про їх однорідність щодо місця проживання.

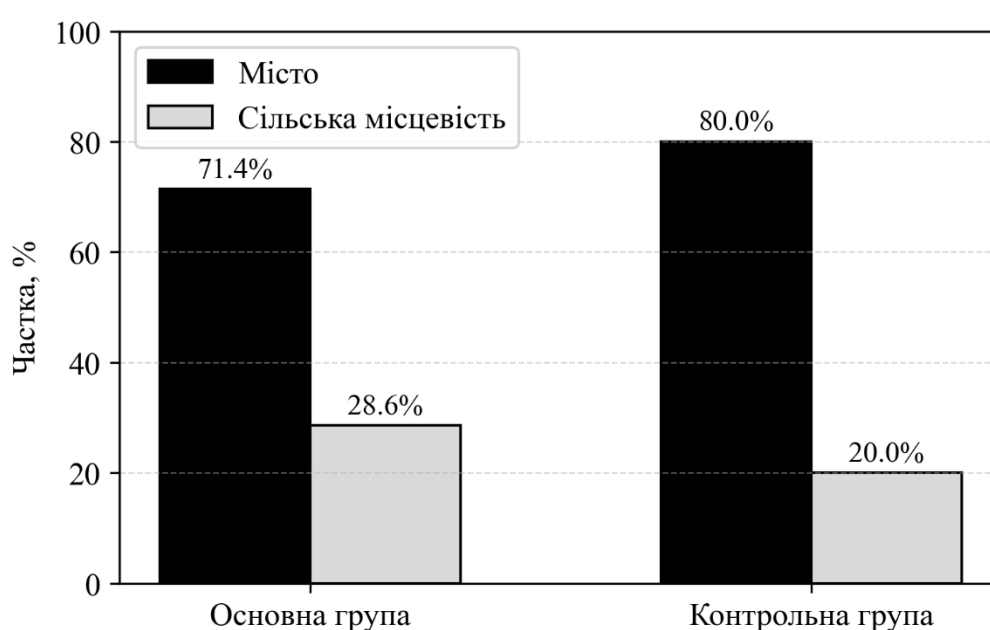


Рисунок 2.2 – Розподіл обстежених жінок в залежності від місця проживання в основній та контрольній групі.

Розподіл вагітних з місцем проживання в групі жінок з ризиком розвитку ГРВ представлено на рисунку 2.3.

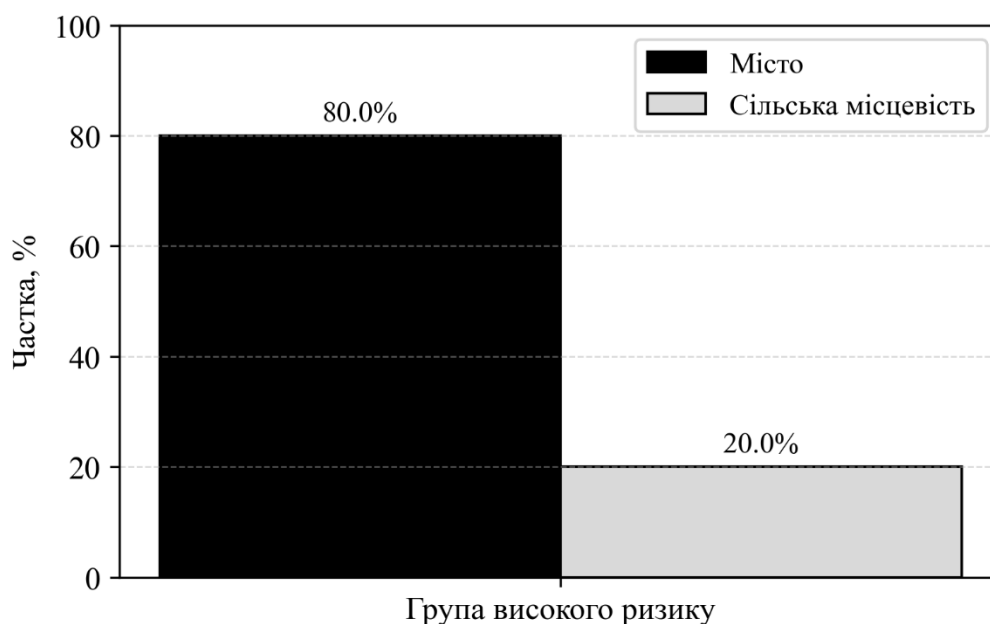


Рисунок 2.3 – Розподіл обстежених жінок в залежності від місця проживання в групі ризику розвитку ГРВ.

Частка мешканок міста також була статистично достовірно вищою порівняно з жінками, що проживають у сільській місцевості ($p < 0,05$).

Аналіз сімейного стану обстежених вагітних не виявив статистично значущих відмінностей між основною та контрольною групами ($p > 0,05$). Детальні дані наведено в таблиці 2.7-2.8.

Таблиця 2.7 – Сімейний стан вагітних жінок в основній групі

Сімейний стан	Основна група n=35	
	Абс.	%
Зареєстровано в шлюбі	27	77,14
Не перебувають у шлюбі	8	22,86

Таблиця 2.8 – Сімейний стан вагітних жінок в контрольній групі

Сімейний стан	Контрольна група n=30	
	Абс.	%
Зареєстровано в шлюбі	28	93,33
Не перебувають у шлюбі	2	6,67

Сімейний стан вагітних групи високого ризику представлено в таблиці 2.9. Відносна більшість жінок цієї групи перебували в зареєстрованому шлюбі.

Таблиця 2.9 – Сімейний стан вагітних жінок в групі високого ризику розвитку ГРВ

Сімейний стан	Група високого ризику n=64	
	Абс.	%
Зареєстровано в шлюбі	49	76,56
Не перебувають у шлюбі	15	23,44

Аналіз паритету вагітності засвідчив, що структури основної та контрольної груп були статистично однорідними ($p>0,05$). У складі основної групи переважали повторновагітні жінки, тоді як у контрольній групі частка первісток була дещо більшою. Таке співвідношення не створює суттєвих відмінностей між групами щодо базового репродуктивного статусу.

При оцінці акушерського анамнезу встановлено, що медичні аборти до перших пологів реєструвалися як в основній, так і в контрольній групах, причому їх частота статистично не відрізнялася між групами ($p>0,05$). Самовільні аборти до перших пологів в основній та контрольній групах були відсутні. Узагальнені показники наведено в таблицях 2.10-2.11.

Таблиця 2.10 – Паритет вагітних в основній групі

Паритет вагітних	Основна група n=35	
	Абс.	%
Перша вагітність	11	31,4
Повторні вагітності	24	68,6
Перші пологи	21	60,0
Повторні пологи	14	40,0
Медичні аборти до I пологів	7	20,0

Таблиця 2.11 – Паритет вагітних в контрольній групі

Паритет вагітних	Контрольна група n=30	
	Абс.	%
Перша вагітність	17	56,7
Повторні вагітності	13	43,3
Перші пологи	20	66,7
Повторні пологи	10	33,3
Медичні аборти до I пологів	5	16,7

В обох групах не зареєстровано випадків передчасних пологів в анамнезі, що свідчить про їх однорідність щодо факторів ризику, асоційованих з порушенням репродуктивної функції.

Аналіз акушерського анамнезу жінок групи ризику продемонстрував подібну структуру репродуктивних показників. У більшості учасниць цієї групи вагітність була повторною. Частота медичних та самовільних абортів у минулому була відносно невисокою. Передчасні пологи в анамнезі також мали епізодичний характер. Загалом структура паритету, наявність абортів та частота передчасних пологів у групі ризику свідчить про її однорідність та репрезентативність, що

дозволило провести подальші порівняння у рамках рандомізованого етапу дослідження. Узагальнені показники групи ризику наведено в таблиці 2.12.

Таблиця 2.12 – Паритет вагітних в групі ризику розвитку ГРВ

Паритет вагітних	Група високого ризику n=64	
	Абс.	%
Перша вагітність	29	45,3
Повторні вагітності	35	54,7
Перші пологи	36	56,2
Повторні пологи	28	43,8
Медичні аборти до I пологів	9	14,1
Самовільні аборти до I пологів	4	6,3
Передчасні пологи в анамнезі	4	6,3

Аналізуючи особливості соматичного анамнезу вагітних, встановлено статистично достовірно ($p < 0,05$) вищу частоту екстрагенітальної патології (ЕГП) в основній групі порівняно з контрольною. Окрім власне ГРВ різні форми ЕГП були зареєстровані у всіх пацієнток основної групи, в той час як в контрольній групі екстрагенітальні захворювання спостерігалися лише у 43,33% вагітних, що демонструє істотно нижчу поширеність соматичних патологічних станів серед жінок без ГРВ.

У структурі ЕГП основної групи домінували метаболічні порушення, насамперед надмірна маса тіла ($IMT > 25 \text{ кг/м}^2$) та ожиріння ($IMT > 30 \text{ кг/м}^2$). Ці стани є провідними компонентами кардіометаболічного ризику і можуть істотно модифікувати адаптаційні можливості організму вагітної. Детальний розподіл та частотні показники метаболічних порушень в основній та контрольній групах представлено в таблиці 2.13 та 2.14.

Таблиця 2.13 – Розподіл метаболічних порушень в основній групі

ІМТ	Основна група n=35	
	Абс.	%
Надмірна маса тіла (ІМТ >25)	26	74,3%
Ожиріння (ІМТ >30)	16	45,7%

Таблиця 2.14 – Розподіл метаболічних порушень в контрольній групі

ІМТ	Контрольна група n=30	
	Абс.	%
Надмірна маса тіла (ІМТ >25)	12	40,0%

Для повноти клінічної характеристики зазначимо, що в групі ризику розвитку ГРВ також реєструвалася ЕГП з відносно високою частотою – у 84,36% вагітних. Серед вагітних цієї групи також були широко розповсюджені метаболічні порушення, розподіл яких наведено в таблиці 2.15.

Таблиця 2.15 – Розподіл метаболічних порушень в групі ризику розвитку ГРВ

ІМТ	Група високого ризику n=64	
	Абс.	%
Надмірна маса тіла (ІМТ >25)	49	76,6%
Ожиріння (ІМТ >30)	16	25,0%

Суттєвим компонентом структури ЕГП в основній групі був також підвищений рівень офтальмологічних захворювань. Найбільш поширеними серед них були порушення мікроциркуляторної та тонусної регуляції очного дна, представлені ангіодистонією сітківки за гіпертонічним типом. Значну частку становили також рефракційні порушення, зокрема міопія різного ступеня, яка



зустрічалася у частини пацієнток. Детальні показники поширеності офтальмологічної патології в основній групі наведені в таблиці 2.16. В контрольній групі офтальмологічна патологія була представлена лише випадками міопії (13,3%).

Таблиця 2.16 – Розподіл офтальмологічної патології в основній групі

Захворювання	Основна група n=35	
	Абс.	%
Міопія	9	25,7%
Ангіодистонія сітківки	20	57,1%
Складний міопічний астигматизм	1	2,9%

У групі ризику ГРВ вагомою часткою структури ЕГП також виявилися офтальмологічні захворювання. Суттєву частку з них складали порушення з боку судинного русла та регуляції тонуусу сітківки й рефракційні відхилення, серед яких домінувала міопія різного ступеня. Узагальнені показники поширеності офтальмологічних захворювань у групі ризику наведені в таблиці 2.17.

Таблиця 2.17 – Розподіл офтальмологічної патології в групі високого ризику розвитку ГРВ

Захворювання	Група ризику n=64	
	Абс.	%
Міопія	10	15,6%
Ангіодистонія сітківки	1	1,6%
Складний міопічний астигматизм	2	3,1%
Хоріоретинальна дистрофія	1	1,6%
Атрофія зорового нерву	1	1,6%

Соматоформна дисфункція вегетативної нервової системи реєструвалася у 74,3% пацієток основної групи, що свідчить про виражену дисфункцію автономної нервової системи та знижені адаптаційні резерви організму. Частота цього порушення більш ніж удвічі перевищувала відповідні показники контрольної групи (36,7%), де аналогічні стани спостерігалися значно рідше ($p<0,05$).

Серед кардіологічної патології у вагітних основної групи найчастіше відмічали пролапс мітрального клапана та гіпертрофію лівого шлуночка, що може відображати попередні або субклінічні порушення функціонального стану серцево-судинної системи. У контрольній групі ці стани не реєструвалися. Також у частини пацієток основної групи діагностували варикозну хворобу нижніх кінцівок та часто поєднується з іншими формами судинної патології. Детальний розподіл кардіологічних та судинних порушень в основній групі наведено в таблиці 2.18.

Таблиця 2.18 – Розподіл серцево-судинної патології в основній групі

Захворювання	Основна група n=35	
	Абс.	%
Соматоформна дисфункція вегетативної нервової системи	26	74,3%
Пролапс мітрального клапану	5	14,3%
Гіпертрофія лівого шлуночка	5	14,3%
Варикозна хвороба	8	22,9%

Кардіологічна патологія в групі ризику ГРВ займала помітне місце в структурі коморбідності. Узагальнена характеристика кардіологічних і судинних порушень у групі ризику представлена в таблиці 2.19.

Таблиця 2.19 – Розподіл серцево-судинної патології в групі високого ризику

Захворювання	Група ризику ГРВ n=64	
	Абс.	%
Соматоформна дисфункція вегетативної нервової системи	28	43,8%
Пролапс мітрального клапану	9	14,1%
Варикозна хвороба	10	15,6%

Найбільш поширеними були соматоформна дисфункція вегетативної нервової системи та пролапс мітрального клапана. Додатковою складовою кардіоваскулярного навантаження стала варикозна хвороба нижніх кінцівок, яка відображає системні особливості венозної гемодинаміки.

Серед інших форм ЕГП представлених в основній групі мала місце патологія сечовидільної системи (хронічний пієлонефрит та сечокам'яна хвороба). З боку гепатобіліарної системи відмічали випадки хронічного холециститу.

До ендокринної патології належали нетоксичний зоб та гіпотиреоз. Окрім того, у частини пацієнток основної групи виявляли дорсопатії. Реєструвалися також випадки хронічної цитомегаловірусної інфекції, які були відсутні у контрольній групі.

В групі ризику ГРВ серед інших виявлених форм ЕГП також відзначався широкий спектр соматичних захворювань, що можуть впливати на перебіг вагітності та формувати додаткове функціональне навантаження на органи-мішені. До ендокринних порушень відносили нетоксичний зоб та гіпотиреоз. У частини пацієнток фіксували різні форми дорсопатій.

Узагальнений спектр ЕГП в основній групі та в групі високого ризику подано в таблицях 2.20 та 2.21.

Таблиця 2.20 – Екстрагенітальна патологія в основній групі

Захворювання	Основна група n=35	
	Абс.	%
Хронічний пієлонефрит	6	17,1%
Сечокам'яна хвороба	2	5,7%
Хронічний холецистит	3	8,6%
Нетоксичний зоб/ гіпотиреоз	4	11,4%
Дорсопатії	6	17,1%
Хронічна цитомегаловірусна інфекція	2	5,7%

Таблиця 2.21 – Екстрагенітальна патологія в групі ризику розвитку ГРВ

Захворювання	Група високого ризику n=64	
	Абс.	%
Хронічний пієлонефрит	7	10,9%
Сечокам'яна хвороба	1	1,6%
Хронічний холецистит	2	3,1%
Нетоксичний зоб/ гіпотиреоз	10	15,6%
Дорсопатії	7	10,9%
Хронічна цитомегаловірусна інфекція	6	9,4%

Додатковими характеристиками преморбідного фону в основній групі були перенесені оперативні втручання, шкідливі звички та ускладнений акушерський анамнез. Хірургічні операції в анамнезі мали 14,3% жінок основної групи, тоді як у контрольній групі такі випадки не виявлено. Тютюнопаління реєструвалося у 8,6% пацієток основної групи, що також не спостерігалось серед контрольної групи вагітних. Особливо важливим є те, що у 34,3% жінок основної групи в

анамнезі мали місце ГРВ під час попередніх вагітностей. В контрольній групі такі стани були відсутні.

У групі ризику розвитку ГРВ частота оперативних втручань в анамнезі становила 26,6%, ГРВ в анамнезі – 31,3%, а випадки тютюнопаління не реєструвалися.

Аналіз гінекологічного анамнезу продемонстрував суттєві відмінності між вагітними основної та контрольної груп ($p < 0,05$). Узагальнені дані представлено в таблиці 2.22.

Таблиця 2.22 – Гінекологічна патологія в основній групі

Захворювання	Основна група n=35	
	Абс.	%
Сальпінгофорит	1	2,9%
Ектопія шийки матки	13	37,1%
Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія	1	2,9%
Лейоміома матки	5	14,3%
Рубець на матці	5	14,3%
Синдром полікістозних яєчників	1	2,9%
Порушення менструального циклу	3	8,6%

В основній групі частота гінекологічної патології була значно вищою. Загалом різні форми гінекологічних захворювань реєструвалися у більшості пацієнток основної групи (57,1%), тоді як у контрольній групі вони траплялися у 30%. У контрольній групі гінекологічна патологія зустрічалася значно рідше. Ерозивні зміни шийки матки відмічено у 26,7% жінок. Менструальні порушення реєструвалися в анамнезі однієї вагітної (3,3%), тоді як регулярні цикли мали 96,7% жінок.

Для загальної характеристики вибірки слід зазначити, що у групі ризику гінекологічна патологія також була відносно вираженою – 39,1% жінок. Узагальнені показники гінекологічної патології в групі ризику розвитку ГРВ представлено в таблиці 2.23.

Таблиця 2.23 – Гінекологічна патологія групи ризику розвитку ГРВ

Захворювання	Група ризику ГРВ n=64	
	Абс.	%
Сальпінгофорит	2	3,1%
Ектопія шийки матки	20	31,3%
Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія	7	10,9%
Лейоміома матки	8	12,5%
Рубець на матці	1	1,6%
Кіста яєчника	6	9,4%
Позаматкова вагітність	2	3,1%
Порушення менструального циклу	4	6,3%

2.2 Методи дослідження

Загальноклінічне обстеження вагітних проводилося з метою визначення особливостей перебігу вагітності, оцінки стану системи мати-плацента-плід, встановлення факторів ризику розвитку ГРВ та пов'язаних з ними ускладнень, а також формування індивідуальної тактики ведення пацієнток. Оцінювання включало послідовний аналіз клінічного, акушерсько-гінекологічного та соматичного анамнезу з акцентом на попередні епізоди ГРВ, ознаки порушеної плацентації, наявність супутньої ЕГП та потенційні тригерні фактори ускладненого перебігу вагітності. Під час первинного та повторних оглядів здійснювали комплексну оцінку загального стану вагітної, антропометричних показників, артеріального тиску за стандартизованою методикою, наявності набрякового



синдрому та клінічних ознак ураження органів-мішеней. Проводився акушерський огляд з реєстрацією усіх змін, що могли свідчити про формування або прогресування ПЕ. Додатково аналізували терміни та причини госпіталізації, епізоди підвищення артеріального тиску, особливості самопочуття пацієнтки та динаміку клінічних симптомів.

Загальноклінічні дослідження та спостереження за вагітними проводили відповідно до чинних нормативних документів Міністерства охорони здоров'я України: наказу МОЗ України від 15 липня 2011 року № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» (втратив чинність 1 вересня 2023 року згідно з наказом № 590 від 28 лютого 2020 року), а також згідно зі стандартами медичної допомоги, затвердженими наказом МОЗ України від 9 серпня 2022 року № 1437 «Нормальна вагітність» та наказом МОЗ України від 24 січня 2022 року № 151 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді»». У процесі роботи дотримувалися актуальних клінічних протоколів ведення вагітності та принципів госпітального моніторингу її ускладнень.

Комплекс загальноклінічного обстеження доповнювали даними лабораторних та інструментальних методів. Оцінювали результати ультразвукового дослідження плода, доплерометрії маткових і пуповинних артерій, що дозволяло визначити функціональний стан системи мати-плацента-плід, ступінь її компенсації та потенційні ризики для матері й плода.

Ультразвукове дослідження проводили з метою антенатального моніторингу стану плода та оцінки відповідності внутрішньоутробного росту передбачуваному гестаційному терміну. Обстеження здійснювали на апараті MyLab 40 (Esaote, Італія) за стандартною методикою фетометрії з визначенням основних біометричних параметрів та їх зіставленням з перцентильними нормативами. Додатково оцінювали функціональний стан фетоплацентарного комплексу на підставі доплерометричних показників пуповинних артерій. Інтерпретацію

індексів судинного супротиву здійснювали відповідно до перцентильних нормативів FMF з урахуванням гестаційного віку. Це дозволяло визначати, чи відповідає кровотік фізіологічному діапазону, та своєчасно виявляти відхилення, що можуть бути пов'язані з ризиком ЗРП або початковими ознаками порушень матково-плацентарно-плодового кровообігу. Отримані ультразвукові дані інтегрували у загальну клінічну оцінку перебігу вагітності.

Для проведення біохімічного та ІФА дослідження забір венозної крові у вагітних здійснювали під час госпіталізації в стаціонар для основної та контрольної груп або при первинному зверненні та постановці на облік у жіночу консультацію. Забір проводили у ранкові години натще з використанням стерильних вакуумних систем Vacutainer Systems (Becton Dickinson and Company, США), що забезпечувало стандартні умови отримання біоматеріалу та мінімізацію преаналітичних коливань. Після забору кров підлягала первинній обробці відповідно до чинних інструкцій виробника: пробірки центрифугували для отримання сироватки, яку одразу переносили у стерильні пробірки та зберігали при температурі -20°C до моменту проведення аналізу. Усі етапи маніпуляцій – забір, транспортування, центрифугування та зберігання – виконували згідно зі стандартами лабораторної практики та рекомендаціями виробника реактивів для забезпечення достовірності отриманих біохімічних показників.

З метою визначення маркерів ЕД у сироватці крові здійснювали кількісне визначення концентрації eNOS методом ІФА. Дослідження виконували з використанням сертифікованих наборів реактивів відповідно до інструкцій виробника. ІФА визначення проводили за стандартною методикою «сендвіч-типу» з подальшим фотометричним зчитуванням оптичної щільності на відповідній довжині хвилі та побудовою калібрувальної кривої. Отримані результати виражали у пг/мл та використовували для подальшого порівняльного та кореляційного аналізу між групами.

Біохімічні показники ОС визначали за допомогою спектрофотометричних методів відповідно до загальноприйнятих лабораторних протоколів. Маркери окисної модифікації білків (ОМБ) оцінювали за реакцією продуктів білкової

оксидації з 2,4-динітрофенілгідразином з утворенням гідразонів, оптичну щільність яких вимірювали при 270 нм для аліфатичних альдегід-білкових гідразонів (АФГ) та при 363 нм для карбонільних гідразонів (КФГ). Результати виражали в умовних одиницях, нормованих на загальну концентрацію білка (у. о./г білка), що дозволяло об'єктивно порівнювати інтенсивність окисної модифікації між групами [108].

Активність супероксиддисмутази (СОД) визначали спектрофотометричним методом, що ґрунтується на здатності ферменту запобігати відновленню нітросинього тетразолію супероксидними радикалами, які утворюються в реакції взаємодії нікотинамідаденіндинуклеотида з феназинметасульфатом. Зменшення швидкості утворення формагану реєстрували при 540 нм, а отримані значення виражали у відсотках інгібування реакції відносно контрольних зразків та розраховували в умовних одиницях на мг білка за хвилину (у. о./мг білка/хв) [108].

Активність глутатіонредуктази (ГР) визначали за динамікою окиснення NADPH у присутності окисненого глутатіону, що реєстрували спектрофотометрично при 340 нм протягом п'яти хвилин. Швидкість зниження оптичної щільності інтерпретували як показник ферментативної активності та виражали в мкмоль/г білка/хв [108]. Аналіз плазми крові на показники NO-системи включав визначення активності eNOS та концентрації стабільних метаболітів оксиду азоту – нітратів і нітритів (NO_x).

Активність eNOS вимірювали спектрофотометрично за швидкістю стехіометричного окиснення NADPH під час перетворення L-аргініну на оксид азоту. Динаміку зниження концентрації NADPH реєстрували як зменшення оптичної щільності при 340 нм протягом чотирьох хвилин. Для підтвердження специфічності реакції до інкубаційної суміші додавали інгібітор NO-синтази – N-нітро-L-аргінін у концентрації 1 ммоль/л. Показники активності eNOS виражали у нмоль/мг білка/хв [108].

Концентрацію стабільних метаболітів NO (NO_x) визначали спектрофотометричним методом з використанням реактиву Гріса, що ґрунтується на утворенні азосполук у результаті взаємодії нітрит-іонів з нафтиловим реактивом та сульфаніловою кислотою в лужному середовищі. Оскільки частина NO у

біологічних рідинах існує у формі нітратів, для їх кількісного визначення попередньо проводили відновлення нітратів до нітритів за допомогою нітратредуктази. Оптичну щільність утворених азосполук вимірювали при 540 нм.

Концентрацію NO_x виражали у мкмоль/л [108]. Рівень загальних тіолів (SH-груп) визначали за методом Еллмана з використанням реагенту 5,5'-дитіобіс 2-нітробензойної кислоти. Утворення кольорового комплексу фіксували спектрофотометрично при 412 нм. Концентрацію розраховували за калібрувальною кривою та виражали в ммоль/л [108].

Психоемоційний стан вагітних оцінювали за допомогою стандартизованих психодіагностичних методик, що дозволяють кількісно визначити рівень тривожності та суб'єктивне переживання стресу. Опитування проводилося індивідуально, у спокійних умовах, з використанням бланків та подальшим підрахунком балів згідно з методичними рекомендаціями. Рівень ситуативної та особистісної тривожності визначали за шкалою Спілбергера-Ханіна (State-Trait Anxiety Inventory, STAI-S/STAI-T). Для кожного твердження передбачено чотири варіанти відповіді, що відображають інтенсивність переживань: у шкалі ситуативної тривожності – від «ні, це не так» до «абсолютно вірно», у шкалі особистісної – від «майже ніколи» до «майже завжди». Показник нижче 30 балів трактували як низький рівень тривожності, значення 31-45 балів відповідали помірному рівню, а понад 45 балів – високому рівню тривожності [109, 110].

Оцінку сили переживаного стресу проводили за шкалою Perceived Stress Scale, 14-item version (PSS-14), де кожна відповідь оцінюється за п'ятибальною шкалою Лайкерта від 0 («ніколи») до 4 («дуже часто»). Інтерпретація результатів ґрунтувалася на валідованих нормативних даних для українських жінок репродуктивного віку: показники 14-28 балів відповідають середньому рівню стресових переживань, тоді як значення понад 32 бали свідчать про високий рівень переживання стресу [109, 110]. Отримані показники STAI-S/STAI-T та PSS-14 використовували для комплексної психоемоційної характеристики вагітних, а також для виявлення можливих зв'язків між рівнем тривожності, суб'єктивним стресом та ГРВ.

Ведення пологів у жінок, включених в дослідження здійснювали відповідно до чинних нормативних документів Міністерства охорони здоров'я України. У разі можливості проведення вагінальних пологів керувалися положеннями Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги «Фізіологічні пологи», затвердженого наказом МОЗ України від 26.01.2022 №170. При необхідності оперативного розродження, відповідно до акушерської ситуації, застосовували положення Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги «Кесарів розтин», затвердженого наказом МОЗ України від 05.01.2022 №8. Тактика розродження визначалася індивідуально з урахуванням акушерської ситуації, гестаційного терміну, стану матері та плода, динаміки артеріального тиску, лабораторних показників та ультразвукових критеріїв стану плода. У всіх випадках дотримувалися принципів безпеки матері та дитини та сучасних підходів до перинатального менеджменту вагітностей високого ризику.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням програмних пакетів Statistica 13.0 («StatSoft Inc», № JPZ804I382130ARCN10-J). При аналізі даних застосовували загальноприйняті методи медико-біологічної статистики. Оскільки більшість кількісних показників не відповідала нормальному розподілу, нормальність перевіряли за критерієм Шапіро-Уїлка, після чого для подальших розрахунків використовували непараметричні статистичні методи. Кількісні дані наведено у вигляді медіани (Me) та інтерквартильного розмаху (Q1-Q3). Для незалежних вибірок порівняння проводили за допомогою критерію Манна-Уїтні, а для пов'язаних вибірок (дослідження у динаміці) – за критерієм Вілкоксона. Взаємозв'язки між кількісними показниками оцінювали методом кореляції Спірмена (ρ). У межах побудови прогностичної моделі використовували діагностичні коефіцієнти (ДК) та міру інформативності Кульбака (MI) з формуванням діагностичної таблиці та бланка прогнозування відповідно до процедури Вальда. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$. Усі результати наведено з відповідним округленням згідно з вимогами медико-біологічної статистики.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ, ПОЛОГІВ ТА ПЕРИНАТАЛЬНІ НАСЛІДКИ РОЗРОДЖЕННЯ У ЖІНОК З ГІПЕРТЕНЗИВНИМИ РОЗЛАДАМИ ВАГІТНИХ (РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ЗА ПЕРІОД 2017-2018 РОКИ)

3.1 Загальна характеристика жінок, включених у ретроспективне дослідження

Для виконання завдань дисертаційної роботи проведено ретроспективний аналіз перебігу вагітності, пологів та перинатальних наслідків у жінок, перебіг вагітності яких був ускладнений ГРВ. У рамках проведеного ретроспективного аналізу 100 випадків вагітності та пологів за 2017-2018 рр., було оцінено структуру ГРВ. За результатами аналізу встановлено, що найбільш поширеною формою ГРВ у досліджуваній когорті була помірна ПЕ, частка якої становила 55% (Рисунок 3.1).

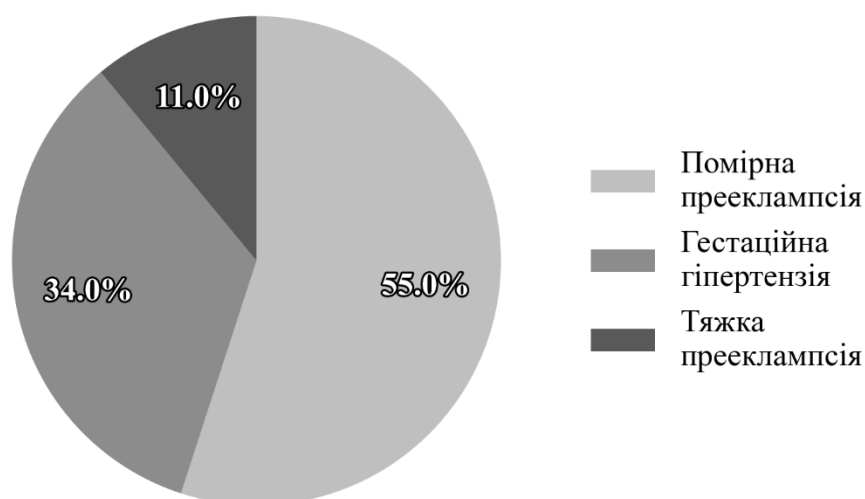


Рисунок 3.1 – Структура гіпертензивних розладів вагітності в ретроспективному дослідженні.

Значна представленість цього варіанта відображає типову клінічну структуру пацієнток III рівня надання медичної допомоги та узгоджується з сучасними епідеміологічними даними щодо ПЕ.

ГГ посідала друге місце за частотою і була зареєстрована у 34% вагітних. У переважної частини жінок гіпертензія виникала в третьому триместрі та не супроводжувалася ознаками ураження органів-мішеней, що дозволяло віднести ці випадки до більш сприятливих форм ГРВ.

Найменш численною категорією були вагітні з тяжкою ПЕ, частка яких становила 11%. Саме ця група потребувала найбільшої клінічної уваги з огляду на високі ризики як материнських, так і перинатальних ускладнень, що часто зумовлює необхідність індивідуалізованої тактики ведення та розродження.

Таким чином, структура ГРВ у вибірці характеризувалася переважанням помірної ПЕ та ГГ, тоді як тяжкі форми ПЕ зустрічалися значно рідше. Отримані дані формують основу для подальшого порівняльного аналізу перебігу вагітності та перинатальних наслідків залежно від клінічної форми ГРВ.

Вік пацієнток, включених до ретроспективного аналізу, характеризувався достатньою варіабельністю та коливався від 18 до 41 років. У цілому середній вік жінок з ГРВ становив $29,4 \pm 6,0$ років. Переважна більшість учасниць належала до оптимального репродуктивного віку 21-35 років, тоді як частка пацієнток молодше 20 та старше 40 років була незначною. Це свідчить про відсутність суттєвих вікових коливань у вибірці та забезпечує її репрезентативність щодо загальної популяції вагітних жінок з ГРВ.

Після розподілу пацієнток відповідно до клінічних варіантів ГРВ встановлено, що вікові характеристики виявилися загалом подібними та не мали статистично значущих відмінностей ($p > 0,05$). У групі ГГ середній вік становив $29,56 \pm 6,99$ років, що свідчить про переважання жінок молодого та середнього репродуктивного віку. Подібні показники отримано серед вагітних з помірної ПЕ, де середній вік дорівнював $30,33 \pm 5,81$ років, а віковий діапазон коливався від 18 до 40 років. Аналогічно віковий профіль виявлено й серед пацієнток з тяжкою формою ПЕ: середній вік становив $28,00 \pm 5,20$ років, мінімальне та максимальне

значення віку також відповідали межам 20-41 років (Таблиця 3.1). Таким чином, тяжкість ГРВ даній когорті не асоціювалася з віком пацієнток, а вікова структура груп є відносно однорідною, що дає можливість розглядати подальші відмінності перебігу вагітності та пологів як незалежні від вікового фактора.

Таблиця 3.1 – Розподіл вагітних за віковими категоріями залежно від форми ГРВ

Вік	Гестаційна гіпертензія		Помірна прееклампсія n=55		Тяжка прееклампсія n=11	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
18-20	6	17,65%	6	10,91%	1	9,09%
21-29	14	41,18%	16	29,09%	6	54,55%
30-35	8	23,53%	26	47,27%	4	36,36%
36-40	6	17,65%	7	12,73%	0	0%
>40	1	2,94%	0	0%	1	9,09%

Аналіз соціально-професійного складу пацієнток показав відсутність статистично значущих відмінностей між трьома клінічними групами ГРВ ($p>0,05$). Найбільш представленою категорією в усіх групах були домогосподарки, частка яких становила 52,94% у групі ГГ, 45,45% – серед жінок з помірною ПЕ та 45,45% – у групі тяжкої ПЕ. Службовці посідали друге місце за частотою: від 26,47% у групі ГГ до 18,18% серед жінок з помірної та тяжкої ПЕ. Робітниці становили від 11,76% (ГГ) до 27,27% (тяжка ПЕ), що вказує на дещо більшу представленість цієї категорії серед пацієнток з більш тяжким клінічним перебігом (Таблиця 3.2).

Медичні працівники та підприємці зустрічалися відносно нечасто, а студентки були поодинокими або були відсутні в окремих групах. Загалом соціально-професійний склад вибірки характеризується однорідністю та не впливає на розподіл пацієнток за тяжкістю ГРВ.

Аналіз сімейного стану обстежених пацієнток продемонстрував, що більшість жінок перебували в зареєстрованому шлюбі, що продемонстровано в таблиці 3.3.

Таблиця 3.2 – Соціально-професійний склад обстежених вагітних залежно від форми ГРВ

Соціальний склад	Гестаційна гіпертензія		Помірна прееклампсія n=55		Тяжка прееклампсія n=11	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Домогосподарки	18	52,94%	25	45,45%	5	45,45%
Службовиці	9	26,47%	10	18,18%	2	18,18%
Студентки	1	2,94%	1	1,82%	0	0%
Медичні працівники	1	2,94%	4	7,27%	1	9,09%
Підприємці	1	2,94%	2	3,64%	0	0%
Робітниці	4	11,76%	13	23,64%	3	27,27%

Таблиця 3.3 – Сімейний стан обстежених жінок залежно від форми ГРВ

Сімейний стан	Гестаційна гіпертензія		Помірна прееклампсія n=55		Тяжка прееклампсія n=11	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Зареєстровано в шлюбі	18	52,94%	39	70,91%	9	81,82%
Не перебувають у шлюбі	16	47,06%	16	29,09%	2	18,18%

Водночас частота вагітних, які не перебували в офіційному шлюбі, істотно варіювала між групами: від 18,18% з тяжкою ПЕ до 47,06% з ГГ. Незважаючи на такі розбіжності у відсоткових співвідношеннях, статистично значущих відмінностей між групами не встановлено ($p>0,05$), що свідчить про загальну соціально-демографічну однорідність вибірки.

Аналіз місця проживання обстежених жінок показав, що в усіх трьох клінічних групах переважали мешканки міста (Рисунок 3.2).

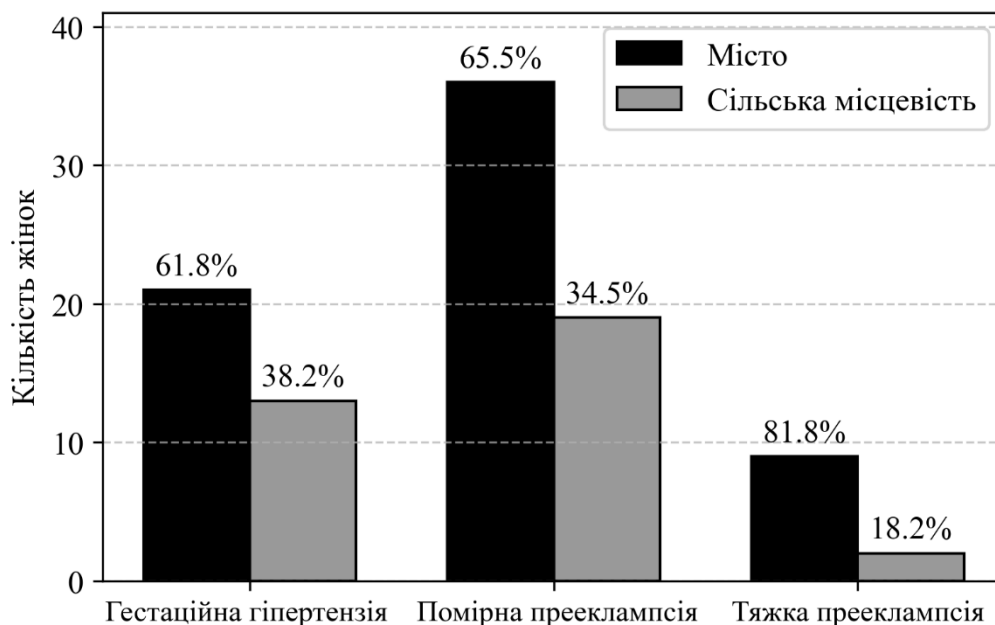


Рисунок 3.2 – Розподіл вагітних за місцем проживання залежно від форми ГРВ.

Найвищу їх частку відзначено у групі тяжкої ПЕ – 81,8%. У групі помірної ПЕ міських мешканок було 65,5%, а у групі ГГ – 61,8%. Частка мешканок сільської місцевості була порівняною між групами і коливалася від 18,2% з тяжкою ПЕ до 30,9% з помірною ПЕ

Статистично значущих відмінностей за місцем проживання між клінічними групами не встановлено ($p > 0,05$), що свідчить про однорідність вибірки за даним соціально-демографічним показником та дозволяє використовувати її для подальших порівнянь без корекції на фактор проживання.

Антропометричні показники обстежених жінок продемонстрували наявність статистично значущих міжгрупових відмінностей ($p < 0,05$), що відображає різні морфофункціональні передумови розвитку окремих форм ГРВ. Антропометричні дані жінок з ГГ займали проміжне положення між іншими групами. Середня маса тіла до вагітності становила $78,91 \pm 19,86$ кг, а на момент пологів – $92,15 \pm 19,03$ кг, що відповідає типовому гестаційному приросту маси для пацієнток з надлишковою масою тіла.

Середній ІМТ до вагітності склав $28,03 \pm 6,50$ кг/м², а перед пологами – $32,94 \pm 6,83$ кг/м², що загалом відповідає категорії надмірної ваги або ожиріння І ступеня. Міжквартильні діапазони ІМТ до вагітності: (23,49-35,49 кг/м²) відображають суттєву варіабельність групи.

У жінок з помірною ПЕ фіксувалися найвищі антропометричні показники серед усіх груп. Середня маса тіла до вагітності становила $78,67 \pm 17,50$ кг, а на момент пологів – $92,47 \pm 19,21$ кг, демонструючи виражений приріст ваги.

Середній ІМТ до вагітності дорівнював $29,43 \pm 6,87$ кг/м², а перед пологами – $34,36 \pm 8,08$ кг/м². Значна частка жінок належала до категорій надлишкової ваги або ожиріння, що підтверджується міжквартильним діапазоном ІМТ до вагітності (23,11-35,14 кг/м²).

Антропометричні показники жінок з тяжкою ПЕ були помітно нижчими й відзначалися найбільшою однорідністю серед усіх груп. Середня маса тіла до вагітності становила $59,09 \pm 6,52$ кг, а на момент пологів – $68,09 \pm 8,10$ кг, що відповідає помірному гестаційному приросту.

ІМТ до вагітності переважно залишався в межах норми – від 19,57 до 26,77 кг/м², середнє значення – $22,70 \pm 2,30$ кг/м². На момент пологів середній ІМТ зростав до $26,16 \pm 2,80$ кг/м², зберігаючи відносно низькі показники порівняно з іншими клінічними групами.

Вузкий інтерквартильний діапазон ІМТ до вагітності (21,12-23,49 кг/м²) вказує на структурну однорідність пацієток з тяжкою ПЕ, що підтверджує її класичний плацентарний характер і відносну незалежність від метаболічних факторів ризику, властивих помірній ПЕ.

За результатами ретроспективного аналізу було виявлено супутню соматичну патологію у 82 % вагітних. У структурі ЕГП досліджуваної групи домінували метаболічні порушення, що є одними з ключових компонентів кардіометаболічного ризику та загальновідомими факторами, які здатні модифікувати перебіг гестації й впливати на тяжкість ГРВ. Серед жінок з помірною ПЕ та ГГ відзначено високу частоту надмірної маси тіла (ІМТ >25): 56,4% і 62,9% відповідно та ожиріння (ІМТ >30): 45,5% і 45,7%. Ці порушення відображають

зниження адаптаційних резервів організму вагітної. У групі тяжкої ПЕ метаболічні порушення реєструвалися значно рідше (18,2% – надмірна вага, 9,1% – ожиріння). Узагальнений розподіл частоти метаболічних порушень наведено в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4 – Розподіл метаболічних порушень в залежності від форми ГРВ

ІМТ	Гестаційна гіпертензія n=34		Помірна прееклампсія n=55		Тяжка прееклампсія n=11	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Надмірна вага (ІМТ >25)	21	62,9%	31	56,4%	2	18,2%
Ожиріння (ІМТ >30)	16	45,7%	25	45,5%	1	9,1%

Важливе місце в структурі ЕГП займала офтальмологічна патологія, насамперед рефракційні порушення. Міопія різного ступеня зустрічалася у 23,6% жінок з помірною ПЕ, у 29,4% жінок з ГГ та у 18,2% вагітних з тяжкою ПЕ. Порушення нейровегетативної регуляції становили значну частку ЕГП, особливо в групі помірної ПЕ, де соматоформна дисфункція вегетативної нервової системи реєструвалася у 54,5% пацієнток, що відображає підвищену лабільність автономної нервової системи та схильність до судинної дисрегуляції при ГРВ. У групах ГГ та тяжкої ПЕ частота соматоформної дисфункції була нижчою – 44,1% і 18,2% відповідно. Прولاпс мітрального клапана, як варіант структурно-функціональних особливостей серця, також був поширеним у групі помірної ПЕ (21,8%), зустрічався у 17,6% випадків у групі ГГ та лише у 9,1% випадків серед жінок з тяжкою ПЕ.

Захворювання сечовидільної системи мали стабільну частоту серед усіх досліджуваних груп. Хронічний пієлонефрит виявлявся у 20% жінок з помірною ПЕ, у 20,6% – у групі ГГ та у 18,2% – групі тяжкої ПЕ. Поодинокі випадки сечокам'яної хвороби (3,6% при помірній ПЕ, 8,8% при ГГ, 9,1% при тяжкій ПЕ) також доповнювали нефрологічний компонент супутньої патології.

Судинні порушення, зокрема варикозна хвороба нижніх кінцівок, найчастіше реєструвалися в групі ГГ (26,5%), дещо рідше – серед жінок з помірною ПЕ (14,5%) і не зустрічалися у групі тяжкої ПЕ. Це може свідчити про відмінності венозного гемодинамічного навантаження та особливості адаптації судинної системи в залежності від клінічної форми ГРВ. У структурі ЕГП було виявлено також й ендокринні порушення до яких належали нетоксичний зоб та гіпотиреоз. Частота цієї патології становила 12,7% у групі помірної ПЕ, 14,7% – групі ГГ та була найвищою серед пацієток з тяжкою ПЕ (27,3%).

Загалом спектр ЕГП у досліджуваних групах характеризувався поліморфністю та різним ступенем соматичного навантаження. Найвища загальна частота супутніх захворювань спостерігалася при помірній ПЕ, тоді як тяжка ПЕ мала мінімальний метаболічний компонент, але характеризувалася вищою частотою ендокринних порушень. Структура та частота розподілу ЕГП наведено в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5 – Розподіл екстрагенітальної патології в залежності від форми ГРВ

Захворювання	Гестаційна гіпертензія n=34		Помірна прееклампсія n=55		Тяжка прееклампсія n=11	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Міопія	10	29,4%	13	23,6%	2	18,2%
Соматоформна дисфункція	15	44,1%	30	54,5%	2	18,2%
Пролапс мітрального клапану	6	17,6%	12	21,8%	1	9,1%
Хронічний пієлонефрит	7	20,6%	11	20,0%	2	18,2%
Хронічний холецистит	3	8,8%	4	7,3%	1	9,1%
Нетоксичний зоб/ гіпотиреоз	5	14,7%	7	12,7%	3	27,3%
Сечокам'яна хвороба	3	8,8%	2	3,6%	1	9,1%
Варикозна хвороба	9	26,5%	8	14,5%	0	0,0%

Додаткові преморбідні характеристики ретроспективної групи включали перенесені хірургічні втручання, тютюнопаління та ГРВ в попередніх вагітностях. Хірургічні операції в анамнезі зареєстровано у 6% жінок, тютюнопаління – у 12%, тоді як гіпертензивні розлади під час попередніх вагітностей відмічалися у 26% учасниць.

Наведені показники характеризувалися нерівномірним, але передбачуваним розподілом та не впливали на статистичну однорідність вибірки, оскільки не формували достовірних міжгрупових відмінностей ($p>0,05$).

Аналіз паритету вагітних засвідчив, що клінічні групи помірної ПЕ, тяжкої ПЕ та ГГ були загалом статистично однорідними за базовими репродуктивними характеристиками ($p>0,05$).

У групі помірної ПЕ переважали повторно вагітні жінки – 30 (54,5%), тоді як перша вагітність реєструвалася у 25 (45,5%). У групі тяжкої ПЕ частка пацієнток з першою вагітністю була навіть більшою – 8 з 11 (72,7%). У групі ГГ структура була подібною до помірної ПЕ: перша вагітність спостерігалась у 18 (52,9%), повторні – у 16 (47,1%).

Аналогічна тенденція простежувалася при оцінці пологів. Частка перших пологів у групах становила: 70,9% (помірна ПЕ), 81,8% (тяжка ПЕ) та 70,6% (ГГ), що свідчить про превалювання первісток у всіх трьох вибірках. Відповідно, повторні пологи реєструвалися у 29,1%, 18,2% та 29,4% жінок. Така однорідність виключає системний вплив паритету на структуру досліджуваних акушерських ускладнень.

При аналізі акушерського анамнезу встановлено, що медичні аборти до перших пологів траплялися спорадично у всіх групах: у 7,3% пацієнток з помірною ПЕ (4 випадки), у 18,2% жінок з тяжкою ПЕ (2 випадки) та у 5,9% пацієнток з ГГ (2 випадки). Самовільні аборти до перших пологів у групі тяжкої ПЕ не реєструвалися, тоді як у групах помірної ПЕ та ГГ їх частота становила відповідно 7,3% (4 випадки) та 11,8% (4 випадки), що не формувало статистично значущих відмінностей ($p>0,05$). Оцінка загальної кількості абортів в анамнезі також не виявила міжгрупових відмінностей. У групі помірної ПЕ сумарно зафіксовано 39

медичних та 22 самовільних аборти, у групі тяжкої ПЕ – відповідно 3 та 0, а у групі ГГ – 17 медичних і 12 самовільних абортів. Вищі абсолютні показники в групі помірної ПЕ закономірно пов'язані з більшою часткою повторно вагітних пацієнток і не свідчать про суттєву різницю у структурі репродуктивних втрат.

У всіх трьох групах не реєструвалися випадки передчасних пологів в анамнезі, що також підтверджує їх однорідність щодо ключових репродуктивних факторів ризику.

Таким чином, структура паритету, особливості акушерського анамнезу та частота репродуктивних втрат не виявили достовірних відмінностей між групами ($p>0,05$), що дозволяє вважати їх репрезентативними та порівнянними для подальшого аналізу перебігу вагітності та розвитку ГРВ. Узагальнені показники наведені в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6 – Паритет вагітних у групах залежно від форми ГРВ

Паритет вагітних	Гестаційна гіпертензія		Помірна прееклампсія n=55		Тяжка прееклампсія n=11	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Перша вагітність	18	52,9%	25	45,5%	8	72,7%
Повторні вагітності	16	47,1%	30	54,5%	3	27,3%
Перші пологи	24	70,6%	39	70,9%	9	81,8%
Повторні пологи	10	29,4%	16	29,1%	2	18,2%
Медичні аборти до I пологів	2	5,9%	4	7,3%	2	18,2%
Самовільні аборти до I пологів	4	11,8%	4	7,3%	0	0%

Аналіз гінекологічного анамнезу жінок ретроспективної вибірки показав, що найбільшу частоту гінекологічної патології відмічено серед пацієнток з ГГ, де ті чи інші захворювання репродуктивної системи реєструвалися у понад половини жінок. У вагітних з помірною ПЕ частота гінекологічних порушень була дещо

нижчою, однак залишалася суттєвою, тоді як у жінок з тяжкою ПЕ гінекологічна патологія мала переважно поодинокий характер (Таблиця 3.7).

У структурі гінекологічних захворювань домінували ерозивні зміни шийки матки. Вони спостерігалися у 38,2% жінок з ГГ, 30,9% пацієнток з помірною ПЕ та 18,2% випадків у групі тяжкої ПЕ. Окремі випадки цервікальна інтраепітеліальна неоплазія реєструвалися у групах ГГ (2,9%) та помірної ПЕ (1,8%), у вагітних з тяжкою ПЕ ці стани не виявлено.

Таблиця 3.7 – Розподіл гінекологічної патології в залежності від форми ГРВ

Захворювання	Гестаційна гіпертензія		Помірна прееклампсія n=55		Тяжка прееклампсія n=11	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Сальпінгофорит	3	8,8%	0	0,0%	1	9,1%
Ерозія шийки матки	13	38,2%	17	30,9%	2	18,2%
Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія	1	2,9%	1	1,8%	0	0,0%
Лейоміома матки	4	11,8%	5	9,1%	1	9,1%
Рубець на матці	1	2,9%	2	3,6%	0	0,0%
Кіста яєчника	0	0,0%	2	3,6%	0	0,0%
Позаматкова вагітність	1	2,9%	0	0,0%	0	0,0%
Порушення менструального циклу	5	14,7%	9	16,4%	2	18,2%

Лейоміома матки зустрічалася в 11,8% жінок з ГГ, та по 9,1% у пацієнток з помірною та тяжкою ПЕ. Рубцеві зміни матки після оперативних втручань реєструвалися в групах ГГ (2,9%) та помірної ПЕ (3,6%) і не виявлялися у жінок з тяжкою ПЕ. Інші форми гінекологічної патології, включно кісти яєчника, позаматкова вагітність та сальпінгофорит, мали низьку частоту та не впливали суттєво на міжгрупові відмінності. Порушення менструального циклу відмічались в анамнезі 14,7% жінок з ГГ, 16,4% – з помірною ПЕ та 18,2% – з тяжкою ПЕ.

Узагальнюючи отримані результати, можна зазначити, що хоча окремі гінекологічні стани частіше траплялися у пацієнток з ГГ та помірною ПЕ, загальний спектр патології виявився відносно подібним незалежно від форми ГРВ, без статистично значущих відмінностей за більшістю нозологій ($p > 0,05$). Це дозволяє вважати гінекологічний анамнез загалом збалансованим у вибірці та таким, що не спотворює оцінку подальших акушерських та перинатальних результатів.

Аналіз терміну взяття вагітних на облік у ретроспективній вибірці продемонстрував загалом своєчасне звернення пацієнток до акушерсько-гінекологічної служби. Середній термін становив $12,19 \pm 4,69$ тижнів, що відповідає рекомендованому періоду первинного пренатального огляду. Медіана дорівнювала 12 тижням, а інтерквартильний розмах (8,75-14,25) вказує на те, що половина жінок ставала на облік у межах 9-14 тижнів вагітності.

Такі показники свідчать про відносну однорідність вибірки та відсутність значних коливань у терміні первинного звернення, що дозволяє вважати ретроспективну групу репрезентативною щодо загальної популяції вагітних та використовувати її дані для подальших аналітичних порівнянь.

3.2 Особливості перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду

Ретроспективний аналіз перебігу вагітності у 100 жінок з ГРВ, які спостерігалися в період 2017-2018 рр., продемонстрував відносно високу частоту ускладнень перебігу гестації серед вагітних всіх клінічних форм ГРВ.

У жінок з помірною ПЕ перебіг вагітності був найбільш обтяженим. Анемія вагітних реєструвалася майже у двох третин пацієнток (58,2%), а гестаційні набряки – у переважної більшості (81,8%). Ускладнення гестації проявлялися частими епізодами клініки загрозливого аборту в терміні до 22 тижнів (27,3%), істміко-цервікальною недостатністю (ІЦН) (16,4%) та удаваних перейм до 37 тижнів (58,2%). Дистрес плода мав місце у кожній третій вагітній (30,9%), а загалом у ретроспективній вибірці ознаки дистресу плода були зафіксовані у 23% вагітних. Передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО) було зареєстровано у 4 пацієнток (7,3%), а передчасне відшарування нормально розташованої плаценти

(ПВНРП) відмічалось у поодиноких випадках (9,1%). У групі ГГ частота ускладнень була дещо нижчою. Анемія вагітних діагностована у половини жінок (50,0%), а гестаційні набряки – у 19 пацієнток (55,9%). Епізоди загрозливого аборту до 22 тижня (23,5%) та істміко-цервікальної недостатності (8,8%) траплялися з меншою частотою, тоді як удавані перейми до 37 тижнів спостерігалися більш часто (67,6%). Ознаки дистресу плода були зареєстровані у 4 жінок (11,8%), ПВНРП – у 2 випадках (5,9%), а ПРПО – у 6 (17,6%). У вагітних з тяжкою ПЕ загальна кількість діагностованих ускладнень була меншою, проте їх характер свідчив про виражене порушення гестаційної адаптації. Загрозливий аборт до 22 тижня, а також удавані перейми до 37 тижнів спостерігалися у більшості жінок (по 54,5%, відповідно), істміко-цервікальна недостатність – у 5 вагітних (45,5%). Анемія вагітних реєструвалася у 4 випадках (36,4%), ознаки дистресу – у 2 (18,2%), а ПРПО – у однієї пацієнтки (9,1%). Найбільш характерною ознакою для цієї групи були стійкі гестаційні набряки, що відзначалися практично у всіх жінок (100%). Узагальнені дані щодо частоти основних гестаційних ускладнень наведено в таблиці 3.8.

Таблиця 3.8 – Ускладнення гестації залежно від форми ГРВ

Ускладнення	Гестаційна гіпертензія		Помірна прееклампсія n=55		Тяжка прееклампсія n=11	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Анемія	17	50,0%	32	58,2%	4	36,4%
Гестаційні набряки	19	55,9%	45	81,8%	11	100%
Загрозливий аборт	8	23,5%	15	27,3%	6	54,5%
ІЦН	3	8,8%	9	16,4%	5	45,5%
Удавані перейми до 37 тижнів	23	67,6%	32	58,2%	6	54,5%
Дистрес плода під час вагітності	4	11,8%	17	30,9%	2	18,2%
ПВНРП	2	5,9%	5	9,1%	0	0,0%
ПРПО	6	17,6%	4	7,3%	1	9,1%

Аналіз особливостей перебігу вагітності в ретроспективній вибірці продемонстрував загалом високу частоту гестаційних ускладнень при всіх клінічних формах ГРВ. Найвищу частоту патологічних станів зареєстровано у вагітних з помірною ПЕ, де ускладнення виникали у більшості випадків, тоді як у групі ГГ вони зустрічалися зі значно меншою частотою. Статистично значимі міжгрупові відмінності встановлено за одним показником – ІЦН, яка переважно реєструвалася у пацієнток з ПЕ (як помірної, так і тяжкої форм) та практично не виявлялася у групі ГГ ($p < 0,05$).

Інші показники не продемонстрували достовірних статистичних відмінностей ($p > 0,05$). Відсутність достовірних міжгрупових відмінностей за цими показниками свідчить про відносну однорідність виборки щодо частоти інших гестаційних ускладнень.

