

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО**

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ПОПОВИЧ ОЛЕНА ІГОРІВНА

УДК: 618. 3 : 616. 12 - 008. 331. 4] - 036 – 084

**ДИСЕРТАЦІЯ
УДОСКОНАЛЕННЯ ПРОФІЛАКТИКИ ГЕСТАЦІЙНИХ
УСКЛАДНЕНЬ У ЖІНОК З ІДІОПАТИЧНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ
ГІПОТЕНЗІЄЮ**

22 Охорона здоров'я

222 Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ Попович О. І.

Науковий керівник: **Маркін Леонід Борисович**, доктор медичних наук,
професор, член-кореспондент НАМН України

Львів – 2023

АНОТАЦІЯ

Попович О. І. Удосконалення профілактики гестаційних ускладнень у жінок з ідіопатичною артеріальною гіпотензією. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2023.

Дисертаційна робота присвячена зниженню частоти гестаційних ускладнень у жінок з ідіопатичною артеріальною гіпотензією (ІАГ) шляхом встановлення особливостей патогенезу та удосконалення діагностики ускладнень, патогенетично обґрунтованого алгоритму лікувально-профілактичних заходів.

Для вирішення поставленої мети були визначені наступні завдання: провести ретроспективний аналіз впливу ІАГ на перебіг вагітності та результат пологів в умовах реальної клінічної практики; дати оцінку циркадного профілю систолічного артеріального тиску (САТ) і діастолічного артеріального тиску (ДАТ) у вагітних з ІАГ; визначити стан ендотеліальної функції судин за вмістом оксиду азоту (NO) та пероксинітриду, а також вазорегуляторні властивості ендотелію за кореляційними залежностями між NO та сірководнем (H₂S); встановити особливості формування біологічної готовності материнського організму (БГМО) до пологів на основі визначення рівня естрадіолу (E₂) та вивчення кровоплину у дрібних артеріях шийки матки (ДАШМ); вивчити особливості перебігу пологів та стан гемостазу у роділь з ІАГ; розробити, впровадити й оцінити ефективність патогенетично обґрунтованої схеми профілактично-лікувальних заходів у проведенні допологової підготовки та ведення пологів у жінок з ІАГ.

Відповідно до дизайну дослідження для досягнення мети і вирішення поставлених завдань робота виконувалась у три етапи. На I етапі були встановлені фактори ризику акушерських та перинатальних ускладнень на

підставі ретроспективного аналізу медичної документації 172 жінок з ІАГ, яких було розподілено на 2 групи: до 1-Р групи увійшло 129 роділь із ІАГ, у яких діагностували аномалії пологової діяльності (АПД); до 2-Р групи увійшло 43 жінки із ІАГ без ускладнень в пологах. На II етапі проведено проспективне дослідження із залученням 128 жінок в терміні 39-41 тиж вагітності, які були розподілені на дві клінічні групи. До основної групи були віднесені 98 жінок з ІАГ, до контрольної групи – 30 умовно здорових жінок із нормальним АТ. На III етапі проведено обґрунтування, впровадження й оцінку ефективності діагностичних і профілактично-лікувальних заходів у жінок з ІАГ на перебіг гестаційного процесу. Група порівняння була використана із I етапу досліджень.

Ведення жінок досліджуваної когорти здійснювалось відповідно наказу МОЗ України №417 від 15.07.2011 року «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні».; наказу МОЗ України від 26.01.2022 № 170 «Фізіологічні пологи». Поряд із цим діагностичні заходи на II етапі передбачали дослідження біохімічних показників (суми нітритів та нітратів, пероксинітриту, H_2S), експрес-метод візуальної оцінки агрегації тромбоцитів, кількісне визначення розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК); гормональне дослідження (визначення вмісту E_2), проведення ТЕГ, визначення кровоплину в ДАШМ та розмірів крайового синусу плаценти. Ведення вагітних і роділь контрольної групи та групи порівняння здійснювалось в умовах реальної клінічної практики, основної групи – згідно удосконаленого лікувально-профілактичного алгоритму. Розроблена схема патогенетично обґрунтованої коригуючої терапії - за наявності «незрілої» та «недостатньо зрілої» шийки матки в терміні 39 тиж вагітності проведення допологової підготовки вагінальними таблетками синтетичного аналогу естрадіолу – проместрину по 1 капсулі (10 мг), попередньо зволоженої, глибоко в піхву впродовж 7-10 днів; в латентній фазі першого періоду пологів корекція гемодинамічних розладів із застосуванням супозиторіїв 10 мг гіосцину бутилброміду по 1

свічці ректально кожної години тричі; та проведення профілактики кровотечі роділлям з ІАГ у яких, за даними ТЕГ, було виявлено ознаки гіперфібринолізу, в пізню потужну фазу пологів (в середньому, за 10-15 хв до народження плода) із застосуванням транексамової кислоти у кількості 1,0 г в/в (болюсно).

Доведено, що наявність ІАГ у вагітних значно підвищує ризик ускладнень гестаційного процесу.

За результатами ретроспективного дослідження уточнені фактори ризику виникнення АПД при ІАГ: тривалість вагітності >41 тиждень - ВШ 6,043 (95% ДІ 4,432 - 7,546); плацентарна дисфункція - ВШ=4,581 (95% ДІ 2,564 - 6,111); СЗРП - ВШ= 4,696 (95% ДІ 2,743 - 5,454); дистрес плода під час вагітності - ВШ=3,696 (95% ДІ 1,543 - 5,654); загроза викидня - ВШ= 1,833 (95% ДІ 0,871 - 2,987); загроза передчасних пологів - ВШ=1,802 (95% ДІ 0,965- 2,654); передчасні пологи - ВШ= 3,043 (95% ДІ 1,986 - 5,432); хибні пологи - ВШ=2,667 (95% ДІ 0,931 - 3,385); удавані перейми - ВШ=3,000 (95% ДІ 1,231 - 4,985).

Діагноз ІАГ встановлювався сумісно з терапевтом. Враховували скарги вагітної (задишку, відчуття серцебиття, нудоту, загальну слабкість, млявість, апатію, важкість у нижніх кінцівках, погану переносимість спеки і холоду) – скарги поліморфні та численні; дані вимірювання САТ менше 100 мм рт.ст. і ДАТ менше 60 мм рт.ст. та результати добового моніторингу АТ (ДМАТ).

При проведенні ДМАТ виявлено, що параметри середнього АТ у вагітних з ІАГ, встановлені при використанні цього методу, не завжди відповідали передбачуваному рівню, середньодобові показники були достовірно більш низькими. Аналіз індивідуальних циркадних профілів АТ показав, що більша частина вагітних з ІАГ (78,6 %) за діастолічним АТ є hyper – dipper, що негативно характеризує ступінь нічного зниження кров'яного тиску в даного контингенту обстежених. Тривало існуюча нічна гіпотензія призводить до гіперперфузії життєво важливих органів, сприяє

зриву компенсаторних механізмів, які спрямовані на забезпечення гемодинаміки в умовах формування додаткового кола кровообігу.

Дослідження рівня нітритів та нітратів - стабільних метаболітів оксиду азоту (NO), підтвердили визнаний факт гіпероксидазотемії при ІАГ - $4,67 \pm 0,32$ мкмоль/г в порівнянні з групою контролю – $3,12 \pm 0,36$ мкмоль/л ($p < 0,05$), пов'язаної з перевагою парасимпатичного впливу і стимуляцією синтезу NO ацетилхоліном. Встановлено нові ланки патогенезу розвитку ендотеліальної дисфункції у вагітних з ІАГ внаслідок переважаючого дилатуючого впливу високого рівня NO та компонентів, що входять у каскад його перетворень. За надлишку NO в клітині останній окислюється, перетворюючись в пероксинітрит, дуже активний окисний радикал, який не є вазодилататором і володіє потужною пошкоджуючою дією на ендотелій. За результатами нашого дослідження рівень пероксинітриту у вагітних з ІАГ був вищим у 2,4 рази, ніж у вагітних з нормотензією. Наявність ендотеліальної дисфункції сприяла виникненню порушень матково-плацентарного кровоплину І-А ступеню у 28,0% вагітних з ІАГ.

Доповнено наукові дані про зміни вазорегулюючих властивостей ендотелію при ІАГ, які полягають у наявності сильного негативного корелятивного зв'язку між сумою нітратів та нітритів та сірководню (H_2S) ($r = -0,72$), в сторону посилення судинозвужуючих ефектів і підвищення судинного тону останнього за наявності ішемії.

Показано роль порушень гемоциркуляції шийки матки у недостатній її перебудові перед пологами в терміні 39 тиж вагітності: ІР ДАШМ був достовірно вищим у пацієнток основної групи в порівнянні з групою контролю: $0,66 \pm 0,05$ та $0,47 \pm 0,04$ відповідно ($p < 0,001$). Клінічно це проявлялось наявністю «незрілої» та «недостатньо зрілої» шийки матки у 71,4% вагітних з ІАГ. Доведено, що достовірно нижчий рівень E_2 напередодні пологів у вагітних основної групи - $40,12 \pm 4,43$ пмоль/л в порівнянні з групою контролю - $62,07 \pm 5,34$ пмоль/л ($p < 0,001$) має важливе значення у порушенні формування БГМО до пологів.

Показано, що у роділь з ІАГ відмічалось достовірне зростання тривалості латентної фази першого періоду пологів (ЛФППП), достовірно подовжувався другий період пологів та зростала загальна тривалість пологів. Розродження шляхом операції кесаревого розтину застосовувалось у 9,3% випадків з приводу АПД, які не піддавались медикаментозній корекції; та у 14,7% з приводу дистресу плода в пологах. Ранній неонатальний період у 13,1% випадків ускладнився народженням малюків із клінічними ознаками асфіксії різного ступеня важкості, пологовий травматизм плода (наявність кефалогематоми) мав місце у 1,5% випадків.

Проведена оцінка взаємозв'язку характеру пологової діяльності у роділь з ІАГ в латентну фазу пологів з інтенсивністю кровопостачання матково-плацентарного контуру, яка полягала у вивченні стану матково-плацентарного кровоплину та особливостей надходження материнської крові у крайовий синус плаценти. Виявлено, що в основній групі спостереження показники судинної резистентності в маткових артеріях (МА) перевищували нормативні на 15-25%, а утруднений венозний відтік сприяв збільшенню розмірів крайового синуса. Як наслідок, сповільнений артеріальний приплив крові потребував більш тривалого часу для відновлення кровопостачання матково-плацентарного контуру, що клінічно проявлялось подовженням періоду «діастолі» матки. Зниження амплітуди перейм у ЛФППП виникало за рахунок елементів порушення координації скорочень матки внаслідок тонічного напруження нижнього сегменту, пов'язаного з переважаючим впливом парасимпатичної нервової системи.

Доведено, що наявність ІАГ значно підвищує ризик виникнення коагулопатичної кровотечі в ранньому післяпологовому періоді (КРПП) внаслідок змін на етапі судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу, зумовлених підвищеною концентрацією NO - потужного інгібітора адгезії та агрегації тромбоцитів і, як наслідок, розвитком вторинного гіперфібринолізу. Результати аналізу функції тромбоцитів у вигляді пригнічення агрегаційної активності з аденозиндифосфатом (АДФ) вказують на виражене порушення

функції тромбоцитів у роділь з ІАГ: агрегація з АДФ відбувалася, в середньому, на $26,7 \pm 4,30$ с у роділь основної групи в порівнянні з групою контролю – на $17,7 \pm 2,30$ с ($p < 0,001$). Дослідження фібринолітичної системи крові виявили у роділь з ІАГ підвищення рівня розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) як результат підвищеного споживання тромбіну за наявності порушеної функції тромбоцитів, що свідчить про формування у них захисного фібринолітичного механізму, який захищає від внутрішньосудинного тромбоутворення. Представлено діагностичну інформативність тромбоеластографії (ТЕГ) - методики інтегральної оцінки роботи системи гемостазу у діагностиці надмірного фібринолізу у роділь з ІАГ, оскільки показники скринінгової коагулограми вказували на тенденцію до гіпокоагуляційного стану, проте не виходили за межі норми та не давали цілісної картини оцінки гемостазу.

Розроблений і впроваджений алгоритм надання медичної допомоги із застосуванням преіндукції пологів, корекції гемодинамічних розладів у ЛФППП та проведенні профілактики КРПП у роділь основної групи сприяв вкороченню латентної фази І періоду пологів, в середньому, на $2,0 \pm 0,4$ год у першороділь та $1,6 \pm 0,3$ год у повторнороділь; забезпечив задовільний прогрес пологів у 85,4% роділь, що призвело до зниження частоти кесаревого розтину у 1,8 рази; зменшення перинатальної захворюваності на 8,5%; зниження частоти післяпологових кровотеч на 7,3%.

Ключові слова: вагітність, пологи, ідіопатична артеріальна гіпотензія, фактори ризику, плацентарна дисфункція, шийка матки, скоротлива активність матки, доплерометрія, гемостаз, матково-плацентарний кровоплин, плацента, післяпологові ускладнення, профілактика.

ABSTRACT

Popovych O. I. Improvement of prevention of gestational complications in women with idiopathic arterial hypotension. – Qualifying scientific work as a manuscript.

Thesis for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 Health care in the specialty 222 Medicine. – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, MOH of Ukraine, Lviv, 2023.

The thesis is devoted to reducing the frequency of gestational complications in women with idiopathic arterial hypotension (IAH) by establishing the features of pathogenesis and improving the diagnosis of complications, developing a pathogenetically based algorithm of therapeutic and preventive measures.

In order to achieve the established aim, the following tasks were defined: to conduct a retrospective analysis of the impact of IAH on the course of pregnancy and the labor outcome in the conditions of real clinical practice; to evaluate the circadian profile of systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) in pregnant women with IAH; to determine the state of the endothelial function of vessels by the content of nitric oxide (NO) and peroxynitrite, as well as the vasoregulatory properties of the endothelium by the correlation between NO and hydrogen sulfide (H₂S); to establish the peculiarities of forming of biological readiness of the mother's body (BRMB) for childbirth based on the determination of the level of estradiol (E₂) and the study of blood flow in the small arteries of the cervix (SAC); to study the peculiarities of the course of childbirth and the state of hemostasis in parturients with IAH; to develop, implement and assess the effectiveness of a pathogenetically based scheme of preventive-therapeutic measures in prenatal preparation and delivery in women with IAH.

According to the design of the study, in order to achieve the aim and complete the tasks, the research was carried out in three stages. At the first stage, risk factors for obstetric and perinatal complications were established on the basis of retrospective analysis of the medical records of 172 women with IAH, who were divided into 2 groups: the 1st group included 129 parturients with IAH who were

diagnosed with anomalies of labor activity (ALA); the 2nd group included 43 women with IAH who did not have complications during labor. At the second stage, a prospective study was performed involving 128 women in the period of 39-41 weeks of pregnancy, who were divided into two clinical groups. 98 women with IAH were assigned to the main group, and 30 relatively healthy women with normal BP were assigned to the control group. At the third stage, rationale, implementation and evaluation of the effectiveness of diagnostic and preventive-therapeutic measures in women with IAH during the course of the gestational process were carried out. The comparison group was used from the first stage of the research.

The management of the women of the research cohort was carried out according to the Order No. 417 of MOH of Ukraine dated July 15, 2011, "On the organization of ambulatory obstetric-gynecological care in Ukraine"; Order No. 170 of MOH of Ukraine dated January 26, 2022, "Physiological Childbirth". Meanwhile, diagnostic measures at the second stage included the study of biochemical parameters (the sum of nitrites and nitrates, peroxynitrite, H₂S), an express method of visual assessment of platelet aggregation, quantitative determination of soluble fibrin-monomer complexes (SFMC); hormonal study (determination of E₂ content), performing TEG, determination of blood flow in the SAC and dimensions of the marginal sinus of the placenta. Management of pregnant women and parturients in the control group and the comparison group was performed in the conditions of real clinical practice, the main group was managed according to the improved therapeutic-preventive algorithm. A scheme of pathogenetically justified corrective therapy was developed – in the presence of an "immature" and "under-mature" cervix at 39 weeks of pregnancy, prenatal preparation was carried out with vaginal tablets of a synthetic analogue of estradiol, promestrin, 1 capsule (10 mg), pre-moistened, deep into the vagina for 7-10 days; in the latent phase of the first period of labor, correction of hemodynamic disorders was carried out with the use of suppositories of 10 mg of hyoscine butylbromide, 1 suppository rectally every hour three times; and prevention of bleeding in

parturients with IAH who had signs of hyperfibrinolysis according to TEG, in the late strong phase of labor (on average, 10-15 minutes before the birth of the fetus) was carried out with the use of tranexamic acid in the amount of 1.0 g IV (bolus).

It has been proven that the presence of IAH in pregnant women significantly increases the risk of complications of the gestational process.

According to the results of retrospective study, the risk factors for the occurrence of ALA in IAH were clarified: duration of pregnancy >41 weeks – OR 6.043 (95% CI 4.432–7.546); placental insufficiency – OR=4.581 (95% CI 2.564–6.111); FGRS – OR= 4.696 (95% CI 2.743–5.454); fetal distress during pregnancy – OR=3.696 (95% CI 1.543–5.654); risk of miscarriage – OR= 1.833 (95% CI 0.871–2.987); risk of premature labor – OR=1.802 (95% CI 0.965–2.654); premature labor - OR= 3.043 (95% CI 1.986 – 5.432); false labor – OR=2.667 (95% CI 0.931–3.385); Braxton Hicks contractions - OR=3.000 (95% CI 1.231–4.985).

The diagnosis of IAH was established together with the general practitioner. The complaints of the pregnant woman (shortness of breath, palpitations, nausea, general weakness, lethargy, apathy, heaviness in the lower limbs, poor tolerance to heat and cold) were taken into account – the complaints are polymorphic and numerous; SBP measurement data is less than 100 mm Hg and DBP less than 60 mm Hg, and the results of daily blood pressure monitoring (DBPM).

During DBPM, it was found that the parameters of the average BP in pregnant women with IAH, established using this method, did not always correspond to the expected level, the average daily indicators were significantly lower. The analysis of individual circadian BP profiles showed that the majority of pregnant women with IAH (78.6%) are hyper-dipper according to diastolic BP, which negatively characterizes the degree of nocturnal decrease in blood pressure in this contingent of subjects. Prolonged nocturnal hypotension leads to hypoperfusion of vital organs, contributes to the breakdown of compensatory mechanisms, which are aimed at ensuring hemodynamics in the conditions of the formation of an additional circle of blood circulation.

Studies of the level of nitrites and nitrates, stable metabolites of NO, confirmed the recognized fact of hyperoxidazotemia in IAH, $4.67 \pm 0.32 \mu\text{mol/g}$ in comparison with the control group – $3.12 \pm 0.36 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0.05$), associated with the predominance of parasympathetic influence and stimulation of NO synthesis by acetylcholine. New links in the pathogenesis of the development of endothelial dysfunction in pregnant women with IAH due to the predominant dilating effect of a high level of nitric oxide (NO) and components included in the cascade of its transformations have been established. With an excess of NO in the cell, the latter is oxidized, turning into peroxynitrite, a very active oxidizing radical, which is not a vasodilator and has a powerful damaging effect on the endothelium. According to the results of our study, the level of peroxynitrite in pregnant women with IAH was 2.4 times higher than in normotensive pregnant women. The presence of endothelial dysfunction contributed to the occurrence of uteroplacental blood circulation disorders of the I-A degree in 28.0% of pregnant women with IAH.

The scientific data on changes in the vasoregulatory properties of the endothelium in IAH, which consist in the presence of a strong negative correlation between the sum of nitrates and nitrites and hydrogen sulfide (H_2S) ($r = -0.72$) in the direction of strengthening the vasoconstrictor effects and increasing the vascular tone of the latter in the presence of ischemia, were supplemented.

The role of cervical hemocirculation disorders in its insufficient reconstruction before delivery at the 39th week of pregnancy has been shown: RI SAC was significantly higher in patients of the main group compared to the control group: 0.66 ± 0.05 vs 0.47 ± 0.04 , respectively ($p < 0.001$). Clinically, this was manifested by the presence of an "immature" and "insufficiently mature" cervix in 71.4% of pregnant women with IAH. It has been proven that the significantly lower level of E2 on the eve of labor in the pregnant women of the main group, $40.12 \pm 4.43 \text{ pmol/l}$ compared to the control group – $62.07 \pm 5.34 \text{ pmol/l}$ ($p < 0.001$), has an important significance in the disruption of the BRMB formation before labor.

It was shown that in parturients with IAH, a significant increase in the duration of the latent phase I of the labor period was observed, the II period of labor increased significantly and the total duration of labor increased. Delivery by caesarean section was used in 9.3% of cases of ALA that could not be corrected medicinally, as well as in 14.7% due to fetal distress during labor. The early neonatal period in 13.1% of cases was complicated by the birth of babies with clinical signs of asphyxia of various severity degrees, birth injury to the fetus (presence of cephalohematoma) occurred in 1.5% of cases.

The evaluation of the relationship between the nature of labor in women with IAH in the latent phase of labor and the intensity of blood supply to the utero-placental circuit was performed, which consisted in the study of the state of the utero-placental blood flow and the features of the inflow of maternal blood into the marginal sinus of the placenta. It was found that in the main observation group, the indicators of vascular resistance in MA exceeded the normative by 15-25%, and the complicated venous outflow contributed to the increase in the size of the marginal sinus. As a result, the slowed arterial blood flow required a longer time to restore blood supply to the utero-placental circuit, which was clinically manifested by prolongation of the "diastole" period of the uterus. The decrease in the amplitude of contractions in LPPLP was caused by elements of a violation of the coordination of uterine contractions due to the tonic tension of the lower segment due to the predominant influence of the parasympathetic nervous system.

It has been proven that the presence of IAH significantly increases the risk of coagulopathic bleeding in the early postpartum period (CEPP) due to changes in the stage of the vascular-platelet link of hemostasis caused by an increased concentration of NO – a powerful inhibitor of adhesion and aggregation of platelets and, as a result, the development of secondary hyperfibrinolysis. The results of the analysis of the platelet function in the form of inhibition of aggregation activity with adenosine diphosphate (ADP) indicate a pronounced disruption of the platelet function in parturients with IAH: aggregation with ADP occurred, on average, for 26.7 ± 4.30 s in parturients of the main group compared to

the control group – 17.7 ± 2.30 s ($p < 0.001$). Studies of the blood fibrinolytic system revealed an increase in the level of soluble fibrin-monomer complexes (SFMC) in parturients with IAH as a result of increased consumption of thrombin in the presence of impaired platelet function, which indicates the formation of a protective fibrinolytic mechanism in them, which protects against intravascular thrombus formation. The diagnostic informativeness of thromboelastography (TEG) is presented – a method of integral assessment of the hemostasis system in the diagnostics of excessive fibrinolysis in women with IAH, as the indicators of the screening coagulogram indicated a tendency to a hypocoagulable state, but did not go beyond the norm and did not give a complete picture of the hemostasis assessment.

The developed and implemented algorithm for providing medical care with the use of preinduction of labor, correction of hemodynamic disorders in LPPLP and prevention of CEPP in parturients of the main group contributed to the shortening of the latent phase I of the labor period, on average, by 2.0 ± 0.4 hours in primiparous women and 1.6 ± 0.3 hours in multiparous women; ensured a satisfactory progress of labor in 85.4% of parturients, which led to a decrease in the frequency of cesarean section by 1.8 times; reduction of perinatal morbidity by 8.5%; reduction in the frequency of postpartum bleeding by 7.3%.

Keywords: pregnancy, labor, idiopathic arterial hypotension, risk factors, placental dysfunction, cervix, contractile activity of uterus, dopplerometry, hemostasis, utero-placental blood flow, postpartum complication, prevention.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Маркін ЛБ, Попович ОІ, Попович АІ. Доплерометричне дослідження матково-плацентарно-плодового кровоплину у вагітних з первинною артеріальною гіпотонією. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2017;1:100-4.

DOI10.11603/24116-4944.2017.1.7397.

<https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/act-pit-pediatr/issue/view/476>

(Здобувачем

проведено ультразвукове обстеження вагітних, аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку).

2. Маркін Л Б, Попович ОІ. Роль гемодинамічних процесів у змінах матки під час пологів у вагітних з первинною артеріальною гіпотонією. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2018;2:58-62.

DOI10.11603/24116-4944.2018.2.8735.

<https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/act-pit-pediatr/article/view/8735>

(Здобувачем

проведено обстеження пацієнток, узагальнення та аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку).

3. Маркін ЛБ, Попович ОІ. Особливості формування біологічної готовності до пологів у вагітних з первинною артеріальною гіпотензією. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2018;VIII, 4(30):50-3. DOI10.24061/2413-4260.VIII.4.30.2018.10.

<http://neonatology.bsmu.edu.ua/article/view/2413-4260.VIII.4.30.2018.10>

(Здобувачем проведено обстеження пацієнток, узагальнення та аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку).

4. Маркін ЛБ, Попович ОІ. Удосконалення допомоги при пролонгованій латентній фазі першого періоду пологів у жінок із первинною артеріальною гіпотонією. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019;1:110-3.

DOI10.11603/24116-4944.2019.1.10188.

<https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/act-pit-pediatr/article/view/10188> (Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка статті до друку).

5. Маркін ЛБ, Попович ОІ, Попович АІ. Особливості реалізації «феномену гіпотензивної дії гестаційного процесу» у вагітних з ідіопатичною артеріальною гіпотензією. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2021;1:110-4.

DOI: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2021.1.12365>

<https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/act-pit-pediatr/article/view/12365/11640>

(Здобувачем проведено обстеження пацієнток, узагальнення та аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку).

6. Leonid B Markin, Olena I Popovych, Alla I Popovych. Prognosis and prevention of uterus bleedings in early postpartum period for women with idiopathic arterial hypotension. Wiadomości Lekarskie. 2022; Vol.LXXV, 1:102-6.

DOI: 10.36740/WLek202201119

<https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/archive/2022/01/WLek202201119.pdf>

(Здобувачем проведено узагальнення та аналіз результатів дослідження, підготовка до друку).

7. Маркін ЛБ, Попович ОІ, Попович АІ. Активність нітроокисних процесів у вагітних з ідіопатичною артеріальною гіпотензією. Acta medica Leopoliensia. 2022; 28 (1-2):53-62.

DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2021.3-4.053>

<https://amljournal.com/index.php/journal/article/view/269/204>

(Здобувачем проведено узагальнення та аналіз результатів дослідження).

8. Маркін ЛБ, Попович ОІ, Попович АІ. Прогнозування ускладнень у жінок з ідіопатичною артеріальною гіпотензією під час вагітності та в пологах. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2022; 2:62-70.

DOI: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2022.2.13452>

<https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/act-pit-pediatr/article/view/13452/12527>

(Здобувачем проведено аналіз літератури, підготовка статті до друку).

9. Маркін ЛБ, Попович ОІ, винахідники; Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, патентовласник. Спосіб преіндукції пологів у вагітних з первинною артеріальною гіпотензією. Патент №141074. 2020 бер 25 *(Здобувачем проведено узагальнення та аналіз результатів дослідження, оформлення патенту).*

10. Попович ОІ. Особливості активності матки в інтранатальному періоді у роділь з первинною артеріальною гіпотензією. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я»; 2017 Лист. 17; Полтава. Полтава; 2017, с. 52-3.

11. Попович ОІ. Стан гіпофізарно-наднирникової та симпато-адреналової системи у вагітних з первинною артеріальною гіпотонією. Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених, присвяченої 25-річчю Національної академії медичних наук України; 23 березня 2018 Бер.23; Київ. Київ; 2018, с. 31-2.

12. Попович ОІ. Морфологічні зміни у плаценті при доношеній вагітності у жінок з первинною артеріальною гіпотензією. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я»; 2019 Лист. 22; Полтава. Полтава; 2019, с. 50-1.

13. Попович ОІ. Удосконалення допомоги в пологах жінкам з ідіопатичною артеріальною гіпотензією. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Young science 2.0»; 2020 Лист.20; Київ. Київ; 2020, с. 101-3.

14. Попович ОІ. Вплив ідіопатичної артеріальної гіпотензії на перебіг вагітності. XXV Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених; 2021 Квіт. 12-14; Тернопіль. Тернопіль; 2021, с.107.

15. Маркін ЛБ, Попович ОІ, Попович АІ Клінічне спостереження – застосування тромбоеластографії в діагностиці порушення гемостазу у вагітної з ідіопатичною артеріальною гіпотензією і вірусним гепатитом С. Збірник наукових праць ЛОГОΣ. 2021 Лист. 12; Bologna, Republica Italiana, Томо 3. <https://doi.org/10.36074/logos-12.11.2021.v3.20.P.69-73>. *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка статті до друку).*

16. Попович ОІ. Стан гемостазу у вагітних з ідіопатичною артеріальною гіпотензією. XXVI Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених; 2022 Квіт. 13-15; Тернопіль. Тернопіль; 2022, с. 89-90.

ЗМІСТ

Перелік скорочень, умовних позначень, символів, одиниць і термінів.....	20
ВСТУП.....	22
РОЗДІЛ 1 ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА ГЕСТАЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ВАГІТНОСТІ ТА В ПОЛОГАХ У ЖІНОК З ІДІОПАТИЧНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПОТЕНЗІЄЮ	29
1.1 Загальні уявлення про ідіопатичну артеріальну гіпотензію: термінологічні та діагностичні проблеми	29
1.2 Перебіг вагітності за наявності ідіопатичної артеріальної гіпотензії	36
1.3 Вплив ідіопатичної артеріальної гіпотензії на перебіг пологів.....	46
1.4 Лікування ідіопатичної артеріальної гіпотензії у вагітних.....	49
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	52
2.1 Методологічний підхід, дизайн та об'єм дослідження	52
2.2 Методи дослідження.....	57
2.2.1 Загальноклінічні методи дослідження.	59
2.2.2 Лабораторні методи дослідження	60
2.2.3 Інструментальні методи дослідження.....	61
2.3 Методи статистичної обробки результатів дослідження.....	64
РОЗДІЛ 3 ДІАГНОСТИЧНО-КЛІНІЧНІ ПОКАЗНИКИ ПЕРЕБІГУ ГЕСТАЦІЙНОГО ПРОЦЕСУ У ЖІНОК З ІДІОПАТИЧНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПОТЕНЗІЄЮ.....	66
3.1 Особливості перебігу гестаційного процесу у жінок з ідіопатичною артеріальною гіпотензією (ретроспективний аналіз).....	66
3.2 Добова динаміка показників артеріального тиску у вагітних з ідіопатичною артеріальною гіпотензією	75
3.3 Активність нітроокисних процесів у вагітних з ідіопатичною артеріальною гіпотензією	80
РОЗДІЛ 4 ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА МАТКОВИХ КРОВОТЕЧ В РАННЬОМУ ПІСЛЯПОЛОГОВОМУ ПЕРІОДІ У ЖІНОК З ІДІОПАТИЧНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПОТЕНЗІЄЮ.....	87

4.1 Стан системи гемостазу у роділь з ідіопатичною артеріальною гіпотензією.....	87
4.2 Застосування транексамової кислоти з метою профілактики маткової кровотечі в ранньому післяпологовому періоді у роділь з ідіопатичною артеріальною гіпотензією та надмірним фібринолізом.....	98
РОЗДІЛ 5 ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ВДОСКОНАЛЕНОЇ ТАКТИКИ ДОПОЛОВОГОЇ ПІДГОТОВКИ ТА ВЕДЕННЯ ПОЛОГІВ У ЖІНОК З ІДІОПАТИЧНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПОТЕНЗІЄЮ.....	102
5.1 Особливості дозрівання шийки матки у вагітних з ідіопатичною артеріальною гіпотензією при доношеній вагітності.....	102
5.2 Особливості перебігу пологів у роділь з ідіопатичною артеріальною гіпотензією	106
5.3 Морфологічні зміни у плаценті при доношеній вагітності у жінок з ідіопатичною артеріальною гіпотензією	115
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	126
ВИСНОВКИ.....	147
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	150
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	151
ДОДАТОК А СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ.....	181
ДОДАТОК Б ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ	185
ДОДАТОК В Патент України №141074.....	187
ДОДАТОК Г АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ.....	190

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ І ТЕРМІНІВ

АДФ – аденозиндифосфат

АП – артерія пуповини

АПД – аномалії пологової діяльності

АТ - артеріальний тиск

АЦХ – ацетилхолін

БГМО – біологічна готовність материнського організму

БПП - біофізичний профіль плода

ВШ - відношення шансів

ДАТ - діастолічний артеріальний тиск

ДАШМ – дрібні артерії шийки матки

ДЕ - ендотеліальна дисфункція

ДРП – дихальні рухи плода

ЕКГ - електрокардіограма

Е₂ – естрадіол

ІАГ – ідіопатична артеріальна гіпотензія

ІР - індекс резистентності

ЗПСО – загальний периферичний судинний опір

КРПП – кровотеча в ранньому післяпологовому періоді

ЛФППП – латентна фаза першого періоду пологів

МА – маткова артерія

МПК - матково-плацентарний кровоплин

ПД - плацентарна дисфункція

ПІ - пульсаційний індекс

САТ - систолічний артеріальний тиск

СДС - систоло-діастолічне співвідношення

СЗРП – синдром затримки росту плода

СНЗ – ступінь нічного зниження

СМА – середня мозкова артерія

ТЕГ - тромбоеластографія

ТК – транексамова кислота

УЗД - ультразвукове дослідження

УЛФППП – уповільнення латентної фази першого періоду пологів

ЧСС - частота скорочення серця

H₂S - сірководень

NO - оксид азоту

NOS – NO-синтаза

ВСТУП

Актуальність теми. У звіті Американського коледжу кардіології [96,264] вказано, що ризик серцево-судинних захворювань зростає логарифмічно: від рівнів систолічного артеріального тиску (САТ) <115 мм рт. ст. до >180 мм рт. ст. і від рівнів діастолічного артеріального тиску (ДАТ) <75 мм рт. ст. до >105 мм рт. ст. На фоні серцево-судинної патології вагітність і пологи частіше перебігають на фоні ускладнень; зростає ризик материнської летальності та перинатальної захворюваності і смертності [11,182,202,244,261]. І якщо основні зусилля дослідників зосереджені на артеріальній гіпертензії, то артеріальна гіпотензія привертає значно менше уваги вчених.

Згідно МКХ-10 та літературних джерел ідіопатичну артеріальну гіпотензію (ІАГ) встановлюють у разі зниження САТ менше 100 мм рт.ст. і ДАТ менше 60 мм рт.ст. за наявності численних скарг вагітної на загальну слабкість, млявість, апатію, задишку, відчуття серцебиття, нудоту, погану переносимість спеки і холоду [2]. Проблема особливо актуальна для молодих жінок, поширеність ІАГ серед яких може становити до 56% при добовому моніторингу артеріального тиску (ДМАТ), особливо, в нічний час, під час сну [98,220].

Основні гемодинамічні зміни, пов'язані з вагітністю, посилюють, «проявляють» основні ланки патогенезу ІАГ. Знання цих патогенетичних механізмів потрібне для прогнозування впливу вагітності та пологів на жінку з даною коморбідною патологією і для розуміння того, як на плід вплинуть судинні розлади матері [184]. В доступній літературі не знайдено інформації про особливості взаємодії газотрансмітерів оксиду азоту (NO) і сірководню (H₂S), що приймають участь у механізмах регуляції судинного тону при ІАГ, та виникненні ендотеліальної дисфункції внаслідок каскаду перетворень NO з утворенням пероксинітриду.

Не зважаючи на підвищену частоту кровотечі в ранньому післяпологовому періоді (КРППП), практично відсутніми є систематизовані дані про зміни в системі гемостазу у роділь з ІАГ [119,176].

Гемоциркуляторна гіпоксія, пов'язана з гемодинамічними розладами та наявністю ендотеліальної дисфункції, негативно впливають на формування біологічної готовності материнського організму (БГМО) до пологів у жінок з ІАГ, необхідної для ініціації та розвитку пологової діяльності [208,268]. До теперішнього часу чітко не обґрунтований вибір методів та часу проведення допологової підготовки та допомоги в пологах з урахуванням патогенезу ІАГ. Існує необхідність удосконалення діагностично-лікувальних заходів з індивідуалізацією прогнозування та профілактики ускладнень гестаційного процесу у роділь з ІАГ для зменшення частоти акушерської і перинатальної патології, що визначає актуальність обраного наукового напрямку, мету і завдання нашого дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького, є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Удосконалення оцінки стану функціональної системи мати-плацента-плід при ускладненнях гестаційного процесу» (№ державної реєстрації 0112U000162). Автор була співвиконавицею зазначеної науково-дослідної роботи.

Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні вченої ради медичного факультету №1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України (протокол № 2 від 28 жовтня 2019 р.).

Мета дослідження.

Зниження частоти гестаційних ускладнень у жінок з ІАГ шляхом встановлення особливостей патогенезу та удосконалення діагностики

ускладнень, розробки патогенетично обґрунтованої системи лікувально-профілактичних заходів.

