

## АНОТАЦІЯ

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

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 Охорона здоров'я). – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2020.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ:

*Наукові праці, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації:*

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

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

3. Deinichenko O.V., Krut Yu.Ya. Angiogenesis factors and placental hormones in the first trimester of pregnancy in women with arterial hypertension of stage 1 and 2 with further fetal growth retardation. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019. Vol.9, №9. Р. 1037 – 1048. (Здобувачем проведені клінічні спостереження, участь у інструментальному обстеженні та лікуванні пацієнтів, аналіз і узагальнення результатів дослідження, їх статистична обробка, підготовка до друку).

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

5. Дейніченко О. В., Круть Ю. Я. Ретроспективний аналіз фармакотерапії

вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією. *Актуальні питання акушерства, гінекології і репродуктивної медицини*: зб. тез доп. всеукр. наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя, 29 листоп. 2017 р.). Запоріжжя, 2017. С. 64–66.

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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