За результатами доплерометричного моніторингу у III триместрі порушення матково-плодово-плацентарного кровоплину реєструвалися у переважної частини вагітних ретроспективної вибірки (63%), що відображає високу частоту гемодинамічних змін на тлі ГРВ. Оцінка характеру порушень проводилася відповідно до критеріїв FMF, з виокремленням високорезистентних та термінальних типів кровоплину в артеріях пуповини.

У групі ГГ нормальний кровотік зберігався у 44,1% пацієнток. Високорезистентний тип кровоплину, що характеризувався підвищеним індексом резистентності в артеріях пуповини без критичних змін кінцево-діастолічного компонента, виявлено у 32,4% випадків. Термінальні порушення гемодинаміки – нульовий або реверсний діастолічний кровотік в артеріях пуповини – реєструвалися у 23,5% жінок, що може свідчити про розвиток вираженої плацентарної дисфункції.

Серед вагітних з помірною ПЕ нормальний кровоплин відзначено у 32,7% випадків, тоді як високорезистентний тип кровоплину – у 27,3%. Термінальні форми гемодинаміки в артеріях пуповини спостерігалися значно частіше, ніж у вагітних з ГГ, і становили 40,0%, що може відображати більш виражене порушення плацентарної перфузії у цій категорії пацієнток.

Найбільш несприятливі доплерометричні характеристики відмічено у групі тяжкої ПЕ. Нормальний кровотік зберігався у 36,4% вагітних, високорезистентний тип реєструвався лише у 9,1% випадків, тоді як термінальні форми гемодинаміки в артеріях пуповини переважали і становили 54,5%. Така структура показників узгоджується з глибокими порушеннями плацентарної перфузії та високим ризиком фетальної гіпоксії при тяжкому перебігу ПЕ.

Попри тенденцію до зростання частоти критичних порушень у міру підвищення тяжкості ГРВ, міжгрупові відмінності не досягли статистичної значущості ($p > 0,05$). Узагальнені дані щодо частоти гемодинамічних ускладнень наведено в таблиці 3.9.

Таблиця 3.9. – Розподіл гемодинамічних порушень залежно від форми ГРВ

	Гестаційна гіпертензія n=34		Помірна прееклампсія n=55		Тяжка прееклампсія n=11	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Нормальний кровоплин в артеріях пуповини	15	44,1%	18	32,7%	4	36,4%
Високорезистентний тип гемодинаміки в артеріях пуповини	11	32,4%	15	27,3%	1	9,1%
Термінальні типи гемодинаміки в артеріях пуповини	8	23,5%	22	40,0%	6	54,5%

Порівняльний аналіз термінів виявлення порушень матково-плодово-плацентарного кровоплину показав статистично значиме ($p < 0,05$) зміщення часу їх маніфестації залежно від тяжкості ГРВ. У групі ГГ гемодинамічні зміни виявлялися в терміні $33,3 \pm 3,2$ тижнів, що характерно для пізнього дебюту порушень та свідчить про відносно стабільну плацентарну перфузію. У пацієток з помірною ПЕ порушення кровотоку реєструвалися дещо раніше – в середньому на $31,6 \pm 4,2$ тижнів, що відображає прогресуюче погіршення плацентарного кровопостачання зі зростанням клінічної тяжкості. Найбільш ранній термін маніфестації порушень

встановлено у вагітних з тяжкою ПЕ: середній термін склав $29,1 \pm 3,3$ тижнів, що узгоджується з більш агресивнішим перебігом захворювання (Рисунок 3.3).

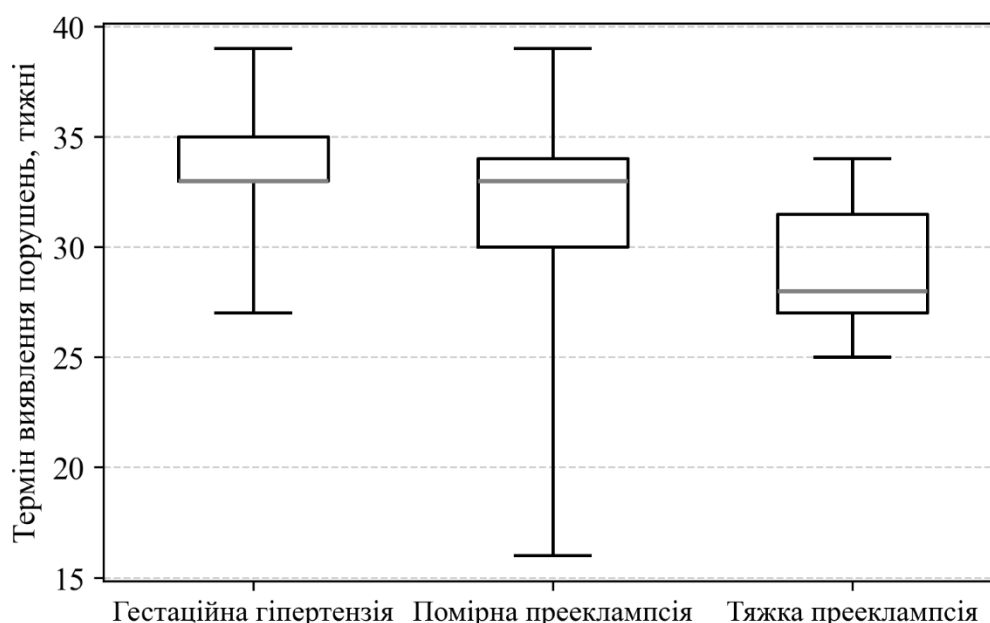


Рисунок 3.3 – Термін виявлення порушень кровотоку залежно від форми ГРВ.

За результатами оцінки індексу амніотичної рідини у III триместрі встановлено, що відхилення об'єму навколоплідних вод мали поодинокий та нерівномірний характер у всіх вагітних. Багатоводдя частіше реєструвалося серед пацієнток з тяжкою ПЕ – у 54,5% випадків, що перевищувало відповідні показники групи помірної ПЕ та ГГ, де частота цього ускладнення не перевищувала 40%. Маловоддя мало значно нижчу частоту: так у групі тяжкої ПЕ воно діагностовано у 9,1% жінок, серед жінок з помірною ПЕ – у 12,7%, тоді як серед вагітних з ГГ – у 8,8%. Незважаючи на відмінності абсолютних значень, статистично значущих міжгрупових розбіжностей не встановлено ($p > 0,05$). У більшості пацієнток навколоплідні води залишалися в межах нормативних значень, а випадки маловоддя та багатоводдя не впливали на однорідність вибірки.

Аналіз частоти виникнення ЗРП у ретроспективній вибірці продемонстрував, що дане ускладнення має поширення серед вагітних з ГРВ, проте його розподіл не мав чіткої залежності від клінічної форми захворювання. Загалом за даними

ультразвукового дослідження у III триместрі ЗРП було діагностовано у 32 жінок, що становило близько третини вибірки (32%). У групі ГГ відмічено ЗРП у 10 пацієнток (29,4%). Серед жінок з помірною ПЕ ЗРП спостерігалася дещо частіше – у 19 вагітних (34,5%). У пацієнток з тяжкою ПЕ ЗРП траплялась у 3 випадках (27,3%), що було дещо нижчим. (Рисунок 3.4).

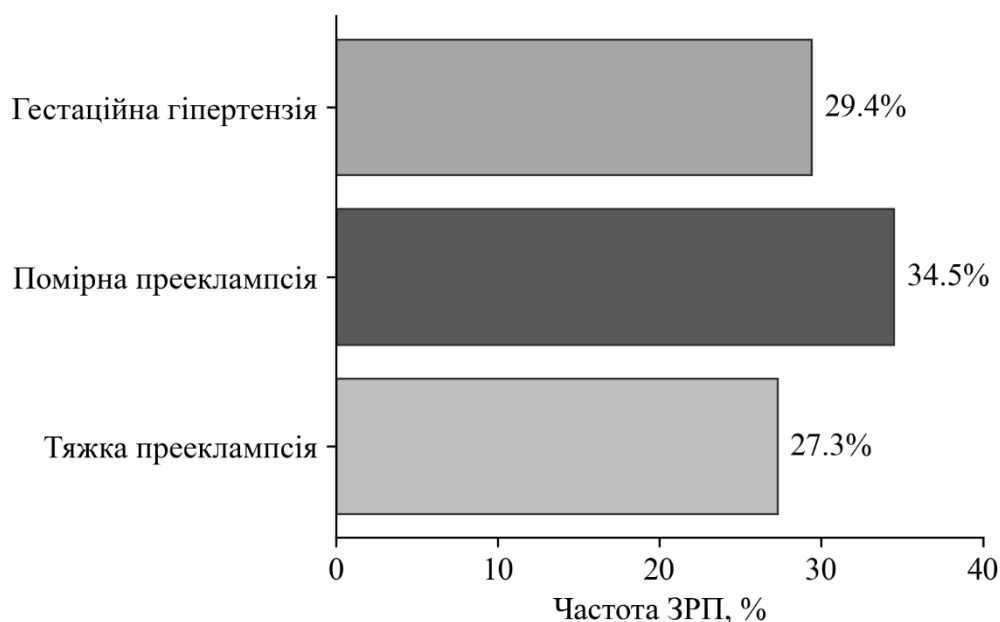


Рисунок 3.4 – Розподіл затримки росту плода у вагітних залежно від форми ГРВ.

Міжгруповий статистичний аналіз не продемонстрував достовірних відмінностей у частоті виникнення ЗРП ($p > 0,05$).

Аналіз терміну розродження в ретроспективній вибірці продемонстрував поступове зменшення гестаційного віку зі зростанням тяжкості ГРВ. У пацієнток з ГГ середній термін розродження становив $36,06 \pm 3,16$ тижнів. Переважна більшість жінок цієї групи були розроджені у терміни доношеної вагітності (82,4%), тоді як передчасні пологи реєструвалися порівняно не часто (17,6%). Такий розподіл відповідає більш сприятливому клінічному перебігу ГГ (Рисунок 3.5).

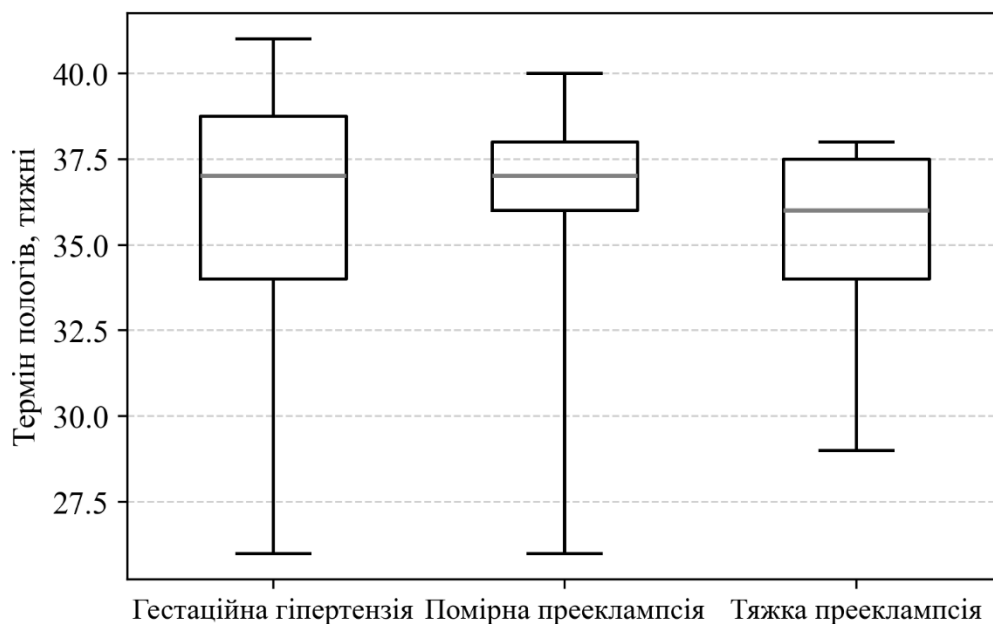


Рисунок 3.5 – Термін пологів в залежності від форми ГРВ.

За наявності помірної ПЕ середній гестаційний вік при розродженні становив $36,53 \pm 3,04$ тижнів, що є близьким до показників ГГ. Проте частота передчасного розродження зростала більш ніж удвічі – до 36,4%, що свідчить про менш стабільний перебіг вагітності та підвищену імовірність прогресування плацентарної дисфункції навіть за відсутності тяжких клінічних проявів. Зберігається тенденція до переважання термінових пологів (63,6%), однак частка передчасних є клінічно значимою. Найбільш несприятлива ситуація відмічена у вагітних з тяжкою ПЕ. Середній термін розродження становив $35,18 \pm 2,75$ тижнів. Важливо підкреслити, що 100% жінок цієї групи пологи були передчасними, переважно в терміни, характерні для індукованого розродження з причин материнської або фетальної декомпенсації. Такий розподіл відображає критичне погіршення матково-плацентарної перфузії та високу загрозу перинатальних ускладнень, що узгоджується з міжнародними даними щодо ведення тяжких форм ПЕ.

Узагальнюючи отримані дані, слід зазначити, що загальна частка передчасних розроджень у ретроспективній вибірці становила 37%. Статистичний аналіз підтвердив наявність достовірного зворотного кореляційного зв'язку між

тяжкістю ГРВ та терміном пологорозродження ($\rho = -0,393$; $p < 0,05$), що свідчить про поступове й закономірне скорочення терміну гестації зі зростанням ступеня ПЕ. Отримані результати підкреслюють важливість ранньої стратифікації ризику та своєчасного вибору акушерської тактики, оскільки навіть помірні форми ПЕ асоціюються з істотним підвищенням частоти передчасного розродження.

Аналіз способів розродження продемонстрував виразну залежність тактики ведення пологів від тяжкості ГРВ. У групі ГГ вагітності переважно завершувалися через природні пологові шляхи – 70,6% випадків (24 з 34), тоді як частка операції кесарів розтин становила 29,4%. Такий розподіл відповідає відносно сприятливому перебігу гестації та збереженню можливості фізіологічного ведення пологів.

У пацієнток з помірною ПЕ частка оперативного розродження була вищою – 54,5% (30 з 55), тоді як фізіологічні пологи відбулися у 45,5% жінок. Це відображає більш високу частоту виникнення акушерських показань до дострокового розродження на тлі прогресування клінічної симптоматики та зниження компенсаторних можливостей плацентарного комплексу.

Найбільш критична ситуація спостерігалася у групі тяжкої ПЕ, де 100% вагітностей були завершені шляхом кесаревого розтину. Відсутність випадків пологів через природні пологові шляхи свідчить про високий рівень перинатального ризику та необхідність невідкладного оперативного втручання для запобігання материнсько-плодовим ускладненням. Таким чином, частота кесаревого розтину прогресивно зростала зі збільшенням тяжкості ГРВ ($p < 0,05$), що є клінічно закономірним та підтверджує диференційований підхід до вибору способу розродження залежно від стану матері та плода. У ретроспективній вибірці загалом операція кесаревого розтину була виконана у 51% випадків, при цьому у 32% жінок оперативне розродження проводилося достроково з огляду стан матері та плода.

Аналіз показань до оперативного розродження продемонстрував суттєві відмінності, що відображає різний характер акушерських ризиків залежно від тяжкості ГРВ. У групі помірної ПЕ спектр показань був поліетіологічним. Провідною причиною кесаревого розтину стали дистрес плода, що зумовили

оперативне втручання в понад ніж половині випадків (60%). ПВНРП зустрічалося у 16,7% випадків, тоді як клінічно вузький таз, наявність рубця на матці та первинна слабкість пологової діяльності мали поодинокий характер (по 6,7%). Інші причини, зокрема ножне передлежання, становили незначну частку (3,3%) та не формували домінуючих тенденцій. Серед жінок з тяжкою ПЕ структура показань була максимально одноманітною: у 81,8% випадків кесарів розтин виконували у зв'язку з гіпертензією, що не піддавалася медикаментозній корекції. Ознаки дистресу плода реєструвалися значно рідше – 18,2%. Інших акушерських показань у цій групі не відзначено. У жінок з ГГ показання до кесаревого розтину формувалися переважно з боку плода. Ознаки дистресу плода були підставою для оперативного розродження у 50% випадків. ПВНРП та ножне передлежання зустрічалися з однаковою частотою – 20% відповідно, тоді як первинна слабкість пологової діяльності реєструвалися у 10% пацієнток (Рисунок 3.6).



Рисунок 3.6 – Показання до кесаревого розтину в залежності від форми ГРВ.

Узагальнюючи, слід зазначити, що при зростанні тяжкості ГРВ відбувається зсув показань від переважно фетальних (ГГ), до змішаних (помірна ПЕ), і надалі – до домінування небезпечних для життя з боку матері станів (тяжка ПЕ), що обумовлює необхідність невідкладного оперативного розродження.

Аналіз ускладнень під час вагінальних розроджень продемонстрував їх відносно низьку частоту. Так у жінок ГГ реєструвалися випадки первинної слабкості пологової діяльності, дистресу плода в I та в II періоді пологів (по 4,2%).

Серед жінок з помірною ПЕ випадки затримки частки посліду з кровотечею та дистресу плода в I та II періодах – спостерігались, відповідно по одному випадку (1,8%). Клінічно вузький таз, первинну слабкість пологової діяльності – відмічено по 2 випадки (3,6%), ручну ревізію порожнини матки виконано у 2 жінок (3,6%), а вакуум-екстракція застосована в 1 випадку (1,8%). Всі жінки з тяжкою ПЕ розроджені шляхом операції кесарів розтин.

Аналіз частоти пологового травматизму продемонстрував структуру ушкоджень м'яких тканин пологових шляхів серед жінок, які народжували через природні пологові шляхи. У вагітних з ГГ розриви промежини I ступеня реєструвалися у 9 жінок (26,5%), розриви шийки матки – у 17 (50,0%), а розриви стінок піхви – у 14 випадках (41,2%). У вагітних з помірною ПЕ частота ушкоджень мала подібну тенденцію: розриви промежини I ступеня виникали у 11 пацієнток (20,0%), розриви шийки матки – у 18 (32,7%), а розриви піхви – у 13 випадках (23,6%). Узагальнені дані представлено в таблиці 3.10.

Таблиця 3.10 – Структура пологового травматизму залежно від форми ГРВ

	Гестаційна гіпертензія n=34		Помірна прееклампсія n=55		Тяжка прееклампсія n=11	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Розрив промежини I ступеня	9	26,5%	11	20,0%	0	0,0%
Розрив шийки матки	17	50,0%	18	32,7%	0	0,0%
Розрив піхви	14	41,2%	13	23,6%	0	0,0%

Статистично значущих відмінностей між вагітними не виявлено ($p>0,05$), що дозволяє розцінювати частоту пологового травматизму як однорідну та таку, що не залежить від клінічного варіанта перебігу ГРВ.

Аналіз обсягів крововтрати після пологів не продемонстрував суттєвих міжгрупових відмінностей залежно від клінічної форми ГРВ ($p>0,05$). У вагітних, розродження яких відбулось крізь природні пологові шляхи, середня крововтрата становила 249 ± 34 мл при ГГ та 268 ± 51 мл у жінок з помірною ПЕ. При оперативному розродженні середній обсяг крововтрати був порівнянним між групами та склав 640 ± 128 мл у пацієнток з ГГ, 720 ± 162 мл при помірній ПЕ та 646 ± 68 мл у жінок з тяжкою ПЕ. Отримані дані вказують на відсутність статистично значимих розбіжностей у рівні крововтрати як під час пологів, так і при кесаревому розтині, що свідчить про їх однорідність у ретроспективній вибірці незалежно від ступеня тяжкості ГРВ.

3.3 Перинатальні наслідки розродження жінок з гіпертензивними розладами вагітних

Ретроспективний аналіз перинатальних наслідків розродження здійснювали залежно від терміну гестації, основних антропометричних показників (маса тіла, довжина тіла, окружність голови), а також оцінки за шкалою Апгар на 1-й та 5-й хвилинах життя. Аналізували частоту ЗРП, потребу в респіраторній підтримці та характер ранніх неонатальних ускладнень.

Особливу увагу приділено порівнянню частоти патологічних станів залежно від ступеня тяжкості ГРВ у матері, включаючи асфіксію різного ступеня, метаболічні порушення, жовтяницю, респіраторні розлади та необхідність пролонгованого моніторингу. Аналіз отриманих даних дозволив оцінити вплив ГРВ на адаптацію новонароджених у ранньому неонатальному періоді.

Аналіз новонароджених показав збалансований розподіл у ретроспективній вибірці. Загалом серед 100 новонароджених частка хлопчиків становила 57%, а дівчаток – 43%. Статистично значимих відмінностей щодо статі новонароджених не виявлено ($p>0,05$).

Аналіз частоти обвиття пуповиною навколо шиї плода свідчить про відсутність суттєвих міжгрупових відмінностей ($p>0,05$). У групі ГГ однократне обвиття відмічалось у 17,6% новонароджених, багатократне та туге обвиття зі

здавленням – по 5,9% випадків відповідно. Серед пацієнток з помірною ПЕ однократне обвиття зустрічалося у 16,4% новонароджених, тоді як багатократне і туге обвиття зі здавленням – по 9,1% випадків кожне (Таблиця 3.11).

Таблиця 3.11 – Частота та вид обвиття пуповиною плода

Показник	Гестаційна гіпертензія		Помірна прееклампсія n=55		Тяжка прееклампсія n=11	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Однократне обвиття пуповини навколо шийї плода	6	17,6	9	16,4	0	0,0
Багатократне обвиття плода пуповиною	2	5,9	5	9,1	0	0,0
Туге обвиття пуповини навколо шийї плода зі здавленням	2	5,9	5	9,1	1	9,1

Серед вагітних з тяжкою ПЕ однократних та багатократних обвиттів не зафіксовано, тоді як поодинокий випадок тугого обвиття зі здавленням (9,1%) не вплинув на загальну статистичну картину. Таким чином, частота та характер обвиття пуповиною залишалися порівняними незалежно від клінічної форми ГРВ.

Оцінка перинатальних наслідків продемонструвала суттєве зростання частоти випадків народження в стані асфіксії та потреби в первинних реанімаційних заходах для новонароджених залежно від тяжкості ГРВ матері. Асфіксія після народження була зареєстрована у 2,9% дітей, народжених жінками з ГГ, у 9,1% новонароджених від матерів з помірною ПЕ та у 36,4% випадків серед тяжкої ПЕ. Порівняльний статистичний аналіз підтвердив достовірність цих відмінностей ($p<0,05$).

Аналогічна тенденція простежується щодо потреби в первинній реанімації новонароджених. У групі ГГ вона становила 2,9%, у жінок з помірною ПЕ – 14,5%, тоді як серед новонароджених від матерів з тяжкою ПЕ реанімаційні заходи були необхідні у 54,5% випадків. Міжгрупові відмінності були достовірними ($p<0,05$).

Оцінка стану новонароджених за шкалою Апгар засвідчила поступове зниження неонатальної адаптації відповідно до тяжкості ГРВ (Рисунок 3.7).

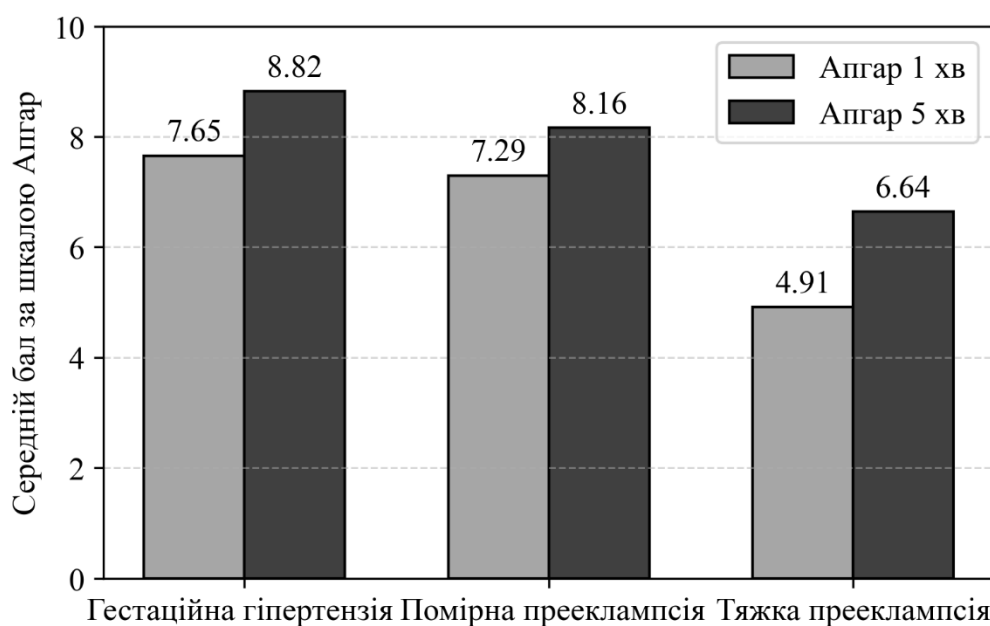


Рисунок 3.7 – Середня оцінка новонароджених за шкалою Апгар.

У групі ГГ середнє значення на 1-й хвилині становило $7,47 \pm 1,42$ (медіана 8,0; (7,0-8,0)), тоді як на 5-й хвилині – $8,53 \pm 1,06$ (медіана 9,0; (8,0-9,0)), що свідчить про задовільне відновлення життєвих функцій більшості новонароджених.

У вагітних з помірною ПЕ показники були нижчими: на 1-й хвилині – $6,96 \pm 1,47$ (медіана 7,0; (6,0-8,0)), а на 5-й хвилині – $8,04 \pm 1,17$ (медіана 8,0; (7,0-9,0)).

Попри початкове зниження, до 5-ї хвилини переважна більшість дітей досягала задовільного рівня адаптації. Найнижчі результати відмічено у групі тяжкої ПЕ: середній бал на 1-й хвилині становив $5,27 \pm 2,01$ (медіана 6,0; (3,0-7,0)), а на 5-й хвилині – $6,27 \pm 1,74$ (медіана 7,0; (4,0-7,0)). Це відображає стійке порушення адаптаційних механізмів та підвищений ризик ранніх неонатальних ускладнень.

Статистичний аналіз продемонстрував достовірну різницю між групами як на 1-й, так і на 5-й хвилині ($p < 0,05$), що підтверджує чіткий зв'язок між тяжкістю ГРВ та зниженням показників неонатальної адаптації.

Оцінка за окремими показниками шкали Апгар продемонструвала певні відмінності залежно від тяжкості ГРВ у матері. На 1-й та 5-й хвилині після народження найнижчі показники відмічалися у групі тяжкої ПЕ, що проявлялося

зменшенням частоти повноцінного дихання та пригніченням рефлексів. Статистичний аналіз підтвердив достовірність цих розбіжностей між трьома клінічними групами як для параметра дихання, так і для рефлекторної відповіді ($p < 0,05$). За іншими компонентами шкали – серцебиттям, м'язовим тонусом та кольором шкіри – значущих міжгрупових відмінностей на 1-й та 5-й хвилині не встановлено ($p > 0,05$), що свідчить про відносну однорідність базових життєвих показників у ранній постнатальній адаптації (Таблиця 3.12).

Таблиця 3.12 – Медіанні значення показників шкали Апгар у новонароджених

ГРВ	Серцебиття	Дихання	М'язовий тонус	Колір шкіри	Рефлекси
1 хвилина					
Гестаційна гіпертензія	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0)	1,0 (1,0-2,0)	1,0 (1,0-1,0)	2,0 (1,0-2,0)
Помірна преєклампсія	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (1,0-2,0)	1,0 (1,0-1,0)	1,0 (1,0-1,0)	1,0 (1,0-2,0)
Тяжка преєклампсія	2,0 (1,0-2,0)	1,0 (1,0-2,0)	1,0 (1,0-1,0)	1,0 (1,0-1,0)	1,0 (1,0-1,0)
5 хвилина					
Гестаційна гіпертензія	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (1,0-2,0)	1,0 (1,0-1,0)	2,0 (2,0-2,0)
Помірна преєклампсія	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (1,0-2,0)	1,0 (1,0-1,0)	2,0 (2,0-2,0)
Тяжка преєклампсія	2,0 (1,0-2,0)	2,0 (1,0-2,0)	1,0 (1,0-2,0)	1,0 (1,0-1,0)	2,0 (1,0-2,0)

Аналіз антропометричних характеристик новонароджених продемонстрував чітку залежність масо-ростових параметрів від тяжкості ГРВ. У групі ГГ показники перебували в межах фізіологічної норми: медіана маси тіла становила 2700 г (2500-3000), зріст – 52 см (50-54), окружність голови – 35 см (33-35), окружність грудної клітки – 33 см (32-34). У дітей, народжених жінками з помірною ПЕ, відзначалося більш широке варіювання антропометричних характеристик, що відображало поєднання доношених і недоношених новонароджених. Медіана маси тіла становила 3000 г (2500-3500), зріст – 50 см (47-53), окружність голови – 34 см (32-35), окружність грудної клітки – 32 см (30-34). Найбільш виражене зниження

антропометричних показників спостерігалось у групі тяжкої ПЕ. Медіана маси новонароджених становила 1560 г (1100-2430), зріст – 42 см (37-47), окружність голови – 30 см (27-32), окружність грудної клітки – 25 см (24-29), що узгоджується з високою частотою передчасних пологів та ЗРП в цій групі. Виявлені тенденції свідчать про поступове зниження масо-ростових параметрів паралельно з наростанням тяжкості ГРВ (Таблиця 3.13).

Таблиця 3.13 – Антропометричні дані новонароджених

Показник	Гестаційна гіпертензія	Помірна прееклампсія n=55	Тяжка прееклампсія n=11
Маса тіла, г	2700 (2500-3000)	3000 (2500-3500)	1560 (1100-2430)
Зріст, см	52 (50-54)	50 (47-53)	42 (37-47)
Окружність голови, см	35 (33-35)	34 (32-35)	30 (27-32)
Окружність грудної клітки, см	33 (32-34)	32 (30-34)	25 (24-29)

За результатами статистичного аналізу різниця була достовірною як для маси тіла та зросту новонароджених, так і для параметрів окружності голови та грудної клітки ($p<0,05$).

Перцентильний аналіз маси тіла новонароджених дозволив відмітити певне збільшення частоти ЗРП у напрямку від ГГ до тяжкої ПЕ. У вагітних з ГГ новонароджені з масою тіла ≤ 10 -го перцентилу реєструвалася у 58,8% випадках ($p>0,05$), тоді як 29,4% дітей мали масу >10 -го перцентилу. Частка немовлят з масою ≥ 50 -го перцентилу становила 8,8%, і в одному випадку (2,9%) було відмічено показник >90 -го перцентилу. У жінок з помірною ПЕ частка народжених ≤ 10 -го перцентилу становила 60,0% ($p<0,05$). При цьому 27,3% дітей мали масу >10 -го перцентилу, у 12,7% випадків маса досягала ≥ 50 -го перцентилу, тоді як випадків >90 -го перцентилу не зареєстровано.

Найбільш несприятливі показники відмічено у групі тяжкої ПЕ, де 81,8% новонароджених мали масу ≤ 10 -го перцентилу ($p<0,05$). Лише 18,2% дітей

належали до >10-го перцентилю, при цьому були відсутні випадки як ≥ 50 -го, так і >90-го перцентилю (Рисунок 3.8).

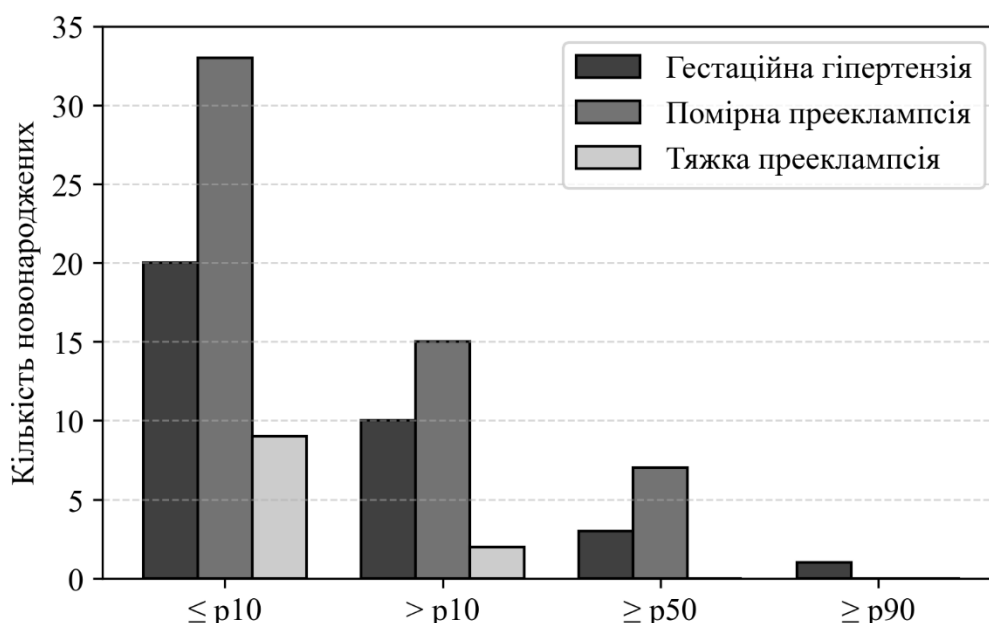


Рисунок 3.8 – Структура перцентильних показників маси тіла новонароджених.

Незважаючи на достовірне зниження маси тіла новонароджених у групах з ПЕ та тенденцію до зростання частоти ЗРП з наростанням тяжкості ГРВ, частота ЗРП за центильними кривими не продемонструвала статистично значимих відмінностей ($p > 0,05$). В цілому такий розподіл відображає закономірний прогресивний вплив гіпертензивних станів на внутрішньоутробний розвиток плода та узгоджується з отриманими доплерометричними й перинатальними характеристиками.

Аналіз структури перинатальної захворюваності серед новонароджених продемонстрував чітку градацію частоти та тяжкості неонатальних ускладнень залежно від клінічної форми ГРВ ($p < 0,05$). Найбільш сприятливий перебіг раннього неонатального періоду відмічено у дітей, народжених жінками з ГГ. У цій групі синдром дихальних розладів новонародженого реєструвався лише у 2 випадках (5,9%), гіпоксично-ішемічна енцефалопатія та внутрішньоутробна інфекція – по 3 випадки (8,8%), а відкрита артеріальна протока – у 1 новонародженого (2,9%).

Водночас найбільш частим станом була неонатальна жовтяниця, яка відмічалася у 22 дітей (64,7%), переважно з неускладненим перебігом (Рисунок 3.9).

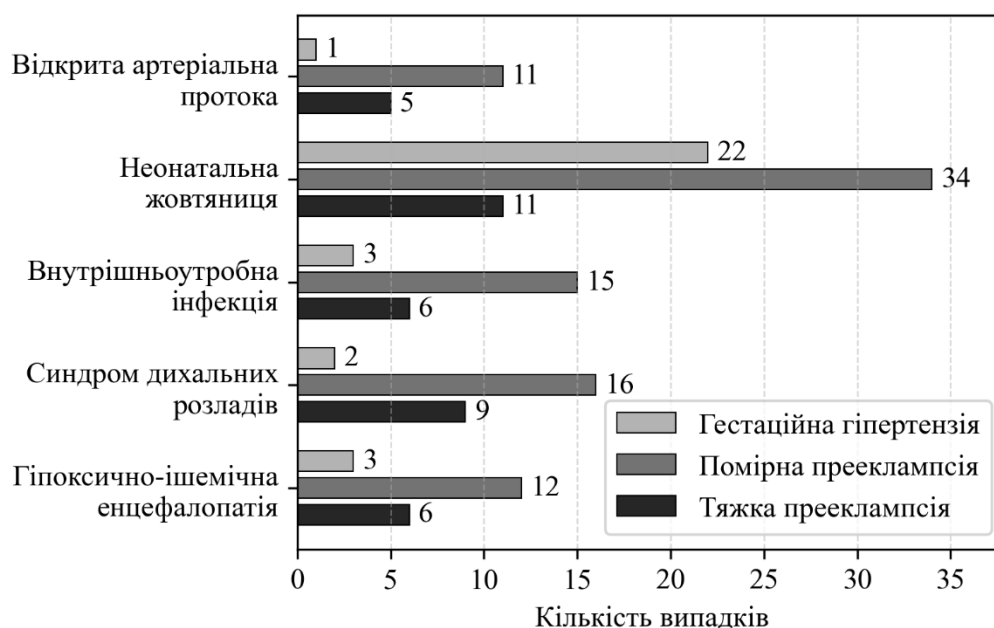


Рисунок 3.9 – Структура перинатальної захворюваності.

У групі помірної ПЕ перинатальна патологія зустрічалася частіше та була більш різноманітною. Синдром дихальних розладів діагностували у 16 новонароджених (29,1%), гіпоксично-ішемічну енцефалопатію – у 12 (21,8%), внутрішньоутробну інфекцію – у 15 випадках (27,3%). Неонатальна жовтяниця залишалася провідним станом і реєструвалася у 34 дітей (61,8%), з яких у 5 випадках (9,1%) мала транзиторний характер. Відкрита артеріальна протока відмічена у 11 новонароджених (20,0%).

Найбільш несприятливі результати встановлені у дітей, народжених від жінок з тяжкою ПЕ. Синдром дихальних розладів відмічено у 9 немовлят (81,8%), гіпоксично-ішемічну енцефалопатію та внутрішньоутробну інфекцію – у 6 випадках (по 54,5%, відповідно). Неонатальна жовтяниця реєструвалася у 11 дітей (100%). У 5 (45,5%) встановлено наявність відкритої артеріальної протоки. Такі дані свідчать про суттєве перевищення показників відносно інших форм ГРВ.

Таким чином, отримані результати свідчать про закономірне зростання частоти неонатальних ускладнень з підвищенням тяжкості ГРВ. Найважчі форми

перинатальної патології концентрувалися у групі тяжкої ПЕ, тоді як у дітей народжених жінками з ГГ переважали легкі та транзиторні стани.

Резюме: ретроспективний аналіз 100 випадків перебігу вагітності та пологів у жінок з ГРВ показав, що їх структура характеризувалася переважанням помірної ПЕ (55%) та ГГ (34%) при порівняно невисокій частці тяжкої ПЕ (11%). Віковий, соціально-демографічний, акушерсько-гінекологічний анамнез та термін взяття на облік загалом були однорідними у трьох клінічних групах і не формували статистично значущих міжгрупових відмінностей, що дозволяє розглядати перебіг вагітності та перинатальні наслідки як переважно незалежні від цих базових характеристик. Істотну роль у формуванні клінічного фенотипу ГРВ відігравали метаболічні чинники: надмірна маса тіла та ожиріння, які найчастіше реєструвалися при ГГ та помірній ПЕ, тоді як тяжка ПЕ виникала переважно у жінок з нормальним або близьким до нормального ІМТ та вищою частотою ендокринної патології, що відповідає її класичному «плацентарному» варіанту.

Перебіг вагітності у всіх клінічних групах характеризувався високою частотою гестаційних ускладнень, причому їх вираженість закономірно зростала зі збільшенням тяжкості ГРВ. Для помірної та, особливо, для тяжкої ПЕ були типовими анемія вагітних, гестаційні набряки, невиношування вагітності, розвиток передчасної скоротливої активності матки та дистрес плода. Доплерометричні порушення матково-плодово-плацентарного кровоплину реєструвалися у більшості вагітних (63%) з переважанням термінальних типів кровотоку (нульовий/реверсний діастолічний кровоплин в артерії пуповини) при наростанні тяжкості ПЕ і більш ранньому терміні їх маніфестації у разі тяжкої форми. На цьому тлі спостерігалось достовірне скорочення гестаційного віку на момент розродження та підвищення частоти передчасних пологів. Так, якщо при ГГ більшість вагітностей завершувалася у доношений термін, то при тяжкій ПЕ всі жінки були розроджені досроково. Водночас структура пологового травматизму, інтранатальних ускладнень та обсягів крововтрати залишалася однорідною між групами. Перинатальні результати продемонстрували чітку асоціацію між тяжкістю ГРВ та погіршенням адаптації новонароджених. Зі зростанням ступеня



ГРВ у матері достовірно підвищувалася частота асфіксії при народженні, потреби в первинній реанімації, а також знижувалися середні бали за шкалою Апгар на 1-й та 5-й хвилині життя. На тлі тяжкої ПЕ реєструвалися найнижчі показники неонатальної адаптації та найвираженіший дефіцит масо-ростових параметрів, що узгоджується з високою частотою дострокового розродження та ЗРП. Перцентильний аналіз маси тіла вказав на переважання дітей з масою ≤ 10 -го перцентилу при народженні, особливо при тяжкій ПЕ. Структура ранньої неонатальної захворюваності також характеризувалася градієнтним зростанням частоти та тяжкості ускладнень: від поодиноких випадків респіраторних розладів, гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, внутрішньоутробної інфекції та відкритої артеріальної протоки при ГГ – до їх значного зростання в групі тяжкої ПЕ, де практично всі новонароджені мали поліорганні неонатальні порушення та потребували посиленого інтенсивного спостереження. Таким чином, результати ретроспективного аналізу підтверджують ключову роль ступеня тяжкості ГРВ у формуванні акушерської тактики, терміну і способу розродження, а також у визначенні перинатальних наслідків, що обґрунтовує необхідність подальшого вивчення прогностичних маркерів і розробки оптимізованих схем профілактики та ведення вагітних високого ризику.

Матеріали даного розділу опубліковані в наступних наукових працях: [111, 116, 118].

РОЗДІЛ 4

ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ, ПОЛОГІВ, БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ ТА ПСИХОЕМОЦІЙНА ОЦІНКА У ЖІНОК ІЗ ГІПЕРТЕНЗИВНИМИ РОЗЛАДАМИ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ (ПРОСПЕКТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

4.1 Особливості перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду у жінок з гіпертензивними розладами вагітних

У межах проспективної частини дослідження проаналізовано організаційні аспекти спостереження за вагітними, зокрема терміну первинного звернення до жіночої консультації. У жінок основної групи гестаційний вік на момент взяття на облік становив $11,9 \pm 4,0$ тижнів. У контрольній групі цей показник дорівнював $9,4 \pm 3,1$ тижнів. Хоча у вагітних з ГРВ спостерігалася тенденція до дещо пізнішого звернення, статистично значущої різниці між групами не встановлено ($p > 0,05$).

Найбільш поширеною формою ГРВ в основній групі була помірна ПЕ, яку зареєстровано у 15 з 35 жінок (42,9%). Переважання цієї форми відповідає типовій структурі госпіталізацій у III триместрі та узгоджується з даними сучасної літератури, що вказують на високу частоту нововиявленої ПЕ на пізніх термінах вагітності. ГГ діагностовано у 12 вагітних (34,3%), що становило другу за частотою категорію ГРВ. Тяжка ПЕ виявлена у 8 жінок (22,8%) і була найменш чисельною, проте клінічно найбільш значущою групою. Таким чином, структура ГРВ у проспективній вибірці характеризувалася переважанням помірної ПЕ та ГГ, тоді як частка тяжкої ПЕ була відносно меншою. Структуру розподілу ГРВ в основній групі представлено на рисунку 4.1. Проведений кореляційний аналіз продемонстрував наявність статистично значущого зв'язку між тяжкістю ГРВ та ЕГП. Встановлено помірний позитивний кореляційний зв'язок між наявністю ЕГП та ступенем тяжкості ПЕ ($\rho = 0,591$; $p < 0,05$), що вказує на зростання частоти та вираженості ЕГП у міру прогресування клінічних проявів ГРВ. Отримані дані узгоджуються з сучасними уявленнями про роль соматичної патології як фактору,

що підвищує вірогідність ускладненого перебігу гестації та сприяє формуванню більш тяжких форм ГРВ.

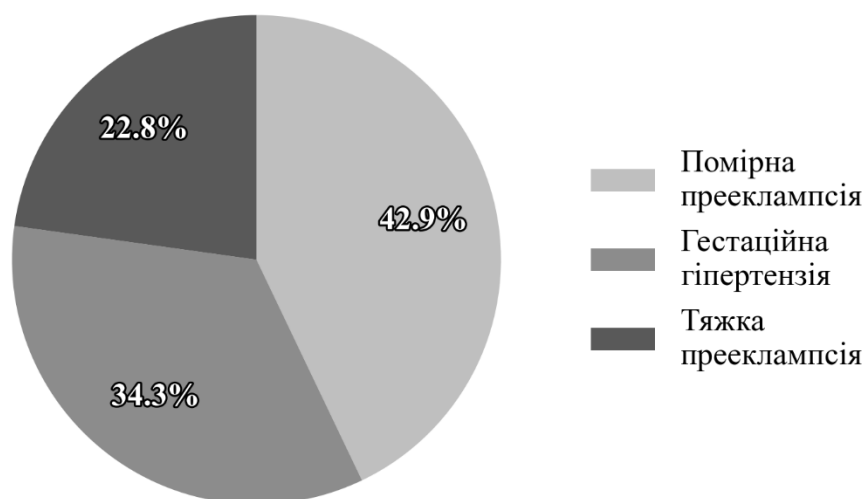


Рисунок 4.1 – Структура гіпертензивних розладів вагітних в основній групі.

Аналіз антропометричних характеристик продемонстрував суттєві відмінності між вагітними з ГРВ основної групи та жінками з фізіологічним перебігом вагітності. Отримані результати відображають різні метаболічні передумови, що формують схильність до розвитку ГРВ і визначають особливості перебігу гестації. У жінок основної групи маса тіла до вагітності була достовірно вищою ($p < 0,05$) і склала $73,7 \pm 16,5$ кг, тоді як у контрольній групі цей показник становив $61,4 \pm 9,0$ кг. Та сама тенденція зберігалася і в III триместрі вагітності. На момент обстеження середня маса тіла у групі ГРВ дорівнювала $86,6 \pm 17,6$ кг, тоді як у контрольній – $74,4 \pm 9,4$ кг ($p < 0,05$). Показники ІМТ підтвердили виявлені відмінності (Рисунок 4.2). Середній ІМТ до вагітності в основній групі становив $27,21 \pm 5,46$ кг/м², що відповідає категоріям надлишкової маси тіла або ожиріння I ступеня. У контрольній групі середній ІМТ до вагітності був достовірно нижчим – $22,71 \pm 3,48$ кг/м², що загалом відповідає нормальним значенням.

У III триместрі ІМТ зростав в обох групах, однак розрив між ними зберігався. В основній групі середній ІМТ досягав $32,03 \pm 5,85$ кг/м², тоді як у контрольній групі він складав $27,39 \pm 3,53$ кг/м² ($p < 0,05$).

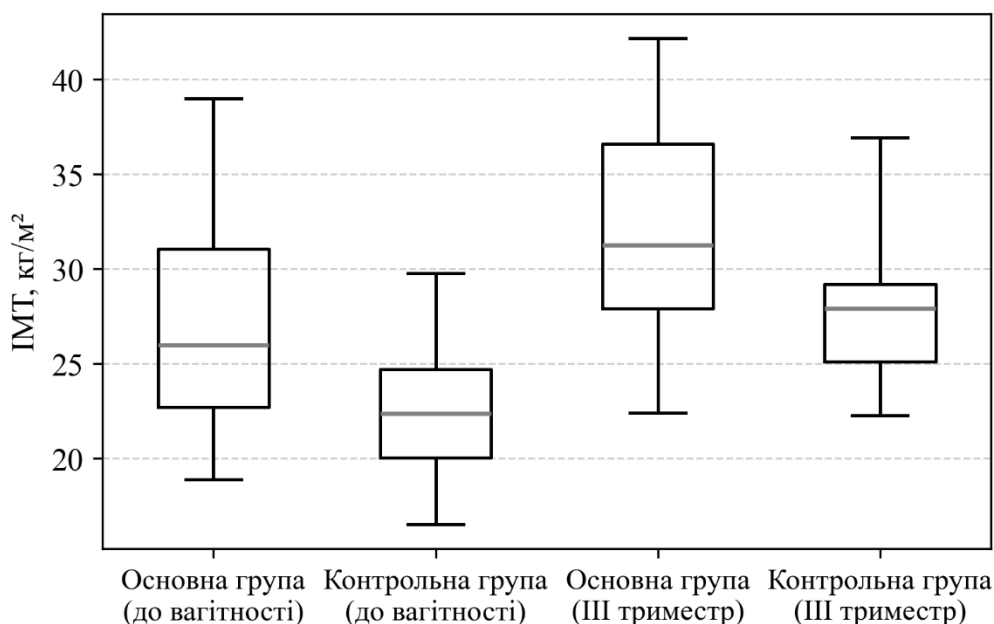


Рисунок 4.2 – Індекс маси тіла у досліджуваних групах на різних етапах гестації.

Таким чином, жінки з ГРВ у III триместрі характеризувалися більш вираженим метаболічним навантаженням, що включало значно більшу масу тіла та підвищений ІМТ як до вагітності, так і на момент обстеження.

Анемія вагітних спостерігалася в 31,4% жінок в основній та 30,0% у контрольній групах, що свідчить про відсутність специфічного зв'язку між анемічними станами та ГРВ у цій вибірці ($p > 0,05$).

На ранніх термінах гестації ускладнення переважали серед жінок основної групи. Так, загрозовий аборт до 22 тижня реєструвався у 17,1% пацієнток проти 3,3% у контрольній групі, однак різниця не досягла статистичної значущості ($p > 0,05$). Частота ІЦН була низькою між групами – 5,7% проти 3,3% ($p > 0,05$).

Однією з найбільш значних відмінностей між групами була частота удаваних перейм до 37 тижнів, які спостерігалась у 28 жінок з ГРВ (80,0%) проти 8 випадків у контрольній групі (26,7%). Ця різниця була статистично достовірною

($p < 0,05$), що вказує на значне підвищення ризику передчасного народження дитини у жінок ГРВ.

Клінічно значущим проявом порушень гемодинамічної функції стали ознаки дистресу плода під час вагітності, що реєструвалися у 31,4% жінок основної групи та не спостерігалися у контрольній ($p < 0,05$). Виявлена різниця підтверджує вплив ГРВ на стан плода та обґрунтовує необхідність ретельного моніторингу.

Інші тяжкі ускладнення гестації, такі як ПРПО та ПВНРП, траплялися лише серед жінок з ГРВ (5,7% та 2,9% відповідно) та не були зареєстровані у контрольній групі, проте статистично значущих відмінностей за цими показниками встановлено не було ($p > 0,05$). Узагальнені дані щодо структури гестаційних ускладнень представлено в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1 – Структура ускладнень перебігу вагітності в основній та контрольній групах

Ускладнення	Основна група n=35		Контрольна група n=30	
	Абс.	%	Абс.	%
Анемія вагітних	11	31,4%	9	30,0%
Гестаційні набряки	31	88,6%	0	0,0%
Загрозливий аборт	6	17,1%	1	3,3%
ІЦН	2	5,7%	1	3,3%
Удавані перейми до 37 тижнів	28	80,0%	8	26,7%
Дистрес плода під час вагітності	11	31,4%	0	0,0%
ПВНРП	1	2,9%	0	0,0%
ПРПО	2	5,7%	0	0,0%

Отже, перебіг вагітності у жінок з ГРВ характеризувався значно більшою клінічною обтяженістю, ніж у контрольній групі. Статистично достовірно ($p < 0,05$) частішими при ГРВ були удавані перейми до 37 тижнів вагітності та дистрес плода.

Оцінка стану матково-плодово-плацентарної гемодинаміки в III триместрі продемонструвала суттєві відмінності між основною та контрольною групами. У пацієток з ГРВ порушення кровоплину реєструвалися значно частіше, що відображає виражені зміни судинної резистентності та плацентарної перфузії, характерні для ГРВ. В основній групі нормальний кровотік зберігався лише у 7 жінок (20,0%), тоді як у більшості пацієток реєструвалися гемодинамічні порушення різного ступеня. Зокрема, високорезистентний кровоплин в артеріях пуповини спостерігався у 20 випадках (57,1%), що свідчить про підвищення периферичного опору та початкові прояви порушень фетоплацентарної перфузії.

Термінальні форми кровоплину, які включають нульовий або реверсний діастолічний компонент в артеріях пуповини, були зафіксовані у 8 пацієток (22,9%), що вказує на значні гемодинамічні зміни. У контрольній групі нормальний кровоплин визначався у 28 з 30 жінок (93,3%), тоді як високорезистентний тип розвився лише у 2 випадках (6,7%). Термінальних порушень у контрольній групі не зареєстровано, що відповідає фізіологічному перебігу вагітності. Узагальнені дані щодо структури кровоплину в обох групах наведено в таблиці 4.2.

Порівняльний статистичний аналіз підтвердив суттєві відмінності між групами, а саме в частоті високорезистентного кровотоку, яка була достовірно вищою у жінок з ГРВ, термінальні порушення реєструвалися виключно в основній групі. Натомість нормальний кровотік значно переважав у контрольній вибірці ($p < 0,05$).

Таблиця 4.2 – Розподіл гемодинамічних порушень в основній та контрольній групах

Порушення	Основна група n=35		Контрольна група n=30	
	Абс.	%	Абс.	%
Нормальний кровоплин в артеріях пуповини	7	20,0%	28	93,3%
Високорезистентний тип гемодинаміки в артеріях пуповини	20	57,1%	2	6,7%
Термінальні типи гемодинаміки в артеріях пуповини	8	22,9%	0	0,0%

Отримані результати свідчать про істотне погіршення плацентарної гемодинаміки на тлі ГРВ та підтверджують ключову роль порушень кровоплину у формуванні несприятливих фетальних наслідків.

В основній групі терміни появи гемодинамічних порушень істотно варіювали. Середній термін їх виявлення становив $33,0 \pm 4,3$ тижнів (Рисунок 4.3).

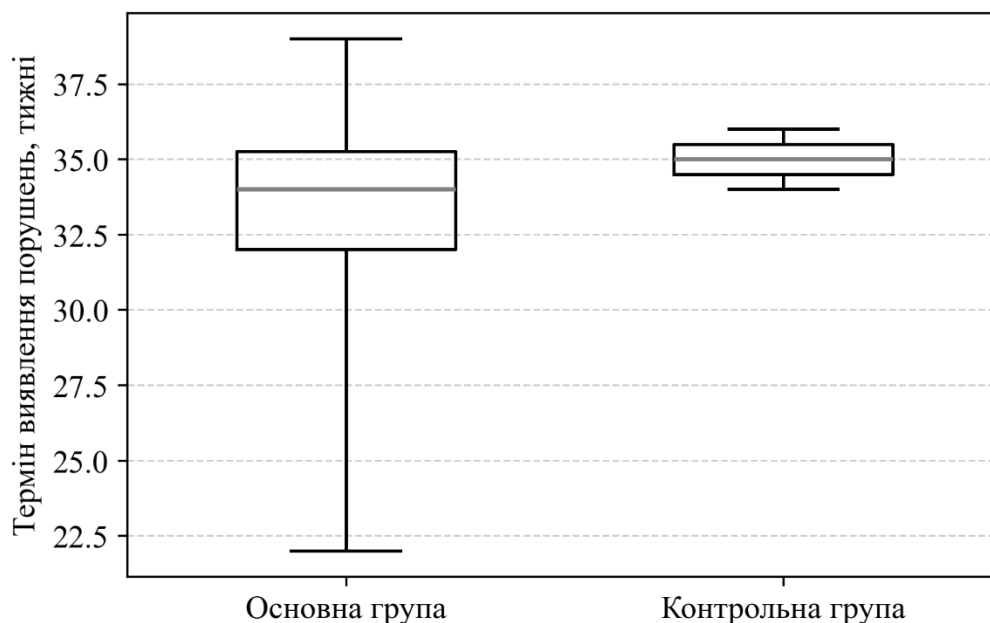


Рисунок 4.3 – Термін виявлення порушень кровотоку в основній та контрольній групах.

Діапазон коливався від 22 до 39 тижнів, що вказує на значну гетерогенність перебігу ГРВ та різний термін формування дисфункції плаценти. Більшість порушень реєструвалися у проміжку 31-36 тижнів, що відповідає типовим часовим характеристикам прогресування гіпертензивних ускладнень у III триместрі.

На відміну від основної групи, у контрольній групі гемодинамічні зміни виявлялися значно рідше та мали пізніший дебют. Лише у двох жінок відмічено високорезистентний кровотік, а середній термін його реєстрації становив $35,0 \pm 1,4$ тижнів.

Оцінка амніотичного індексу у III триместрі показала, що порушення об'єму навколоплідних вод мали нерівномірний характер та відрізнялися між групами, хоча більшість вагітних зберігали індекс амніотичної рідини у межах норми.

В основній групі відхилення зустрічалися частіше, ніж у контрольній. Багатоводдя діагностовано у 9 жінок (25,7%), а маловоддя – у 7 пацієнток (20,0%). У більшості випадків – у 19 жінок (54,3%) – показники амніотичного індексу залишалися в межах нормативних значень.

У контрольній групі відхилення об'єму навколоплідних вод реєструвалися рідше. Багатоводдя спостерігалось у 5 пацієнток (16,7%), маловоддя – у 2 жінок (6,7%), тоді як нормальний об'єм навколоплідних вод визначався у 23 випадках (76,7%). Отримані дані відповідають очікуваному фізіологічному розподілу індексу амніотичної рідини у вагітних з неускладненим перебігом вагітності.

Порівняльний статистичний аналіз не виявив достовірних відмінностей між групами за частотою маловоддя та багатоводдя ($p > 0,05$). Це свідчить про те, що хоча порушення індексу амніотичної рідини дещо частіше реєструвалися у пацієнток з ГРВ, загальна структурна варіабельність цих відхилень не була достатньою для досягнення статистичної значущості. У більшості випадків обсяг навколоплідних вод залишався у межах норми і не впливав на однорідність вибірки.