Для досягнення мети були поставлені наступні **завдання дослідження**:

1. Провести ретроспективний аналіз впливу ІАГ на перебіг вагітності та результат пологів в умовах реальної клінічної практики, виявити основні фактори ризику розвитку аномалій пологової діяльності (АПД) у даної категорії пацієнток.

2. Дати оцінку циркадного профілю САТ і ДАТ у вагітних з ІАГ із застосуванням методики ДМАТ.

3. Визначити стан ендотеліальної функції судин за вмістом NO та пероксинітриту, а також вазорегуляторні властивості ендотелію за кореляційними залежностями між NO та H₂S.

4. Встановити особливості формування БГМО до пологів на основі визначення рівня естрадіолу (Е₂) та вивчення кровоплину у дрібних артеріях шийки матки (ДАШМ).

5. Визначити вплив змін кровоплину у матково-плацентарному та позаплацентарному судинних контурах на перебіг деформаційно-силових процесів у матці під час пологів.

6. Вивчити роль ТЕГ у прогнозуванні та профілактиці КРППП у роділь з ІАГ.

7. Розробити, впровадити й оцінити ефективність патогенетично обґрунтованої схеми профілактично-лікувальних заходів у проведенні допологової підготовки та ведення пологів у жінок з ІАГ.

Об'єкт дослідження: акушерські та перинатальні ускладнення у жінок з ІАГ.

Предмет дослідження: показники ендотеліальної дисфункції, вазорегуляторні властивості ендотелію, кровопостачання шийки матки, матково-плацентарний, параплацентарний кровоплин, пологовий акт, гемостаз, плацента.

Методи дослідження: клінічні, лабораторні, ехографічні, доплерометричні, тромбоеластографія, морфологічні та статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. На основі даного дослідження уточнені фактори ризику виникнення АПД при ІАГ. Встановлено нові ланки патогенезу розвитку ендотеліальної дисфункції у вагітних з ІАГ внаслідок переважаючого дилатуючого впливу високого рівня NO та токсичного пероксинітриту як результату окислення надлишку NO. Отримано нові дані про опосередковану взаємодію газотрансмітерів, які приймають участь у регуляції судинного тонуусу при ІАГ, - NO та H₂S. Показано роль порушень гемоциркуляції шийки матки у недостатній її перебудові перед пологами в терміні 39 тиж вагітності у вагітних з ІАГ. Отримані нові дані про стан матково-плацентарного кровоплину, особливості надходження материнської крові у крайовий синус плаценти при ускладненні пологів уповільненою латентною фазою першого періоду пологів (УЛФППП) у роділь з ІАГ. Доведено, що наявність ІАГ значно підвищує ризик виникнення коагулопатичної кровотечі в ранньому післяпологовому періоді внаслідок порушеної функції тромбоцитів, пов'язаної з підвищеною концентрацією NO - потужного інгібітора адгезії та агрегації тромбоцитів і, як наслідок, підвищеним утворенням тромбіну та розвитком вторинного гіперфібринолізу.

Науково обґрунтована необхідність вдосконалення діагностичних та лікувально-профілактичних заходів щодо попередження гестаційних ускладнень у жінок з ІАГ.

Практичне значення отриманих результатів. Визначені провідні чинники ризику виникнення АПД у роділь з ІАГ. Доведено, що наявність ІАГ значно підвищує ризик несприятливих акушерських та перинатальних наслідків вагітності. Проведенні дослідження поглиблюють розуміння механізмів розвитку ендотеліальної дисфункції у вагітних з ІАГ.

На основі отриманих результатів дослідження розроблено алгоритм надання медичної допомоги із застосуванням преіндукції пологів, корекції

гемодинамічних розладів у УЛФППП та проведенні профілактики КРПП у роділь з ІАГ. Оцінка запропонованих заходів згідно критеріїв ефективності показала вкорочення латентної фази І періоду пологів на $2,0 \pm 0,4$ год у першороділь та $1,6 \pm 0,3$ год у повторнороділь; забезпечила задовільний прогрес пологів у 85,4% роділь, що призвело до зниження частоти кесаревого розтину у 1,8 рази; зниження післяпологової кровотечі на 7,3%; зменшення перинатальної захворюваності на 8,5%.

Результати дослідження та лікувально-профілактичний алгоритм впроваджено у роботу КНП «Пологовий клінічний будинок №1 м. Львова», КНП «3-я міська клінічна лікарня м. Львова», КНП «Перинатальний центр Кам'янець-Подільської міської ради», КНП «Ужгородський міський пологовий будинок» УМР.

Теоретичні положення дисертаційної роботи використовуються в навчальному процесі кафедри акушерства та гінекології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Особистий внесок здобувача. Дисертантка сумісно з науковим керівником сформулювала назву та основну концепцію роботи. Внесок автора в отриманні наукових результатів є основним і полягає в участі у виборі напрямку, об'єму і методів обстеження, в постановці мети та формулюванні завдань. Дисертантом особисто проведений інформаційно-патентний пошук, систематичний пошук джерел за ключовими словами в PubMed, MEDLINE, UpToDate та інших доступних базах, аналіз зарубіжної та вітчизняної наукової літератури з визначеної проблематики. Ретроспективний аналіз медичної документації, клінічне обстеження вагітних, дослідження скоротливої активності матки, показників кровоплину у ДАШМ, матково-плацентарному та позаплацентарному судинних контурах, основних біопараметрів плода виконувались автором особисто. Здобувачем проведено аналіз, узагальнення отриманих результатів, статистичну обробку матеріалу, написано розділи дисертації, сформульовано основні положення та висновки дисертаційної роботи. У друкованих працях, виконаних у

співавторстві, здобувачу належали проведення обстеження вагітних, опрацювання та аналіз результатів, оформлення статей. На основі отриманих результатів автором спільно з науковим керівником розроблено алгоритм лікувально-профілактичних заходів для зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень у жінок із ІАГ.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації були представлені та обговорені на Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (Полтава, 2017); науково-практичній конференції молодих вчених, присвяченої 25-річчю НАМН України (Київ, 2018); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасного акушерства» (Тернопіль, 2018); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасного акушерства» (Тернопіль, 2019); Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (Полтава, 2019); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Young science 2.0» (Київ, 2020); XXV Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2021); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Young science 3.0» (нагороджена дипломом III ступеня) (Київ, 2021); міжнародній науково-практичній конференції «Ricerche scientifiche e metodi della loro realizzazione: Esperienza mondiale e realtà domestiche» (Bologna, Repubblica Italiana, 2021); XXVI Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (нагороджена дипломом I ступеня) (Тернопіль, 2022).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 16 наукових праць, із них 7 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК України для публікації результатів дисертаційних досліджень, 1 стаття у закордонному журналі (індексується у Scopus), 7 тез у матеріалах і збірниках наукових конгресів і конференцій, 1 патент України на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 194 сторінках друкованого тексту і складається із анотації, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (всього 273 посилання, з них 102 – кирилицею та 171– латиницею) та додатків. Робота ілюстрована 14 таблицями і 27 рисунками. Список використаних джерел і додатки викладено на 30 сторінках.

РОЗДІЛ 1

ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА ГЕСТАЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ВАГІТНОСТІ ТА В ПОЛОГАХ У ЖІНОК З ІДІОПАТИЧНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПОТЕНЗІЄЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Загальні уявлення про ідіопатичну артеріальну гіпотензію: термінологічні та діагностичні проблеми

Європейське товариство кардіологів (ESC) розглядає низький артеріальний тиск (АТ), як і артеріальну гіпертензію однією частиною J-подібної кривої підвищеного ризику серцево-судинних ускладнень [103,155,218]. Поширеність артеріальної гіпотензії коливається в широких межах і складає від 2-3% в загальній популяції (при одноразовому вимірюванні АТ) до 56% (при добовому моніторингу, особливо, в нічний час, під час сну), при чому переважно страждають жінки [114,152]. Така відмінність у частоті обумовлена впливом денної активності на рівень АТ.

Артеріальна гіпотензія – це пониження АТ в порівнянні з нормою. За критеріями ВООЗ [14], гіпотонія діагностується у разі зниження систолічного артеріального тиску (САТ) нижче 100 мм рт.ст. у жінок і 110 мм рт.ст. у мужчин, незалежно від діастолічного показника. Для діагностики необхідно мати дуже важливу ознаку – хронічний низький артеріальний систолічний або діастолічний тиск. Загальноприйнятих і погоджених критеріїв артеріальної гіпотензії на даний час немає, проте в наукових дослідженнях найчастіше використовують величини САТ менше 100мм рт.ст. і діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) менше 60мм рт.ст. [155]. У керівництві щодо запобігання, виявлення, оцінки та лікування високого АТ у дорослих – звіті Американського коледжу кардіології [263] вказано, що ризик серцево-судинних захворювань, який часто не враховують, зростає логарифмічно: від рівнів САТ<115мм рт.ст. до >180мм рт.ст. і від рівнів ДАТ <75мм рт.ст. до >105мм рт.ст.

За МКХ 10 артеріальна гіпотензія характеризується як синдром, тобто прояв певної хвороби чи групи захворювань, відмінних за етіологією та патогенезом, наслідками для життя і здоров'я [211]. МКХ 10 пропонує наступний розподіл гіпотензії:

I 95.0 Ідіопатична гіпотензія

I 95.1 Ортостатична гіпотензія

I 95.2 Гіпотензія, викликана лікарськими засобами

I 95.8 Інші види гіпотензії. Хронічна гіпотензія

I 95.9 Гіпотензія не уточнена

На найбільшу увагу заслуговує ідіопатична артеріальна гіпотензія (ІАГ) як гіпотензія з невідомою етіологією, на відміну від вторинної гіпотензії, яка розвивається при інфекційних захворюваннях, хворобі Аддісона, виразковій хворобі, гіпотиреозі, анемії, гіпоглікемії, гострому і хронічному гепатитах, цирозі печінки, дії ряду лікарських препаратів [149]. ІАГ має синоніми, які використовуються в різних країнах ученими та медиками – «Первинна», «Есенціальна», «Конституційна». Ідіопатичну, хронічну «есенціальну» гіпотензію слід відрізнити і від ортостатичної гіпотензії, при якій АТ знижується лише при прийнятті вертикального положення.

Ряд авторів виділяють стадії ІАГ[1,26,149]:

- стійка (компенсована) – артеріальна гіпотензія проявляється тільки зниженням АТ;
- нестійка (субкомпенсована) – до зниження АТ приєднується суб'єктивна симптоматика, знижується працездатність;
- декомпенсована – поява вегетативних пароксизмів (різке порушення самопочуття, несподівана слабкість, млявість, нудота, акроціаноз) і гіпотонічних кризів, які погіршують якість життя пацієнток.

Ортостатична гіпотензія, при якій САТ знижується на 20 мм рт.ст. і більше або ДАТ на 10 мм рт.ст. і більше впродовж перших 3-х хвилин при

прийнятті вертикального положення, супроводжується при цьому запамороченням, головокружінням, доволі широко висвітлена у зарубіжній літературі. Описаний симптомокомплекс ортостатичної гіпотензії та вегетативної недостатності, який є функціональною (а в ряді випадків - морфофункціональною) патологією вегетативної нервової системи [168,181,206]. Поширеність ортостатичної гіпотензії зростає з віком внаслідок зменшення здатності барорецепторів до реагування, зниженням податливості серця до розтягування в діастолу й ослабленням вестибулосимпатичного рефлексу [122,193].

АТ модулюється за допомогою двох основних механізмів: серцевого викиду та загального периферичного судинного опору (ЗПСО). Серцевий викид визначається ударним об'ємом та частотою серцевих скорочень. Хворих з ІАГ слід розглядати як пацієнтів з хронічним серцево-судинним захворюванням, в основі якого лежить зменшення серцевого викиду і ударного об'єму, зниження скоротливої функції серця з діастолічною дисфункцією лівого шлуночка, зменшення товщини стінок судин, патологічне зниження ЗПСО [116,152,237]. Деякі автори вважають найважливішим у наявності низького системного АТ зниження венозного тону, що призводить до депонування крові у венозній системі та зменшенню венозного повернення до серця, гіповолемії, вазодилатації та зниженню функції серця [37].

За результатами аналізу даних літератури питання співвідношення периферичного судинного опору та хвилинного об'єму крові у пацієнтів з ІАГ не можна вважати остаточно вирішеним. При визначенні інтенсивності периферичного кровообігу в умовах зниженого АТ виявлена певна функціональна гетерогенність судинного тону, пов'язана із структурою гладком'язових елементів і різною щільністю рецепторів на клітинній мембрані міоцита, а також достовірним зниженням чутливості адренорецепторів судинної стінки до вазопресорів [154]. Деякі дослідники притримуються думки, що при ІАГ зниження ЗПСО компенсується

збільшенням хвилинного об'єму крові за рахунок зростання частоти серцевих скорочень [115,154]. Поруч з цим спостерігаються випадки, коли при зниженому АТ периферичний судинний опір не змінюється, а в деяких випадках – підвищується. В загальному, при ІАГ порушенням є співвідношення між величиною серцевого викиду та пропускною здатністю периферичної судинної системи: серцевий викид є недостатнім для даної пропускної властивості судинного русла [152].

Марушко Ю.В. і співавт. [56] вказують на дисбаланс вегетативної регуляції при ІАГ, що призводить до підвищення функції холінергічної системи та зниження функції адренергічної системи, зміни чутливості α - і β -адренорецепторів до нейромедіаторів. Останнє зумовлює ремоделювання та дезадаптацію серцево-судинної системи до повсякденних навантажень, розвиток в подальшому хронічної гіпоксії органів і тканин, появу клінічної симптоматики [150,152]. Існує думка, що ІАГ є станом, який провокує потенційні порушення пристосувальних механізмів організму жінки, судинним неврозом. Перебіг захворювання характеризується постійним компенсаторним напруженням, сконцентрованим на забезпеченні кровопостачання життєво важливих органів [114].

Важливо відзначити, що вираженість порушень зростає навіть при незначних навантаженнях - затримці дихання, ортостазі, фізичному навантаженні, холодовому впливі, емоційному стресі. У результаті вегетативної дисрегуляції серцево-судинної системи відбувається посилена реакція на звичайні, а, особливо, сильні подразники – неадекватною тахікардією, регіонарним спазмом судин. У жінок з ІАГ в періоди значного зниження АТ при пікових навантаженнях значно знижується перфузія головного мозку і функціональні можливості серця, що збільшує ризик не тільки когнітивних порушень, але й церебральних та серцевих судинних розладів, аж до ішемічного інсульту і інфаркту [150,152,196]. Під час вагоінсулярних кризів, які мають місце у значної частини хворих, зростає коагуляційна здатність крові, що підвищує ризик тромботичних ускладнень

[154,227]. Ряд авторів вважає, що при ІАГ відбувається активно процес старіння організму, порушується обмін кальцію і ліпідів [56].

Окремі автори вважають, що в підтримці системного артеріального тиску відіграють роль механізми швидкого (нейрогенні), тривалого (вазопресин, альдостерон) і проміжного (ренін-ангіотензинова система) типів дії. Дисфункція одного або багатьох ланок цієї структури призводить до патологічної артеріальної гіпотензії [143].

Спадковий фактор має важливе значення в розвитку ІАГ [56,90]. З цієї позиції ІАГ є генетично детермінованим станом з аутосомно-домінантним типом успадкування [219]. Цікавим є той факт, що у сім'ях з ІАГ може спостерігатися різна серцево-судинна патологія, а саме: гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, варикозне розширення вен і ін. Цей факт може свідчити про спільну генетичну детермінованість даних станів. Психоемоційні навантаження, переважно у жінок з спадково-конституційною схильністю можуть слугувати тригерами погіршення самопочуття при ІАГ. На спадкову схильність, частіше за материнською лінією, у розвитку ІАГ у дитячій популяції вказують ряд авторів [90,114,244]. Дослідженнями ряду авторів [244] виявлено наявність генів, які визначають рівень загального холестерину, малонового діальдегіду і α -холестерину, які є факторами ризику ІАГ.

Жовнір І. І. і співав. [24] наводять таке визначення ІАГ: самостійне багатofакторне захворювання нейроендокринної природи, основною гемодинамічною ланкою патогенезу якого є первинне порушення судинного тону, обумовлене впливом спадкових та епігенетичних факторів, і поряд зі зниженням АТ, проявляється суб'єктивною і об'єктивною симптоматикою.

Діагностика ІАГ зумовлює певні труднощі.

Вимірювання АТ

- Тиск слід вимірювати за допомогою автоматичних апаратів (менша похибка між вимірюваннями)

- Виміри мають бути виконані медичними працівниками, що пройшли відповідне навчання
- Вагітні мають знаходитись в положенні сидячи, ноги не повинні бути перехрещені (схрещені ноги можуть призводити до підвищення показників)
- Руки вагітної мають знаходитися на рівні серця, на опорі
- Використовувати відповідні манжети до розмірів пацієнта
- Після 5-ти хвилинного відпочинку тиск вимірюється двічі, з інтервалом не менше 1 хвилини, одночасно на обох руках
- Показники мають бути стабільними – при повторному вимірюванні показники не мають відрізнятись більш ніж на 10 мм рт.ст. на кожній руці
- Для оцінки мають враховуватися дані двох послідовних вимірювань на двох руках.

Проте традиційний метод контролю АТ не дає змоги повністю оцінити весь спектр змін з урахуванням циркадної варіабельності під впливом різних фізичних і емоційних навантажень. За даними разових вимірів, у пацієток з гіпотензією середні показники АТ нерідко виявляються вище очікуваних, що, ймовірно, пов'язане з проявом ефекту «білого халата» як результату вегетативної реакції. Тому доцільно використовувати метод добового моніторингу АТ, що сприяє своєчасному виявленню гемодинамічних порушень, починаючи з ранніх термінів гестації [32,97,260]. Добове моніторування АТ (ДМАТ) показало, що параметри середнього АТ у вагітних з артеріальною гіпотензією, встановлені при використанні цього методу, не завжди відповідали передбачуваному рівню і були вірогідно більш низькими. При оцінці циркадного ритму АТ оптимальною вважається ступінь нічного зниження від 10 до 20 %. У вагітних з АГ цей показник був вірогідно вищим, що негативно характеризувало ступінь нічного зниження кров'яного тиску в даного контингенту обстежених. Тривало існуюча нічна гіпотензія характеризує початкові прояви дискоординації центральних

механізмів регуляції судинного тону, що сприяє зриву компенсаторних механізмів, які спрямовані на забезпечення гемодинаміки в умовах формування додаткового кола кровообігу [60, 91].

Апресова К. Г. [2] при застосовуванні холтерівського моніторингу електрокардіограми (ЕКГ) з аналізом варіабельності серцевого ритму у вагітних з артеріальною гіпотензією виявила незначне посилення парасимпатичної активності вегетативної нервової системи та варіабельності серцевого ритму у вигляді діагностично незначної екстрасистолії. На ЕКГ спостерігалось зниження вольтажу, брадикардія, іноді - виражена дихальна аритмія, нечаста екстрасистолія. При реографічному дослідженні виявлялося зниження тону та еластичності як великих, так і дрібних судин периферичних басейнів [116].

ІАГ, яка виникає в результаті порушення регуляції механізмів підтримки АТ, в першу чергу, вегетативних, стає причиною каскаду функціональних і структурних змін серця, судин, крові. Parati G et al. [222] показали, що для ІАГ характерним є ремоделювання серця у вигляді зниження маси міокарда і скоротливої здатності лівого шлуночка, зменшення розмірів порожнин і товщини стінок, зміни діаметру судин і, як наслідок, швидкісних параметрів кровоплину, зростання частоти венозних рефлюксів і розвиток венозної недостатності. Автором зареєстровано структурні зміни цільної крові у вигляді пойкилоцитозу та зафіксовано їх вплив на кардіальну гемодинаміку, ремоделювання серця та судин.

Для виключення вторинної гіпотензії жінкам з ІАГ рекомендовано визначати гормони щитоподібної залози, проводити УЗД нирок та наднирників [27,148].

1.2. Перебіг вагітності за наявності ІАГ

Клінічне значення ІАГ у вагітних прийнято розглядати крізь призму впливу цієї патології на стан матері і плода. З іншого боку, специфічний вплив вагітності на системну гемодинаміку посилює, «проявляє» основні

ланки патогенезу та клінічну симптоматику ІАГ. Передусім слід ураховувати, що основні гемодинамічні зміни, пов'язані з вагітністю, включають збільшення серцевого викиду, збільшення об'єму крові та зниження системного судинного опору та артеріального тиску. Ці зміни сприяють оптимальному росту та розвитку плоду та допомагають захистити матір від ризиків пологів, таких як кровотеча. Знання цих серцево-судинних адаптацій потрібне для правильної інтерпретації гемодинамічних і серцево-судинних тестів у вагітних, для прогнозування впливу вагітності на жінку з основним серцевим захворюванням і для розуміння того, як на плід вплинуть серцеві розлади матері [184].

Зниження АТ починає відбуватися з діастолічного компонента в першому триместрі і продовжується у другому триместрі зниженням як САТ, так і ДАТ. Зазначене явище отримало назву «феномен гіпотензивної дії вагітності» [57]. Урахування цього фізіологічного процесу важливе для ведення вагітних з ІАГ, оскільки в деяких випадках з'являються ознаки дезадаптації материнського організму до повсякденної активності, спостерігаються ортостатичні явища, які в зарубіжній літературі мають назву «вазовагальна непритомність» (vasovagal syncope) [264]. Найбільш несприятливим для перинатальних результатів вважається гіпокінетичний тип кровообігу у вагітної з ІАГ, який характеризується зниженням хвилинного та ударного об'ємів серця при збільшенні частоти серцевих скорочень і загального периферичного опору, який під час вагітності зустрічається найчастіше [181,184].

У реалізації артеріальної гіпотензії у вагітних важливу роль відіграє імунна відповідь на антигени плаценти і плода, в результаті чого відбувається зниження або підвищення секреції ряду біологічних речовин, зокрема катехоламінів, ацетилхоліну, серотоніну, гістаміну. Виявлено зниження катехоламінів у крові одночасно з наростанням коефіцієнта адреналін/норадреналін [110]. Є дані про збільшення вмісту у вагітних з ІАГ ацетилхоліну, який розглядається як фактор, що сприяє зниженню

артеріального тиску. Початок підвищення холінергічної активності спостерігається з 13-14 тижня вагітності, що часто співпадає з появою клінічних проявів артеріальної гіпотензії та прогресування симптомів до 17-24 тижня[177]. Ці ж терміни вагітності визначаються як критичні в становленні матково-плацентарно-плодової циркуляції, особливо її внутрішньо-плацентарної ланки, що й визначає можливий несприятливий вплив артеріальної гіпотензії матері на плід [2,189].

Фактором, який впливає на зниження тиску під час вагітності, є виникнення додаткової матково-плацентарної системи кровообігу. Плацента продукує гормони, які пригнічують функцію гіпофізу, в результаті чого зменшується продукція пресорних речовин, встановлюються принципово нові гомеостатичні параметри, відбувається порушення системної регуляції артеріального тиску. Гіпофункція кори наднирників, яка має місце під час вагітності, також сприяє погіршенню перебігу ІАГ. При зниженні рівня кортикостероїдів реакція органів і систем у відповідь на дію катехоламінів слабшає [2]. Гіпопродукція естрогенів гальмує вироблення адренокортикотропного гормону, збільшення вмісту в крові прогестерону веде до зниження АТ [3]. Розлади гомеостазу проявляються в порушеннях каллекреїн-кінінової системи, водно-електролітного та вуглеводного обміну. Відбувається погіршення церебральної гемодинаміки, порушення функцій кори головного мозку, гіпоталамуса, ретикулярної формації, найчастіше відзначається зниження функції зовнішнього подиху [9,10]. Функціональні зміни біоелектричної активності головного мозку, судинного тону, що виникли до вагітності, значно підсилюються з настанням і розвитком гестації [10,19].

Вегетативні розлади спостерігаються у більшості вагітних [9,74]. Duschek S. et al [148,150,151,152] у своїх дослідженнях вказують на наявність вегетативної серцево-судинної дисрегуляції у хворих з хронічною гіпотензією. Такі зміни включають, зокрема, низький симпатичний інотропний вплив та підвищення спонтанної барорефлексної чутливості.

Враховуючи, що барорефлекс впливає на частоту серцевих скорочень через вагусні волокна до синусового вузла, підвищена барорефлексна чутливість також вказує на аномальний парасимпатичний контроль [184,263]. Дизрегуляція вегетативної нервової системи з переважанням тону парасимпатичного відділу, зниженням симпатичної активності, сприяє гальмуванню всіх функцій (урокінетики, перистальтики кишечника), переважанню вазодилататорних ефектів над вазоконстрикторними та прогресуванню ІАГ під час вагітності [2,9].

Головною гемодинамічною ланкою патогенезу ІАГ вважається первинне порушення тону судин і їх реактивності. Важливу роль у регуляції судинного тону відіграють два газоподібні месенджери – оксид азоту (NO) та сірководень (H_2S). Дроник І. С. і співав. [21] виявлено сильний негативний корелятивний зв'язок між H_2S та NO, що свідчить про опосередковану взаємодію між цими системами вазорегуляції.

NO забезпечує нормальне функціонування серцево-судинної системи в фізіологічних умовах та її адаптацію в умовах патології. Основні функції NO в серцево-судинній системі пов'язують з його вазодилатуючою дією, зниженням агрегації та адгезії тромбоцитів, регуляцією кровообігу і підтримкою рівня базального артеріального тиску [164,203].

NO в організмі людини синтезується з амінокислоти L-аргініну за участю фермента NO-синтази (NOS). Розрізняють три типи (ізоформи) ферменту, які зазвичай позначають як тип 1- нейрональна (nNOS), тип 2 – індукцибельна (iNOS) і тип 3 – ендотеліальна (eNOS) [68,216,272]. Нейрональна та ендотеліальна ізоформи належать до конститутивних, оскільки вони експресуються в клітині постійно, активність їх залежить від внутрішньоклітинної концентрації іонів Ca^{2+} . Конститутивні ізоформи NOS синтезують NO в невеликій кількості під дією таких рецепторозалежних факторів як ацетилхолін, брадикінін, ангіотензин та ін. [87,273]. NO-синтазний механізм утворення NO із L-аргініну – це синтез NO в присутності кисню за участю конститутивних NOS. Стосовно iNOS, то синтез її значно

зростає при зниженні концентрації кисню в клітині. Так, гіпоксія стимулює синтез iNOS у гладеньком'язових клітинах дрібних судин, де в нормі вона не визначається, при цьому синтез NO в ендотелії пригнічується, сприяючи низці судинних порушень [139,140].

На даний час розвиток стійкої гіпотензії пов'язують з підвищеним рівнем NO [72]. Зв'язок ІАГ з гіпероксидазотемією вже підтверджений у дитячій популяції, в котрій було зафіксовано підвищення рівня NO в крові в десятки разів [90]. Dronyk I. et al. [146] вказують на те, що рівень продукції NO запрограмований генетично. При підвищенні його концентрації надлишок зв'язується в депо, а незв'язана частина проявляє свою біологічну дію, викликаючи зниження АТ.

Зростання концентрації оксиду азоту при низькому АТ зумовлене вираженою активністю парасимпатичної нервової системи і стимуляцією синтезу NO ацетилхоліном (АЦХ). Надлишок оксиду азоту викликає дилатацію судин, має негативний інотропний вплив на скоротливість міокарда, знижує опір периферичних судин, що і формує гемодинамічну складову ІАГ [191,247]. Гіпероксидазотемія, яка спостерігається при ІАГ, є ендотеліальним фактором патогенезу ІАГ [139,146]. Пітько В. А. і співавт. [72] вважають, що у вагітних з артеріальною гіпотензією має місце ендотеліальна дисфункція (ДЕ), яка зумовлена як збільшенням рівня вмісту у плазмі ендотеліального фактору релаксації (NO) так і збільшеним викидом прозапальних цитокінів. Sukalo AV et al. [247] вважають, що при ІАГ має місце новий варіант ендотеліальної дисфункції, при якому утворення факторів вазодилатації (NO) переважає над синтезом факторів вазоконстрикції (ендотелін-1, ендотелін-2; простагландин F2α).

До важливих чинників регуляції АТ належить і сірководень. H₂S регулює процеси вазорелаксації, має гіпотензивну дію, володіє антиоксидантними властивостями [28,139]. Дані останніх досліджень виділяють H₂S як третій чинник ендотеліальної релаксації, поряд із NO та

простацикліном [186,201]. Також вказується на регулювання продукції NO за допомогою H_2S шляхом активації або інгібування ізоформ NOS [209].

Встановлено кореляційні зв'язки між маркерами ДЕ і показниками коагулограми, що інтерпретується як механізм зниження периферійного судинного опору в маткових, спіральних і радіальних артеріях. ДЕ є основним триггером гемокоагуляційних розладів з вираженим тромбоутворенням, формуванням ділянок коліквацийних і коагуляційних некрозів в зоні анатомічного контакту ворсин хоріона і ендометрію [5,7]. Високий ступінь вираженості дисбалансу маркерів ДЕ, зміни показників морфофункціонального стану тромбоцитів периферійної крові, порушення доплерометричних показників кровообігу в маткових, спіральних і радіальних артеріях є прогностично несприятливими критеріями результату вагітності в різні терміни [162, 171,261].

Хоча ІАГ є відносно доброякісним станом, який може перебігати безсимптомно, майже 70% жінок у віці 18-35 років скаржаться на проблеми із здоров'ям [116]. Вагітність, як правило, погіршує стан жінок з артеріальною гіпотензією: у 91 % жінок під час вагітності посилюються прояви гіпотензії, які були раніше. Найчастіше погіршення стану настає в ранні терміни вагітності. Порушення надсегментарної вегетативної регуляції, до окремих проявів якої відноситься гіпотензія, є вихідним фоном, що сприяє розвитку раннього гестозу вагітних [1,3,260] і, за даними різних авторів, спостерігається у 50-80% вагітних [113,202,222].

Численні скарги у жінок з ІАГ обумовлені, перш за все, особливостями їх психологічної поведінки в суспільстві та підвищеною емоційністю в оцінці навколишнього світу, що було доведено групою іспанських учених [205]. Жінки з гіпотензією частіше астеничної статури із блідою шкірою, іноді з акроціанозом. Для них характерними є когнітивні порушення: спостерігаються дефіцит уваги та пам'яті [148]. Вони важче переносять фізичні навантаження, майже у половини з них має місце варикозне розширення вен. Руки і ноги на дотик холодні, пульс лабільний, зменшеного

наповнення та напруги [32]. Декомпенсовані стани супроводжуються гіпотонічними кризами, непритомністю, порушенням сну, зниженням працездатності в зв'язку з цим. Гіпотонічні кризи проявляються колаптоїдними станами, що тривають декілька хвилин, падінням систолічного артеріального тиску до 80мм рт.ст., діастолічного до 50мм рт.ст. і нижче, посиленням головного болю і головокружіння аж до блювання [177].

У роботах ряду дослідників показано, що хронічна гіпотензія впливає на перебіг вагітності та пологів, негативно позначається на стані плода і новонародженого. У цьому випадку відображення наявності патології, крім перманентного патологічного зниження артеріального тиску, може бути комплекс лабораторних ознак, що характеризують порушення гомеостазу [191].

У 1978 році Friedman E. і Neff R., спостерігаючи за 38000 жінками зафіксували високий ризик негативного результату вагітності, який поєднувався з вихідною стійкою діастолічною гіпотензією [159]. Ряд німецьких досліджень, проведених у 1980-х роках, повідомляли про наявність зв'язку між материнською гіпотензією і підвищеним ризиком передчасних пологів, післяпологової кровотечі та мертвонародження [176]. Проведене ретроспективне дослідження, у якому порівнювали вагітних жінок з гіпотензією та їхніми ровесницями з нормальним АТ виявило підвищений ризик передчасних пологів, СЗРП, наявність меконіальних навколоплодових вод та післяпологових кровотеч в групі гіпотензії [176]. Warland et al. [260] показали, що низький діастолічний тиск більшою мірою корелює з мертвонародженням, ніж низький систолічний тиск і свідчить про високий ризик порушення перфузії плаценти.

Bánhidu F et al. [119] проаналізувавши можливий зв'язок гіпотензії у 2000 вагітних з ускладненнями вагітності, вказували на вищий ризик нудоти і блювання; загрози переривання вагітності на ранніх термінах, часто з формуванням ретрохоріальної гематоми; виникнення анемії. Проте вважали,

що гіпотонія матері є протекцією від прееклампсії, не відзначали зростання частоти передчасних пологів та народження маловагових дітей.

Існують і інші думки про роль ІАГ в формуванні ускладнень вагітності, пологів і патології плода. Jun Zhang et al. [182] досліджували «акушерський парадокс» гіпотензії. Використовуючи той самий банк даних, як і Friedman E. і Neff R. виявили, що жінки з низьким артеріальним тиском були молодші, нижчі зростом і вагою, соціально незахищені, частіше належали до расових меншин, ніж вагітні з нормальним артеріальним тиском. На перший погляд, вагітні з низьким АТ мали такі ускладнення як передчасні пологи та малих для гестаційного віку плодів. Але після врахування інших факторів ризику, зв'язок виявився недостовірним. Hohmann M. et al. [177] доводили, що не існує причинно-наслідкового зв'язку між низьким АТ та негативними перинатальними наслідками - це лише супутній симптом інших ризиків під час вагітності. Chen A. et al. [132] вважали, що в описаному взаємозв'язку між низьким ДАТ під час вагітності і перинатальною смертністю не враховували термін вагітності як сильний предиктор перинатальної смертності. Огляд Warland [260], підсумовуючи дану дискусію, вважає, що існує невелика кількість досліджень, які демонструють негативний вплив стійкої гіпотензії матері на несприятливий результат вагітності, включаючи мертвонародженість. Багато питань залишаються без відповіді, включаючи визначення гіпотензії, рівень, на якому вона стає проблематичною і як краще керувати гіпотензією матері під час вагітності.

Між центральною та периферичною гемодинамікою матері і станом фето-плацентарного кровообігу існує тісний взаємозв'язок. Порушення центральної гемодинаміки у вагітних з ІАГ слугує тригером для виникнення судинних розладів та порушень мікроциркуляції, супроводжується системними гемодинамічними зрушеннями, зниженням перфузії органів і тканин і, як наслідок, ускладненнями з боку матері і плода [1,16,56]. Дослідження показників центральної гемодинаміки у вагітних з ІАГ [2] виявило у 22,0% випадків достовірне зниження об'ємних показників

кровообігу, таких, як ударний об'єм (УО) та хвилинний об'єм (ХО) серця порівняно з аналогічними показниками у жінок з нормотензією. Апресова КГ [2] описує, що в гестаційному періоді у вагітних з ІАГ виражені зміни об'ємних показників функції серцево-судинної системи супроводжувалися наростанням загального периферичного судинного опору, що значно погіршувало мікроциркуляцію.

De Los Reyes S et al. [142] вказує на достовірний зв'язок між стійкою гіпотензією у матері, яка народжує вперше, належить до групи низького ризику, і малим для гестаційного віку плодом. Хронічне зниження матково-плацентарного кровотоку призводить до гіпоперфузії плаценти та подальшого поганого росту плода. ЗРП у вагітних з ІАГ спостерігається від 8 до 35% [2,217,256,260]. У загальній популяції, за даними ВООЗ, частота ЗРП коливається від 6,5% у країнах Європи і до 31,1% - у Центральній Азії; у США – в 10-15% пологів [226].

Результати досліджень ряду авторів вказують на несприятливий вплив низького АТ на стан плода в зв'язку з гемодинамічними змінами у матері, порушенням матково-плацентарно-плодового кровоплину і, як наслідок, недоношуванням – у 23,7% випадків [3,177].

На думку багатьох авторів, однією з основних причин зростання перинатальної захворюваності і смертності у жінок з ІАГ є плацентарна дисфункція (ПД), морфологічні ознаки якої реєструються в 64-100 % випадків, а клінічні прояви - в 45-83 % [1,4]. У результаті проведеного гістологічного та морфометричного дослідження плацент жінок з ІАГ встановлено негативний вплив артеріальної гіпотензії під час вагітності на функціональні можливості плаценти внаслідок розвитку інволюційно-дистрофічних змін у мікроциркуляторному руслі плаценти [4,6,27]. У плацентах матерів з ІАГ спостерігались крововиливи в базальну пластину, тромбози і стази, збільшене відкладення фібриноїду, виражений фіброз строми ворсин різного калібру. Термінальні ворсини тісно прилягали одна до одної, місцями відмічалась відсутність епітелію з наявністю великих мас

фібриноїду, що можна трактувати як прояв порушення кровообігу в капілярах плаценти. Виявлено зони проліферації синцитію трофобласта в крайових відділах плаценти і виражений ангіоматоз проміжних і кінцевих ворсин хоріона в центральних відділах плаценти. У всіх спостереженнях виявляли проміжні незрілі ворсини і поля із значним відкладанням кальцію в центральній і периферичній зонах, що є типовою морфологічною ознакою хронічної плацентарної недостатності. Крім того, відзначались слабо виражені компенсаторно-приспосувальні процеси, які характеризувались ростом зрілих термінальних ворсин і гіпертрофією капілярів. На виснаження функціональних резервів фетоплацентарного комплексу вказувало зростання кількості ворсин з субепітеліальним розміщенням судин [7,37]. Тобто, при гіпотензії в плаценті виявляються зміни в системі мікроциркуляції, що проявляються спазмом судин, відкриттям артеріовенозних шунтів, порушенням судинної проникності, виникненням тканинної гіпоксії, яка викликає локальні ураження мембран ендотелію, що призводить в результаті до порушення гемодинамічних параметрів [2,4].