Аналіз частоти ЗРП продемонстрував суттєві розбіжності між основною та контрольною групами, що відображає різний ступінь порушення плодово-плацентарної гемодинаміки залежно від наявності ГРВ. В основній групі ЗРП було діагностовано у 13 пацієнток (37,1%). Серед жінок контрольної групи ЗРП загалом виявлялася значно рідше – лише у 1 випадку (3,3%). Міжгруповий статистичний аналіз продемонстрував достовірно вищу частоту ЗРП в основній групі порівняно з контрольною ($p < 0,05$) (Рисунок 4.4).

Аналіз термінів розродження у проспективній вибірці виявив суттєві міжгрупові відмінності, що відображають клінічний вплив ГРВ на перебіг гестації та розродження. У пацієнток основної групи середній гестаційний вік при розродженні становив $37,2 \pm 2,8$ тижня, що відповідає переважанню термінових пологів. Розродження в терміні доношеної вагітності мало місце у 25 жінок (71,4%), тоді як передчасні пологи склали 28,6% (10 випадків).

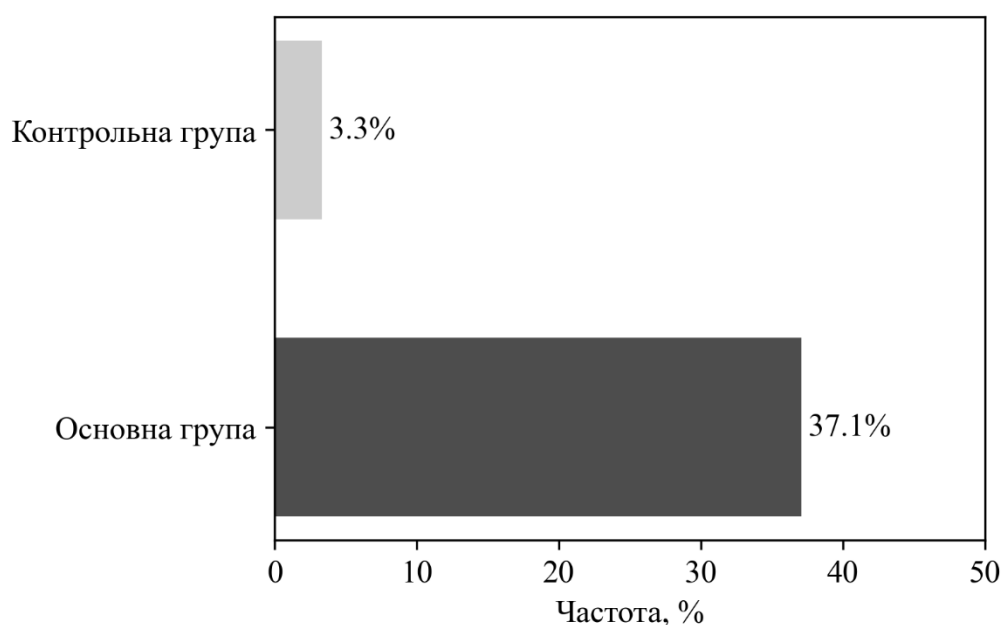


Рисунок 4.4 – Розподіл затримки росту плода в основній та контрольній групах.

На відміну від цього, у контрольній групі вагітних з неускладненою гестацією перебіг вагітності характеризувався суттєво більшою стабільністю. Середній термін розродження становив $39,3 \pm 1,0$ тижня, причому 100% жінок були розроджені в терміні доношенної вагітності і відповідно, жодного випадку передчасних пологів не зареєстровано. Міжгрупове порівняння продемонструвало достовірно нижчий гестаційний вік при пологах у жінок з ГРВ порівняно з контролем ($p < 0,05$) та статистично значущу різницю у частоті передчасних пологів (Рисунок 4.5). Отримані результати підтверджують, що наявність ГРВ у третьому триместрі асоційована з істотним підвищенням ризику передчасного розродження – як спонтанного, так і індукованого з медичних показань.

Проведений кореляційний аналіз показав наявність статистично значущого негативного зв'язку між тяжкістю ГРВ та терміном розродження. Встановлено негативну кореляцію ($\rho = -0,615$; $p < 0,05$), що свідчить про закономірне зменшення гестаційного віку при пологах у міру зростання тяжкості ГРВ. Найбільш ранні терміни пологів зафіксовано у пацієток з тяжкою ПЕ, тоді як у контрольній групі всі випадки розродження відбулися у терміні доношеної вагітності.

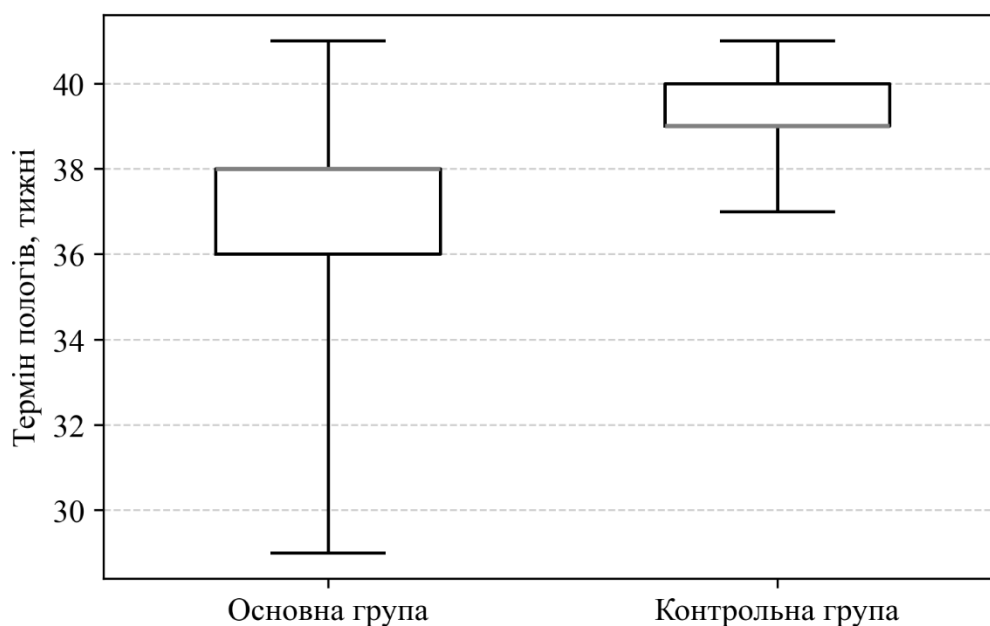


Рисунок 4.5 – Термін пологів в основній та контрольній групах.

Отримані дані узгоджуються з патогенетичною роллю прогресуючої ЕД та плацентарної дисфункції у формуванні передчасного розродження.

Аналіз способів розродження у проспективній вибірці продемонстрував виразні міжгрупові відмінності, що відображають клінічний вплив ГРВ на перебіг завершального етапу гестації та вибір тактики ведення пологів. В основній групі, яка включала вагітних з ГРВ в III триместрі, частота оперативного розродження була значно вищою. Кесарів розтин виконано у 22 пацієнток (62,9%), тоді як через природні пологові шляхи народили 13 жінок (37,1%). Такий розподіл відображає підвищений рівень акушерських та перинатальних ризиків, що формуються на тлі ГРВ і часто зумовлює необхідність своєчасного оперативного втручання для запобігання декомпенсації стану матері чи плода. На противагу цьому, у контрольній групі розродження у переважній більшості випадків відбувалося фізіологічно. Так, 29 з 30 вагітних (96,7%) народили через природні пологові шляхи, а кесарів розтин виконано лише в одному випадку (3,3%). Ці дані відображають характерний для неускладненої вагітності перебіг без суттєвих акушерських показань до оперативного пологорозродження.

Міжгруповий статистичний аналіз підтвердив достовірну різницю у структурі способів розродження ($p < 0,05$). Це свідчить про чітку асоціацію між наявністю ГРВ та необхідністю оперативного втручання, що є клінічно обґрунтованим і відповідає сучасним настановам щодо ведення вагітних з ГРВ.

Аналіз структури показань до оперативного розродження продемонстрував суттєві відмінності між основною та контрольною групами, що відображає різний профіль акушерських ризиків та клінічну обумовленість вибору методу розродження. В основній групі спектр показань був поліетіологічним. Провідною причиною оперативного розродження став дистрес плода, який зумовив виконання кесаревого розтину більш ніж у половині випадків (54,5%). Значну частку також становили рубець на матці (18,2%). Окремі випадки оперативного втручання були пов'язані з ножними передлежаннями (13,6%), клінічно вузьким тазом (4,5%), гіпертензією, що не піддавалася медикаментозній корекції (4,5%) і ПВНРП (4,5%). Така варіабельність причин свідчить про поєднання як фетальних, так і материнських факторів ризику, що формують показання до кесаревого розтину у пацієток з ГРВ (Рисунок 4.6).



Рисунок 4.6 – Показання до кесаревого розтину в основній групі.



На відміну від цього, у контрольній групі єдиний випадок кесаревого розтину був проведений у зв'язку з розгинальним вставленням плода. Відсутність інших акушерських показань до оперативного розродження підтверджує відносно сприятливий перебіг вагітності у фізіологічно здорової популяції та низьку частоту критичних станів з боку матері та плода. Таким чином, в основній групі відмічається суттєве переважання ургентних показань (68%) (насамперед це зумовлено дистресом плода), що потребують оперативного втручання. У контрольній групі вибір хірургічного методу розродження мав ізолюваний характер. Отримані дані підтверджують зростання акушерських ризиків у вагітних з ГРВ, що зумовлює вищу частоту необхідності оперативного розродження.

Аналіз інтранатальних ускладнень продемонстрував деякі відмінності між основною та контрольною групами як за частотою, так і за структурою патологічних станів. В основній групі, де через природні пологові шляхи народили 13 жінок, пологи були ускладнені дистресом плода в I та II періодах та дистоцією плечиків по 2,83%, відповідно (по одному випадку кожного ускладнення).

У контрольній групі, де відбулось 29 фізіологічних пологів, зазначених вище інтранатальних ускладнень не було, однак в 2 випадках проводилась ручна ревізія порожнини матки (6,7%) в зв'язку з затримкою посліду (3,3%) та частковим інтимним прикріпленням плаценти (3,3%). Попри наявні відмінності в структурі ускладнень, статистично значущої різниці між групами не встановлено ($p > 0,05$).

Аналіз частоти пологового травматизму серед жінок, які народжували через природні пологові шляхи, продемонстрував наявність ушкоджень м'яких тканин у обох клінічних групах, однак без суттєвих статистичних відмінностей між ними ($p > 0,05$). В основній групі ушкодження пологових шляхів виникали з помірною частотою. Розриви промежини I ступеня були діагностовані у 3 пацієнток (8,6%). Значно частіше фіксувалися розриви шийки матки, які виявлено у 9 жінок (25,7%). Розриви стінок піхви реєструвалися у 6 пацієнток (17,1%).

У контрольній групі структура пологового травматизму була подібною, проте абсолютні значення вищими через більшу кількість вагінальних пологів. Розриви промежини I ступеня відзначені у 11 жінок (36,7%), розриви шийки матки

– у 16 пацієнток (53,3%), а розриви піхви – у 12 випадках (40,0%). Узагальнені дані щодо структури пологового травматизму в основній та контрольній групах наведено в таблиці 4.3.

Таблиця 4.3 – Структура пологового травматизму в основній та контрольній групах

Показник	Основна група n=35		Контрольна група n=30	
	Абс.	%	Абс.	%
Розрив промежини I ступеня	3	8,6%	11	36,7%
Розрив шийки матки	9	25,7%	16	53,3%
Розрив піхви	6	17,1%	12	40,0%

Статистичний аналіз не продемонстрував достовірних міжгрупових відмінностей ($p>0,05$), що свідчить про порівнянну частоту пологового травматизму в обох групах незалежно від наявності ГРВ. Таким чином, у межах проведеного дослідження пологовий травматизм характеризується подібною структурою і не демонструє зв'язку з клінічним статусом щодо ГРВ.

Аналіз обсягу крововтрати під час розродження продемонстрував відсутність статистично значущих міжгрупових розбіжностей як при вагінальних пологах, так і при кесаревому розтині ($p>0,05$). У пацієнток основної групи, які народжували через природні пологові шляхи, середній обсяг крововтрати становив $232,1 \pm 42,1$ мл. У контрольній групі середня крововтрата склала $215,5 \pm 33,0$ мл, що свідчить про однорідність рівня крововтрати незалежно від наявності ГРВ.

При оперативному розродженні середня крововтрата в основній групі становила $627,1 \pm 186,5$ мл. У контрольній групі мав місце лише один випадок кесаревого розтину, при якому крововтрата склала 600 мл, що відповідає межам нормальної інтраопераційної крововтрати для даного виду втручання.

4.2 Біохімічна та імуноферментна оцінка маркерів оксидативного стресу та ендотеліальної дисфункції у жінок з гіпертензивними розладами вагітних

У межах даного етапу роботи проведено кількісне визначення концентрації eNOS у сироватці крові методом ІФА, що дало змогу об'єктивно оцінити стан функції NOS та ступінь ЕД у вагітних обох досліджуваних груп. eNOS є ключовим ферментом, відповідальним за синтез NO у судинному ендотелії, а його зниження традиційно розглядають як ранній біохімічний маркер порушення вазодилататорного потенціалу судин, підвищення периферичного опору та розвитку ГРВ.

В основній групі, що включала вагітних з підтвердженим ГРВ, встановлено значиме зниження рівня eNOS. Медіана концентрації становила 401,46 пг/мл, міжквартильний діапазон – (333,35-459,80) пг/мл. Варіабельність показника була помірною, а більшість значень зосереджувалися у нижній частині референтного інтервалу, що вказує на системне пригнічення NOS активності. Таке зниження є патогенетично обґрунтованим: недостатня експресія або функціональна «роз'єднаність» eNOS призводить до зменшення біодоступності NO, зростання рівня вазоконстрикторних медіаторів, дисбалансу між простагліцином та тромбоксаном, а також – до формування плацентарної гіперперфузії та порушення гемодинаміки системи мати-плацента-плід.

В контрольній групі, яка включала соматично здорових вагітних без ознак ГРВ, рівень eNOS був суттєво вищим. Медіана концентрації становила 1482,84 пг/мл, (1373,88-1542,92) пг/мл. Таким чином, показники контрольної групи майже в 3 рази перевищували аналогічні значення основної групи. Високі рівні eNOS при фізіологічній вагітності відображають адекватність адаптаційних механізмів, спрямованих на підтримання низького судинного опору в матково-плацентарному руслі, стабільність вазодилатації та повноцінну плацентарну перфузію.

Порівняння концентрації eNOS між групами за критерієм Манна-Уїтні продемонструвало високу статистичну значущість різниці ($p < 0,05$) (Рисунок 4.7).

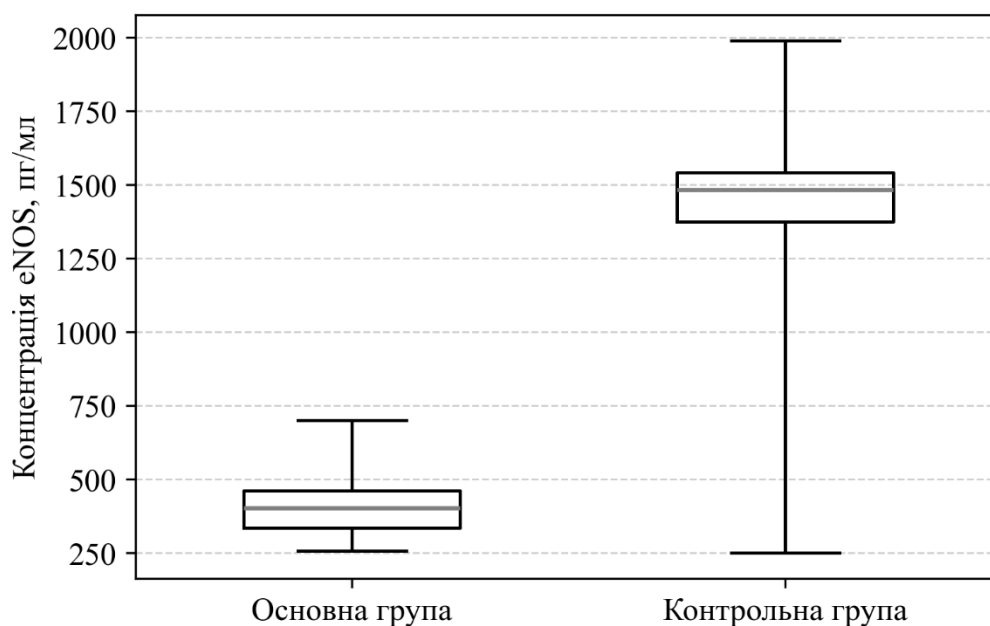


Рисунок 4.7 – Розподіл концентрації eNOS у сироватці крові вагітних основної та контрольної груп.

Це дозволяє стверджувати, що зниження eNOS є характерною та стабільною ознакою патологічних змін у системі мікроциркуляції та ендотеліального гомеостазу у вагітних з ГРВ. Отримані результати узгоджуються з сучасними уявленнями про патогенез ГРВ, згідно з якими дефіцит NO та дисфункція eNOS є однією з ключових ланок формування системної ЕД. Недостатність eNOS сприяє формуванню високорезистентних типів плацентарного кровоплину, зростанню ризику порушення гемодинаміки в системі мати-плацента-плід, ЗРП та розвитку клінічних проявів ПЕ.

Проведений кореляційний аналіз дозволив встановити наявність статистично значущого зворотного зв'язку між концентрацією eNOS та тяжкістю ГРВ. Коефіцієнт рангової кореляції Спірмена склав $\rho = -0,581$ ($p < 0,05$), що свідчить про помірний, але чітко виражений негативний зв'язок. Іншими словами, зі зростанням клінічної тяжкості стану (перехід від ГГ до помірної, а далі – до тяжкої ПЕ) рівень eNOS у сироватці крові прогресивно знижується. Така закономірність є патогенетично обґрунтованою: поглиблення ЕД у міру ускладнення перебігу ГРВ супроводжується зниженням продукції NO-залежних вазодилаторних

механізмів, що відображається у пригніченні експресії та/або активності eNOS. Отримані дані не лише підтверджують ключову роль ЕД у розвитку ПЕ, але й підкреслюють можливість використання концентрації eNOS як інформативного біомаркера ступеня тяжкості ГРВ. Такий характер кореляції узгоджується з сучасними уявленнями про порушення NO-залежної регуляції судинного тонуусу при ПЕ та доповнює загальну картину патофізіологічних змін, характерних для цього стану. Таким чином, різко знижений рівень eNOS у вагітних основної групи свідчить про глибокі порушення NO-залежної ланки ендотеліальної регуляції. Це підтверджує доцільність використання eNOS як інформативного біомаркера ранньої ЕД та потенційного предиктора розвитку ГРВ. Аналіз активності eNOS, визначеної біохімічним методом, продемонстрував суттєві міжгрупові відмінності між жінками з ГРВ та пацієнтками з фізіологічним перебігом гестації. (Рисунок 4.8).

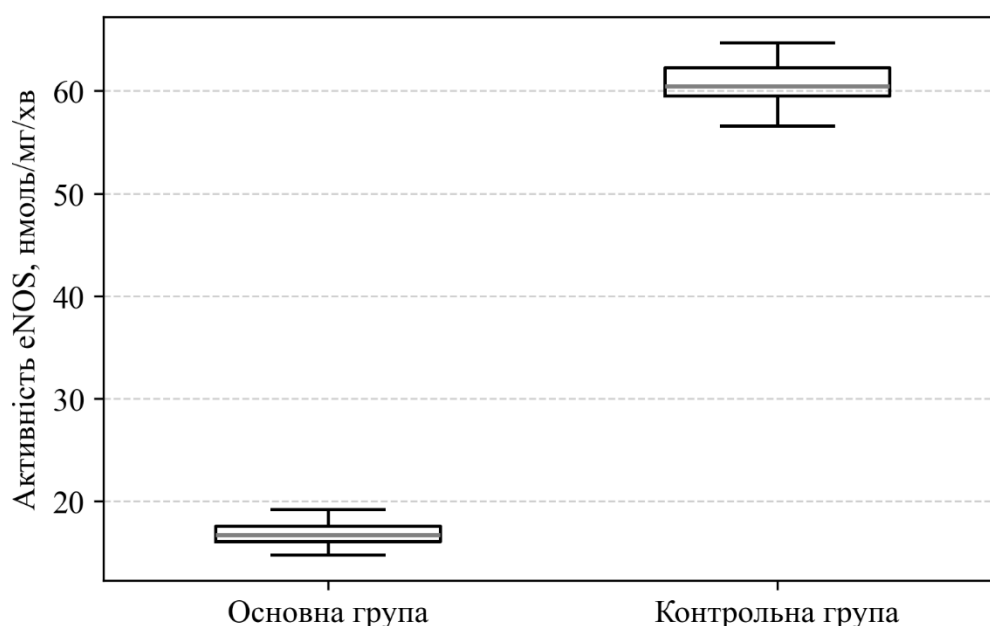


Рисунок 4.8 – Розподіл активності eNOS у сироватці крові вагітних основної та контрольної груп.

Отримані результати узгоджуються з сучасними уявленнями про ключову роль ЕД у патогенезі ГРВ та підтверджують наявність порушень у системі NO у даної категорії вагітних. У контрольній групі вагітних, де перебіг гестації був

неускладнений, активність eNOS мала високі та відносно однорідні показники: медіана становила 60,45 нмоль/мг білка/хв (59,55-62,25), що відповідає збереженій функціональній активності ендотелію та адекватній біодоступності NO. У цій групі не спостерігалось значних коливань внутрішньогрупових значень, що може свідчити про стабільний характер ендотеліальної регуляції. Натомість в основній групі жінок з ГРВ активність eNOS була істотно знижена: медіана становила лише 16,70 нмоль/мг білка/хв (16,10-17,60), що більш ніж у 3,5 рази нижче, ніж у контрольної групи ($p < 0,05$). Зниження ферментативної активності eNOS відображає виражену ЕД та зменшення здатності синтезувати NO. Отримані результати вказують на значне порушення регуляції судинного тону та потенційне погіршення матково-плацентарно-плодового кровоплину. Важливо підкреслити, що міжгрупові розбіжності були не лише статистично значущими, але й мали виражений клінічний характер. Зниження активності eNOS у жінок з ГРВ може розглядатися як один з біохімічних маркерів ризику формування плацентарної гіпоперфузії та ускладнень перебігу вагітності, що узгоджується з патогенетичною моделлю ГРВ, яка включає зсув балансу між вазодилатаційними та вазоконстрикторними факторами. Таким чином, результати біохімічного аналізу свідчать про значне пригнічення активності eNOS у вагітних з ГРВ порівняно з жінками з фізіологічним перебігом гестації, що підтверджує системний характер ЕД при даній патології та підкреслює діагностичну цінність цього біохімічного маркера. Оцінка рівня NOx у сироватці крові вагітних є важливим інформативним показником стану ендотеліальної функції та загальної біодоступності NO. У фізіологічних умовах NO швидко метаболізується до нітритів та нітратів, концентрація яких відображає інтенсивність синтезу NO та ступінь збереження його вазорегулювальних, антиагрегантних і цитопротективних властивостей. Зниження рівня NOx вважають лабораторним маркером ЕД, типової для ГРВ.

У межах проведеного дослідження встановлено, що показники NOx у вагітних основної групи були суттєво нижчими, ніж у жінок з неускладненою гестацією. У пацієток з ГРВ медіана рівня NOx становила 18,60 мкмоль/л (17,80-19,25), тоді як у контрольній групі цей показник досягав 34,80 мкмоль/л (32,90-

36,80). Таким чином, концентрація метаболітів NO в основній групі була зниженою майже удвічі порівняно з контролем. Різниця між групами була статистично достовірною ($p < 0,05$), що підтверджує наявність вираженого дефіциту NO у вагітних з ГРВ (Рисунок 4.9).

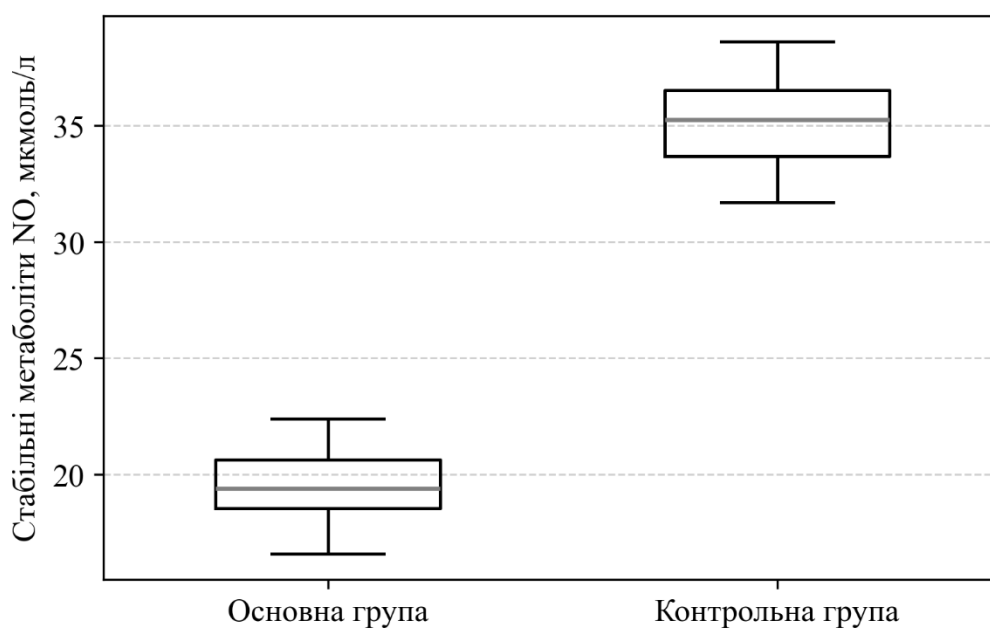


Рисунок 4.9 – Рівень NOx у вагітних основної та контрольної груп.

Для визначення взаємозв'язків між компонентами NO-синтезуючої системи проведено кореляційний аналіз між активністю eNOS та концентрацією NOx. Результати засвідчили наявність вираженого прямого кореляційного зв'язку ($r = 0,72$; $p < 0,05$). Це вказує на те, що зниження активності ферменту супроводжується пропорційним зменшенням утворення та накопичення стабільних NOx. Вищі значення eNOS асоціювалися з підвищенням рівня NOx, що підтверджує збереженість біохімічної взаємозалежності між ферментативною та метаболічною ланками системи NO навіть за умов ГРВ.

Отримані дані свідчать про можливе порушення ендотелійзалежної регуляції судинного тону в умовах ГРВ. Відомо, що NO є ключовим медіатором вазодилатації, забезпечує підтримання адекватного кровотоку системи мати-плацента-плід, знижує агрегацію тромбоцитів та пригнічує каскад запальних

реакцій. Зменшення рівня NOx відображає не лише зниження активності eNOS, але й потенційно посилене споживання NO унаслідок підвищеного ОС. Таким чином, NO-дефіцит може мати прямий патогенетичний вплив на формування плацентарної гіперперфузії, гемодинамічні порушення та клінічну прогресію ГРВ.

Результати дослідження демонструють наявність суттєвого NO-дефіциту в основній групі, що проявляється різким зниженням стабільних NOx. Це узгоджується з паралельним зниженням активності eNOS, зростанням біохімічних маркерів ОС та може розглядатися як одна з ключових ланок патогенезу ЕД при ГРВ. Оцінка функціонального стану ферментної ланки антиоксидантного захисту продемонструвала істотні порушення у вагітних основної групи, що узгоджується з патогенетичною роллю ОС в розвитку ГРВ. Активність СОД, ключового ферменту первинної лінії детоксикації супероксид-аніон-радикалу, представлено на рисунку 4.10.

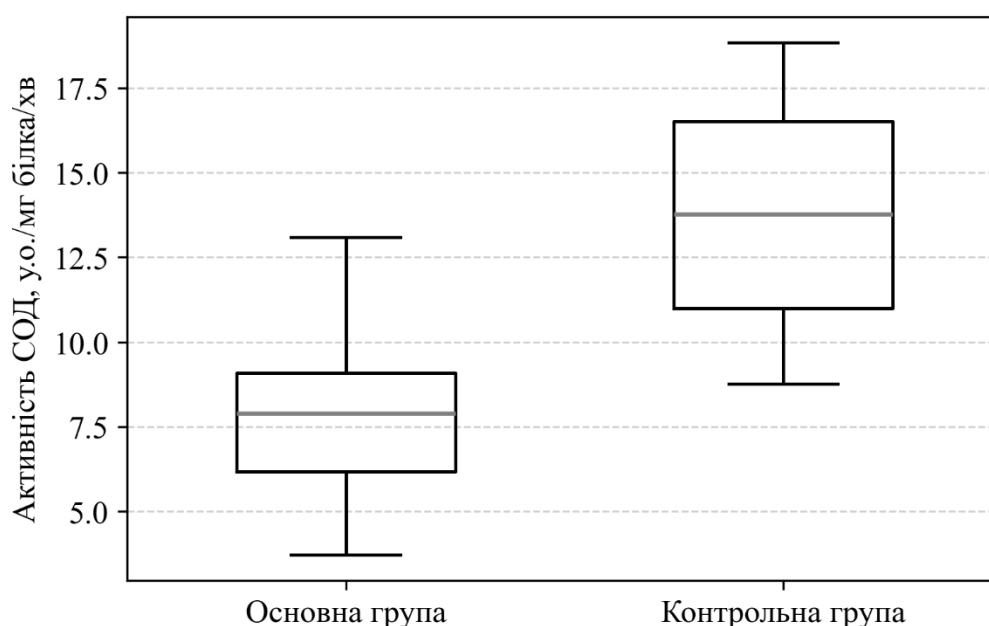


Рисунок 4.10 – Активність СОД у вагітних основної та контрольної груп.

За результатами аналізу, медіана активності СОД у вагітних з ГРВ становила 7,89 (6,17-9,09) у. о./мг білка/хв, тоді як у контрольній групі – 13,78 (10,99-16,52) у.о./мг білка/хв. Таким чином, рівень СОД у пацієток основної групи знижувався

більш ніж у 1,7 разів відносно контрольної групи($p<0,05$), що вказує на виснаження ферментативної антиоксидантної активності.

Знижені показники СОД у поєднанні зі змінами інших маркерів ОС підтверджують системний характер антиоксидантного дисбалансу у вагітних з ГРВ та підкреслюють його ключову роль у патогенезі цього ускладнення.

Оцінка стану глутатіонової ланки антиоксидантної системи продемонструвала виразні міжгрупові відмінності, що свідчать про суттєве виснаження ферментативної ланки антиоксидантного захисту у вагітних з ГРВ. За результатами проведеного біохімічного аналізу, активність ГР в основній групі становила 6,70 (6,30-6,95) мкмоль/г білка/хв, тоді як у контрольній групі цей показник був більш ніж в 3 рази вищим – 18,20 (17,03-18,80) мкмоль/г білка/хв ($p<0,05$). Дані представлено на рисунку 4.11.

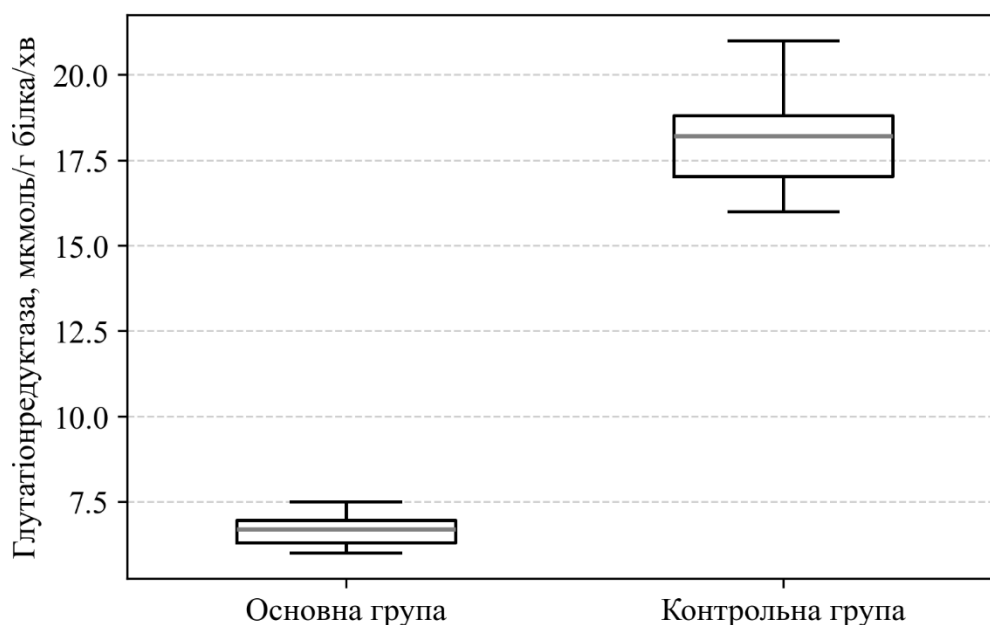


Рисунок 4.11 – Активність ГР у вагітних основної та контрольної груп.

Виявлене зниження активності ГР у жінок з ГРВ відображає дисфункцію глутатіонової ланки антиоксидантної системи, яка є ключовою в забезпеченні регенерації відновленого глутатіону та нейтралізації перекисних радикалів. Зниження ферментативної активності більш ніж у 2,5-3 рази вказує на виснаження адаптаційних резервів організму на тлі хронічного ОС, притаманного патогенезу

ГРВ. Отримані результати узгоджуються з сучасними концепціями, відповідно до яких дисбаланс між продукцією вільних радикалів та системами їх нейтралізації є одним з ключових механізмів формування ЕД та порушення фетоплацентарної перфузії. Значне зниження активності ГР у вагітних з ГРВ може свідчити про надмірне споживання глутатіонової системи у відповідь на посилене утворення ROS, виснаження пулу відновленого глутатіону та порушення антиоксидантного балансу, що сприяє прогресуванню системного запалення та судинної дисфункції. Таким чином, активність ГР є чутливим маркером виснаження антиоксидантної системи і може розглядатися як потенційний індикатор тяжкості метаболічних порушень при ГРВ.

Оцінка рівня загального тіолу (SH-груп), який є інтегральним біохімічним маркером антиоксидантного потенціалу та ступеня окиснювальної модифікації білків, продемонструвала виразні міжгрупові відмінності між вагітними основної та контрольної груп (Рисунок 4.12).

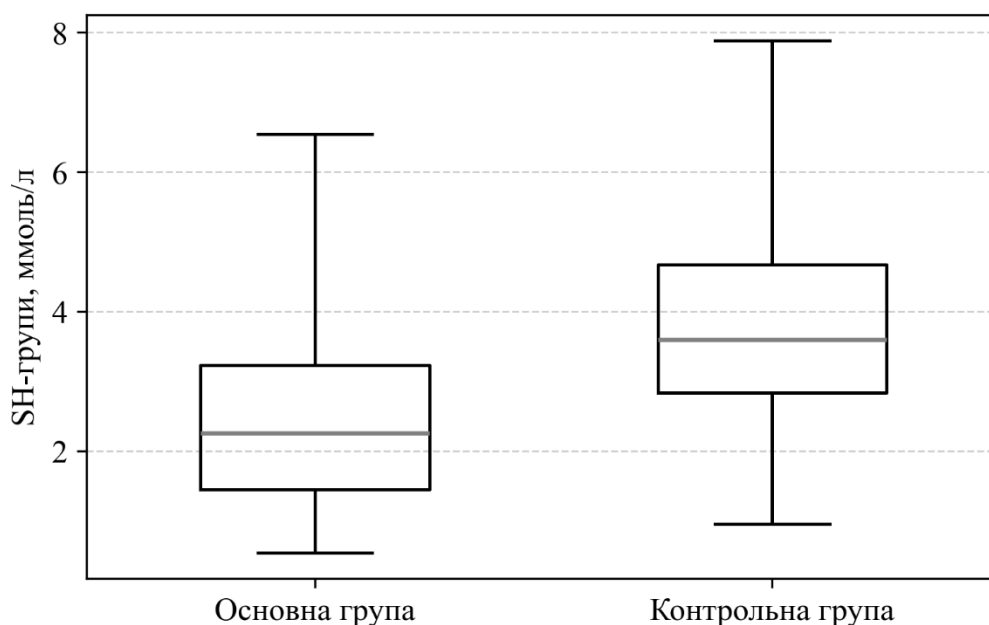


Рисунок 4.12 – Концентрація SH-груп у вагітних основної та контрольної груп.

В основній групі показник SH-груп був істотно зниженим, що свідчить про пригнічення тіолової ланки антиоксидантного захисту та підвищену вразливість білкових структур до вільнорадикального ушкодження. Медіана рівня SH-груп

становила 2,25 (1,45-3,23) ммоль/л у вагітних основної групи, тоді як у контрольній групі цей показник був суттєво вищим – 3,60 (2,84-4,67) ммоль/л. Проведений статистичний аналіз підтвердив достовірність різниці між групами ($p < 0,05$), що вказує на значне зниження тіолового пулу при ГРВ.

Отримані дані узгоджуються з патогенетичними механізмами ГРВ, для яких характерні активація вільнорадикальних реакцій, надмірне утворення ROS та виснаження ферментативної й неферментативної ланок антиоксидантного захисту. Загальний тіол відображає сумарну кількість відновлених сульфгідрильних груп у плазмі – переважно глутатіону та білкових тіолів, які виступають ключовими буферними молекулами, що запобігають окисненню білків та ліпідів. Зниження рівня SH-груп, встановлене в основній групі, є непрямим свідченням пригнічення глутатіонової системи, що також підтверджується виявленим раніше зменшенням активності ГР. У сукупності ці зміни відображають системне виснаження антиоксидантного резерву організму та зростання інтенсивності окиснювального ушкодження білків, що відіграє центральну роль у формуванні ЕД та прогресуванні ГРВ. Таким чином, зниження SH-груп є важливою ланкою патогенезу ГРВ та може розглядатися як потенційний біохімічний маркер порушення редокс-гомеостазу і ризику виникнення акушерських ускладнень.

Оцінка білкових продуктів ОМБ є інформативною складовою вивчення системного ОС у вагітних з ГРВ, оскільки відображає ступінь ушкодження білкових структур під впливом ROS та ефективність антиоксидантних компенсаторних механізмів. У рамках даного дослідження рівень АФГ та КФГ визначався у сироватці крові до та після стандартизованої *in vitro* стимуляції, що дозволило комплексно оцінити як базовий стан системи, так і її реактивність.

Порівняння базових (до стимуляції) показників продемонструвало суттєво вищий рівень модифікованих гідразонів у жінок основної групи. Так, медіана АФГ становила 4,28 (3,91-4,81) у.о./г білка в основній групі проти 2,93 (2,44-3,15) у.о./г білка у контролі ($p < 0,05$). Аналогічна тенденція спостерігалася і для КФГ, яка становила 3,60 (3,27-4,17) у.о./г білка проти 2,98 (2,79-3,14) у.о./г білка ($p < 0,05$). Отримані дані свідчать про вже наявний дисбаланс прооксидантно-

антиоксидантних механізмів у вагітних з ГРВ навіть без додаткової стимуляції впливу, що відображає підвищену вразливість білкових структур до вільнорадикального ушкодження.

Після стимуляції *in vitro* відзначалося подальше, значно більш виражене зростання параметрів білкової модифікації в обох групах, однак інтенсивність цього процесу була суттєво вищою в основній групі. Рівень АФГ у пацієток з ГРВ збільшувався до 6,86 (6,13-7,44) у.о./г білка, тоді як у контрольній групі – лише до 4,14 (3,23-5,28) у.о./г білка ($p<0,05$). Подібну картину виявлено для КФГ, а саме 4,76 (4,10-5,57) у.о./г білка в основній групі та 3,26 (2,84-3,39) у.о./г білка у групі контролю ($p<0,05$). Такий виразний міжгруповий розрив після стимуляції свідчить про істотне зниження адаптаційної здатності антиоксидантних систем у пацієток з ГРВ та їх зменшену можливість обмежувати накопичення окисдованих білкових продуктів у відповідь на підвищення рівня ОС.

Внутрішньогруповий аналіз показав, що в основній групі відбувалося достовірне зростання як АФГ, так і КФГ після стимуляції ($p<0,05$), що відображає виснаження антиоксидантного резерву та надмірну чутливість білків до окислювального ушкодження.

У контрольній групі також виявлено зростання АФГ після стимуляції ($p<0,05$), однак зміни КФГ після стимуляції не досягали статистичної значущості ($p>0,05$), що узгоджується з достатнім функціонуванням ферментативної та неферментативної ланок антиоксидантної системи на тлі фізіологічної вагітності.

Загалом отримані результати вказують на суттєво підвищене білкове ушкодження у вагітних з ГРВ порівняно з контрольною групою. Вищі рівні АФГ та КФГ, як у спокої, так і після стимуляції, підтверджують провідну роль ОС у патогенезі ГРВ та можуть розглядатися як маркери значного порушення ендотеліальної функції та системної адаптаційної відповіді. Узагальнені результати оцінки ОМБ представлено на рисунках 4.13 та 4.14.

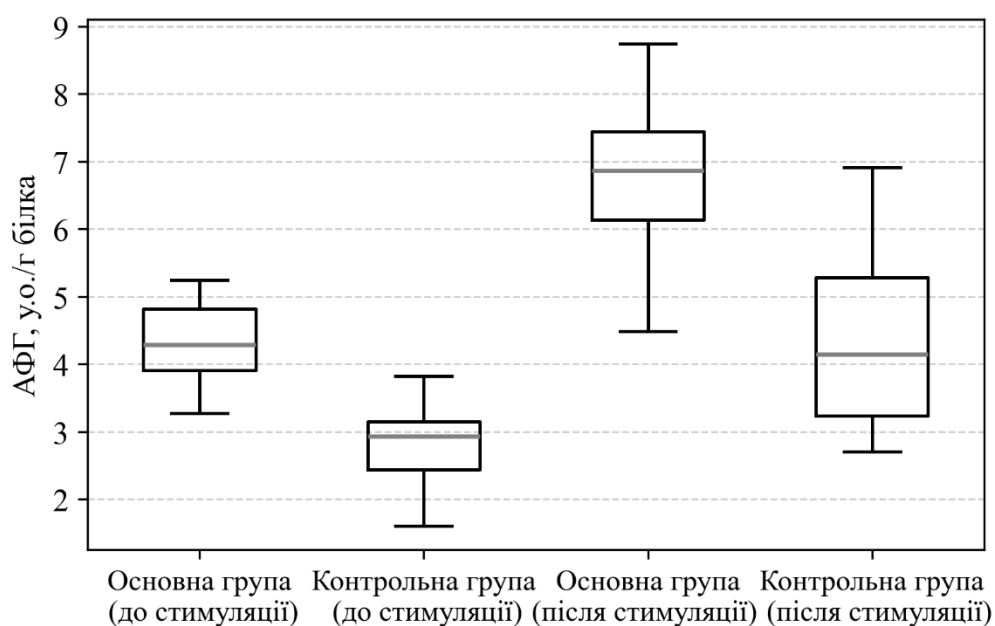


Рисунок 4.13 – Концентрація АФГ до та після стимуляції у вагітних основної та контрольної груп.

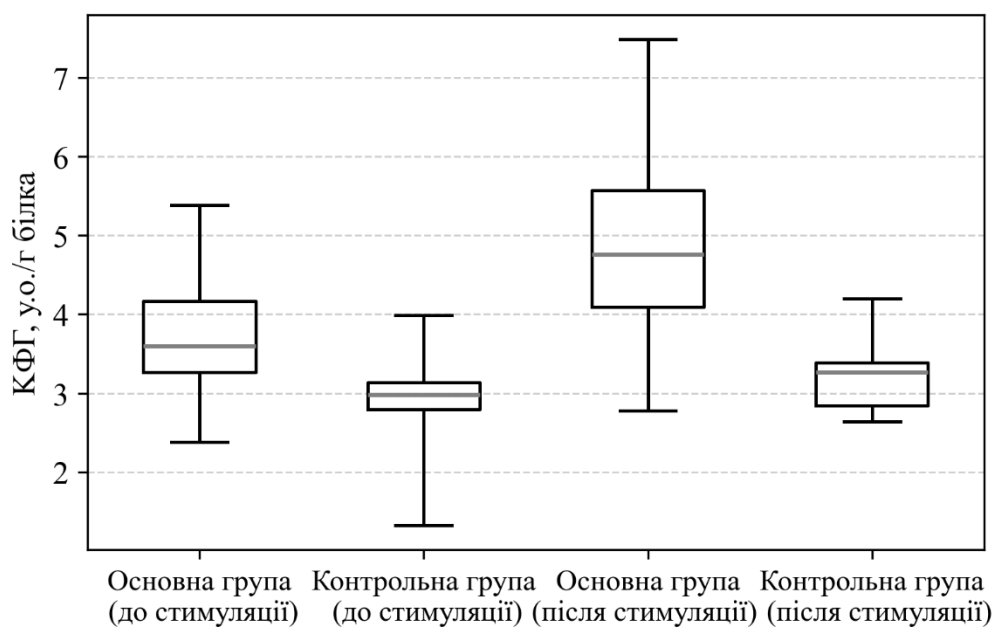


Рисунок 4.14 – Концентрація КФГ до та після стимуляції у вагітних основної та контрольної груп.

Посилена модифікація білків при ГРВ узгоджується з даними сучасних досліджень щодо виснаження антиоксидантного потенціалу, зниження активності ключових ферментів антиоксидантного захисту та накопичення продуктів

окислювального ушкодження, що є характерними проявами прогресування ураження судинного русла при ГРВ.

4.3 Оцінка психоемоційного стану жінок з гіпертензивними розладами вагітних

Психоемоційний стан вагітних є важливою складовою загальної гестаційної адаптації та може суттєво впливати як на перебіг вагітності, так і на ризик акушерських і перинатальних ускладнень. У рамках проспективної частини дослідження проведено комплексну оцінку рівня тривожності та переживання стресу у вагітних основної та контрольної груп з використанням валідованих психодіагностичних методик, які включали шкалу STAI-S, шкалу STAI-T та шкалу оцінки PSS-14.

STAI-S є важливим показником поточного емоційного стану та відображає інтенсивність психологічної напруги, що виникає у відповідь на ситуаційні стресори. Для вагітних жінок з ГРВ підвищення STAI-S має особливе клінічне значення, оскільки може бути пов'язане як з прогресуванням соматичного неблагополуччя, так і з погіршенням адаптаційних можливостей організму.

У проведеному дослідженні встановлено, що показники STAI-S були суттєво вищими у вагітних основної групи порівняно з жінками з фізіологічним перебігом гестації. Так, медіана STAI-S в основній групі становила 44,00 (40,00-48,50) балів, тоді як у контрольній групі цей показник дорівнював 31,00 (28,25-34,00) бала. Достовірність різниці підтверджено критерієм Манна-Уїтні ($p < 0,05$), що свідчить про значно вищий рівень емоційної напруги у жінок з ГРВ (Рисунок 4.15).

Для оцінки клінічної значимості отриманих результатів проведено аналіз розподілу рівнів тривожності за градацією. У вагітних основної групи низький рівень STAI-S не реєструвався. Переважна більшість пацієнток характеризувалася середнім рівнем STAI-S (68,6%), що відповідає помірній емоційній нарузі. Водночас у 31,4% жінок основної групи виявлено високий рівень STAI-S, що свідчить про наявність вираженої негативної емоційної реакції на гестаційне навантаження. У контрольній групі картина була принципово іншою.

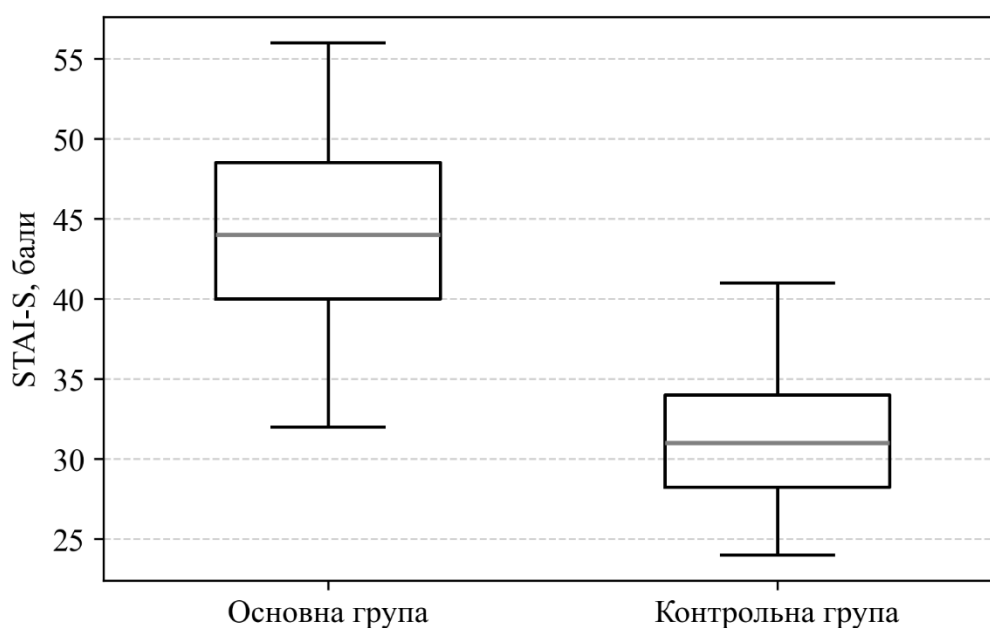


Рисунок 4.15 – Оцінка STAI-S у вагітних основної та контрольної групи.

Низький рівень тривожності зареєстровано у 26,7% жінок, а решта (73,3%) продемонстрували показники, що відповідали помірному рівню. Високого рівня STAI-S серед вагітних з фізіологічною вагітністю не виявлено. Розподіл рівнів тривожності між групами відрізнявся статистично значимо ($p < 0,05$), що підкреслює роль гіпертензивних ускладнень як важливого чинника підвищення психоемоційної напруги.

Отримані результати свідчать про те, що вагітність, ускладнена ГРВ, супроводжується суттєвим зростанням емоційної реактивності. Підвищення STAI-S у таких жінок може бути зумовлене кількома механізмами (усвідомленням підвищених ризиків для матері та плода, необхідністю частого медичного контролю, наявністю артеріальної гіпертензії та соматичних симптомів, а також потенційним впливом системного запалення та ОС на нейровегетативну регуляцію).

STAI-T відображає стабільну індивідуальну схильність до сприйняття широкого кола ситуацій як загрозливих. На відміну від ситуативної тривожності, STAI-T характеризує рисові особливості емоційної регуляції та є маркером довготривалої психологічної напруги. У контексті вагітності, ускладненої ГРВ,

високі показники STAI-T набувають особливої клінічної ваги, оскільки можуть впливати на перебіг гестації, адаптивні можливості матері та прогноз психосоматичних реакцій.

У дослідженні показники STAI-T були статистично достовірно вищими у вагітних основної групи порівняно з контрольною групою. Медіана STAI-T в основній групі становила 51,00 (46,00-59,00) балів, що відчутно перевищує відповідний показник у контрольній групі – 36,0 (33,25-39,0) бала (Рисунок 4.16). Отримано статистично значиму різницю між групами ($p < 0,05$), що свідчить про істотно вищу базову схильність до тривожності серед жінок з ГРВ.

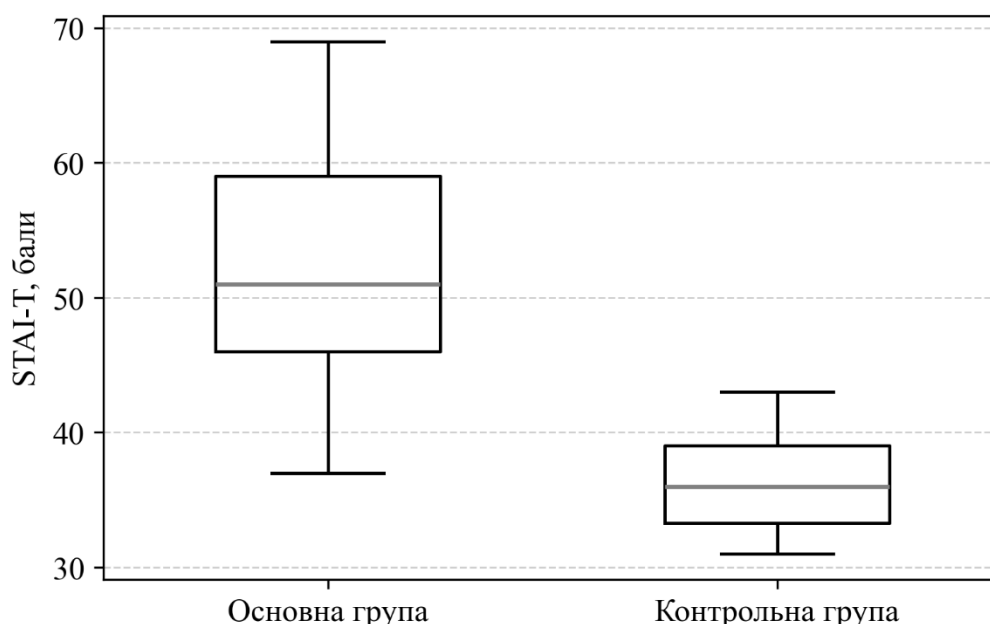


Рисунок 4.16 – Оцінка STAI-T у вагітних основної та контрольної груп.

Для інтерпретації даних проведено аналіз розподілу рівнів STAI-T згідно з чинною класифікацією тяжкості. У вагітних основної групи високий рівень STAI-T реєструвався у 82,9% випадків, тобто більш ніж у чотирьох із п'яти учасниць. Решта жінок мали середній рівень тривожності (17,1%). Жодної пацієнтки з низьким рівнем STAI-T в основній групі не виявлено. Така структура розподілу вказує на наявність вираженої індивідуальної схильності до тривожних реакцій серед більшості вагітних з ГРВ, що може відображати поєднання тривалого

емоційного стресу, особистісних особливостей та повторюваних медичних обмежень, пов'язаних з ускладненнями вагітності.

У контрольній групі, навпаки, показники суттєво відрізнялися: низький рівень зареєстровано у 30,0% жінок, середній – у 70,0%, і жодної вагітної з високим рівнем STAI-T не виявлено. Такий профіль свідчить про збережені адаптаційні можливості та низьку базову схильність до формування тривожних станів серед жінок з фізіологічною вагітністю.

Таким чином, отримані результати свідчать, що STAI-T у жінок з ГРВ має виражений характер і значно перевищує відповідні показники жінок з фізіологічним перебігом гестації. Високий рівень STAI-T може розглядатися як фактор ризику зниження психологічної резистентності та як прогностично несприятлива ознака щодо психоемоційного благополуччя пацієнток. Кореляційний аналіз підтвердив наявність статистично значущого зв'язку між показниками особистісної та ситуативної тривожності і рівнем переживання стресу: між STAI-T та PSS-14 встановлено помірний прямий кореляційний зв'язок ($\rho = 0,64$; $p < 0,05$), а між STAI-S та PSS-14 – прямий кореляційний зв'язок середньої сили ($\rho = 0,52$; $p < 0,05$), що свідчить про тісну взаємодію тривожності та суб'єктивного стресового навантаження у вагітних з ГРВ.

Шкала PSS-14 є валідованим інструментом, який дозволяє кількісно оцінити суб'єктивне сприйняття стресових ситуацій та індивідуальну напруженість упродовж останнього місяця. На відміну від інтегральних показників тривожності, PSS-14 більш чутлива до змін у психоемоційній сфері, що виникають під впливом медичних, соціальних та акушерських чинників у поточній вагітності. Саме тому застосування цього інструменту є надзвичайно релевантним у жінок з ГРВ, у яких патологічні зміни внутрішнього середовища супроводжуються високим рівнем соматичного й нейровегетативного стресу.

Окрім того, встановлено статистично достовірно вищі показники переживання стресу в основній групі порівняно з контрольною ($p < 0,05$). Медіана PSS-14 у жінок з ГРВ становила 28,00 (24,00-32,50) балів, що суттєво перевищує відповідний показник контрольної групи – 20,50 (17,00-24,00) балів (Рисунок 4.17).

Отримані дані вказують на значне суб'єктивне психоемоційне навантаження у вагітних з ГРВ та підкреслюють роль стресу як одного з потенційних модифікаторів перебігу гестації.

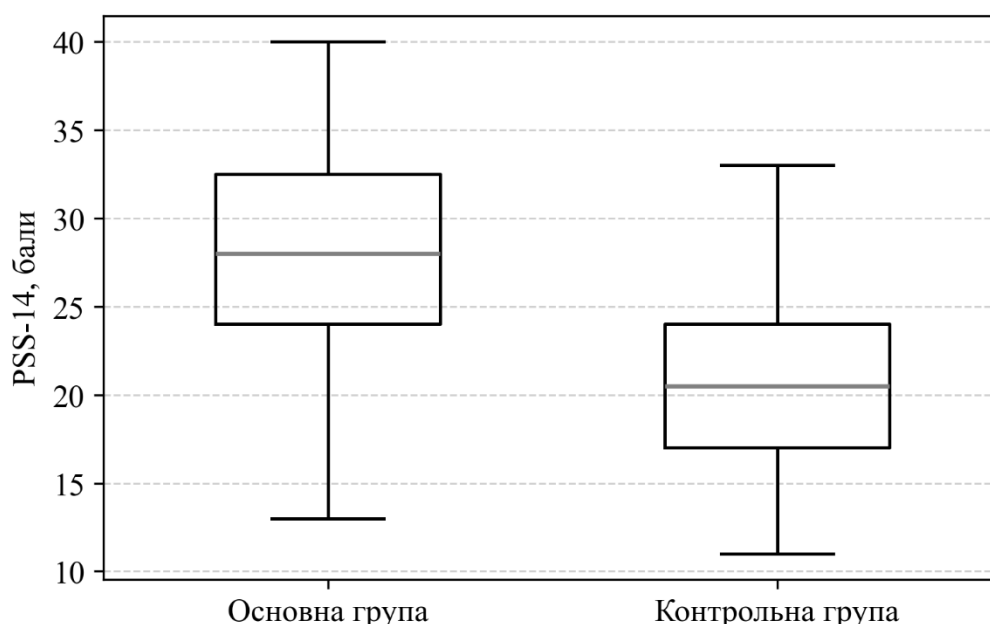


Рисунок 4.17 – Оцінка PSS-14 у вагітних основної та контрольної груп.

Для детальнішого опису психоемоційного стану було проаналізовано розподіл рівнів переживання стресу згідно з прийнятою класифікацією тяжкості цього стану. У вагітних основної групи домінував середній рівень стресу, який реєструвався у 65,7% випадків. Водночас високий рівень стресу (≥ 32) спостерігався у 22,9% пацієток. Низький рівень PSS-14 відзначено лише у 11,4% жінок. Така структура є характерною для вагітних з ГРВ, оскільки поєднання артеріальної гіпертензії, ризику плацентарної дисфункції, можливих ускладнень у плода та необхідності частих госпітальних оглядів прогнозовано формує високий рівень внутрішньої напруги.

У контрольній групі ситуація була протилежною: низький рівень PSS-14 спостерігався у 30,0%, середній рівень – у 63,3%, а високий рівень – лише у 6,7% вагітних. Різниця у розподілі рівнів PSS-14 між групами була статистично значущою ($p < 0,05$), що підкреслює вплив ГРВ на формування підвищеного стресового навантаження. Високі показники PSS-14 можуть мати не лише

психологічні, а й патофізіологічні наслідки. Хронічний стрес асоціюється з активацією симпато-адреналової системи, підвищенням рівня кортизолу, посиленням прозапальної відповіді та порушенням ендотеліальної функції, що, у свою чергу, сприяє прогресуванню ГРВ.

Таким чином, у вагітних з ГРВ зареєстровано підвищення рівня переживання стресу, що є важливою ознакою зниження адаптаційних можливостей організму та потребує комплексного клініко-психологічного супроводу.

4.4 Перинатальні наслідки розродження жінок з гіпертензивними розладами вагітних.

Аналіз статевого складу новонароджених у проспективній вибірці продемонстрував збалансований розподіл між хлопчиками та дівчатками незалежно від наявності або відсутності ГРВ у матері.

У контрольній групі серед 30 новонароджених частка хлопчиків становила 43,3%, а дівчаток – 56,7%. В основній групі серед 35 новонароджених кількість хлопчиків становила 50,0%, дівчаток – також 50,0%. Порівняльний статистичний аналіз не виявив достовірних міжгрупових відмінностей у співвідношенні статей ($p > 0,05$), що узгоджується з даними ретроспективного етапу дослідження й підтверджує відсутність впливу ГРВ на статеву структуру новонароджених.

Аналіз частоти обвиття пуповиною навколо шийї плода у проспективній вибірці продемонстрував відсутність суттєвих відмінностей між основною та контрольною групами. В основній групі однократне обвиття було зареєстровано у 3 новонароджених (8,6%), багатократне – у 5 (14,3%), а туге обвиття зі здавленням – в 1 випадку (2,9%). У контрольній групі частота цих станів була нижчою: однократне обвиття зустрічалось у 2 дітей (6,7%), багатократне – у 2 (6,7%), випадків тугого обвиття не зафіксовано (Таблиця 4.4). Статистично значущої різниці між основною та контрольною групами не виявлено ($p > 0,05$).

Отримані результати узгоджуються з літературними даними та з ретроспективною частиною дослідження: наявність ГРВ не асоціюється зі збільшенням частоти чи тяжкості обвиття пуповиною.

Таблиця 4.4 – Частота та вид обвиття пуповиною плода

Показник	Основна група n=35		Контрольна група n=30	
	Абс.	%	Абс.	%
Однократне обвиття пуповини навколо шийї плода	3	8,6%	2	6,7%
Багатократне обвиття плода пуповиною	5	14,3%	2	6,7%
Туге обвиття пуповини навколо шийї плода зі здавленням	1	2,9%	0	0,0%

Аналіз перинатальних наслідків у проспективній вибірці продемонстрував, що частота асфіксії новонароджених та потреба в первинних реанімаційних заходах має деякі відмінності залежно від наявності ГРВ. В основній групі асфіксія при народженні була діагностована у 2 новонароджених (5,7%), тоді як у контрольній групі випадків асфіксії не зареєстровано. Аналогічна тенденція спостерігалась і щодо потреби у первинній реанімації. В основній групі реанімаційні заходи були необхідні у 2 випадках (5,7%), тоді як серед дітей контрольної групи такі втручання не проводились. Порівняльний статистичний аналіз не виявив достовірних міжгрупових відмінностей ($p>0,05$). Це може бути пов'язано з невеликою абсолютною кількістю випадків у проспективній когорті, що обмежує статистичну потужність тесту. Водночас встановлена тенденція до більшої частоти порушень адаптації новонароджених від матерів з ГРВ узгоджується з даними щодо негативного впливу ГРВ на стан плода та новонародженого.

Аналіз балів за шкалою Апгар продемонстрував порушення в початковій та вторинній адаптації новонароджених основної групи порівняно з контрольною. На 1-й хвилині життя показник в основній групі становив 7,0 (6,0-8,0), тоді як у контрольній – 8,0 (8,0-9,0). На 5-й хвилині життя середній рівень адаптації також був достовірно нижчим у групі ГРВ (8,0 (7,0-9,0) проти 9,0 (9,0-10,0) у контрольній групі). Статистичний аналіз продемонстрував статистично достовірну різницю між групами як на 1-й, так і на 5-й хвилині ($p<0,05$).

Таким чином, зниження показників за шкалою Апгар при ГРВ у проспективній когорті узгоджується з результатами ретроспективної частини дослідження та свідчить про негативний вплив ГРВ на процес неонатальної адаптації. Оцінка за окремими показниками шкали Апгар у новонароджених продемонструвала певні відмінності між жінками основної та контрольної груп (Таблиця 4.5).

Таблиця 4.5 – Медіанні значення показників шкали Апгар у новонароджених в основній та контрольній групах

Група	Загальна оцінка	Серцебиття	Дихання	М'язовий тонус	Колір шкіри	Рефлекси
1 хвилина						
Основна група	7,0 (6,0-8,0)	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (1,0-2,0)	1,0 (1,0-1,0)	1,0 (1,0-1,0)	1,0 (1,0-2,0)
Контрольна група	8,0 (8,0-9,0)	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0)	1,0 (1,0-2,0)	1,0 (1,0-1,0)	2,0 (1,0-2,0)
5 хвилина						
Основна група	8,0 (7,0-9,0)	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0)	1,0 (1,0-2,0)	2,0 (1,0-2,0)	2,0 (1,0-2,0)
Контрольна група	9,0 (9,0-10,0)	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (1,0-2,0)	2,0 (1,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0)

На 1-й хвилині життя статистично значуще нижчими в основній групі були показники дихання та рефлекторної активності ($p < 0,05$). Це відображало більш виражене первинне пригнічення дихання та знижену відповідь на подразники у дітей, народжених від матерів з ГРВ.

На 5-й хвилині зберігалася достовірна різниця за двома параметрами: м'язовим тонусом та рефлексами ($p < 0,05$). Незважаючи на загальне покращення адаптації протягом перших хвилин життя, у новонароджених основної групи частіше зберігалися ознаки помірної депресії центральної нервової системи.

За іншими компонентами шкали – серцебиттям та кольором шкіри – статистично значущих відмінностей між групами ні на 1-й, ні на 5-й хвилині не встановлено ($p > 0,05$), що свідчить про збережені базові життєві функції у більшості дітей.

Аналіз антропометричних показників новонароджених у проспективній вибірці продемонстрував наявність виразних міжгрупових відмінностей між дітьми, народженими від жінок з ГРВ та новонародженими контрольної групи (Таблиця 4.6).

Таблиця 4.6 – Антропометричні дані новонароджених в основній та контрольній групах

Показник	Основна група (n=35)	Контрольна група (n=30)
Маса тіла, г	2870 (2470-3350)	3235 (3100-3495)
Зріст, см	50 (47-53)	51,5 (50-53,75)
Окружність голови, см	33 (31-35)	34,5 (34-35)
Окружність грудної клітки, см	31 (28-33)	33 (32,25-34,75)

В основній групі масо-ростові параметри характеризувалися значною варіабельністю, що відображало поєднання дітей в залежності від терміну розродження і випадків ЗРП. Медіана маси тіла становила 2870 г (2470-3350), зріст – 50 см (47-53), окружність голови – 33 см (31-35), тоді як окружність грудної клітки відповідала 31 см (28-33). Таке зниження антропометричних показників у частини новонароджених узгоджується з високою частотою ПЕ серед жінок основної групи та наявністю випадків тяжкої ЗРП.

У контрольній групі антропометричні характеристики відповідали фізіологічним параметрам доношених новонароджених. Медіана маси тіла становила 3235 г (3100-3495), зріст – 51,5 см (50-53,75), окружність голови – 34,5 см (34-35), а окружність грудної клітки – 33 см (32,25-34,75). Порівняльний статистичний аналіз засвідчив, що за масою тіла, зрістом та окружністю грудної клітки спостерігалось достовірне зниження значень у дітей з основної групи порівняно з контрольною ($p < 0,05$). Щодо окружності голови, міжгрупова різниця не досягла статистичної значущості ($p > 0,05$). Ці результати узгоджуються з патофізіологічними механізмами ГРВ, які включають плацентарну дисфункцію та

порушення матково-плацентарного кровотоку. Перцентильний розподіл маси тіла новонароджених у проспективному дослідженні засвідчив суттєві міжгрупові відмінності, що відображають вплив ГРВ на внутрішньоутробний розвиток плода. Результати перцентильного аналізу наведено в таблиці 4.7.

Таблиця 4.7 – Структура перцентильних показників маси тіла новонароджених в основній та контрольній групах

Показник	Основна група n=35		Контрольна група n=30	
	Абс.	%	Абс.	%
≤10-го перцентиля	17	48,6%	3	10,0%
>10-го перцентиля	11	31,4%	22	73,3%
≥50-го перцентиль	7	20,0%	5	16,7%

Статистичний аналіз підтвердив достовірні міжгрупові відмінності у розподілі новонароджених за масою тіла ($p<0,05$). У вагітних з ГРВ значно частіше народжувалися діти з масою тіла ≤10-го перцентиля (48,6% проти 10,0% у контрольній групі), що свідчить про ризик формування ЗРП.

У контрольній групі домінували новонароджені з масою >10-го перцентиля (73,3%), що відображає фізіологічний перебіг гестації та відсутність суттєвих порушень плацентарної перфузії. Частка новонароджених з масою ≥50-го перцентиля в обох групах була невисокою та статистично не відрізнялась ($p>0,05$), що пов'язано з переважанням помірних і тяжких форм ГРВ в основній групі.

Отримані дані узгоджуються з доплерометричними характеристиками кровоплину у системі мати-плацента-плід та попередніми результатами перинатального аналізу, підтверджуючи прогресивний негативний вплив ГРВ на внутрішньоутробний розвиток плода.

Порівняльний аналіз структури перинатальних ускладнень у проспективному дослідженні продемонстрував суттєві відмінності між новонародженими, народженими від жінок з ГРВ та дітьми контрольної групи. В основній групі було

зафіксовано значно більшу частоту патологічних станів, що відображає негативний вплив порушень материнської гемодинаміки на ранню постнатальну адаптацію плода (Таблиця 4.8).

Таблиця 4.8 – Частота перинатальних ускладнень у новонароджених основної та контрольної груп

Ускладнення	Основна група n=35		Контрольна група n=30	
	Абс.	%	Абс.	%
Синдром дихальних розладів новонародженого	10	28,6	0	0
Дихальна недостатність	8	22,9	0	0
Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія	6	17,1	0	0
Внутрішньоутробна інфекція	9	25,7	1	3,3
Жовтяниця, пов'язана з недоношеністю	7	20,0	0	0
Неонатальна жовтяниця	10	28,6	9	30,0
Транзиторна жовтяниця	4	11,4	5	16,7
Відкрита артеріальна протока	9	25,7	0	0

У новонароджених основної групи найпоширенішими станами були синдром дихальних розладів новонародженого (28,6%) та неонатальна жовтяниця (28,6%), що є типовими проявами адаптаційної незрілості та гіпоксичного впливу у перинатальному періоді. Дихальна недостатність, яка потребувала додаткової респіраторної підтримки, спостерігалася у 22,9% дітей. Важливе клінічне значення має і частота гіпоксично-ішемічної енцефалопатії (17,1%), що може бути раннім показником перенесеного дистресу плода. Внутрішньоутробна інфекція діагностована у 25,7% новонароджених основної групи. Жовтяниця, асоційована з передчасним народженням, виявлена у 20,0% дітей, а транзиторна жовтяниця – у 11,4% випадків. На відміну від цього, структура перинатальної патології у контрольній групі була значно сприятливішою. Синдром дихальних розладів,

дихальна недостатність, гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, жовтяниця, пов'язана з недоношеністю, та відкрита артеріальна протока у контрольній групі не реєструвалися. Виявлено лише випадок внутрішньоутробної інфекції (3,3%), а неонатальна гіпербілірубінемія мала переважно фізіологічний характер (неонатальна жовтяниця – 30,0%, транзиторна жовтяниця – 16,7%). Отримані дані демонструють чітку залежність між наявністю ГРВ у матері та ризиком розвитку респіраторних, інфекційних, метаболічних і неврологічних порушень у новонародженого. Статистичне порівняння підтверджує достовірно вищу частоту більшості ускладнень в основній групі ($p < 0,05$), що узгоджується з сучасними уявленнями про патогенетичну роль плацентарної недостатності, фетальної гіпоксії та системного запалення в механізмах неонатальної захворюваності.

Резюме. У проспективній частині дослідження встановлено, що вагітні з ГРВ порівняно з жінками з фізіологічним перебігом гестації характеризуються більш вираженим метаболічним навантаженням, високою частотою ЕГП та переважанням помірної ПЕ й ГГ при відносно меншій частці жінок з тяжкою ПЕ. Показано помірний позитивний кореляційний зв'язок між тяжкістю ГРВ і ЕГП, а також негативний зв'язок між ступенем тяжкості ГРВ та гестаційним віком при пологах, що відображає закономірне збільшення ризику дострокового розродження при прогресуванні ГРВ. Перебіг вагітності у жінок з ГРВ супроводжувався високою частотою, невиношування, ознак дистресу плода та значним збільшенням частоти порушень кровоплину в системі мати-плацента-плід, а також зростанням частоти ЗРП. Це супроводжувалося достовірним зниженням терміну розродження, більшою частотою передчасних пологів та істотним збільшенням частки кесаревого розтину, переважно за ургентними показаннями з боку плода (дистрес плода). Біохімічна та ІФА оцінка оксидативного статусу та ендотеліальної функції показала, що у жінок з ГРВ має місце виражена ЕД на тлі системного ОС. В основній групі зафіксовано більш ніж триразове зниження концентрації eNOS у сироватці крові та її ферментативної активності порівняно з контролем, а також майже дворазове зменшення рівня NOx. Виявлено помірний зворотний кореляційний зв'язок між рівнем eNOS і тяжкістю ГРВ та прямий зв'язок між

активністю eNOS і концентрацією NOx, що підтверджує патогенетичну роль недостатності L-аргінін/NO-залежної ланки регуляції судинного тону. Паралельно продемонстровано значне пригнічення ферментної антиоксидантної системи – зниження активності СОД та ГР, зменшення рівня SH-груп, а також істотне підвищення базових і стимульованих рівнів ОМБ (АФГ, КФГ). Сукупність цих змін відображає виснаження антиоксидантних резервів, посилення білкового ушкодження та глибокі порушення редокс-гомеостазу, що є ключовими ланками патогенезу ЕД при ГРВ. Комплексна психодіагностична оцінка засвідчила, що вагітність, ускладнена ГРВ, супроводжується суттєвим підвищенням рівнів STAI-S, STAI-T і PSS-14. Для жінок основної групи характерне переважання середніх та високих рівнів тривожності й стресу за практичною відсутністю низьких значень, тоді як у контрольній групі домінують низькі та помірні рівні без випадків високого рівня тривожності. Це свідчить про зниження адаптаційного потенціалу, формування хронічного психоемоційного напруження у пацієнток з ГРВ і підкреслює необхідність інтеграції психоемоційного скринінгу та психологічної підтримки у ведення даного контингенту вагітних. Перинатальний аналіз у проспективній когорті продемонстрував у жінок з ГРВ виражене погіршення показників неонатальної адаптації та зростання частоти перинатальних ускладнень. Діти, народжені від матерів з ГРВ, мали достовірно нижчі бали за шкалою Апгар на 1-й і 5-й хвилині життя, зокрема за рахунок пригнічення дихання, м'язового тону та рефлекторної активності, нижчі масо-ростові показники та значно вищу частку новонароджених з масою тіла ≤ 10 -го перцентилу. У цієї групи новонароджених частіше реєстрували синдром дихальних розладів, дихальну недостатність, гіпоксично-ішемічну енцефалопатію, внутрішньоутробну інфекцію, відкриту артеріальну протоку, а також жовтяницю, пов'язану з недоношеністю, тоді як у контрольній групі переважали лише фізіологічні форми неонатальної жовтяниці.

Матеріали даного розділу опубліковані в наступних наукових працях: [112-115, 119-128].

РОЗДІЛ 5

ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ ПОЛОГІВ, БІОХІМІЧНІ ТА ПСИХОЕМОЦІЙНІ ПОКАЗНИКИ, ПРОФІЛАКТИКА І ПРОГНОЗУВАННЯ ГІПЕРТЕНЗИВНИХ РОЗЛАДІВ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК ГРУПИ РИЗИКУ (ПРОСПЕКТИВНЕ РАНДОМІЗОВАНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

5.1 Особливості перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду у жінок групи ризику розвитку гіпертензивних розладів вагітних

На третьому етапі дослідження було проведено проспективне рандомізоване спостереження за вагітними, віднесеними до групи ризику розвитку ГРВ. До дослідження включено 64 жінки у першому триместрі вагітності, яких обстежували в терміні 12-13 тижнів та рандомізували на дві рівні групи за принципом випадкового розподілу. Така методологія забезпечила порівнянність вибірок та дала змогу коректної оцінки впливу різних профілактичних схем на перебіг гестації та ризик розвитку ГРВ.

Формування вибірки базувалось на стратифікації ризику відповідно до національних клінічних настанов МОЗ України [43, 44]. До групи ризику включали вагітних з наявністю щонайменше одного високого або двох і більше помірних факторів ризику розвитку ГРВ. До високих факторів ризику відносили перенесену ГРВ в анамнезі. До помірних факторів належали перша вагітність, ІМТ понад 35 кг/м², вік понад 40 років, інтервал між вагітностями понад 10 років, наявність сімейного анамнезу ГРВ.

Після первинного обстеження всім вагітним було призначено профілактичну терапію згідно з чинними рекомендаціями МОЗ України, а саме АСК у дозі 150 мг/добу, яку призначали з 12 до 36 тижнів гестації та препарати кальцію у дозі 1-2 г/добу, починаючи з 16 тижня вагітності. Далі жінок розподілили на дві групи, що відрізнялися обсягом призначеної профілактики. Група ризику А додатково до стандартної терапії отримувала комбіновану профілактику, яка включала L-аргініну аспартат у дозі 5 мл тричі на добу протягом 14 днів, а також мікронутрієнтний комплекс (фолієва кислота 400 мкг, холекальциферол 5 мкг,

докозагексаєнова кислота 200 мг, вітамін Е 12 мг, калію йодид 150 мкг) [107]. Група ризику В отримувала лише стандартну профілактичну схему без додаткових мікронутрієнтних комплексів та L-аргініну.

Усі учасниці пройшли первинне клініко-анамнестичне, психологічне та лабораторне обстеження на початку I триместра, а після завершення профілактичного курсу – повторне оцінювання у III триместрі. Це дало змогу вивчити динаміку змін біохімічних маркерів ОС, простежити тенденції психоемоційних показників, а також оцінити вплив різних схем профілактики на частоту розвитку ГРВ та перебіг вагітності в цілому. У сформовану групу ризику (n=64) входили жінки, які мали один високий або щонайменше два помірних фактори ризику розвитку ГРВ. Аналіз їх клініко-анамнестичного профілю засвідчив, що структура факторів ризику була статистично однорідною (Рисунок 5.1).

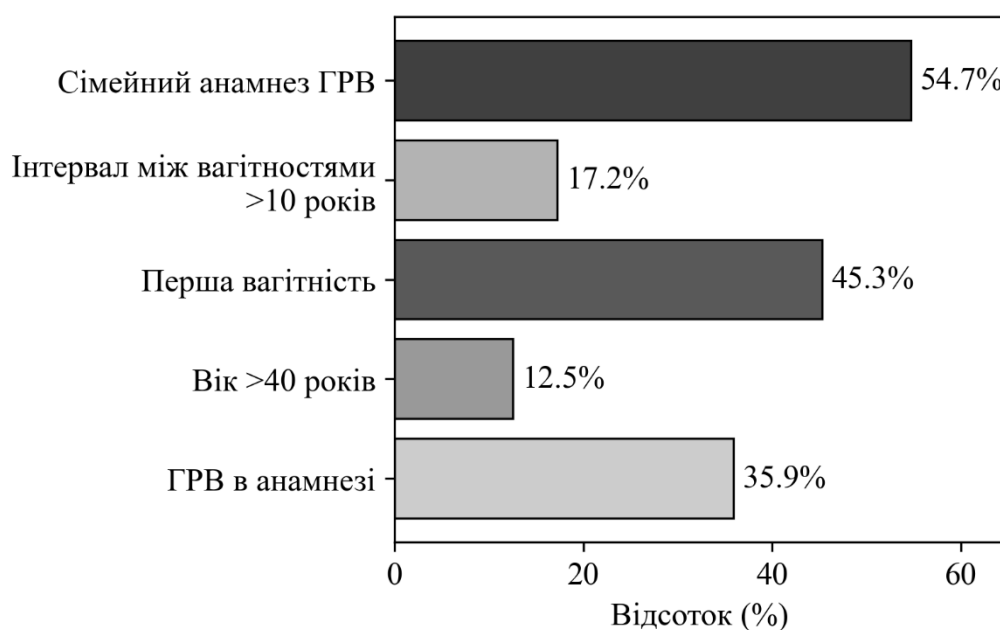


Рисунок 5.1 – Поширеність факторів ризику розвитку ГРВ в групі.

Аналіз факторів ризику засвідчив, що найбільш розповсюдженим серед них був сімейний анамнез ГРВ, який реєструвався у 54,7% жінок і визначав провідну спадкову схильність до формування гестаційних ускладнень. Наявність ГРВ у попередніх вагітностях було відмічено у 35,9% пацієнток. До інших представлених

факторів ризику відносились демографічні та репродуктивні характеристики. Перша вагітність була зареєстрована у 45,3% жінок, інтервал між вагітностями понад 10 років виявлено у 17,2%, вік понад 40 років спостерігався у 12,5% учасниць. Порівняльний аналіз між групами ризику А та В засвідчив відсутність статистично значимих відмінностей у поширеності жодного з основних факторів ризику, що підтверджує коректність проведеної рандомізації та формує методологічно однорідні умови для подальшого міжгрупового аналізу. Обидві групи характеризувалися подібним розподілом вікових, метаболічних, генетичних та анамнестичних чинників ризику, що мінімізує можливий вплив початкових відмінностей на результати дослідження. Таким чином, досліджувана вибірка характеризувалася високою частотою поєднаних факторів ризику – вікових, метаболічних, анамнестичних та сімейно-генетичних, що створювало сприятливе підґрунтя для розвитку ГРВ під час поточної вагітності, а також обґрунтовувало необхідність проведення профілактичних заходів.

Аналіз терміну взяття на облік у жіночій консультації показав, що більшість вагітних були охоплені медичним спостереженням на ранніх термінах гестації. Це забезпечує своєчасне проведення профілактичних заходів та раннє виявлення потенційних порушень. У групі А середній термін взяття на облік становив $11,06 \pm 3,62$ тижнів. У групі В середній показник був подібним і складав $10,44 \pm 3,19$ тижнів. Отже, аналіз для всієї групи ризику підтвердив однорідність груп ($p > 0,05$). Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено, що свідчить про початкову рівномірність доступу до медичного спостереження та мінімізує вплив цього фактора на подальші клінічні результати.

Усі жінки були обстежені та включені у проспективне рандомізоване дослідження в межах рекомендованого для оцінки ризику ГРВ періоду – наприкінці І триместра. У групі А гестаційний вік на момент включення становив $12,25 \pm 0,51$ тижнів, у групі В – $12,25 \pm 0,44$ тижнів, що є статистично співставним ($p > 0,05$). Отримані результати підтверджують, що обидві групи були включені у дослідження в однакові терміни гестації, що забезпечує коректність подальшого міжгрупового порівняння.

У ході проспективного спостереження проаналізовано частоту виникнення ГРВ серед жінок, віднесених до групи ризику, які отримували різні профілактичні схеми (Таблиця 5.1).

Таблиця 5.1 – Структура та частота розвитку ГРВ у групах ризику А та В

ГРВ	Група ризику А n=32		Група ризику В n=32	
	Абс.	%	Абс.	%
ГРВ, всього	5	15,6%	12	37,5%
Помірна преєклампсія	2	6,3%	5	15,6%
Тяжка преєклампсія	0	0%	1	3,1%
Гестаційна гіпертензія	3	9,4%	6	18,8%
ГРВ не розвинулись	27	84,4%	20	62,5%

Загалом у групі А ГРВ розвинулись у 5 з 32 (15,6%) вагітних, тоді як у групі В – у 12 з 32 (37,5%), що свідчить про більш ніж в 2 рази вищу частоту даного ускладнення у групі, яка отримувала лише стандартну профілактику.

У групі А, де додатково до стандартної терапії призначалася комбінована профілактика (L-аргінін та мікронутрієнтний комплекс), зареєстровано 2 випадки помірної ПЕ (6,3%) та 3 випадки ГГ (9,4%). Тяжких форм ПЕ не відзначено. У переважної більшості – 27 жінок (84,4%) – ГРВ не розвинулися.

У групі В, яка отримувала лише стандартну профілактичну схему (АСК та кальцій) виявлено 5 випадків помірної ПЕ (15,6%), 1 випадок тяжкої ПЕ (3,1%) та 6 випадків ГГ (18,8%). У 20 жінок (62,5%) ускладнення не розвинулися.

Отримані результати свідчать про істотно нижчу частоту ГРВ у групі, що отримувала комбіновану профілактику, порівняно зі стандартною схемою. Така різниця узгоджується з сучасними даними літератури щодо потенційного ендотеліопротекторного та метаболічно-модуючого ефекту L-аргініну та антиоксидантних мікронутрієнтів, що сприяють покращенню плацентарної

перфузії та зниженню ризику ГРВ. Зниження частоти ПЕ та особливо відсутність тяжких форм у групі А може свідчити про позитивний вплив комбінованого профілактичного підходу на перебіг вагітності у пацієток в групі ризику та обґрунтовує подальший аналіз динаміки біохімічних маркерів і перинатичних наслідків у цих групах.

Аналіз антропометричних показників вагітних групи ризику, включених до проспективного рандомізованого дослідження, дозволив оцінити їх метаболічний статус на момент початку гестації та у III триместрі. Загалом характеристика вибірки відображала типовий профіль жінок з підвищеним ризиком розвитку ГРВ, зокрема з високою поширеністю надлишкової маси тіла та ожиріння, що узгоджується з сучасними даними літератури про значущу роль метаболічних порушень у формуванні ГРВ.

У групі А середня маса тіла до вагітності становила $61,72 \pm 11,48$ кг. У групі В аналогічні показники були співставними: середня маса тіла дорівнювала – $61,24 \pm 9,12$ кг. На момент обстеження у III триместрі середня маса тіла в групі А зростала до $76,17 \pm 10,98$ кг, тоді як у групі В – до $73,02 \pm 9,16$ кг. Встановлені відмінності не досягли статистичної значимості ($p > 0,05$), що підтверджує однорідність вибірок (Рисунок 5.2).

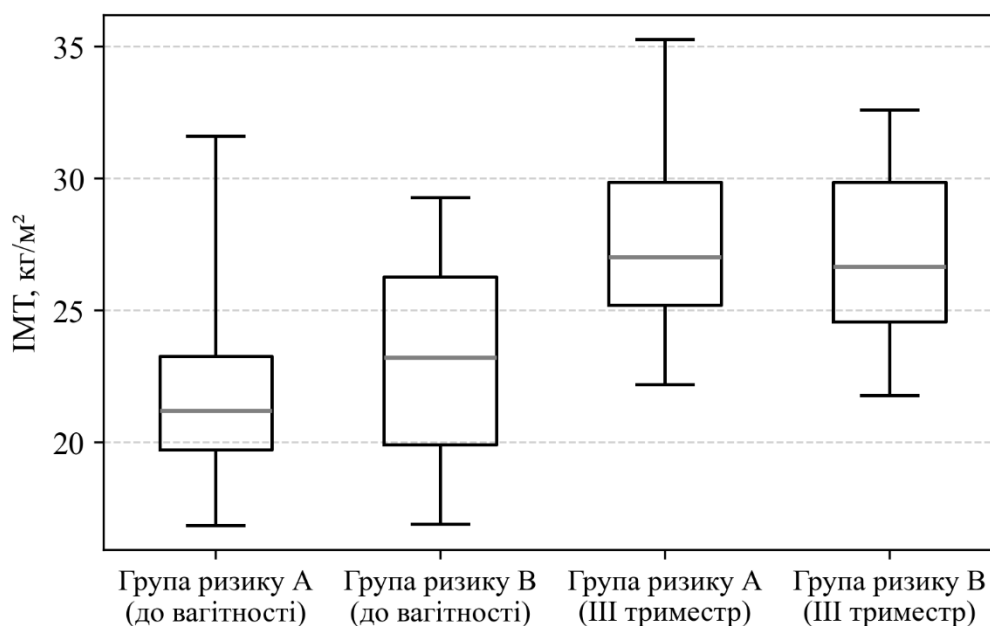


Рисунок 5.2 – Індекс маси тіла в групах ризику з розвитку ГРВ.



Показники ІМТ до вагітності також демонстрували відсутність міжгрупових відмінностей. У групі А середній ІМТ становив $22,17 \pm 3,66$ кг/м², що відповідало надлишкової масі тіла або пограничним значенням норми. У групі В середній ІМТ був дещо вищим – $22,92 \pm 3,64$ кг/м², однак різниця залишалася статистично незначущою ($p > 0,05$).

У ІІІ триместрі ІМТ закономірно збільшувався в обох групах. У групі А середній ІМТ становив $27,40 \pm 3,52$ кг/м², в групі В – $27,28 \pm 3,35$ кг/м². Статистичний аналіз також не виявив достовірних відмінностей ($p > 0,05$).

Отже, антропометричні параметри вагітних А та В характеризувалися високою початковою однорідністю, що є ключовою умовою для коректного порівняння ефективності різних профілактичних підходів у межах рандомізованого дизайну. Отримані дані свідчать про значне метаболічне навантаження у всієї групи, що, у свою чергу, підкреслює необхідність подальшого вивчення зв'язку між метаболічними характеристиками, біохімічними маркерами ендотеліальної функції та ризиком розвитку ГРВ.

Аналіз перебігу вагітності серед жінок групи ризику розвитку ГРВ продемонстрував наявність широкого спектра гестаційних ускладнень, характерних для контингенту з порушеною адаптацією судинної, метаболічної та інших систем. Найпоширенішим ускладненням у обох групах була анемія вагітних, яка реєструвалася у 17 жінок (53,1%) у групі А та у 20 вагітних (62,5%) у групі В. Різниця між групами була статистично незначимою ($p > 0,05$), що узгоджується з тим, що анемія має мультифакторний генез і не є специфічним маркером ризику ГРВ. Гестаційні набряки відзначалися з невеликою частотою в обох групах ризику. У групі А вони спостерігалися у 2 жінок (6,3%), тоді як у групі В – у 5 (15,6%), однак різниця між групами не досягла статистичної значимості ($p > 0,05$).

На ранніх термінах гестації одним з провідних ускладнень був загрозливий аборт до 22 тижнів. Його частота становила 21,9% у групі А (7 випадків) та 37,5% у групі В (12 випадків). Хоча у групі стандартної профілактики (В) частота була вищою, статистично значимих відмінностей не виявлено ($p > 0,05$). ІЦН реєструвалася у 2 жінок (6,3%) у групі А та у 4 вагітних (12,5%) в групі В. Різниця

статистично недостовірна ($p>0,05$), що свідчить про рівнозначний ризик цього ускладнення незалежно від профілактичної схеми. Одним з найбільш поширених проявів гестаційної дезадаптації стала наявність удаваних перейм до 37 тижнів вагітності. Їх відзначено у 22 жінок групи А (68,8%) та у 23 вагітних групи В (71,9%). Частота була майже однаковою, статистично не відрізняючись між групами ($p>0,05$), що вказує на високий фоновий ризик невиношування у жінок групи ризику розвитку ГРВ. Ознаки дистресу плода під час вагітності не були зареєстровані у жодної пацієнтки групи А, тоді як в групі В зафіксовано 1 випадок (3,1%) ($p>0,05$). Узагальнені дані щодо структури ускладнень у групах А та В наведено в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2 – Структура ускладнень перебігу вагітності в групах ризику розвитку ГРВ

Ускладнення	Група ризику А n=32		Група ризику В n=32	
	Абс.	%	Абс.	%
Анемія вагітних	17	53,1%	20	62,5%
Гестаційні набряки	2	6,3%	5	15,6%
Загрозливий аборт	7	21,9%	12	37,5%
ІЦН	2	6,3%	4	12,5%
Удавані перейми до 37 тижнів	22	68,8%	23	71,9%
Дистрес плода	0	0,0%	1	3,1%
ПВНРП	0	0,0%	1	3,1%
ПРПО	0	0,0%	2	6,3%

ПРПО та ПВНРП – траплялися лише у групі В: ПРПО у 2 жінок (6,3%) та один випадок ПВНРП (3,1%). В групі А такі ускладнення не реєструвалися, достовірних відмінностей встановлено не було ($p>0,05$).

В цілому структура гестаційних ускладнень у вагітних групи ризику демонструє тенденцію до підвищеної частоти клінічно значимих порушень в групі В (стандартна профілактика), однак достовірних статистичних відмінностей між групами не встановлено. Це свідчить про загальну однорідність контингенту за гестаційними ризиками та підкреслює необхідність подальшої оцінки ефективності різних профілактичних схем на наступних етапах аналізу.

Оцінка матково-плодово-плацентарної гемодинаміки у III триместрі у вагітних групи ризику ГРВ продемонструвала суттєву варіабельність показників кровоплину в артеріях пуповини, що відображає різний ступінь порушення плацентарної перфузії в залежності від індивідуальної реактивності. Узагальнені дані наведено в таблиці 5.3.

Таблиця 5.3 – Розподіл гемодинамічних порушень в групах ризику розвитку ГРВ

Порушення	Група ризику А n=32		Група ризику В n=32	
	Абс.	%	Абс.	%
Нормальний кровоплин в артеріях пуповини	22	68,8%	19	59,4%
Високорезистентний тип гемодинаміки в артеріях пуповини	1	3,1%	2	6,3%
Термінальні типи гемодинаміки в артеріях пуповини	9	28,1%	11	34,4%

У групі А нормальний кровоплин визначався у більшості вагітних – у 22 з 32 жінок (68,8%). Високорезистентний тип кровотоку реєструвався в одному випадку (3,1%), тоді як термінальні форми гемодинаміки (нульовий або реверсний діастолічний компонент в артерії пуповини) спостерігалися у 9 вагітних (28,1%). У групі В структура кровоплину дещо зміщувалася у бік більшої вираженості гемодинамічних порушень. Нормальний кровоплин зафіксовано у 19 (59,4%) пацієнток, високорезистентний тип – у 2 (6,3%), а термінальні порушення – у 11 вагітних (34,4%). Порівняльний аналіз між групами не виявив статистично значимих відмінностей у частоті нормального, високорезистентного чи

термінального типу кровоплину ($p>0,05$), однак спостерігалася тенденція до більшої частоти термінальних порушень у групі В. Це може вказувати на більш виражену дезадаптацію або на різну чутливість до профілактичних схем, що потребує подальшого аналізу у зв'язку з клінічними наслідками.

Отримані результати свідчать про те, що, незважаючи на проведення профілактики в обох групах, у частини жінок зберігається суттєве підвищення судинної резистентності та ризик розвитку дисфункції плаценти та її наслідків.

Аналіз термінів появи порушень матково-плодово-плацентарної гемодинаміки показав, що у вибірці жінок групи ризику дебют гемодинамічних порушень відбувався переважно у III триместрі, однак характеризувався певною варіабельністю (Рисунок 5.3).

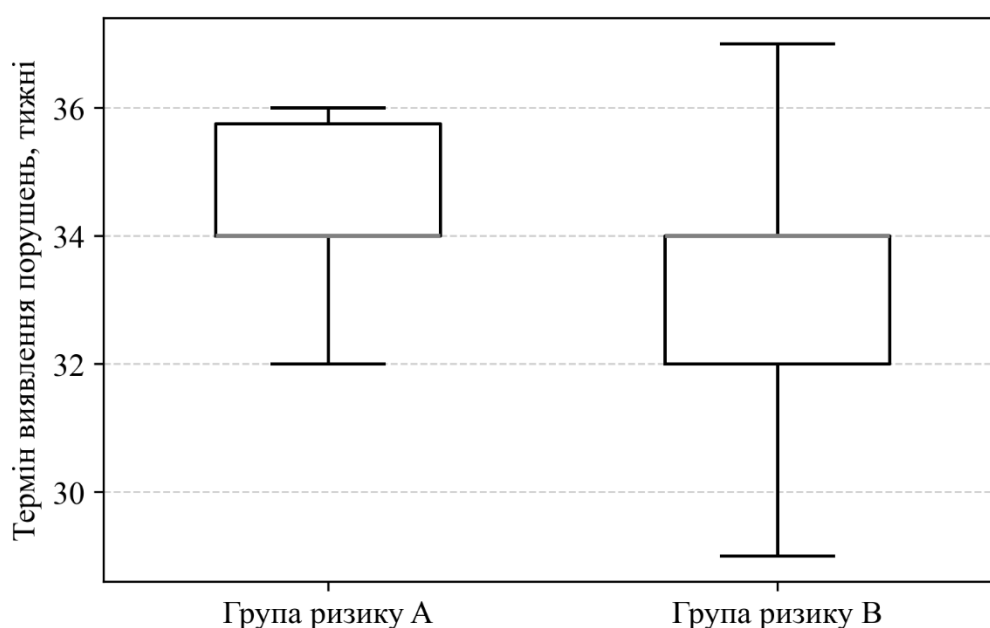


Рисунок 5.3 – Термін виявлення порушень кровотоку в групах ризику розвитку ГРВ.

У групі А середній термін виявлення гемодинамічних порушень становив $34,6 \pm 1,5$ тижнів. Діапазон коливався від 32 до 36 тижнів, більшість порушень реєструвалися у вузькому інтервалі 34-36 тижнів, що свідчить про відносно однорідний характер прогресування гемодинамічних змін у цій групі. У групі В середній термін появи порушень був близьким за значенням і становив $33,7 \pm 2,3$

тижнів. Діапазон виявлення коливався ширше – від 29 до 37 тижнів, що вказує на більшу гетерогенність розвитку гемодинамічних змін у порівнянні з групою А. Водночас основний масив порушень також припадав на період 31-34 тижнів вагітності.

Порівняльний статистичний аналіз не виявив значимих відмінностей між групами А та В за термінами дебюту порушень гемодинаміки ($p > 0,05$), що свідчить про подібну модель їх формування незалежно від використаної профілактичної схеми. Це дозволяє розглядати термін появи змін кровоплину як індивідуальний феномен, більш пов'язаний з вхідними факторами ризику та характером плацентарної адаптації, ніж з належністю до тієї чи іншої профілактичної групи.

Оцінка амніотичного індексу у III триместрі вагітності в групах ризику продемонструвала помірну варіабельність об'єму навколоплідних вод, однак суттєвих міжгрупових відмінностей не встановлено ($p > 0,05$). У більшості жінок амніотичний індекс залишався в межах нормативних значень, що свідчить про відносну стабільність фетального середовища на тлі проведених профілактичних втручань. У групі А порушення індексу амніотичної рідини спостерігалися у 6 з 32 вагітних (18,8%). Зокрема, багатоводдя діагностовано у 3 пацієнток (9,4%), а маловоддя – також у 3 жінок (9,4%). У решти 26 вагітних (81,2%) об'єм навколоплідних вод відповідав фізіологічним показникам. У групі В частота відхилень була дещо вищою, однак також не досягала статистичної значимості. Багатоводдя виявлено у 2 жінок (6,3%), тоді як маловоддя – у 5 випадках (15,6%). У переважної більшості вагітних – 25 з 32 (78,1%) – амніотичний індекс був у межах норми. Отримані дані свідчать, що відхилення індексу амніотичної рідини мали ізольований характер і не формували суттєвої різниці між групами профілактики. У більшості випадків об'єм навколоплідних вод залишався нормальним, що підтверджує однорідність вибірки.

Оцінка частоти розвитку ЗРП у вагітних групи ризику продемонструвала певні відмінності між групами залежно від призначеної профілактичної схеми. Загалом ЗРП у тій чи іншій формі було діагностовано в обох групах, однак спектр та ступінь вираженості порушень дещо різнилися (Рисунок 5.4).

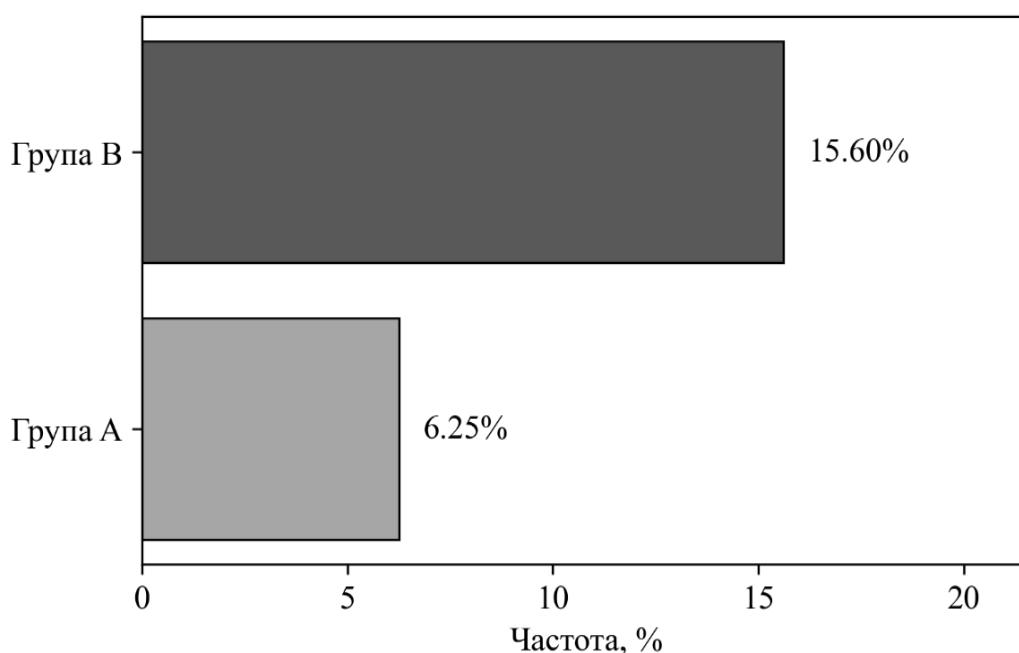


Рисунок 5.4 – Розподіл затримки росту плода в групах ризику розвитку ГРВ.

У групі А ЗРП реєструвалася у 2 випадках (6,25%). У групі В частота ЗРП була вищою і діагностована в 5 випадках, що становило 15,6%. Міжгруповий статистичний аналіз не продемонстрував достовірних відмінностей у загальній частоті ЗРП між групами ($p>0,05$).

Аналіз термінів розродження у вагітних групи ризику дозволив виявити певні відмінності між групами, які отримували різні профілактичні схеми. У групі А середній гестаційний вік при розродженні становив $38,5 \pm 1,1$ тижнів. У групі В середній термін розродження був дещо нижчим – $37,97 \pm 1,2$ тижнів.

У структурі терміну розродження також відмічалася різниця. У групі А більшість пацієнток народжували у межах 38-40 тижнів, тоді як у групі В зустрічалися 2 випадки передчасних пологів (до 37 тижнів), включно з мінімальним значенням 35 тижнів. Така варіабельність може відображати індивідуальну реакцію вагітних групи ризику на стандартні профілактичні заходи (Рисунок 5.5).

Порівняльний статистичний аналіз продемонстрував достовірну різницю між групами ($p<0,05$), що вказує на дещо нижчий гестаційний вік при пологах у групі В. Хоча абсолютна різниця в термінах є невеликою, слід підкреслити про

складність оцінки впливу профілактичних підходів на кінцевий термін розродження.

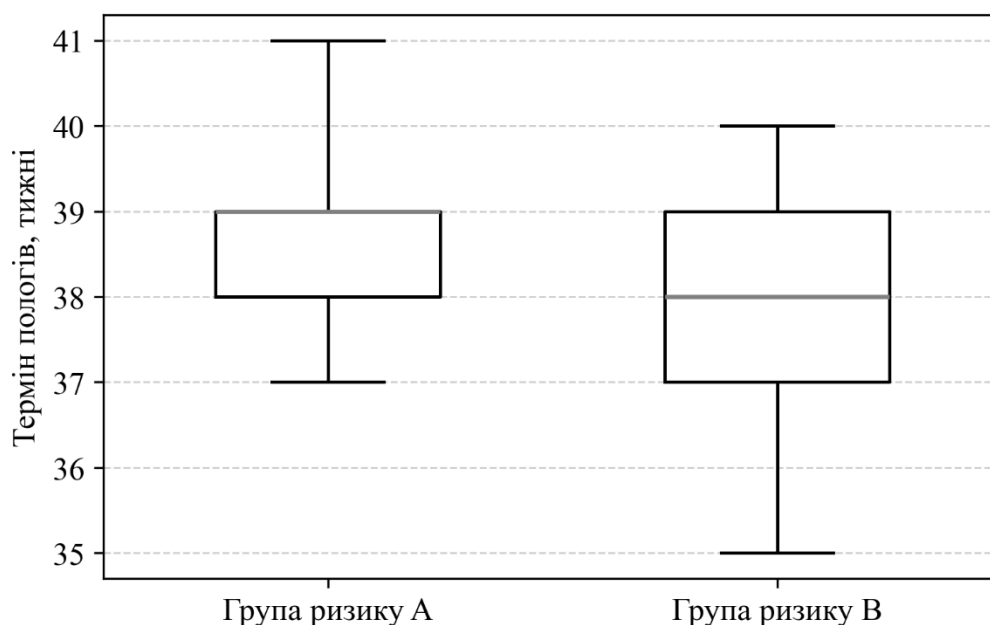


Рисунок 5.5 – Термін пологів в групах ризику розвитку ГРВ.

Узагальнюючи результати аналізу, слід зазначити, що вагітні обох груп загалом були розроджені переважно у доношеному терміні, проте серед жінок групи В були передчасні пологи, і це може мати клінічне значення при оцінці ефективності профілактичних схем у групах ризику.

Аналіз структури способів розродження у проспективній вибірці продемонстрував певні міжгрупові відмінності. У групі А переважали вагінальні пологи – 25 випадків (78,1%), тоді як кесарів розтин було виконано у 7 жінок (21,9%). У групі В частота оперативного розродження була дещо вищою. Операцію кесарів розтин проведено у 11 пацієнток (34,4%), тоді як через природні пологові шляхи народила 21 жінка (65,6%). Попри більш високу частку абдомінального розродження у групі В, різниця між групами не досягла статистичної значимості ($p>0,05$), що може бути пов'язано з загалом порівнюваними клінічними характеристиками досліджуваних пацієнток.

Аналіз структури показань до кесаревого розтину у жінок груп ризику розвитку ГРВ не показав статистично значимої відмінності ($p>0,05$), хоча і

продемонстрував різноманітність причин оперативного завершення вагітності. У пацієнток групи А частота кесаревого розтину була нижчою, а спектр показань – відносно обмеженим. Провідним фактором, що зумовив абдомінальне розродження, стала наявність рубця на матці, який визначався у 4 випадках (57,1%). Ще в одному випадку (14,3%) оперативне втручання виконано у зв'язку з дистресом плода, тоді як ножне передлежання стало причиною кесаревого розтину у 2 жінок (28,6%). Інших ургентних чи планових показань у групі А не зафіксовано. На противагу цьому, структура показань у групі В була значно ширшою та відображала більш складний перебіг вагітності. Найчастішою причиною кесаревого розтину у цій групі було ножне передлежання – 4 випадки (36,4%). Значну частку становив дистрес плода – 27,3%. Також зареєстровано по одному випадку клінічно вузького таза, наявності рубця на матці та ПВНРП (по 9,1%, відповідно). Окремо відмічено один випадок косого положення плода (9,1%), що також стало показанням до оперативного розродження (Рисунок 5.6). Загалом відсоток ургентних абдомінальних розроджень склав 3,1% в групі ризику А та 15,6% в групі В.

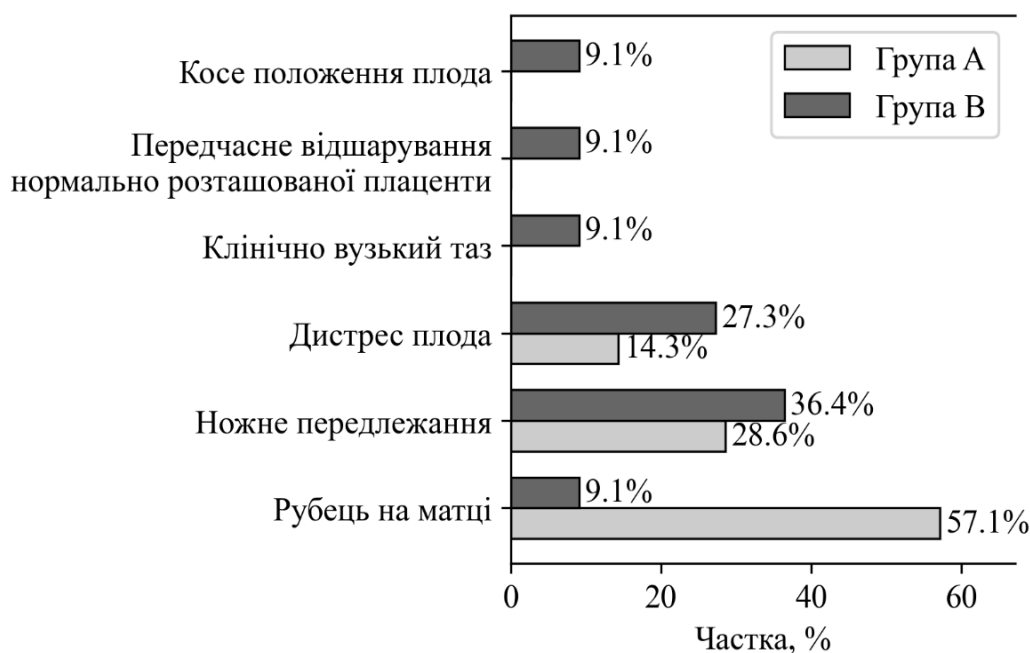


Рисунок 5.6 – Показання до кесаревого розтину в групах ризику розвитку ГРВ.

Оцінка перебігу пологів у пацієток досліджуваних груп продемонструвала помірну частоту інтранатальних ускладнень, які мали деяку відмінність в своїй структурі залежно від групи. У групі А, де через природні пологові шляхи народили 25 жінок, ускладнення носили переважно поодинокий характер і були пов'язані як з порушенням пологової діяльності, так і зі станом плода. Зокрема, у 1 пацієтки (3,1%) зареєстровано дистрес плода в І періоді пологів, ще у 1 випадку (3,1%) – дистрес плода в ІІ періоді. Вторинна слабкість пологової діяльності також була діагностована у 1 жінки (3,1%). Дистоція плечиків, яка вимагала додаткових акушерських маніпуляцій, спостерігалася у 1 випадку (3,1%). У двох пацієток (6,2%) виконано вакуум-екстракцію плода, що відображає потребу в оперативній допомозі при завершенні пологів у разі ознак порушення стану плода або неефективності потуг.

У групі В спектр ускладнень був іншим. Дистрес плода в І періоді реєструвався у 2 випадках (6,3%). Окрім цього, у 1 пацієтки (3,1%) відбулося ПВНРП, що вимагало невідкладного акушерського втручання. Ще в одному випадку (3,1%) встановлено клінічно вузький таз, який унеможлиблював фізіологічне розродження. Порівняльний статистичний аналіз не виявив достовірних відмінностей між групами щодо сумарної частоти інтранатальних ускладнень ($p > 0,05$).

Аналіз частоти пологового травматизму серед жінок, розроджених через природні пологові шляхи, продемонстрував порівняльну відповідність між групами А та В як за структурою, так і за загальною частотою ушкоджень ($p > 0,05$) (Таблиця 5.4). У групі А травматичні ускладнення були представлені розривом промежини І ступеня у 9 жінок (28,1%), розривом шийки матки – у 13 пацієток (40,6%) та розривом піхви – у 10 випадках (31,3%). У групі В спостерігалася аналогічна структура пологового травматизму. Розриви промежини І ступеня виникли у 7 жінок (21,9%), розриви шийки матки – у 15 пацієток (46,9%), а розриви піхви – у 11 випадках (31,3%). Незважаючи на дещо більшу абсолютну кількість ушкоджень шийки матки та піхви у групі В, розподіл травматизму

залишається зіставним між групами, без чітких ознак домінування певного виду ушкодження в одній з них.

Таблиця 5.4 – Структура пологового травматизму в групах ризику розвитку ГРВ

Показник	Група ризику А n=32		Група ризику В n=32	
	Абс.	%	Абс.	%
Розрив промежини І ступеня	9	28,1%	7	21,9%
Розрив шийки матки	13	40,6%	15	46,9%
Розрив піхви	10	31,3%	11	34,4%

Порівняльний статистичний аналіз не виявив достовірних відмінностей між групами А та В за частотою жодного з видів пологового травматизму ($p>0,05$), що свідчить про однорідність ризику виникнення ушкоджень м'яких тканин у межах проспективної вибірки. Таким чином, у рамках проведеного дослідження пологовий травматизм характеризується подібною структурою в обох групах та не демонструє зв'язку з особливостями клінічного профілю жінок групи ризику щодо розвитку ГРВ. Аналіз обсягу акушерської крововтрати у групах А та В показав відсутність статистично значимих міжгрупових відмінностей як при вагінальних пологах, так і при оперативному розродженні ($p>0,05$). Отримані результати свідчать про однорідність крововтрати серед вагітних обох груп ризику розвитку ГРВ, незважаючи на відмінності у частоті ускладнень гестації та структурі показань до кесаревого розтину.

У пацієнток групи А, які народжували через природні пологові шляхи ($n=25$), середній обсяг крововтрати становив $226,0 \pm 32,0$ мл. У групі В ($n=22$) відповідні показники були подібними: середня крововтрата – $229,5 \pm 41,0$ мл.

При кесаревому розтині обсяг крововтрати також не демонстрував суттєвих міжгрупових варіацій. У групі А середня крововтрата становила $677,8 \pm 156,5$ мл. У групі В середня крововтрата становила $625,0 \pm 168,5$ мл.

Таким чином, незалежно від особливостей клінічного перебігу вагітності та частоти ГРВ, рівень крововтрати під час пологів у досліджуваних групах залишався в межах фізіологічно допустимих значень і не демонстрував зв'язку з належністю до групи профілактики.

5.2 Біохімічна оцінка динаміки маркерів оксидативного стресу та ендотеліальної функції у вагітних групи ризику розвитку гіпертензивних розладів залежно від профілактичних схем

У межах даного етапу дослідження проведено кількісне визначення концентрації eNOS у сироватці крові вагітних груп А та В методом ІФА. Вибір цього маркера є патогенетично обґрунтованим, оскільки eNOS відіграє ключову роль у синтезі NO, підтриманні судинної дилатації, зниженні периферичного опору та забезпеченні адекватної матково-плацентарно-плодової перфузії. Порушення функціональної активності eNOS розглядається як рання біохімічна ознака розвитку ЕД характерного для ГРВ. У групі А рівень eNOS, а саме медіана склала 773,64 пг/мл, а міжквартильний діапазон – (705,09-855,52) пг/мл. У групі В медіана склала 769,48 пг/мл (706,71-839,08) (Рисунок 5.7).