Нормальний стан плаценти характеризується відповідністю ступеня зрілості до терміну вагітності, відсутністю патологічних включень в структурі і товщині, а також патології міометрію в ділянці плацентації [41,226]. При УЗД вагітних з ІАГ в плаценті спостерігались розширення інтервільозного простору та значне розширення крайового синуса – до 15-20 мм, зумовлені депонуванням крові у венозній системі внаслідок зниження венозного тону [233].

Одним із основних методів діагностики ПД є ультразвукова доплерометрія, за допомогою якої визначають параметри кровоплину в маткових артеріях (МА), артеріях пуповини (АП) та середній мозковій артерії плода (СМА). Питанням вивчення гемодинаміки в системі мати-плацента-плід при ІАГ присвячено ряд робіт [2,3,34,69]. Більшість авторів вказує на розвиток порушень матково-плацентарного кровоплину (МПК) у вагітних з ІАГ, починаючи з II триместру. Так, середнє значення

пульсаційного індексу (ПІ) в МА майже у третині випадків перевищувало норму [2,89]. Якщо у вагітних з фізіологічним перебігом вагітності середні значення індексів судинного опору (ІСО) в МА мали тенденцію до поступового зниження до завершення вагітності за рахунок зростання швидкості кровоплину в діастолу, то у вагітних з ІАГ зниження ІСО не спостерігалось [3]. В артеріальній ланці кровообігу плода також мали місце певні зміни. При дослідженні кровоплину в аорті плода при артеріальній гіпотензії відзначалось підвищення показників ІСО; у той же час, у СМА спостерігалось деяке зниження показників ІСО у порівнянні з жінками з нормотензією. Очевидно, при наявності гіпотензії у матері кровообіг плода зазнає істотних змін, які можна пояснити як перебудову гемодинаміки в умовах зниженого матково-плацентарного кровопостачання та хронічної тканинної гіпоксії. Відбувається централізація гемодинаміки плода: головний мозок перебуває в умовах переважного постачання артеріальною кров'ю, у той час як розподіл крові до паренхіматозних органів знижується [174].

1.3 Вплив ІАГ на перебіг пологів.

Своєчасне формування біологічної готовності материнського організму до пологів становить новий рівень гомеостазу, необхідний для ініціації та розвитку пологової діяльності [17]. Оскільки вегетативна дисрегуляція, особливо знижений тонус симпатичної системи, вважається причетною до етіології хронічної гіпотензії [151], це може мати вплив на забезпечення вступу в пологи і передумовою для деформації «пологової домінанти». За даними ряду авторів [37,101,174,202], для роділь з ІАГ характерним є тривалий період передвісників та сповільнений темп розвитку перейм. В подальшому це призводить до ускладненого перебігу пологів, післяпологового періоду, а також порушеного стану новонароджених в ранньому неонатальному періоді. Bánhidu F et al [119] для вкорочення підготовчого періоду пологів рекомендує застосовувати допологову

підготовку, але не намагатися відразу призначати засоби для індукції пологової діяльності.

Від фізіологічної рівноваги симпатичної і парасимпатичної нервової системи залежить координація скорочень матки в пологах. Перейми характеризуються синхронним скороченням поздовжньо розташованих м'язів дна і тіла матки, які мають переважно симпатичну іннервацію з одночасним розслабленням пучків міометрію, орієнтованих в поперечному напрямку, які знаходяться в нижньому сегменті матки і перебувають під парасимпатичним контролем. До початку пологової діяльності зростає активність симпатико-адреналової системи; в пологах рівень катехоламінів підвищується в 2 рази. В експериментальних і клінічних дослідженнях встановлено, що зниження активності симпатико-адреналової системи є однією з основних причин слабкості пологової діяльності. У разі переважання тонусу парасимпатичної нервової системи над тонусом симпатичної може розвиватися дискоординація перейм, сегментарний спазм і дистоція шийки матки, що зумовлює виражену болючість перейм і сповільнене розкриття шийки матки [17,106].

Тільки у 25 % хворих артеріальною гіпотензією відзначається фізіологічний перебіг пологів [26]. За спостереженнями Bánhidy F et al [119] у пологах гіпотонічна дисфункція матки відмічалась у 59% жінок з ІАГ. Це підтверджують ряд авторів [2,37,134], які вказують на підвищену частоту стимуляції пологової діяльності. Також існує тенденція до розвитку різних форм дискоординованої пологової діяльності та зростання тривалості пологів [65,134]. Хоча існує протилежна думка, що у роділь з артеріальною гіпотензією сповільнений тип розвитку пологової діяльності помилково вважають за первинну слабкість пологової діяльності [37].

Під час перейми УОС зростає на 30% і більше в порівнянні з тим, що поза переймою; на 25% під час перейми може зростати ХОС і пульсовий тиск. Збільшити серцевий викид адекватно внаслідок венозного повернення, яке під час перейми складає 400-800 мл, вагітні з порушеною скоротливою

здатністю міокарда не можуть. Кровообіг у роділь з ІАГ характеризується зменшенням хвилинного та ударного об'ємів серця, зниженням венозного тону, що призводить до депонування крові у венозній системі та зменшенню венозного повернення до серця. Крім того, в результаті порушень вегетативної регуляції серцево-судинної системи відбувається неадекватне реагування нею на звичайні і, тим більше, надсильні подразники, яким і є пологовий акт, - вираженою тахікардією, регіонарним спазмом судин. Все це погіршує матково-плацентарний кровотік і, тим самим, негативно впливає на скоротливу діяльність матки та стан плода [135,141].

У роділь з артеріальною гіпотензією ускладнення під час пологів сприяють більш частому застосуванню оперативних методів розродження [2]. Коли артеріальна гіпотензія в родах поєднується зі слабкістю пологової діяльності, створюються особливо несприятливі умови для плода - виникнення дистресу в пологах складає 12,5%-20%; асфіксія новонародженого – 2,5-23,6%[119,132].

У жінок з ІАГ частота кровотеч у ранньому післяпологовому періоді є підвищеною і становить 9,8-28,1% [177,244]. За даними Hohmann M et al [177] крововтрата понад 500 мл була діагностована у 12,5%, понад 700 мл – 5,8%, понад 1000 мл – у 4,2% , понад 1200 мл – у 2,3%. Виникнення кровотеч у послідовому та ранньому післяпологовому періодах деякі автори пояснюють порушенням скоротливої активності матки, проте більшість вказують, що в генезі кровотеч найбільшу роль відіграють гемостазіологічні порушення [2,244]. Katz D et al [183] вважають, що порушення гемостазу у вагітних з ІАГ обумовлені зниженням кількості тромбоцитів, їх адгезивної здатності, концентрації фібриногену та підвищенням фібринолітичної активності. Hohmann M et al [177] у вагітних з ІАГ та недиференційованою дисплазією сполучної тканини спостерігали активацію тромбоцитарної ланки гемостазу в поєднанні з підвищеним коагуляційним потенціалом та зниженням показників протизгортальної системи, що сприяє, на її думку, формуванню у них претромботичного стану.

Larciprete G et al [194] дослідили, що у вагітних з ІАГ мутації в гені метилентетрагідрофолатредуктази зустрічаються в 3 рази частіше, ніж у загальній популяції. При цьому гетерозиготний варіант даної мутації виявлено у 35,62% випадків, а гомозиготний – у 8,2%. Дослідження на основні маркери вродженої тромбофілії показало, що вагітні з ІАГ не були носіями мутації гену протромбіну чи мутації Лейден.

Роділлі з ІАГ погано переносять крововтрату, у них відзначаються важкі колаптоїдні стани навіть при порівняно невеликій кровотечі. Розриви м'яких тканин пологових шляхів характеризуються підвищеною кровоточивістю із судин дрібного і середнього калібру. Апресова К.Г.[2] вказує на високий процент травматизму м'яких тканин пологових шляхів (21,7%-26,8%), при чому травми промежини мають місце при народженні дітей з невисокою вагою. Крововтрата в пологах у жінок з гіпотензією у порівнянні із здоровими породіллями спостерігається в три рази частіше [37], що створює умови для розвитку післяпологових ускладнень, частота яких досягає 1,7 – 15,5 % випадків, в основному, за рахунок розвитку запальних захворювань [2,260].

Отримані дані, що патологія серцево-судинної системи у матері має негативний вплив на систему кровообігу та стан міокарду народжених ними дітей. Гіпоксичне пошкодження мембран кардіоміоцитів в перинатальному періоді знижує скоротливу функцію міокарда, що сприяє виникненню артеріальної гіпотензії. Доведено, що наявність перинатальної гіпоксії створює морфологічну основу для ранньої ішемії міокарда у новонароджених. Тобто, гіпоксія є універсальним механізмом, який в подальшому визначає гемоциркуляторні та метаболічні порушення у осіб із зміненням АТ [260].

1.4. Лікування ІАГ у вагітних.

Лікування ІАГ є симптоматичним і паліативним, тому не знімає симптоми захворювання і не оптимізує прогноз пацієнтів [134]. Традиційно лікарі вважають, що низький АТ не загрожує життю, а лише

характеризується численними скаргами, що асоціюється з гендерними особливостями, психологічними проблемами, соціальною невлаштованістю, і не рекомендують лікування. У США і Європі ІАГ лікують і спостерігають так як ортостатичну гіпотензію, оскільки остання краще вивчена, а клінічні симптоми у них подібні. В основному, лікування полягає у зміні способу життя та дієті, при виражених симптомах гіпотензії застосовують медикаментозну терапію – альфа-адреностимулятори (мідодрин, етилефрин і ін.) та мінералокортикоїди (флудрокортизон), які категорично заборонені під час вагітності [168]. Крім того, як показали дослідження [114,220], спроби штучної стимуляції симпато-адреналової системи можуть призвести до негативної реакції серцево-судинної системи. Враховуючи їх вплив на зниження скоротливої функції серця паралельно із зростанням частоти серцевих скорочень, робить неперспективним використання при тривалому лікуванні ІАГ. Фактичні результати цих досліджень свідчать про можливість короточасного застосування адреностимуляторів, оскільки тривале їх використання може призвести до виснаження автономної нервової системи з тяжкими наслідками для організму [143].

Очевидно, правильно було б «звільнити» симпато-адреналову систему від надлишкового «впливу» блукаючого нерва за рахунок зменшення концентрації АЦХ та NO. Такого ефекту можна досягти за рахунок зниження впливу парасимпатичної нервової системи застосуванням холінолітиків або реактиваторів антихолінестерази та їх комбінації [114,133]. Існують результати небагатьох досліджень про позитивний досвід застосування М-холінолітика атропіна в лікуванні гострої артеріальної гіпотензії в умовах реанімації та інтенсивної терапії [181]. Екстракт беладони густий у складі таблеток є неселективним блокатором периферичних М-холінорецепторів (антихолінергічний препарат), який зазвичай використовується в клінічній практиці, проте про застосування М-холінолітиків при ІАГ відомо небагато. Ймовірно, що використання вказаних препаратів у жінок з ІАГ буде сприяти формуванню сбалансованої та

ефективної регуляції автономної нервової системи за рахунок підвищення симпатичної активності, і, як наслідок, нормалізації параметрів гемодинаміки, нівелювання суб'єктивної симптоматики [119].

Перспективним вважають пошук лікувальних засобів, які б селективно впливали на активність індуцибельної NOS з метою зниження синтезу рівня оксиду азоту, що відіграло б суттєву роль у профілактиці серцево-судинних, запальних та інших захворювань. Керована регуляція синтезу ендогенного NO може стати ефективним напрямком терапії ряду захворювань [216].

Лікування ІАГ у вагітних починають з немедикаментозних методів: лікувальна фізкультура, особливо важливою є ранкова гімнастика. Рекомендують здійснювати піші прогулянки на свіжому повітрі. Пацієнткам також призначаються душі, обливання, масаж і контрастні ванни для ніг, заняття аквааеробікою, плаванням. Важливою умовою є дотримання режиму сну, який повинен тривати близько 10 годин, з яких на нічний час припадає 8-9 годин, а на денний сон - 1-2 години. Рекомендують усунення дії шкідливих факторів, надмірних психоемоційних та фізичних навантажень, повноцінне і різноманітне чотирьохразове харчування із вживанням вранці чаю або кави з молоком, а також вживання великої кількості рідини. Дотримання певних умов безпеки при вертикалізації. При необхідності психологічної адаптації – заняття з психологом [26].

Патогенетична та симптоматична медикаментозна терапія більшою мірою стосується випадків прогресуючої вегетативної недостатності. Значне поширення при лікуванні ІАГ отримали рослинні препарати, що впливають на вегетативну нервову систему (пантокрин, екстракт елеутерококу, настойка лимоннику, екстракт родіоли, настойка аралії, настойка золотухи). З седативною метою рекомендують препарати магнію [2,37]. Серед інших існуючих методів лікування ІАГ, але недостатньо обґрунтованих, існують бальнеотерапія, фізіотерапія, вітамінотерапія [214]. З метою зменшення когнітивних дефіцитів рекомендують ноотропи і нейротропи, застосування

яких не дає значного ефекту в довгостроковій перспективі без відновлення перфузії органів і систем [114].

1.5. Висновки до розділу 1

Аналіз джерел наукової медичної інформації показав, що незважаючи на проведені дослідження і висловлені гіпотези, в етіології ІАГ дотепер залишається багато невідомого. Недостатньо вивчені її патофізіологія і патогенез, не уніфікована класифікація, і, отже, не вирішені повністю питання профілактики та патогенетичної терапії.

На сьогодні немає чіткого уявлення про етапність, характер і взаємозв'язок змін центральної та периферичної гемодинаміки матері зі змінами системи кровообігу плода. Практично відсутні роботи, присвячені необхідності покращення якості та ефективності допологової підготовки вагітних з ІАГ та профілактиці ускладнень в пологах.

Матеріали даного розділу були висвітлені у наступних публікаціях:

1. Маркін ЛБ, Попович ОІ, Попович АІ. Прогнозування ускладнень у жінок з ідіопатичною артеріальною гіпотензією під час вагітності та в пологах. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2022; 2:62-70.

DOI: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2022.2.13452>

<https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/act-pit-pediatr/article/view/13452/12527>

(Здобувачем проведено аналіз літератури, підготовка статті до друку).

2. Попович О. І. Стан гіпофізарно-надниркової та симпатoadреналової системи у вагітних з первинною артеріальною гіпотонією. Тези. Збірник матеріалів науково-практичної конференції молодих вчених, присвяченої 25-річчю Національної академії медичних наук України; 2018 Бер. 23; Київ. 2018, 31-32.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Методологічний підхід, дизайн та об'єм дослідження

Дисертація виконувалась впродовж 2017-2022 рр. в рамках НДР кафедри акушерства та гінекології «Удосконалення оцінки стану функціональної системи мати-плацента-плід при ускладненнях гестаційного процесу» (№ державної реєстрації 0112U000162), кафедри біологічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України; на базі КНП «Львівського клінічного територіального медичного об'єднання акушерства та гінекології» ПКБ №1 міста Львова та Інституту патології крові та трансфузійної медицини НАМН України.

Усі дослідження виконано з дотриманням прав безпеки пацієнтів, збереженням морально-етичних норм, прав і канонів людської гідності відповідно до основних положень GCP (1996 р.) Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи виконання наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 рр.) і наказу МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690, що підтверджено комісією з питань етики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол засідання № 1 від 20 січня 2020 р.).

Вагітні, які прийняли участь у виконанні даного наукового дослідження, були детально проінформовані про його мету, завдання, термін виконання; дали свою письмову згоду на проведення лікування і обстеження та погодилися з тим, що узагальнені результати дослідження можуть бути опубліковані із збереженням конфіденційності особистих даних. Усіх вагітних досліджуваних груп з метою постановки діагнозу було обстежено відповідно до стандартів якості наказу МОЗ України від 15.07.2011 р. №417; наказу МОЗ України від 03.11.2008 № 624 "Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної

(високоспеціалізованої) медичної допомоги «Фізіологічні пологи»; наказу МОЗ України від 05.01.2022 №8 "Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Кесарів розтин»; наказу МОЗ України від 24 червня 2016 р. № 624 «Про державну реєстрацію (перереєстрацію) лікарських засобів (медичних імунобіологічних препаратів) та внесення змін до реєстраційних матеріалів»; наказу МОЗ України від 27.12.2006 р. № 900 «Дистрес плода при вагітності» [80-85].

Для вирішення поставлених задач було проведено проспективне дослідження з частковим ретроспективним оглядом. Складено програму дослідження, в якій передбачено декілька етапів.

На першому етапі дослідження було проведено ретроспективний аналіз перебігу вагітності, пологів та перинатального періоду у 172 жінок з ІАГ, які склали порівняльну групу спостереження, були відібрані з 3075 карт пологів, що відбулись у КНП «Львівське клінічне територіальне медичне об'єднання акушерства та гінекології» ПКБ №1 міста Львова у 2019 році.

Для визначення факторів ризику розвитку акушерських та перинатальних ускладнень всі жінки ретроспективної групи були розподілені на 2 підгрупи: до 1-Р групи увійшло 129 роділь із ІАГ, у яких діагностували аномалії пологової діяльності (АПД); до 2-Р групи увійшло 43 жінки із ІАГ, без ускладнень в пологах. На цьому етапі використано описовий та аналітичний види епідеміологічного дослідження.

На другому етапі проводилось проспективне дослідження 128 вагітних з одноплідною вагітністю в терміні 39-41 тиж, яких було розподілено на дві репрезентативні групи:

- контрольна група – 30 умовно здорових вагітних з нормальним АТ;
- основна група – 98 вагітних з ІАГ.

У всіх вагітних поряд із загально-клінічними, лабораторними, мікробіологічними та інструментальними методами дослідження,

передбаченими клінічними протоколами (наказ МОЗ України №417 від 15.07.2011 року) проведено комплексне обстеження із застосуванням добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ); визначення біохімічних показників (суми нітритів та нітратів, пероксинітриту, сірководню), експрес-метод візуальної оцінки агрегації тромбоцитів, кількісне визначення розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК); проведення ТЕГ, гормональне дослідження (визначення вмісту естрадіолу E₂). Всі пацієнтки були оглянуті терапевтом. За показаннями вагітним здійснювались консультації фахівців інших спеціальностей та проводили додаткові інструментальні методи дослідження.

Критерії включення до дослідження: 1) вагітні з діагностованою ІАГ; 2) наявність інформованої згоди вагітної на включення в дослідження.

Для забезпечення достовірності результатів дослідження, розроблені критерії виключення вагітних з дослідження: 1) природжені захворювання серця і судин, 2) наднирникова недостатність, 3) гіпотиреоз, 4) цукровий діабет, 5) гострі інфекційні захворювання, 6) тяжкі інфекційні захворювання (ВІЛ-інфекція, туберкульоз, сифіліс, прогресуючий перебіг вірусних гепатитів В та С), 7) багатоплідна вагітність, 8) вагітність внаслідок ДРТ, 9) психічне захворювання чи недієздатність.

На третьому етапі дослідження проводилось обґрунтування, впровадження й оцінка ефективності впливу запропонованої нами терапії на перебіг пологів та перинатальний період, яка полягала, за наявності «незрілої» шийки матки (за модифікованою шкалою Е.Н. Bishop, J. Burnett, 2008 – 0-5 балів) та наявності «недостатньо зрілої» шийки матки (за модифікованою шкалою Е.Н. Bishop, J. Burnett, 2008 – 6-7 балів), у проведенні, за згодою вагітної, допологової підготовки у 39 тиж вагітності вагінальними таблетками синтетичного аналогу естрадіолу – проместрину по 1 капсулі (10 мг), попередньо зволоженій, глибоко в піхву впродовж 7-10 днів. Крім того, в латентній фазі першого періоду пологів (ЛФППП) проводилась корекція гемодинамічних розладів із застосуванням

супозиторіїв 10 мг гіосцину бутилброміду по 1 свічці ректально кожної години тричі. Результати застосування лікувально-профілактичних заходів за розробленою методикою оцінювали за клінічними показниками, ультразвуковою оцінкою гемодинамічних параметрів шийки матки, контролем скоротливої активності матки, ультразвуковим дослідженням величини найбільшого поперечного розміру крайового синуса плаценти, результатами доплерометричного дослідження кровотоку в маткових артеріях, ультразвуковою оцінкою дихальних рухів плода. З метою профілактики кровотечі у ранньому післяпологовому періоді 22 роділлям з ІАГ у яких, за даними ТЕГ, було виявлено ознаки гіперфібринолізу, в пізню потужну фазу пологів (в середньому, за 10-15 хв до народження плода) вводили транексамову кислоту у кількості 1,0 г в/в (болюсно) та у ранньому післяпологовому періоді повторно проводили ТЕГ.

Обґрунтування і розробка діагностично-терапевтичних заходів корекції аномалій пологової діяльності у роділь з ІАГ, прогнозування і профілактика кровотеч у післяпологовому періоді базувались на даних, отриманих на попередніх етапах дослідження, які сприяли удосконаленню надання акушерської допомоги.

Використані нами методи обстеження жінок є безпечними, достатньо інформативними для об'єктивної оцінки функціонального стану різних органів і систем.

Обстеження всіх жінок проведено за однаковими методами, з використанням одних і тих же апаратів, що унеможлиблює вплив можливої помилки, характерної для будь-якого неінвазивного методу дослідження, на достовірність результатів обстеження. Формування груп дослідження здійснювали методами суцільного та вибіркового аналізу.

В цілому, дизайн дослідження має наступну послідовність (рис. 2.1).



Рис. 2.1. Формування груп на етапах наукового дослідження.

2.2. Методи дослідження

2.2.1. Загальноклінічні методи дослідження. Діагноз ІАГ виставлявся сумісно з терапевтом у відповідності з МКХ10 перегляду, згідно якої І 95.0 - Ідіопатична гіпотензія як гіпотензія з невідомою етіологією, при якій АТ понижується в порівнянні з нормою і становить САТ менше 100 мм рт.ст. і ДАТ менше 60 мм рт.ст. При зборі анамнезу звертали увагу на наявність скарг, характерних для артеріальної гіпотензії, визначали наявність сімейної артеріальної гіпотензії. Терапевт скеровувала вагітних з пониженим АТ на УЗД щитоподібної залози та визначення гормонів щитоподібної залози (ТТГ, вТ4, АТПО). При виявленні патології жінка скеровувалась на консультацію до ендокринолога і вибувала з групи спостереження.

Вагітні з ІАГ в ході опитування висловлювали скарги, пов'язані із порушеннями судинного тону (біль голови мігренового типу) – 27,6%; симптоми астеничного синдрому (загальна слабкість, головокружіння, швидка втома) – 42,8%; порушенням вегетативної адаптації (потемніння в очах під час вставання, біль в ділянці серця, запаморочення) – 36,7%; респіраторними розладами (задишка при незначному фізичному навантаженні, відчуття нестачі повітря) – 43,9%; зниженням периферичного кровообігу (парестезії, м'ялгії, мерзлякуватість кистей та стоп) – 17,3% (рис. 2.2).

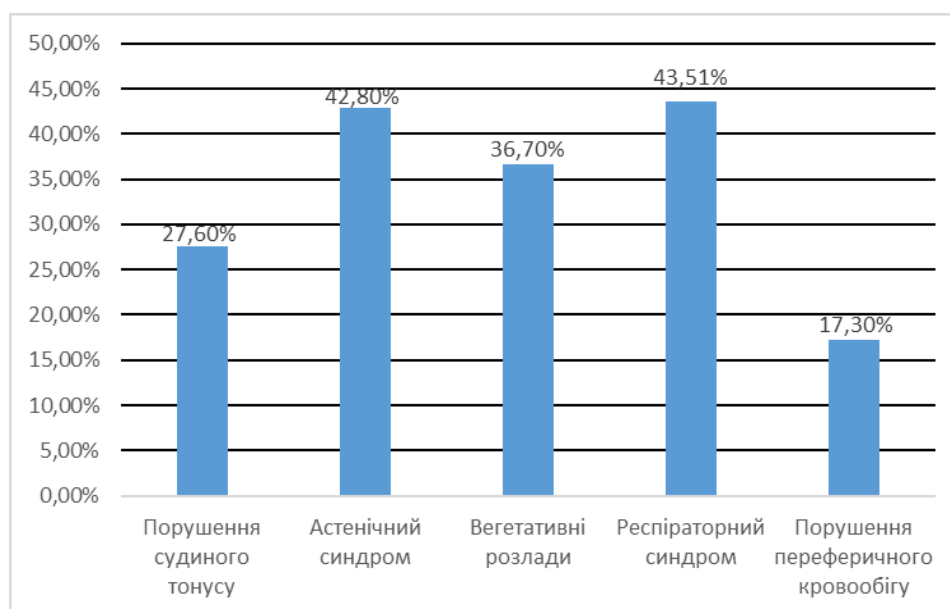


Рис. 2.2. Характеристика скарг у вагітних з ІАГ.

ІАГ диференціювали з ортостатичною гіпотензією, при якій зниження АТ відбувається впродовж перших 3-х хвилин при прийнятті вертикального положення та супроводжується симптомами запаморочення, головокружіння.

Вимірювання АТ здійснювалося двічі, після 5 хв сидіння у спокої осцилометричним методом (за допомогою автомату/напівавтомату) одночасно на обох руках, з інтервалом не менше 1 хвилини. Руки вільно лежали на твердій поверхні, манжетка розташована на рівні серця та обгорнута навколо плеча не менше, ніж на три чверті.

Проте традиційний метод контролю АТ не дає змоги повністю оцінити весь спектр змін з урахуванням циркадної варіабельності під впливом різних фізичних і емоційних навантажень. Тому використовувався метод ДМАТ з акцентом на аналіз його під час сну. ДМАТ проводилося за допомогою апарата “BP-one” виробництва Італії, робота якого заснована на осцилометричному методі визначення АТ. Загальна кількість вимірів АТ протягом доби становила не менше 50, інтервал між вимірами – 20 хвилин удень (з 6-00 до 22-00 годин) і 30 хвилин уночі (з 22-00 до 6-00 годин). Вагітні мали амбулаторний тонометр і носили монітор впродовж 24 годин. Заповнювали детальну анкету про спосіб життя та вели щоденник активності.

Оцінювали такі основні групи показників добового профілю АТ:

- середні значення АТ: середньодобовий тиск (середнє систолічне і середнє діастолічне АТ впродовж доби; окремо середнє САТ і середнє ДАТ за денний і за нічний період;

- навантаження АТ, що характеризували за показником індексу часу - відсотка вимірів, під час яких рівень АТ нижче нормальних його величин. Варіабельність АТ за показниками стандартного відхилення від середньої величини автоматично обчислювалось окремо для САТ і ДАТ денного й нічного;

- циркадні коливання, які демонстрували добовий індекс АТ – обчислене у відсотках зниження АТ у пасивний період доби (під час нічного відпочинку) порівняно із активною фазою.

Клініко-лабораторне обстеження та вивчення анамнезу життя вагітних проводили рутинними методами. Аналізувався соматичний та репродуктивний анамнез, спадковий анамнез, менструальна, статева і репродуктивна функції, перенесені гінекологічні захворювання й оперативні втручання, перебіг, ускладнення та наслідки попередніх вагітностей.

Клінічне обстеження включало загальний огляд, оцінку стану серцевосудинної, дихальної, травної, сечовидільної систем; антропометричне дослідження з визначенням індексу маси тіла (ІМТ), пальпацію молочних залоз і щитоподібної залози (ЩЗ), зовнішнє та внутрішнє акушерське обстеження. Оцінку ступеня «зрілості» шийки матки визначали за модифікованою шкалою E.H. Bishop (J. Burnett, 2008).

2.2.2 Лабораторні методи дослідження. Проводили визначення двох газоподібних месенджерів – оксиду азоту (NO) і сірководню (H_2S), які відіграють важливу роль у регуляції судинного тонуусу і становлять гемодинамічну ланку патогенезу ІАГ. Час життя NO складає декілька секунд, за фізіологічних умов невеликі його кількості швидко інактивуються окисною реакцією, переходячи у нітрит або нітрат. Останні є стабільними метаболітами оксиду азоту, тому їх сумарне визначення є методом оцінки загального синтезу NO. Метод визначення суми нітратів та нітритів базувався на реакції утворення забарвленого комплексу з реактивом Гріса [167]. 0,1 мл плазми розчиняли у 0,51 мл води, осаджували білок шляхом внесення 0,3 мл 3н розчину хлорної кислоти, центрифугували при 12000g. Відбирали 0,27 мл супернатанту, додавали 0,03 мл 3 М розчину аміаку, 0,06 мл 0,1 М розчину хлоридної кислоти, 0,6 мл 10% розчину оцтової кислоти, 30 мг суміші (1:100) цинкового пилу та мангану сульфату (для відновлення нітрату до нітриту) або мангану сульфату (у випадку визначення нітрит-аніону), 0,54 мл реактиву Гріса. Усі реактиви готували на воді для ін'єкцій. Готову суміш струшували і центрифугували при 15000 g. Екстинкцію супернатанту визначали при довжині хвилі 550 нм. Контролем служила

дистильована вода. Концентрацію визначали за калібрувальним графіком (у мкмоль/л) [167].

Визначення вмісту гідроген сульфід у плазмі крові проводили за методикою Dombkowski et al. [145]. У пробірки дослідних проб додавали 0,5 мл 1 % ацетату цинку, 2,0 мл води та 0,1мл плазми крові. Додавали 0,5 мл *n*-фенілендіаміну та 0,4 мл FeCl₃. Перемішували та інкубували 5 хв. при кімнатній температурі. Потім додавали 1,0 мл 20 % трихлороцтової кислоти, струшували та центрифугували 20 хвилин при 3000 об/хв. Контрольну пробу готували так само, але замість плазми брали 0,03 мл води та 0,07 мл розчину альбуміну. Стандартну пробу готували як дослідну, але замість плазми брали такий самий об'єм розчину стандарту (10 мкг/мл). Екстинкцію дослідних, контрольних та стандартних проб вимірювали на ФЕК в кюветах товщиною 0,5 см проти води при $\lambda = 540$ нм. Результати представляли у мкмоль/л.

Про розвиток нітрозативного стресу, який є основою ендотеліальної дисфункції у жінок з ІАГ, судили по визначенню пероксинітриту. Вміст та продукцію пероксинітриту лужних та лужно-земельних металів визначали згідно з методикою описаною Vanuffelen et al. [256]. Концентрацію пероксинітриту лужних і лужноземельних металів визначали за приростом атомарного йоду, який утворюється в реакції пероксинітриту з йодидом калію в фосфатному буферному розчині (pH=7,0).

З метою оцінки гемостазу усім пацієнткам було виконано коагулологічні дослідження. Для коагулологічних досліджень кров послідовно центрифугували в двох режимах (7 хв при 110g та 20 хв при 2000g) до отримання збідненої на тромбоцити плазми.

Для загальної оцінки стану системи гемостазу виконували наступні дослідження: протромбіновий час (ПЧ), активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), визначення концентрації фібриногену, дослідження динамічної функції тромбоцитів під впливом АДФ[35], кількісне визначення розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) [35].

Оцінювання зовнішнього шляху згортання проводили за результатами ПЧ, який залежить від вмісту факторів протромбінового комплексу, не залежить від кількості тромбоцитів та вмісту інших факторів зсідання. Визначається час зсідання безтромбоцитної плазми при додаванні до неї тканинного тромбопластину з визначеною активністю та чутливістю.

АЧТЧ – тест, що використовується для діагностики дефіциту факторів внутрішнього шляху згортання – VIII, IX, XI, XII. Даний тест є клітинговим, тобто заснований на визначенні часу утворення згустку. Спочатку активували досліджувану плазму реактивом АЧТЧ, а потім додавали хлорид кальцію і вимірювали час згортання у секундах.

Фібриноген плазми крові визначали гравіметричним методом за Р. Рутбергом. Метод Рутберга полягає у висушуванні згустку фібрину та за його вагою визначенням вмісту фібриногену у плазмі.

Дослідження динамічної функції тромбоцитів оцінювали на предметному склі після додавання до тромбоцитної плазми індуктора агрегації АДФ і фіксували час утворення видимих агрегатів секундоміром.

Принцип методу визначення РФМК в плазмі крові полягає в появі в плазмі, яка містить РФМК, зерен (паракоагулята) фібрину після додавання до неї розчину фенатроліну.

Кількість тромбоцитів була підрахована апаратним методом за стандартною методикою.

Про формування біологічної готовності материнського організму до пологів судили за рівнем естрадіолу (Е₂). Визначення вмісту Е₂ у сироватці крові вагітних проводили методом імуноферментного аналізу з використанням стандартних систем «DRG» (США).

2.2.3. Інструментальні методи дослідження. ТЕГ – метод оцінювання гемостазу, що в режимі реального часу відображає коагуляційну здатність крові (фіксує процес формування згустку – активацію тромбоцитів та синтез мономерів фібрину) та систему фібринолізу. ТЕГ виконували на

тромбоеластографі TEG 5000 Haemoscope Corp., Niles IL. Тести проводили впродовж двох годин після отримання матеріалу. У кювету тромбоеластографа додавали 340 мкл цитратної крові та 20 мкл 0,2 М розчину CaCl_2 , куди потім занурювали циліндричний стрижень, який має зв'язок з реєструючим пристроєм тромбоеластографа. Між стрижнем та кюветою залишається простір в 1 мм, який заповнений рідкою та надалі – кров'ю, що згорнулась. За допомогою спеціального механізму стрижень виконує обертальні рухи навколо своєї осі по чергово ліворуч та праворуч на певний кут. Рідка кров не перешкоджає рухам стрижня. Як тільки кров починає згортатись, в міру утворення та ущільнення згустку амплітуда коливань стрижня зростає і досягає максимуму. Отже, значення опору рухів стрижня є прямо пропорційним до щільності згустку. Обертальні рухи стрижня перетворюються з механічного в електричний сигнал, який фіксується комп'ютером. Як наслідок, ми можемо виміряти час початку утворення перших ниток фібрину, кінетику утворення згустку, щільність згустку та процес розчинення згустку – відбувається фібриноліз чи ні.

Було проаналізовано такі показники системи зсідання: час реакції (R, хв) - час від запуску вимірювань до початку формування згустку – початок формування згустку; час коагуляції або формування згустку (K, хв) – надає інформацію про дефіцит факторів згортання та терапію гепарином; K та кут дотичної до TEG з точки початку утворення згустку (α -Angle, градуси) - демонструють кінетику згустку і головним чином залежать від рівнів фібриногену; максимальну амплітуду (MA, мм) характеризує максимальну щільність згустку та надає інформацію про фібриноген та функцію тромбоцитів; коагуляційний індекс (CI) є похідним параметром від R, K, MA та кута α і характеризує коагуляційний потенціал крові пацієнтки в цілому; стабільність та міцність згустку (G, діни/см²); LY30-характеристика процесу розчинення згустку за 30 хв після досягнення MA або ступінь фібринолізу через 30 хв після утворення згустку. Значення R та K зафіксовані впродовж 10 хв після ініціації процесу зсідання у кюветі тромбоеластографа, α -Angle,

МА, G та LY30 - впродовж 30 хвилин. Нормальні контрольні діапазони значень (референтний інтервал) показників тромбоеластограми для цитратних нативних зразків крові взято з літературних даних та надані виробником [35, 36]. Нормальна тромбоеластограма наведена на рис.2.3.

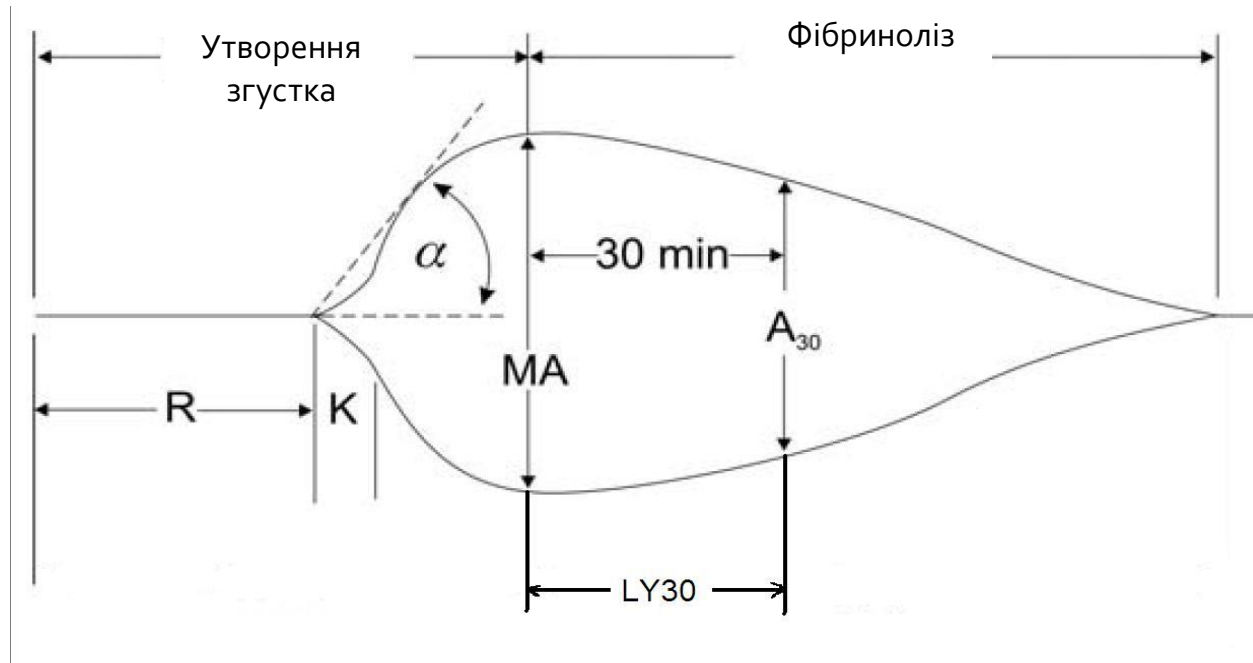


Рис. 2.3 Тромбоеластограма

Ультразвукове і доплерометричне сканування шийки матки здійснювали згідно рекомендацій Маркіна Л. Б. і співав. [45]. Проводили біометрію шийки матки трансвагінальним доступом. Визначали її довжину, ширину, товщину і ехоструктуру. З використанням кольорового доплерівського картування на відстані 2/3 від внутрішнього вічка і на 1/2 відстані від цервікального каналу до зовнішнього контуру органу за характером судинної кривої, гомологічному судинній кривій маткової артерії, проводили пошук дрібних артерій шийки матки (ДАШМ) з подальшим визначенням показника опору кровоплину (індекса резистентності (IP) [45].

У процесі пологів за допомогою монітора типу 8030A фірми «Helwett-Packard» (США) проводили динамічний контроль скоротливої діяльності

матки. При вивченні токограми здійснювали якісний аналіз маткових циклів, визначали частоту, амплітуду та тривалість скорочень, тривалість інтервалів між переймами, відношення часу скорочення до часу розслаблення матки. З метою об'єктивізації оцінки маткової активності визначали показник активності матки в одиниці Монтевідео. Одиницю Монтевідео розраховували за формулою: $OM = AP \times TP$, де OM – одиниця Монтевідео; AP – амплітуда перейми; TP – тривалість перейми.

Матково-плацентарний кровоплин оцінювали за допомогою ультразвукових систем в акушерських програмах. Із використанням ультразвукової діагностичної системи SLE-101 PC визначали швидкість розкриття шийки матки (см/год). Доплерометричне дослідження включало оцінку кровотоку в маткових артеріях (МА). Для якісного аналізу стану кровоплину обчислювали систоло-діастолічне відношення (С/Д); індекс резистентності (ІР); пульсаційний індекс (ПІ). Здійснювали динамічне ультразвукове дослідження величини найбільшого поперечного розміру крайового синуса плаценти (мм). Ехографічне зображення крайового синуса виглядає як гіпоехогенна щілиноподібна структура, розташована між зовнішнім краєм плаценти, гладким хоріоном та децидуальною оболонкою.

При ультразвуковому дослідженні за допомогою М-методу здійснювали оцінку дихальних рухів плода (ДРП).

Морфологічне дослідження плацент породіль проводили за стандартною методикою (забарвлення тканини гематоксилін-еозином) з використанням світлооптичного мікроскопа «ЛЮМО» із стандартними збільшеннями: $\times 10 \times 20 \times 40 \times 100$.

2.3 Методи статистичної обробки результатів дослідження

Для перевірки нормальності розподілу кількісних даних застосовано критерій Шапіро-Уїлка. У випадку гаусівського розподілу варіаційні ряди описувались за допомогою середнього арифметичного та його стандартного

відхилення ($X \pm SD$). Ряди, які мали негаусівський розподіл, описувались за допомогою медіани та 25-ого і 75-ого перцентилів: Me [25%; 75%].

Значущість різниці між двома середніми величинами визначалась при нормальному розподілі за допомогою t-критерію Стюдента, а при відсутності гаусівського розподілу - U-критерію Манна-Уїтні. Різниця вважалась достовірною при $p < 0,05$. Кореляційні залежності вимірювались за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона (при кількісних показниках), або коефіцієнта кореляції Спірмена (при рангових показниках).

Для кореляційного аналізу показників використовували коефіцієнт Спірмена ($r = 0 \pm 0,25$). Наявність прямої кореляційної залежності встановлювали при позитивних значеннях r , зворотній - при негативних. Сила виявленого кореляційного зв'язку оцінювалася таким чином:

- при r від 0,76 до 1,0 (від -0,76 до -1,0) - як сильний;
- при r від 0,51 до 0,75 (від -0,51 до -0,75) - як середній;
- при r від 0,26 до 0,5 (від -0,26 до -0,5) - як помірний.

Асоціацію певної ознаки з ризиком розвитку певної патології в ретроспективному дослідженні оцінювали за допомогою розрахунку відношення шансів (OR, odds ratio) (ВШ) з 95% довірчим інтервалом (ДІ – довірчий інтервал) (95% confidence interval, CI), для оцінки відношення частоти наслідків при дії певного чинника до наслідків за відсутності його впливу розраховували відносний ризик (RR, relative risk) (ВР) з 95% довірчим інтервалом (95% confidence interval, CI).

Всі статистичні обрахунки проводилися із використанням програмного забезпечення RStudio v. 1.1.442 та R Commander v.2.4-4.

РОЗДІЛ 3

ДІАГНОСТИЧНО-КЛІНІЧНІ ПОКАЗНИКИ ПЕРЕБІГУ ГЕСТАЦІЙНОГО ПРОЦЕСУ У ЖІНОК З ІДІОПАТИЧНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПОТЕНЗІЄЮ

3.1 Особливості перебігу гестаційного процесу у жінок з ідіопатичною артеріальною гіпотензією (ретроспективний аналіз)

Враховуючи те, що під час вагітності фізіологічні зміни гемодинаміки «проявляють» основні ланки патогенезу ідіопатичної артеріальної гіпотензії (ІАГ), ми вирішили проаналізувати особливості перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених у жінок з даною патологією за даними ретроспективного аналізу обмінних карт та історій пологів жінок, які народжували у КНП «Львівське клінічне територіальне медичне об'єднання акушерства та гінекології» ПКБ №1 міста Львова у 2019 році. Ці жінки склали групу порівняння.

За даними літератури, тільки у 25% роділь з ІАГ спостерігається фізіологічний перебіг пологів [2,37,119]. Стан готовності материнського організму до пологів, необхідний для ініціації та розвитку пологової діяльності, великою мірою визначається станом матково-плацентарного комплексу і, відповідно, станом плода. Знижене кровопостачання плаценти, наявність хронічної тканинної гіпоксії у жінок з ІАГ може мати вплив на забезпечення вступу в пологи і бути передумовою для деформації «пологової домінантності». Тривалий період передвісників, сповільнений темп розвитку перейм, тенденції до переношування вагітності є характерними для жінок із гіпотензією і стають передумовою для виникнення аномалій пологової діяльності (АПД) в пологах.

Для встановлення факторів ризику АПД жінки групи порівняння, були розподілені на 2 групи: до 1-Р групи увійшло 129 роділь із ІАГ, у яких діагностували АПД; до 2-Р групи увійшло 43 жінки із ІАГ, без ускладнень в пологах. Проведено ретроспективний аналіз 172 історій пологів, 172 індивідуальні карти вагітної з ІАГ та 172 історії розвитку новонародженого.

Діагноз ІАГ виставлявся в обмінній карті терапевтом у вагітних із систолічним АТ (САТ) менше 100 мм рт.ст. і діастолічним АТ (ДАТ) менше 60 мм рт.ст. та наявності скарг на біль голови, серцебиття, загальну слабкість, головокружіння, задишку, відчуття нестачі повітря, мерзлякуватість кистей і стоп.

Середній вік обстежених групи порівняння жінок склав $28,9 \pm 2,0$ років у 1-Р групі та $29,2 \pm 1,5$ років у 2-Р групі. Віковий розподіл вагітних, задіяних в ретроспективному дослідженні, був таким: до 19 років включно – 4 пацієнтки (3,1 %) в 1-Р групі та 1 (2,3%) в 2-Р групі спостереження; з 20 до 25 років – 45 (34,9%) і 14 (32,6%) відповідно; з 26 до 30 років – 50 (38,6%) і 17 (39,5%) відповідно; з 31 до 35 років – 22 (17,1 %) і 8 (18,7%), старших за 35 років 8 (6,3 %) і 3 (6,9%) відповідно. Таким чином, за віком групи порівняння були репрезентативними.

Серед жінок ретроспективної когорти 73(42,4%) пацієнтки були вагітними вперше; 24(14,0%) повторно вагітні з репродуктивними втратами в анамнезі, які не мали пологів; 75(43,6%) повторно вагітних, які мали в анамнезі як передчасні, так і термінові пологи (рис. 3.1.).



Рис. 3.1. Структура репродуктивної когорти за паритетом.

Серед 98 жінок з ІАГ, у 18 (18,4 %) вагітних захворювання почалося в дитячому віці, у 64 (65,3%) – у юнацькому й у 16 (16,3 %) хворих – після 20 років.

Оскільки рівень АТ є першорядним діагностичним критерієм гіпотензивних порушень, правильний і точний його вимір, також як і правильна інтерпретація результатів цих вимірів, має важливе діагностичне значення. Рівень АТ в обстежених вагітних у межах 100/60-90/60 мм рт.ст. відзначався у 72 (73,5 %) жінки, значно нижчі показники - 89/59-80/50 мм рт.ст. – у 26 (26,5 %).

Індекс маси тіла (ІМТ) жінок, задіяних нами у ретроспективному дослідженні, 18,5-24,9 кг / м² (нормальна маса тіла) відзначався у 69 (53,5 %) жінок 1-Р групи та у 25 (58,1%) 2-Р групи, ІМТ < 18,5 кг / м² (дефіцит маси тіла) у 55 (42,6 %) жінок 1-Р групи та у 16 (37,2%) 2-Р групи, ІМТ 25,0-29,9 кг / м² (надлишок маси тіла) у 5 жінок (3,9 %) 1-Р групи та у 2 (4,6 %) 2-Р групи. Жінок з ожирінням не було у жодній групі спостереження. За ІМТ групи порівняння були репрезентативними.

Соціальна структура в обох групах була представлена службовцями (54,2%; 55,8%), робітницями (17,8%; 23,2%), студентками (8,1%; 9,3%), тимчасово не працювали (19,9%; 11,7%) відповідно. Шкідливі звички всі пацієнтки заперечували. Усі перебували у шлюбі.

Спадкова схильність до ІАГ простежувалася у сім'ях 52 (53,1%) жінок. Найчастіше схильність передавалася за материнською - у 32 (32,7%) випадків, рідше – за батьківською у 15 (15,3%) або за двома - у 5 (5,1%) лініями.

При ретроспективному аналізі перебігу вагітності та пологів у жінок з ІАГ було встановлено великий відсоток ускладнень, структура яких наведена в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

**Частота ускладнень вагітності та пологів у жінок з ІАГ за даними
ретроспективного аналізу**

Нозологічна одиниця	Групи жінок			
	1-Р група (n=129)		2-Р група (n=43)	
	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5
Екстрагенітальні захворювання				
Залізодефіцитна анемія	38	29,5	12	27,9
Хронічний тонзиліт	28	21,7	9	20,9
Варикозна хвороба	27	20,9	8	18,6
Хронічний пієлонефрит	6	4,7	1	2,3
Геморой	38	29,5	11	25,6
Міопія	27	20,9	8	18,6
Захворювання шлунково-кишкового тракту	9	7,0	4	9,3
Ускладнений акушерський анамнез				
Невиношування у ранньому терміні	35	27,1	10	23,2
Недоношування вагітності	6	4,7	-	-
Завмерла вагітність	8	6,2	4	9,3
Ускладнення під час вагітності				
Надмірна блювота вагітних	71	55,0	23	53,4
Загроза викидня	44	34,1*	8	18,6
Загроза передчасних пологів	27	20,9*	7	11,6
Плацентарна дисфункція	55	42,6*	4	9,3
СЗРП	14	10,8*	1	2,3
Компенсований дистрес плода	11	8,5*	-	-
Помірна преєклампсія	7	5,4	2	4,7
Передчасні пологи	9	7,0*	1	2,3

Продовження табл.3.1

1	2	3	4	5
Хибні пологи	32	24,8*	4	9,3
Удавані перейми	9	6,9*	1	2,3
Ускладнення в пологах				
Аномалії пологової діяльності	82	63,6	-	-
Дистрес плода	19	14,7	-	-
Пологовий травматизм матері	34	26,4*	5	11,6
Післяпологова кровотеча	12	9,3	-	-
Новонароджені з асфіксією різного ступеня важкості	17	13,1*	-	-
Пологовий травматизм плода	2	1,5	-	-

Примітка: * $p < 0,05$ – вірогідність різниці 1-Р і 2-Р груп

Слід зауважити, що пацієнтки із захворюваннями ендокринної системи – патологією щитоподібної залози та наднирниковою недостатністю виключалися із нашого дослідження.

Серед екстрагенітальних захворювань у вагітних обох груп істотне місце займала інфекційно-запальна патологія: захворювання лор-органів (хронічний тонзиліт), захворювання сечовидільної системи (хронічний пієлонефрит. Це узгоджується з положенням про те, що перенесені інфекційні та запальні захворювання можуть бути однією із причин, що призводять до розвитку артеріальної гіпотензії.

Звертає на себе увагу досить висока частота міопії різного ступеня тяжкості, варикозного розширення вен нижніх кінцівок, геморою, що свідчить про знижений тонус судин у вагітних з ІАГ. Наявність хронічного захворювання вен діагностовано за даними УЗД у 27 (20,9%) вагітних 1-Р групи та 8 (18,6%) 2-Р групи. Геморой турбував кожную другу вагітну, особливо, напередодні пологів; пацієнтки потребували консультації проктолога.

При дослідженні гінекологічного анамнезу ми проаналізували вік настання менархе, характер менструальної функції, перенесенні гінекологічні захворювання. Середній вік менархе у жінок з ІАГ 1-Р групи становив $(14 \pm 1,2)$ роки; у жінок 2-Р групи – $(13 \pm 1,6)$ ($p > 0,05$). Слід відмітити, що у 22 (17,5%) жінок 1-Р групи менструальна функція розпочиналась з затримкою, тобто після 15-16 років, спостерігались порушення менструальної функції. Звертала на себе увагу наявність фолікулярних кист яєчників у 22,5 % жінок 1-Р групи, що було достовірно частіше, ніж у жінок 2-ої-Р групи – 7,1%.

Аналіз даних анамнезу виявив у переважної більшості пацієнток численні ускладнення попередніх вагітностей. Так, невиношування вагітності спостерігалось у кожній третій пацієнтки в обох групах.

Порушення надсегментарної вегетативної регуляції, до окремих проявів якої відноситься гіпотензія, сприяло розвитку раннього гестозу у понад 50% вагітних в обох групах.

Плацентарна дисфункція (ПД), яка спостерігалась у 42,6% вагітних 1-Р групи, проявлялась порушенням матково-плацентарного кровоплину І А ст., розширенням міжворсинчастого простору, наявністю кальцинатів, кист в плаценті, невідповідністю стадії зрілості плаценти гестаційному терміну і була достовірно вищою, ніж у жінок 2-Р групи, реалізовувалась у «великі акушерські синдроми» - синдром затримки росту плода (СЗРП), компенсований антенатальний дистрес плода, передчасні пологи, помірна преєклампсія. Показники судинного опору в МА були вищими на 21-35% за норму, порушення мали переважно ізольований характер – І А ступеня; II ступінь порушень діагностовано лише у 2 (15,5%) пацієнток 1-Р групи.



Рис. 3.2 Вагітність 39 тиж. Розширення інтервільозного простору діаметром 27,70 мм у вагітних з ІАГ



Рис.3.3 Вагітність I, 39 тиж., вагітна К. , 23 р., ІАГ. Доплерограма КШК уматкових артеріях PI: D 0,80

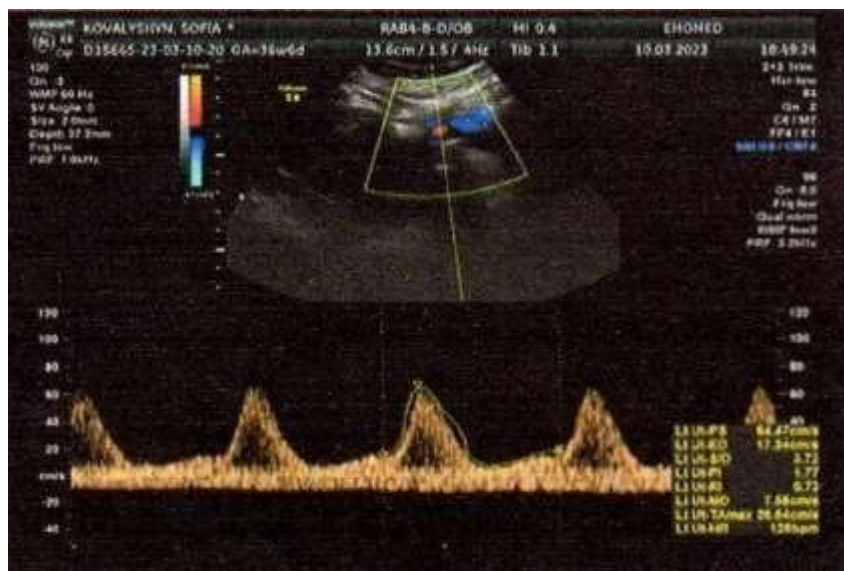


Рис.3.4 Вагітність I, 39 тиж., вагітна К. , 23 р., ІАГ. Доплерограма КШК у маткових артеріях PI: S 1,77. Середнє PI 1,28.

Формування ПД, яка є результатом дезадаптації периферичної й матково-плацентарної гемодинаміки у жінок з ІАГ, може впливати на розвиток пологової діяльності. Особливо несприятливим є факт пролонгування вагітності понад 41 тиждень: у жінок з ІАГ 1-Р групи спостерігалась у 18 (13,9%) випадках; 2-Р групи – в 1 (2,3%) випадку. У зв'язку з цим ми проаналізували результати перебігу пологів та їх наслідки для матері та плода у жінок з ІАГ.

Сповільнений темп розвитку перейм у жінок з ІАГ описують ряд авторів [26,37]. За результатами проведеного нами аналізу хибні пологи (періодичні скорочення матки впродовж 1-2 діб вночі, які зникали до ранку) мали місце у 24,8% вагітних. Удавані перейми спостерігались у 6,9% вагітних, переважно, після 41 тиж вагітності.

Загальна тривалість пологів у першороділь складала $17,4 \pm 1,4$ год; у повторнороділь – $14,6 \pm 1,5$ год. Звертала на себе увагу уповільнення латентної фази I періоду пологів у першороділь – $11,3 \pm 1,0$ год; у повторнороділь – $10,0 \pm 1,4$ год. Тривалість активної фази I періоду пологів складала $7,1 \pm 1,3$ год; $5,2 \pm 1,2$ год відповідно; II періоду $60,2 \pm 5,4$ хв; $44,3 \pm 5,6$ хв відповідно та III

періоду пологів $8,2 \pm 1,4$ хв; $6,4 \pm 1,4$ хв відповідно; були в межах норми згідно чинного протоколу МОЗ України.

Розродження шляхом операції кесаревого розтину застосовувалось у 12 (9,3%) роділь з приводу АПД, які не піддавались медикаментозній корекції; та у 19 (14,7%) з приводу дистресу плода в пологах. Патологічна крововтрата мала місце у 9,3% випадків; пологовий травматизм матері (розриви шийки матки, піхви, промежини) спостерігались у кожної третьої жінки навіть при невеликих розмірах плода. Зокрема, крововтрата понад 500 мл була діагностовано у 10 (7,8%); понад 700 мл - у 2 (1,5%) роділь. Середні показники ступеня крововтрати $325,6 \pm 24,4$ мл.

Ранній неонатальний період у 13,1% випадків 1-Р групи ускладнився народженням малюків із клінічними ознаками асфіксії різного ступеня важкості. Пологовий травматизм плода (наявність кефалогематоми) мав місце у 1,5% випадків лише у 1-Р групі спостереження. Отримані дані свідчать про те, що плід, розвиток якого відбувається в умовах недостатньої плацентарної перфузії, більшою мірою зазнає гіпоксичних ушкоджень життєво важливих органів під час пологів.

Звертала на себе увагу відсутність гіпогалактії у породіль з ІАГ, можливо, внаслідок низького рівня Е2.

На основі ретроспективного аналізу проведена оцінка статистично значимих факторів ризику АПД у роділь з ІАГ. ПД є значимим чинником ризику розвитку АПД: ВШ=4,581 (95% ДІ 2,564 - 6,111); клінічна маніфестація ПД у СЗРП та антенатальний дистрес плода також вагомо впливає на перебіг пологів: ВШ= 4,696 (95% ДІ 2,743 - 5,454) та ВШ=3,696 (95% ДІ 1,543 - 5,654). Помірними факторами ризику є: загроза викидня: ВШ= 1,833 (95% ДІ 0,871 - 2,987); загроза передчасних пологів: ВШ=1,802 (95% ДІ 0,965- 2,654); передчасні пологи: ВШ=3,043 (95% ДІ 1,986 - 5,432); хибні пологи: ВШ=2,667 (95% ДІ 0,931 - 3,385); удавані перейми: ВШ= 3,000 (95% ДІ 1,231 - 4,985). Як показав аналіз, тривалість вагітності >41 тиж є

найбільш вагомим чинником ризику виникнення АПД у роділь з ІАГ: ВШ 6,043 (95% ДІ 4,432 -7,546).

Таким чином, запропонований метод прогнозування АПД на основі моніторингових пренатальних чинників ризику є достатньо об'єктивним, доступним, потребує мінімальних затрат часу, що дає можливість своєчасно виділити групи ризику серед вагітних з ІАГ та дозволяє своєчасно здійснювати профілактично-терапевтичні заходи.

3.2 Добова динаміка показників артеріального тиску у вагітних з ІАГ

Широке застосування традиційного методу контролю АТ не дозволяє повною мірою оцінити весь спектр змін з урахуванням циркадної варіабельності під впливом різних фізичних і емоційних навантажень. Незважаючи на очевидну доцільність оцінки характеру добового профілю АТ для уточнення діагнозу й підбору оптимальної схеми лікування, у літературі представлені поодинокі дані про важливість і методичні підходи до методу добового моніторування [32,91,97,98].

АТ – вкрай нестабільний показник. Коливання АТ впродовж доби підлягають чіткому циркадному ритму. Крива добового профілю АТ утворює плато з двома піками – з 9 по 11год. і з 18 по 19год. Після 19год. АТ починає знижуватись і досягає мінімуму в 2-4 год. Потім спостерігається помітне підвищення АТ в ранкові години з 4 по 10год. Отже, регулярні та стійкі коливання АТ впродовж доби, як у здорових людей, так і в гіпотоніків, мають двохфазний ритм, який характеризується нічним зниженням АТ на 10 – 20% порівняно з середньодобовим рівнем.

На сьогодні детально охарактеризовані три механізми ендогенної регуляції АТ: 1) Барорецепторний рефлекс – барорецептори виявляють зміни АТ і посилають сигнали у довгастий мозок, або точніше до вентролатеральних нейронів. Мозок через вегетативну нервову систему регулює значення середнього АТ, змінюючи як силу, так і швидкість

скорочення серця, а також загальний периферичний опір. Найважливіші барорецептори розташовані в лівому і правому каротидних синусах і в дузі аорти. 2) Ренін-ангіотензинова система (РАС) - ця система забезпечує довгострокову регуляцію АТ, вона дозволяє ниркам компенсувати втрати об'єму крові або суттєве зниження АТ шляхом активації дії ендogenousного вазоконстриктора-ангіотензина II. 3) Вивільнення альдостерону – цей стероїдний гормон вивільняється з кори наднирників у відповідь на дію ангіотензину II або через підвищення рівня калію у сироватці крові. Альдостерон призводить до утримання в організмі натрію та виведення калію через нирки. Оскільки натрій – основний іон, який визначає рівень рідини у кровоносних судинах шляхом осмосу, альдостерон збільшує як затримку рідини, так і опосередковано, впливає на АТ [143].

ДМАТ вивчено у 128 вагітних жінок у терміні 39-41 тиж, з них у 30 - відзначався нормальний рівень АТ (контрольна група), у 98 - діагностовано ІАГ (основна група). Під час ДМАТ пацієнтка вела щоденник, у якому зазначала зміни фізичної активності, періоди спокою та сну, фіксувала час прийому ліків. Інтерпретація даних ДМАТ проводилася з урахуванням динаміки рівня систолічного й діастолічного артеріального тиску, при чому, згідно літературних даних, значимість останнього є більш цінною у зв'язку зі стабільністю даного показника [98].

Слід зазначити, що показники середнього АТ у вагітних з ІАГ, встановлені при його добовому моніторингу, не завжди відповідали передбачуваному рівню. Так, за даними разових вимірів, у пацієнток з гіпотензією середні показники АТ нерідко виявлялися вищими за очікувані, що, ймовірно, пов'язане із проявом ефекту «білого халата».

При обстеженні вагітних контрольної і основної групи проводилося вивчення показників варіабельності АТ впродовж доби - «день-ніч» (активність - сон), які є основними маркерами циркадного ритму. Циркадні коливання демонструє добовий індекс АТ – виражене у відсотках ступінь

нічного зниження (СНЗ) АТ у пасивний період доби (під час нічного відпочинку) порівняно із активною фазою.

Залежно від типу добових кривих АТ, виділялося 4 групи:

1. dipper- нормальний СНЗ;
2. non- dipper - недостатній СНЗ;
3. hyper - dipper - підвищений СНЗ;
4. night - peaker - нічна гіпотензія.

Аналіз індивідуальних циркадних профілів АТ показав, що більша частина вагітних з ІАГ (78,6 %) за діастолічним АТ є hyper – dipper; 16,3 % - dipper і 5,1 % - non- dipper. У той же час за систолічним АТ більшість цих хворих були dipper 81,6 %, і 19,4 % - відносились до - non- dipper. Циркадні коливання добового індексу АТ у вагітних з нормотензією демонстрували dipper за систолічним АТ у 100,0%; за діастолічним АТ dipper – 93,3%; non-dipper – 6,7% (таблиця 3.2).

Таблиця 3.2

Оцінка циркадного профілю САТ і ДАТ у вагітних з нормотензією і ІАГ

СНЗ	Група вагітних	САТ	ДАТ
dipper	Контрольна	30 (100,0%)	28 (93,3%)
	Основна	80 (81,6%)	16 (16,3%)
non- dipper	Контрольна	-	2 (6,7%)
	Основна	18 (18,4%)	5 (5,1%)
hyper - dipper	Контрольна	-	-
	Основна	-	77 (78,6%)
night - peaker	Контрольна	-	-
	Основна	-	-

За оцінкою циркадного ритму АТ оптимальним є ступінь нічного зниження від 10 до 20 % і у здорових вагітних з нормотензією коливався в межах від $(11,34 \pm 0,85)$ до $(18,37 \pm 1,15)$ %, що позитивно характеризує ступінь

нічного зниження кров'яного тиску у даного контингенту обстежених. У вагітних з ІАГ цей показник був достовірно вищим - від $(28,74 \pm 1,38)$ до $(31,45 \pm 1,61)\%$, $p < 0,05$. При цьому варто пам'ятати, що таке падіння АТ може призводити до гіперперфузії життєво важливих органів, а у вагітних погіршувати матково-плацентарно-плодовий кровообіг.

Якщо прийняти рівень діастолічного АТ у період активності за нормальний, необхідно визнати, що у хворих з ІАГ надмірне падіння АТ під час нічного сну обумовлено перевагою парасимпатичних впливів. Проте ці порушення не позначаються на циркадній динаміці САТ, очевидно, у зв'язку з тим, що в підтримці його рівня більшим є внесок серцевого викиду, а у формуванні ДАТ - тону судин.

Важливе значення має реєстрація й оцінка середнього гемодинамічного тиску (АТсер) - показника енергії безперервного руху крові. У хворих з ІАГ (табл. 3.3) середньодобові показники АТсер (добового), АТсер (денного) і АТсер (нічного) були достовірно нижчими.

Таблиця 3.3

**Параметри добового моніторування АТ у вагітних з ІАГ та
нормотензією**

Період обстеження	Група вагітних	САТ, мм рт.ст.	ДАТ, мм рт.ст.	ЧСС, уд/хв
З 6-00 до 22-00 годин - активність	Контрольна	$127,8 \pm 2,0$	$82,9 \pm 3,2$	$82,9 \pm 3,3$
	Основна	$(107,3 \pm 3,4)^*$	$(65,8 \pm 4,0)^*$	$76,8 \pm 4,0$
З 22-00 до 6-00 годин - сон	Контрольна	$115,1 \pm 2,1$	$75,2 \pm 1,2$	$75,6 \pm 2,2$
	Основна	$(95,1 \pm 1,3)^*$	$(54,7 \pm 0,9)^*$	$(64,1 \pm 2,9)^*$
Впродовж доби (з 6-00 до 6-00)	Контрольна	$123,5 \pm 2,1$	$77,2 \pm 1,3$	$78,1 \pm 3,3$
	Основна	$(99,3 \pm 1,5)^*$	$(60,2 \pm 0,9)^*$	$72,6 \pm 3,2$

Примітка: $*p < 0,05$ – достовірність різниці з показниками вагітних контрольної групи

З таблиці 3.3 видно, що у вагітних з ІАГ у нічний час відзначається достовірне зниження АТсер. в порівнянні з показниками в денний час і з

параметрами в контрольній групі ($p < 0,05$). При цьому тривало існуюча нічна гіпотензія характеризує початкові прояви дискоординації центральних механізмів регуляції судинного тону, що сприяє зриву компенсаторних механізмів, які спрямовані на забезпечення гемодинаміки в умовах формування додаткового кола кровообігу.

Аналіз ЧСС показав, що у вагітних з ІАГ істотно вища, ніж у вагітних нормотензією середньодобова ($82,1 \pm 0,9$ уд/хв проти $74,2 \pm 0,8$ уд/хв, $p < 0,05$), середньоденна ($86,7 \pm 1,0$ уд/хв і $78,7 \pm 0,7$ уд/хв, відповідно, $p < 0,05$) і середньонічна ($74,6 \pm 0,9$ уд/хв і $66,8 \pm 0,8$ уд/хв, $p < 0,05$) ЧСС.

Зниження частоти серцевих скорочень у вагітних з ІАГ у нічний час було достовірно нижчим, ніж у здорових жінок.

Отже, у хворих з ІАГ вивчення циркадного ритму АТ і ЧСС дозволило виявити суттєве збільшення добової варіабельності показників, що, як відомо, призводить до більш вираженого ураження органів-мішеней [97].

Аналіз індексу площі гіпотензії – площі, обмеженої внизу графіком залежності тиску від часу, а згори – лінією межі гіпотензії виявив, що у вагітних з ІАГ і у здорових вагітних з нормальним АТ відзначалися епізоди критичного зниження АТ. Як показує досвід, такі епізоди можуть бути й в осіб з гіпертонічною хворобою, особливо у тих, хто отримує лікування.

У вагітних з нормотензією періоди зниження АТ відмічалися, в основному, вдень - гіпотонічне навантаження склало в період бадьорості САТ – $(7,9 \pm 2,4) \%$ і ДАТ - $(6,2 \pm 2,2) \%$, а в період сну - всього $(4,9 \pm 1,4) \%$ і $(4,3 \pm 0,8) \%$, відповідно.

Відсоток таких вимірів при ІАГ був значно вищим і склав $(21,7 \pm 3,1) \%$ і $(23,2 \pm 3,7) \%$, відповідно в період бадьорості та $(16,5 \pm 2,6) \%$ і $(15,6 \pm 3,7) \%$ у період сну. Різниця статистично достовірна ($p < 0,05$).

Тобто найбільше значення має показник індексу площі гіпотензії під час сну. У здорових вагітних показник нічної гіпотензії низький, а для вагітних з ІАГ критичне зниження тиску в нічний час є характерною ознакою, що підкреслює важливість дослідження хворих з даною патологією в циклі сон -

батьорість. Епізоди зниження АТ у хворих з ІАГ можуть відзначатися і у денний час (у середньому на кожні 4-5 вимірів АТ).

Очевидно, зниження АТ у вагітних з ІАГ під час сну обумовлено зниженням барорефлексної чутливості, яка в стані активності відіграє важливу роль у механізмі ендогенної регуляції АТ, оскільки для даних жінок характерною є підвищена спонтанна чутливість барорецепторного рефлексу.

Таким чином, у вагітних з ІАГ порушений циркадний ритм САТ/ДАТ з його надмірним зниженням у періоді сну, у той час як при нормальному рівні АТ ритм САТ/ДАТ зберігається, що, очевидно, пов'язано з периферичною недостатністю симпатичного відділу вегетативної нервової системи й відносною перевагою впливу парасимпатичного відділу. Значне зниження АТ в нічний час у таких жінок підвищує шанси гіперперфузії плаценти і страждання плода, особливо при СЗРП. Проведені дослідження вказують на високу діагностичну цінність методу ДМАТ у вагітних з ІАГ, що сприяє своєчасному виявленню гемодинамічних порушень і дозволяє підібрати комплекс лікувально-профілактичних заходів при даній патології.

3.3 Активність нітроокисних процесів у вагітних з ІАГ

Дизрегуляція вегетативної нервової системи з переважанням тону парасимпатичного відділу у вагітних з ІАГ призводить до зростання концентрації NO внаслідок стимуляції ацетилхоліном. Проте, як відомо на даний час, NO приймає участь як у механізмах антиоксидантного захисту, так і в реакціях окисного стресу [20]. Умови, при яких NO змінює свої вазопротекторні властивості на токсичні, залежать від концентрації його в тканині. Надлишок NO окислюється, перетворюючись в пероксинітрит, дуже активний окисний радикал, який підвищує рівень окисного стресу. Тобто, якщо NO у фізіологічних концентраціях, зв'язуючи вільні радикали, має антиоксидантний ефект, то при надмірній його кількості перетворюється у пероксинітрит, який не є вазодилататором і володіє потужною пошкоджуючою дією на ендотелій [247]. У жінок з гемодинамічними

порушеннями на фоні ІАГ ендотеліальна дисфункція (ДЕ) погіршує перфузію органів і тканин і, відповідно, функцію плаценти.

До важливих чинників регуляції АТ належить і сірководень. H_2S регулює процеси вазорелаксації, має гіпотензивну дію, володіє антиоксидантними властивостями. Ефект впливу H_2S на клітинні структури та фізіологічні функції є дозозалежним. На відміну від нітрогену оксиду, який має виражений судинорозширюючий ефект, H_2S володіє як вазодилатуючою, так і вазоконстрикторною дією, яка визначається його концентрацією. Низькі концентрації H_2S викликають звуження судин. Крім того, H_2S знижує релаксацію, індуковану ацетилхоліном, баланс зміщується в сторону посилення судинозвужуючих ефектів і підвищення судинного тону [28,139]. Деякі автори передбачають регуляторні гемодинамічні ефекти H_2S шляхом впливу на барорецепторні рефлексі [184,209]. На підвищення спонтанної барорефлексної чутливості у хворих з хронічною гіпотензією вказує у своїх дослідженнях Duschek S. і співав. [149]. Враховуючи те, що розвиток ІАГ пов'язують з підвищенням рівня NO [72,90], а H_2S має подвійний вазорегуляторний вплив на судинний тонус, ми вирішили проаналізувати взаємодію цих газотрансмітерів у жінок з ІАГ.

Для оцінки стану ендотеліальної системи обстежено 30 вагітних з нормотензією у терміні 39-41 тиж., які належали до контрольної групи; та 98 вагітних з ІАГ в терміні вагітності 39-41 тиж основної групи.

Результати досліджень показали неоднозначність змін зі сторони газотрансмітерів (NO, H_2S) та рівня пероксинітриту як результату взаємодії NO з супероксид-аніоном у вагітних за терміну 39-41 тиж в обох групах спостереження (табл.3.4).