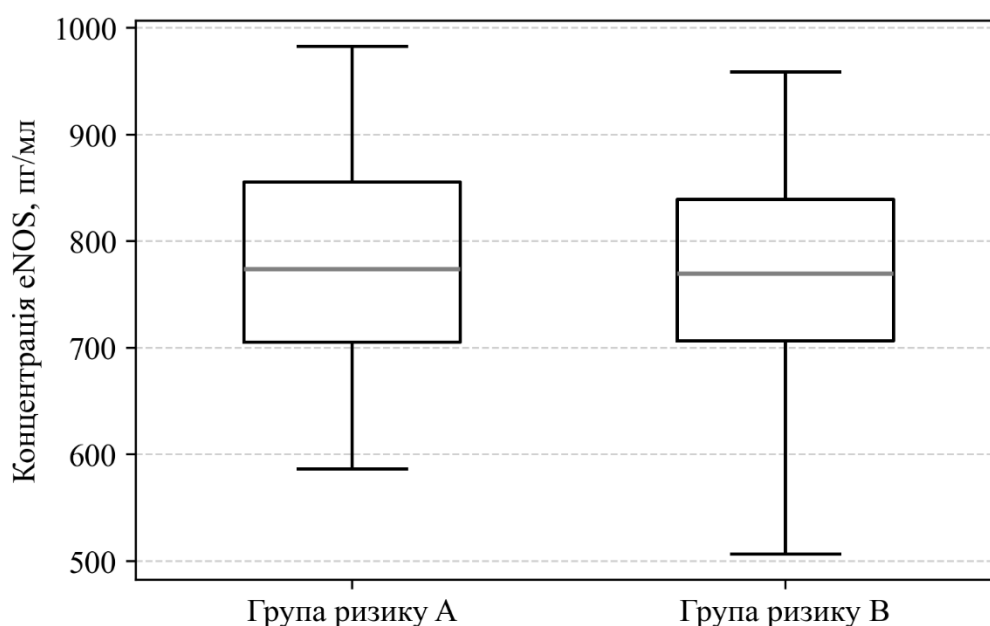


Рисунок 5.7 – Розподіл концентрації eNOS у сироватці крові в групах ризику розвитку ГРВ.

Обидві групи продемонстрували значну однорідність показників та відсутність виражених відхилень у бік пригнічення синтезу eNOS. Статистичний аналіз не виявив достовірної різниці між групами ($p>0,05$), що свідчить про подібний рівень функціональної активності ендотелію на початковому етапі спостереження.

Згідно з дизайном дослідження для оцінки динаміки змін у вагітних груп ризику розвитку ГРВ проводили дворазове визначення біохімічних маркерів ОС та ЕД (при включенні у дослідження в І триместрі та повторно після завершення курсу профілактичної терапії у III триместрі). Відповідно після завершення профілактики сформовано дві групи, які повністю відповідали складу вхідних груп А та В.

До групи А після профілактики увійшли всі 32 учасниці, тоді як у групі В після профілактики було обстежено 31 вагітну (одна учасниця народила передчасно в терміні 35 тижнів, тому повторний забір не проводився).

Аналіз термінів повторного обстеження продемонстрував високу однорідність вибірок. У групі А середній термін повторного забору становив $36,97 \pm 0,78$ тижнів, у групі В середній термін був співставним – $36,71 \pm 0,68$ тижнів. Отримані значення підтверджують, що повторний біохімічний моніторинг проводився у фізіологічно однорідному терміні, що забезпечує коректність подальшого порівняльного аналізу динаміки маркерів між групами та мінімізує вплив строкових варіацій на результати.

У межах проведеного біохімічного дослідження було оцінено активність eNOS у жінок групи ризику розвитку ГРВ, а також простежено динаміку цього показника після завершення профілактичних заходів у III триместрі. Початкові вимірювання, виконані на момент включення до дослідження, засвідчили активність eNOS. В групі А медіана активності становила 22,05 нмоль/мг білка/хв (20,50-24,25), а в групі В – 22,25 нмоль/мг білка/хв (21,18-24,25), без статистично значимих міжгрупових відмінностей ($p>0,05$).

Після завершення профілактичної терапії у III триместрі було отримано повторні зразки у групах А та В, що дозволило оцінити індивідуальну динаміку ферментативної активності eNOS (Рисунок 5.8).

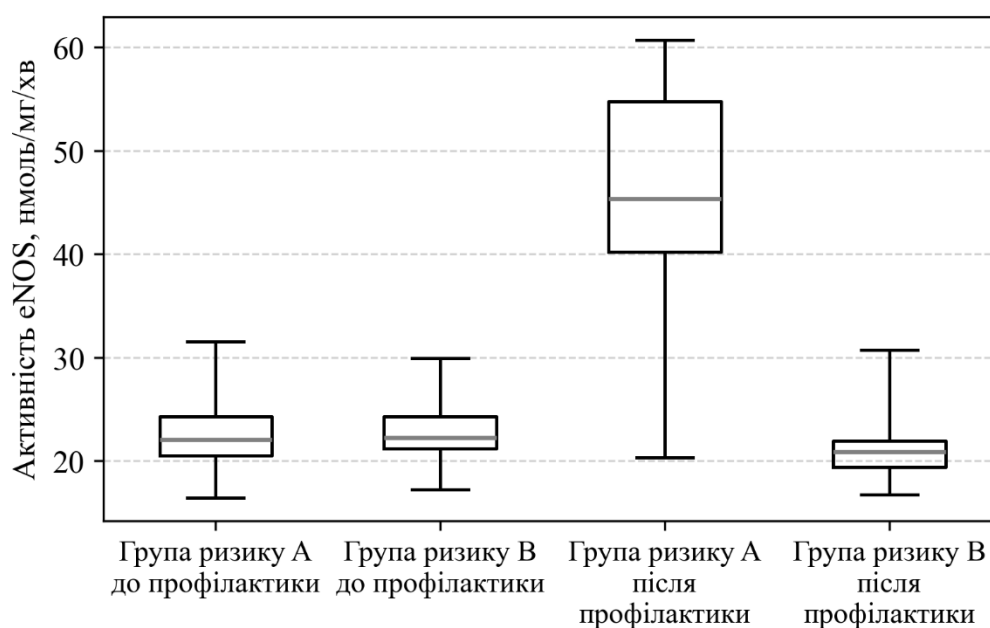


Рисунок 5.8 – Динаміка активності eNOS у сироватці крові груп ризику розвитку ГРВ.

У групі А, яка отримувала комбіновану профілактику L-аргініном та мікронутрієнтним комплексом, зафіксовано суттєве підвищення активності eNOS, її медіана зросла до 45,35 нмоль/мг білка/хв (40,20-54,73), що більш ніж удвічі перевищує початкові значення. Статистичний аналіз підтвердив високу достовірність цього зростання ($p < 0,05$), що свідчить про відновлення NO-залежних механізмів вазорегуляції та зменшення ступеня ендотеліального ушкодження. Така позитивна динаміка є патогенетично обґрунтованою, оскільки L-аргінін виступає субстратом для eNOS, а антиоксидантні компоненти мікронутрієнтного комплексу потенційно знижують ступінь ОС, відновлюючи функціональний резерв ферменту.

На противагу цьому, у групі В, де застосовувалася лише стандартна профілактика, зміни мали інший характер. Так, медіана активності eNOS становила 20,90 нмоль/мг білка/хв (19,40-21,95), тобто не відрізнялася від вхідних значень групи В ($p > 0,05$), що свідчить про збереження низького рівня NO-синтезу та відсутність істотного відновлення функції. Така стабільно низька активність eNOS може розглядатися як маркер недостатньої ефективності стандартної профілактики

в аспекті корекції ЕД. Крім того, збереження низьких показників eNOS серед жінок групи В потенційно пов'язане з більшою частотою розвитку ГРВ.

Таким чином, результати дослідження чітко демонструють відмінності у впливі профілактичних стратегій на функціональний стан системи NO. Комбінована терапія, застосована у групі А, вірогідно сприяє істотному підвищенню активності eNOS та, відповідно, покращенню ендотеліальної функції, тоді як стандартна профілактика таких змін не забезпечує. Отримані дані підкреслюють ключову роль відновлення eNOS-залежного синтезу NO як одного з механізмів профілактики прогресування ЕД у вагітних групи ризику розвитку ГРВ та обґрунтовують доцільність включення L-аргініну й антиоксидантних мікронутрієнтних комплексів до комплексних профілактичних схем.

Оцінка рівня NOx у сироватці крові дозволила деталізувати зміни у системі NO у жінок груп ризику розвитку ГРВ, які отримували різні профілактичні схеми. На початковому етапі показники концентрації NOx у групах А та В істотно не відрізнялися. Медіанні значення становили відповідно 21,30 мкмоль/л (19,77-22,85) в групі А та 21,65 мкмоль/л (19,35-23,25) в групі В, а результати статистичного аналізу не виявили міжгрупових розбіжностей ($p > 0,05$), що свідчить про порівняний стан ендотеліальної функції та відсутність початкових відмінностей між групами. Після завершення профілактичної терапії було оцінено рівень NOx у групах А та В, сформованих з тих самих пацієнток після повторного забору крові в III триместрі. У групі А після завершення профілактики спостерігалось виразне підвищення концентрації NOx. Медіана у цій вибірці становила 24,20 мкмоль/л (21,70-29,73), що суттєво перевищувало як початкові значення групи А ($p < 0,05$), так і відповідні показники групи В. У групі В концентрація NOx залишалася на низькому рівні, а її медіана склала 19,00 мкмоль/л (17,15-23,15), (Рисунок 5.9).

Порівняння між групами А та В продемонструвало статистично значущу різницю ($p < 0,05$), що вказує на суттєве покращення NO-залежної ланки ендотеліальної функції саме у групі, яка отримувала комбіновану профілактику.

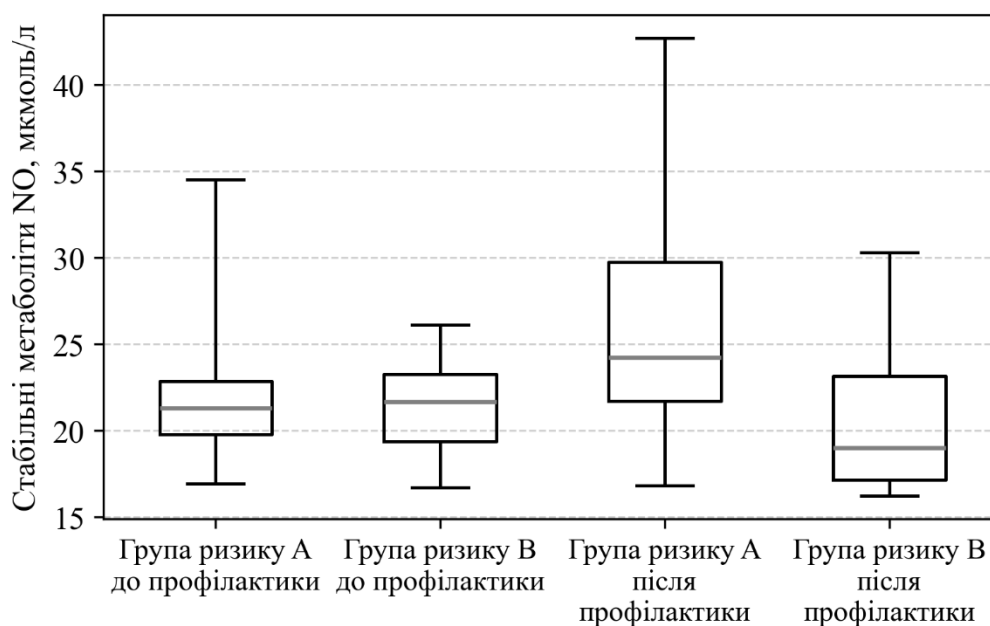


Рисунок 5.9 – Динаміка рівня NOx в групах ризику розвитку ГРВ.

Отримані дані демонструють чітку динаміку змін у системі NO залежно від застосованої тактики. У вагітних групи А рівень NOx достовірно зростав після профілактики, що свідчить про посилення ендотелійзалежної вазодилатації та ймовірне зниження оксидативного навантаження. У пацієнток групи В аналогічної позитивної динаміки не спостерігалось ($p > 0,05$). Таким чином, результати дослідження свідчать, що у початкових умовах вміст NOx у жінок груп ризику був порівнянним, однак після завершення лікувально-профілактичних заходів у групі комбінованої терапії відзначалося статистично значне підвищення рівня стабільних метаболітів NO. Це узгоджується з покращенням активності eNOS у групі А та підтверджує, що комбінована профілактика має суттєвий позитивний потенціал для ендотеліальної функції, сприяє відновленню біодоступності NO і може розглядатися як ефективний підхід до корекції NO-дефіциту у вагітних з ризиком ГРВ.

Оцінка активності СОД у вагітних досліджуваних груп продемонструвала різні закономірності антиоксидантної відповіді на тлі профілактичної терапії. На початковому етапі в групах А та В активність СОД була порівнянною. У групі А медіана становила 13,77 у.о./мг білка/хв (10,72-16,36), тоді як у групі В – 14,08

у.о./мг білка/хв (11,35-16,39), статистично значимої різниці між групами не виявлено ($p>0,05$). Така однорідність підтверджує подібний базовий рівень ферментативної ланки антиоксидантного захисту у вагітних з ризиком ГРВ до початку профілактичної терапії.

Після завершення профілактичного курсу динаміка зміни СОД мала чітко диференційований характер. У групі А, що отримувала комбіновану профілактику з L-аргініном та мікронутрієнтним комплексом, активність ферменту залишалася стабільною, її медіана становила 13,76 у.о./мг білка/хв (10,39-16,21), і не відрізнялася від початкового рівня групи А ($p>0,05$). Це може свідчити про відсутність виснаження ферментативної ланки антиоксидантного захисту на тлі навантаження і, ймовірно, про збереження функціональної повноцінності системи знешкодження супероксид-аніону. На відміну від цього, у групі В, де застосовувалася лише стандартна профілактика, відбулося статистично значуще зниження активності СОД ($p<0,05$). Медіана становила 11,28 у.о./мг білка/хв (9,25-12,69), що може свідчити про прогресуюче виснаження ферментної системи антиоксидантного захисту (Рисунок 5.10).

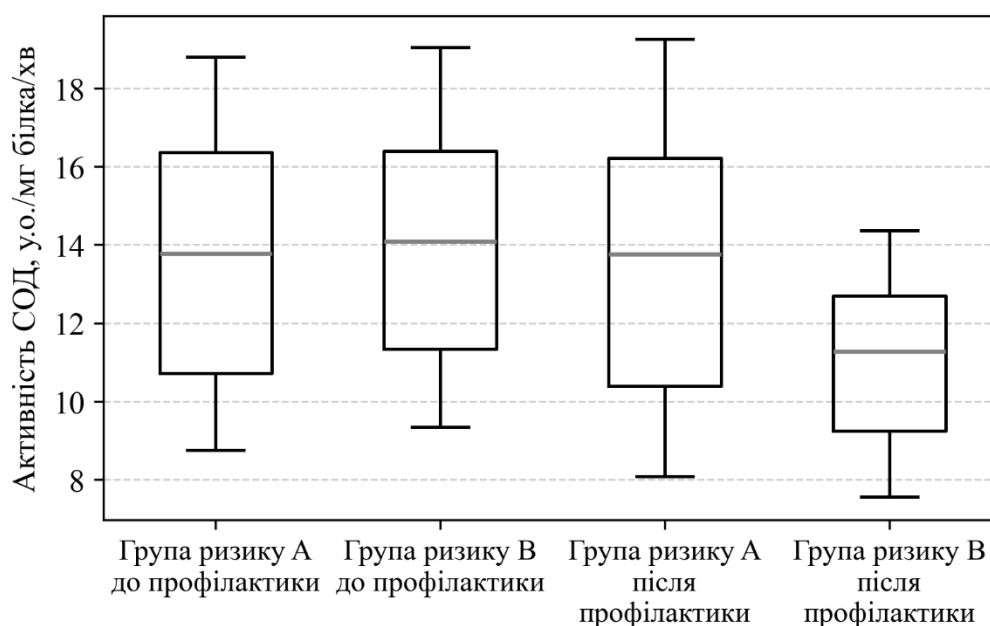


Рисунок 5.10 – Динаміка активності СОД в групах ризику розвитку ГРВ.

Зниження активності СОД у цій групі може свідчити про активацію процесів ОС на тлі прогресування ЕД, виснаження внутрішніх антиоксидантних механізмів та недостатню ефективність стандартної профілактики для стабілізації редокс-балансу.

Міжгруповий аналіз після завершення профілактики продемонстрував достовірно вищі показники СОД у групі А порівняно з групою В ($p < 0,05$), що підтверджує позитивний ефект комбінованої профілактики для підтримання ферментативної антиоксидантної активності. Отримані результати відображають ключове патофізіологічне значення збереження функції СОД у вагітних групи ризику ГРВ. Так, достатній рівень СОД лімітує накопичення супероксид-аніону, попереджає утворення пероксинітриту та вторинних радикальних сполук та зменшує ушкодження ендотелію. Таким чином, у межах проведеного дослідження комбінована профілактика в групі А забезпечувала збереження активності СОД, тоді як у групі В спостерігалось її достовірне зниження. Це підтверджує роль L-аргініну та мікронутрієнтів у модуляції редокс-гомеостазу й потенційній профілактиці ОС у вагітних групи ризику розвитку ГРВ.

Оцінка активності ГР у вагітних груп ризику розвитку ГРВ засвідчила наявність істотних порушень у функціонуванні ферментативної ланки антиоксидантної системи. У вхідних умовах у групі А медіана активності ГР становила 7,05 мкмоль/г білка/хв (6,67-7,83). У групі В показники були подібними, медіана – 7,05 мкмоль/г білка/хв (6,62-7,62), а статистично значимої різниці між групами на початковому етапі не виявлено ($p > 0,05$). Така подібність базових рівнів ГР відображає однорідність у вагітних з підвищеним ризиком ГРВ. Після проведення профілактичної терапії у групі А було зафіксовано суттєве зростання активності ГР, що вказує на відновлення ферментативної ланки глутатіонового циклу. Медіана становила 12,55 мкмоль/г білка/хв (12,10-13,12), тобто рівень ферменту підвищився більш ніж у 1,7 рази порівняно з вхідними даними. У групі В підвищення активності ГР було менш вираженим: медіана – 6,70 мкмоль/г білка/хв (6,50-7,50). Міжгрупове порівняння А і В продемонструвало статистично



значущу різницю ($p < 0,05$), що підтверджує суттєвий вплив комбінованої профілактики на активацію глутатіонової антиоксидантної системи (Рисунок 5.11).

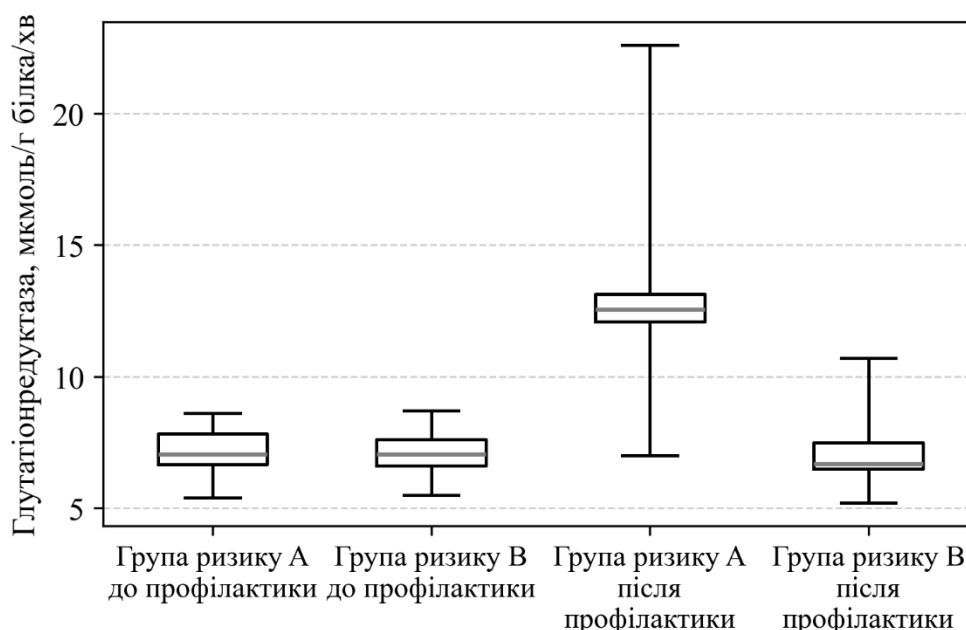


Рисунок 5.11 – Динаміка активності ГР в групах ризику розвитку ГРВ.

Внутрішньогруповий аналіз динаміки показника свідчить про істотне підвищення активності ГР у групі А після завершення профілактики ($p < 0,05$), тоді як у групі В зміни не досягли статистичної значимості ($p > 0,05$). Отримані результати свідчать, що комбінована профілактика сприяла істотному посиленню активності ГР, забезпечуючи відновлення концентрації відновленого глутатіону та більш ефективну нейтралізацію продуктів пероксидації.

Виявлена особливість має патофізіологічне обґрунтування враховуючи, що ГР відіграє ключову роль в механізмах антиоксидантного захисту, забезпечуючи регенерацію SH-груп та підтримку редокс-гомеостазу. За умов ОС, характерного для патогенезу ГРВ, ферментативна ланка антиоксидантної системи зазнає виснаження, що і відображено у низьких вхідних показниках. Підвищення активності ГР у групі А може свідчити про відновлення функціональної спроможності глутатіонового циклу та про зменшення біохімічного навантаження, пов'язаного з нейтралізацією ROS. Таким чином, дані аналізу демонструють, що комбінована профілактика у вагітних групи ризику сприяє значному підвищенню

активності ГР, тоді як стандартна терапія не забезпечує подібного ефекту. Отримані результати підтверджують важливе значення ферментативної ланки антиоксидантного захисту в патогенезі ГРВ та підкреслюють потенційну терапевтичну цінність корекції глутатіонового метаболізму у цієї категорії пацієнток.

Оцінка рівня загальних SH-груп, які відображають інтегральний стан тіолової ланки антиоксидантного захисту, продемонструвала виразні зміни у внутрішньогруповій динаміці після завершення профілактичної терапії. На початкових умовах показники SH-груп в обох групах ризику були співставними. У групі А медіана становила 3,01 ммоль/л (2,76-3,44), у групі В – 3,02 ммоль/л (2,78-3,43), статистично значимої різниці між ними не встановлено ($p > 0,05$). Це свідчить, що вхідний стан тіолової системи у вагітних обох груп був подібним.

Після завершення профілактичного курсу у групі А зафіксовано чітке підвищення рівня SH-груп: медіана зросла до 3,61 ммоль/л (2,94-4,09), що було статистично значимим у порівнянні початковим значенням ($p < 0,05$). Це вказує на достовірне відновлення тіолового статусу та зростання антиоксидантного потенціалу у відповідь на комбіновану терапію з L-аргініном та мікронутрієнтами, що може мати пряме патогенетичне значення для зменшення інтенсивності ОС.

У групі В динаміка мала інший характер. Незважаючи на невелике зниження медіани до 2,76 ммоль/л (2,27-3,19), статистично значимих змін порівняно з вихідними значеннями В не виявлено ($p > 0,05$). Це може свідчити про обмеженість впливу стандартної профілактики на тіолову ланку антиоксидантного захисту. Порівняння між групами після лікування продемонструвало достовірно вищі показники SH-груп у групі А порівняно з групою В ($p < 0,05$), що підтверджує ефективність комбінованої профілактики у відновленні редокс-гомеостазу (Рисунок 5.12).

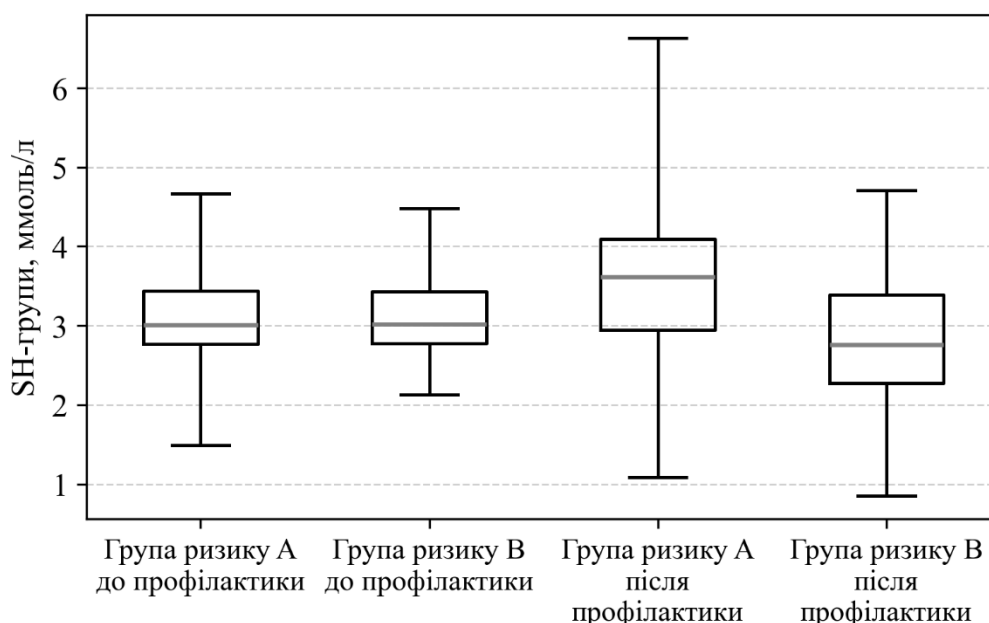


Рисунок 5.12 – Динаміка концентрації SH-груп в групах ризику розвитку ГРВ.

Отримані результати узгоджуються з сучасними уявленнями про роль тіолової системи як одного з ключових механізмів детоксикації ROS та підтримання білкового гомеостазу. Встановлене підвищення рівня SH-груп у групі А відображає покращення антиоксидантної захисної здатності організму, тоді як стабільно нижчі значення у групі В свідчать про збереження оксидативного навантаження за умов стандартної профілактики. Таким чином, динаміка SH-груп підтверджує перевагу комбінованого профілактичного підходу щодо відновлення тіолового пулу та зниження ризику оксидативного пошкодження у вагітних групи ризику розвитку ГРВ.

Оцінка продуктів ОМБ у вагітних груп ризику дозволила комплексно охарактеризувати інтенсивність оксидативного ушкодження білків та реактивність антиоксидантних систем у відповідь на стандартизовану стимуляцію. Показники до стимуляції АФГ та КФГ у групах А та В загалом перебували у близькому діапазоні, що свідчить про однорідний базовий рівень білкової модифікації у жінок обох груп. У групі А медіана АФГ становила 2,05 (1,91-2,29) у.о./г білка, а у групі В аналогічний показник дорівнював 2,05 (1,93-2,35) у.о./г білка. Статистично значимої різниці між групами не встановлено ($p > 0,05$). Подібну динаміку

спостерігали і для КФГ, а саме у групі А медіана становила 1,83 (1,71-2,00) у.о./г білка, у групі В – 1,83 (1,73-2,03) у.о./г білка ($p>0,05$). Таким чином, до стимуляції групи не мали принципових відмінностей у маркерах ОМБ. Після стимуляції *in vitro* відзначалося суттєве підвищення як АФГ, так і КФГ у всіх групах, що є природною реакцією на посилення оксидативного навантаження. У групі А медіана АФГ зросла більш ніж удвічі – до 4,39 (3,82-5,03) у.о./г білка порівняно з АФГ до стимуляції ($p<0,05$). У групі В медіана АФГ становила 4,39 (3,82-5,15) у.о./г білка, також продемонструвавши статистично достовірне збільшення ($p<0,05$). Між групами А та В після стимуляції різниця залишалась статистично недостовірною ($p>0,05$), що свідчить про подібну чутливість білкових структур до окисної модифікації. Аналогічні закономірності спостерігалися при аналізі КФГ. У групі А після стимуляції медіана КФГ досягла 3,60 (3,36-3,84) у.о./г білка, що було достовірно вище за початкові значення ($p<0,05$). У групі В медіана КФГ становила 3,60 (3,36-3,85) у.о./г білка ($p<0,05$). Статистично значимої різниці між групами А та В як до, так і після стимуляції не виявлено ($p>0,05$), що підтверджує схожий ступінь ОМБ у жінок в обох групах на момент включення до дослідження (Рисунок 5.13 та Рисунок 5.14).

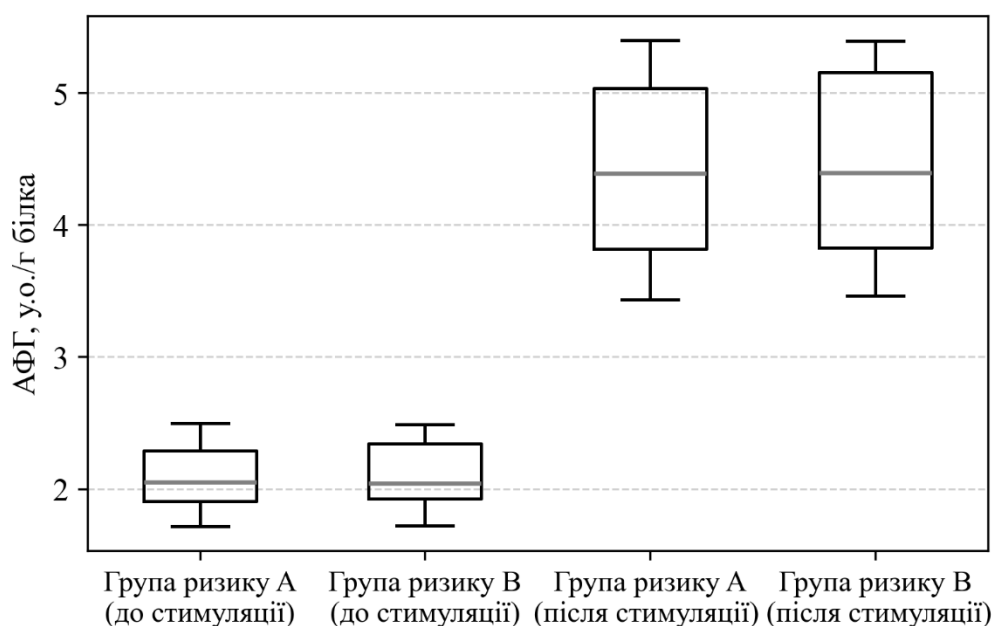


Рисунок 5.13 – Концентрація АФГ до та після стимуляції в групах ризику розвитку ГРВ до профілактики.

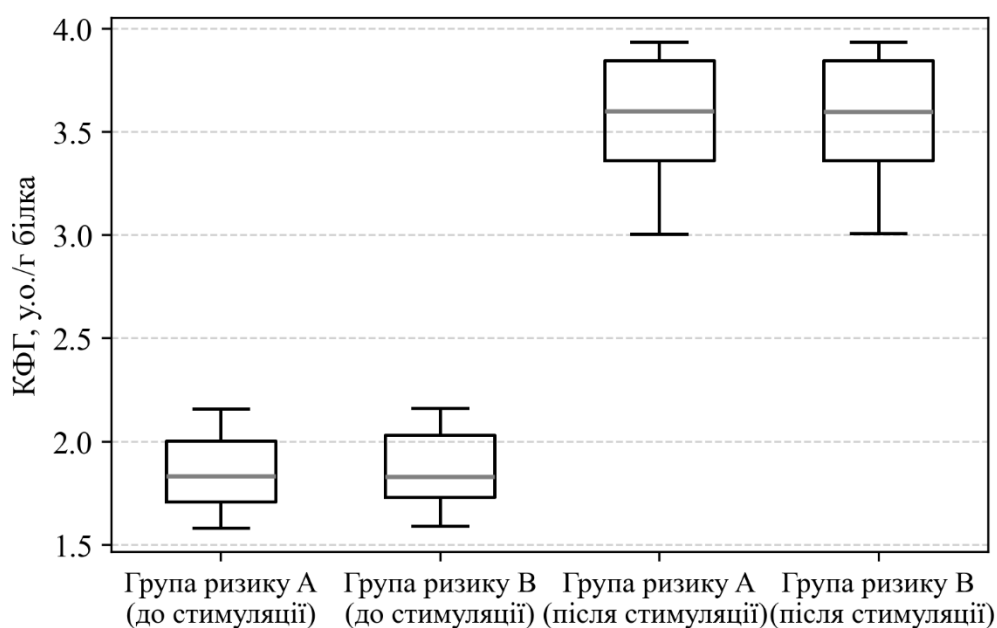


Рисунок 5.14 – Концентрації КФГ до та після стимуляції в групах ризику розвитку ГРВ до профілактики.

На етапі оцінки динаміки у групах А та В, після проведеного курсу профілактики, встановлено суттєво інтенсивніші зміни як АФГ, так і КФГ. У групі А, що отримувала комбіновану профілактику, рівні АФГ до стимуляції залишалися близькими до початкових значень – медіана становила 2,16 (1,96-2,50) у.о./г білка, тоді як у групі В показник був вищим – 2,67 (2,43-2,94) у.о./г білка, і ця міжгрупова різниця досягла статистичної значимості ($p < 0,05$). Після стимуляції у групі А медіана АФГ становила 4,72 (3,80-5,27) у.о./г білка, тоді як у групі В – 5,40 (4,87-5,93) у.о./г білка, також з достовірною різницею між групами ($p < 0,05$). Така динаміка свідчить про більш виражену реактивність білкових структур до оксидативного навантаження в групі В та потенційно вищий ступінь ОС після стандартної профілактики порівняно з комбінованою. Показники КФГ демонстрували аналогічну тенденцію: у групі А медіана КФГ до стимуляції становила 1,85 (1,72-2,04) у.о./г білка, а у групі В – істотно вищі значення 2,50 (2,19-2,61) у.о./г білка ($p < 0,05$). Після стимуляції КФГ у групі А досягала 3,78 (3,38-3,96) у.о./г білка, тоді як у групі В – 4,29 (4,02-4,62) у.о./г білка, знову демонструючи достовірну міжгрупову різницю ($p < 0,05$). Отримані дані підтверджують, що



комбінована профілактика сприяє суттєвому зниженню вираженості ОМБ та підвищує стійкість антиоксидантної системи до додаткового оксидативного навантаження (Рисунок 5.15 та Рисунок 5.16).

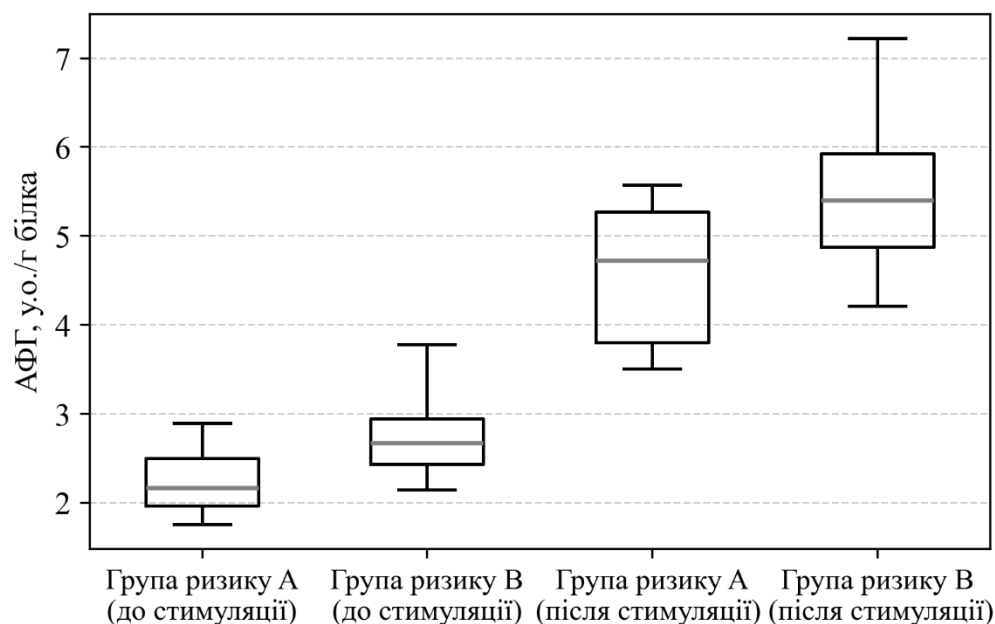


Рисунок 5.15 – Динаміка концентрації АФГ до та після стимуляції в групах ризику розвитку ГРВ після профілактики.

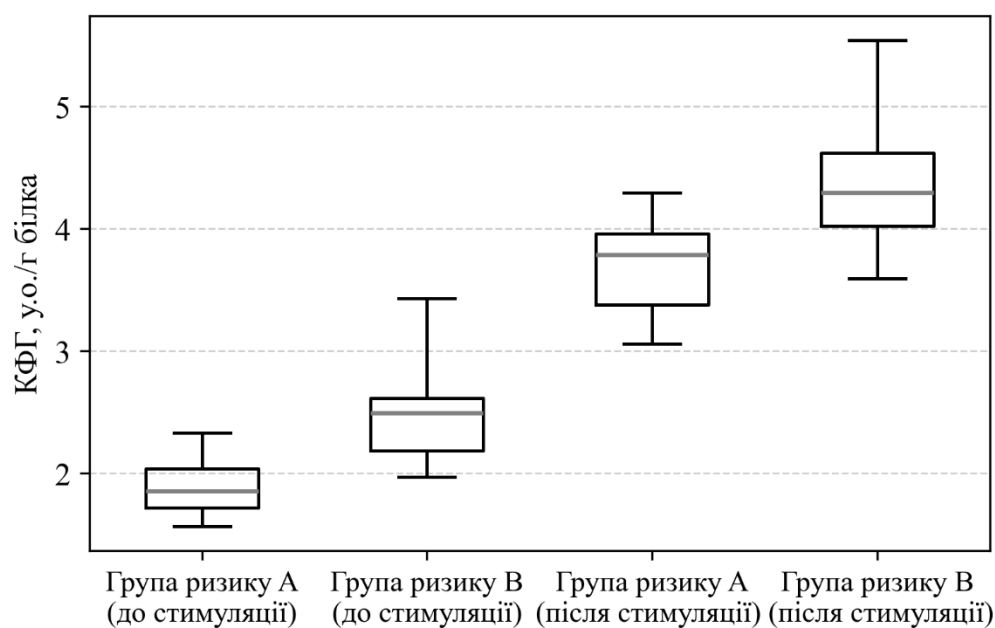


Рисунок 5.16 – Динаміка концентрації КФГ до та після стимуляції в групах ризику розвитку ГРВ після профілактики.

Таким чином, білкові продукти ОМБ виявилися чутливими маркерами оксидативних порушень у вагітних груп ризику. Встановлено, що початковий рівень АФГ та КФГ у групах А та В є однорідним, однак після профілактичного лікування виявлено виразні міжгрупові відмінності між групами. Більш помірне зростання АФГ та КФГ у відповідь на стимуляцію *in vitro* у групі А відображає ефективнішу стабілізацію антиоксидантного гомеостазу на тлі комбінованої терапії порівняно зі стандартною профілактикою. Отримані результати узгоджуються з концепцією провідної ролі ОС у формуванні ЕД на тлі розвитку ГРВ та підтверджують доцільність використання комбінованих профілактичних підходів для зменшення вираженості оксидативного ушкодження білків у вагітних з ризиком розвитку ГРВ.

5.3 Оцінка психоемоційного стану жінок з ризиком розвитку гіпертензивних розладів вагітних

Психоемоційний стан вагітних становить важливу складову гестаційної адаптації й суттєво впливає на перебіг вагітності та ризик розвитку ускладнень, зокрема ГРВ. Відомо, що підвищений рівень тривожності може відображати порушення нейровегетативної регуляції, підвищену активність симпато-адреналової системи та посилення ОС, які займають провідне місце в патогенезі ГРВ. У цьому зв'язку визначення STAI-S у вагітних групи ризику є доцільним для оцінки стану їх адаптаційних механізмів і потенційного впливу профілактичних заходів.

У виконаному дослідженні проведено аналіз динаміки показників STAI-S у жінок груп ризику розвитку ГРВ. На момент включення у дослідження рівень ситуативної тривожності у групах достовірно не відрізнявся. У групі А медіана становила 30,00 (28,00-33,00) балів, тоді як у групі В – 31,00 (28,00-34,00) балів ($p>0,05$), що підтверджує вихідну однорідність контингенту. На початковому етапі переважав середній рівень тривожності, який реєструвався у 59,4% жінок групи А та 65,6% жінок групи В, низький рівень фіксувався відповідно у 40,6% та 34,4% вагітних, тоді як високий рівень у жодної учасниці не спостерігався. Така структура

відображає типовий психоемоційний профіль жінок з наявністю чинників ризику розвитку ГРВ.

Після застосування профілактичних схем спостерігалися різноспрямовані зміни ситуативної тривожності. У групі А, де призначали комбіновану профілактику з використанням L-аргініну та мікронутрієнтного комплексу, медіана STAI-S підвищилася до 32,50 (29,75-38,00) балів. Незважаючи на статистичну значущість цього зростання ($p < 0,05$), воно було помірним і залишалося в межах середнього рівня тривожності. Розподіл показників характеризувався відносною стабільністю: низький рівень реєструвався у 25,0% жінок, середній – у 71,9%, тоді як високий – лише у 3,1%. Таким чином, навіть за наявності певного зростання STAI-S, виражених проявів психологічного стресу в більшості вагітних не спостерігалось, що може свідчити про сприятливий вплив комбінованої профілактики на збереження адаптаційних резервів.

На відміну від цього, у групі В, яка отримувала стандартні профілактичні заходи, рівень ситуативної тривожності зріс значно суттєвіше. Після повторного обстеження медіана STAI-S становила 44,00 (37,50-49,00) балів (Рисунок 5.17).

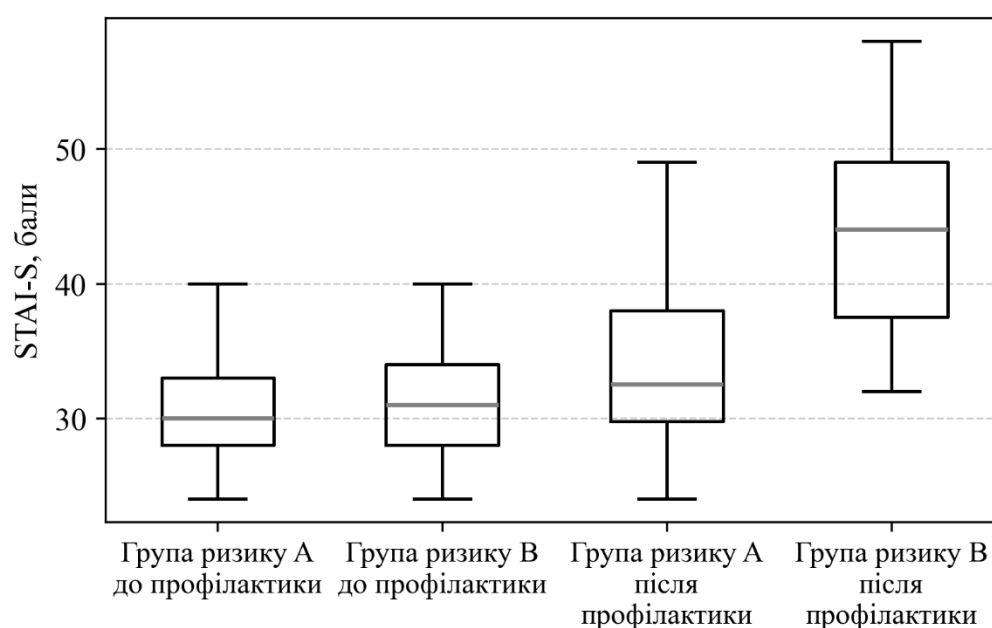


Рисунок 5.17 – Оцінка динаміки STAI-S в групах ризику розвитку ГРВ.

Структура розподілу також зазнала істотних змін (низький рівень не реєструвався, середній визначався у 58,1% жінок, тоді як високий рівень спостерігався вже у 41,9% учасниць). Такий зсув у бік високої тривожності може відображати недостатність у стабілізації психоемоційного стану вагітних та свідчити про погіршення адаптаційних механізмів на тлі прогресуючих гестаційних навантажень.

Міжгруповий аналіз після завершення курсу профілактики підтвердив наявність істотної відмінності між ефектами різних профілактичних стратегій. Рівень STAI-S був достовірно нижчим у групі комбінованої профілактики (група А) порівняно з групою стандартної (група В) ($p < 0,05$). Отримані результати свідчать, що комбінований підхід може опосередковано впливати на психоемоційну стабільність. У свою чергу, різке зростання числа випадків високої тривожності в групі В може слугувати маркером недостатньої адаптації та підвищеної вразливості до подальших гестаційних ускладнень.

Тривожність STAI-T є стабільною індивідуальною характеристикою, що відображає схильність людини до формування тривожних реакцій незалежно від конкретної ситуації. На відміну від ситуативної STAI-S, яка змінюється під впливом актуальних стресових чинників, STAI-T визначає довготривалий стиль емоційного реагування і може суттєво впливати на перебіг вагітності, адаптаційні можливості жінки та ризик розвитку психосоматичних порушень. У контексті ГРВ, що супроводжуються активацією нейровегетативних та ендокринно-метаболічних механізмів, високий рівень STAI-T набуває особливої клінічної ваги.

До призначення профілактики показники STAI-T у вагітних груп А та В не відрізнялися статистично достовірно: медіана становила 36,50 (34,75-39,00) балів у групі А та 37,00 (34,00-40,25) балів у групі В ($p > 0,05$). В обох групах усі жінки демонстрували середній рівень тривожності. Відсутність низького та високого рівнів STAI-T на початковому етапі дослідження підтверджує однорідність контингенту та забезпечує коректність порівняння подальшої динаміки.

Після проведення профілактичних заходів спостерігалися суттєві міжгрупові відмінності у зміні показників STAI-T. У групі комбінованої профілактики (А)

медіана STAI-T підвищилася до 38,00 (33,00-42,00) балів, проте ці зміни не досягли статистичної значимості ($p>0,05$), що свідчить про відносну стабільність даного виду тривожності серед учасниць групи. Структура розподілу рівнів тривожності змінилася мінімально. Помірний рівень зберігався у 87,5% жінок, тоді як високий реєструвався лише у 12,5%. Відсутність різкого зростання STAI-T вказує на те, що комбінована профілактика не лише не посилювала прояви тривожності, але й потенційно сприяла збереженню психологічної резистентності в умовах прогресуючих гестаційних навантажень.

У групі В динаміка STAI-T була протилежною. Після профілактичного етапу медіана STAI-T зросла до 42,00 (37,50-49,50) балів, причому це підвищення виявилось статистично значимим ($p<0,05$) (Рисунок 5.18).

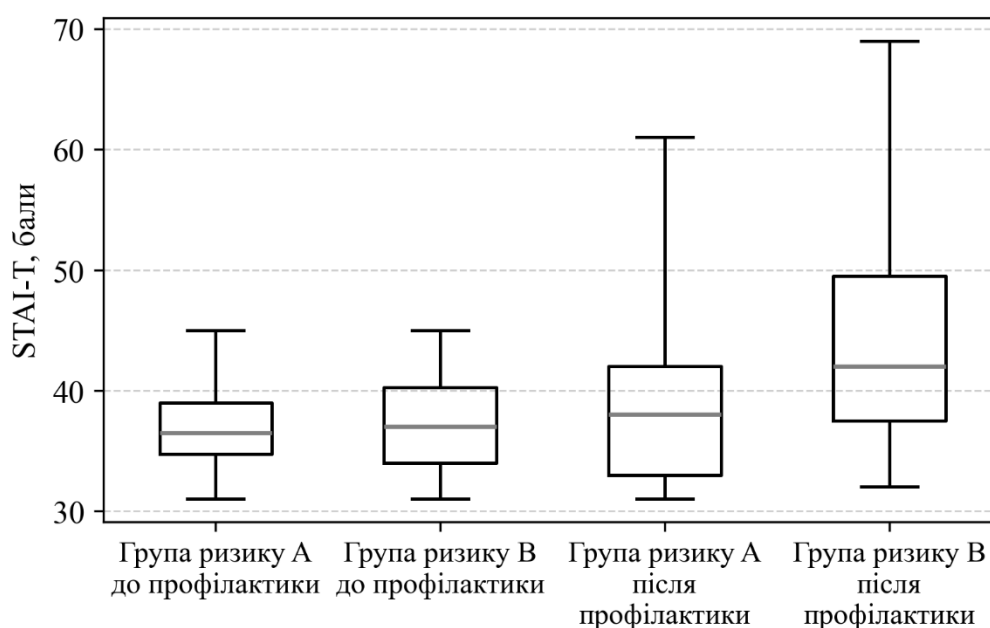


Рисунок 5.18 – Оцінка динаміки STAI-T в групах ризику розвитку ГРВ.

Структура розподілу показників засвідчила формування виразної негативної тенденції (частка жінок з середнім рівнем тривожності зменшилася до 64,5%, тоді як високий рівень був зафіксований вже у 35,5% вагітних). Така зміна психологічного профілю може свідчити про зниження адаптаційних можливостей, підвищення психоемоційної напруги та формування рисових реакцій тривожності на тлі недостатнього компенсаторного потенціалу у відповідь на гестаційний стрес.

Порівняльний аналіз груп після проведення профілактики підтвердив достовірну міжгрупову різницю ($p < 0,05$), що підкреслює переваги комбінованої профілактики щодо підтримання емоційної стабільності. Зростання STAI-T у групі стандартної профілактики може мати патогенетичне значення, оскільки тривожність асоціюється з підвищеною активацією симпато-адrenalової системи, судинною дисфункцією, порушеннями мікроциркуляції та формуванням несприятливих акушерських наслідків.

Шкала PSS-14 є чутливим психометричним інструментом, що дозволяє кількісно оцінити суб'єктивне сприйняття стресу та інтенсивність переживання повсякденних навантажень. На відміну від шкал тривожності, які відображають специфічні афективні реакції, PSS-14 характеризує загальний рівень внутрішньої напруженості та відображає баланс між індивідуальними сприйняттям та зовнішніми стресорами, пов'язаними з перебігом вагітності. У жінок групи ризику розвитку ГРВ такий підхід має особливе значення, оскільки дозволяє оцінити вплив як соматичних, так і психоемоційних чинників на адаптаційний потенціал організму.

До початку профілактичних заходів рівень переживання стресу у групах А та В був порівняно однорідним. Медіана PSS-14 становила 18,00 (15,00-21,00) балів у групі А та 19,00 (15,00-22,00) балів у групі В, а статистичних відмінностей між групами не виявлено ($p > 0,05$).

Після проведення комбінованої профілактики у групі А відзначено достовірне підвищення рівня переживання стресу. Медіана зросла до 22,00 (16,75-29,25) балів, а статистичний аналіз засвідчив значущість цих змін ($p < 0,05$). Такі зміни можна розглядати як адаптивну відповідь на сукупність медичних втручань та гестаційних навантажень, що не виходить за межі передбачуваної психологічної реакції вагітних групи ризику. У групі стандартної профілактики В також виявлено підвищення показників PSS-14: медіана становила 25,00 (17,00-28,00) балів, що характеризує зростання напруженості ($p < 0,05$) (Рисунок 5.19). Однак, порівняння груп після завершення профілактичних заходів показало відсутність статистично значимих міжгрупових відмінностей ($p > 0,05$).

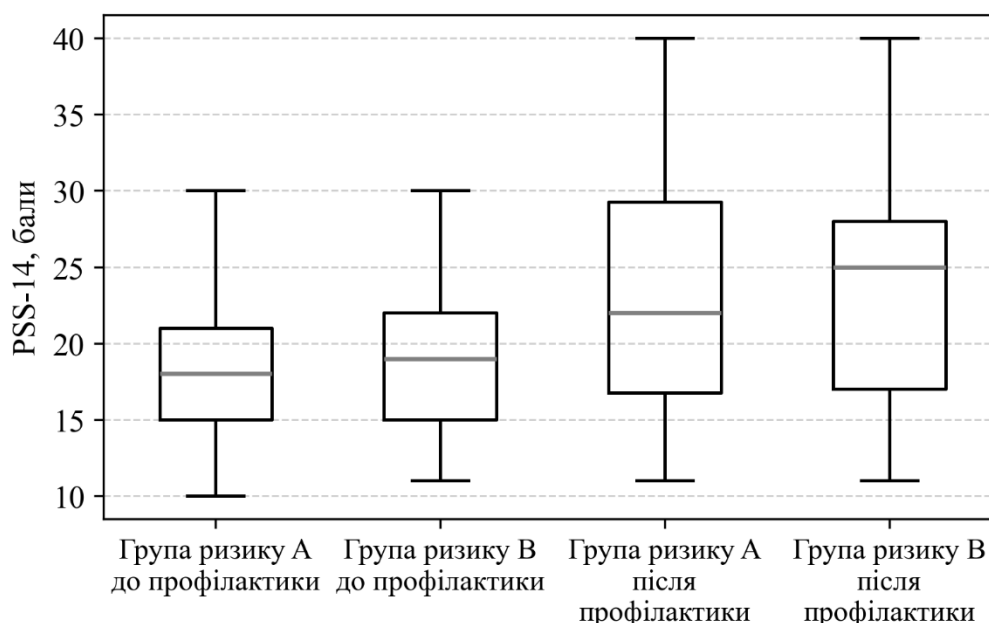


Рисунок 5.19 – Оцінка динаміки PSS-14 в групах ризику розвитку ГРВ.

5.4 Перинатальні наслідки розродження жінок з групи ризику розвитку гіпертензивних розладів вагітних

Аналіз статевого складу новонароджених у групах ризику, включених до проспективної рандомізованої частини дослідження, продемонстрував відмінності у співвідношенні хлопчиків і дівчаток між групами А та В, проте ці відмінності не досягали статистичної значимості. У групі А серед 32 новонароджених частка хлопчиків становила 53,1%, а дівчаток – 46,9%. У групі В серед 32 новонароджених кількість хлопчиків становила 31,3%, тоді як частка дівчаток – 68,7%. Результати статистичного аналізу не виявили достовірних міжгрупових відмінностей ($p > 0,05$). Це підтверджує, що статевий склад новонароджених не залежав від особливостей акушерського анамнезу та початкових характеристик вагітних у групах ризику.

Аналіз частоти обвиття пуповиною навколо шийї плода у вибірці вагітних групи ризику, які отримували різні профілактичні схеми, не виявив суттєвих відмінностей між групами А та В. У групі А однократне обвиття пуповиною навколо шийї плода було зареєстровано у 6 новонароджених (18,8%), випадків багатократного обвиття не спостерігалось, тоді як туге обвиття зі здавленням мало місце в одному випадку (3,1%). У групі В однократне обвиття зустрічалось у 5 дітей

(15,6%), багатократне – у 2 новонароджених (6,3%), а туге обвиття зі здавленням пуповиною – у 2 випадках (6,3%) (Таблиця 5.5). Статистичний аналіз не продемонстрував достовірних міжгрупових відмінностей частоти будь-якого виду обвиття пуповиною ($p>0,05$), що свідчить про відсутність впливу рівня ризику або застосованих профілактичних підходів на цей показник.

Таблиця 5.5 – Частота та вид обвиття пуповиною плода в групах ризику розвитку ГРВ

Показник	Група ризику А (n=32)		Група ризику В (n=32)	
	Абс.	%	Абс.	%
Однократне обвиття пуповини навколо шийі плода	6	18,8%	5	15,6%
Багатократне обвиття плода пуповиною	0	0,0%	2	6,3%
Туге обвиття пуповини навколо шийі плода зі здавленням	1	3,1%	2	6,3%

Аналіз перинатальних результатів у групах ризику дозволив оцінити частоту асфіксії новонароджених та необхідність проведення первинних реанімаційних заходів. В групі А асфіксія при народженні не реєструвалася, тоді як у групі В цей стан був діагностований в одному випадку (3,1%).

Потреба в первинній реанімації також не продемонструвала суттєвих міжгрупових відмінностей. У групі А реанімаційні заходи проводилися одному новонародженому (3,1%), аналогічний показник зареєстровано і в групі В (3,1%). Статистичний аналіз не показав достовірних розбіжностей між двома групами ($p>0,05$). Аналіз оцінки новонароджених за шкалою Апгар у групах А та В показав відсутність статистично значимих відмінностей. На 1-й хвилині життя показник медіани у групі А становив 8 балів (7-8), що відповідало задовільній початковій адаптації. У групі В медіана також дорівнювала 8 балам з інтерквартильним діапазоном (8-9). Статистичне порівняння не виявило достовірних міжгрупових відмінностей ($p>0,05$). На 5-й хвилині життя обидві групи демонстрували подібні рівні стабілізації життєвих функцій. Медіана Апгар у групі А становила 9 балів (8-

9), що свідчить про адекватну адаптацію новонароджених. У групі В медіанний показник також дорівнював 9 балам (8-9).

Різниця між групами не досягла статистичної значимості ($p>0,05$), що підтверджує подібність кінцевих адаптаційних процесів незалежно від вхідного профілю ризику. Отримані результати свідчать про те, що рівень первинної та вторинної адаптації новонароджених у групах А та В загалом зберігається в межах фізіологічної норми та не демонструє суттєвої залежності від вхідних характеристик вагітних групи ризику.

Оцінка окремих компонентів шкали Апгар на 1-й та 5-й хвилинах життя новонароджених дозволила деталізувати особливості ранньої неонатальної адаптації у дітей, народжених від жінок груп А та В. Аналіз медіанних значень та міжквартильних інтервалів засвідчив високий та переважно однорідний рівень функціональних показників у більшості новонароджених, що відображає загалом сприятливий перебіг раннього постнатального періоду в обох групах (Таблиця 5.6).

Таблиця 5.6 – Медіанні значення показників шкали Апгар у новонароджених в групах ризику розвитку ГРВ

Група	Загальна	Серцебиття	Дихання	М'язовий тонус	Колір шкіри	Рефлекси
1 хвилина						
Група ризику А	8.0 (7.0-8.0)	2.0 (2.0-2.0)	2.0 (2.0-2.0)	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-2.0)	2.0 (1.0-2.0)
Група ризику В	8.0 (8.0-9.0)	2.0 (2.0-2.0)	2.0 (2.0-2.0)	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-2.0)	2.0 (2.0-2.0)
5 хвилина						
Група ризику А	9.0 (8.0-9.0)	2.0 (2.0-2.0)	2.0 (2.0-2.0)	1.0 (1.0-1.25)	2.0 (1.0-2.0)	2.0 (2.0-2.0)
Група ризику В	9.0 (8.0-9.0)	2.0 (2.0-2.0)	2.0 (2.0-2.0)	1.0 (1.0-1.25)	2.0 (1.0-2.0)	2.0 (2.0-2.0)

На 1-й хвилині життя показники серцебиття та дихання в обох групах характеризувалися максимальними значеннями (2,0 балів), а їх міжквартильні інтервали повністю збігалися, що вказує на збереження базових життєвих функцій незалежно від отриманої профілактичної схеми. М'язовий тонус також мав

стабільно низьку варіабельність та не відрізнявся між групами, переважно становлячи 1,0 бал. Показники кольору шкіри та рефлекторної активності продемонстрували дещо ширшу варіабельність, однак і тут медіанні значення були однаковими в А та В, а міжквартильні інтервали перетиналися, не формуючи статистично значимих відмінностей.

На 5-й хвилині життя відзначалося загальне покращення неонатальної адаптації у всіх новонароджених: медіани серцебиття, дихання та рефлексів становили 2,0 (2,0-2,0) балів у обох групах, що відображає швидке відновлення постнатальної фізіологічної стабільності. М'язовий тонус та колір шкіри демонстрували дещо більшу індивідуальну варіабельність, однак їх медіанні показники та межі квартилів також виявилися співставними між групами. Проведений статистичний аналіз не виявив достовірних міжгрупових відмінностей за жодним з компонентів шкали як на 1-й, так і на 5-й хвилині ($p>0,05$).

Таким чином, отримані результати свідчать, що застосовані профілактичні схеми у жінок групи ризику розвитку ГРВ не асоціювалися з відмінностями у первинній неонатальній адаптації. Структура оцінок за окремими показниками шкали Апгар була подібною у новонароджених груп А та В, що підтверджує відсутність негативного впливу профілактичних втручань на базові фізіологічні функції дитини у ранньому постнатальному періоді.

Аналіз антропометричних даних новонароджених, народжених від жінок групи А та В, продемонстрував низку міжгрупових відмінностей, що відображають особливості перебігу вагітності у жінок з різними профілактичними схемами. У групі А масо-ростові показники новонароджених відзначалися помірною варіабельністю. Медіана маси тіла становила 3330 г (3100-3700), зріст – 53 см (51-55), окружність голови – 34 см (33-35), тоді як окружність грудної клітки відповідала 34 см (32-35). Загалом антропометричні параметри групи А наближалися до фізіологічних нормативів для доношених новонароджених, хоча у частини дітей спостерігалися нижчі значення маси тіла, що може відображати індивідуальні варіанти росту та конституціональні особливості.

У групі В медіанні показники також відповідали нормальним значенням для доношених новонароджених, однак варіабельність була ширшою, що зумовлено наявністю як низької, так і високої маси тіла при народженні. Медіана маси тіла становила 3000 г (2700-3350), зріст – 51 см (50-53), окружність голови – 34 см (33-35), окружність грудної клітки – 33 см (32-34). Порівняльний аналіз засвідчив статистично значущу різницю між групами за масою тіла та зростом ($p < 0,05$), що вказує на менші масо-ростові параметри у новонароджених В порівняно з групою А. За окружністю голови та окружністю грудної клітки достовірних відмінностей не виявлено ($p > 0,05$), що свідчить про відносну збереженість цих показників незалежно від групи. Узагальнені значення масо-ростових параметрів наведено в таблиці 5.7.

Таблиця 5.7 – Антропометричні дані новонароджених в групах ризику розвитку ГРВ

Показник	Група ризику А	Група ризику В
Маса тіла, г	3330 (3100-3700)	3000 (2700-3350)
Зріст, см	53 (51-55)	51 (50-53)
Окружність голови, см	34 (33-35)	34 (33-35)
Окружність грудної клітки, см	34 (32-35)	33 (32-34)

Перцентильний аналіз маси тіла новонароджених у жінок груп ризику продемонстрував подібну структуру розподілу показників у групах А та В. Аналіз показав, що у групах А та В частка новонароджених з масою тіла ≤ 10 -го перцентиля була порівняно високою – 40,6% та 43,8% відповідно. Така структура може свідчити про значний ризик формування ЗРП серед вагітних обох груп ризику, незалежно від застосованого профілактичного підходу.

Частка дітей з масою тіла понад 10-й перцентиль становила 37,5% у групі А та 43,8% у групі В, що вказує на певну нормалізацію внутрішньоутробного росту. Показники ≥ 50 -го перцентиля залишалися низькими в обох групах: 18,8% у групі

А та 12,5% у групі В. Жодного випадку ≥ 90 -го перцентиля не зареєстровано. Отримані дані наведено в таблиці 5.8.

Таблиця 5.8 – Структура перцентильних показників маси тіла новонароджених в групах ризику розвитку ГРВ

Показник	Група ризику А (n=32)		Група ризику В (n=32)	
	Абс.	%	Абс.	%
≤ 10 -й перцентиль	13	40,6%	14	43,8%
> 10 -го перцентиля	12	37,5%	14	43,8%
≥ 50 -й перцентиль	6	18,8%	4	12,5%

Отримані результати свідчать про те, що незалежно від профілактичної тактики, обидві групи характеризуються значним відсотком новонароджених з низькими перцентильними показниками маси тіла, що узгоджується з даними про високий ризик плацентарної дисфункції та порушень кровоплину в системі мати-плацента-плід у вагітних з групи ризику розвитку ГРВ. Статистично значимої різниці між групами за перцентильним розподілом маси тіла новонароджених не виявлено ($p > 0,05$).

Порівняльний аналіз частоти перинатальних ускладнень у новонароджених груп А та В засвідчив наявність певних міжгрупових відмінностей, що відображають різний ступінь впливу материнських факторів ризику на ранню неонатальну адаптацію. У групі А найпоширенішим ускладненням була неонатальна жовтяниця, яка спостерігалась у 31,3% новонароджених. Випадки гіпоксично-ішемічної енцефалопатії зареєстровано у 3,1% дітей, тоді як інші респіраторні, інфекційні чи метаболічні стани (синдром дихальних розладів, дихальна недостатність, внутрішньоутробна інфекція, анемія недоношених, жовтяниця, пов'язана з недоношеністю, транзиторна жовтяниця, гемолітична хвороба новонародженого) у цій групі були відсутні. Відкрита артеріальна протока виявлена в одного новонародженого (3,1%).

У групі В респіраторні порушення включали один випадок синдрому дихальних розладів (3,1%) та один випадок дихальної недостатності (3,1%). Внутрішньоутробна інфекція діагностована у 3,1% дітей, жовтяниця, пов'язана з недоношеністю – у 3,1%. Неонатальна жовтяниця реєструвалась у 12,5% новонароджених, транзиторна жовтяниця – у 3,1%. Випадків гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, анемії недоношених, гемолітичної хвороби новонародженого, відкритої артеріальної протоки у групі В не зафіксовано (Таблиця 5.9).

Таблиця 5.9 – Частота перинатальних ускладнень у новонароджених в групах ризику розвитку ГРВ

Ускладнення	Група ризику А (n=32)		Група ризику В (n=32)	
	Абс.	%	Абс.	%
Синдром дихальних розладів новонародженого	0	0,0%	1	3,1%
Дихальна недостатність	0	0,0%	1	3,1%
Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія	1	3,1%	0	0,0%
Внутрішньоутробна інфекція	0	0,0%	1	3,1%
Жовтяниця, пов'язана з недоношеністю	0	0,0%	1	3,1%
Неонатальна жовтяниця	10	31,2%	4	12,5%
Транзиторна жовтяниця	0	0,0%	1	3,1%
Відкрита артеріальна протока	1	3,1%	0	0,0%

Загалом у новонароджених групи А переважали метаболічні порушення у вигляді неонатальної жовтяниці, тоді як у групі В спостерігалася ширша палітра адаптаційних розладів, зокрема респіраторних та інфекційних проявів, хоча їх частота залишалася невисокою. Статистичне порівняння не виявило достовірних відмінностей між групами ($p>0,05$). Отримані дані демонструють, що у популяції вагітних групи ризику формування ГРВ навіть за відсутності маніфестного ГРВ можуть виникати окремі порушення неонатальної адаптації. Водночас відсутність

тяжких неонатальних станів у обох групах може свідчити про ефективність спостереження, своєчасне розродження та адекватний неонатальний супровід.

5.5 Прогнозування розвитку гіпертензивних розладів у вагітних групи ризику

Проведено оцінку діагностичної цінності психологічних та біохімічних факторів з подальшою розробкою критеріїв прогнозування ГРВ у 32 вагітних групи ризику. У 12 жінок перебіг вагітності ускладнився клінікою ГРВ – основна група. До групи порівняння включені 20 жінок без ГРВ. Проведена систематизація існуючих факторів серед даних груп (таблиця 5.10 та 5.11), з подальшим аналізом частоти виникнення ознак у вагітних в групах та з розрахунком діагностичних коефіцієнтів (ДК) та мір інформативності (МІ) за формулами:

$$ДК = 10 \lg \frac{A_1}{A_2}; \quad (1) \quad МІ = 10 \lg \frac{A_1}{A_2} \cdot 0,5[A_1 - A_2]; \quad (2)$$

де: ДК – діагностичний коефіцієнт; МІ – міра інформативності Кульбака; A_1 – частота ознаки в основній групі; A_2 – частота ознаки в групі порівняння.

Таблиця 5.10 – Діагностичні властивості психологічних факторів у вагітних групи ризику розвитку ГРВ

Ознака (наявність)		Частоти в групах				p (χ^2)	ДК	МІ
		Основна		Порівняння				
		абс.ч.	%	абс.ч.	%			
Шкала реактивної тривожності	так	12	100,0	5	25,0	< 0,01	-6,02	2,26
	ні	0	0,00	15	75,0	< 0,01	-	-
Шкала особистісної тривожності (≥40 балів)	так	11	91,67	4	20,0	< 0,01	-6,61	2,37
	ні	1	8,33	16	80,0	< 0,01	9,82	3,52
Шкала оцінки переживання стресу (≥20 балів)	так	11	91,67	3	15,0	< 0,01	-7,86	3,01
	ні	1	8,33	17	85,0	< 0,01	10,09	3,87

Таблиця 5.11 – Діагностичні властивості оцінювання біохімічних факторів у вагітних групи ризику розвитку ГРВ

Ознака (наявність)		Частоти в групах				p (χ^2)	ДК	МІ
		Основна		Порівняння				
		абс.ч.	%	абс.ч.	%			
Аліфатичні альдегід-білкові гідразони (АФГ) спонтанні ($\geq 2,2$ у.о./г)	так	11	91,67	2	10,0	< 0,01	-9,62	3,93
	ні	1	8,33	18	90,0	< 0,01	10,33	4,22
Аліфатичні альдегід-білкові гідразони (АФГ) стимульовані ($\geq 5,0$ у.о./г білка)	так	10	83,33	2	10,0	< 0,01	-9,21	3,38
	ні	2	16,67	18	90,0	< 0,01	7,32	2,69
Супероксиддисмутаза (СОД) ($\leq 12,0$ у.о./мг білка/хв)	так	9	75,0	2	10,0	< 0,01	-8,75	2,84
	ні	3	25,0	18	90,0	< 0,01	5,56	1,81

Згідно з методологією розрахунку достовірності діагностичного рішення для досягнення рівня ймовірності 95%, порогова $\sum_{ДК}$ – є константою $= \pm 13$, для досягнення ймовірності 99% $= \pm 20$, для досягнення ймовірності 99,9% $= \pm 30$. В диференційно-діагностичній таблиці 5.12 маркери розташовані в порядку зменшення $\sum_{МІ}$.

Такий порядок розташування маркерів у таблиці диктується вимогами послідовної процедури Вальда, в аналіз діагностично цінних ознак (факторів) у порядку «від найбільш інформативних до менш інформативних» забезпечує найкоротший шлях до діагностичного висновку необхідного рівня достовірності. Отримані ознаки використані у формуванні бланка прогнозування, який представлено у таблиці 5.13.

Заповнення кожного ряду передбачає підрахунок суми ДК шляхом складання, при досягненні значення $\sum_{ДК}$ виноситься попередній діагностичний висновок про ймовірність розвитку гіпертензивних розладів (при $\sum_{ДК} = -13$), що має рівень достовірності 95% ($p < 0,05$). При досягненні значення $\sum_{ДК} = -20$, виноситься діагностичний висновок про ймовірність

розвитку гіпертензивних розладів 99% ($p < 0,01$). Якщо межа діапазону $-13 < \Sigma ДК < +13$ – висновок не можна вважати достовірним, тому що при цьому його $p > 0,05$.

Таблиця 5.12 – Діагностична таблиця факторів ризику ГРВ

№	Ознака (маркер)	Діапазон ознаки	ДК
1	Аліфатичні альдегід-білкові гідразони (АФГ) спонтанна (2,2 у.о./г білка та Вище)	Так	-9,62
		Ні	10,33
2	Аліфатичні альдегід-білкові гідразони (АФГ) стимульована (5,0 у.о./г білка та Вище)	Так	-9,21
		Ні	7,32
3	Супероксиддисмутаза (СОД) (12,0 у.о./мг білка/хв і нижче)	Так	-8,75
		Ні	5,56
4	Шкала оцінки переживання стресу (20 балів і вище)	Так	-7,86
		Ні	10,09
5	Шкала особистісної тривожності (40 балів і вище)	Так	-6,61
		Ні	9,82
6	Шкала реактивної тривожності	Так	-6,02
		Ні	-

Примітка: Σ_{MI} – сумарна інформативність обох діапазонів ознак (складається з інформативності наявності та відсутності даної ознаки).

Отже, з урахуванням даних ДК та МІ валідних ознак розроблена клінічна шкала, що дозволяє прогнозувати ймовірність розвитку гіпертензивних розладів у вагітних при $\Sigma ДК = -13$ і нижче, з рівнем достовірності 95% ($p < 0,05$). При досягненні значення $\Sigma ДК = -20$ і нижче, виноситься діагностичний висновок про ймовірність розвитку гіпертензивних розладів 99% ($p < 0,01$).

Таблиця 5.13 – Бланк прогнозування розвитку ГРВ у вагітних групи ризику

№		Ознака (фактор)	Так	Σ _{дк}
1		Аліфатичні альдегід-білкові гідразони (АФГ) спонтанна (2,2 у.о./г білка та Вище)		
2		Аліфатичні альдегід-білкові гідразони (АФГ) стимульована (5,0 у.о./г білка та Вище)		
3		Супероксиддисмутаза (СОД) (12,0 у.о./мг білка/хв і нижче)		
4		Шкала оцінки переживання стресу (20 балів і вище)		
5		Шкала особистісної тривожності (40 балів і вище)		
6		Шкала реактивної тривожності		

Резюме. У розділі 5 на підставі проспективного рандомізованого дослідження проаналізовано перебіг вагітності та пологів, психоемоційний стан, біохімічні маркери ЕД, ОС і перинатальні наслідки у 64 вагітних з ризиком розвитку ГРВ. Усі жінки отримували стандартну профілактику (АСК та кальцій), а методом випадкового розподілу були поділені на дві групи. Група А – зі застосуванням комбінованої профілактики (L-аргінін та мікронутрієнтний комплекс) та В – лише зі стандартною схемою. Групи були статистично однорідними. Показано, що комбінована профілактика асоціювалася з істотним зниженням частоти розвитку ГРВ (15,6% в групі А проти 37,5% в групі В) та відсутністю тяжких форм ПЕ. У групі А відмічалася тенденція до більшої частки термінових пологів, термінальні порушення матково-плодово-плацентарної гемодинаміки й тяжкі гестаційні ускладнення. Водночас структура способів розродження, частота інтранатальних ускладнень, пологового травматизму та обсяг акушерської крововтрати істотно не відрізнялися між групами, що свідчить про ефективну акушерську тактику на тлі різних профілактичних підходів. Біохімічний аналіз продемонстрував патогенетичні переваги комбінованої профілактики. У групі А, після завершення лікувально-профілактичного курсу виявлено достовірне зростання активності eNOS та рівня стабільних NOx, тоді як у

групи В показники суттєво не змінилися. Комбінована терапія забезпечувала збереження активності СОД, істотне підвищення активності ГР, відновлення рівня загальних SH-груп та менш виражене зростання продуктів ОМБ у відповідь на стимуляцію, що свідчить про зменшення оксидативного ушкодження ендотелію. Окремим важливим результатом розділу є демонстрація зв'язку профілактичних підходів з психоемоційним станом вагітних. Хоча вихідні показники STAI-S, STAI-T та рівня PSS-14 не відрізнялися між групами, після профілактики у групі В зареєстровано достовірне підвищення частки жінок з високими рівнями тривожності та стресу, тоді як у групі А зміни залишалися помірними. Це свідчить, що комбінована профілактика асоціюється не лише з покращенням судинно-метаболических параметрів, але й зі збереженням психоемоційної резистентності жінок групи ризику. Перинатальні результати в обох групах загалом залишалися сприятливими: показники за шкалою Апгар на 1-й і 5-й хвилині життя, частота асфіксії, потреба в первинній реанімації та структура ранніх неонатальних ускладнень статистично не відрізнялися. Водночас у групі А новонароджені мали більш високі показники масо-ростових параметрів, а спектр неонатальних порушень був менш різноманітним. Тоді як у групі В частіше реєструвалися респіраторні та інфекційні розлади за збереженої невисокої їх загальної частоти. Висока частка дітей з масою тіла ≤ 10 -го перцентилу в обох групах підтверджує, що навіть на тлі профілактики контингент групи ризику ГРВ потребує пильного допологового й неонатального моніторингу. Таким чином, результати свідчать, що у вагітних з ризиком розвитку ГРВ комбінована профілактична схема з включенням L-аргініну та мікронутрієнтного комплексу на тлі стандартної терапії має позитивний вплив на біохімічний гомеостаз, сприяє зниженню частоти і тяжкості ГРВ та асоціюється з більш сприятливим психоемоційним профілем без погіршення перинатальної адаптації. Отримані дані обґрунтовують доцільність використання комбінованих профілактичних підходів у програмах ведення вагітних групи ризику розвитку ГРВ.

Матеріали даного розділу опубліковані в наступних наукових працях: [129, 130-132].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

ГРВ є однією з провідних причин материнської та перинатальної захворюваності й смертності [1-5, 10]. Попри наявність міжнародних клінічних рекомендацій, ефективність скринінгу ПЕ має обмеження, оскільки клініко-анамнестичні критерії дозволяють ідентифікувати лише частину жінок, у яких надалі формується ГГ або ПЕ [3, 21-26]. Це зумовлює необхідність в удосконаленні методів раннього прогнозування. Узагальнення проведеного аналізу літератури свідчить, що ПЕ є мультисистемним ураженням, у патогенезі якого ключову роль відіграють порушення ангіогенезу, недостатнє ремоделювання спіральних артерій і плацентарна ішемія [2, 11-13]. Важливе місце у формуванні ГРВ займає NO, біодоступність якого визначає стан судинної регуляції та плацентарної перфузії [27-33]. Під впливом ОС активність eNOS знижується, що супроводжується утворенням пероксинітриту та ушкодженням ендотелію [28-31, 45-46]. Останні дослідження свідчать про зниження експресії eNOS та надлишкове утворення ROS/RNS при ПЕ [56-58]. Патологічні зміни у плаценті – хронічна гіпоксія, порушення кровотоку та реперфузійне ушкодження – формують основу багатьох акушерських ускладнень, включно з порушенням плацентації, ЗРП та розвитком системної ЕД [68, 75, 79-82]. Ці процеси підтверджують ключову роль оксидативного дисбалансу в прогресуванні ПЕ та підкреслюють значення маркерів ОС у прогнозуванні подальшого перебігу вагітності [46, 63, 66, 80].

Психоемоційні чинники також демонструють істотний вплив на перебіг ГРВ. Підвищений рівень стресу й тривожності у вагітних асоціюється з ризиком несприятливих акушерських та перинатальних наслідків та тяжчим перебігом ГРВ [4, 34-38, 83-85]. Високий рівень тривожності може посилювати судинну дисфункцію та імунні порушення, характерні для ПЕ, що підтверджується результатами проведеного дослідження, а саме підвищення STAI та PSS у групах ризику розвитку ГРВ [35, 36, 83, 84].

ПЕ є гетерогенним ускладненням, клінічні форми якої відображають різні патогенетичні механізми – від плацентарного варіанту з дефектним ремоделюванням спіральних артерій до метаболічно зумовлених форм, асоційованих з кардіометаболічними факторами матері [63, 65-69]. Ранні форми частіше поєднуються з ЗРП, тоді як пізні – з метаболічними порушеннями [63, 69]. Концепція «великих акушерських синдромів» узагальнює спільність патогенетичних ланок ПЕ, передчасних пологів, ЗРП та інших гестаційних ускладнень, що підтверджує значення ранніх оксидативних ушкоджень плаценти в довгостроковому прогнозі для матері й дитини [68, 71-73, 75, 76].

В прогнозуванні та ранній діагностиці ПЕ ключовим завданням є ідентифікація жінок групи ризику в I триместрі враховуючи швидкий і часто малосимптомний дебют захворювання [21, 49]. Комбіновані скринінгові алгоритми FMF, ISSHP та FIGO інтегрують клінічні параметри, артеріальний тиск, доплерометрію та плацентарні біомаркери – які демонструють високу прогностичну точність щодо ранньої та тяжкої ПЕ [14-18, 33, 39, 41]. Поєднання клінічних факторів з біомаркерами має суттєві переваги щодо традиційних підходів та є перспективним у формуванні індивідуальних моделей ризику [24-26, 33, 62].

У практиці визначення груп ризику ґрунтується переважно на клініко-анамнестичних критеріях, однак сучасні дані свідчать про необхідність інтеграції біомаркерів і мультипараметричних алгоритмів прогнозування для підвищення точності стратифікації [43, 44]. Узагальнення доказових даних демонструє, що найбільш ефективними компонентами фармакологічної профілактики ПЕ залишаються низькі дози АСК та препарати кальцію у популяціях з його низьким споживанням [21-23, 43, 44, 63]. Ранні терміни призначення АСК відповідають даним метааналізів щодо зниження частоти ранніх і тяжких форм ПЕ [21-23, 63]. Кальцієва профілактика, рекомендована ВООЗ, також зменшує ризик ПЕ та ГГ [95-97]. Зростаючий інтерес викликають вітамін D і L-аргінін, потенційна користь яких пов'язана з впливом на NO-залежні механізми та оксидативний баланс [16, 27, 31, 76, 77, 86-94]. Антиоксиданти, препарати прогестерону та НМК демонструють

перспективність у вибраних групах, однак потребують подальшого вивчення [81-83, 98-102].

Немедикаментозні методи – зокрема дієтичні модифікації та підвищення фізичної активності – мають обмежену ефективність щодо зниження частоти ПЕ, хоча позитивно впливають на ризик ГРВ та контроль маси тіла [95, 103]. Регулярне вимірювання артеріального тиску залишається базовим інструментом скринінгу, рекомендованим ВООЗ та US Preventive Services Task Force, що забезпечує своєчасне виявлення небажаних змін та покращує прогноз для матері й плода [95, 104]. Отже, узагальнення даних сучасних досліджень свідчить, що оптимальна стратегія профілактики ГРВ має включати персоналізоване прогнозування, раннє призначення АСК і кальцію, потенційне застосування мікронутрієнтів та L-аргініну у вибраних групах, а також систематичний моніторинг артеріального тиску. У зв'язку з цим особливого значення набувають результати проведеного дослідження, спрямованого на оцінку ролі NO-системи, маркерів ОС та ефективності комбінованих профілактичних схем, що формує наукове підґрунтя для індивідуального прогнозування ГРВ на підставі оцінки діагностичних маркерів у вагітних групи ризику.

Дисертаційна робота присвячена розробленню алгоритму індивідуального прогнозування розвитку ГРВ та оптимізації тактики ведення вагітних групи ризику шляхом оцінки їх акушерсько-гінекологічного анамнезу, психоемоційного стану, біохімічного профілю, а також перебігу вагітності та пологів.

Проведене дослідження відповідало сучасним етичним стандартам клінічних випробувань за участю вагітних жінок. Організація роботи здійснювалася згідно з принципами біоетики, вимогами ICH/GCP, Гельсінської декларації та чинних нормативних документів МОЗ України, а протокол дослідження був попередньо розглянутий і схвалений комісією з медичної етики. Усі учасниці надали письмову інформовану згоду після отримання повної інформації про мету, дизайн та особливості участі. Конфіденційність гарантувалась шляхом кодування даних та використання результатів лише в узагальненому вигляді. Додаткові обстеження не

виходили за межі прийнятного ризику для матері й плода та відповідали чинним клінічним рекомендаціям.

Дослідження було організовано як багатокомпонентне ретроспективно-проспективне клініко-лабораторне спостереження, спрямоване на комплексну оцінку клінічних, біохімічних і психоемоційних аспектів ГРВ та розробку алгоритму їх прогнозування. Безпосередньою клінічною базою дослідження слугувало Територіальне медичне об'єднання «Здорова родина» Запорізької обласної ради.

Дизайн роботи було організовано як багатокомпонентне ретроспективно-проспективне клініко-лабораторне дослідження, до якого було включено 229 випадків вагітності та пологів. Перший етап передбачав ретроспективний аналіз 100 випадків вагітності та пологів. Всі жінки мали вагітність ускладнену ГРВ та були розроджені в період 2017-2018 років. На цьому етапі були опрацьовані обмінні карти (форма №113/о), історії вагітності та пологів (форма №096/о), амбулаторні та стаціонарні записи. На другому етапі було проведено відкрите контрольоване проспективне дослідження, до якого було включено 65 вагітних у третьому триместрі, яких було розподілено на дві групи залежно від наявності або відсутності ГРВ. Основну групу становили 35 пацієнток з клінічно підтвердженими ГРВ, тоді як контрольну групу – 30 жінок з фізіологічним перебігом вагітності. Всі учасниці проходили клініко-лабораторне обстеження відповідно до чинних нормативів МОЗ України, психологічне тестування з застосуванням валідованих опитувальників, а також визначення маркерів ОС та ЕД. Третій етап був присвячений проспективному рандомізованому дослідженню ефективності профілактичних схем у вагітних групи ризику розвитку ГРВ. Було залучено 64 жінки в першому триместрі вагітності, яких випадковим чином розподілили на дві рівні групи. На цьому етапі всім жінкам було проведено перше клінічне обстеження, психологічні дослідження, визначення біохімічних маркерів та призначено профілактичну терапію згідно з чинними рекомендаціями МОЗ України – АСК 150 мг/добу з 12 до 36 тижнів вагітності та кальцій 1-2 г/добу з 16 тижня [44]. Окрім того перша група додатково до стандартної профілактики

отримувала комбіновану профілактику: L-аргініну аспартат (200 мг/мл, по 5 мл 3 рази на добу протягом 14 днів) та мікронутрієнтний комплекс (фолієва кислота – 400 мкг, холекальциферол – 5 мкг, докозагексаєнова кислота – 200 мг, вітамін Е – 12 мг, калію йодид – 150 мкг; 1 раз на добу) [107]. Друга група отримувала лише стандартний профілактичний комплекс. Після завершення курсу профілактики, у III триместрі вагітності, всім учасницям виконували повторне психологічне обстеження та повторне лабораторне визначення біохімічних маркерів. Завершальний, четвертий етап передбачав поглиблений статистичний аналіз і комплексне трактування отриманих результатів.

Формування вибірки та стратифікація пацієнток ґрунтувалися на чітко визначених критеріях включення та виключення. До дослідження включали жінок з одноплідною вагітністю. Перебіг якої відповідав критеріям ГГ, помірної або тяжкої ПЕ згідно з чинними клінічними настановами МОЗ України [22, 23, 43]. ГГ, помірної й тяжкої ПЕ визначалися за стандартизованими пороговими значеннями артеріального тиску, протеїнурії та ознак органного ушкодження, що забезпечувало однорідність клінічних груп та коректність порівнянь [22, 23, 43]. Для контрольної групи відбирали вагітних з фізіологічним перебігом гестації.

У проспективне рандомізоване дослідження були включені вагітні групи ризику розвитку ГРВ, обстежені в терміні 12-13 тижнів. Стратифікацію ризику здійснювали згідно з національними клінічними настановами, з урахуванням одного високого або принаймні двох помірних факторів ризику. До факторів високого ризику відносили перенесену ПЕ, хронічні захворювання нирок, цукровий діабет, системні автоімунні захворювання, хронічну артеріальну гіпертензію; до помірних – першу вагітність, вік понад 35 років, ожиріння, тривалий інтервал між вагітностями та інші чинники, що впливають на судинний і метаболічний статус [22, 23, 42-44]. Такий підхід дозволив сформувати репрезентативну групу ризику для оцінки ефективності профілактичних тактик.

Критерії виключення були спрямовані на усунення зовнішніх чинників, що можуть вплинути на результати дослідження. Критерії виключення: багатоплідна вагітність, випадки хронічної артеріальної гіпертензії, тяжкі екстрагенітальні

захворювання (цукровий діабет, хронічна ниркова недостатність, системні аутоімунні хвороби), вагітність після допоміжних репродуктивних технологій та значуща супутня гінекологічна патологія. Такий відбір передбачав однорідність досліджуваних груп, що підвищило валідність висновків щодо ролі біохімічних та психоемоційних маркерів у патогенезі й прогнозуванні ГРВ.

Загальноклінічне обстеження дозволило комплексно оцінити перебіг вагітності, стан системи мати-плацента-плід, наявність факторів ризику ПЕ та ГГ, а також своєчасно виявляти ознаки ураження органів-мішеней. Послідовний аналіз анамнезу, фізикальних даних та особливостей перебігу гестації створив основу для формування клінічно однорідних груп та подальшого порівняльного аналізу.

Важливу роль відіграв ультразвуковий моніторинг, що включав стандартну фетометрію та доплерометрію артерій пуповини відповідно до перцентильних нормативів FMF. Цей етап забезпечив об'єктивну оцінку стану системи мати-плацента-плід та дозволив виявити зміни, асоційовані з порушеннями плацентації і ризиком ЗРП. Інтеграція ультразвукових даних з клінічними показниками підвищила точність стратифікації пацієнток та інтерпретації отриманих результатів.

Біохімічні та імуноферментні методи дослідження застосовувалися для визначення маркерів ОС, активності системи NOS, а також ступеня ОМБ. Комплексний аналіз eNOS, NOx, ОМБ, СОД, ГР і загальних SH-груп дозволив встановити особливості біохімічного профілю жінок з ГРВ, який відображав ключові ланки патогенезу.

Оцінка психоемоційного стану за стандартизованими опитувальниками STAI-S/STAI-T та PSS-14 доповнила клініко-біохімічні результати дослідження. Включення психологічних шкал було обґрунтовано значенням стресу та тривожності у прогресуванні ГРВ, а також їх потенційним впливом на перебіг гестації. Це також дозволило визначити взаємозв'язки між психоемоційним станом та біомаркерами, що є важливим для побудови інтегративних моделей прогнозування.

Статистична обробка даних відповідала сучасним вимогам медико-біологічного аналізу. Через ненормальний розподіл частини показників використовували непараметричні критерії Манна-Уїтні та Вілкоксона, а для оцінки взаємозв'язків – кореляцію Спірмена. Такий підхід забезпечив коректність оцінки міжгрупових відмінностей та динаміки показників у проспективних групах. Встановлений рівень значущості $p < 0,05$ дозволяв обґрунтовано визначати клінічно важливі та статистично достовірні відмінності. Статистичний аналіз виконували з застосуванням ліцензійного програмного забезпечення STATISTICA®, що дозволило реалізувати комплекс непараметричних і кореляційних методів відповідно до характеристик отриманих даних. Узагальнюючи, використаний комплекс методів забезпечив багатовимірне дослідження ГРВ, де клініко-психологічні, біохімічні, інструментальні дані досліджень були інтегровані в єдину систему аналізу. Такий підхід підвищив валідність дослідження, дав змогу детально охарактеризувати патогенетичні механізми та дозволив сформувати підґрунтя для розроблення прогнозу ГРВ.

Ретроспективний аналіз 100 випадків вагітності дозволив окреслити ключові клініко-демографічні та преморбідні детермінанти різних форм ГРВ. У структурі патології переважала помірна ПЕ (55%), тоді як ГГ реєструвалася у 34%, а тяжка ПЕ – у 11%. Середній вік вагітних склав $29,4 \pm 6,0$ років ($p > 0,05$). Статистичного зв'язку між віком та тяжкістю ГРВ встановлено не було ($p > 0,05$). Соціально-демографічні показники також не формували суттєвих відмінностей ($p > 0,05$).

Антропометричні показники обстежених жінок продемонстрували наявність статистично значущих відмінностей залежно від клінічної форми ГРВ ($p < 0,05$). Середня маса тіла жінок з ГГ до вагітності становила $78,91 \pm 19,86$ кг, а на момент пологів – $92,15 \pm 19,03$ кг. Середній ІМТ до вагітності склав $28,03 \pm 6,50$ кг/м², а перед пологами – $32,94 \pm 6,83$ кг/м². У жінок з помірною ПЕ середня маса тіла до вагітності становила $78,67 \pm 17,50$ кг, а на момент пологів – $92,47 \pm 19,21$ кг. Середній ІМТ до вагітності дорівнював $29,43 \pm 6,87$ кг/м², а перед пологами – $34,36 \pm 8,08$ кг/м².

Антропометричні показники жінок з тяжкою ПЕ були помітно нижчими й відзначалися найбільшою однорідністю серед усіх груп. Середня маса тіла до

вагітності становила $59,09 \pm 6,52$ кг, а на момент пологів – $68,09 \pm 8,10$ кг. ІМТ до вагітності мав середнє значення – $22,70 \pm 2,30$ кг/м². На момент пологів середній ІМТ зростав до $26,16 \pm 2,80$ кг/м², зберігаючи відносно низькі показники порівняно з іншими клінічними групами.

У ретроспективній групі у 82% вагітних розвиток гіпертензивних розладів під час гестації відбувався на тлі супутньої соматичної патології. В структурі ЕГП ретроспективної групи були поширені метаболічні порушення. Так, у вагітних з помірною ПЕ та ГГ відзначено високу частоту надмірної маси тіла (ІМТ >25), частота якої склала 56,4% і 62,9%, відповідно та ожиріння (ІМТ >30) – 45,5% і 45,7%, відповідно. У групі тяжкої ПЕ метаболічні порушення реєструвалися значно рідше (18,2% – надмірна вага, 9,1% – ожиріння). Порушення нейровегетативної регуляції становили значну частку ЕГП, особливо в групі помірної ПЕ, де соматоформна дисфункція вегетативної нервової системи реєструвалася у 54,5% пацієнток. У групах ГГ та тяжкої ПЕ частота соматоформної дисфункції була нижчою – 44,1% і 18,2%, відповідно. У структурі ЕГП було виявлено також ендокринні порушення до яких належали нетоксичний зоб та гіпотиреоз. Частота цієї патології становила 12,7% у групі помірної ПЕ, 14,7% – групі ГГ та була найвищою серед пацієнток з тяжкою ПЕ (27,3%).

Репродуктивний анамнез характеризувався переважанням первісток у всіх групах, у кожної другої жінки вагітність була першою. Частота медичних та самовільних абортів до перших пологів була однакова та склала по 8% відповідно. Дані репродуктивного анамнезу відрізнялись залежно від форми ГРВ, однак суттєвих статистичних відмінностей встановлено не було ($p > 0,05$). Передчасні пологи в анамнезі ретроспективної групи не реєструвалися. Гінекологічна патологія також не мала істотних розбіжностей ($p > 0,05$). Ерозія шийки матки спостерігалась у 38,2% жінок з ГГ, у 30,9% пацієнток з помірною ПЕ та у 18,2% випадків у групі тяжкої ПЕ. Лейоміома матки зустрічалася у 11,8% жінок з ГГ та по 9,1% у пацієнток з помірною та тяжкою ПЕ. Менструальний цикл у більшості жінок був регулярним незалежно від клінічної форми ГРВ (85,3% у групі ГГ, 83,6%



у помірної ПЕ та 81,8% у тяжкої ПЕ), а частота порушень менструального циклу становила 14,7%, 16,4% та 18,2%, відповідно.

Перебіг гестації загалом характеризувався високою частотою ускладнень. Найвища частота супутніх ускладнень встановлена у жінок з помірною ПЕ. Анемія вагітних реєструвалася майже у двох третин пацієнток (58,2%). Ускладнення гестації проявлялися частими епізодами клініки загрозливого абортів в терміні до 22 тижнів (27,3%), ІЦН (16,4%) та удаваних перейм до 37 тижнів (58,2%). Дистрес плода під час вагітності діагностували у кожній третій вагітній (30,9%), а ПВНРП – у 9,1% випадків. ПРПО мав місце у 7,3% випадків. У групі ГГ частота ускладнень була помірнішою. Анемія вагітних виявлялися у кожній другій жінки (50,0%). Епізоди загрозливого абортів до 22 тижня (23,5%) та ІЦН (8,8%) траплялися з меншою частотою, тоді як удавані перейми до 37 тижнів спостерігалися більш часто (67,6%). Ознаки дистресу плода були зареєстровані у 11,8% випадках, ПВНРП у 5,9%, а ПРПО – у 17,6%. У вагітних з тяжкою ПЕ загрозливий аборт до 22 тижня, а також удавані перейми до 37 тижнів спостерігалися у більшості жінок (54,5%), ІЦН – у 45,5%. Анемія вагітних реєструвалася у 36,4% випадків, ознаки дистресу плода у 18,2%, ПРПО – у однієї пацієнтки (9,1%). Статистично значимі міжгрупові відмінності встановлено щодо ІЦН, яка переважно реєструвалася у пацієнток з ПЕ та була низькою у групі ГГ ($p < 0,05$). Інші показники не продемонстрували достовірних статистичних відмінностей між клінічними підгрупами ($p > 0,05$).

Доплерометричний моніторинг у III триместрі виявив порушення кровоплину в системі мати-плацента-плід у 63% вагітних. У групі ГГ нормальний кровоплин зберігався у 44,1%, високорезистентний – у 32,4%, термінальні форми – у 23,5%. При помірній ПЕ частота виявлення нормального кровоплину зменшувалася до 32,7%, тоді як термінальні порушення підвищувалися до 40,0%. Найбільш несприятливі доплерометричні характеристики відмічено у вагітних з тяжкою ПЕ. Лише 36,4% мали нормальний кровоплин, натомість термінальні форми домінували (54,5%). Попри тенденцію до зростання частоти критичних

порушень у міру підвищення тяжкості ГРВ, міжгрупові відмінності не досягли статистичної значущості ($p > 0,05$).

Терміни маніфестації порушень кровоплину істотно залежали від тяжкості ГРВ ($p < 0,05$). При ГГ вони реєструвалися в середньому в $33,3 \pm 3,2$ тижнів, при помірній ПЕ – в $31,6 \pm 4,2$ тижнів, а при тяжкій ПЕ – в $29,1 \pm 3,3$ тижнів, що узгоджується зі швидким формуванням плацентарної дисфункції у тяжких форм ПЕ.

Оцінка індексу амніотичної рідини показала, що багатоводдя спостерігалось у 54,5% жінок з тяжкою ПЕ, у 38,2% – при помірній ПЕ та у 38,2% – при ГГ. Маловоддя діагностовано значно рідше (9,1%, 12,7% та 8,8%, відповідно). Статистично значущих відмінностей не виявлено ($p > 0,05$).

ЗРП діагностовано у третини вибірки (32%). У вагітних з ГГ вона склала 29,4%. У жінок з помірною та тяжкою ПЕ – 34,5% та 27,3%, відповідно. Статистично значущих міжгрупових відмінностей не встановлено ($p > 0,05$).

Аналіз термінів розродження в ретроспективній вибірці продемонстрував поступове скорочення гестаційного віку зі зростанням тяжкості ГРВ. У пацієток з ГГ середній термін становив $36,06 \pm 3,16$ тижнів. Переважна більшість жінок цієї підгрупи були розроджені у терміни доношеної вагітності (82,4%), тоді як передчасні пологи реєструвалось у 17,6%. За наявності помірної ПЕ середній гестаційний вік при розродженні становив $36,53 \pm 3,04$ тижнів, що є близьким до показників ГГ. Проте частота дострокового розродження зростала більш ніж удвічі – до 36,4%. В терміні доношеної вагітності завершилось 63,6% випадків. Найбільш несприятлива ситуація відмічена у жінок з тяжкою ПЕ. Середній термін розродження становив $35,18 \pm 2,75$ тижнів. Важливо підкреслити, що 100% жінок цієї підгрупи були розроджені достроково. Статистичний аналіз підтвердив наявність достовірного зворотного кореляційного зв'язку між тяжкістю ГРВ та терміном пологорозродження ($r = -0,393$; $p < 0,05$), що свідчить про поступове й закономірне скорочення терміну гестації зі зростанням ступеня ПЕ. Загалом передчасне розродження мало місце більш ніж у третини вагітних (37%), що підкреслює високий рівень перинатального ризику на тлі ГРВ.

Структура способів розродження також відображала тяжкість стану і при ГГ 70,6% пологів відбулися через природні шляхи, при помірній ПЕ – 45,5%, тоді як при тяжкій ПЕ всі випадки завершилися операцією кесарів розтин. Частота абдомінального розродження зростала відповідно до тяжкості ГРВ ($p<0,05$). Загалом оперативний спосіб розродження застосовувався більш ніж у половини жінок (51%), причому майже у третини випадків (32%) кесарів розтин виконувався достроково.

Ускладнення під час вагінальних пологів мали поодинокий характер і не відрізнялися між групами ($p>0,05$). Частота розривів промежини I ступеня склала 26,5% при ГГ та 20,0% при помірній ПЕ, розривів шийки матки – 50,0% і 32,7%, відповідно та стінок піхви – 41,2% і 23,6%, відповідно.

Крововтрата при пологах через природні шляхи та при оперативному розродженні не мала статистично достовірної різниці ($p>0,05$). Середні значення становили 249 ± 34 мл при ГГ та 268 ± 51 мл при помірній ПЕ при вагінальних пологах.

У ретроспективній групі з 100 новонароджених хлопчики становили 57%, дівчатка – 43%, без достовірних відмінностей між клінічними формами ГРВ ($p>0,05$). Частота обвиття пуповиною навколо шийки також не залежала від типу ГРВ ($p>0,05$). При ГГ однократне обвиття реєстрували у 17,6% немовлят, багатократне та туге зі здавленням – по 5,9%. У групі помірної ПЕ однократне обвиття спостерігалось у 16,4% випадків, багатократне та туге зі здавленням – по 9,1%. При тяжкій ПЕ однократні та багатократні обвиття були відсутні, зафіксовано лише один епізод тугого обвиття зі здавленням (9,1%), що не вплинуло на загальну статистичну картину.

Перинатальні результати розродження демонстрували зв'язок з тяжкістю ГРВ. Показники оцінки стану новонароджених за шкалою Апгар суттєво відрізнялися між групами. Медіана показника на першій хвилині при ГГ склала 8,0 балів (7,0-8,0), на 5-й – медіана 9,0 балів (8,0-9,0), що свідчить про задовільну адаптацію новонароджених. У підгрупі помірної ПЕ медіана склала 7,0 балів (6,0-

8,0) балів на 1-й хвилині та 8,0 балів (7,0-9,0) на 5-й. При тяжкій ПЕ медіана склала 6,0 балів (3,0-7,0) на 1-й хвилині та 7,0 балів (4,0-7,0) на 5-й.

Частота діагностованих випадків асфіксії склала 2,9% у групі ГГ, 9,1% при помірній ПЕ та 36,4% при тяжкій ПЕ ($p < 0,05$).

Аналіз антропометричних даних новонароджених продемонстрував статистично достовірну різницю ($p < 0,05$) між показниками при тяжкій ПЕ по відношенню до ГГ та помірної ПЕ. Так при ГГ медіана маси тіла становила 2700 г (2500-3000), довжини – 52 см (50-54), окружності голови – 35 см (33-35), грудної клітки – 33 см (32-34). У групі помірної ПЕ показник маси 3000 г (2500-3500), довжина 50 см (47-53), окружність голови 34 см (32-35), грудної клітки 32 см (30-34). При тяжкій ПЕ маса плода склала 1560 г (1100-2430), довжина 42 см (37-47), окружність голови 30 см (27-32), грудної клітки 25 см (24-29).

Перцентильний аналіз маси тіла підтвердив тенденцію до зростання частки новонароджених з малою для гестаційного віку масою. У групі ГГ маса ≤ 10 -го перцентилія відзначалася у 58,8% дітей ($p > 0,05$), > 10 -го перцентилія – у 29,4%, ≥ 50 -го перцентилія – у 8,8%, при цьому масу > 90 -го перцентилія зареєстровано у 2,9% новонароджених. При помірній ПЕ діти з масою ≤ 10 -го перцентилія ($p < 0,05$) становили 60,0%, > 10 -го – 27,3%, ≥ 50 -го – 12,7%. Випадків народження дітей з масою > 90 -го перцентилія не було. При тяжкій ПЕ 81,8% новонароджених мали масу ≤ 10 -го перцентилія ($p < 0,05$), лише 18,2% – > 10 -го.

Аналіз структури ранньої неонатальної захворюваності серед новонароджених продемонстрував статистично значиму відмінність частоти неонатальних ускладнень залежно від клінічної форми ГРВ ($p < 0,05$). У дітей, народжених жінками з ГГ синдром дихальних розладів новонародженого реєструвався у 2 випадках (5,9%), гіпоксично-ішемічна енцефалопатія та внутрішньоутробна інфекція – по 3 випадки (8,8%), а відкрита артеріальна протока – у 1 новонародженого (2,9%). Найбільш частим станом була неонатальна жовтяниця, яка відмічалася у 22 дітей (64,7%). У групі помірної ПЕ синдром дихальних розладів діагностували у 16 новонароджених (29,1%), гіпоксично-ішемічну енцефалопатію – у 12 (21,8%), внутрішньоутробну інфекцію – у 15

випадках (27,3%). Неонатальна жовтяниця реєструвалася у 34 дітей (61,8%), та у 5 випадках (9,1%) мала місце транзиторна форма жовтяниці. Відкрита артеріальна протока відмічена у 11 новонароджених (20,0%). У новонароджених в групі жінок з тяжкою ПЕ синдром дихальних розладів відмічено у 9 немовлят (81,8%), гіпоксично-ішемічну енцефалопатію та внутрішньоутробну інфекцію – по 6 випадків кожна (по 54,5%, відповідно). Неонатальна жовтяниця реєструвалася у 11 дітей (100%), а відкрита артеріальна протока – у 5 (45,5%), що суттєво перевищувало показники інших підгруп.

У проспективну частину дослідження включено 35 вагітних з клінічно встановленим діагнозом ГРВ (основна група) та 30 жінок з фізіологічним перебігом вагітності (контрольна група). В основній групі середній вік склав $30,31 \pm 5,71$ років, у контрольній – $28,53 \pm 4,38$ років. Статистично значущих різниць між основною та контрольною групами за віком, професійною зайнятістю, місцем проживання й сімейним станом не виявлено ($p > 0,05$). В усіх групах переважали мешканки міста (71,4% в основній та 80,0% в контрольній групах, відповідно).

Аналіз репродуктивного анамнезу показав, що у складі основної групи вагітні, які вже народжували складали 68,6%, тоді як первістки – 31,4%. У контрольній групі частка первісток була вищою і склала 56,7%, а повторновагітних – 43,3%. Медичні аборти до перших пологів реєструвалися як в основній, так і в контрольній групах, у 20,0% та у 16,7% випадків, відповідно. Самовільні аборти до перших пологів у контрольній та основній групах не відмічалися. В обох групах не зареєстровано випадків передчасних пологів в анамнезі. Статистично значимих відмінностей між групами виявлено не було ($p > 0,05$).

Всі пацієнтки основної групи мали екстрагенітальні захворювання, тоді як у контрольній групі їх реєстрували лише у 43,33% жінок ($p < 0,05$). Надмірна маса тіла виявлена у 74,3% вагітних основної групи проти 40,0% у контрольній. Ожиріння мало місце в основній групі – у 45,7% жінок та була відсутня в контрольній групі. Міопія була виявлена у 25,7% вагітних з ГРВ, в той час як в контрольній групі відсоток випадків міопії складав 13,3%. Слід зазначити, що у 57,1% вагітних основної групи мало місце ангіодистонія сітківки, в контрольній групі її частота



склала 1,6%. Соматоформну дисфункцію вегетативної нервової системи реєстрували у 74,3% пацієток основної групи та у 36,7% групи контролю ($p < 0,05$). Варикозна хвороба зустрічалася у 22,9% жінок основної групи та не реєструвалася у контрольній групі.

Така патологія як хронічний пієлонефрит (17,1%), дорсопатії (17,1%), пролапс мітрального клапана (14,3%), гіпертрофія лівого шлуночка (14,3%), нетоксичний зоб/гіпотиреоз (11,4%), хронічний холецистит (8,6%) та сечокам'яна хвороба (5,7%) мали місце лише в основній групі. Додатково серед вагітних в основній групі відмічено тютюнопаління (8,6%) та 34,3% в анамнезі мали ГРВ.

Гінекологічні захворювання в анамнезі статистично достовірно ($p < 0,05$) переважали серед вагітних основної групи (83,0%) порівняно з жінками контрольної групи (30%). Найпоширеним захворюванням була ерозія шийки матки – 37,1% в основній та 26,7% у контрольній групі. Лейоміома матки та рубець на матці зустрічались лише в основній групі по 14,3% випадків, відповідно. В основній групі також відмічено дисплазію шийки матки в формі цервікальної інтраепітеліальної неоплазії, сальпінгоофорит та синдром полікістозних яєчників по 2,9% випадків, відповідно. Частота порушень менструального циклу в анамнезі вагітних основної та контрольної групи становила 8,6% та 3,3%, відповідно.

Аналізуючи перебіг вагітності, слід зазначити, що середній показник терміну взяття на облік в основній групі склав $11,9 \pm 4,0$ тижнів, а у контрольній – $9,4 \pm 3,1$ тижнів ($p > 0,05$). У структурі клінічних форм ГРВ переважали помірна ПЕ (42,9%) та ГГ (34,3%), тоді як тяжку ПЕ діагностовано у 22,8% пацієток. Встановлено помірний позитивний кореляційний зв'язок між наявністю ЕГП та ступенем тяжкості ГРВ ($\rho = 0,591$; $p < 0,05$), що може свідчити про роль соматичної патології у формуванні більш тяжких форм ГРВ.

Аналіз антропометричних характеристик продемонстрував суттєві статистичні відмінності між вагітними основної та контрольної груп ($p < 0,05$). У жінок основної групи маса тіла до вагітності була достовірно вищою і склала $73,7 \pm 16,5$ кг, тоді як у контрольній групі цей показник становив $61,4 \pm 9,0$ кг. Така тенденція зберігалася і в III триместрі вагітності. Так, середній показник маси тіла

в основній групі склав $86,6 \pm 17,6$ кг, тоді як у контролі – $74,4 \pm 9,4$ кг. Середній показник ІМТ до вагітності в основній групі становив $27,21 \pm 5,46$ кг/м², а у контрольній групі – $22,71 \pm 3,48$ кг/м². У III триместрі ІМТ зростав в обох групах, однак розрив між ними зберігався. В основній групі ІМТ досягав $32,03 \pm 5,85$ кг/м², тоді як у контрольній групі він складав $27,39 \pm 3,53$ кг/м².

Аналізуючи перебіг гестації встановлено, що анемія у вагітних серед жінок основної групи склала 31,4% та 30,0% в контрольній групі ($p > 0,05$). Загроза переривання вагітності до 22 тижнів відзначалася у 17,1% жінок основної групи та у 3,3% контрольної, а ПЦН – у 5,7% та 3,3% випадків, відповідно та не мала статистично значущих відмінностей ($p > 0,05$). Натомість удавані перейми до 37 тижнів виявлялися у 80,0% жінок з ГРВ проти 26,7% у контрольній групі ($p < 0,05$). Дистрес плода мав місце лише в основній групі (31,4%). ПРПО (5,7%) та ПВНРП (2,9%) також реєструвалися лише серед жінок з ГРВ. Доплерометричне обстеження у III триместрі продемонструвало статистично достовірні відмінності матково-плодово-плацентарної гемодинаміки в групах дослідження. В основній групі нормальний кровоплин реєстрували лише у 20,0% вагітних, високорезистентний тип – у 57,1%, а термінальні порушення – у 22,9% пацієнток. У контрольній групі нормальний кровоплин мав місце у 93,3% жінок, високорезистентний тип кровоплину діагностовано у 6,7%. Термінальних форм виявлено не було ($p < 0,05$). Середній термін маніфестації порушень кровоплину в системі мати-плацента-плід у вагітних з ГРВ становив $33,0 \pm 4,3$ тижнів, а у контрольній групі – $35,0 \pm 1,4$ тижнів. В основній групі багатоводдя діагностовано у 25,7% жінок, маловоддя – у 20,0%, тоді як у 54,3% об'єм навколоплідних вод залишався в межах норми. У групі контролю багатоводдя відзначено у 16,7% вагітних, маловоддя – у 6,7%, а нормальні показники амніотичного індексу – у 76,7%. Статистично значущих відмінностей за частотою маловоддя та багатоводдя між групами не встановлено ($p > 0,05$). ЗРП в 11 разів частіше реєструвалася в групі жінок з ГРВ (37,1%) проти 3,3% в контрольній групі ($p < 0,05$).

Гестаційний вік при розродженні мав чітку кореляцію з наявністю та тяжкістю форми ГРВ. В основній групі середній термін розродження становив 37,2

$\pm 2,8$ тижнів, при цьому 28,6% жінок були розроджені достроково. У контрольній групі середній термін становив $39,3 \pm 1,0$ тижнів, всі вагітні були розроджені у терміни доношеної вагітності ($p < 0,05$). При проведенні кореляційного аналізу встановлено негативний зв'язок між тяжкістю ГРВ та терміном розродження ($r = -0,615$; $p < 0,05$).

В основній групі розродження шляхом операції кесарів розтин проведено у 62,9% жінок. Відповідно, пологи через природні пологові шляхи відбулися у 37,1%. У контрольній групі вагінальні пологи склали 96,7%, а лише в одному випадку – 3,3% виконано кесарів розтин ($p < 0,05$). Показаннями до кесаревого розтину у жінок з ГРВ були дистрес плода під час вагітності та у I періоді пологів, що склало 54,5%, рубець на матці – 18,2%, ножне передлежання – 13,6%, клінічно вузький таз – 4,5%, гіпертензія, що не піддається медикаментозній корекції та ПВНРП по 4,5%, відповідно. У контрольній групі оперативне розродження проведено в одному випадку, що пов'язано з розгинальним вставленням голівки плода.

Інтранатальні ускладнення при вагінальних пологах реєструвалися в обох групах, однак без достовірних відмінностей за частотою ($p > 0,05$). У жінок з ГРВ пологи були ускладнені дистресом плода в I та II періодах та дистоцією плечиків по 2,83%, відповідно. В контрольній групі зазначених ускладнень не було, однак в двох випадках проводилась ручна ревізія порожнини матки (6,7%) в зв'язку з затримкою посліду (3,3%) та частковим інтимним прикріпленням плаценти (3,3%). Пологовий травматизм при вагінальних пологах розподілився в основній групі наступним чином: розрив промежини I ступеня реєструвався у 8,6% жінок, шийки матки – у 25,7%, стінок піхви – у 17,1%. В контрольній групі розподіл був – 36,7%, 53,3% та 40,0%, відповідно ($p > 0,05$).

При вагінальних пологах середня крововтрата в основній групі склала $232,1 \pm 42,1$ мл та $215,5 \pm 33,0$ мл у контрольній ($p > 0,05$). При розродженні шляхом операції кесарів розтин у жінок з ГРВ середня крововтрата склала $627,1 \pm 186,5$ мл. У контрольній групі випадок оперативного розродження супроводжувався крововтратою 600 мл.

У межах аналізу системи NO встановлено суттєві міжгрупові розбіжності. Концентрація eNOS у жінок основної групи була майже в три рази нижчою у порівнянні з групою контролю ($p < 0,05$), а саме медіана становила 401,46 пг/мл (333,35-459,80). У контрольній групі цей показник досягав 1482,84 пг/мл (1373,88-1542,92). Проведений кореляційний аналіз дозволив встановити наявність статистично значущого зворотного зв'язку між концентрацією eNOS та тяжкістю ГРВ ($\rho = -0,581$; $p < 0,05$). Аналогічні особливості виявлені щодо активності eNOS. Встановлено статистично достовірно ($p < 0,05$) нижчий показник в основній групі з медіаною 16,70 нмоль/мг білка/хв (16,10-17,60), порівняно з групою контролю – 60,45 нмоль/мг білка/хв (59,55-62,25).