Таблиця 3.4

**Зміни показників системи оксиду азоту та гідроген-сульфіду крові
у вагітних в терміні 39-41 тиж**

Показники	контрольна група, n=30	основна група, n = 98	p
Сума нітритів та нітратів, мкмоль/г	3,12±0,36	4,67±0,32	<0,05
Пероксинітрит, мкмоль/г	3,34 [0,66; 5,13]	7,96 [1,18; 12,76]	<0,001
Сірководень, мкмоль/л	71,67±4,72	52,43±3,42	<0,05

Результати дослідження показали, що середній рівень нітритів та нітратів у вагітних з ІАГ був на 34,0% вищим, ніж у жінок з нормотензією, показники пероксинітриту були вищими у 2,4 рази відповідно. Концентрація H_2S , навпаки, у вагітних з ІАГ була майже у 1.4 рази нижчою, ніж у вагітних з нормальним АТ.

Таблиця 3.5

**Кореляційні залежності показників у вагітних з ІАГ та
нормотензією**

Показники	Кореляційні залежності	
	контрольна група, n=30	основна група, n = 98
Сума нітритів та нітратів і пероксинітрит	r =0,42	r =0,53
Сума нітритів та нітратів і сірководень	r =-0,68	r =-0,72

Як видно з табл.3.5, відзначається сильний негативний корелятивний взаємозв'язок між сумою нітритів і нітратів та сірководнем, а також зв'язок середньої сили між сумою нітритів і нітратів та пероксинітритом.

Доплерометричне дослідження показників кровотоку в МА виявило помірне збільшення ПІ у 28,0% вагітних з ІАГ. Так, показники судинної резистентності МА у вагітних з ІАГ були вищими, в середньому, на 19,0%, ніж у вагітних з нормотензією (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

**Результати порівняльного аналізу пульсаційного індексу в
маткових артеріях між жінками з нормотензією і ІАГ**

Термін вагітності, тиж	Маткові артерії	контрольна група, n=30	основна група, n = 98
		Медіана [25%; 75%]	
39-41	права	0,73[0,55-0,89]	0,87[0,70-1,17]*
	ліва	0,76[0,38-0,96]	1,08[0,65-2,0]*#
	середнє значення (норма – до 1,06)	0,74[0,46-0,85]	1,04[0,67-1,53]*

Примітка: 1. * - різниця показників між контрольною і основною групою значуща ($p < 0,05$).
2. # різниця з показником норми

Результати дослідження показали, що рівень нітритів та нітратів у вагітних з ІАГ був достовірно вищим, ніж у вагітних з нормотензією, що, на наш погляд, пов'язано з перевагою парасимпатичного впливу і стимуляцією синтезу NO ацетилхоліном. Зв'язок ІАГ з високою концентрацією NO вже підтверджений у дитячій популяції, в котрій було зафіксовано підвищення рівня NO в крові в десятки разів [90]. Зростання концентрації оксиду азоту при низькому артеріальному тиску має компенсаторно-приспосувальне значення для забезпечення кровопостачання внутрішніх органів в умовах зниженої швидкості кровотоку.

Умови, при яких NO змінює свої вазопротекторні властивості на токсичні, залежать від концентрації його в тканині. Надлишок NO окислюється, перетворюючись в токсичний пероксинітрит, який обумовлює розвиток ДЕ, погіршення перфузії органів та має потужний ушкоджуючий вплив на клітини [105]. Значна позитивна кореляція між сироватковим пероксинітритом та сумою нітритів та нітратів, які є продуктом метаболізму

NO, вказує на те, що за надлишку NO спостерігається вищий рівень пероксинітриту у вагітних з ІАГ. Останнє може посилювати активність нітроокисних процесів, зумовлених пероксинітритом.

Інтенсивність матково-плацентарного кровотоку є основним чинником, який визначає надходження кисню до плода. Значне зростання рівня пероксинітриту у вагітних з ІАГ сприяє розвитку окисного стресу в клітинах і тканинах, що порушує постачання плацентарної тканини окисненою кров'ю. При доплерометричному дослідженні показників кровоплину в МА ми виявили достовірне зростання показників ПІ у вагітних з ІАГ.

Серед газотрансмітерів найменш вивченим є сірководень. За нашими спостереженнями, рівень H_2S був достовірно нижчим у вагітних з ІАГ. Ефект впливу H_2S на клітинні структури та фізіологічні функції є дозозалежним. У концентраціях, що не перевищують 60 мкмоль/л, сірководень викликає вазоконстрикцію [139]. Виявлений сильний негативний корелятивний зв'язок між H_2S та сумою нітратів та нітритів свідчить про взаємодію між цими системами вазорегуляції. При артеріальній гіпотензії баланс зміщується в сторону посилення судинозвужуючих ефектів H_2S і підвищення судинного тону. Крім того, H_2S може відновлювати окислені форми NO, тим самим забезпечуючи протекцію судинного ендотелію від окисного стресу. Ця подвійна дія свідчить про те, що H_2S і NO можуть впливати на синтез один одного, змінюючи свої властивості при наявності ішемії [201,209].

Висновки до розділу 3

АПД, за даними ретроспективного аналізу, спостерігались у 63,6% роділь з ІАГ. Плацентарна дисфункція, яка зустрічалась у 4,6 рази частіше в 1-Р групі спостереження, належала до основних чинників ризику виникнення АПД з клінічною реалізацією у вигляді загрози викидня (34,1%), загрози

передчасних пологів (20,9%), СЗРП (10,8%), компенсованого антенатального дистресу плода (8,5%), передчасних пологів (7,0%).

ДМАТ виявило порушення циркадного ритму САТ/ДАТ з надмірним зниженням артеріального тиску в період сну у вагітних з ІАГ (індекс площі гіпотензії: САТ – 16,5 % і ДАТ – 15,6 % проти 4,9 % і 4,3 % у здорових), що обумовлено, ймовірно, зниженням барорецепторного рефлексу, який в стані активності відіграє важливу роль у механізмі ендогенної регуляції АТ, особливо, у гіпотоніків.

Високий рівень нітритів та нітратів, які є стабільними метаболітами NO, у вагітних з ІАГ формує основу для розвитку нітрозативного стресу, що супроводжується збільшенням концентрації токсичного пероксинітриту. Значне зростання рівня останнього є однією з причин виникнення ДЕ, і, як наслідок, порушення матково-плацентарного кровоплину у вагітних з ІАГ.

Отримані у даному розділі результати були викладені у наступних публікаціях:

1. Маркін ЛБ, Попович ОІ, Попович АІ. Доплерометричне дослідження матково-плацентарно-плодового кровоплину у вагітних з первинною артеріальною гіпотонією. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2017;1:100-104.

DOI10.11603/24116-4944.2017.1.7397.

<https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/act-pit-pediatr/issue/view/476>. (Здобувачем проведено ультразвукове обстеження вагітних, аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку).

2. Маркін ЛБ, Попович ОІ, Попович АІ. Особливості реалізації «феномену гіпотензивної дії гестаційного процесу» у вагітних з ідіопатичною артеріальною гіпотензією. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2021;1:110-114.

DOI: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2021.1.12365>

<https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/act-pit-pediatr/article/view/12365/11640>

(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку).

3. Маркін ЛБ, Попович ОІ, Попович АІ. Активність нітроокисних процесів у вагітних з ідіопатичною артеріальною гіпотензією. Acta medica Leopoliensia. 2022; 28(1-2):53-62.

DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2021.3-4.053>

<https://amljournal.com/index.php/journal/article/view/269/204>

(Здобувачем проведено узагальнення та аналіз результатів дослідження).

4. Попович О. І. Вплив ідіопатичної артеріальної гіпотензії на перебіг вагітності. Тези XXV міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених. 2021 Квіт.12-14; Тернопіль. Тернопіль; 2021, С.107.

РОЗДІЛ 4

ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА МАТКОВИХ КРОВОТЕЧ В РАНЬОМУ ПІСЛЯПОЛОГОВОМУ ПЕРІОДІ У ЖІНОК З ІДІОПАТИЧНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПОТЕНЗІЄЮ

4.1 Стан системи гемостазу у роділь з ідіопатичною артеріальною гіпотензією (ІАГ)

Фізіологічна вагітність супроводжується поступовим посиленням гемокоагуляційного потенціалу, що пояснюється підготовкою до розродження без тяжкої крововтрати. Однак не цілком зрозуміло, чому при вираженій гіперкоагуляції, що прогресує за часом, і наявності таких ознак тромбоутворення, як посилення генерації тромбіну і збільшення рівня маркерів внутрішньосудинного згортання крові, венозні тромбози не виникають [137]. Чому сповільнення кровотоку в органах і тканинах як один з пунктів Вірховської тріади у жінок з ІАГ не призводить до утворення тромбозу, а, навпаки, супроводжується матковими кровотечами? Парадокс проблеми полягає в тому, що дослідженню системи гемостазу під час вагітності надається велика увага, проте рутинна практика з визначенням ранньої і повторної скринінгової коагулограми не дає цілісної картини оцінки гемостазу, а характеризує стан окремих факторів та реакцій системи згортання крові. Це, в свою чергу, не завжди дає лікарю інформацію про те, наскільки ці локальні зміни вплинули (чи не вплинули) на здатність системи гемостазу пацієнтки до утворення згустка, попередження його утворення чи лізису. Саме тому зараз надається перевага інструментальним методам дослідження, які дозволяють оцінити стан системи згортання в цілому, тобто дозволяють оперативно і достовірно оцінити кінетику тромбоутворення від початкової в'язкості до утворення згортка і його фібринолізу.

За даними проведеного нами ретроспективного аналізу, частота кровотеч у післяпологовому періоді в роділь з ІАГ була підвищеною і склала 9,3%; пологовий травматизм матері (розриви шийки матки, піхви, промежини) спостерігались у кожної третьої жінки навіть при невеликих

розмірах плода. Враховуючи дані про те, що в патогенезі ІАГ провідну роль відіграє висока концентрація NO - потужного інгібітора адгезії та агрегації тромбоцитів, зміни на етапі судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу можуть бути однією з причин виникнення коагулопатичних кровотеч у даної категорії пацієнтів.

З метою оцінки системи гемостазу нами проведено обстеження 30 роділь з нормотензією у терміні 39-41 тиж., які належали до контрольної групи; та 98 роділь з ІАГ в терміні вагітності 39-41 тиж (основна група).

В ході дослідження виявлено, що показники скринінгової коагулограми у роділь з нормальним АТ та ІАГ знаходились в межах норми і достовірно не відрізнялись в обох групах (табл.4.1).

Таблиця 4.1

Показники системи згортання у роділь з нормотензією та ідіопатичною артеріальною гіпотензією у I періоді пологів

Показник (норма)	контрольна група, n =30	основна група, n = 98	Pі
Протромбіновий час плазми (ПЧ), с (12,5-14,5)	12,82±0,75	14,23±0,88	0,47
Протромбіновий індекс (ПІ), % (90-110)	103,43±4,76	96,82±4,45	0,49
Активованний частковий тромбопластиновий час (АКТЧ), с (28,0-38,0)	32,44±2,31	36,46±2,45	0,35
Фібриноген, мг/мл (2,0-4,0)	3,87±0,55	4,21±0,71	0,21
Кількість тромбоцитів×10 ⁹ /л (150,0-320,0)	210,33±19,33	135,07±22,80	<0,05
Середній об'єм тромбоцитів (MPV), фл (7,0-11,0)	9,0±1,2	12,4±1,2	<0,05
Агрегація тромбоцитів з АДФ, с (12-19)	17,7±2,30	26,7±4,30	<0,001

Тромбоцитопенія спостерігалась у 22,4% роділь з ІАГ. Крім зменшення кількості тромбоцитів мав місце виражений анізоцитоз тромбоцитів – середній об'єм тромбоцитів складав 12,4±1,2 фл, що могло

бути компенсацією стійкого зниження кількості тромбоцитів і результатом постійного їх споживання. У роділь з ІАГ мали місце не тільки кількісні, а й якісні зміни в функціональних тестах тромбоцитарного гемостазу у вигляді пригнічення агрегаційної активності з аденозиндифосфатом (АДФ). Різке зниження агрегації тромбоцитів з АДФ (на 30,0 с) відбувалось у 41,7% випадків, що слід вважати результатом дії NO, потужного антиагреганта, який відіграє провідну роль у патогенезі виникнення даної патології. Зниження адгезивно-агрегаційної функції тромбоцитів як результат гіпероксидазотемії сприяє тому, що на фоні сповільнення капілярного кровотоку при артеріальній гіпотензії знижується ризик тромбозу судин мікроциркуляції. Останнє слід оцінити як захисну реакцію організму на можливий розвиток сладж-феномену в умовах різкого падіння швидкості кровоплину.

Проте, враховуючи те, що тромбоцити є основою для утворення згортка, порушення у судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу в роділь з ІАГ можуть супроводжуватися змінами в коагуляційній ланці. Як видно з табл. 4.1, за даними скринінгової коагулограми, у них відзначалась тенденція до подовження ПЧ та АЧТЧ, але показники не виходили за межі норми і достовірно не відрізнялись в обох групах. Показники коагулограми давали можливість оцінити роботу тільки окремих ланок коагуляційного процесу, але не давали змоги побачити загальну картину роботи гемостазу. Саме тому з метою проведення інтегральної оцінки загортальної та протизгортальної системи крові ми застосували метод ТЕГ.

ТЕГ вважається “золотим стандартом” у світовій медичній практиці і включена до протоколів лікування всіх медичних закладів з лікування тромбозів, кровотеч і коагулопатії різного типу. Тому вважалось доцільним проаналізувати функціональні параметри активності згортання плазми крові тромбоеластографічним методом. ТЕГ забезпечує глобальну оцінку системи згортання, що включає взаємодію клітинних і плазматичних компонентів, включаючи функцію тромбоцитів. Результати ТЕГ наведені у таблиці 4.2.

**Результати ТЕГ у роділь з нормотензією та ідіопатичною
артеріальною гіпотензією у І періоді пологів**

Показники ТЕГ	контрольна група, n=30	основна група, n=98	
		1 підгрупа (з нормальним фібринолізом), n=76	2 підгрупа (з надмірним фібринолізом), n=22
1	2	3	4
R, хв (4,0-11,0)	5,92±0,92	5,37±1,36	7,12±1,64
p ¹		0,54	0,45
p ²			0,64
K, хв (1,0-4,0)	2,62±0,45	2,1±0,62	2,03±0,60
p ¹		0,45	0,49
p ²			0,75
МА, мм (54,0-72,0)	61,21±5,45	67,82±5,13	42,66±7,11
p ¹		0,56	<0,001
p ²			<0,001
ТМА, хв	28,62±4,23	21,22±3,95	13,72±2,32
p ¹		0,44	<0,001
p ²			<0,001
α – Angel, град (47,0-74,0)	61,42±4,88	67,77±4,25	62,77±6,25
p ¹		0,35	0,12
p ²			0,25
CI (-3,0- +3,0)	2,2 [1,5;2,6]	2,7 [1,7; 2,9]	-1,0 [-2,1;-0,1]
p ¹		>0,05	<0,001
p ²			<0,001

Продовження табл. 4.3

1	2	3	4
SP, хв (0,25-15)	6,84±1,01	5,75±1,19	7,64±1,21
p ¹		0,54	0,35
p ²			0,14
G, діни/см ² (6,0-13,2)	8,52±1,81	9,81±0,99	3,81±0,99
p ¹		0,34	<0,001
p ²			<0,001
LY30, % (0-8)	0,9 [0,1; 2,6]	1,8[0,1; 7,2]	41,5 [22,6 ;62,2]
p ¹		>0,05	<0,001
p ²			<0,001
TPI/с (3,0-20,0)	42,7 [31,4; 48,9]	51,2[38,9; 61,2]	19,9[6,1; 25,3]
p ¹		>0,05	<0,001
p ²			<0,001

Примітка: числове значення р наведено як показник достовірності різниці: p¹ – в порівнянні з контролем; p² – в порівнянні з підгрупою з ІАГ з нормальним фібринолізом

Як видно з табл. 4.2, у всіх роділь показники R, K і кут α -Angel, які свідчать про швидкість утворення згортка, були в межах норми і достовірно не відрізнялися в усіх групах. У 77,5% роділь основної групи без надмірного фібринолізу показники, які характеризували найбільшу густину згустка і його щільність MA і G, теж були в межах норми і свідчили про утворення якісного згустка. І, якщо роділлі з ІАГ демонстрували більш сильний коагуляційний потенціал, середні показники не виходили за межі нормативних значень. Отже, якщо страждає судинно-тромбоцитарна ланка гемостазу, за відсутності змін у коагуляційній ланці і наявності достатнього рівня тромбіну всі наступні етапи фібриногенезу до утворення поперечношитої фібрину намагаються компенсувати той рівень змін, який спостерігався на початковому етапі. Нормальний рівень показника SP, який

відображає час від початку тесту до розколу кривої ТЕГ при утворенні перших ниток фібрину теж свідчить про відсутність достовірних змін у ланці гемостазу, яка залежить від рівня прокоагулянтів, у роділь всіх груп. На рис. 4.1, 4.2, 4.3, 4.4 наведено ТЕГ роділь з нормальним АТ та роділь з ІАГ без надмірного фібринолізу.

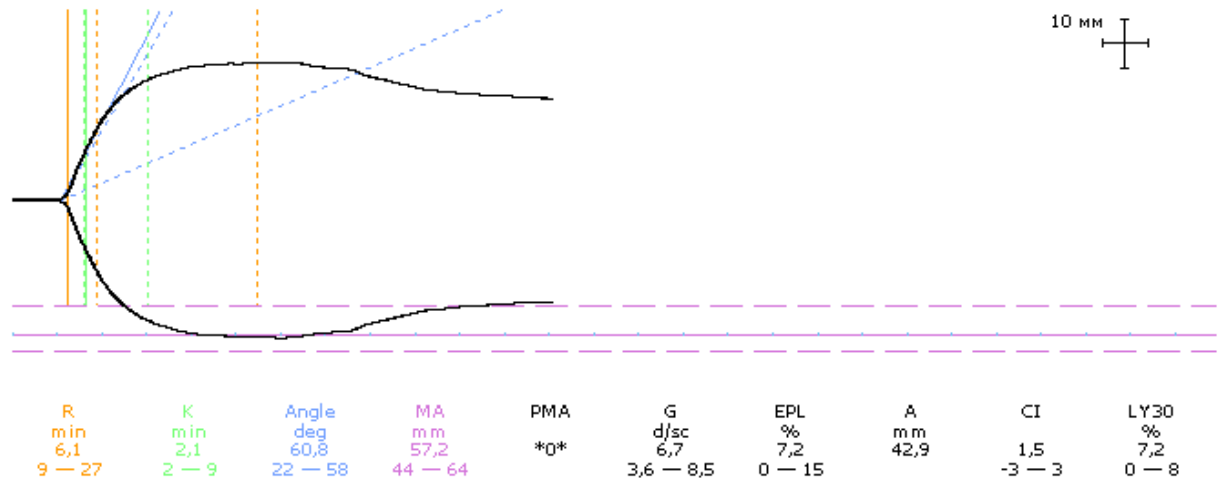


Рис. 4.1 Пологи I, термінові в терміні 39 тиж, 1 період (латентна фаза) у роділлі О., 38 р. з нормальним АТ. Історія пологів №632. 2019.

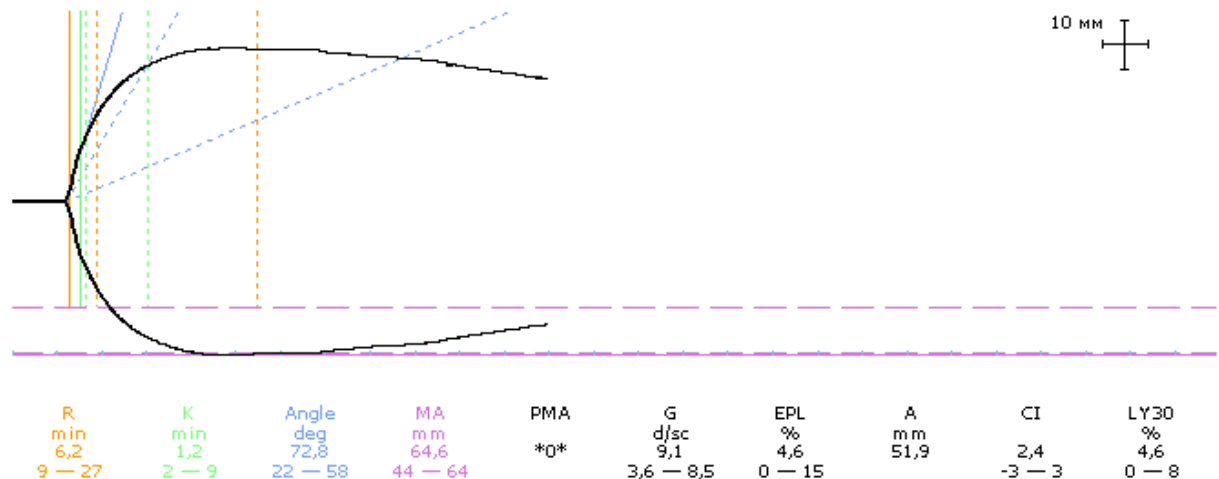


Рис.4.2 Пологи II, термінові, в терміні 40 тиж., 1 період (латентна фаза) у роділлі П., 34р. з ІАГ. Історія пологів №178. 2020р.

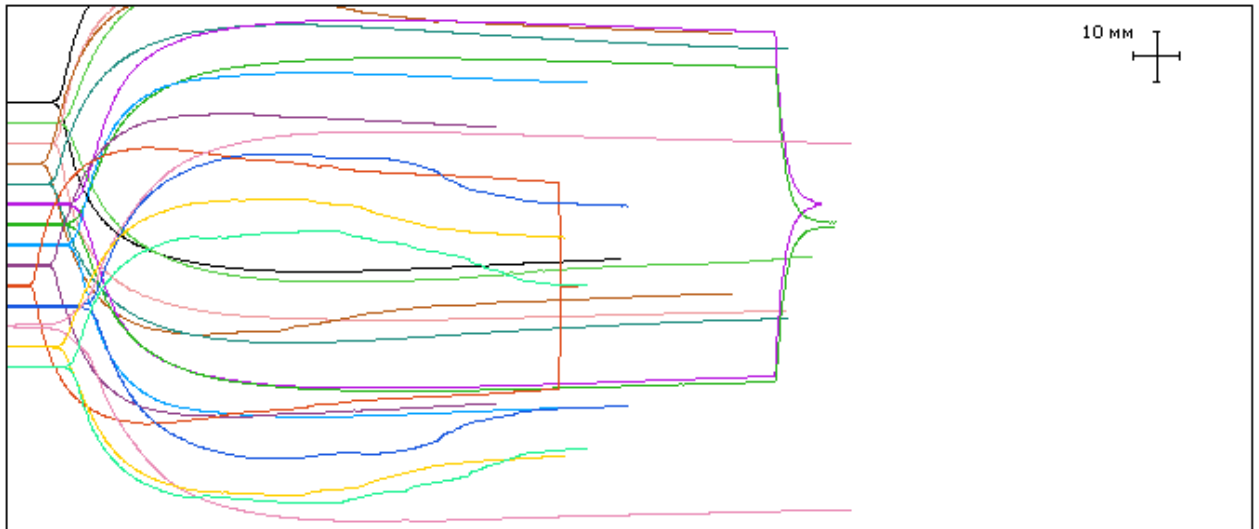


Рис. 4.3. Тромбоеластограми 14 роділь з нормальним АТ.

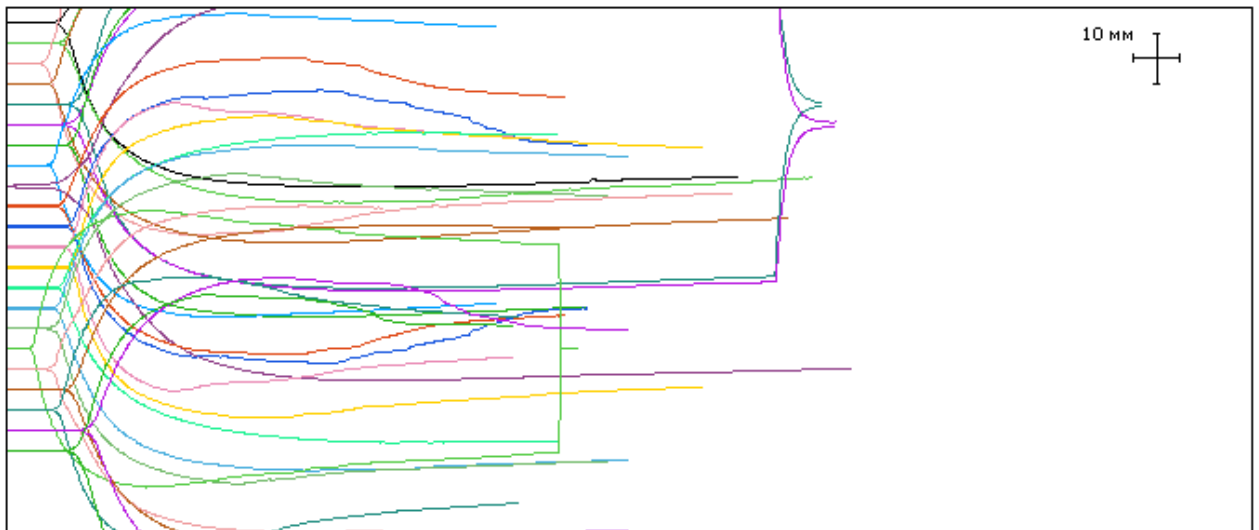


Рис.4.4 Тромбоеластограми 22 роділь з ІАГ без ознак надмірного фібринолізу

У 22,5% роділь з ІАГ та надмірним фібринолізом щільність і ефективність згортка була достовірно нижчою, ніж у жінок з нормотензією та з ІАГ без гіперфібринолізу: показник МА $42,66 \pm 7,11$ мм, $61,21 \pm 5,45$ мм, $67,82 \pm 5,13$ мм відповідно; показник G $3,81 \pm 0,99$ діни/см², $8,52 \pm 1,81$ діни/см²,

9,81±0,99 діни/см² відповідно. Час досягнення максимальної амплітуди ТМА був достовірно вкороченим у роділь основної групи з надмірним фібринолізмом, що може свідчити про гіперкоагуляцію на протеолітичному етапі фібриногенезу: 13,72±2,32хв в порівнянні з 28,62±4,23хв у роділь з нормальним АТ та 21,22±3,95хв у роділь основної групи без гіперфібринолізу. Тобто, функція тромбоцитів у роділь основної групи з надмірним фібринолізмом настільки порушена, що основа для формування згортка не компенсується підвищеною продукцією тромбіну. Підвищене споживання тромбіну, в кінцевому результаті, призводить до підвищення фібринолітичної активності. Розвивається гіперфібриноліз, який сприяє передчасному лізису крихкого згортка. Показник літичного індексу LY30 через 30 хв після досягнення МА у роділь з ІАГ з надмірним фібринолізмом зростає до 41,5[22,6; 62,2]% в порівнянні з роділями з нормальним АТ - 0,9 [0,1; 2,6]%; та роділями з ІАГ без гіперфібринолізу - 1,8[0,1; 7,2] (p<0,001). На рис. 4.5, 4.6, 4.7 наведена ТЕГ роділь з ІАГ з гіперфібринолізмом.

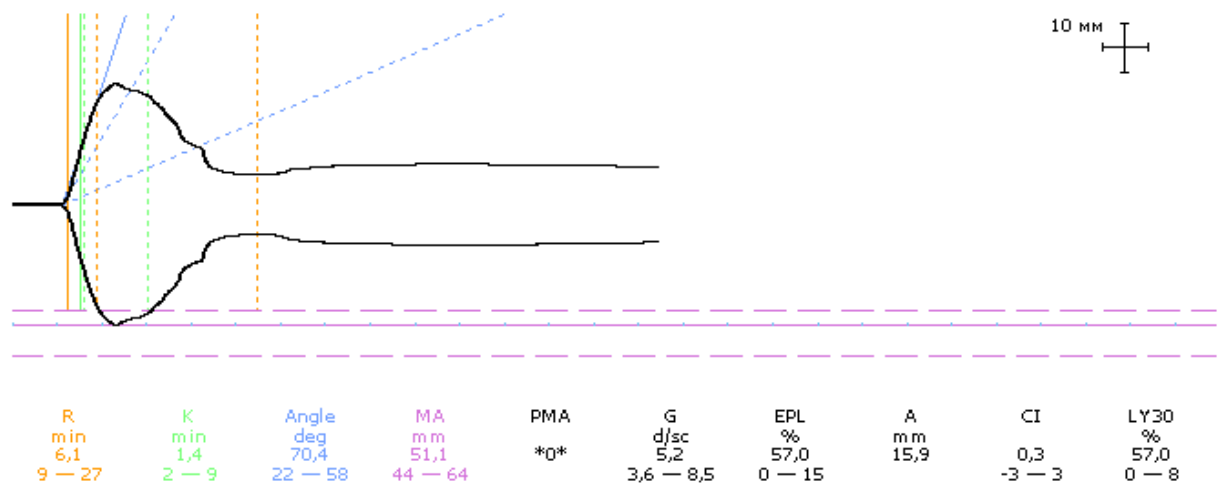


Рис. 4.5 Пологи І термінові, 1 період (латентна фаза) у роділлі 3., 29 р. з ІАГ. Історія №342, 2018 р.

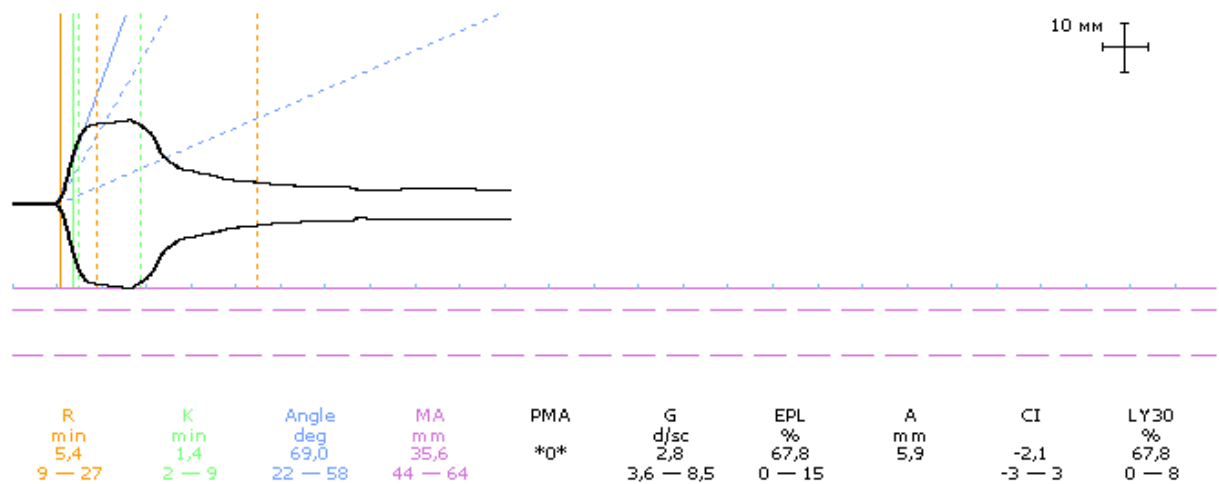


Рис. 4.6 Пологи II термінові, 1 період (латентна фаза) у роділлі Т., 27 р.
з ІАГ. Історія №352, 2018 р.

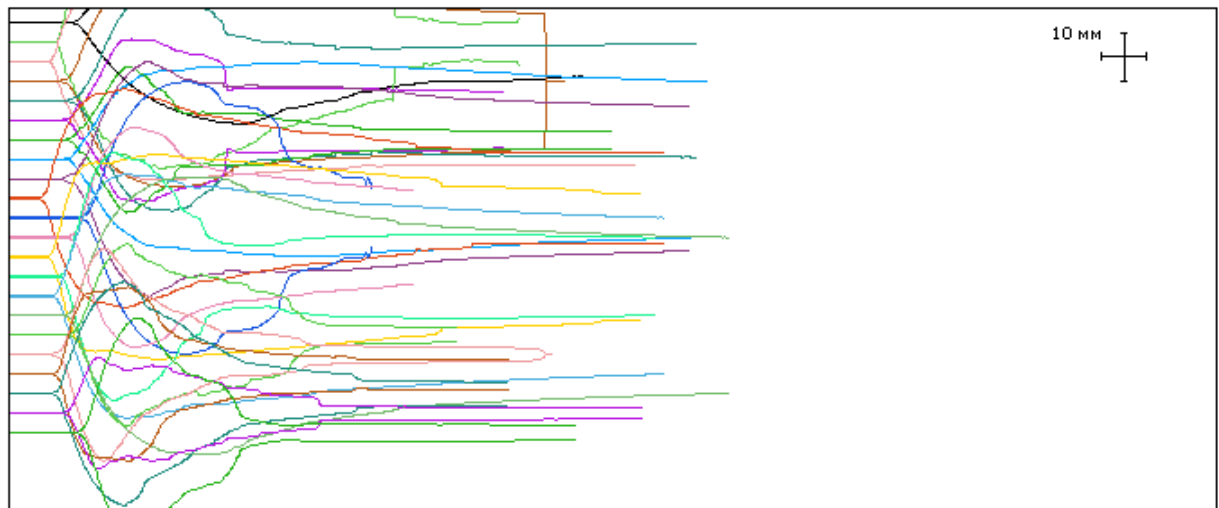


Рис. 4.7 Тромбоеластограми 22 роділь з ІАГ та надмірним
фібринолізом

На відміну від згортальної системи фібринолітична система є доволі лабільною: гіпоксія, яка посилюється в пологах за рахунок зниження матково-плацентарного кровоплину під час перейм, теж може сприяти активації фібринолітичної системи та виникненню геморагічних ускладнень.

Крім того, відома роль NO у регуляції звільнення активатора плазміногену [235].

На гіпокоагуляцію у роділь з ІАГ та надмірним фібринолізмом вказує від'ємне значення коагуляційного індексу (медіана СІ -1,0 [-2,1; -0,1]) в порівнянні з групою контролю (медіана СІ 2,2 [1,5; 2,6]) та основною групою без гіперфібринолізу (медіана СІ 2,7 [1,7; 2,9] ($p < 0,001$). Як видно з табл. 4.3 відмічається сильний позитивний кореляційний зв'язок показника СІ з МА ($r=0,85$), з G ($r=0,83$) та кореляційний зв'язок середньої сили з ТРІ ($r=0,62$).

Значення тромбодинамічного потенціального індексу (ТРІ), яке залежить від показників К та МА, було достовірно нижчим у жінок з ІАГ та надмірним фібринолізмом: медіана ТРІ становила 19,9[6,1; 25,3] проти 42,7 [31,4; 48,9] у роділь з нормотензією та 51,2 [38,9; 61,2] у роділь з ІАГ без надмірного фібринолізу ($p < 0,001$). Відзначений позитивний кореляційний зв'язок середньої сили з МА ($r=0,72$) та G ($r=0,72$) (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Взаємозв'язки поміж аналізованими параметрами ТЕГ в основній групі роділь з ІАГ та надмірним фібринолізмом (за методом Пірсона)

	R, хв	K, хв	МА, мм	α -Angel,	СІ	G, діни	LY30, %	SP,хв	ТРІ/с
R, хв	1,00	0,62	-0,11	-0,61	-0,28	-0,12	-0,01	0,68	-0,10
K, хв		1,00	-0,44	-0,91	-0,38	-0,43	0,00	0,52	-0,43
МА, мм			1,00	0,50	0,85	0,99	-0,40	-0,25	0,72
α -Angel, град				1,00	0,44	0,53	0,07	-0,57	0,50
СІ					1,00	0,83	-0,26	-0,23	0,62
G,діни/см ²						1,00	-0,39	-0,27	0,72
LY30, %							1,00	0,16	-0,28
SP, хв								1,00	-0,21
ТРІ/с									1,00

Лізис фібринового згустку плазміноген/ плазміновою системою призводить до утворення низки продуктів деградації фібрину (ПДФ), які вивільнюються в кровотік. До ПДФ належать Д-димер і РФМК. РФМК – олігомерні комплекси фібрину з фібриногеном та продуктами деградації –

належать до претромботичних маркерів і з'являються раніше, в момент утворення згортка, на відміну від Д-димеру, який є посттромботичним маркером; не залежать від екстравазальних відкладень фібрину на відміну від Д-димеру, джерелом якого можуть бути позасудинні відкладання фібрину; є раннім і специфічним маркером тромботичних епізодів, в тому числі під час вагітності [234]. Враховуючи те, що РФМК є більш чутливими в діагностиці тромбофілічних станів, ми вирішили проаналізувати цей показник у основній та контрольній групах спостереження. Результати дослідження наведені в таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

Показники РФМК у роділь з нормотензією та ідіопатичною артеріальною гіпотензією у I періоді пологів

Показник (норма)	I група, n=30	III група, n=98	
		1 підгрупа (з нормальним фібринолізом), n=76	2 підгрупа (з надмірним фібринолізом), n=22
РФМК, мг/100 мл (<7,5/100 мл)	11,5 ±2,4	14,6±2,4	21,0±2,6
p1		>0,05	<0,05
p2			<0,001

Примітка: числові значення p наведено як показник достовірності різниці: p1 – в порівнянні з контролем; p2 – в порівнянні з підгрупою з ІАГ з нормальним фібринолізом

Звертає на себе увагу значно підвищений, достовірно вищий рівень РФМК у роділь з ІАГ 2 підгрупи з надмірним фібринолізом. Висока концентрація РФМК, які є продуктом дії активного тромбіну, зумовлена інтенсифікацією процесів внутрішньосудинного згортання крові, може свідчити про наявність у них вторинного фібринолізу.