Концентрація NOx у вагітних з ГРВ також була значно нижчою і становила 18,60 мкмоль/л (17,80-19,25) порівняно з 34,80 мкмоль/л (32,90-36,80) у контрольній групі ($p < 0,05$). Між активністю eNOS та концентрацією NOx встановлено тісний прямий кореляційний зв'язок ($\rho = 0,72$; $p < 0,05$), що відображає узгоджене пригнічення обох ланок NO-залежної регуляції.

Дослідження біохімічних маркерів ОС виявило ознаки зниження активності антиоксидантної системи у вагітних основної групи. Активність СОД становила 7,89 у.о./мг білка/хв (6,17-9,09) проти 13,78 (10,99-16,52) у контрольній групі ($p < 0,05$), тобто демонструвала зниження 1,7 раза. Рівень глутатіонредуктази також був суттєво зниженим і склав 6,70 мкмоль/г білка/хв (6,30-6,95) в основній групі та 18,20 (17,03-18,80) у контролі ($p < 0,05$), що свідчить про майже триразове зниження ферментативної активності.

Рівень SH-груп у вагітних з ГРВ був істотно нижчим – 2,25 ммоль/л (1,45-3,23) порівняно з 3,60 ммоль/л (2,84-4,67) у контрольній групі ($p < 0,05$), що відображає зменшення концентрації відновлених SH-груп та підвищене окиснювальне навантаження.

Показники ОМБ до стимуляції суттєво відрізнялись між групами. Медіана АФГ становила 4,28 у.о./г білка (3,91-4,81) в основній групі проти 2,93 (2,44-3,15) у контролі ($p < 0,05$). Значення КФГ також мали відповідну тенденцію, а саме 3,60 (3,27-4,17) проти 2,98 (2,79-3,14) ($p < 0,05$). Після *in vitro* стимуляції АФГ у

пацієнток основної групи зростали до 6,86 (6,13-7,44), тоді як у контролі – до 4,14 (3,23-5,28) ($p<0,05$). Значення КФГ після стимуляції становили 4,76 (4,10-5,57) проти 3,26 (2,84-3,39) відповідно ($p<0,05$). У внутрішньогруповому аналізі в основній групі зареєстровано достовірне підвищення як АФГ, так і КФГ ($p<0,05$), тоді як у контролі достовірним було лише зростання АФГ.

Узагальнення отриманих результатів демонструє, що у вагітних з ГРВ має місце пригнічення eNOS-залежних механізмів, зниження біодоступності NO, виразне виснаження ферментативної та неферментативної антиоксидантної системи захисту та значне накопичення білкових гідразонів. Такі результати свідчать про ЕД та є проявами ОС, що є однією з ключових патогенетичних ланок при ГРВ.

Оцінка психоемоційного стану вагітних продемонструвала суттєві відмінності між жінками з ГРВ та соматично здоровими пацієнтками. За шкалою STAI-S у жінок основної групи встановлено значно вищий рівень ситуативної тривожності з медіаною 44,00 балів (40,00-48,50), тоді як у контролі – 31,00 балів (28,25-34,00) ($p<0,05$). Структура розподілу свідчила про виразні міжгрупові відмінності. Так, в основній групі переважав середній рівень (68,6%), а високий рівень у 31,4% жінок. Натомість серед жінок контрольної групи домінував середній рівень (73,3%) при наявності низької тривожності у 26,7% жінок та відсутності високих показників.

За шкалою STAI-T, що характеризує стабільну особистісну схильність до тривоги, розбіжності були більш вираженими. Медіана STAI-T у жінок з ГРВ становила 51,00 бал (46,00-59,00) проти 36,00 (33,25-39,00) у контрольній групі ($p<0,05$). Високий рівень STAI-T реєструвався у 82,9% вагітних основної групи, тоді як у контролі не зафіксовано жодного такого випадку. Більшість жінок контрольної групи (70,0%) мали середній рівень, а 30,0% – низький. Така різниця свідчить про виражену особистісну тривожність у вагітних з ГРВ.

Аналіз показників переживання стресу за шкалою PSS-14 продемонстрував суттєве зростання психоемоційного навантаження в групі жінок з ГРВ. Медіана PSS-14 становила 28,00 балів (24,00-32,50) в основній групі проти 20,50 (17,00-

24,00) у контролі ($p < 0,05$). Високий рівень переживання стресу реєструвався у 22,9% пацієток з ГРВ та у 6,7% в групі контролю. Встановлено статистично значущі прямі кореляційні зв'язки між рівнем переживання стресу (PSS-14) та показниками особистісної ($\rho = 0,64$; $p < 0,05$) і ситуативної тривожності ($\rho = 0,52$; $p < 0,05$) у вагітних з ГРВ.

Отримані результати вказують на порушення психоемоційного стану у вагітних з ГРВ, що проявляється як підвищеною особистісною та реактивною тривожністю, так і зростанням рівня переживання стресу. Виявлені особливості психоемоційного стану мають негативний вплив на перебіг гестації, адаптаційні можливості матері та прогресування ускладнень обумовлених ГРВ, що обґрунтовує необхідність психологічного супроводу даної категорії пацієток.

Аналізуючи стан новонароджених встановлено, що у контрольній групі серед 30 дітей частка хлопчиків становила 43,3%, дівчаток – 56,7%, тоді як в основній групі серед 35 новонароджених хлопчики і дівчатка складала 48,57% та 51,43%, відповідно ($p > 0,05$). Частота обвиття пуповиною навколо шийі плода не продемонструвала достовірних міжгрупових відмінностей. В основній групі однократне обвиття пуповиною навколо шийі плода зареєстровано у 8,6% дітей (3 випадки), багатократне обвиття плода пуповиною – у 14,3%, туге обвиття зі здавленням – у 2,9%, тоді як у контролі відповідні показники становили по 6,7% для однократного та багатократного обвиття, а випадків тугого обвиття зі здавленням відмічено не було ($p > 0,05$).

Оцінка стану новонароджених за шкалою Апгар статистично достовірно відрізнялась між групами ($p < 0,05$). На 1-й хвилині життя медіана показника в основній групі склала 7,0 балів (6,0-8,0), тоді як у контрольній – 8,0 балів (8,0-9,0). На 5-й хвилині життя у групі з ГРВ медіана становила 8,0 балів (7,0-9,0) проти 9,0 балів (9,0-10,0) у контрольній групі.

Асфіксія при народженні в основній групі діагностована у 5,7% випадків (2 новонароджених), тоді як у контрольній групі випадків асфіксії не було. Аналогічний відсоток новонароджених основної групи (5,7%) потребували первинних реанімаційних заходів ($p > 0,05$).

Детальний аналіз окремих компонентів шкали показав, що на 1-й хвилині життя у новонароджених основної групи статистично достовірно ($p<0,05$) знижувалися показники дихання та рефлексорної відповіді (медіани становили 2,0 балів (1,0-2,0) та 1,0 балів (1,0-2,0), відповідно), тоді як у контрольній групі дихання оцінювали у 2,0 балів (2,0-2,0), а рефлекс – у 2,0 балів (1,0-2,0). На 5-й хвилині достовірні ($p<0,05$) відмінності реєструвалися за м'язовим тонусом і рефлексами: в основній групі медіана тонусу становила 1,0 бала (1,0-2,0), рефлексів – 2,0 балів (1,0-2,0), тоді як у контрольній групі ці показники склали 2,0 (1,0-2,0) та 2,0 (2,0-2,0) відповідно. За іншими показниками шкали Апгар в обох групах як на 1-й, так і на 5-й хвилині статистично значущих відмінностей не виявлено ($p>0,05$).

Оцінка антропометричних параметрів новонароджених продемонструвала, що в основній групі медіана маси тіла становила 2870 г (2470-3350), зріст – 50 см (47-53), окружність голови – 33 см (31-35), окружність грудної клітки – 31 см (28-33). У контрольній групі відповідні значення були вищими й одноріднішими. Маса тіла склала 3235 г (3100-3495), зріст – 51,5 см (50-53,75), окружність голови – 34,5 см (34-35), окружність грудної клітки – 33 см (32,25-34,75). Порівняльний аналіз показав достовірне зниження маси тіла, зросту та окружності грудної клітки у дітей, народжених від матерів з ГРВ ($p<0,05$), тоді як різниця щодо окружності голови не досягла статистичної значущості ($p>0,05$).

Перцентильний розподіл маси тіла додатково підтвердив високий ризик розвитку ЗРП у жінок з ГРВ. В основній групі до ≤ 10 -го перцентилі входили 48,6% новонароджених, тоді як у контрольній лише 10,0%. Частка дітей з масою >10 -го перцентилі у групі ГРВ становила 31,4%, у контролі – 73,3%. Частка новонароджених з масою ≥ 50 -го перцентилі була відносно невеликою в обох групах: 20,0% та 16,7% відповідно ($p>0,05$). Загалом за структурою перцентильних значень встановлено достовірно вищу частоту дітей з масою тіла ≤ 10 -го перцентилі в основній групі ($p<0,05$).

Структура перинатальної захворюваності виявила чітке переважання ускладнень у новонароджених основної групи. У дітей народжених від матерів з ГРВ синдром дихальних розладів новонародженого реєструвався у 28,6% випадків,



дихальна недостатність – у 22,9%, гіпоксично-ішемічна енцефалопатія – у 17,1%. Внутрішньоутробна інфекція діагностована у 25,7% новонароджених, жовтяниця, пов'язана з недоношеністю, – у 20,0%, неонатальна жовтяниця – у 28,6%, транзиторна жовтяниця – у 11,4%. Відсоток дітей народжених з відкритою артеріальною протокою склав 25,7%. У контрольній групі синдром дихальних розладів, дихальна недостатність, гіпоксично-ішемічна енцефалопатія та відкрита артеріальна протока не реєструвалися. Виявлено лише один випадок внутрішньоутробної інфекції (3,3%), тоді як неонатальна жовтяниця спостерігалася у 30,0%, транзиторна – у 16,7% дітей. Статистичний аналіз свідчить про достовірно вищу частоту перинатальних ускладнень у новонароджених в групі вагітних з ГРВ ($p < 0,05$), що узгоджується з виявленими раніше порушеннями матково-плодово-плацентарного кровообігу, високою поширеністю ЗРП та зниженими показниками за шкалою Апгар.

На етапі проспективного рандомізованого дослідження була сформована група ризику розвитку ГРВ з 64 вагітних, що дозволило оцінити ефективність профілактичних підходів та розробити модель індивідуального прогнозування. Формування вибірки здійснювали відповідно до національних клінічних настанов МОЗ України [43, 44]. До групи включали жінок з одним високим (перенесені ГРВ в минулому або випадки ГРВ у матері) чи щонайменше двома помірними факторами ризику (вік >40 років, ІМТ >35 кг/м², перша вагітність, тривалий інтервал між вагітностями, сімейний анамнез ГРВ). Аналіз факторів ризику показав, що ГРВ при попередніх вагітностях відмічено у 35,9% пацієнток, жінки вікової категорії >40 років склали 12,5%, перша вагітність була у 45,3%, інтервал між вагітностями >10 років у 17,2%, сімейний анамнез ГРВ у 54,7% жінок. ІМТ >35 кг/м² не зареєстровано. Згідно з дизайном дослідження вагітні групи ризику були розділені випадковим чином на дві рівні вибірки, а саме група ризику А ($n=32$) та група ризику В ($n=32$). Розподіл основних факторів ризику між групами А і В був статистично однорідним ($p > 0,05$).

Усі пацієнтки отримували базову профілактику згідно з національними рекомендаціями, які регламентовані чинними наказами МОЗ та включали АСК 150

мг/добу з 12 до 36 тижнів, кальцій 1-2 г/добу з 16 тижня (43, 44). Жінкам групи ризику А додатково призначався L-аргініну аспартат (5 мл тричі на добу 14 днів) та мікронутрієнтний комплекс (фолієва кислота 400 мкг, холекальциферол 5 мкг, докозагексаєнова кислота 200 мг, вітамін Е 12 мг, калію йодид 150 мкг) (107).

Середній вік в групі ризику становив $31,45 \pm 5,88$ роки. Порівняльний аналіз показав, що за віковими та соціально-демографічними показниками групи ризику А та В були однорідні ($p > 0,05$). Аналіз репродуктивного анамнезу свідчить, що у складі групи ризику повторно вагітні жінки складали 54,7%, тоді як первістки – 45,3%. Медичні та самовільні аборти до перших пологів реєструвалися у 14,1% та 6,3% вагітних, відповідно. Випадки передчасних пологів зареєстровано в анамнезі у 6,3% вагітних. Статистично значимих відмінностей за даними показниками між групами А та В виявлено не було ($p > 0,05$).

Частота ЕГП в групі ризику становила 84,36%. Надмірна маса тіла виявлена у 76,6% вагітних, ожиріння мало місце у 25,0% жінок. Соматоформну дисфункцію вегетативної нервової системи реєстрували у 43,8% пацієнток. Інші ЕГП, такі як міопія, варикозна хвороба та нетоксичний зоб/гіпотиреоз були виявлені у 15,6% вагітних відповідно. Також в цій групі зустрічались: пролапс мітрального клапана (14,1%), хронічний пієлонефрит (10,9%), дорсопатії (10,9%), хронічний холецистит (3,1%) та сечокам'яна хвороба (1,6%). Статистично значимих відмінностей між групами А та В розподіл ЕГП не продемонстрував ($p > 0,05$).

Гінекологічні захворювання відмічено в анамнезі 78,2% жінок групи ризику. Найпоширенішою патологією була ерозія шийки матки, частота якої склала 31,3%. Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія діагностована у 10,9%. Лейоміома матки відмічена у 12,5% жінок. Серед іншої патології у цій групі зустрічалися кіста яєчника (9,4%) та сальпінгофорит (3,1%). Частота порушень менструального циклу відмічена в анамнезі вагітних становила 6,3%. Статистично значимих відмінностей в гінекологічній патології між групами А та В виявлено не було ($p > 0,05$).

Аналіз перебігу вагітності показав, що середній термін взяття на облік статистично не відрізнявся для групи А та В і складав $11,06 \pm 3,62$ та $10,44 \pm 3,19$



тижнів, відповідно ($p>0,05$). Частота розвитку ГРВ у групі ризику суттєво відрізнялася залежно від застосованої профілактичної схеми. Серед жінок групи А ГРВ розвинулись у 15,6%, з яких 6,3% випадки помірної ПЕ та 9,4% ГГ, а тяжких форм ПЕ не зафіксовано. У 84,4% пацієток даної групи ГРВ не виникли. Серед вагітних групи В ГРВ відмічені у 37,5% жінок (15,6% випадків помірної ПЕ, 3,1% тяжкої ПЕ та 18,8% ГГ). ГРВ не розвинулись у 62,5% вагітних. Таким чином, у підгрупі з комбінованою профілактикою частота ГРВ була більш ніж в 2 рази нижчою, а тяжкі форми ПЕ були відсутні, що вказує на потенційну клінічну перевагу комбінованого підходу.

Аналіз антропометричних характеристик не виявив статистично значимих відмінностей між вагітними групи ризику розвитку ГРВ ($p>0,05$). У жінок групи А маса тіла до вагітності складала $61,72 \pm 11,48$ кг, а групи В – $61,24 \pm 9,12$ кг. В III триместрі вагітності середня маса тіла в групі А та в групі В склала $76,17 \pm 10,98$ кг та $73,02 \pm 9,16$ кг, відповідно. Середній показник ІМТ до вагітності в групі А становив $22,17 \pm 3,66$ кг/м², а у групі В – $22,92 \pm 3,64$ кг/м². У III триместрі ІМТ зростав в обох групах: в групі А середній показник ІМТ склав $27,40 \pm 3,52$ кг/м², а в групі В – $27,28 \pm 3,35$ кг/м², відповідно.

Перебіг вагітності у групах ризику характеризувався високою частотою гестаційних ускладнень, але без достовірних міжгрупових відмінностей ($p>0,05$). Анемію вагітних діагностовано у 53,1% жінок групи А та 62,5% групи В. Загрозливий аборт до 22 тижнів відмічався у 21,9% жінок групи А та 37,5% групи В, ІЦН – у 6,3% та 12,5% випадків, відповідно ($p>0,05$). Удавані перейми до 37 тижнів реєструвалася у 68,8% вагітних групи А та 71,9% групи В. Частота ПРПО в групі В склала 6,3 %, дистрес плода під час вагітності та ПВНРП діагностовані по 3,1%, відповідно. Зазначених ускладнень серед жінок групи А не встановлено.

Доплерометрична оцінка матково-плодово-плацентарної гемодинаміки у III триместрі продемонструвала загалом сприятливий профіль у більшості пацієток. У групі А нормальний кровоплин в артеріях пуповини виявлено у 68,8% жінок, високорезистентний тип – у 3,1%, термінальні форми – у 28,1%. У групі В нормальний кровоплин зберігався у 59,4% вагітних, високорезистентний тип

реєструвався у 6,3%, термінальні порушення – 34,4% випадків. Розподіл типів кровоплину між групами А та В не відрізнявся достовірно ($p>0,05$). Середні терміни дебюту гемодинамічних змін також були подібними та становили $34,6\pm 1,5$ тижня в групі А та $33,7\pm 2,3$ тижня в групі В ($p>0,05$).

Зміни об'єму навколоплідних вод реєструвалися у 18,8% жінок в групі А (9,4% багатоводдя та 9,4% маловоддя) і у 21,9% в групі В (6,3% багатоводдя та 15,6% маловоддя), без достовірних відмінностей ($p>0,05$). ЗРП у групі А виявлено лише у 6,3% вагітних, а у групі В – у 15,6% вагітних. Хоча різниця не досягла статистичної значущості ($p>0,05$), в групі жінок, які отримували стандартну профілактику частота ЗРП була в майже 2,5 рази вищою у порівнянні з відповідним показником в групі з комбінованою схемою.

Аналізуючи особливості розродження встановлено, що середній термін розродження жінок в групі А становив $38,5\pm 1,1$ тижнів, в групі В – $37,97\pm 1,2$ тижнів. Слід зазначити, що в групі зі стандартною профілактики зареєстровано 2 випадки (6,3%) передчасних пологів. Різниця у гестаційному віці була статистично значущою ($p<0,05$).

У групі ризику А частота вагінальних пологів становила 78,1%, а розродження шляхом операції кесарів розтин – 21,9%, а у групі В – відповідно 65,6% і 34,4% ($p>0,05$). Основними показаннями до операції кесарів розтин у жінок групи А були рубець на матці (57,1%), ножне передлежання (28,6%) та дистрес плода (14,3%). Показанням до абдомінального розродження в групі ризику В були ножне передлежання (36,4%), дистрес плода (27,3%), а також клінічно вузький таз, рубець на матці, ПВНРП та косе положення плода – по 9,1%, відповідно. Статистичної різниці за показаннями не виявлено ($p>0,05$). Загалом відсоток ургентних абдомінальних розроджень склав 3,1% в групі ризику А та 15,6% в групі ризику В.

При вагінальних пологах інтранатальні ускладнення реєструвалися в обох групах без достовірних статистичних відмінностей ($p>0,05$). У жінок групи А реєстрували дистрес плода в І та II періодах пологів (6,3%), вторинну слабкість пологової діяльності, дистоцію плечиків (по 3,1%).

Серед жінок групи В частота дистресу плода в І періоді пологів склала 6,3%, та по одному випадку ПВНРП та клінічно вузького таза (3,1%). Частота пологового травматизму була майже однаковою в обох групах ризику ($p>0,05$). В групі А розриви промежини І ступеня виявлено у 28,1%, шийки матки – у 40,6%, піхви – у 31,3% жінок. А в групі В – 21,9%, 46,9% та 34,4%, відповідно.

Об'єм крововтрати при вагінальних пологах і кесаревому розтині також не відрізнявся достовірно між групами ($p>0,05$). При вагінальному розродженні середній показник крововтрати в групі А становив $226,0 \pm 32,0$ мл, у групі В – $229,5 \pm 41,0$ мл. При кесаревому розтині середня крововтрата склала – $677,8 \pm 156,5$ мл у групі А та $625,0 \pm 168,5$ мл у групі В ($p>0,05$).

У межах аналізу системи NO вагітних групи ризику розвитку ГРВ встановлено, що значення концентрації eNOS у сироватці крові були статистично однаковими, у групі ризику А медіана становила 773,64 (705,09-855,52) пг/мл, а у групі В відповідно 769,48 (706,71-839,08) пг/мл ($p>0,05$). Подальша порівняльна оцінка біохімічних маркерів ОС та ЕД залежно від профілактичної схеми, дала змогу простежити як однорідність груп, так і оцінити спрямованість подальшої динаміки. До проведення профілактики показники біохімічних маркерів в обох групах ризику не виявляли статистично значимої відмінності. Активність eNOS складала в групах А та В 22,05 (20,50-24,25) нмоль/мг білка/хв та 22,25 (21,18-24,25) нмоль/мг білка/хв, відповідно ($p>0,05$). Концентрація метаболітів NOx становила 21,30 (19,77-22,85) мкмоль/л у групі А та 21,65 (19,35-23,25) мкмоль/л у групі В ($p>0,05$). Активність СОД – 13,77 (10,72-16,36) у.о./мг білка/хв в групі А, 14,08 (11,35-16,39) – в групі В. Активність ГР дорівнювала 7,05 (6,67-7,83) мкмоль/г білка/хв та 7,05 (6,62-7,62) мкмоль/г білка/хв в групах А та В, відповідно. Подібний розподіл спостерігали щодо загальних SH-груп, показник яких склав 3,01 (2,76-3,44) ммоль/л в групі А та 3,02 (2,78-3,43) ммоль/л в групі В.

Оцінка продуктів ОМБ (АФГ і КФГ) на етапі до проведення профілактики показала однорідність груп. Так, медіана АФГ у групі А становила 2,05 (1,91-2,29) у.о./г білка, у групі В – 2,05 (1,93-2,35) у.о./г білка ($p>0,05$), а КФГ відповідно 1,83 (1,71-2,00) та 1,83 (1,73-2,03) у.о./г білка ($p>0,05$). Після стимуляції *in vitro*

відзначалося суттєве підвищення як АФГ, так і КФГ у всіх групах. У групі А медіана АФГ зросла більш ніж удвічі – до 4,39 (3,82-5,03) у.о./г білка порівняно з АФГ до стимуляції ($p<0,05$). У групі В інтенсивність зростання після стимуляції становила для АФГ 4,39 (3,82-5,15) у.о./г білка, продемонструвавши статистично достовірне збільшення ($p<0,05$). Аналогічні закономірності спостерігалися при аналізі КФГ. У групі А після стимуляції медіана КФГ досягла 3,60 (3,36-3,84) у.о./г білка, що було достовірно вищим за початкові значення ($p<0,05$). У групі В після стимуляції зростання також було вираженим, при цьому медіана КФГ становила 3,60 (3,36-3,85) у.о./г білка ($p<0,05$). Статистично значимої різниці між групами А та В після стимуляції не виявлено ($p>0,05$).

Після завершення профілактичної терапії у III триместрі відзначалися чіткі відмінності. У групі А активність eNOS зросла більш ніж в 2 рази – до 45,35 (40,20-54,73) нмоль/мг білка/хв порівняно зі значенням до профілактики ($p<0,05$), тоді як у групі В вона становила 20,90 (19,40-21,95) нмоль/мг білка/хв, залишаючись на близькому рівні до початку профілактики ($p>0,05$). Міжгруповий аналіз підтвердив статистичну різницю між групами А та В ($p<0,05$).

Медіана рівня NOx після завершення курсу профілактики склала 24,20 (21,70-29,73) мкмоль/л у групі А ($p<0,05$), тоді як у групі В склала 19,00 (17,15-23,15) мкмоль/л без достовірної динаміки ($p>0,05$). Активність СОД у групі А залишалася стабільною – 13,76 (10,39-16,21) у.о./мг білка/хв ($p>0,05$), тоді як медіана в групі В знизилася до 11,28 (9,25-12,69) у.о./мг білка/хв ($p<0,05$). Медіана активності ГР у групі А підвищилася до 12,55 (12,10-13,12) мкмоль/г білка/хв ($p<0,05$), тоді як у групі В залишалася на рівні 6,70 (6,50-7,50) мкмоль/г білка/хв без достовірної динаміки ($p>0,05$). Після профілактики у групі А медіана концентрації загальних SH-груп зросла до 3,61 (2,94-4,09) ммоль/л ($p<0,05$), тоді як у групі В знизилася до 2,76 (2,27-3,19) ммоль/л без статистичної значимості ($p>0,05$).

Показники ОМБ після завершення профілактики продемонстрували виразні відмінності. У групі А рівні АФГ до стимуляції становили 2,16 (1,96-2,50) у.о./г білка, тоді як у групі В – 2,67 (2,43-2,94) у.о./г білка ($p<0,05$). Після стимуляції ці показники досягали відповідно 4,72 (3,80-5,27) та 5,40 (4,87-5,93) у.о./г білка

($p < 0,05$). Для КФГ динаміка була аналогічною: у групі А до стимуляції медіана становила 1,85 (1,72-2,04) у.о./г білка, у групі В – 2,50 (2,19-2,61) ($p < 0,05$). Після стимуляції – відповідно 3,78 (3,38-3,96) проти 4,29 (4,02-4,62) у.о./г білка ($p < 0,05$).

Таким чином, при зіставних вхідних біохімічних характеристиках у групах ризику А та В комбінована схема профілактики забезпечила достовірне підвищення активності eNOS та рівня NOx, збереження або посилення активності антиоксидантних ферментів, відновлення загальних SH-груп та зменшення проявів ОМБ порівняно зі стандартною схемою.

Оцінка психоемоційного стану вагітних груп ризику розвитку ГРВ встановила, що на момент включення групи А та В до дослідження були однорідними за рівнями ситуативної та особистісної тривожності, а також за показниками переживання стресу. До проведення профілактики значення STAI-S становили 30,00 (28,00-33,00) балів у групі А та 31,00 (28,00-34,00) балів у групі В ($p > 0,05$). Переважав середній рівень тривожності, що мав місце у 59,4% та у 65,6% жінок в групах А та В відповідно. Низький рівень фіксувався відповідно у 40,6% та 34,4%, а високий рівень не визначався в обох групах. Особистісна тривожність STAI-T на початковому етапі також не відрізнялась між групами (медіана становила 36,50 (34,75-39,00) балів у групі А та 37,00 (34,00-40,25) балів у групі В) ($p > 0,05$), усі учасниці демонстрували середній рівень тривожності. Початковий рівень суб'єктивного переживання стресу за шкалою PSS-14 також був співставним, у групі А медіана становила 18,00 (15,00-21,00) балів, у групі В – 19,00 (15,00-22,00) балів ($p > 0,05$).

Після завершення профілактики в групі А медіана STAI-S зросла до 32,50 (29,75-38,00) балів ($p < 0,05$), але залишалась у межах середнього рівня, тоді як в групі В підвищення було більш значним – до 44,00 (37,50-49,00) балів, що відповідало високому рівню тривожності та супроводжувалося збільшенням частки жінок з високими показниками до 41,9% на тлі відсутності випадків низької тривожності. Міжгрупова різниця після проведення профілактики була статистично достовірною ($p < 0,05$). Медіана STAI-T в групі А склала 38,00 (33,00-42,00) балів без статистично значимих змін ($p > 0,05$), тоді як у групі В медіана

склала 42,00 (37,50-49,50) балів, причому це підвищення виявилось статистично достовірним ($p < 0,05$). В динаміці виявлено також зростання PSS-14 у обох групах. Так, у групі А медіана підвищилася до 22,00 (16,75-29,25) балів ($p < 0,05$), а в групі В значення досягло 25,00 (17,00-28,00) балів ($p < 0,05$). Однак, статистично значущої різниці між групами після лікування не встановлено ($p > 0,05$). Отже результати дослідження демонструють зв'язок профілактичних підходів з психоемоційним станом вагітних та свідчать, що комбінована профілактика асоціюється не лише з покращенням судинно-метаболических параметрів, але й зі збереженням психоемоційної резистентності жінок групи ризику.

На даному етапі дослідження перинатальні наслідки розродження жінок групи ризику розвитку ГРВ загалом характеризувалися сприятливим перебігом з мінімальною частотою тяжких неонатальних станів. Статевий склад новонароджених статистично не відрізнявся між групами ($p > 0,05$). Частота випадків обвиття пуповиною також не залежала від типу профілактики. У групі А однократне обвиття навколо шийі плода реєструвалося у 18,8% новонароджених, туге обвиття зі здавленням – у 3,1%, випадків багатократного обвиття не відзначено. В групі В однократне обвиття відзначено в 15,6% випадків, багатократне та туге зі здавленням – по 6,3%, при цьому жоден з цих показників не продемонстрував достовірної міжгрупової різниці ($p > 0,05$). Асфіксія при народженні не реєструвалася в групі А, тоді як в групі В діагностована в одному випадку (3,1%). Потреба в первинній реанімації становила по 3,1% в обох групах ($p > 0,05$). Оцінка за шкалою Апгар на 1-й хвилині склала 8 (7-8) балів в групі А та 8 (8-9) балів у групі В ($p > 0,05$), на 5-й хвилині в обох групах медіана дорівнювала 9 (8-9) балів ($p > 0,05$). Аналіз окремих компонентів шкали Апгар (серцебиття, дихання, м'язовий тонус, колір шкіри, рефлекс) на 1-й та 5-й хвилинах показав високі медіанні значення та відсутність статистично значущих відмінностей ($p > 0,05$). Антропометричні параметри новонароджених продемонстрували деяку відмінність між групами. У групі А медіана маси тіла становила 3330 г (3100-3700), зріст – 53 см (51-54), окружність голови – 34 см (33-35), окружність грудної клітки – 34 см (32-35). В групі В ці показники були дещо нижчими, а саме маса тіла – 3000

г (2700-3350), зріст – 51 см (50-53), окружність голови – 34 см (33-35), окружність грудної клітки – 33 см (32-34). Порівняльний аналіз засвідчив статистично значущу різницю за масою тіла та зростом новонароджених ($p < 0,05$) при відсутності достовірних відмінностей за окружністю голови та грудної клітки ($p > 0,05$). Перцентильний аналіз маси тіла підтвердив високий рівень ЗРП в обох групах. Частка новонароджених з масою ≤ 10 -го перцентиля склала 40,6% у групі А та 43,8% у групі В, понад 10-й перцентиль – 37,5% і 43,8%, відповідно, тоді як показники ≥ 50 -го перцентиля реєструвалися лише у 18,8% та 12,5% дітей, відповідно. Міжгрупових статистично значущих відмінностей перцентильного розподілу не виявлено ($p > 0,05$).

Структура перинатальних ускладнень загалом відображала помірний рівень неонатальної патології у групі ризику без формування тяжких станів. У групі А найчастішим ускладненням була неонатальна жовтяниця, яка спостерігалася у 31,3% новонароджених, гіпоксично-ішемічна енцефалопатія та відкрита артеріальна протока реєструвалися – по 3,1%, відповідно. Інша патологія, така, як респіраторні, інфекційні чи метаболічні розлади були відсутні. У групі В частота неонатальної жовтяниці склала 12,5% випадків. Синдром дихальних розладів, дихальна недостатність, внутрішньоутробна інфекція, жовтяниця, пов'язана з недоношеністю та транзиторна жовтяниця зустрічались по 3,1%, відповідно. Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, відкрита артеріальна протока та інші тяжкі стани не реєструвалися. Жоден з проаналізованих видів ускладнень не продемонстрував достовірних міжгрупових відмінностей ($p > 0,05$). Узагальнюючи, слід зазначити, що в проспективному рандомізованому дослідженні в групі ризику розвитку ГРВ комбінована профілактика асоціювалася зі збільшенням масово-ростових параметрів новонароджених, тоді як загальна структура неонатальної захворюваності залишалася відносно сприятливою в обох групах.

У межах проспективного дослідження було проведено оцінку діагностичної цінності психологічних і біохімічних маркерів з подальшим формуванням клінічної шкали індивідуального прогнозування ГРВ у 32 вагітних групи ризику, з яких у 12 жінок вагітність ускладнилася клінікою ГРВ, а 20 мали неускладнений перебіг. Для



кожного потенційно значущого фактора розраховували діагностичні коефіцієнти (ДК) та міру інформативності Кульбака (МІ) на підставі частоти ознаки в основній та порівняльній групах, що дало змогу відібрати найбільш інформативні маркери. Найвищу прогностичну цінність серед біохімічних показників продемонстрували АФГ у спонтанній реакції за порогового рівня 2,2 у.о./г білка і вище (ДК при наявності ознаки -9,62, при відсутності 10,33) та в стимульованій реакції за порогу 5,0 у.о./г білка і вище (ДК -9,21 і 7,32 відповідно), а також зниження активності СОД до 12,0 у.о./мг білка/хв і нижче (ДК -8,75 при наявності ознаки та 5,56 при її відсутності). Серед психологічних чинників інформативними виявилися показники рівня переживаного стресу за PSS-14 (20 балів і вище; ДК -7,86 при наявності ознаки та 10,09 при її відсутності), підвищений рівень особистісної тривожності за STAI-T (40 балів і вище; ДК -6,61 та 9,82) і ситуативної тривожності за STAI-S (ДК -6,02 при наявності ознаки). Сумарна інформативність цих предикторів дозволила рангувати їх у діагностичній таблиці в порядку зменшення Σ_{MI} та забезпечити послідовний аналіз від найбільш інформативних до менш інформативних показників відповідно до процедури Вальда.

На підставі отриманих ДК і МІ сформовано бланк прогнозування, що включає фактори (ознаки), а саме рівень спонтанної та стимульованої АФГ, активність СОД, рівень переживання стресу, рівень особистісної та ситуативної тривожності. Для кожної пацієнтки здійснюють послідовну оцінку наявності цих ознак з підрахунком суми ДК. При досягненні порогового значення $\Sigma_{DK} = -13$ формують висновок про високий ризик розвитку ГРВ з рівнем достовірності 95% ($p < 0,05$), при $\Sigma_{DK} = -20$ і нижче – з імовірністю 99% ($p < 0,01$). Якщо значення Σ_{DK} залишається в діапазоні від -13 до +13, прогноз вважається статистично ненадійним. Таким чином, розроблена клінічна шкала на основі поєднання біохімічних маркерів та оцінки психоемоційного стану дозволяє прогнозувати ймовірність формування ГРВ у вагітних групи ризику, що може бути використано як інструмент оптимізації подальшої профілактичної тактики.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне обґрунтування і нове вирішення актуальної наукової проблеми гіпертензивних розладів під час вагітності шляхом оптимізації їх діагностики та профілактики, а також розробки алгоритму індивідуального прогнозування гіпертензивних розладів у вагітних групи ризику на підставі оцінки діагностичних маркерів.

1. Результати проведеного ретроспективного аналізу свідчать, що розвиток гіпертензивних розладів під час вагітності асоційовано з наявністю супутньої соматичної патології у 82% вагітних. У даного контингенту вагітних діагностовано високу частоту порушення кровоплину в системі мати-плацента-плід (63%), затримки росту плода (32%) та дистресу плода (23%), а також передчасного народження дітей (37%), що в більшості випадків обумовлено достроковим оперативним розродженням (32%).

2. Дані проспективного дослідження свідчать, що у вагітних з гіпертензивними розладами спостерігаються психоемоційні порушення, які проявляються статистично достовірно вищим рівнем переживання стресу, особистісної і ситуативної тривожності порівняно з вагітними контрольної групи ($p < 0,05$). Такі дані підтверджуються наявністю кореляційного зв'язку ($p < 0,05$) між показниками особистісної і ситуативної тривожності та рівнем переживання стресу ($\rho = 0,64$; $p < 0,05$ та $\rho = 0,52$; $p < 0,05$), відповідно.

3. У вагітних з гіпертензивними розладами порівняно з групою контролю встановлено статистично достовірно ($p < 0,05$) вищий рівень маркерів окисної модифікації білків на тлі зниження активності ключових ферментів антиоксидантної системи захисту ($p < 0,05$), що є проявом оксидативного стресу. Такі порушення відбувалися в умовах значного дефіциту основного судинного вазодилататора – NO та зниженого eNOS ($p < 0,05$).

4. Акушерські та перинатальні наслідки розродження жінок з гіпертензивними розладами під час вагітності порівняно з вагітними контрольної групи характеризуються вищою частотою удаваних перейм до 37 тижнів (80,0% проти 26,7%; $p < 0,05$), затримки росту плода (37,1% проти 3,3%; $p < 0,05$), дистресу плода

(31,4% проти 0%; $p < 0,05$), асфіксії під час пологів (5,7% проти 0%) та народження недоношених немовлят (28,6% проти 0%). Висока частота ускладнень гестації у жінок з гіпертензивними розладами мала безпосередній вплив на відсоток операцій кесарів розтин порівняно з жінками контрольної групи (62,9% проти 3,3%; $p < 0,05$).

5. Комплексна оцінка клініко-анамнестичних особливостей гестації, психоемоційного стану та біохімічного гомеостазу стала передумовою розроблення індивідуального прогнозування гіпертензивних розладів у вагітних групи ризику з урахуванням діагностичних маркерів.

6. Оптимізація підходів щодо профілактики гіпертензивних розладів у вагітних групи ризику мала позитивний вплив на психоемоційний стан, біохімічний гомеостаз та сприяла зниженню частоти гестаційних ускладнень, а саме гіпертензивних розладів (з 37,5% до 15,6%), затримки росту плода (з 15,6% до 6,3%) та відсотка абдомінального розродження (з 34,4% до 21,9%) порівняно зі стандартною схемою профілактики.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Вагітним з групи ризику розвитку гіпертензивних розладів до комплексу обстеження є доцільним включення оцінки психологічного стану (оцінювання рівня тривожності та переживання стресу) для виявлення особливостей психоемоційних порушень та своєчасної консультативної психологічної допомоги.
2. В комплексі зі стандартною схемою профілактики розвитку гіпертензивних розладів (АСК у дозі 150 мг/добу та препаратів кальцію у дозі 1-2 г/добу) вагітним групи ризику рекомендовано L-аргініну аспартат у дозі 5 мл тричі на добу протягом 14 днів, а також мікронутрієнтний комплекс (фолієва кислота 400 мкг, холекальциферол 5 мкг, докозагексаєнова кислота 200 мг, вітамін Е 12 мг, калію йодид 150 мкг).
3. З урахуванням показників психоемоційного стану та біохімічного гомеостазу розроблено алгоритм індивідуального прогнозування гіпертензивних розладів у вагітних групи ризику з використанням бланка прогнозування. При $\sum ДК = -13$ і нижче, рівень достовірності складає 95% ($p < 0,05$), а при досягненні значення $\sum ДК = -20$ і нижче – ймовірність розвитку гіпертензивних розладів становить 99% ($p < 0,01$).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice / M. A. Brown, L. A. Magee, L. C. Kenny et al. *Hypertension*. 2018. Vol. 72, No. 1. P. 24-43. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803>.
2. Pre-eclampsia / B. W. J. Mol, C. T. Roberts, S. Thangaratinam et al. *The Lancet*. 2016. Vol. 387, No. 10022. P. 999-1011. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00070-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00070-7).
3. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies / E. A. Phipps, R. Thadhani, T. Benzing, S. A. Karumanchi. *Nature Reviews Nephrology*. 2019. Vol. 15, No. 5. P. 275-289. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0119-6>.
4. Luger R. K., Kight B. P. Hypertension in pregnancy. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2022. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430839/> (дата звернення: 06.10.2025)
5. World World Health Organization. Trends in maternal mortality 2000 to 2020: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and UNDESA/Population Division. Geneva : WHO, 2023. URL : <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal-mortality-2000-2020/en/> (дата звернення: 06.10.2025).
6. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis / L. Say, D. Chou, A. Gemmill et al. *Lancet Global Health*. 2014. Vol. 2, No. 6. P. e323-e333. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(14\)70227-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70227-X).
7. Simulation-based estimates and projections of global, regional and country-level maternal mortality by cause, 1990-2050 / Z. J. Ward, R. Atun, G. King et al. *Nature Medicine*. 2023. Vol. 29, No. 5. P. 1253-1261. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02310-x>.
8. Identifying deaths during and after pregnancy: new approaches to a perennial challenge / S. L. Trost, J. Beauregard, E. E. Petersen et al. *Public Health Reports*. 2023. Vol. 138, No. 4. P. 567-572. <https://doi.org/10.1177/00333549221110487>.

9. Causes and circumstances of maternal death: a secondary analysis of the Community-Level Interventions for Pre-eclampsia (CLIP) trials cohort / A. M. Aukes, K. Arion, J. N. Bone et al. *Lancet Global Health*. 2021. Vol. 9, No. 9. P. e1242-e1251. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00263-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00263-1).
10. Trends in maternal mortality estimates 2000 to 2023: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and UNDESA/Population Division. Geneva: World Health Organization, 2025. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. URL : <https://www.who.int/publications/i/item/9789240108462> (дата звернення: 06.10.2025).
11. Redman C. W., Sargent I. L. Placental stress and pre-eclampsia: a revised view. *Placenta*. 2009. Vol. 30, Suppl. A. P. S38-S42. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2008.11.021>.
12. Maynard S. E., Karumanchi S. A. Angiogenic factors and preeclampsia. *Seminars in Nephrology*. 2011. Vol. 31, No. 1. P. 33-46. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2010.10.004>.
13. Clinical interpretation and implementation of the sFlt-1/PlGF ratio in the prediction, diagnosis, and management of preeclampsia / S. Verlohren, S. P. Brennecke, A. Galindo et al. *Pregnancy Hypertension*. 2022. Vol. 27. P. 42-50. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2021.12.003>.
14. Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study / L. C. Chappell, S. Duckworth, P. T. Seed et al. *Circulation*. 2013. Vol. 128, No. 19. P. 2121-2131. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003215>.
15. Analysis of changes in maternal circulating angiogenic factors throughout pregnancy for the prediction of preeclampsia / M. C. Honigberg, D. E. Cantonwine, A. M. Thomas et al. *Journal of Perinatology*. 2016. Vol. 36, No. 3. P. 172-177. <https://doi.org/10.1038/jp.2015.170>.
16. Onset threshold of the plasma soluble fms-like tyrosine kinase 1/placental growth factor ratio for predicting imminent onset of preeclampsia within 4 weeks after blood sampling at 19-31 weeks of gestation / A. Ohkuchi, C. Hirashima, K. Takahashi et

al. *Hypertension Research*. 2013. Vol. 36, No. 12. P. 1073-1080.
<https://doi.org/10.1038/hr.2013.95>.

17. Multicenter prospective clinical study to evaluate the prediction of short-term outcome in pregnant women with suspected preeclampsia (PROGNOSIS): study protocol / M. Hund, D. Allegranza, M. Schoedl et al. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2014. Vol. 14. P. 324. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-14-324>.

18. Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia / H. Zeisler, E. Llurba, F. Chantraine et al. *New England Journal of Medicine*. 2016. Vol. 374, No. 1. P. 13022. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414838>.

19. Karumanchi S. A. Angiogenic factors in preeclampsia: from diagnosis to therapy. *Hypertension*. 2016. Vol. 67, No. 6. P. 107201079. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.06421>.

20. Pigment epithelium-derived factor/vascular endothelial growth factor ratio for early prediction of preeclampsia: a prospective multicenter study in China / Y. G. Zhang, H. L. Yang, Y. P. Zhang et al. *Pregnancy Hypertension*. 2018. Vol. 14. P. 43048. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.07.005>.

21. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention / L. C. Poon, A. Shennan, J. A. Hyett et al. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2019. Vol. 145, Suppl. 1. P. 1-33. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12802>.

22. National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management (NICE guideline NG133). 2019. URL : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133> (дата звернення: 06.10.2025).

23. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstetrics and Gynecology*. 2020. Vol. 135, No. 6. P. e237-e260. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003891>.

24. Screening for pre-eclampsia: performance of National Institute for Health and Care Excellence guidelines versus American College of Obstetricians and Gynecologists recommendations / P. Phumsiripaiboon, M. Suksai, T. Suntharasaj, A.

Geater. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2020. Vol. 46, No. 11. P. 2323-2331. <https://doi.org/10.1111/jog.14425>.

25. Accuracy of competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation / N. O'Gorman, D. Wright, L. C. Poon et al. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2017. Vol. 49, No. 6. P. 751-755. <https://doi.org/10.1002/uog.17399>.

26. Screening for preeclampsia and fetal growth restriction in the first trimester in women without chronic hypertension / P. Tousty, M. Fraszczyk-Tousty, A. Golar et al. *Journal of Clinical Medicine*. 2023. Vol. 12, No. 17. P. 5582. <https://doi.org/10.3390/jcm12175582>.

27. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives / S. Rana, E. Lemoine, J. P. Granger, S. A. Karumanchi. *Circulation Research*. 2019. Vol. 124, No. 7. P. 1094-1112. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313276>.

28. Role of oxidative stress in the dysfunction of the placental endothelial nitric oxide synthase in preeclampsia / P. Guerby, O. Tasta, A. Swiader et al. *Redox Biology*. 2021. Vol. 40. P. 101861. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.101861>.

29. Lundberg J. O., Weitzberg E. Nitric oxide signaling in health and disease. *Cell*. 2022. Vol. 185, No. 16. P. 2853-2878. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.06.010>.

30. Barbouti A., Varvarousis D. N., Kanavaros P. The role of oxidative stress-induced senescence in the pathogenesis of preeclampsia. *Antioxidants (Basel)*. 2025. Vol. 14, No. 5. P. 529. <https://doi.org/10.3390/antiox14050529>.

31. Sutton E. F., Gemmel M., Powers R. W. Nitric oxide signaling in pregnancy and preeclampsia. *Nitric Oxide*. 2020. Vol. 95. P. 55-62. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2019.11.006>.

32. Osol G., Ko N. L., Mandalà M. Altered endothelial nitric oxide signaling as a paradigm for maternal vascular maladaptation in preeclampsia. *Current Hypertension Reports*. 2017. Vol. 19, No. 10. P. 82. <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0774-6>.

33. Zullino S., Buzzella F., Simoncini T. Nitric oxide and the biology of pregnancy. *Vascular Pharmacology*. 2018. Vol. 110. P. 71-74. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2018.07.004>.

34. World Health Organization. Stress. 2023. URL: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/stress> (дата звернення: 06.10.2025).
35. Anxiety in pregnancy and length of gestation: findings from the Healthy Babies Before Birth Study / C. Dunkel Schetter, D. Rahal, C. Ponting et al. *Health Psychology*. 2022. Vol. 41, No. 12. P. 894-903. <https://doi.org/10.1037/hea0001210>.
36. Path analysis of influencing factors for anxiety and depression among first-trimester pregnant women / W. Li, L. Lin, S. Teng et al. *Frontiers in Psychology*. 2024. Vol. 15. P. 1440560. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2024.1440560>.
37. Projections of anxiety disorder prevalence during and beyond the COVID-19 pandemic in Germany using the illness-death model / C. Ito, B. T. Baune, T. Kurth, R. Brinks. *BJPsych Open*. 2024. Vol. 10, No. 5. P. e174. <https://doi.org/10.1192/bjo.2024.754>.
38. Prenatal maternal psychological distress during the COVID-19 pandemic and newborn brain development / S. Weiner, Y. Wu, K. Kapse et al. *JAMA Network Open*. 2024. Vol. 7, No. 6. P. e2417924. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.17924>.
39. Holland C., Richmond M. M. Advocating for interventions when depression complicates preeclampsia. *Nursing for Women's Health*. 2022. Vol. 26, No. 2. P. 152-160. <https://doi.org/10.1016/j.nwh.2022.01.010>.
40. Special Issue : Abstracts of the XXII FIGO World Congress of Gynecology & Obstetrics. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2018. Vol. 143, Suppl. 3. P. 43-991. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12584>.
41. Abstracts of the XXIII FIGO World Congress of Gynecology & Obstetrics. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2021. Vol. 155, Suppl. 2. P. 31-532. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13884>.
42. Geary M., Goggins A. Selected papers from the XXIII FIGO World Congress. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2023. Vol. 160, No. 2. P. 457-458. <https://doi.org/10.1002/ijgo.14624>.
43. Міністерство Міністерство охорони здоров'я України. Єдиний клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гіпертензивні розлади під час

вагітності, пологів та в післяпологовий період» : наказ МОЗ України від 24.01.2022 № 151. URL : https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/01/2022_151_ukpmd_giprozlvagitn.pdf (дата звернення: 06.10.2025).

44. Міністерство охорони здоров'я України. Стандарти медичної допомоги «Нормальна вагітність» : наказ МОЗ України від 09.08.2022 № 1437. URL : https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/08/2022_1437_smd_nv.pdf (дата звернення: 06.10.2025).

45. Gil-Acevedo L. A., Ceballos G., Torres-Ramos Y. D. Foetal lipoprotein oxidation and preeclampsia. *Lipids in Health and Disease*. 2022. Vol. 21, No. 1. P. 51. <https://doi.org/10.1186/s12944-022-01663-5>.

46. Oxidative stress, lipid peroxidation and ferroptosis are major pathophysiological signatures in the placental tissue of women with late-onset preeclampsia / M. A. Ortega, L. M. Garcia-Puente, O. Fraile-Martinez et al. *Antioxidants (Basel)*. 2024. Vol. 13, No. 5. P. 591. <https://doi.org/10.3390/antiox13050591>.

47. Joyner M. J. Nitric oxide, normal science, and lessons learned by a marginally prepared mind. *Perspectives in Biology and Medicine*. 2018. Vol. 61, No. 2. P. 191-200. <https://doi.org/10.1353/pbm.2018.0010>.

48. Pautz A., Li H., Kleinert H. Regulation of NOS expression in vascular diseases. *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)*. 2021. Vol. 26. P. 85-101.

49. Oxidative stress in preeclampsia and placental diseases / R. Aouache, L. Biquard, D. Vaiman, F. Miralles. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018. Vol. 19, No. 5. P. 1496. <https://doi.org/10.3390/ijms19051496>.

50. Placental extracellular vesicles and pre-eclampsia / J. Schuster, S. B. Cheng, J. Padbury, S. Sharma. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2021. Vol. 85, No. 2. P. e13297. <https://doi.org/10.1111/aji.13297>.

51. Neuroprotection and neuroplasticity / I. F. Belenichev, V. I. Cherniy, E. A. Nagornaya et al. Kyiv : Logos, 2015.

52. The NOX2-derived reactive oxygen species damaged endothelial nitric oxide system via suppressed BKCa/SKCa in preeclampsia / J. Chen, Q. Gao, L. Jiang et

al. *Hypertension Research*. 2017. Vol. 40, No. 5. P. 457-464.
<https://doi.org/10.1038/hr.2016.167>.

53. Intérêts potentiels des facteurs angiogéniques placentaires comme biomarqueurs dans la pré-éclampsie pour le clinicien / H. Boulanger, G. Lefèvre, S. Ahriz Saksi et al. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2019. Vol. 15, No. 6. P. 413-429.
<https://doi.org/10.1016/j.nephro.2019.02.001>.

54. NF- κ B-responsive miRNA-31-5p elicits endothelial dysfunction associated with preeclampsia via down-regulation of endothelial nitric-oxide synthase / S. Kim, K. S. Lee, S. Choi et al. *Journal of Biological Chemistry*. 2018. Vol. 293, No. 44. P. 17195-17206. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.005197>.

55. Placental vesicles carry active endothelial nitric oxide synthase and their activity is reduced in preeclampsia / C. Motta-Mejia, N. Kandzija, W. Zhang et al. *Hypertension*. 2017. Vol. 70, No. 2. P. 372-381.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09232>.

56. High glutathionylation of placental endothelial nitric oxide synthase in preeclampsia / P. Guerby, A. Swiader, N. Augé et al. *Redox Biology*. 2019. Vol. 22. P. 101126. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101126>.

57. Placental expression of striatin and endothelial nitric oxide synthase in women with and without pre-eclampsia / M. Viveka, L. Chaturvedula, A. K. Ram, B. Vairappan. *Indian Journal of Medical Research*. 2023. Vol. 157, No. 4. P. 345-352.
https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1839_20

58. Placental endothelial nitric oxide synthase expression and role of oxidative stress in susceptibility to preeclampsia in Pakistani women / G. Shaheen, S. Jahan, Q. U. Ain et al. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*. 2020. Vol. 8, No. 1. P. e1019.
<https://doi.org/10.1002/mgg3.1019>.

59. Association of endothelial nitric oxide synthase gene variants with preeclampsia / G. Shaheen, S. Jahan, N. Bibi et al. *Reproductive Health*. 2021. Vol. 18, No. 1. P. 163. <https://doi.org/10.1186/s12978-021-01232-4>.

60. Melchiorre K., Giorgione V., Thilaganathan B. The placenta and preeclampsia: villain or victim? *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2022. Vol. 226, 2 Suppl. P. S954-S962. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.09.043>.
61. Dymara-Konopka W., Laskowska M. The role of nitric oxide, ADMA, and homocysteine in the etiopathogenesis of preeclampsia – review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20, No. 11. P. 2757. <https://doi.org/10.3390/ijms20112757>.
62. Machine learning models for predicting pre-eclampsia: a systematic review protocol / A. Ranjbar, E. Taeidi, V. Mehrnoush et al. *BMJ Open*. 2023. Vol. 13, No. 9. P. e074705. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-074705>.
63. Pre-eclampsia / E. Dimitriadis, D. L. Rolnik, W. Zhou et al. *Nature Reviews Disease Primers*. 2023. Vol. 9, No. 1. P. 8. <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00417-6>.
64. The diagnostic potential of oxidative stress biomarkers for preeclampsia: systematic review and meta-analysis / D. Afrose, H. Chen, A. Ranasinghe et al. *Biology of Sex Differences*. 2022. Vol. 13, No. 1. P. 26. <https://doi.org/10.1186/s13293-022-00436-0>.
65. Staff A. C. The two-stage placental model of preeclampsia: an update. *Journal of Reproductive Immunology*. 2019. Vol. 134-135. P. 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2019.07.004>.
66. Afrose D., Alfonso-Sánchez S., McClements L. Targeting oxidative stress in preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy*. 2025. Vol. 44, No. 1. P. 2445556. <https://doi.org/10.1080/10641955.2024.2445556>.
67. Update of syncytiotrophoblast derived extracellular vesicles in normal pregnancy and preeclampsia / D. Tannetta, I. Masliukaite, M. Vatish et al. *Journal of Reproductive Immunology*. 2017. Vol. 119. P. 98-106. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2016.08.008>.
68. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications / G. J. Burton, C. W. Redman, J. M. Roberts, A. Moffett. *BMJ*. 2019. Vol. 366. P. 12381. <https://doi.org/10.1136/bmj.12381>.

69. Lian R., Zhu B. S., Zeng X. An update review of the pathogenesis hypothesis in preeclampsia. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*. 2022. Vol. 49, No. 8. P. 170. <https://doi.org/10.31083/j.ceog4908170>.
70. Effect of endogenic and exogenic oxidative stress triggers on adverse pregnancy outcomes: preeclampsia, fetal growth restriction, gestational diabetes mellitus and preterm birth / E. H. Joo, Y. R. Kim, N. Kim et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22, No. 18. P. 10122. <https://doi.org/10.3390/ijms221810122>.
71. The importance of metabolic and environmental factors in the occurrence of oxidative stress during pregnancy / M. Z. Jovandaric, S. Babic, M. Raus, B. Medjo. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 24, No. 15. P. 11964. <https://doi.org/10.3390/ijms241511964>.
72. Biomarkers of oxidative stress and antioxidant defense / S. Demirci-Çekiç, G. Özkan, A. N. Avan et al. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2022. Vol. 209. P. 114477. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2021.114477>.
73. Oxidative stress in pregnancy / K. Grzeszczak, N. Łanocha-Arendarczyk, W. Malinowski et al. *Biomolecules*. 2023. Vol. 13, No. 12. P. 1768. <https://doi.org/10.3390/biom13121768>.
74. Oxidative stress, lipid peroxidation and premature placental senescence in preeclampsia / A. Negre-Salvayre, A. Swiader, R. Salvayre, P. Guerby. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2022. Vol. 730. P. 109416. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2022.109416>.
75. Human placenta and trophoblast development: key molecular mechanisms and model systems / M. Knöfler, S. Haider, L. Saleh et al. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2019. Vol. 76, No. 18. P. 3479-3496. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03104-6>.
76. Hoffman M. K. The great obstetrical syndromes and the placenta. *BJOG*. 2023. Vol. 130, Suppl. 3. P. 8-15. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17613>.
77. Cuffe J. S., Xu Z. C., Perkins A. V. Biomarkers of oxidative stress in pregnancy complications. *Biomarker Medicine*. 2017. Vol. 11, No. 3. P. 295-306. <https://doi.org/10.2217/bmm-2016-0250>.

78. Granger D. N., Kviety P. R. Reperfusion injury and reactive oxygen species: the evolution of a concept. *Redox Biology*. 2015. Vol. 6. P. 524-551. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.08.020>.

79. Ischemia/reperfusion / T. Kalogeris, C. P. Baines, M. Krenz, R. J. Korthuis. *Comprehensive Physiology*. 2016. Vol. 7, No. 1. P. 113-170. <https://doi.org/10.1002/cphy.c160006>.

80. Oxidative stress: placenta function and dysfunction / F. Wu, F. J. Tian, Y. Lin, W. M. Xu. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2016. Vol. 76, No. 4. P. 258-271. <https://doi.org/10.1111/aji.12454>.

81. Oxidative stress in placental pathology / M. H. Schoots, S. J. Gordijn, S. A. Scherjon et al. *Placenta*. 2018. Vol. 69. P. 153-161. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2018.03.003>.