ТЕГ вважається найбільш чутливим методом діагностики гіперфібринолізу [190]. Отримуючи інтегральну оцінку показників роботи

системи гемостазу, ми можемо спрогнозувати ризик можливих ускладнень, а також оцінити вплив призначуваних препаратів на роботу системи.

4.2 Застосування транексамової кислоти (ТК) з метою профілактики маткової кровотечі в ранньому післяпологовому періоді (КРПП) у роділь з ІАГ та надмірним фібринолізмом

Кохрейнівський систематичний огляд опублікував у 2011р. п'ять рандомізованих контрольованих досліджень, в яких вказується про доцільність застосування ТК з метою зниження об'єму післяпологової крововтрати [236]. Проте, враховуючи наведені вище дослідження, застосування ТК є доцільним під контролем ТЕГ. ТК належить до антифібринолітиків. Володіє місцевою та системною гемостатичною дією при кровотечах, пов'язаних з підвищенням фібринолізу. Гемостатичний ефект реалізується шляхом специфічного пригнічення активації плазміногену і його перетворення в плазмін.

22 роділлям з ІАГ, у яких в першому періоді термінових пологів при проведенні ТЕГ через 30 хв після утворення згустку було виявлено ознаки гіперфібринолізу в пізню потужну фазу пологів (в середньому, за 10-15 хв до народження плода) з метою профілактики кровотечі вводили ТК у кількості 1,0 г в/в (болюсно) та у ранньому післяпологовому періоді з метою контролю гемостазу повторно проводили ТЕГ. В результаті застосування ТК показники R, K і α – Angel, які свідчать про швидкість формування згортка становили $5,65 \pm 1,22$ хв; $1,75 \pm 0,44$ хв; $68,25 \pm 4,32^\circ$ відповідно, знаходились в межах норми та достовірно не відрізнялись від показників до введення ТК ($p = 0,58$; $p = 0,61$; $p = 0,54$). Показники, які характеризують механічні властивості згортка: MA і G після введення ТК становили $44,22 \pm 5,12$ мм; $3,64 \pm 1,21$ діни/см², залишались зниженими і достовірно не відрізнялись від початкових ($p = 0,80$; $p = 0,88$). Від'ємне значення коагуляційного індексу CI ($-1,2 \pm 0,21$), яке вказує на схильність до гіпокоагуляції, теж достовірно не змінювалося ($p = 0,75$). Проте, показник літичного індексу LY30 після

введення препарату нормалізувався і становив $0,8 [0,0; 4,4]\%$ ($p < 0,001$) (рис.4.8).

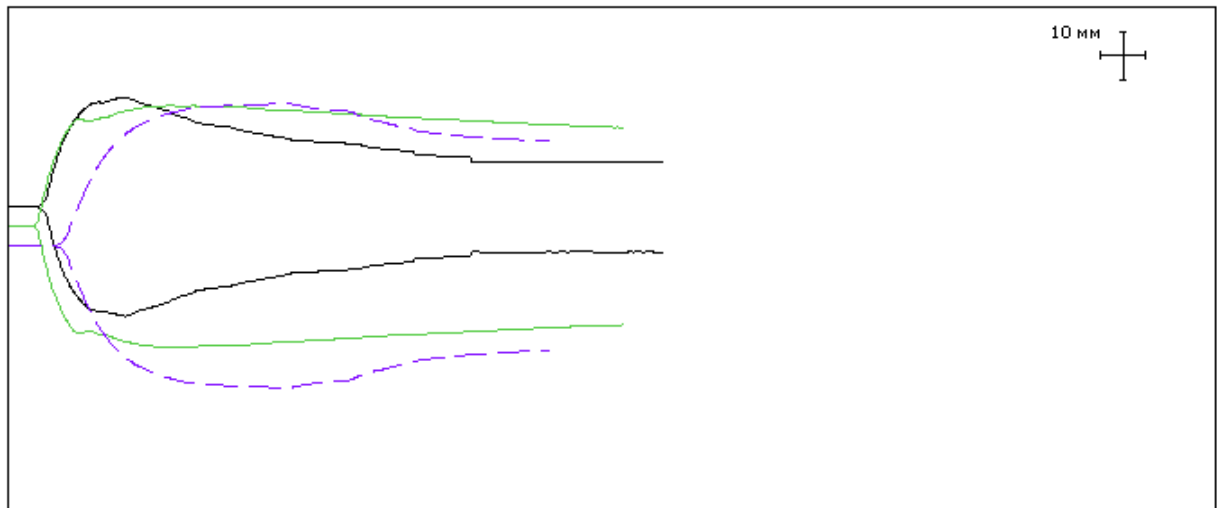


Рис.4.8 Показники ТЕГ у роділлі Б., 31р. з ознаками гіперфібринолізу до та після введення ТК

У основній групі спостереження середні показники ступеня крововтрати були достовірно нижчими і становили $235,0 \pm 22,4$ мл в порівнянні з середніми показниками ступеня крововтрати в групі порівняння - $325,6 \pm 24,4$ мл ($p < 0,05$) та достовірно не відрізнялись, ніж у групі контролю – $200,5 \pm 23,6$ мл ($p > 0,05$). Крововтрата понад 500,0 мл мала місце у 2 (2,0%) пацієнток. Масивної акушерської кровотечі не було.

Таким чином, ТК виявляє гемостатичну дію без системного впливу на гемостаз, не впливає на коагуляційну ланку і тому не збільшує частоту тромбоемболічних ускладнень в післяпологовому періоді. Наведені дані вказують на доцільність застосування препарату з метою профілактики КРПП у роділь з ІАГ при наявності ознак гіперфібринолізу за даними ТЕГ.

Протистояння гемостатичних та фібринолітичних реакцій, що є важливою умовою формування гемостатичного балансу у роділь з ІАГ, є доволі нестійким. Останнє обумовлює необхідність віднесення вказаних

жінок до групи високого ризику маткових кровотеч при їх розродженні, проведення відповідних профілактичних заходів.

Проведення відповідних профілактичних заходів є особливо доцільним, враховуючи, що у породіль з ІАГ знижена толерантність до крововтрати, важкі колаптоїдні стани у них відмічаються навіть при кровотечах помірного об'єму.

Висновки до розділу 4

У 22,4% роділь з ІАГ на фоні вираженого порушення функції тромбоцитів (агрегація з АДФ - $26,7 \pm 4,3$ с) спостерігається підвищене споживання тромбіну, про що свідчить зростання рівня РФМК ($21,0 \pm 2,6$ мг/100мл), та, за даними ТЕГ, активізується фібриноліз (показник літичного індексу LY30 – 41,5 [22,6; 62,2]). Гіперфункція фібринолітичної системи призводить до швидкої деградації згортка, яка проявляється на ТЕГ зниженими показниками MA і G і, як наслідок, зниженням TPI.

Показники, значення яких залежить переважно від рівня прокоагулянтів, - АЧТЧ, за даними ТЕГ - час реакції R, кут нахилу до дотичної ТЕГ α -Angel, час від початку тесту до утворення перших ниток фібрину SP у роділь з ІАГ знаходяться в межах норми і не відрізняються від відповідних показників роділь з нормальним АТ.

Застосування антифібринолітика ТК в профілактиці КРПП у жінок з ІАГ, за даними ТЕГ, пригнічує фібринолітичну активність (показник літичного індексу LY30 – 0,8 [0,0; 4,4]) та не впливає на коагуляційну ланку гемостазу та функцію тромбоцитів (показники R, K, α -Angel, MA, G, CI достовірно не змінюються).

Використання ТЕГ дозволяє отримати інформацію про внесок усіх плазматичних та клітинних компонентів в утворення згустку. Оцінка гемостазу в пологах на основі даних ТЕГ дає можливість прогнозувати геморагічні ускладнення у роділь з ІАГ.

Отримані у даному розділі результати були викладені у наступних публікаціях:

1. Markin LB, Popovych OI, Popovych AI. Prognosis and prevention of uterus bleedings in early postpartum period for women with idiopathic arterial hypotension. Wiadomości Lekarskie. 2022. Vol.LXXV. №1.P.102-106. **SCOPUS (Q4)**

DOI: DOI: 10.36740/WLek202201119

<https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/archive/2022/01/WLek202201119.pdf>

(Здобувачем проведено узагальнення та аналіз результатів дослідження, підготовка до друку).

2. Маркін ЛБ, Попович ОІ, Попович АІ. Клінічне спостереження – застосування тромбоеластографії в діагностиці порушення гемостазу у вагітної з ідіопатичною артеріальною гіпотензією і вірусним гепатитом С. Збірник наукових праць ЛОГОΣ.

<https://doi.org/10.36074/logos-12.11.2021.v3.20.P.69-73>.

(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка статті до друку).

3. Попович ОІ. Стан гемостазу у вагітних з ідіопатичною артеріальною гіпотензією. Тези. Збірник XXVI Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 2022 Квіт. 13-15; Тернопіль. 2022, 79-80.

РОЗДІЛ 5

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ВДОСКОНАЛЕНОЇ ТАКТИКИ ДОПОЛОГОВОЇ ПІДГОТОВКИ ТА ВЕДЕННЯ ПОЛОГІВ У ЖІНОК З ІДІОПАТИЧНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПОТЕНЗІЄЮ

5.1 Особливості дозрівання шийки матки у вагітних з ідіопатичною артеріальною гіпотензією при доношеній вагітності

Своєчасне формування біологічної готовності материнського організму (БГМО) до пологів є запорукою фізіологічного перебігу гестаційного процесу. Наявність зрілої шийки матки на момент настання спонтанної пологової діяльності за доношеної вагітності попереджує розвиток аномалій пологової діяльності, знижує частоту оперативного розродження та розвиток фетального дистресу.

Згідно сучасних поглядів, забезпечення БГМО залежить від багатьох чинників, провідним з яких є зростання рівня естрадіолу, який підвищує чутливість рецепторів матки напередодні пологів до ендогенного окситоцину [208,268].

За даними проведеного нами ретроспективного аналізу формування плацентарної недостатності мало місце у 42,6% вагітних з ІАГ групи порівняння. Порушення показників функціонального стану плаценти, зокрема його гормональної функції, може мати вплив на розвиток спонтанної пологової діяльності. Саме тому наступним етапом нашого дослідження було визначення рівня естрадіолу (E_2) в крові у 98 вагітних з ІАГ основної групи та 30 вагітних з нормотензією (контрольна група) та розробці на основі отриманих результатів раціональної прегравідарної підготовки.

Останні дослідження та консенсусні думки стверджують, що шпиталізація вагітних на більш ранньому терміні вагітності (≥ 39 тижнів) з метою преіндукції пологів може мати переваги та не підвищувати ризик у порівнянні з очікувальною тактикою [125,169,231]. Саме тому всі вагітні були шпиталізовані в відділення патології вагітності в 39 тиж вагітності.

Результати проведеного дослідження показали достовірне зниження (в 1,5 рази) вмісту E₂ в плазмі крові у вагітних з ІАГ (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Вміст естрадіолу в плазмі крові вагітних з ІАГ та нормальним АТ

Показник	Групи вагітних	
	контрольна група з нормальним АТ (n=30)	основна група з ІАГ (n=98)
E ₂ , пмоль/л	62,07±5,34	40,12±4,43*

Примітка: вірогідність різниці (p<0,001);

* - відносно показників контрольної групи спостереження

Зниження концентрації естрадіолу в крові матері при ІАГ в порівнянні з жінками з нормотензією може мати вплив на забезпечення вступу в пологи і бути передумовою для деформації «пологової домінанти». Останнє вимагає певних особливостей підготовки шийки матки до пологів у вагітних з ІАГ з урахуванням патогенетичних механізмів формування у них переносування вагітності. Новонароджені, народжені на ≥ 41 тижні вагітності, мають на третину більший ризик неонатальної смертності, ніж доношені новонароджені, народжені на 38-40 тижні вагітності [126,198].

Своєчасна та адекватна підготовка вагітних до пологів, досягнення «зрілої» шийки матки дозволяє розраховувати на самостійний початок пологової діяльності та значно знизити акушерський травматизм. Вагітні з сприятливим станом шийки матки (наприклад, шийка матки за модифікованою шкалою Е.Н. Bishop (J. Burnett, 2008) >6 на початку пологів мають коротку латентну фазу. Для порівняння, половина вагітних, які вступають у латентну фазу з «незрілою» шийкою матки з оцінкою <6 балів, мають тривалу латентну фазу [231].

При оцінці стану шийки матки у вагітних основної групи спостереження визначено, що у 52 (53,1%) випадків мала місце «незріла» (0-5 балів), у 18 (18,3%) – «недостатньо зріла» (6-7 балів) і у 28 (28,6%) – «зріла»

8-13 балів) шийка матки. В той же час, у жінок контрольної групи «незріла» шийка матки була у 3 (10,0%), «недостатньо зріла» - у 6 (20,0%) і «зріла» - у 21 (70,0%) випадків ($p < 0,05$). При чому середня вихідна оцінка стану шийки матки у першороділь основної групи становила $4,4 \pm 0,6$ бали; контрольної групи – $6,2 \pm 0,8$ бали; у повторнороділь – $5,1 \pm 0,7$ бали та $7,4 \pm 1,1$ бали відповідно (рис. 5.1).

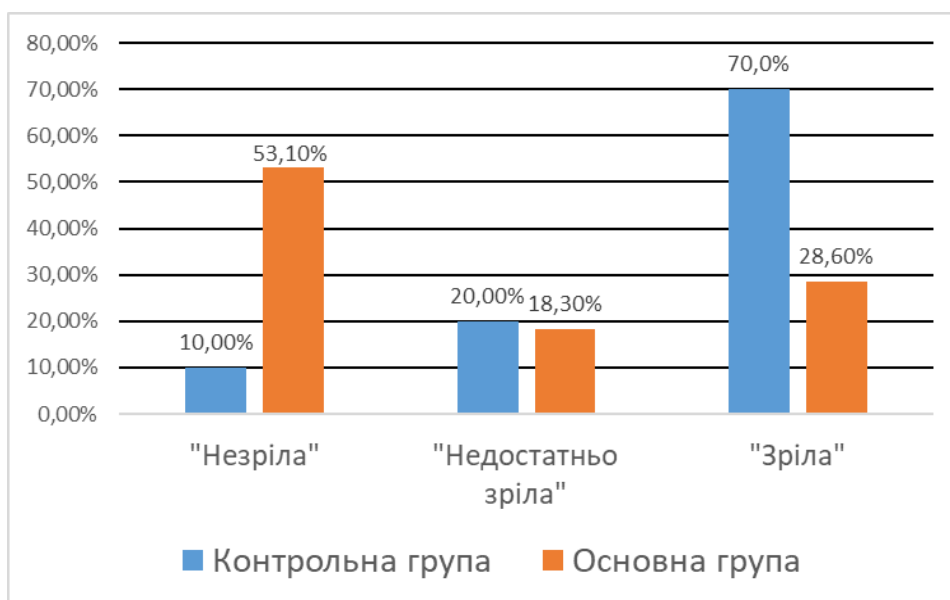


Рис. 5.1 Оцінка стану шийки матки в терміні 39 тиж. вагітності.

Враховуючи, що у вагітних з ІАГ в 39 тиж спостерігалась неготовність шийки матки до пологів у 71,4%, за наявності «незрілої» шийки матки (за модифікованою шкалою Е.Н. Bishop, J. Burnett, 2008 – 0-5 балів) та «недостатньо зрілої» (за модифікованою шкалою Е.Н. Bishop, J. Burnett, 2008 – 6-7 балів) ми вирішили провести допологову підготовку вагінальними таблетками синтетичного аналогу естрадіолу – проместрину по 1 капсулі (10 мг), попередньо зволоженій, глибоко в піхву впродовж 7-10 днів. Romanini R. [229] вказує, що проместрин – це ексклюзивна молекула 17β -естрадіолу діефір-оксиду, має винятково місцевий вплив на процеси дозрівання шийки матки, бо не розчиняється у воді і не дозволяє речовині проходити крізь мальпігіву мембрану, крізь слизові і шкіру в системний кровообіг та, відповідно, не спричиняє системних естрогенних ефектів. Останнє має важливе значення у становленні лактації у породіль з ІАГ.

Згідно клінічної настанови [31] для преіндукції пологів рекомендується пероральне або вагінальне введення низьких доз простагландинів, однак артеріальна гіпотензія має обмеження до їх застосування.

Проведення допологової підготовки вагітним з ІАГ з використанням проместрину дозволило у 37 (52,8%) вагітних забезпечити наявність «зрілої» та у 20 (28,6%) «недостатньо зрілої» шийки матки, на фоні якої розвинулась самостійна пологова діяльність. «Незрілою» шийка матки залишалась у 13 (18,6%) вагітних, у яких спонтанна пологова діяльність розвинулась після 41 тиж вагітності. У той же час, у всіх вагітних контрольної групи розвинулась спонтанна пологова діяльність до 41 тиж.

Для визначення взаємозв'язку вихідного стану шийки матки та ефективності підготовки її проместрином було проведено ультразвукове дослідження показників кровоплину в дрібних артеріях шийки матки (ДАШМ). В нормі при доношеній вагітності значущі зміни шийки матки, які забезпечують заключні стадії її дозрівання, полягають у прогресивному зменшенні концентрації колагену та колагеновій реорганізації під впливом протеогліканів, підвищенню васкуляризації шийки матки, що проявляється зниженням показників судинного опору у ДАШМ [45].

Результати нашого дослідження продемонстрували, що у основній групі спостереження в 39 тиж ІР був достовірно вищим, ніж у контрольній групі: $0,66 \pm 0,05$ та $0,47 \pm 0,04$ відповідно ($p < 0,001$), що свідчило про недостатню перебудову у кровопостачанні шийки матки перед пологами у вагітних з ІАГ.

В результаті застосування запропонованої нами прегравідарної підготовки середні показники ІР ДАШМ в основній групі знизились і становили $0,51 \pm 0,04$ ($p < 0,05$), що клінічно проявлялось наявністю «зрілої» та «недостатньо зрілої» шийки матки. Останнє свідчить про позитивний вплив синтетичного аналогу естрадіолу – проместрину у покращенні кровопостачання шийки матки за рахунок зменшення опору її судин. За

відсутності перебудови шийки матки у 13 вагітних динаміка зниження ІР була незначною: $0,59 \pm 0,05$ ($p > 0,05$).

Вивчення кореляційного зв'язку показників кровотоку і морфометричних параметрів шийки матки дозволило встановити сильний позитивний корелятивний взаємозв'язок ($r = 0,76$) між довжиною шийки матки і показниками судинного опору у ДАШМ.

Таким чином, запропонований нами метод преіндукції пологів сприяв «дозріванню» шийки матки у 81,4% жінок з ІАГ і, в цілому, забезпеченню біологічної готовності до пологів.

5.2 Особливості перебігу пологів у роділь з ідіопатичною артеріальною гіпотензією

Зниження швидкості кровотоку в маткових артеріях, порушення мікроциркуляції в міометрії, розлади венозного відтоку, що призводить до підвищення тиску у венозних синусах плаценти при артеріальній гіпотензії, можуть мати вплив на скоротливу активність матки під час пологів. Крім того, зниження вмісту естрогенів, яке спостерігається у жінок з ІАГ, не забезпечує необхідних структурних змін міометрію та формування у ньому рецепторів до окситоцину, простагландинів та інших біологічно активних речовин [134,220].

За даними ретроспективного аналізу у порівняльній групі спостереження аномалії пологової діяльності (АПД) мали місце у 82 (63,6%) роділь, при чому у 12 (9,3%) випадках пологи завершилися операцією кесаревого розтину у зв'язку з тим, що порушення скоротливої функції матки не піддавались медикаментозній корекції. Хибні пологи, удавані перейми спостерігались у кожної третьої вагітної з ІАГ даної групи спостереження. При аналізі тривалості пологів спостерігалось уповільнення латентної фази першого періоду пологів (ЛФППП) у першороділь - $11,3 \pm 1,0$ год та у повторнороділь - $10,0 \pm 1,4$ год.

Згідно наказу МОЗ України №624 «Фізіологічні пологи» латентна фаза триває до 8 годин. Нормальне прогресування пологів у ЛФППП

характеризується поступовим згладжуванням та розкриттям шийки матки зі швидкістю, яка забезпечує перехід у активну фазу у будь-який час впродовж 8 годин спостереження. Якщо відбуваються структурні зміни шийки матки (розм'якшення, згладження, розкриття) впродовж >8 год слід оцінити ступень зрілості шийки матки за шкалою Бішопа. Якщо шийка матки «зріла» (6 або більше балів) робиться висновок на користь уповільненої ЛФППП [83].

Функціональні розлади в вегетативній нервовій системі у роділь з ІАГ порушують адаптацію до фізичного та психологічного навантаження, яким є пологовий стрес. Подовження латентної фази у них часто призводить до втоми, провокує тривогу, погіршує емоційний стан. 70 (71,4%) жінок основної групи спостереження скаржились на нудоту, блювання, підвищену пітливість, у них відмічалась виражена гіперемія обличчя.

Сповільнене просування голівки плода за відсутності клінічної невідповідності розмірів тазу та плода спостерігалось у 38 (38,7%) роділь з ІАГ. Виражено болючі перейми з початку виникнення пологової діяльності відмічали 65 (66,3%) жінок. З цієї причини необхідним було зняти у них загальну м'язову та психологічну напругу, відновити вегетативну рівновагу, усунути больові відчуття.

Дизрегуляція вегетативної нервової системи з переважанням тону парасимпатичного відділу, яка має місце у хворих з хронічною гіпотензією [151,152], сприяє виникненню сегментарного спазму і тонічного напруження нижнього сегменту матки в пологах, що і викликає виражену болючість перейм. Останнє свідчить про необхідність застосування у них препаратів спазмолітичної дії для зняття (чи попередження) підвищеної скоротливої активності поперечно розміщених м'язових волокон. Враховуючи, що вміст ацетилхоліну (АЦХ), медіатора парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи, у жінок з ІАГ зростає [1,150], з метою патогентично обґрунтованої коригуючої терапії в ЛФППП роділлям основної групи спостереження ми вирішили застосувати Мз –холінолітик - гіосцину

бутилбромід та провести оцінку впливу наданої допомоги на перебіг гестаційного процесу.

Губергриц Н.Б. і співав. [18] вказують на місцевий вплив гіосцину бутилброміду на Мз-холінорецептори гладкої мускулатури, перешкоджаючи їх взаємодії з ацетилхоліном. Важливо, що препарат має тропність до активованих рецепторів – в зоні спазму. Спрямування гіосцину бутилброміду саме в спазмовану ділянку пояснює мінімальну кількість побічних впливів, характерних для неселективних препаратів [18]. Крім того, в порівняльному експериментальному дослідженні було доведено, що гіосцину бутилбромід має більш ніж у 40 разів виражену спазмолітичну дію, ніж дротаверин [243]. З урахуванням селективності гіосцину бутилброміду і його місцевої дії при ректальному застосуванні для прискорення розкриття шийки матки роділлям основної групи спостереження в ЛФППП препарат призначали по 1 свічці ректально кожної години тричі.

Насамперед, ми вирішили проаналізувати загальну тривалість пологів у всіх групах спостереження у першороділь та повторнороділь (табл. 5.2; табл. 5.3).

Таблиця 5.2

**Показники загальної тривалості пологів у першороділь
з ІАГ та нормальним АТ**

Періоди пологів	контрольна група n=20	група порівняння n=97	основна група n=50
I період, год:			
латентна ф.	13,2±1,3	17,4±1,4*#	14,5±1,2
	7,2±1,3	11,3±1,0*#	9,4±0,5*
активна ф.	6,0±1,1	7,1±1,3	6,9±1,2
II період, хв	50,2±2,6	65,2±2,4*#	55,5±3,2
III період, хв	6,2±1,4	8,2±1,4	8,0±1,3
Загальна тривалість, год	14,8±1,3	18,5±0,3*#	15,4±0,4

Примітка. 1. *- Різниця з показником контрольної групи значуща ($p<0,05$),

2. # - Різниця показників між основною і групою порівняння значуща ($p<0,05$)

Таблиця 5.3

**Показники загальної тривалості пологів у повторнороділь
з ІАГ та нормальним АТ**

Періоди пологів	контрольна група n=10	група порівняння n=75	основна група n=48
I період, год:	10,2±1,3	14,6±1,5*#	12,5±1,2
латентна ф.	6,0±1,3	10,0±0,7*#	8,6±0,4*
активна ф.	4,4±1,1	5,2±1,2	4,9±1,2
II період, хв	20,2±2,6	30,3±5,6*#	25,5±3,4
III період, хв	6,2±1,4	8,4±1,4	7,0±1,3
Загальна тривалість, год	10,8±1,3	15,5±0,3*#	13,0±1,4

Примітка. 1. *- Різниця з показником контрольної групи значуща ($p<0,05$),

2. # - Різниця показників між основною і групою порівняння значуща ($p<0,05$)

Як видно з табл. 5.2, табл. 5.3, у першороділь і повторнороділь групи порівняння відзначалось достовірне зростання тривалості I періоду пологів за рахунок уповільнення латентної фази і, як наслідок, в результаті емоційного та фізичного виснаження достовірно подовжувався II період пологів та зростала загальна тривалість пологів ($p<0,05$). Комплексна терапія із застосуванням преіндукції пологів та потужної спазмолітичної терапії у ЛФППП у роділь основної групи сприяла вкороченню ЛФППП, в середньому, на $2,0\pm0,4$ год у першороділь та $1,6\pm0,3$ год у повторнороділь, що забезпечило задовільний прогрес пологів. Проте тривалість її незначно перевищувала норму і становила $9,4\pm0,5$ год у першороділь та $8,6\pm0,4$ год у повторнороділь.

Наступним етапом нашого дослідження була оцінка показників скоротливої активності матки методом зовнішньої токографії в динаміці першого періоду пологів у роділь основної групи спостереження в порівнянні з контрольною групою (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

**Показники скоротливої активності матки у роділь з ІАГ та нормотензією
у першому періоді пологів**

Показники	контрольна група (n=30)			основна група (n=98)		
	Розкриття маткового вічка, см					
	2-3	4-6	7-10	2-3	4-6	7-10
1	2	3	4	5	6	7
Базальний тонус, мм рт. ст.	8,7±1,1	10,2±0,9	12,2±1,4	8,0±1,1	9,7±0,7	11,4±1,6
Тривалість перейм, с	42,5±3,2	62,6±3,5	72,4±4,8	38,1±2,6	68,4±3,3	69,3±3,2
Амплітуда перейм, мм	27,6±2,3	52,3±3,9	72,9±4,6	21,1±2,2*	48,6±2,7	65,8±3,6
Кількість перейм за 10 хв	1,8±0,2	3,3±0,2	4,2±0,3	1,3±0,1*	2,8±0,2*	3,0±0,6*
Інтервал між перей- мами, с	303,9± 9,1	183,4± 7,5	109,6± 6,5	448,7± 9,6*	226,5± 6,3*	129,2±5,4*
Відношен ня часу скорочен- ня до часу розслаб- лення	0,7±0,04	0,6±0,05	0,5±0,03	0,3±0,02*	0,5±0,03*	0,4±0,02*
Актив- ність матки в од. Мон- тевідео, ум. од.	95,2±1,5	301,6± 11,4	313,8±9,5	55,8±1,1*	219,4± 21,4*	213,3± 12,6*

Примітка. * - $p < 0,05$ при порівнянні показників у роділь з ІАГ і контрольною групою

Як видно з табл. 5.4, у роділь з ІАГ показники базального внутрішньоматкового тону у латентній і активній фазі пологів відповідали нормі. Клінічно роділлі не спостерігали больових відчуттів в паузі між переймами, поведінка їх була спокійною. Відновлення функціональної

рівноваги вегетативної інервації досягалось застосуванням в латентній фазі Мз –холінолітика гіосцину бутилброміду.

Пологи у латентну фазу супроводжувалися наявністю елементів порушення координації скорочень матки внаслідок тонічного напруження нижнього сегменту, низькою амплітудою переїм, більш тривалим періодом між переїмами. Кількість переїм за 10 хв була достовірно нижчою у жінок з пониженим АТ, а інтервал між переїмами у даній групі був подовженим у 1,5-2 рази. Період розслаблення матки у них подовжувався, ймовірно, в зв'язку з більш тривалим періодом відновлення кровопостачання матково-плацентарного контуру. Показник тривалості переїми в обох групах достовірно не відрізнявся. В результаті, величина маткової активності в латентну фазу пологів була нижчою в 1,7 рази, ніж у контрольній групі. На рис. 5.2 зображено фрагмент скорочення матки в латентну фазу 1 періоду 1 термінових пологів у роділлі з ІАГ, на якій видно наявність дискоординованих скорочень з низькою інтенсивністю та тривалим періодом між переїмами.

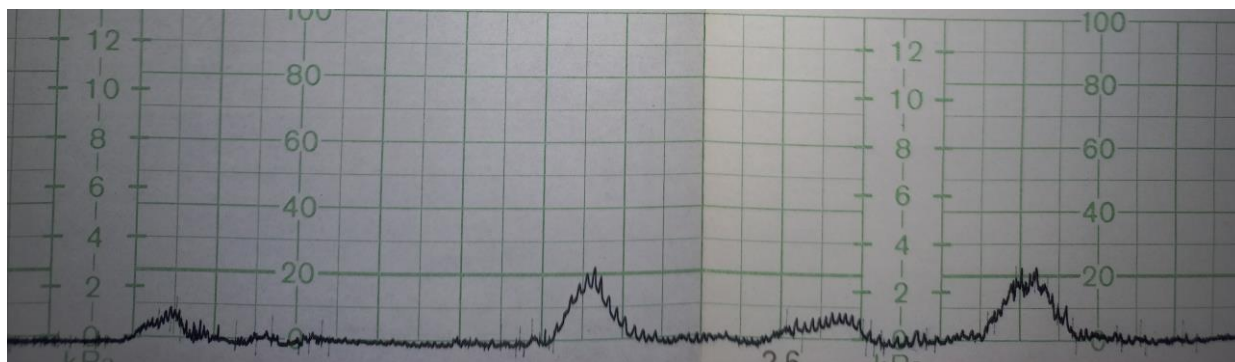


Рис. 5.2 Пологи 1, термінові в терміні 40 тиж, 1 період (латентна фаза). Фрагмент гістерограми Роділлі П., 31р. Історія № 73, 2018р.

В динаміці пологів переїми ставали більш координованими. В активну фазу звертав на себе увагу достовірно більш тривалий період розслаблення матки (діастола матки) - «розслабитися, щоб наповнитися» у роділь з ІАГ внаслідок зниженої швидкості кровоплину. В результаті

показники маткової активності знижувались в 1,5 рази, ніж у контрольній групі, проте не виходили за межі нормативних значень (рис. 5.3).

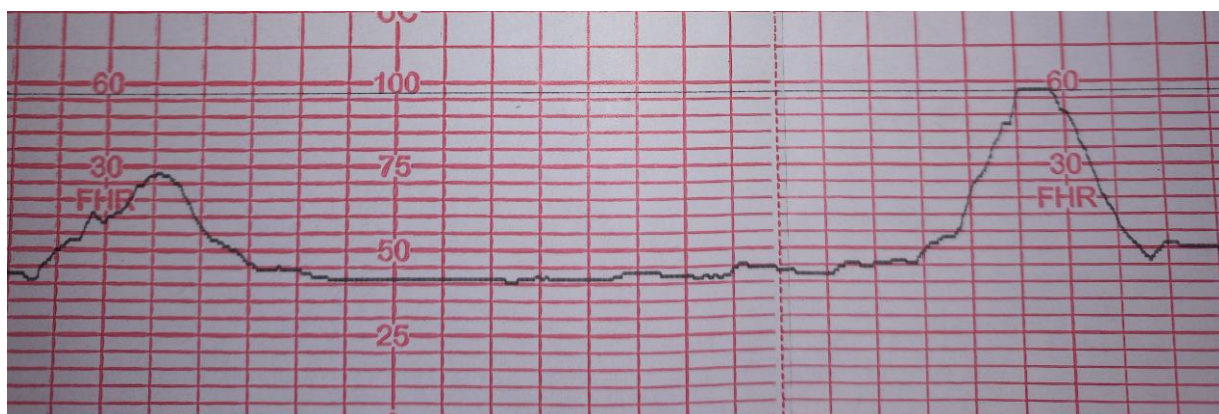


Рис. 5.3 Пологи 1, термінові в терміні 40 тиж, 1 період (активна фаза). Фрагмент гістерограми Роділлі К., 28р. Історія № 473, 2018р.

Особливості скоротливої діяльності матки у роділь основної групи відобразились на динаміці розкриття шийки матки, яка в латентну фазу пологів у першороділь склала $0,23 \pm 0,02$ см/год, у повторнороділь $0,25 \pm 0,03$ см/год і була достовірно нижчою, ніж у роділь контрольної групи спостереження – $0,32 \pm 0,03$ см/год, $0,36 \pm 0,04$ см/год відповідно ($p < 0,05$). В активну фазу пологів динаміка розкриття шийки матки достовірно не відрізнялась в обох групах: $1,01 \pm 0,07$ см/год та $1,12 \pm 0,05$ см/год – у першороділь ($p > 0,05$); $1,40 \pm 0,07$ см/год та $1,52 \pm 0,07$ см/год – у повторнороділь ($p > 0,05$) (при розкритті шийки матки – 5-6 см); $0,96 \pm 0,07$ см/год та $1,11 \pm 0,08$ см/год – у першороділь ($p > 0,05$); $1,20 \pm 0,07$ см/год та $1,32 \pm 0,08$ см/год – у повторнороділь (при розкритті шийки матки – 7-10 см) ($p > 0,05$).

Вищевказані дані свідчать про доцільність подальшого вивчення патогенезу уповільнення ЛФППП у вагітних з ІАГ.

Саме тому наступним етапом нашого дослідження була оцінка взаємозв'язку характеру пологової діяльності у роділь з ІАГ в ЛФППП з інтенсивністю кровопостачання матово-плацентарного контуру.

Ми визначали показники судинної опору в МА у роділь контрольної групи спостереження в латентну фазу пологів: С/Д – $1,88 \pm 0,12$; $1,82 \pm 0,06$; ПІ – $0,60 \pm 0,09$; $0,57 \pm 0,09$; ІР – $0,38 \pm 0,03$; $0,33 \pm 0,04$.

У роділь з ІАГ показники судинної резистентності в МА перевищували норму на 15-25%: С/Д - $2,38 \pm 0,08$; $2,27 \pm 0,06$; ПІ – $0,98 \pm 0,06$; $0,88 \pm 0,07$; ІР – $0,43 \pm 0,05$; $0,41 \pm 0,05$. Через 3 год в результаті застосування проведеної нами холінолітичної терапії показники судинного опору в МА нормалізувались і достовірно не відрізнялись від показників групи контролю: С/Д, ПІ, ІР відповідно: $2,12 \pm 0,14$; $1,92 \pm 0,06$; $0,82 \pm 0,06$; $0,76 \pm 0,10$; $0,43 \pm 0,05$; $0,36 \pm 0,05$ ($p > 0,05$).

Власна судинна сітка міометрія складається з дрібних міометральних артерій, які відходять, в основному, від радіальних артерій та вен, котрі переважно впадають у венозне (судинне) депо, розташоване між м'язовими шарами зовнішнього шару міометрію. Через крайову пазуху, яка оточує плаценту, в судинний резервуар міометрія потрапляє також значна кількість крові з інтервільозного простору [43]. Ехографічне зображення крайового синусу виглядає як гіпоехогенна щілиноподібна структура, розташована між зовнішнім краєм плаценти, гладким хоріоном та децидуальною оболонкою. У роділь контрольної групи в латентній фазі найбільший поперечний розмір крайового синусу дорівнював $14,6 \pm 1,2$ мм, у роділь основної групи - $19,6 \pm 0,4$ мм ($p < 0,05$), ймовірно, внаслідок утруднення венозного відтоку крові у жінок з гіпотензією, що призводило до підвищення тиску у венозних синусах плаценти.

Таким чином, під час фізіологічного перебігу пологової перейми внутрішньоматкові гемодинамічні процеси чинять суттєвий вплив на зміни якісного стану матки, яка з плодовмістилища перетворюється на плодозганяльну систему. Суттєве значення для формування деформаційно-силових процесів, які обумовлюють розтягнення тканин нижнього сегменту, розкриття шийки матки в процесі пологового акту має стан матково-плацентарної гемодинаміки, інтенсивність кровоплину через інтервільозний

простір, об'єм депонування материнської крові в судинні резервуари міометрія.

Застосування терапевтично-профілактичних заходів у пацієнток основної групи спостереження забезпечило розвиток пологової діяльності на фоні «зрілої» та «недостатньо зрілої» шийки матки у 81,4%; зниження преплацентарного опору плинку крові в басейні МА сприяло покращенню притоку крові в міжворсинкове русло, крайовий синус і судинний резервуар міометрія, швидшому розкриттю шийки матки та переходу з латентної в активну фазу пологів у 85,4% роділь.

При аналізі порівняльної групи спостереження виявлено, що розродження шляхом операції кесаревого розтину застосовувалось у 12 (9,3%) роділь з приводу АПД, які не піддавались медикаментозній корекції; та у 19 (14,7%) з приводу дистресу плода в пологах. Ранній неонатальний період у 17 (13,1%) випадків ускладнився народженням малюків із клінічними ознаками асфіксії різного ступеня важкості. Пологовий травматизм плода (наявність кефалогематоми) мав місце у 2 (1,5%) випадків.

Саме тому наступним етапом нашого дослідження була оцінка гестаційного процесу у 98 роділь основної групи спостереження, що отримували розроблені нами лікувально-профілактичні заходи.

Здійснення вказаних терапевтичних заходів не забезпечило прогресу пологів у 13 роділь основної групи спостереження. На фоні проведення родопосилення в терміні гестації 41 тиж спостерігалось погіршення стану плода у 6 (6,1%) жінок. Мали місце пізні децелерації амплітудою – $34,2 \pm 3,2$ уд/хв; тривалістю – $47,2 \pm 4,4$ с. При оцінці ДРП у 4 з них при наявності прозорих навколоплодових вод спостерігались регулярні ДРП типу вдих-видих і поодинокі ДРП із затримкою видиху. У 2 випадках при наявності опалесценції навколоплодових вод на фоні регулярних пролонгованих ДРП були зареєстровані ДРП типу «gasps». Пацієнтки були розроджені шляхом операції кесаревого розтину в ургентному порядку у зв'язку з наявністю інтранатального дистресу. Важка асфіксія, зумовлена меконіальною

аспірацією, мала місце у 2 випадках. 4 дітей народились у стані асфіксії легкого ступеню важкості.

Крім того, подальше пролонгування латентної фази пологів, відсутність переходу латентної фази в активну приводило до втоми роділлі, її виснаження, становило загрозу ушкодження плода ще у 7 (7,1%) жінок основної групи, які були розроджені шляхом операції кесаревого розтину. Народились доношені діти $7,0 \pm 0,5$ балів за шкалою Апгар.

Таким чином, вчасно проведена преіндукція пологів та корекція гемодинамічних розладів у латентній фазі I періоду пологів у роділь з ІАГ сприяли зниженню частоти кесаревого розтину у 1.8 рази та зменшення перинатальної захворюваності на 8,5%.

5.3 Морфологічні зміни у плаценті при доношеній вагітності у жінок з ідіопатичною артеріальною гіпотензією

Останнім часом спостерігається зростання наукового інтересу щодо впливу на стан фетоплацентарного комплексу чинників ризику, які зумовлюють порушення матково-плацентарної гемодинаміки як ключової ланки патогенезу плацентарної дисфункції. Порушення центральної та периферичної гемодинаміки у вагітних з ІАГ приводить до уповільнення надходження крові в міжворсинковий простір, порушення мікроциркуляції мікроструктури плаценти, зниження об'ємного кровотоку в ній і венозного застою, що сприяє розвитку морфологічних змін у плаценті та розладу стану її компенсаторно-приспосувальних реакцій.

Для оцінки ступеня і характеру плацентарних порушень, у тому числі і мікроциркуляторних, було проведено гістоморфологічне дослідження 52 плацент породіль з ІАГ після термінових пологів (у терміні гестації 39-41 тиж). Для порівняльного аналізу виявлених змін у плаценті була контрольна група, що склала 20 плацент породіль, артеріальний тиск яких був у межах норми під час вагітності.

Під час макроскопічного дослідження плацент було визначено, що середня маса плацент породіль з ІАГ є достовірно нижчою, ніж у жінок контрольної групи спостереження, складаючи $395,3 \pm 9,5$ г проти $430,6 \pm 8,7$ г ($p < 0,05$). Плодово-плацентарний коефіцієнт складав $0,13 \pm 0,06$ проти $0,17 \pm 0,05$ у групі контролю ($p > 0,05$), ймовірно, за рахунок нижчої маси плаценти і народження дітей з меншою масою тіла ($2790,6 \pm 260,6$ г і $3470,7 \pm 220,5$ г відповідно). При візуальному огляді плацент як основної так і контрольної групи було виявлено котиледони різні за величиною, борозни різні за глибиною, спостерігали переважно нерівномірне повнокрів'я тканини плаценти, наявність різної величини біло-жовтого кольору ішемічних інфарктів, що локалізувались у різних відділах плаценти – по краю та парацентрально, субхоріально та базально. У 23,08% випадків основної групи ішемічні інфаркти були виявлені і центрально і в товщі плаценти; у 17,3% зустрічались геморагічні інфаркти. Дрібні петрифікати у вигляді щільних білих відкладень на материнській поверхні були більш виражені в плацентах у жінок з ІАГ. Судини пуповини були представлені двома артеріями і однією веною. У частині плацент (23,08%) основної групи спостерігалось варикозне розширення вен пуповини, у 5,8% випадків виявлено несправжні вузли пуповини. Прикріплення пуповини в обох групах переважно було парацентральне і лише в двох випадках основної групи – крайове.

При гістологічному дослідженні плацент жінок з ІАГ у 67,3% випадків у базальній пластинці виявлено різної величини ділянки звапніння, крововиливи, у 17,3% - ділянки склерозу. Міжворсинчастий простір в 46,2% спостережень нерівномірно звужений, в 19,2% - з вогнищевими крововиливами і тромбозом значних ділянок його поблизу децидуальної оболонки, відносний об'єм міжворсинчастого простору був зменшений порівняно з групою контролю. У базальному інтервільозному просторі в усіх випадках спостерігались вогнищеві крововиливи, надмірне відкладання фібриноїду з утворенням псевдоінфарктів (рис.5.4, рис.5.5).

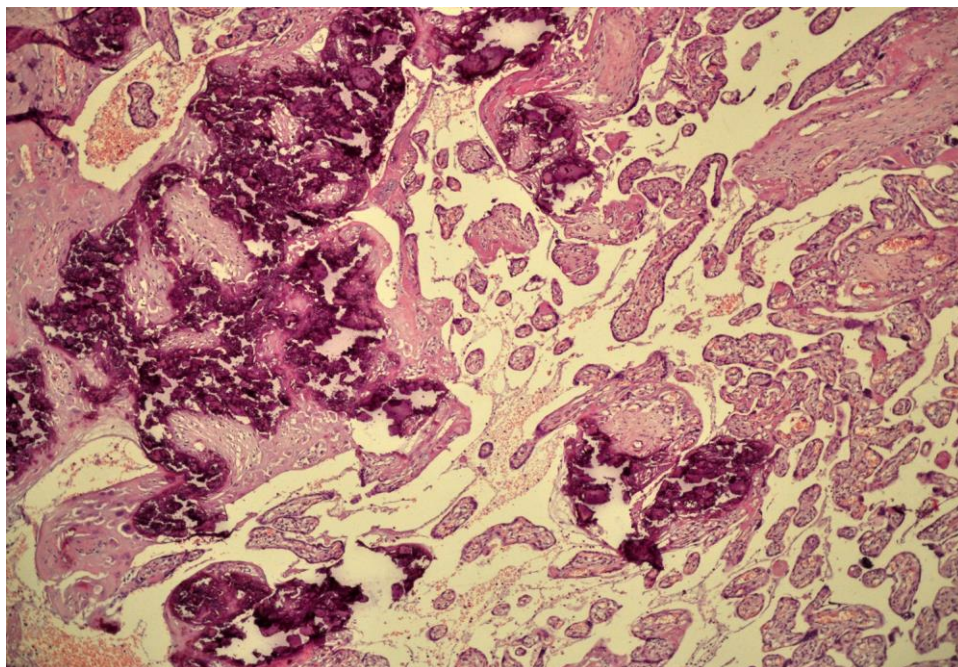


Рис.5.4 Множинні вогнища зwapніння в базальній пластинці, стромі ворсин та в ділянках ішемічних інфарктів. Фарбування гематоксиліном та еозином. Збільшення 100.

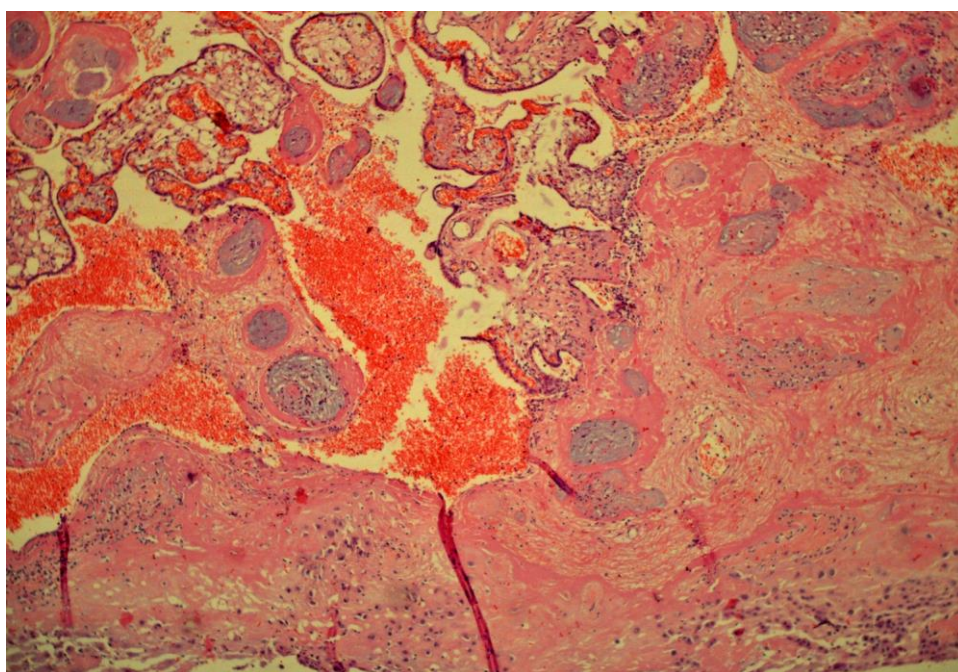


Рис.5.5 Розширення та повнокров'я судин в базальному інтервільозному просторі. Вогнище крововиливу у міжворсинчастий простір, порушення цілісності епітелію ворсин. Фарбування гематоксиліном та еозином. Збільшення 100.

У 34,6% плацент переважали ворсини із витонченим або зовсім відсутнім епітелієм. Зони зближених ворсин зі збереженим епітелієм поєднувались між собою синцитіальними містками, формуючи афункціональні зони (рис.5.6).

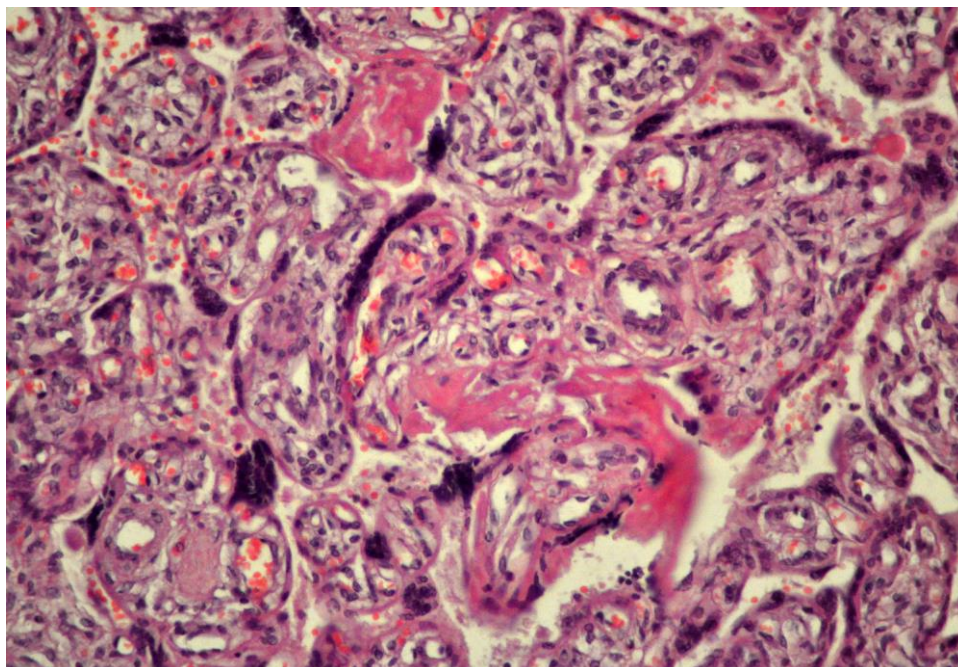


Рис.5.6 Ділянка афункціональної зони з утворенням множинних синцитіальних бруньок у проміжних та термінальних ворсинах. Фарбування гематоксиліном та еозином. Збільшення 400

Вогнищеві зміни, які були виявлені в 23,3 % досліджуваних плацент, у вигляді патологічної незрілості за типом хаотично склерозованих ворсин перешкоджають синусоїдальній трансформації капілярів, що приводить до зменшення синцитіокапілярних мембран і виникненню хронічної дисфункції плаценти (рис.5.7; рис. 5.8).

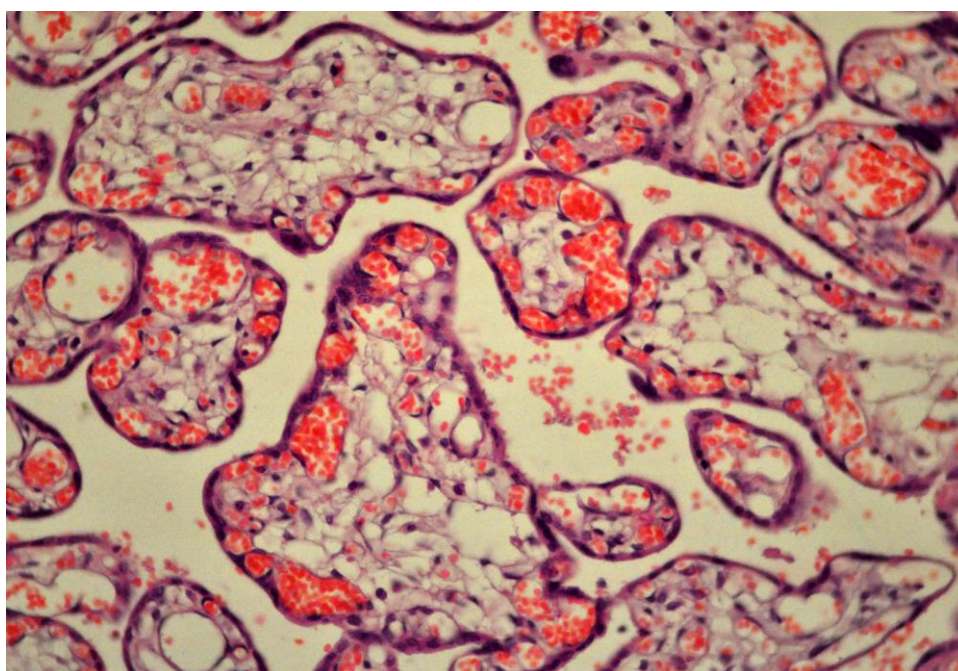


Рис. 5.7 Виражений набряк та ангіоматоз строми у незрілих ворсинах. Фарбування гематоксиліном та еозином. Збільшення 400.

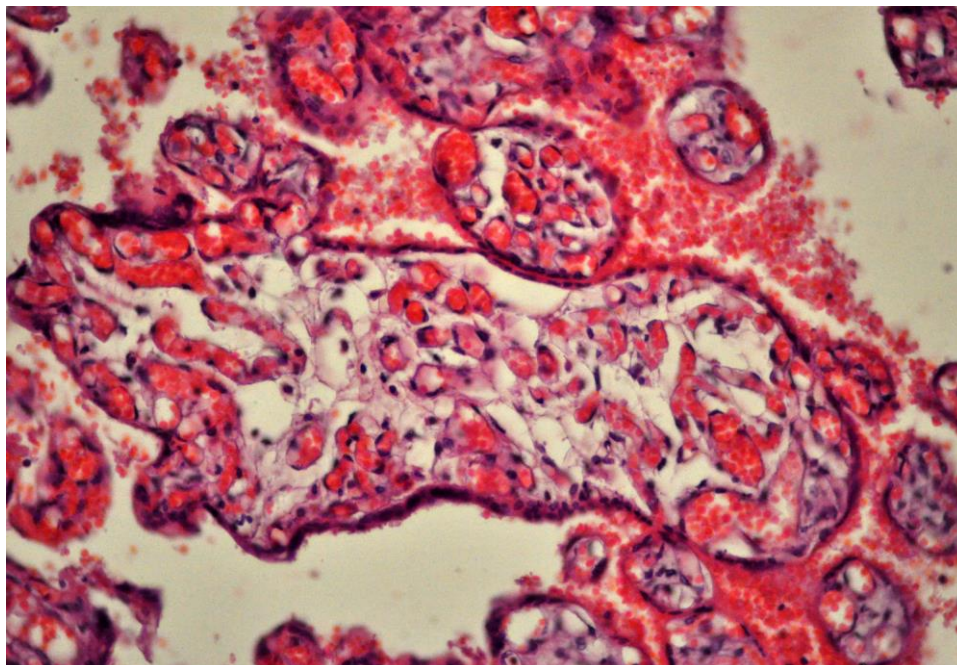


Рис. 5.8 Строма ворсин усіх калібрів з набряком, повнокровна. Фарбування гематоксиліном та еозином. Збільшення 400.

При дослідженні плацент основної групи в усіх випадках у стромі проміжних та термінальних ворсин був наявний набряк, периваскулярний склероз, проліферація ендотелію, а в 15,4% крім цих змін виявлявся фібриноїдний некроз та крововиливи в стромі. Дуже рідко зустрічалась проліферація ендотелію у стовбурових ворсинах. У всіх плацентах основної групи спостерігалось множинне відкладання фібриноїду довкола ворсин як в базальному, центральному так і в субхоріальному інтервільозному просторах з частковою відсутністю покровного епітелію у ворсинах, зумовленого фібриноїдним некрозом (рис.5.9; рис.5.10). Ділянки замуrowаних фібриноїдом ворсин виникають внаслідок уповільнення або первинного припинення кровообігу в судинах, вони вилучені з міжворсинчастого кровообігу, що значно погіршує функціональний стан плаценти. У деяких ворсинах спостерігається виразне повнокров'я судин та набряк стромі ворсин як середнього калібру так і термінальних.

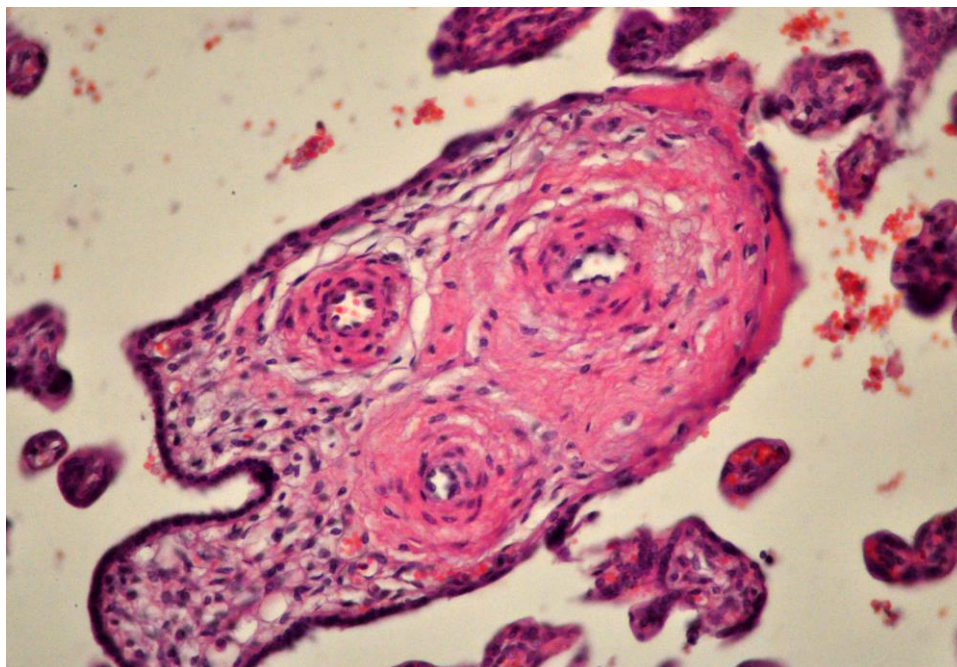


Рис.5.9 Гіперплазія ендотеліоцитів стінок артеріол та венул опірних ворсин із звуженням їх просвіту та периваскулярним склерозом. Фарбування гематоксиліном та еозином. Збільшення 400.

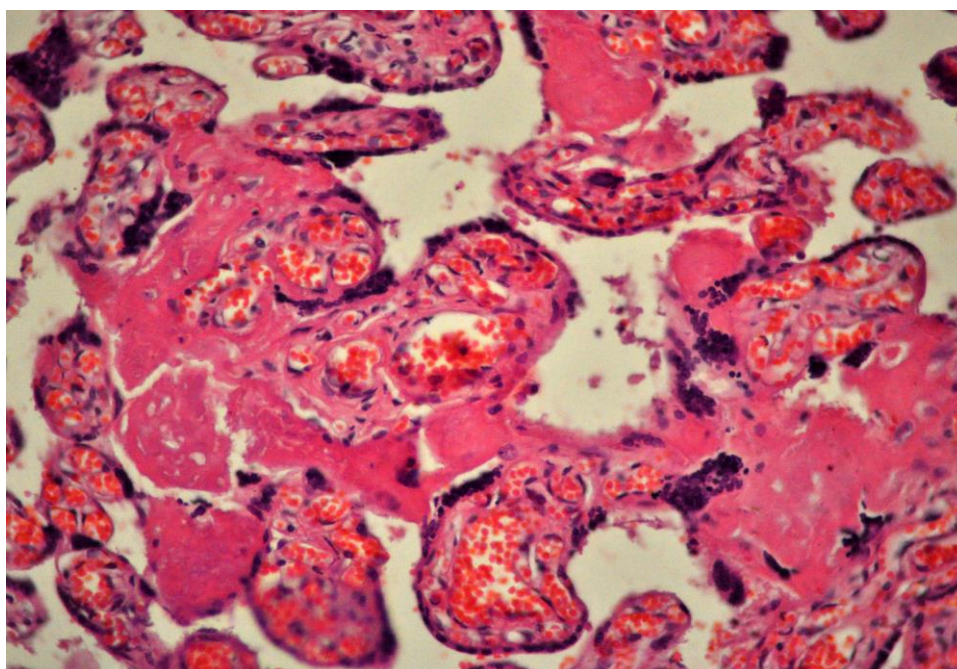


Рис.5.10 Надмірне відкладання фібриноїду на поверхні проміжних та термінальних ворсин в ділянках пошкодження синцитіотрофобласту та в інтервільозному просторі з утворенням псевдоінфарктів. Ангіоматоз строми ворсин та утворення синцитіальних бруньок. Фарбування гематоксиліном та еозином. Збільшення 400.

Активація капілярогенезу і дилатація мікросудин у плаценті мають компенсаторно-приспосовний характер, забезпечуючи до певної межі транспорт кисню. Слід зазначити, що поряд з виявленими інволютивними та

дистрофічними змінами в більшості плацент жінок основної групи 27 (51,9 %) відзначено досить високий, а в 9 (17,3%) - середній рівень вогнищевих компенсаторних реакцій, найбільш виражений у крайовій і парацентральної зонах плаценти. Ці реакції спостерігалися як на клітинному рівні, у вигляді проліферації синцитію з утворенням синцитіальних вузликів, так і на тканинному - ангіоматоз судин ворсин. Цей показник свідчить про виражені компенсаторні процеси при хронічній плацентарній недостатності у жінок з ІАГ (рис.5.11; рис. 5.12).

При дослідженні плацент контрольної групи були виявлені характерні морфологічні ознаки фізіологічного старіння плаценти з вираженими компенсаторними реакціями.

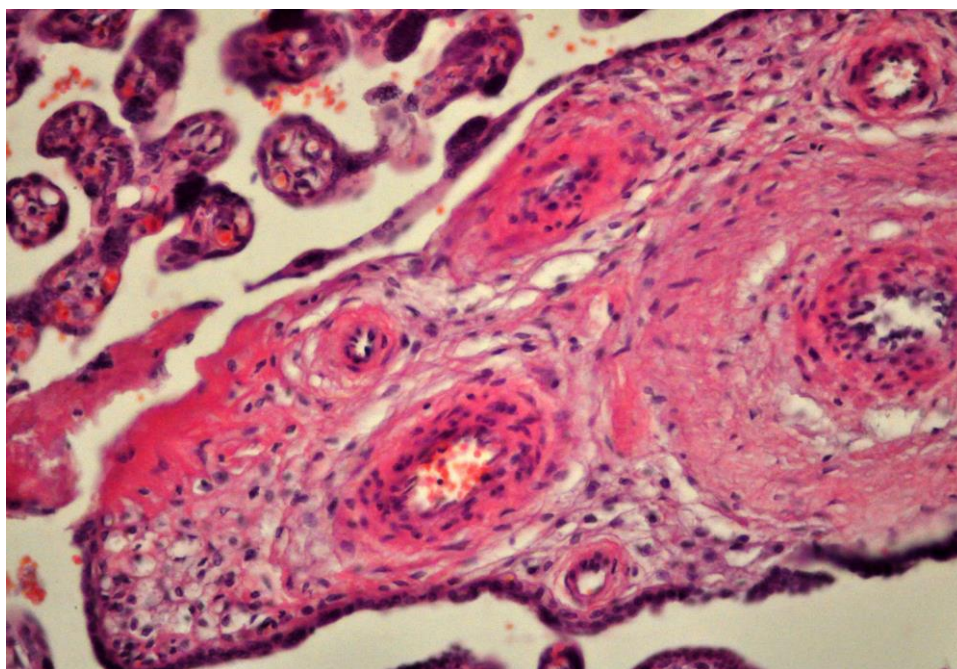


Рис.5.11 Потовщення стінок артеріол, артерій та вен опірних ворсин в деяких з облітерацією просвіту. Вогнищеве відкладання фібриноїду в ділянках пошкодження синцитіотрофобласту. Периваскулярний склероз. Множинні синцитіальні бруньки у термінальних ворсинах. Фарбування гематоксиліном та еозином. Збільшення 400.

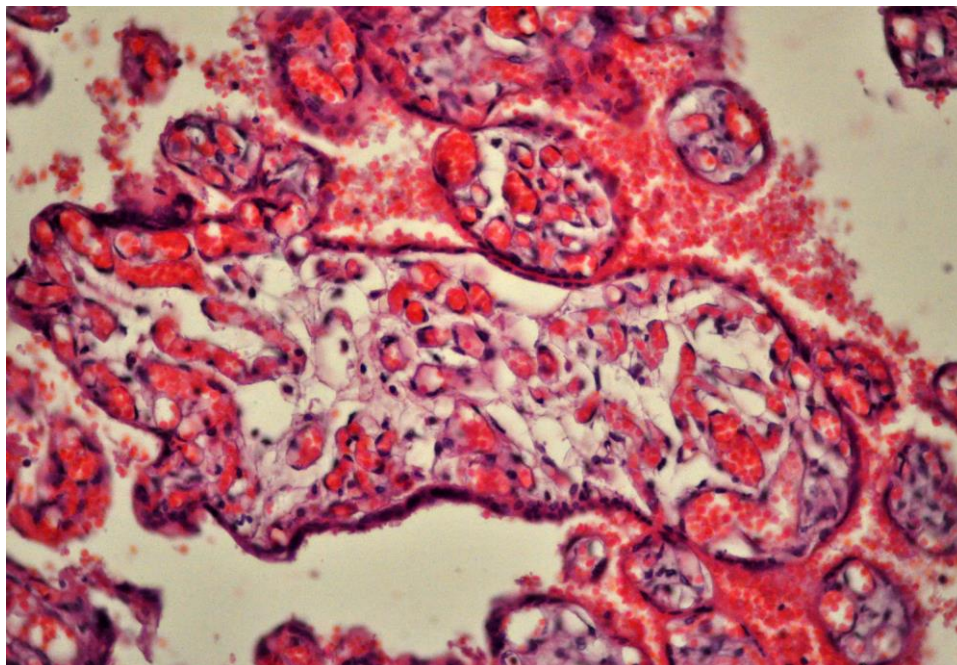


Рис.5.12 Виразений ангіоматоз строми проміжних та термінальних ворсин. Фарбування гематоксиліном та еозином. Збільшення 400.

Найтиповішими гістологічними ознаками плацент породіль з ІАГ була наявність ішемічних інфарктів на материнській поверхні, що характеризувалася присутністю опорних ворсин з некротизованим епітелієм, але збереженими артеріолами і венулами, а також обмеженням поширення некрозу ворсин септами, що підтверджує наявність ішемії в межах цілого котиледону, а також реологічні зрушення в міжворсинчастому просторі поза зонами інфарктів, які представлені вогнищами крововиливів і конгломератами склеєних фібриноїдом ворсин.

Слід зазначити, що незважаючи на виявлені морфологічні ознаки плацентарної недостатності, які мали місце у 64,0% випадків, лише в 16,3 % випадків виявлялися клінічні ознаки плацентарної недостатності, такі як затримка росту плода й компенсований дистрес плода. Невисокий відсоток клінічних проявів у вагітних з ІАГ, ймовірно, пояснюється тим, що компенсаторно-приспосувальні реакції мають тенденцію до напруги з наступним їхнім виснаженням, що є ознакою компенсованої, а в ряді випадків - декомпенсованої плацентарної недостатності.

Наявність виражених змін у інтервільозному просторі у жінок з ІАГ в поєднанні із незрілістю плаценти призводить до порушення міжворсинкового кровообігу. Склероз строми термінальних ворсин веде до порушення синусоїдальної трансформації капілярів, а це, в свою чергу, зумовлює зменшення числа синцитіокапілярних мембран, що сприяє виникненню хронічної дисфункції плаценти.

Висновки до розділу 5

У жінок з ІАГ основної групи спостереження у 71,4% випадків при наявності доношеної вагітності спостерігалась відсутність достатньої готовності «зрілості» шийки матки до пологів. При цьому мало місце достовірне ($p < 0,05$) зниження (у 1,5 рази) вмісту Е2 в плазмі крові. Проведення допологової підготовки з використанням синтетичного аналогу естрадіолу проместрину дозволило у 52,8% вагітних з ІАГ забезпечити наявність «зрілої» та у 28,6% «недостатньо зрілої» шийки матки за модифікованою шкалою Е.Н. Bishop (J. Burnett, 2008), забезпечити БГМО до пологів.

У роділь з ІАГ групи порівняння відмічалось достовірне зростання тривалості латентної фази першого періоду пологів, достовірно подовжувався II період пологів та зростала загальна тривалість пологів ($p < 0,05$). Останнє негативно впливало на адаптацію плода до стресу пологового акту, особливо, на фоні наявної плацентарної дисфункції. Так, у 64,0% випадків морфологічне дослідження плаценти у породіль з ІАГ виявляло деструкцію значної кількості паренхіматозних елементів та порушення мікроциркуляції.

Комплексна терапія із застосуванням преіндукції пологів та корекцією гемодинамічних розладів МЗ–холінолітиком гіосцину бутилбромідом у ЛФППП у роділь основної групи сприяла вкороченню латентної фази I періоду пологів, в середньому, на $2,0 \pm 0,4$ год у першороділь

та $1,6 \pm 0,3$ год у повторнороділь; забезпечила задовільний прогрес пологів у 85,4% роділь, призвела до зниження частоти кесаревого розтину у 1,8 рази та зменшення перинатальної захворюваності на 8,5%.

Матеріали даного розділу опубліковані у наукових працях:

1. Маркін ЛБ, Попович ОІ. Роль гемодинамічних процесів у змінах матки під час пологів у вагітних з первинною артеріальною гіпотонією. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2018; 2: 58-62.

DOI10.11603/24116-4944.2018.2.8735.

<https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/act-pit-pediatr/article/view/8735> *(Здобувачем*

проведено обстеження пацієнток, узагальнення та аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку).

2. Маркін ЛБ, Попович ОІ. Особливості формування біологічної готовності до пологів у вагітних з первинною артеріальною гіпотензією. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2018; VIII, 4(30): 50-53.

DOI10.24061/2413-4260.VIII.4.30.2018.10.

<http://neonatology.bsmu.edu.ua/article/view/2413-4260.VIII.4.30.2018.10>

(Здобувачем проведено узагальнення та аналіз результатів дослідження, підготовка до друку).

3. Маркін ЛБ, Попович ОІ. Удосконалення допомоги при пролонгованій латентній фазі першого періоду пологів у жінок із первинною артеріальною гіпотонією. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019;1:110-113.

DOI10.11603/24116-4944.2019.1.10188. [https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/act-](https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/act-pit-pediatr/article/view/10188)

[pit-pediatr/article/view/10188](https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/act-pit-pediatr/article/view/10188) *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка статті до друку).*

4. Маркін ЛБ, Попович ОІ, Попович АІ. Особливості реалізації «феномену гіпотензивної дії гестаційного процесу» у вагітних з ідіопатичною

артеріальною гіпотензією. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.2021;1:110-114.

DOI: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2021.1.12365> .

<https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/act-pit-pediatr/article/view/12365/11640>

(Здобувачем проведено обстеження пацієнток, узагальнення та аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку).

5. Маркін ЛБ, Попович ОІ. Спосіб преіндукції пологів у вагітних з первинною артеріальною гіпотензією: пат. на корисну модель № u 2019 07938; заявл. 11.07.2019; опубл. 25.03.2020, Бюл. № 6 *(Здобувачем проведено узагальнення та аналіз результатів дослідження, оформлення патенту).*

6. Попович ОІ. Особливості активності матки в інтранатальному періоді у роділь з первинною артеріальною гіпотензією. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я»; 2017 листопад 17; Полтава. Полтава; 2017. с. 52-3.

7. Попович ОІ. Морфологічні зміни у плаценті при доношеній вагітності у жінок з первинною артеріальною гіпотензією. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я»; 2019 листопад 22; Полтава. Полтава; 2019, с.50-1.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

У звіті Американського коледжу кардіології [96,264] вказано, що ризик серцево-судинних захворювань зростає логарифмічно: від рівнів САТ <115 мм рт. ст. до >180 мм рт. ст. і від рівнів ДАТ <75 мм рт. ст. до >105 мм рт. ст. На фоні серцево-судинної патології вагітність і пологи частіше перебігають на фоні ускладнень; зростає ризик материнської летальності та перинатальної захворюваності і смертності [1,182,202,244,261]. І якщо основні зусилля дослідників зосереджені на артеріальній гіпертензії, то артеріальна гіпотензія привертає значно менше уваги вчених.

Відсутність єдиного розуміння етіології і патогенезу захворювання; механізмів впливу його на перебіг вагітності та виникнення її ускладнень сприяють недооцінці значення цієї патології у негативних наслідках для матері та плода.

До теперішнього часу чітко не визначені діагностичні критерії ІАГ. Ряд авторів в недалекому минулому [2,37,225] вважали найраціональнішим поділ артеріальної гіпотензії на вихідну і ту, яка виникла вперше під час вагітності. Однак, на даний час, з МКХ 10 перегляду вилучено діагноз О 26.5 – гіпотензивний синдром вагітних в зв'язку з тим, що даний стан ускладнює вагітність, але не пов'язаний з вагітністю та пологами.

Якщо поширеність артеріальної гіпотензії в загальній популяції складає від 2-3% (при одноразовому вимірюванні АТ), то, при добовому моніторингу, особливо, в нічний час, зростає до 56% [97,98]. Така відмінність у частоті обумовлена впливом денної активності на рівень АТ.

На даний час формування гемодинамічної складової ІАГ пов'язують з надлишком оксиду азоту (NO), стимульованого ацетилхоліном (АЦХ)– основним нейромедіатором парасимпатичної нервової системи [72,163,247]. Про переважання активності парасимпатичної нервової системи та низький симпатичний інотропний вплив у хворих з хронічною гіпотензією вказують у своїх дослідженнях ряд авторів [152,222].

З погляду вивчення окисдантного потенціалу, як одного з захисних механізмів, найбільше значення приділяється дослідженню NO та компонентів, що входять у каскад його перетворень. Пригнічення ефектів NO спостерігається при окисдаивному стресі, оскільки він легко інактивується вільними радикалами з утворенням пероксинітриту [42,164,212].