82. Maternal obesity increases oxidative stress in placenta and it is associated with intestinal microbiota / C. Hu, Y. Yan, F. Ji, H. Zhou. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021. Vol. 11. P. 671347. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.671347>.

83. Гусєва А. Є. Вплив рівнів тривожності у жінок із гіпертензивними розладами на перебіг і завершення вагітності. *Запорізький медичний журнал*. 2024. Т. 266 № 6. С. 468-475. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2024.6.306126>

84. The role of psychosocial stress on cardiovascular disease in women: JACC state-of-the-art review / I. A. Ebong, O. Quesada, I. T. Fonkoue et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2024. Vol. 84, No. 3. P. 298-314. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.05.016>.

85. Геряк С., Кучмій В., Буряк М., Багній Л. Особливості перебігу пологів у жінок – тимчасово переміщених осіб, які перенесли стрес внаслідок військової агресії. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2024. Т. 73 № 2. С. 18-23. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.2.2024.304642>

86. L-Arginine supplementation in pregnancy: a systematic review of maternal and fetal outcomes / D. Menichini, L. Feliciello, I. Neri, F. Facchinetti. *Journal of*

Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2023. Vol. 36, No. 1. P. 2217465.
<https://doi.org/10.1080/14767058.2023.2217465>.

87. Applications of L-Arginine in Pregnancy and Beyond: An Emerging Pharmacogenomic Approach / V. S. Vaishnavi, B. M. M. Sanku, S. K. Kadiri et al. *Current Gene Therapy*. 2025. Vol. 25, No. 1. P. 22-33.
<https://doi.org/10.2174/0115665232262213240329034826>.

88. Goto E. Effects of prenatal oral L-arginine on birth outcomes: a meta-analysis. *Scientific Reports*. 2021. Vol. 11, No. 1. P. 22748.
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-02182-6>.

89. Efficacy of L-Arginine for Preventing Preeclampsia and Improving Maternal and Neonatal Outcomes in High-Risk Pregnancies: A Systematic Review and Meta-Analysis / F. Naderipour, F. Keshavarzi, H. Mirfakhraee et al. *International Journal of Fertility & Sterility*. 2024. Vol. 18, No. 4. P. 323-328.
<https://doi.org/10.22074/ijfs.2024.2016433>.

90. The role of vitamin D in pre-eclampsia: a systematic review / J. M. Purswani, P. Gala, P. Dwarkanath et al. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2017. Vol. 17, No. 1. P. 231. <https://doi.org/10.1186/s12884-017-1408-3>.

91. Vitamin D Levels in Early and Middle Pregnancy and Preeclampsia, a Systematic Review and Meta-Analysis / K. L. Hu, C. X. Zhang, P. Chen et al. *Nutrients*. 2022. Vol. 14, No. 5. P. 999. <https://doi.org/10.3390/nu14050999>.

92. Vitamin D supplementation for women during pregnancy / C. Palacios, L. L. Kostiuk, A. Cuthbert, J. Weeks *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2024. Vol. 7, No. 7. P. CD008873. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008873.pub5>.

93. Efficacy of vitamin D supplementation on the incidence of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis / K. Moghib, T. I. Ghanm, A. Abunamoos et al. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2024. Vol. 24, No. 1. P. 852. <https://doi.org/10.1186/s12884-024-07081-y>.

94. The Role of Vitamin D Supplementation in Preventing Pre-Eclampsia: A Review of Randomized Controlled Trials with Meta-Analysis / A. Kokkinari, E.

Antoniou, E. Orovou et al. *Healthcare (Basel)*. 2025. Vol. 13, No. 11. P. 1221. <https://doi.org/10.3390/healthcare13111221>.

95. Calcium supplementation for the prevention of hypertensive disorders of pregnancy: current evidence and programmatic considerations / F. Gomes, P. Ashorn, S. Askari et al. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2022. Vol. 1510, No. 1. P. 52-67. <https://doi.org/10.1111/nyas.14733>.

96. Association between calcium supplementation and gestational hypertension, and preeclampsia: A Meta-analysis of 26 randomized controlled trials / V. Jaiswal, A. Joshi, M. Jha et al. *Current Problems in Cardiology*. 2024. Vol. 49, No. 3. P. 102217. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.102217>.

97. Calcium Supplementation in Pregnancy: A Systematic Review of Clinical Studies / A. Gerede, P. Papasozomenou, S. Stavros et al. *Medicina (Kaunas)*. 2025. Vol. 61, No. 7. P. 1195. <https://doi.org/10.3390/medicina61071195>.

98. Vaginal micronised progesterone for the prevention of hypertensive disorders of pregnancy: A systematic review and meta-analysis / P. Melo, A. Devall, A. H. Shennan et al. *BJOG*. 2024. Vol. 131, No. 6. P. 727-739. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17705>.

99. Low-molecular-weight heparin for prevention of preeclampsia and other placenta-mediated complications: a systematic review and meta-analysis / M. Cruz-Lemini, J. C. Vázquez, J. Ullmo, E. Llurba. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2022. Vol. 226, 2S. P. S1126-S1144.e17. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.11.006>.

100. Chen J., Huai J., Yang H. Low-molecular-weight heparin for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnancies without thrombophilia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2024. Vol. 24, No. 1. P. 68. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-06218-9>.

101. Oral antioxidant therapy for prevention and treatment of preeclampsia: Meta-analysis of randomized controlled trials / M. B. Tenório, R. C. Ferreira, F. A. Moura et al. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2018. Vol. 28, No. 9. P. 865-876. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2018.06.002>.

102. The role played by oral antioxidant therapies in preventing and treating preeclampsia: An updated meta-analysis / P. R. M. M. Alves, M. B. T. Fragoso, M. C. S. Tenório et al. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2023. Vol. 33, No. 7. P. 1277-1292. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2023.02.003>.

103. World Health Organization. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. Geneva : World Health Organization, 2016. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK409099/> (дата звернення: 06.10.2025).

104. Screening for Preeclampsia: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement / K. Bibbins-Domingo, D. C. Grossman, S. J. Curry et al. *JAMA*. 2017. Vol. 317, No. 16. P. 1661-1667. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.3439>.

105. Hypertensive disorders during pregnancy: current aspects of pathogenesis, screening and prevention / V. Siusiuka, I. Belenichev, M. Kyrychenko et al. *Reproductive Health Woman*. 2025. T. 83, № 6. С. 106-113. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.6.2025.341011>.

106. Kyrychenko M., Siusiuka V., Deinichenko O. Understanding preeclampsia: angiogenesis biomarkers in focus. *Sectoral research XXI: characteristics and features* : collection of scientific papers «SCIENTIA» with Proceedings of the 7th International Scientific and Theoretical Conference (March 15, 2024, Chicago, USA). Chicago : International Center of Scientific Research, 2024. С. 81. <https://doi.org/10.36074/scientia-15.03.2024>.

107. Зелінка-Хобзей М. М. Особливості перебігу вагітності у жінок із супутнім ожирінням на фоні застосування лікувально-профілактичного комплексу, спрямованого на запобігання виникнення прееклампсії. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2021. Т. 21, № 2. С. 51-56. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.21.2.51>.

108. Доклінічне вивчення специфічної активності потенційних лікарських засобів і первинної та вторинної нейропротекції : метод. рек. / І. С. Чекман, І. Ф. Беленічев, О. О. Нагорна та ін. Київ : Юстон, 2016. 80 с.

109. Експериментально-психологічне дослідження в загальній практиці – сімейній медицині : навч. посіб. / Б. В. Михайлов, О. І. Сердюк, В. В. Чугунов та ін. 5-те вид., перероб. та доп. Харків : ХМАПО, 2014. 328 с.

110. Дослідження психологічного стану вагітних з урахуванням психосоматичного компоненту : навч. посіб. / В. О. Потапов, В. В. Чугунов, В. Г. Сюсюка та ін. 2-ге вид. Дніпро : Запоріжжя, 2018. 127 с.

111. Кириченко М. М., Сюсюка В. Г. Акушерські та перинатальні наслідки розродження жінок з гіпертензивними розладами. *Україна. Здоров'я нації*. 2023. № 4. С. 58-62. <https://doi.org/10.32782/2077-6594/2023.4/09>.

112. Siusiuka V., Belenichev I., Kyrychenko M. Evaluation of nitric oxide synthase levels in women with hypertensive disorders during pregnancy. *Фітотерапія. Чаconus*. 2024. № 1. С. 62-69. <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-1-62>.

113. Siusiuka V., Kyrychenko M. Assessment of the psycho-emotional state in pregnant women with hypertensive disorders using the STAI and PSS-10 psychometric instruments. *Перспективи та інновації науки. Педагогіка. Психологія. Медицина*. 2025. № 6. С. 1706-1718. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-6\(52\)-1706-1718](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-6(52)-1706-1718).

114. Siusiuka V. H., Kyrychenko M. M. Assessment of biochemical markers of oxidative stress in women with hypertensive disorders of pregnancy. *Вісник проблем біології і медицини*. 2025. Вип. 3. С. 237-249. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2025-3-178-237-249>.

115. Siusiuka V., Kyrychenko M. Assessment of endothelial nitric oxide synthase activity and stable nitric oxide metabolite levels in pregnant women with hypertensive disorders. *ScienceRise: Medical Science*. 2025. № 2(63). С. 4-9. <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2025.340456>.

116. Кириченко М. М., Круть Ю. Я. Прогнозування розвитку прееклампсії у вагітних. *Сучасні аспекти медицини та фармації – 2021* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. молодих учених та студентів з міжнар. участю, присвяченої Дню науки (15-16 квіт. 2021 р., Запоріжжя). Запоріжжя, 2021. С. 79.

117. Кириченко М. М., Круть Ю. Я. Аналіз результатів вагітностей, що протікали на тлі прееклампсії. *Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної*

науки – 2022 : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. молодих учених та студентів з міжнар. участю (4 лют. 2022 р., Запоріжжя). Запоріжжя, 2022. С. 35.

118. Кириченко М. М., Круть Ю. Я. Порівняльний аналіз частоти та структури гемодинамічних порушень плода у вагітних на тлі прееклампсії. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2023* : зб. тез доп. 83-ї Всеукр. наук.-практ. конф. молодих учених та студентів з міжнар. участю (25-26 трав. 2023 р., Запоріжжя). Запоріжжя : ЗДМФУ, 2023. С. 174.

119. Kyrychenko M., Krut Y. Frequency and structure of extragenital pathology in women with hypertensive disorders during pregnancy / *Modern tools and methods of scientific investigations* : collection of scientific papers «SCIENTIA» with Proceedings of the 1st International Scientific and Theoretical Conference (May 26, 2023). Antwerp : European Scientific Platform, 2023. P. 129. <https://doi.org/10.36074/scientia-26.05.2023>.

120. Kyrychenko M., Krut Y. Analysis of the impact of hypertensive disorders that occurred during pregnancy on obstetric and perinatal outcomes in newborns. *Технології, інструменти та стратегії реалізації наукових досліджень* : матеріали 6-ої Міжнар. наук. конф. (4 серп. 2023 р., Дніпро). Вінниця : Європейська наукова платформа, 2023. С. 151-156. <https://doi.org/10.36074/mcnd-04.08.2023>.

121. Круть Ю. Я., Кириченко М. М. Затримка росту плода у жінок з гіпертензивними розладами під час вагітності. *Мультидисциплінарний підхід в дерматовенерології, гінекології, косметології та естетичній медицині* : матеріали 2-ої Всеукр. наук.-практ. конф. (20-21 жовт. 2023 р., Запоріжжя). Запоріжжя : ЗДМФУ, 2023. С. 28-30.

122. Kyrychenko M., Siusiuka V. The retrospective analysis of obstetric and perinatal outcomes of pregnancies in women with hypertensive disorders. *Modern Technologies and Processes of Implementation of New Methods* : proceedings of the 5th International Scientific and Practical Conference (February 6-9, 2024). Madrid : International Science Group, 2024. P. 189. <https://doi.org/10.46299/ISG.2024.1.5>.

123. Сюсюка В. Г., Кириченко М. М. Оцінка взаємозв'язку важкості гіпертензивних розладів під час вагітності з терміном розродження. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2024* : зб. тез доп. 84-ї Всеукр. наук.-практ.



конф. молодих учених та студентів з міжнар. участю (23-24 трав. 2024 р., Запоріжжя). Запоріжжя : ЗДМФУ, 2024. С. 69.

124. Сюсюка В. Г., Беленічев І. Ф., Кириченко М. М. Концентрація ендотеліальної NO-синтази у периферичній крові вагітних з гіпертензивними розладами. *Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодення та перспективи* : матеріали пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України та наук.-практ. конф. з міжнар. участю (3-4 жовт. 2024 р., Ужгород). Ужгород, 2024. С. 18-20.

125. Беленічев І. Ф., Кириченко М. М. Стан гемодинаміки системи мати–плацента–плід у вагітних з гіпертензивними розладами. *Мультидисциплінарний підхід в дерматовенерології, гінекології, косметології та естетичній медицині* : матеріали 3-ої Всеукр. наук.-практ. конф. (25-26 жовт. 2024 р., Запоріжжя). Запоріжжя, 2024. С. 26-28.

126. Kyrychenko M. M., Siusiuka V. H. Assessment of perceived stress in pregnant women with hypertensive disorders. *Репродуктивне здоров'я подружніх пар в умовах війни. Новітні технології в лікуванні ендокринної патології жінок та чоловіків. Відновлення репродуктивного потенціалу нації. Використання клітинної терапії при лікуванні порушень репродуктивної системи* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. (28-29 берез. 2025 р., Запоріжжя – Київ – Харків). Запоріжжя : Вид-во ЗДМФУ, 2025. С. 36-37.

127. Kyrychenko M. M., Siusiuka V. H. Psychological state of women with hypertensive disorders during pregnancy. *Сучасні питання акушерства та гінекології* : матеріали наук.-практ. конф., присвяченої 220-річчю кафедри акушерства та гінекології № 2 Харківського національного медичного університету (4 квіт. 2025 р.). Харків, 2025. С. 27-29.

128. Siusiuka V. G., Kyrychenko M. M. Assessment of protein oxidative modification markers in pregnant women with hypertensive disorders in the third trimester. *Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодення та перспективи* : матеріали пленуму ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України» та наук.-практ. конф. з міжнар. участю (2-3 жовт. 2025 р., Ужгород). Ужгород, 2025. С. 39-41.

129. Kyrychenko M. Stress and anxiety in women with hypertensive disorders during pregnancy in the current scientific context. *Медицина та естетика: точки дотику* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. (5-6 черв. 2025 р., Запоріжжя). Запоріжжя : ЗДМФУ, 2025. С. 43-45.

130. Siusiuka V., Kyrychenko M., Belenichev I. Assessment of endothelial nitric oxide synthase activity and oxidative stress markers in pregnant women at high risk for hypertensive disorders. *The driving force of science and trends in its development* : collection of scientific papers «SCIENTIA» with Proceedings of the IX International Scientific and Theoretical Conference (Nov. 7, 2025). Strasbourg : International Center of Scientific Research, 2025. P. 238-244. <https://doi.org/10.36074/scientia-07.11.2025>.

131. Siusiuka V., Kyrychenko M. Assessment of the effectiveness of prophylactic approaches for preventing hypertensive disorders of pregnancy in high-risk groups. *Science, technology and global challenges* : proceedings of the 4th International scientific and practical conference (4-6 Dec. 2025, Tokyo, Japan). Tokyo : CPN Publishing Group, 2025. P. 61-69.

132. Siusiuka V., Kyrychenko M. Prediction of hypertensive disorders in pregnant women at high risk. *Мультидисциплінарний підхід в дерматовенерології, гінекології, косметології та естетичній медицині* : матеріали 4-ої Всеукр. наук.-практ. конф. (27 листоп. 2025 р., Запоріжжя). Запоріжжя, 2025. С. 79-82.



0704679298005284

ДОДАТОК А

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор КНП «Міська багатoproфільна лікарня матері та дитини ім. проф. М.Ф.Руднева»
Дніпровської міської ради
д.мед.н., Ігор МАКЕДОНСЬКИЙ

« 4 » 11

2025 р.

АКТ

про впровадження в практику охорони здоров'я
матеріалів наукових досліджень

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Оцінка психоемоційного стану у жінок з гіпертензивними розладами під час вагітності».

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, 69035, м. Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26; Сюсюка Володимир Григорович, Кириченко Михайло Михайлович.

3. Джерело інформації:

3.1 Siusiuka V, Kyrychenko M. Assessment of the psycho-emotional state in pregnant women with hypertensive disorders using the STAI and PSS-10 psychometric instruments. Perspect Innov Sci. 2025;6(52):1706-1718. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-6\(52\)-1706-1718](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-6(52)-1706-1718)

3.2 Assessment of perceived stress in pregnant women with hypertensive disorders / Kyrychenko M. M., Siusiuka V. H. // Репродуктивне здоров'я подружніх пар в умовах війни. Новітні технології в лікуванні ендокринної патології жінок та чоловіків. Відновлення репродуктивного потенціалу нації. Використання клітинної терапії при лікуванні порушень репродуктивної системи : збірник матеріалів Всеукр. наук.-практ. конф. (28–29 березня 2025 р., Запоріжжя – Київ – Харків). – Запоріжжя : Вид-во ЗДМФУ, 2025. – С. 36–37.

3.3 Psychological state of women with hypertensive disorders during pregnancy / Kyrychenko M. M., Siusiuka V. H. //36. тез Всеукр. наук.-практ. конф. "Сучасні питання акушерства та гінекології" до 220-річчя кафедри акушерства та гінекології №2 Харківського національного медичного університету (Україна, Харків, ХНМУ, 04 квітня 2025). Харків: ХНМУ, 2025. – С. 27–29.

4. Ким і коли впроваджено: Пологове відділення КНП «Міська багатoproфільна лікарня матері та дитини ім. проф.М.Ф.Руднева» Дніпровської міської ради

5. Термін впровадження: з липня 2025 р. по жовтень 2025 р.

6. Загальна кількість спостережень: 20.

7. Ефективність впровадження: проведено дослідження у вагітних жінок з гіпертензивними розладами надало можливість комплексно оцінити їх психоемоційний стан, та за потреби, своєчасно надати психологічну допомогу.

8. Зауваження та пропозиції: немає.

« 04 »

11

2025 р.

Відповідальний за впровадження:

Заступник медичного директора
КНП «Міська багатoproфільна лікарня
матері та дитини ім. проф. М.Ф.Руднева»
Дніпровської міської ради

Юлія ДУДЛЯ



0704679298005288

ДОДАТОК А2



АКТ

про впровадження в практику охорони здоров'я
матеріалів наукових досліджень

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Оцінка психоемоційного стану у жінок з гіпертензивними розладами під час вагітності».

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, 69035, м. Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26; Сюсюка Володимир Григорович, Кириченко Михайло Михайлович.

3. Джерело інформації:

3.1 Siusiuka V, Kyrychenko M. Assessment of the psycho-emotional state in pregnant women with hypertensive disorders using the STAI and PSS-10 psychometric instruments. Perspect Innov Sci. 2025;6(52):1706-1718. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-6\(52\)-1706-1718](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-6(52)-1706-1718)

3.2 Assessment of perceived stress in pregnant women with hypertensive disorders / Kyrychenko M. M., Siusiuka V. H. // Репродуктивне здоров'я подружніх пар в умовах війни. Новітні технології в лікуванні ендокринної патології жінок та чоловіків. Відновлення репродуктивного потенціалу нації. Використання клітинної терапії при лікуванні порушень репродуктивної системи : збірник матеріалів Всеукр. наук.-практ. конф. (28–29 березня 2025 р., Запоріжжя – Київ – Харків). – Запоріжжя : Вид-во ЗДМФУ, 2025. – С. 36–37.

3.3 Psychological state of women with hypertensive disorders during pregnancy / Kyrychenko M. M., Siusiuka V. H. // Збірник тез Всеукраїнської науково-практичної конференції "Сучасні питання акушерства та гінекології" до 220-річчя кафедри акушерства та гінекології № 2 Харківського національного медичного університету (Україна, Харків, ХНМУ, 04 квітня 2025). Харків: ХНМУ, 2025. – С. 27–29.

4. Ким і коли впроваджено: комунальне некомерційне підприємство «Міська лікарня №9» Запорізької міської ради.

5. Термін впровадження: з липня 2025 р. по жовтень 2025 р.

6. Загальна кількість спостережень: 20.

7. Ефективність впровадження: проведено дослідження у вагітних жінок з гіпертензивними розладами, надало можливість комплексно оцінити їх психоемоційний стан, та за потреби, своєчасно надати психологічну допомогу.

8. Зауваження та пропозиції: немає.

« 30 » 10 2025 р.

Відповідальний за впровадження:

В. о. заступника медичного директора
з материнства і дитинства
КНП «МІСЬКА ЛІКАРНЯ №9»
Запорізької міської ради

Оксана СУКМАНОВСЬКА



0704679298005288

ДОДАТОК АЗ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Дніпровського державного медичного
університетук. мед. н., доцент **Сергій ЗАХАРОВ**

2025 р.

АКТ

про впровадження в матеріалів наукових досліджень
в навчальний процес

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Оцінка психоемоційного стану у жінок з гіпертензивними розладами під час вагітності».

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, 69035, м. Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26; Сюсюка Володимир Григорович, Кириченко Михайло Михайлович.

3. Джерело інформації:

3.1 Siusiuka V, Kyrychenko M. Assessment of the psycho-emotional state in pregnant women with hypertensive disorders using the STAI and PSS-10 psychometric instruments. Perspect Innov Sci. 2025;6(52):1706-1718. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-6\(52\)-1706-1718](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-6(52)-1706-1718)

3.2 Assessment of perceived stress in pregnant women with hypertensive disorders / Kyrychenko M. M., Siusiuka V. H. // Репродуктивне здоров'я подружніх пар в умовах війни. Новітні технології в лікуванні ендокринної патології жінок та чоловіків. Відновлення репродуктивного потенціалу нації. Використання клітинної терапії при лікуванні порушень репродуктивної системи: збірник матеріалів Всеукр. наук.-практ. конф. (28–29 березня 2025 р., Запоріжжя – Київ – Харків). – Запоріжжя : Вид-во ЗДМФУ, 2025. – С. 36–37.

3.3 Psychological state of women with hypertensive disorders during pregnancy / Kyrychenko M. M., Siusiuka V. H. // Збірник тез Всеукраїнської науково-практичної конференції "Сучасні питання акушерства та гінекології" до 220-річчя кафедри акушерства та гінекології № 2 Харківського національного медичного університету (Україна, Харків, ХНМУ, 04 квітня 2025). Харків: ХНМУ, 2025. – С. 27–29.

3.4 Матеріали дисертації.

4. Форма впровадження: впроваджується в педагогічний процес на кафедрі акушерства і гінекології Дніпровського державного медичного університету при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять.

5. Термін впровадження: з вересня 2025 року.

7. Ефективність впровадження: підвищення якості знань/вмінь студентів, лікарів-інтернів та лікарів акушерів-гінекологів з питань оцінки рівня переживання стресу та тривожності у жінок з гіпертензивними розладами під час вагітності.

8. Зауваження та пропозиції: немає.

« 4 » 17 2025 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри акушерства та гінекології ДДМУ,
доктор медичних наук, професор

Михайло МЕДВЕДСВ



0704679298005208

ДОДАТОК А4

«З А Т В Е Р Д Ж У Ю»

Директор

КП «Томаківська центральна
районна лікарня»

Томаківської селищної ради

Ігор ГРИЩЕНКО

«23» 11 2025 р.



АКТ

про впровадження в практику охорони здоров'я
матеріалів наукових досліджень

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Оцінка психоемоційного стану у жінок з гіпертензивними розладами під час вагітності».

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, 69035, м. Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26; Сюсюка Володимир Григорович, Кириченко Михайло Михайлович.

3. Джерело інформації:

3.1 Siusiuka V, Kyrychenko M. Assessment of the psycho-emotional state in pregnant women with hypertensive disorders using the STAI and PSS-10 psychometric instruments. Perspect Innov Sci. 2025;6(52):1706-1718. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-6\(52\)-1706-1718](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-6(52)-1706-1718)

3.2 Assessment of perceived stress in pregnant women with hypertensive disorders / Kyrychenko M. M., Siusiuka V. H. // Репродуктивне здоров'я подружніх пар в умовах війни. Новітні технології в лікуванні ендокринної патології жінок та чоловіків. Відновлення репродуктивного потенціалу нації. Використання клітинної терапії при лікуванні порушень репродуктивної системи: збірник матеріалів Всеукр. наук.-практ. конф. (28–29 березня 2025 р., Запоріжжя – Київ – Харків). – Запоріжжя : Вид-во ЗДМФУ, 2025. – С. 36–37.

3.3 Psychological state of women with hypertensive disorders during pregnancy / Kyrychenko M. M., Siusiuka V. H. // Збірник тез Всеукраїнської науково-практичної конференції "Сучасні питання акушерства та гінекології" до 220-річчя кафедри акушерства та гінекології № 2 Харківського національного медичного університету (Україна, Харків, ХНМУ, 04 квітня 2025). Харків: ХНМУ, 2025. – С. 27–29.

4. Ким і коли впроваджено: Комунальне підприємство «Томаківська центральна районна лікарня» Томаківської селищної ради.

5. Термін впровадження: з липня 2025 р. по жовтень 2025 р.

6. Загальна кількість спостережень: 20.

7. Ефективність впровадження: проведено дослідження у вагітних жінок з гіпертензивними розладами, надало можливість комплексно оцінити їх психоемоційний стан, та за потреби, своєчасно надати психологічну допомогу.

8. Зауваження та пропозиції: немає.

«23» 11 2025 р.

Відповідальний за впровадження:

Заступник директора з медичної частини

КП «Томаківська центральна районна лікарня»

Томаківської селищної ради

Ірина БІЛАН



0704679298005208

ДОДАТОК А5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Генеральний директор
КНП «Звягельська багатoproфільна лікарня»
Звягельської міської ради
Василь БОРИС
«20» 2025 р.

АКТ

про впровадження в практику охорони здоров'я
матеріалів наукових досліджень

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Оцінка психоемоційного стану у жінок з гіпертензивними розладами під час вагітності».
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, 69035, м. Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26; Сюсюка Володимир Григорович, Кириченко Михайло Михайлович.
3. Джерело інформації:
 - 3.1 Siusiuka V, Kyrychenko M. Assessment of the psycho-emotional state in pregnant women with hypertensive disorders using the STAI and PSS-10 psychometric instruments. Perspect Innov Sci. 2025;6(52):1706-1718. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-6\(52\)-1706-1718](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-6(52)-1706-1718)
 - 3.2 Assessment of perceived stress in pregnant women with hypertensive disorders / Kyrychenko M. M., Siusiuka V. H. // Репродуктивне здоров'я подружніх пар в умовах війни. Новітні технології в лікуванні ендокринної патології жінок та чоловіків. Відновлення репродуктивного потенціалу нації. Використання клітинної терапії при лікуванні порушень репродуктивної системи: збірник матеріалів Всеукр. наук.-практ. конф. (28–29 березня 2025 р., Запоріжжя – Київ – Харків). – Запоріжжя : Вид-во ЗДМФУ, 2025. – С. 36–37.
 - 3.3 Psychological state of women with hypertensive disorders during pregnancy / Kyrychenko M. M., Siusiuka V. H. // Збірник тез Всеукраїнської науково-практичної конференції "Сучасні питання акушерства та гінекології" до 220-річчя кафедри акушерства та гінекології № 2 Харківського національного медичного університету (Україна, Харків, ХНМУ, 04 квітня 2025). Харків: ХНМУ, 2025. – С. 27–29.
4. Ким і коли впроваджено: Комунальне некомерційне підприємство «Звягельська багатoproфільна лікарня» Звягельської міської ради.
5. Термін впровадження: з липня 2025 р. по жовтень 2025 р.
6. Загальна кількість спостережень: 20.
7. Ефективність впровадження: проведено дослідження у вагітних жінок з гіпертензивними розладами, надало можливість комплексно оцінити їх психоемоційний стан, та за потреби, своєчасно надати психологічну допомогу.
8. Зауваження та пропозиції: немає.

« 20 » 10 2025 р.

Відповідальний за впровадження:

Заступник генерального директора з якості медичного обслуговування
КНП «Звягельська багатoproфільна лікарня»
Звягельської міської ради

Костянтин ШНАЙДЕР



0704679298005208

ДОДАТОК А6



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Запорізького національного університету
доктор історичних наук, професор
Юрій КАГАНОВ

10 2025 р.

АКТ

про впровадження в матеріалів наукових досліджень
в навчальний процес

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Оцінка психоемоційного стану у жінок з гіпертензивними розладами під час вагітності».

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, 69035, м. Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26; Сюсюка Володимир Григорович, Кириченко Михайло Михайлович.

3. Джерело інформації:

3.1 Siusiuka V, Kyrychenko M. Assessment of the psycho-emotional state in pregnant women with hypertensive disorders using the STAI and PSS-10 psychometric instruments. Perspect Innov Sci. 2025;6(52):1706-1718. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-6\(52\)-1706-1718](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-6(52)-1706-1718)

3.2 Assessment of perceived stress in pregnant women with hypertensive disorders / Kyrychenko M.M., Siusiuka V.H. // Репродуктивне здоров'я подружніх пар в умовах війни. Новітні технології в лікуванні ендокринної патології жінок та чоловіків. Відновлення репродуктивного потенціалу нації. Використання клітинної терапії при лікуванні порушень репродуктивної системи: збірник матеріалів Всеукр. наук.-практ. конф. (28–29 березня 2025 р., Запоріжжя – Київ – Харків). – Запоріжжя : Вид-во ЗДМФУ, 2025. – С. 36-37.

3.3 Psychological state of women with hypertensive disorders during pregnancy / Kyrychenko M.M., Siusiuka V.H. // Збірник тез Всеукраїнської науково-практичної конференції "Сучасні питання акушерства та гінекології" до 220-річчя кафедри акушерства та гінекології № 2 Харківського національного медичного університету (Україна, Харків, ХНМУ, 04 квітня 2025). Харків: ХНМУ, 2025. – С. 27-29.

3.4 Матеріали дисертації.

4. Форма впровадження: впроваджується в педагогічний процес на кафедрі психології Запорізького національного університету при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять.

5. Термін впровадження: з вересня 2025 року.

7. Ефективність впровадження: підвищення якості знань/вмінь студентів з питань оцінки психоемоційного стану у жінок з гіпертензивними розладами під час вагітності.

8. Зауваження та пропозиції: немає.

« 6 » 10 2025 р.

Відповідальний за впровадження:
Завідувачка кафедри психології ЗНУ,
кандидат психологічних наук, доцент

Наталія ГУБА



0704679298005248

ДОДАТОК А7



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Харківського національного
медичного університету
д. мед. н., професор
Оксана НАКОНЕЧНА

« 10 » 10 2025 р.

АКТ

про впровадження в матеріалів наукових досліджень
у науковий процес

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Оцінка психоемоційного стану у жінок з гіпертензивними розладами під час вагітності».
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, 69035, м. Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26; Сюсюка Володимир Григорович, Кириченко Михайло Михайлович.
3. Джерело інформації:
 - 3.1 Siusiuka V, Kyrychenko M. Assessment of the psycho-emotional state in pregnant women with hypertensive disorders using the STAI and PSS-10 psychometric instruments. Perspect Innov Sci. 2025;6(52):1706-1718. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-6\(52\)-1706-1718](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-6(52)-1706-1718)
 - 3.2 Assessment of perceived stress in pregnant women with hypertensive disorders / Kyrychenko M.M., Siusiuka V.H. // Репродуктивне здоров'я подружніх пар в умовах війни. Новітні технології в лікуванні ендокринної патології жінок та чоловіків. Відновлення репродуктивного потенціалу нації. Використання клітинної терапії при лікуванні порушень репродуктивної системи: збірник матеріалів Всеукр. наук.-практ. конф. (28-29 березня 2025 р., Запоріжжя – Київ – Харків). – Запоріжжя : Вид-во ЗДМФУ, 2025. – С. 36-37.
 - 3.3 Psychological state of women with hypertensive disorders during pregnancy / Kyrychenko M.M., Siusiuka V.H. // Збірник тез Всеукраїнської науково-практичної конференції "Сучасні питання акушерства та гінекології" до 220-річчя кафедри акушерства та гінекології № 2 Харківського національного медичного університету (Україна, Харків, ХНМУ, 04 квітня 2025). Харків: ХНМУ, 2025. – С. 27-29.
- 3.4 Матеріали дисертації.
4. Форма впровадження: впроваджується в науково-педагогічний процес на кафедрі акушерства та гінекології №3 Харківського національного медичного університету при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять.
5. Термін впровадження: з вересня 2025 року.
7. Ефективність впровадження: підвищення якості знань/вмін студентів, лікарів-інтернів та лікарів акушерів-гінекологів з питань оцінки психоемоційного стану у жінок з гіпертензивними розладами під час вагітності.
8. Зауваження та пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри акушерства та гінекології №3 ХНМУ,
доктор медичних наук, професор

Ігор ЛАХНО



0704679298005268

ДОДАТОК А8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

КНП «Міський перинатальний центр»

Харківської міської ради»

Світлана КОРОВАЙ

10 2025 р.



АКТ

про впровадження в практику охорони здоров'я
матеріалів наукових досліджень

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Оцінка психоемоційного стану у жінок з гіпертензивними розладами під час вагітності».
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, 69035, м. Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26; Сюсюка Володимир Григорович, Кириченко Михайло Михайлович.
3. Джерело інформації:
 - 3.1 Siusiuka V, Kyrychenko M. Assessment of the psycho-emotional state in pregnant women with hypertensive disorders using the STAI and PSS-10 psychometric instruments. Perspect Innov Sci. 2025;6(52):1706-1718. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-6\(52\)-1706-1718](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-6(52)-1706-1718)
 - 3.2 Assessment of perceived stress in pregnant women with hypertensive disorders / Kyrychenko M.M., Siusiuka V.H. // Репродуктивне здоров'я подружніх пар в умовах війни. Новітні технології в лікуванні ендокринної патології жінок та чоловіків. Відновлення репродуктивного потенціалу нації. Використання клітинної терапії при лікуванні порушень репродуктивної системи: збірник матеріалів Всеукр. наук.-практ. конф. (28-29 березня 2025 р., Запоріжжя – Київ – Харків). – Запоріжжя : Вид-во ЗДМФУ, 2025. – С. 36-37.
 - 3.3 Psychological state of women with hypertensive disorders during pregnancy / Kyrychenko M.M., Siusiuka V.H. // Збірник тез Всеукраїнської науково-практичної конференції "Сучасні питання акушерства та гінекології" до 220-річчя кафедри акушерства та гінекології № 2 Харківського національного медичного університету (Україна, Харків, ХНМУ, 04 квітня 2025). Харків: ХНМУ, 2025. – С. 27-29.
4. Ким і коли впроваджено: Комунальне некомерційне підприємство «Міський перинатальний центр» Харківської міської ради.
5. Термін впровадження: з липня 2025 р. по жовтень 2025 р.
6. Загальна кількість спостережень: 20.
7. Ефективність впровадження: проведено дослідження у вагітних жінок з гіпертензивними розладами надало можливість комплексно оцінити їх психоемоційний стан та своєчасно надати психологічну допомогу.
8. Зауваження та пропозиції: немає.

« 15 » 10 2025 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділенням патології вагітних
КНП «Міський перинатальний центр»
Харківської міської ради

Валерій ОЛІЙНИК



0704679298005248

ДОДАТОК А9

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Генеральний директор
КНП «Запорізька обласна
клінічна дитяча лікарня»
Запорізької обласної ради
Ірина КУЛЄШ
«17» 10 2025 р.

АКТ

про впровадження в практику охорони здоров'я
матеріалів наукових досліджень

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Оцінка психоемоційного стану у жінок з гіпертензивними розладами під час вагітності».
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, 69035, м. Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26; Сюсюка Володимир Григорович, Кириченко Михайло Михайлович.
3. Джерело інформації:
 - 3.1 Siusiuka V, Kyrychenko M. Assessment of the psycho-emotional state in pregnant women with hypertensive disorders using the STAI and PSS-10 psychometric instruments. Perspect Innov Sci. 2025;6(52):1706-1718. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-6\(52\)-1706-1718](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-6(52)-1706-1718)
 - 3.2 Assessment of perceived stress in pregnant women with hypertensive disorders / Kyrychenko M. M., Siusiuka V. H. // Репродуктивне здоров'я подружніх пар в умовах війни. Новітні технології в лікуванні ендокринної патології жінок та чоловіків. Відновлення репродуктивного потенціалу нації. Використання клітинної терапії при лікуванні порушень репродуктивної системи : збірник матеріалів Всеукр. наук.-практ. конф. (28-29 березня 2025 р., Запоріжжя – Київ – Харків). – Запоріжжя : Вид-во ЗДМФУ, 2025. – С. 36-37.
 - 3.3 Psychological state of women with hypertensive disorders during pregnancy / Kyrychenko M. M., Siusiuka V. H. // Збірник тез Всеукраїнської науково-практичної конференції "Сучасні питання акушерства та гінекології" до 220-річчя кафедри акушерства та гінекології № 2 Харківського національного медичного університету (Україна, Харків, ХНМУ, 04 квітня 2025). Харків: ХНМУ, 2025. – С. 27-29.
4. Ким і коли впроваджено: Комунальне некомерційне підприємство «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня» Запорізької обласної ради.
5. Термін впровадження: з липня 2025 р. по жовтень 2025 р.
6. Загальна кількість спостережень: 20.
7. Ефективність впровадження: проведено дослідження у вагітних жінок з гіпертензивними розладами, надало можливість комплексно оцінити їх психоемоційний стан, та за потреби, своєчасно надати психологічну допомогу.
8. Зауваження та пропозиції: немає.

«17» 10 2025 р.

Відповідальний за впровадження:

Заступник медичного директора
з перинатальної допомоги
КНП «Запорізька обласна
клінічна дитяча лікарня» ЗОР

Наталія БОГУСЛАВСЬКА



0704679298005248

ДОДАТОК А10

«З А Т В Е Р Д Ж У Ю»
Проректор з науково-педагогічної роботи
Запорізького державного медико-
фармацевтичного університету
д. мед. н., професор
Вадим ВІЗІР
11 2025 р.



АКТ
про впровадження в матеріалів наукових досліджень
в навчальний процес

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Оцінка психоемоційного стану у жінок з гіпертензивними розладами під час вагітності».

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, 69035, м. Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26; Сюсюка Володимир Григорович, Кириченко Михайло Михайлович.

3. Джерело інформації:

3.1 Siusiuka V, Kyrychenko M. Assessment of the psycho-emotional state in pregnant women with hypertensive disorders using the STAI and PSS-10 psychometric instruments. *Perspect Innov Sci.* 2025;6(52):1706-1718. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-6\(52\)-1706-1718](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-6(52)-1706-1718)

3.2 Assessment of perceived stress in pregnant women with hypertensive disorders / Kyrychenko M. M., Siusiuka V. H. // Репродуктивне здоров'я подружніх пар в умовах війни. Новітні технології в лікуванні ендокринної патології жінок та чоловіків. Відновлення репродуктивного потенціалу нації. Використання клітинної терапії при лікуванні порушень репродуктивної системи: збірник матеріалів Всеукр. наук.-практ. конф. (28–29 березня 2025 р., Запоріжжя – Київ – Харків). – Запоріжжя : Вид-во ЗДМФУ, 2025. – С. 36–37.

3.3 Psychological state of women with hypertensive disorders during pregnancy / Kyrychenko M. M., Siusiuka V. H. // Збірник тез Всеукраїнської науково-практичної конференції "Сучасні питання акушерства та гінекології" до 220-річчя кафедри акушерства та гінекології № 2 Харківського національного медичного університету (Україна, Харків, ХНМУ, 04 квітня 2025). Харків: ХНМУ, 2025. – С. 27–29.8

3.4 Матеріали дисертації.

4. Форма впровадження: впроваджується в педагогічний процес на кафедрі акушерства і гінекології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять.

5. Термін впровадження: з вересня 2025 року.

7. Ефективність впровадження: підвищення якості знань/вмінь студентів, лікарів-інтернів та лікарів акушерів-гінекологів з питань оцінки рівня переживання стресу та тривожності у жінок з гіпертензивними розладами під час вагітності.

8. Зауваження та пропозиції: немає.

«05» 11 2025 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри акушерства і гінекології ЗДМФУ

доктор медичних наук, професор

Володимир СЮСЮКА

ДОДАТОК Б
ПЕРЕЛІК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ
ДИСЕРТАЦІЇ

1. Кириченко М. М., Сюсюка В. Г. Акушерські та перинатальні наслідки розродження жінок з гіпертензивними розладами. *Україна. Здоров'я нації*. 2023. № 4. С. 58-62. <https://doi.org/10.32782/2077-6594/2023.4/09>. (Кириченко М. М. – збір даних, статистична обробка, узагальнення результатів, написання та підготовка статті до друку; Сюсюка В. Г. – остаточне затвердження статті)
2. Siusiuka V., Belenichev I., Kyrychenko M. Evaluation of nitric oxide synthase levels in women with hypertensive disorders during pregnancy. *Фітотерапія. Часопис*. 2024. № 1. С. 62-69. <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-1-62>. (Кириченко М. М. – збір даних, статистична обробка, узагальнення результатів, написання та підготовка статті до друку; Сюсюка В. Г. – остаточне затвердження статті; Бєленічев І. Ф. – дизайн дослідження)
3. Siusiuka V., Kyrychenko M. Assessment of the psycho-emotional state in pregnant women with hypertensive disorders using the STAI and PSS-10 psychometric instruments. *Перспективи та інновації науки. Педагогіка. Психологія. Медицина*. 2025. № 6. С. 1706-1718. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-6\(52\)-1706-1718](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-6(52)-1706-1718). (Кириченко М. М. – збір даних, статистична обробка, узагальнення результатів, написання та підготовка статті до друку; Сюсюка В. Г. – остаточне затвердження статті)
4. Siusiuka V. H., Kyrychenko M. M. Assessment of biochemical markers of oxidative stress in women with hypertensive disorders of pregnancy. *Вісник проблем біології і медицини*. 2025. Вип. 3. С. 237-249. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2025-3-178-237-249>. (Кириченко М. М. – збір даних, статистична обробка, узагальнення результатів, написання та підготовка статті до друку; Сюсюка В. Г. – остаточне затвердження статті)
5. Hypertensive disorders during pregnancy: current aspects of pathogenesis, screening and prevention / V. Siusiuka, I. Belenichev, M. Kyrychenko et al. *Reproductive Health Woman*. 2025. Т. 83, № 6. С. 106-113. <https://doi.org/10.30841/2708->

8731.6.2025.341011. (Кириченко М. М. – збір даних, статистична обробка, узагальнення результатів, написання та підготовка статті до друку; Сюсюка В. Г. – остаточне затвердження статті; Бєленічев І. Ф., Дейніченко О. В., Сергієнко М. Ю., Кирилюк О. Д. – дизайн дослідження)

6. Siusiuka V., Kyrychenko M. Assessment of endothelial nitric oxide synthase activity and stable nitric oxide metabolite levels in pregnant women with hypertensive disorders. *ScienceRise: Medical Science*. 2025. № 2(63). С. 4-9. <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2025.340456>. (Кириченко М. М. – збір даних, статистична обробка, узагальнення результатів, написання та підготовка статті до друку; Сюсюка В. Г. – остаточне затвердження статті)

7. Кириченко М. М., Круть Ю. Я. Прогнозування розвитку прееклампсії у вагітних. *Сучасні аспекти медицини та фармації – 2021* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. молодих учених та студентів з міжнар. участю, присвяченої Дню науки (15-16 квіт. 2021 р., Запоріжжя). Запоріжжя, 2021. С. 79. (Кириченко М. М. – збір даних, статистична обробка, узагальнення результатів, написання та підготовка тез до друку; Круть Ю. Я. – остаточне затвердження тез)

8. Кириченко М. М., Круть Ю. Я. Аналіз результатів вагітностей, що протікали на тлі прееклампсії. *Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2022* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. молодих учених та студентів з міжнар. участю (4 лют. 2022 р., Запоріжжя). Запоріжжя, 2022. С. 35. (Кириченко М. М. – збір даних, статистична обробка, узагальнення результатів, написання та підготовка тез до друку; Круть Ю. Я. – остаточне затвердження тез)

9. Кириченко М. М., Круть Ю. Я. Порівняльний аналіз частоти та структури гемодинамічних порушень плода у вагітних на тлі прееклампсії. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2023* : зб. тез доп. 83-ї Всеукр. наук.-практ. конф. молодих учених та студентів з міжнар. участю (25-26 трав. 2023 р., Запоріжжя). Запоріжжя : ЗДМФУ, 2023. С. 174. (Кириченко М. М. – збір даних, статистична обробка, узагальнення результатів, написання та підготовка тез до друку; Круть Ю. Я. – остаточне затвердження тез)

10. Kyrychenko M., Krut Y. Frequency and structure of extragenital pathology in women with hypertensive disorders during pregnancy. *Modern tools and methods of scientific investigations* : collection of scientific papers «SCIENTIA» with Proceedings of the 1st International Scientific and Theoretical Conference (May 26, 2023). Antwerp : European Scientific Platform, 2023. P. 129. <https://doi.org/10.36074/scientia-26.05.2023>. (Кириченко М. М. – збір даних, статистична обробка, узагальнення результатів, написання та підготовка тез до друку; Круть Ю. Я. – остаточне затвердження тез)
11. Kyrychenko M., Krut Y. Analysis of the impact of hypertensive disorders that occurred during pregnancy on obstetric and perinatal outcomes in newborns. *Технології, інструменти та стратегії реалізації наукових досліджень* : матеріали 6-ої Міжнар. наук. конф. (4 серп. 2023 р., Дніпро). Вінниця : Європейська наукова платформа, 2023. С. 151-156. <https://doi.org/10.36074/mcnd-04.08.2023>. (Кириченко М. М. – збір даних, статистична обробка, узагальнення результатів, написання та підготовка тез до друку; Круть Ю. Я. – остаточне затвердження тез)
12. Круть Ю. Я., Кириченко М. М. Затримка росту плода у жінок з гіпертензивними розладами під час вагітності. *Мультидисциплінарний підхід в дерматовенерології, гінекології, косметології та естетичній медицині* : матеріали 2-ої Всеукр. наук.-практ. конф. (20-21 жовт. 2023 р., Запоріжжя). Запоріжжя : ЗДМФУ, 2023. С. 28-30. (Кириченко М. М. – збір даних, статистична обробка, узагальнення результатів, написання та підготовка тез до друку; Круть Ю. Я. – остаточне затвердження тез)
13. Kyrychenko M., Siusiuka V. The retrospective analysis of obstetric and perinatal outcomes of pregnancies in women with hypertensive disorders. *Modern Technologies and Processes of Implementation of New Methods* : proceedings of the 5th International Scientific and Practical Conference (February 6-9, 2024). Madrid : International Science Group, 2024. P. 189. <https://doi.org/10.46299/ISG.2024.1.5>. (Кириченко М. М. – збір даних, статистична обробка, узагальнення результатів, написання та підготовка тез до друку; Сюсюка В. Г. – остаточне затвердження тез)



14. Kyrychenko M., Siusiuka V., Deinichenko O. Understanding preeclampsia: angiogenesis biomarkers in focus. *Sectoral research XXI: characteristics and features* : collection of scientific papers «SCIENTIA» with Proceedings of the 7th International Scientific and Theoretical Conference (March 15, 2024, Chicago, USA). Chicago : International Center of Scientific Research, 2024. С. 81. <https://doi.org/10.36074/scientia-15.03.2024>. (Кириченко М. М. – збір даних, статистична обробка, узагальнення результатів, написання та підготовка тез до друку; Сюсюка В. Г. – остаточне затвердження тез; Дейніченко О. В. – дизайн дослідження)

15. Сюсюка В. Г., Кириченко М. М. Оцінка взаємозв'язку важкості гіпертензивних розладів під час вагітності з терміном розродження. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2024* : зб. тез доп. 84-ї Всеукр. наук.-практ. конф. молодих учених та студентів з міжнар. участю (23-24 трав. 2024 р., Запоріжжя). Запоріжжя : ЗДМФУ, 2024. С. 69. (Кириченко М. М. – збір даних, статистична обробка, узагальнення результатів, написання та підготовка тез до друку; Сюсюка В. Г. – остаточне затвердження тез)

16. Сюсюка В. Г., Беленічев І. Ф., Кириченко М. М. Концентрація ендотеліальної NO-синтази у периферичній крові вагітних з гіпертензивними розладами. *Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодення та перспективи* : матеріали пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України та наук.-практ. конф. з міжнар. участю (3-4 жовт. 2024 р., Ужгород). Ужгород, 2024. С. 18-20. (Кириченко М. М. – збір даних, статистична обробка, узагальнення результатів, написання та підготовка тез до друку; Сюсюка В. Г. – остаточне затвердження тез; Беленічев І. Ф. – дизайн дослідження)

17. Беленічев І. Ф., Кириченко М. М. Стан гемодинаміки системи мати-плацента-плід у вагітних з гіпертензивними розладами. *Мультидисциплінарний підхід в дерматовенерології, гінекології, косметології та естетичній медицині* : матеріали 3-ої Всеукр. наук.-практ. конф. (25-26 жовт. 2024 р., Запоріжжя). Запоріжжя, 2024. С. 26-28. (Кириченко М. М. – збір даних, статистична обробка,

узагальнення результатів, написання та підготовка тез до друку; Бленічев І. Ф. – дизайн дослідження)

18. Kyrychenko M. M., Siusiuka V. H. Assessment of perceived stress in pregnant women with hypertensive disorders. *Репродуктивне здоров'я подружніх пар в умовах війни. Новітні технології в лікуванні ендокринної патології жінок та чоловіків. Відновлення репродуктивного потенціалу нації. Використання клітинної терапії при лікуванні порушень репродуктивної системи* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. (28-29 берез. 2025 р., Запоріжжя – Київ – Харків). Запоріжжя : Вид-во ЗДМФУ, 2025. С. 36-37. *(Кириченко М. М. – збір даних, статистична обробка, узагальнення результатів, написання та підготовка тез до друку; Сюсюка В. Г. – остаточне затвердження тез)*

19. Kyrychenko M. M., Siusiuka V. H. Psychological state of women with hypertensive disorders during pregnancy. *Сучасні питання акушерства та гінекології* : матеріали наук.-практ. конф., присвяченої 220-річчю кафедри акушерства та гінекології № 2 Харківського національного медичного університету (4 квіт. 2025 р.). Харків, 2025. С. 27-29. *(Кириченко М. М. – збір даних, статистична обробка, узагальнення результатів, написання та підготовка тез до друку; Сюсюка В. Г. – остаточне затвердження тез)*

20. Siusiuka V. G., Kyrychenko M. M. Assessment of protein oxidative modification markers in pregnant women with hypertensive disorders in the third trimester. *Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодення та перспективи* : матеріали пленуму ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України» та наук.-практ. конф. з міжнар. участю (2-3 жовт. 2025 р., Ужгород). Ужгород, 2025. С. 39-41. *(Кириченко М. М. – збір даних, статистична обробка, узагальнення результатів, написання та підготовка тез до друку; Сюсюка В. Г. – остаточне затвердження тез)*

21. Kyrychenko M. Stress and anxiety in women with hypertensive disorders during pregnancy in the current scientific context. *Медицина та естетика: точки дотику* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. (5-6 черв. 2025 р., Запоріжжя).

Запоріжжя : ЗДМФУ, 2025. С. 43-45. (Кириченко М. М. – збір даних, статистична обробка, узагальнення результатів, написання та підготовка тез до друку)

22. Siusiuka V., Kyrychenko M., Belenichev I. Assessment of endothelial nitric oxide synthase activity and oxidative stress markers in pregnant women at high risk for hypertensive disorders. *The driving force of science and trends in its development* : collection of scientific papers «SCIENTIA» with Proceedings of the IX International Scientific and Theoretical Conference (Nov. 7, 2025). Strasbourg : International Center of Scientific Research, 2025. P. 238-244. <https://doi.org/10.36074/scientia-07.11.2025>. (Кириченко М. М. – збір даних, статистична обробка, узагальнення результатів, написання та підготовка тез до друку; Сюсюка В. Г. – остаточне затвердження тез; Беленічев І. Ф. – дизайн дослідження)

23. Siusiuka V., Kyrychenko M. Assessment of the effectiveness of prophylactic approaches for preventing hypertensive disorders of pregnancy in high-risk groups. *Science, technology and global challenges* : proceedings of the 4th International scientific and practical conference (4-6 Dec. 2025, Tokyo, Japan). Tokyo : CPN Publishing Group, 2025. P. 61-69. (Кириченко М. М. – збір даних, статистична обробка, узагальнення результатів, написання та підготовка тез до друку; Сюсюка В. Г. – остаточне затвердження тез)

24. Siusiuka V., Kyrychenko M. Prediction of hypertensive disorders in pregnant women at high risk. *Мультидисциплінарний підхід в дерматовенерології, гінекології, косметології та естетичній медицині* : матеріали 4-ої Всеукр. наук.-практ. конф. (27 листоп. 2025 р., Запоріжжя). Запоріжжя, 2025. С. 79-82. (Кириченко М. М. – збір даних, статистична обробка, узагальнення результатів, написання та підготовка тез до друку; Сюсюка В. Г. – остаточне затвердження тез)

ДОДАТОК В

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених та студентів з міжнародною участю, присвячена Дню науки «Сучасні аспекти медицини та фармації – 2021» (15-16 квітня 2021 р., м. Запоріжжя) (*публікація тез та усна доповідь*).

2. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених та студентів з міжнародною участю «Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2022» (4 лютого 2022 р., м. Запоріжжя) (*публікація тез та усна доповідь*).

3. 83-тя Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2023» (25–26 травня 2023 р., м. Запоріжжя) (*публікація тез та усна доповідь*).

4. I International Scientific and Theoretical Conference «Modern tools and methods of scientific investigations» (26 травня 2023 р., м. Антверпен, Королівство Бельгія) (*публікація тез та стендова доповідь*).

5. VI Міжнародна наукова конференція «Технології, інструменти та стратегії реалізації наукових досліджень» (4 серпня 2023 р., м. Дніпро) (*публікація тез*).

6. II Всеукраїнська науково-практична конференція «Мультидисциплінарний підхід в дерматовенерології, гінекології, косметології та естетичній медицині» (20-21 жовтня 2023 р., м. Запоріжжя) (*публікація тез та стендова доповідь*).

7. V International Scientific and Practical Conference «Modern Technologies and Processes of Implementation of New Methods» (6-9 лютого 2024 р., м. Мадрид, Іспанія) (*публікація тез*).

8. VII International Scientific and Theoretical Conference «Sectoral research XXI: characteristics and features» (15 березня 2024 р., м. Чикаго, США) (*публікація тез*).

9. 84-та Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2024» (23-24 травня 2024 р., м. Запоріжжя) (*публікація тез та усна доповідь*).

10. Пленум Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практична конференція з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодення та перспективи» (3-4 жовтня 2024 р., м. Ужгород) (*публікація тез та стендова доповідь*).

11. III Всеукраїнська науково-практична конференція «Мультидисциплінарний підхід в дерматовенерології, гінекології, косметології та естетичній медицині» (25-26 жовтня 2024 р., м. Запоріжжя) (*публікація тез та стендова доповідь*).

12. Всеукраїнська науково-практична конференція «Репродуктивне здоров'я подружніх пар в умовах війни. Новітні технології в лікуванні ендокринної патології жінок та чоловіків. Відновлення репродуктивного потенціалу нації. Використання клітинної терапії при лікуванні порушень репродуктивної системи» (28-29 березня 2025 р., м. Запоріжжя – Київ – Харків) (*публікація тез та стендова доповідь*).

13. Науково-практична конференція «Сучасні питання акушерства та гінекології», присвячена 220-річчю кафедри акушерства та гінекології № 2 Харківського національного медичного університету (4 квітня 2025 р., м. Харків) (*публікація тез та стендова доповідь*).

14. Всеукраїнська науково-практична конференція «Медицина та естетика: точки дотику» (5-6 червня 2025 р., м. Запоріжжя) (*публікація тез та стендова доповідь*).

15. Пленум ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України» та науково-практична конференція з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодення та перспективи» (2-3 жовтня 2025 р., м. Ужгород) (*публікація тез та стендова доповідь*).

16. IX International Scientific and Theoretical Conference «The driving force of science and trends in its development» (7 листопада 2025 р., м. Страсбург, Франція) (*публікація тез*).

17. 4th International Scientific and Practical Conference «Science, technology and global challenges» (4-6 грудня 2025 р., м. Токіо, Японія) (*публікація тез*).



0704679298005208

18. IV Всеукраїнська науково-практична конференція
«Мультидисциплінарний підхід в дерматовенерології, гінекології, косметології та
естетичній медицині» (27 листопада 2025 р., м. Запоріжжя) (*публікація тез*).

На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки:
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ІТТ Користувач ЦСК-1
Експертний висновок: №04/05/02-1277 від 09.04.2021;
Цілісність даних: не порушена;



0704679298005208



Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: Кириченко Михайло Михайлович 3418609990;
Належність до Юридічної особи: ;
Код юридичної особи в ЄДР: 3418609990;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 514B5C86A1E5DA11040000003DE94700EE87E704;
Видавець кваліфікованого сертифіката: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг;
Тип носія особистого ключа: Захищений;
Тип підпису: Кваліфікований;
Сертифікат: Кваліфікований;
Час та дата підпису (позначка часу для підпису): 22:18 25.01.2026;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)
Час та дата підпису (позначка часу для даних): 22:18 25.01.2026;