Результати сучасних досліджень дозволяють вважати, що при ІАГ має місце новий варіант ендотеліальної дисфункції, при якому утворення факторів вазодилатації (NO) переважає над синтезом факторів вазоконстрикції (ендотелін-1, ендотелін-2; простагландин F2α) [72,146,247]. Одним із чинників ендотеліальної релаксації поряд із NO та простагландіном виділяють H₂S [201]. Про взаємодію цих двох газотрансмітерів та рівня пероксинітриту як результату окислення NO у вагітних з ІАГ та вплив їх на виникнення ендотеліальної дисфункції в доступній літературі ми не зустрічали.

Не зважаючи на підвищену частоту кровотеч у ранньому післяпологовому періоді, досі залишаються дискутабельними та вимагають подальшого вивчення питання особливостей гемостазу у роділь з ІАГ [2,244].

Гемодинамічні розлади і пов'язана з ними гемоциркуляторна гіпоксія, зниження рівня E₂ у жінок з ІАГ впливають на формування БГМО до пологів, дозрівання шийки матки перед пологами і, як наслідок, перебіг пологів. До теперішнього часу чітко не обґрунтований вибір методів допологової підготовки та допомоги в пологах з урахуванням патогенезу ІАГ. Існує необхідність удосконалення діагностично-лікувальних заходів з індивідуалізацією прогнозування та профілактики ускладнень гестаційного процесу у роділь з ІАГ для зменшення частоти акушерської і перинатальної патології, що слугувало підставою проведення нашого дослідження.

Метою дисертаційного дослідження було зниження частоти гестаційних ускладнень у жінок із ІАГ шляхом удосконалення діагностики ускладнень, прогнозування акушерських та перинатальних ризиків, розробки

лікувально-профілактичних заходів з урахуванням патогенетичних механізмів формування у них аномалій перебігу пологів.

Для досягнення мети були поставлені наступні завдання – провести ретроспективний аналіз впливу ІАГ на перебіг вагітності та результат пологів для обґрунтування лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на зниження частоти ускладнень гестаційного процесу; дослідити вазорегуляторні властивості ендотелію у вагітних з ІАГ; вивчити стан гемостазу у роділь з ІАГ з метою прогнозування і профілактики маткових кровотеч в ранньому післяпологовому періоді; розробити, впровадити й оцінити ефективність профілактично-лікувальних заходів у проведенні допологової підготовки та ведення пологів шляхом клінічної апробації патогенетично обґрунтованої терапії з місцевим використанням синтетичного аналогу естрадіолу – проместрину та Мз- холінолітика – гіосцину бутилброміду.

Відповідно дизайну дослідження для досягнення мети і вирішення поставлених завдань робота виконувалась у три етапи. На першому етапі дослідження було проведено ретроспективний аналіз перебігу вагітності, пологів та перинатального періоду у 172 жінок з ІАГ, які склали порівняльну групу спостереження, були відібрані з 3075 карт пологів, що відбулись у КНП «Львівське клінічне територіальне медичне об'єднання акушерства та гінекології» ПКБ №1 міста Львова у 2019 році. Для визначення факторів ризику розвитку акушерських та перинатальних ускладнень всі жінки ретроспективної групи були розподілені на 2 групи: до 1-Р групи увійшло 129 роділь із ІАГ, у яких діагностували АПД; до 2-Р групи увійшло 43 жінки із ІАГ без ускладнень в пологах.

Проведений клініко-статистичний аналіз 172 історій пологів жінок з ІАГ виявив конституційні особливості типу будови тіла у них: астеничний тип статури мав місце у 86 (50,0%) жінок; дефіцит маси тіла – у 71 (41,3%) жінки; надлишкову масу тіла мали 7 (4,1%) жінок, жінок з ожирінням – не було жодної. Асоціація ІАГ із більш низькою вагою, на що вказують ряд

авторів [1,37,182] впливала на те, що роділлі погано переносили крововтрату в пологах; важкі колаптоїдні стани у них розвивалися навіть при порівняно невеликій кровотечі.

Серед екстрагенітальної патології істотне місце займала патологія, пов'язана із зниженим тонусом судин: досить висока частота міопії різного ступеня тяжкості (20,3%), варикозного розширення вен нижніх кінцівок (20,3%), геморою (28,4%).

При аналізі менструальної функції пізнє менархе спостерігалось у 22 (12,7%) жінок; болючі менструації – у 45 (26,2%) жінок; звертала на себе увагу наявність фолікулярних кист яєчників в анамнезі у 51 (29,6%) пацієнтки, що може бути результатом погіршення церебральної гемодинаміки, і, як наслідок, порушення функції гіпоталамо-гіпофізарної системи та пригнічення функції яєчників.

Акушерський анамнез ускладнювався невиношуванням вагітності у ранньому терміні у 57 (33,1%) жінок. Проаналізувавши можливий зв'язок ІАГ з ускладненнями вагітності, звертає увагу великий відсоток (54,6%) розвитку блювання вагітних, загрози переривання вагітності на ранніх термінах у 30,2% вагітних та загрози передчасних пологів – у 19,8%. Пізня «кардіоваскулярна» прееклампсія мала місце у 5,3%. Альтернативні, або специфічні діагностичні критерії гестаційної гіпертензії слід застосовувати саме для вагітних з ІАГ: підвищення САТ > 30 мм рт.ст., ДАТ > 15 мм рт.ст. сприяло ранній появі клінічної симптоматики у вигляді головного болю, нудоти, болю в ділянці серця.

На розвиток плацентарної дисфункції (ПД) у вагітних з ІАГ вказують ряд авторів [1,3,177]. За даними літератури, при артеріальній гіпотензії ПД діагностується в 45% випадків (при хронічній гіпертензії – в 37,2%; при пієлонефриті – в 34,4%; при ожирінні – в 24,0%) [26]. За результатами нашого дослідження при аналізі 1-Р групи порівняння, в якій було діагностовано аномалії пологової діяльності (АПД), ПД мала місце у 42,6%; у той же час у 2-Р – ПД мала місце лише у 9,3%. Синдром затримки росту

плода (СЗРП) як результат опосередкованого маркеру «добробуту» плаценти розвивався у 8,7% випадків 1-Р групи і у 2,3% 2-Р групи, компенсований антенатальний дистрес плода – лише у 1-Р групі - у 6,9% випадків. Отже, однією з вагомих причин виникнення АПД у роділь з ІАГ може бути клінічна маніфестація ПД.

Крім того, розвиток пологової діяльності після 41 тиж вагітності за недостатньої підготовки організму до пологів, яка реалізувалася через хибні пологи та удавані перейми, спрямовані на дозрівання шийки матки, становив найбільш значимий чинник ризику виникнення АПД у роділь з ІАГ.

Ретроспективний аналіз засвідчив недостатнє використання антенатальних заходів у менеджменті пацієнток з ІАГ, недооцінку плацентарної патології та порушень на рівні системи гемостазу у виникненні акушерських та перинатальних ускладнень та необхідність удосконалення діагностично-лікувальних заходів щодо попередження ускладнень в пологах при даній коморбідній патології.

На другому етапі дослідження проводили проспективне обстеження 128 вагітних та роділь в терміні 39-41 тиж вагітності, які були розподілені на дві клінічні групи. До основної групи були віднесені 98 жінок з ІАГ, до контрольної групи – 30 жінок із фізіологічним перебігом гестації.

Перевірку критеріїв зарахування та відрахування, а також підписання інформованої згоди на участь у дослідженні здійснювали при шпиталізації в стаціонар в терміні 39-41 тиж для підготовки до розродження.

Критерії зарахування пацієнток:

- наявність ІАГ;
- вік від 18 до 42 років;
- одноплідна вагітність;
- відсутність важкої екстрагенітальної патології;
- бажання та можливість брати участь в дослідженні;

- етнічна однорідність.

Обстеження всіх жінок проведено за однаковою методикою та з використанням одних і тих же апаратів. Методи, які були використані для обстеження жінок та новонароджених, безпечні та досить інформативні для об'єктивної оцінки функціонального стану різних органів і систем.

Для встановлення діагнозу ІАГ враховували скарги вагітної (задишку, серцебиття, нудоту, загальну слабкість, млявість, апатію) – скарги поліморфні та численні; дані вимірювання САТ менше 100 мм рт.ст. і ДАТ менше 60 мм рт.ст. та результати ДМАТ.

Відповідно до меморандуму WHO/ISH (1993 г), добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ) є методикою, що дає унікальну можливість виявлення варіабельності артеріального тиску, у формуванні якої беруть участь біоритми таких структур організму, як центральна, нервова, серцево-судинна, ендокринна системи. На рівні ЦНС важлива роль приділяється добовій періодичності процесів збудження й гальмування в корі головного мозку та ретикулярній формації, на системному – варіабельності загального периферичного судинного опору (ЗПСО) і серцевого викиду, на регіональному – добові коливання у кровопостачанні органів-мішеней [55,91].

ДМАТ показало, що параметри середнього АТ у вагітних з ІАГ, встановлені при використанні цього методу, не завжди відповідали передбачуваному рівню, середньодобові показники були достовірно більш низькими ($p < 0,05$). Низький рівень стресостійкості як результат вегетативної реакції у вагітних з ІАГ сприяв тому, що середні показники АТ, виміряні тонометром, були завищеними.

При обстеженні вагітних з ІАГ методом ДМАТ проводилося вивчення показників варіабельності АТ впродовж доби - «день-ніч» (активність - сон), які є основними маркерами циркадного ритму й визначалися за ступенем нічного зниження (СНЗ) тиску (в %).

Завдяки моніторингу АТ, встановлено, що при нормальному добовому ритмі АТ досягає свого мінімуму близько 3:00-4:00 години ночі, потім плавно нарастає до 5:00-6:00 години ранку і починає збільшуватися приблизно за годину до пробудження [55].

При оцінці циркадного ритму АТ оптимальною вважається ступінь нічного зниження від 10 до 20 %. У вагітних з ІАГ цей показник був достовірно вищим ($p < 0,05$), що негативно характеризує ступінь нічного зниження кров'яного тиску в даного контингенту обстежених. Зниження частоти серцевих скорочень у вагітних з ІАГ у нічний час було достовірно нижчим, ніж у здорових жінок. Тривало існуюча нічна гіпотензія характеризує початкові прояви дискоординації центральних механізмів регуляції судинного тону, що сприяє зриву компенсаторних механізмів, які спрямовані на забезпечення гемодинаміки в умовах формування додаткового кола кровообігу.

Отже, у хворих з ІАГ вивчення циркадного ритму АТ та ЧСС дозволило виявити суттєве збільшення добової варіабельності показників, що, як відомо, призводить до більш вираженого ураження органів-мішеней [98].

У вагітних з нормотензією періоди зниження АТ відмічалися, в основному, вдень - гіпотонічне навантаження склало в період активності САТ – $(7,9 \pm 2,4) \%$ і ДАТ - $(6,2 \pm 2,2) \%$, а в період сну - всього $(4,9 \pm 1,4) \%$ і $(4,3 \pm 0,8) \%$, відповідно. Відсоток таких вимірів при ІАГ був значно вищим і склав $(21,7 \pm 3,1) \%$ і $(23,2 \pm 3,7) \%$, відповідно в період активності та $(16,5 \pm 2,6) \%$ і $(15,6 \pm 3,7) \%$ у період сну. Різниця статистично достовірна ($p < 0,05$).

Таким чином, у вагітних з ІАГ порушений циркадний ритм САТ/ДАТ з його надмірним зниженням у період сну, у той час як при нормальному рівні АТ ритм САТ/ДАТ зберігається, що, очевидно, пов'язано з периферичною недостатністю симпатичного відділу вегетативної нервової системи й відносною перевагою впливу парасимпатичного відділу.

Саме тому на сьогодні основним методом діагностики ІАГ повинно бути ДМАТ з акцентом аналізу на час сну [32,55,138].

Особливу увагу в обстеженні пацієнток основної когорти приділяли аналізу визначеним при проведенні ретроспективного аналізу статистично значимим факторам ризику ускладнень в пологах і їх зв'язку з наслідками для плода.

Велике значення у виникненні гемодинамічних порушень матково-плацентарного кровообігу становить дисфункція ендотелію (ДЕ) [16,23,27,34,154]. В основі одного з механізмів виникнення ІАГ лежить дисбаланс між вазодилатуючими та вазоконстрикторними речовинами, що продукуються ендотелієм судин [72]. NO є одним з основних чинників, що підтримує активну вазодилатацію, регулює кровообіг, покращує мікроциркуляцію за рахунок розслаблення гладких м'язів судин, підтримує рівень базального АТ. До важливих чинників регуляції АТ належить і сірководень [100,146]. На відміну від нітрогену оксиду, який має виражений судинорозширюючий ефект, H_2S володіє як вазодилатуючою, так і вазоконстрикторною дією, що обумовлено визначенням співвідношення NO/ H_2S [120,121,139].

На даний час розвиток стійкої гіпотензії пов'язують з підвищеним рівнем NO [72,90]. Зв'язок ІАГ з гіпероксидазотемією вже підтверджений у дитячій популяції, в котрій було зафіксовано підвищення рівня NO в крові в десятки разів [90]. Гіпероксидазотемія, яка спостерігається при ІАГ, є ендотеліальним фактором патогенезу ІАГ [72]. За результатами нашого дослідження у вагітних основної групи спостереження концентрація суми нітратів та нітритів становила $4,67 \pm 0,32$ мкмоль/г та перевищувала на 34,0% рівень у контрольній групі – $3,12 \pm 0,36$ мкмоль/л ($p < 0,05$).

За даними ряду авторів [146,212] за надлишку NO в клітині останній може окислюватися, перетворюючись в пероксинітрит, дуже активний окисний радикал, який підвищує рівень окисного стресу [207]. Тобто, якщо NO у фізіологічних концентраціях, зв'язуючи вільні радикали, має

антиоксидантний ефект, то при надмірній його кількості перетворюється у пероксинітрит, який не є вазодилататором і володіє потужною пошкоджуючою дією на ендотелій. ДЕ призводить до недостатньої перфузії органів і тканин. Гіпоксія стимулює утворення iNOS, яка ще більше посилює продукцію NO, чим замикається «порочне коло» NO-залежної зупинки клітинного циклу [105]. Рівень пероксинітриту, згідно результатів нашого дослідження, був вищим у 2,4 рази у вагітних основної групи в терміні 39-41 тиж, ніж у вагітних групи контролю.

На даний час H₂S вважається важливим біорегулятором, який також приймає участь в регуляції клітинного окисно-відновного гомеостазу, гальмуючи наслідки окисного стресу [121,128]. Крім того, H₂S знижує релаксацію, індуковану ацетилхоліном, баланс зміщується в сторону посилення судинозвужуючих ефектів і підвищення судинного тонуусу [128,165]. Ефект впливу H₂S на клітинні структури та фізіологічні функції є дозозалежним. У концентраціях, що не перевищують 60 мкмоль/л, сірководень викликає вазоконстрикцію [139]. Концентрація сірководню в жінок основної групи спостереження становила 52,43±3,42 мкмоль/л і була достовірно нижчою (p<0,05), ніж у групі контролю – 71,67±4,72 мкмоль/л. Виявлений сильний негативний корелятивний зв'язок між H₂S та сумою нітратів та нітритів (r = -0,72) свідчить про взаємодію між цими системами вазорегуляції. При артеріальній гіпотензії баланс зміщується в сторону посилення судинозвужуючих ефектів H₂S і підвищення судинного тонуусу. Ця подвійна дія свідчить про те, що H₂S і NO можуть впливати на синтез один одного, змінюючи свої властивості при наявності ішемії [201,209].

Наявність ДЕ у вагітних з ІАГ сприяла виникненню гемодинамічних порушень матково-плацентарного кровоплину. Доплерометричне дослідження показників кровотоку в МА виявило помірне збільшення ПІ у 28,0% вагітних з ІАГ. Так, показники судинної резистентності МА у вагітних з ІАГ були вищими, в середньому, на 19,0%, ніж у вагітних з нормотензією.

Таким чином, проведенне дослідження дозволило виявити взаємозв'язок між ендотеліальними факторами регуляції судинного тону та порушеннями матково-плацентарного кровообігу. Це свідчить про єдність механізмів, що лежать в основі цих порушень і призводять до формування ПД у жінок з ІАГ.

Тривало існуюча ІАГ протягом усього процесу гестації сприяє гіперперфузії матки, уповільненню надходження крові в міжворсинковий простір, порушенню мікроциркуляції мікроструктури плаценти, зниженню об'ємного кровотоку в ній і венозному застою, що сприяє розвитку морфологічних змін у плаценті та розладу стану її компенсаторно-приспосувальних реакцій.

При макроскопічному дослідженні плацент жінок з ІАГ в 48,1% випадків спостерігалось відносно зниження їх маси до $395,3 \pm 9,5$ г проти $430,6 \pm 8,7$ г в групі контролю ($p < 0,05$). Плодово-плацентарний коефіцієнт складав $0,13 \pm 0,06$ проти $0,17 \pm 0,05$ у групі контролю ($p > 0,05$), ймовірно, за рахунок нижчої маси плаценти і народження дітей з меншою масою тіла ($2790,6 \pm 260,6$ г і $3470,7 \pm 220,5$ г відповідно). При візуальному огляді плацент у 23,08% випадків основної групи ішемічні інфаркти були виявлені і центрально і в товщі плаценти; у 17,3% зустрічалися геморагічні інфаркти. У частині плацент (23,08%) основної групи спостерігалось варикозне розширення вен пуповини, у 5,8% випадків виявлено несправжні вузли пуповини.

При гістологічному дослідженні плацент жінок з ІАГ у 67,3% випадків у базальній пластинці виявлено різної величини ділянки звапніння, крововиливи, у 17,3% - ділянки склерозу. Ізольований склероз строми перешкоджає синусоїдальній трансформації капілярів, приводить до зменшення числа синцитіокапілярних мембран.

У 34,6% спостерігалось нерівномірне зменшення інтервільозного простору. Оскільки материнська кров не омиває зближені ворсини, вони названі афункціональними зонами. У всіх плацентах основної групи

відмічалось множинне відкладання фібриноїду довкола ворсин як в базальному, центральному так і в субхоріальному інтервільозному просторах з частковою відсутністю покровного епітелію у ворсинах, зумовленого фібриноїдним некрозом. Ділянки замуrowаних фібриноїдом ворсин виключені з міжворсинчатого кровообігу і створюють передумови для розвитку хронічної плацентарної недостатності, тобто в плацентах жінок з ІАГ відзначається матково-плацентарна форма хронічної плацентарної недостатності 1 ступеня з тенденцією до зниження маси плаценти та її розмірів.

На фоні виявлених деструктивних змін в 51,9% плацент відзначено високий, а в 17,3 % - середній рівень компенсаторних реакцій, на що вказує збільшення числа синцитіальних вузликів. Ці реакції спостерігалися як на клітинному рівні, у вигляді проліферації синцитію з утворенням синцитіальних вузликів, так і на тканинному - ангіоматоз судин ворсин. Цей показник свідчить про виражені компенсаторні процеси при хронічній плацентарній недостатності у жінок з ІАГ.

Таким чином, вагітні з ІАГ належать до групи ризику з розвитку ПД та потребують більш ретельного клінічного спостереження для вчасного виявлення суб- і декомпенсованої плацентарної недостатності та обрання оптимальної акушерської тактики.

Частота кровотеч у ранньому післяпологовому періоді у жінок з ІАГ є підвищеною і становить 9,8-28,1% [119,176]. У пацієнток проаналізованої нами ретроспективної групи частота кровотеч у післяпологовому періоді склала 9,3%.

Зміни в системі гемостазу у жінок з ІАГ можуть бути зумовлені підвищеною концентрацією NO – потужного антиагреганта та наявністю ендотеліальної дисфункції, яка є основним тригером гемокоагуляційних розладів з вираженим тромбоутворенням. Аналіз даних літератури з вивчення системи гемостазу у жінок з ІАГ виявив ряд суперечностей: більшість авторів вказують на зниження адгезивної функції тромбоцитів,

підвищення фібринолітичної активності [2,26,37,95], проте є результати досліджень, у яких вказується на активацію тромбоцитарної ланки гемостазу в поєднанні з підвищеним коагуляційним потенціалом та зниженням показників протизгортальної системи [211].

Аналіз варіабельності функціональної відповіді тромбоцитів під впливом донаторів NO при доношеній вагітності в терміні 38-40 тиж в експерименті вивчали ряд авторів [130,250]. У вагітних інкубація плазми крові з донатором оксиду азоту – морфоліносідноніміну гідрохлоридом призводила до достовірної зміни показників тромбоеластограми (ТЕГ) (вкорочення часу R, підвищення кута α , зниження часу досягнення максимальної амплітуди ТМА та посилення лізису згустка LY30). Тобто, результати дослідження ТЕГ в плазмі крові демонстрували більш сильний коагуляційний потенціал у жінок під впливом донатора NO.

В ході проведеного нами проспективного дослідження виявлено, що показники скринінгової коагулограми у роділь з нормальним АТ та ІАГ знаходились в межах норми і достовірно не відрізнялись в обох групах.

Тромбоцитопенія, яка достовірно частіше спостерігалась у роділь з ІАГ, супроводжувалась вираженим анізоцитозом тромбоцитів. Підвищення середнього об'єму тромбоцитів (>12 фл) за наявності тромбоцитопенії може вказувати на втрату їх внаслідок постійного споживання.

При вивченні функції тромбоцитів у вигляді пригнічення агрегаційної активності з аденозиндифосфатом (АДФ) ми виявили виражене порушення функції тромбоцитів у роділь з ІАГ. Так, агрегація з АДФ відбувалася, в середньому, на $26,7 \pm 4,30$ с у роділь основної групи в порівнянні з групою контролю – на $17,7 \pm 2,30$ с ($p < 0,001$), що слід вважати результатом антиагрегантної дії NO, який відіграє провідну роль у патогенезі виникнення гіпотензії. Останнє слід оцінити як захисну реакцію організму на можливий розвиток сладж-феномену в умовах різкого падіння швидкості кровоплину.

Тромбоцити відіграють ключову роль у гемостазі. На тваринній моделі пошкодження судин, спричиненого лазером, було показано, що тромбін, а не

колаген, є головним агоністом, що призводить до активації тромбоцитів [147]. Відповідно, порушена функція тромбоцитів у роділь з ІАГ може сприяти підвищеному утворенню тромбіну. Підвищене споживання тромбіну, в кінцевому результаті, призводить до підвищення фібринолітичної активності. Саме посилення фібринолітичних реакцій сприяє тому, що при високому коагуляційному потенціалі і збільшенні рівня маркерів внутрішньосудинного згортання крові, венозні тромбози не виникають [137]. Формується захисний фібринолітичний механізм, який захищає від внутрішньосудинного тромбоутворення. РФМК за надлишку тромбіну не встигають полімеризуватись з утворенням фібрин-полімеру, адже реакція полімеризації за будь-яких умов має постійну швидкість [130]. За результатами нашого дослідження рівень РФМК був достовірно вищим у роділь з ІАГ 2 підгрупи з надмірним фібринолізмом в порівнянні з 1 підгрупою та групою контролю. Зростання рівня РФМК у роділь з ІАГ свідчило про наявність у них вторинного фібринолізу.

ТЕГ вважається найбільш чутливим методом діагностики гіперфібринолізу [190]. Тому ми вирішили проаналізувати функціональні параметри активності згортання плазми крові у роділь тромбоеластографічним методом. ТЕГ забезпечує глобальну оцінку системи згортання, що включає взаємодію клітинних і плазматичних компонентів, включаючи функцію тромбоцитів, дозволяє оцінити стан системи згортання в цілому від початкової в'язкості до утворення згортка і його фібринолізу.

Зсув ТЕГ вліво і вгору, що свідчить про наявність хронометричної і структурної гіперкоагуляції на протеолітичному етапі фібриногенезу мав місце у всіх роділь контрольної та основної групи спостереження. Час початкової активації тромбіноутворення R, показник K, що трактується як час згортання крові та характеризує завершення протеолітичного етапу згортання крові, час досягнення максимальної амплітуди ТМА незначно вкорочувались у роділь основної групи спостереження, проте не виходили за межі референтних значень. Про вищий коагуляційний потенціал у роділь з

ІАГ свідчили показник α , що характеризує інтегративний вплив про- та антикоагулянтних систем, та показники щільності згустку - МА і G, однак їх параметри також не виходили за межі норми. Швидке формування якісного згустку у роділь з ІАГ свідчить про те, що навіть за змін на етапі судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу, зростання концентрації основного субстрату згортання крові - тромбіну компенсує рівень тих змін, який спостерігався на початковому етапі.

Результати ТЕГ у роділлі з ІАГ та вірусним гепатитом С, яка вибула з нашого спостереження, показали значне подовження інтервалу К – 5,7 хв; кут α був значно зниженим – 35,6°, що вказувало на структурну і хронометричну гіпокоагуляцію. У хворих з патологією печінки дефіцит вітаміну К залежних факторів згортання не здатний компенсувати порушення функції тромбоцитів у жінок з ІАГ. Хиткий гемостатичний баланс у даної пацієнтки призвів до передчасного відшарування нормально розташованої плаценти в терміні 33 тиж [52].

У 22,5% роділь з ІАГ, за даними ТЕГ, розвивався гіперфібриноліз. Виражене порушення функції тромбоцитів не компенсувалося синтезом тромбіну, а відповідно до активності коагуляційної ланки сприяло посиленню протизгортальної активності. Показник літичного індексу LY30 через 30 хв після досягнення МА у роділь з ІАГ з надмірним фібринолізом зростав до 41,5[22,6; 62,2]% в порівнянні з роділями з нормальним АТ - 0,9[0,1; 2,6]%; та роділями з ІАГ без гіперфібринолізу - 1,8[0,1; 7,2] ($p < 0,001$).

Результати дослідження авторів [130,250], які вказують на посилення лізису згустка LY30, за даними ТЕГ, під впливом донатора NO - морфоліносідноніміну гідрохлориду можуть опосередковано свідчити про роль підвищеного вмісту оксиду азоту у роділь з ІАГ у виникненні гіперфібринолізу в пологах і бути причиною виникнення фібринолітичних кровотеч. Таким чином, в пологах в адаптації системи гемостазу у жінок з ІАГ приймає участь система оксиду азоту.

Після відокремлення плаценти відкривається велика, надмірно васкуляризована (150–200 спіральних артерій) плацентарна ділянка, що створює реальний ризик швидкої втрати великої кількості крові. Інтенсивна ретракція гладком'язових волокон матки після відділення плаценти й видалення посліду сприяє деформації венозних судин і втягуванню в товщу міометрію спіралеподібних маткових артерій. Одночасно починається процес тромбоутворення, розвиток якого забезпечує активація тромбоцитарних і плазмових факторів згортання крові та прискорює група тканинних активаторів плаценти. На початку тромбоутворення спрацьовує первинний судинно-тромбоцитарний гемостаз, у результаті чого утворюються рихлі згортки, ненадійно пов'язані із судинною стінкою. Якщо розвивається гіперфібриноліз, вони легко відриваються і вимиваються плином крові. Надійний гемостаз досягається через 2–3 год, після того як сформуються щільні еластичні фібринові тромби, міцно пов'язані із судинною стінкою, що значно зменшує небезпеку кровотечі [137,183].

Саме тому з метою профілактики кровотечі 22 роділлям з ІАГ та діагностованим при ТЕГ гіпефібринолізом ми рекомендували застосування антифібринолітика – ТК в пізню потужну фазу пологів (в середньому, за 10–15 хв до народження плода) у кількості 1,0 г в/в (болюсно). Проведена в ранньому післяпологовому періоді ТЕГ свідчила про нормалізацію фібринолізу - показник літичного індексу LY30 був в межах норми і становив 0,8 [0,0; 4,4]%. Середні крововтрата в основній групі спостереження в результаті профілактичного застосування транексамової кислоти була достовірно нижчо, ніж у групі порівняння: $235,0 \pm 22,4$ мл; $325,6 \pm 24,4$ мл ($p < 0,05$) та достовірно не відрізнялась від групи контролю – $200,5 \pm 23,6$ мл ($p > 0,05$). Крововтрата, яка перевищувала допустиму, мала місце у 2 (2,0%) пацієнток. Масивної акушерської кровотечі не було.

Формування БГМО до пологів багато в чому визначається функціональною повноцінністю плаценти. Порушення перфузії плаценти внаслідок гемодинамічної складової та наявності ендотеліальної дисфункції,

пов'язаної з каскадом перетворень оксиду азоту в пероксинітрит у роділь з ІАГ відносить їх до групи ризику з розвитку плацентарної дисфункції. Порухення гормональної функції плаценти, зокрема синтезу E_2 , який сприяє морфофункціональним змінам матки напередодні пологів, може стати однією з причин порушень формування готовності до пологів [208,268]. Результати проведеного нами дослідження свідчать про те, що рівень E_2 напередодні пологів у вагітних основної групи становив $40,12 \pm 4,43$ пмоль/л і був достовірно нижчим, ніж у контрольній групі - $62,07 \pm 5,34$ пмоль/л ($p < 0,001$).

Визначення БГМО до пологів має велике практичне значення, так як дозволяє значною мірою прогнозувати особливості перебігу пологів, передбачити можливість розвитку АПД. Як правило, порушення скоротливої діяльності матки виникає при розвитку пологової діяльності у жінок з неготовністю пологових шляхів. Гемодинамічні розлади і, пов'язана з ними гемоциркуляторна гіпоксія, які супроводжують ІАГ, сприяють порушенню дозрівання шийки матки. Проведене нами ультразвукове дослідження показників кровоплину в дрібних артеріях шийки матки (ДАШМ) виявило достовірно вищі показники ІР у вагітних з ІАГ, що свідчило про знижене кровопостачання шийки матки перед пологами. Клінічно це проявлялось наявністю «незрілої» шийки матки (0-5 балів) у 53,1% випадків та «недостатньо зрілої» (6-7 балів) – 18,3%. У той же час, у жінок контрольної групи «незріла» шийка матки була у 10,0%, «недостатньо зріла» - у 20,0% випадків. Самостійний початок пологової діяльності на фоні незрілої шийки матки, за даними літератури, сприяє пролонгуванню латентної фази, і, як наслідок, зростанню кількості гестаційних ускладнень [231]. Застосування індукції пологів у латентній фазі призводить до збільшення випадків дистоції та кількості акушерських втручань, особливо, у першороділь з несприятливим станом шийки матки [192].

Очікувальна тактика за наявності «незрілої» шийки матки передбачає оцінку стану плода двічі на тиждень, починаючи з 41+0 тижня, з втручанням, якщо пологи не починаються до 42 тиж вагітності або при порушенні стану

плода. Оцінка стану плода полягає у застосуванні біофізичного профілю плода (БПП) плода або модифікованого БПП двічі на тиждень. Оцінка об'єму амніотичної рідини є важливою, оскільки значне її всмоктування може відбуватися впродовж 24-48 годин [135,252]. Моніторинг плода після 41 тиж із застосуванням ультразвукової доплерографії маткових артерій, артерій пуповини, середньої мозкової артерії, низхідної аорти, венозної протоки або нижньої порожнистої вени не має доведеної користі [252]. Проте, новонароджені, народжені на ≥ 41 тижні вагітності, мають на третину більший ризик неонатальної смертності, ніж доношені новонароджені, народжені на 38-40 тижні вагітності [126,198]. Останні дослідження та консенсусні думки стверджують, що шпиталізація вагітних на більш ранньому терміні вагітності (≥ 39 тижнів) з метою преіндукції пологів може мати переваги та не підвищувати ризик у порівнянні з очікувальною тактикою. Втручання на цьому терміні знижує перинатальну смертність без збільшення перинатальної захворюваності, а також зменшує частоту народжуваності шляхом кесаревого розтину, зокрема: зниження перинатальної смертності на 70%; зниження мертвонародження на 70%; зниження частоти пологів шляхом кесаревого розтину на 10%; зниження шпиталізації у відділення інтенсивної терапії новонароджених на 12%; зменшення макросомії на 28%; зменшення синдрому аспірації меконію на 25%; при цьому не було достовірної відмінності щодо зниження неонатальної пологової травми або неонатальної енцефалопатії [125,169,231]. Враховуючи вище вказане, вагітних основної групи спостереження ми шпиталізували в 39 тиж з метою допологової підготовки.

За наявності «незрілої» та «недостатньо зрілої» шийки матки, яка мала місце у 71,4% випадків у вагітних з ІАГ, ми проводили прегравідарну підготовку із застосуванням синтетичного аналога естрадіолу – проместрину.

Гемодинамічна система шийки матки відіграє важливу роль у процесі її дозрівання, а, в подальшому, згладжуванню та дилатації в пологах. Місцеве застосування проместрину призвело до достовірного зниження ІР ДАШМ в

основній групі ($p < 0,05$), що клінічно проявлялось наявністю «зрілої» та «недостатньо зрілої» шийки матки у 81,4% жінок з ІАГ. За відсутності перебудови шийки матки у 13 вагітних динаміка зниження ІР була незначною ($p > 0,05$).

Функціональна рівновага симпатичної (адренергічної) і парасимпатичної (холінергічної) вегетативної нервової системи відіграє важливу роль у розвитку адекватної пологової діяльності. Під час скорочень матка зазнає вираженого впливу з боку холінергічної системи. Під час фізіологічних пологів під впливом визначеної кількості медіаторного АЦХ відбуваються скорочення м'язів матки; руйнування АЦХ холінестеразою супроводжується поступовим зниженням хвилі скорочення. Такі скорочення матки виникають щойно з'явиться нова порція АЦХ. Якщо порушується механізм своєчасного, ритмічного руйнування АЦХ, то внаслідок затримки останнього в разі контакту з гангліозними клітинами ефект порушення нервово-м'язового апарату замінюється на депресивний ефект: скорочення матки слабшають або припиняються [26,170]. Переважання тону парасимпатичної вегетативної нервової системи з надмірним синтезом АЦХ у хворих з хронічною гіпотензією [150,151], може сприяти виникненню АПД.

Проведений нами ретроспективний аналіз загальної тривалості пологів у роділь групі порівняння виявив достовірне зростання тривалості І періоду пологів за рахунок уповільнення латентної фази і, як наслідок, в результаті емоційного та фізичного виснаження достовірно подовжувався ІІ період пологів та зростала загальна тривалість пологів ($p < 0,05$).

З спазмолітичною метою для прискорення розкриття шийки матки в латентній фазі першого періоду пологів (ЛФППП) роділлям основної групи спостереження ми застосували Мз-холінолітик - гіосцину бутилбромід по 1 свічці ректально кожної години тричі та провели оцінку впливу наданої допомоги на перебіг гестаційного процесу. Перейми в латентну фазу супроводжувалися наявністю елементів порушення координації скорочень матки. Виражена місцева міорелаксація гіосцину бутилброміду за рахунок

впливу на Мз-холінорецептори гладкої мускулатури перешкоджала їх взаємодії з АЦХ та сприяла координації скорочень дна і тіла матки з одночасним розслабленням нижнього сегменту і шийки. В результаті тривалість ЛФППП у роділь основної групи скоротилась, в середньому, на $2,0 \pm 0,4$ год у першороділь та $1,6 \pm 0,3$ год у повторнороділь, що забезпечило задовільний прогрес пологів.

При проведенні оцінки показників скоротливої активності матки методом зовнішньої токографії в ЛФППП у роділь основної групи спостереження виявлено достовірне зниження активності матки в од. Монтевідео в порівнянні з контрольною групою: $55,8 \pm 1,1$ ум. од.; $95,2 \pm 1,5$ ум. од. відповідно ($p < 0,05$). Перейми мали достовірно нижчу амплітуду $21,1 \pm 2,2$ мм у роділь з ІАГ в порівнянні з контрольною групою - $27,6 \pm 2,3$ мм ($p < 0,05$); та відмічалася достовірно менша кількість перейм впродовж 10-хвилинного інтервалу: $1,3 \pm 0,1$ - в основній групі та $1,8 \pm 0,2$ – в групі контролю ($p < 0,05$).

Період «діастоли» матки був подовженим впродовж усього процесу пологів у роділь з ІАГ зв'язку з більш тривалим періодом відновлення кровопостачання матково-плацентарного контуру. Показники маткової активності в активну фазу пологів були достовірно нижчими, ніж у групі контролю, проте не виходили за межі нормативних значень.

Швидкість розкриття шийки матки була достовірно нижчою в основній групі спостереження в порівнянні з групою контролю лише в латентну фазу пологів ($p < 0,05$).

При проведенні оцінки взаємозв'язку характеру пологової діяльності у роділь з ІАГ в латентну фазу пологів з інтенсивністю кровопостачання матково-плацентарного контуру ми виявили, що ПІ у МА перевищував нормативні показники на 15-25%. Застосування Мз-холінолітика гіосцину бутилброміду впродовж 3-х год сприяло нормалізації показників судинного опору в МА, що клінічно проявлялось зменшенням болючості перейм та прискоренням розкриття шийки матки в пологах. Таким чином, спостереження, психологічна підтримка і терапевтична аналгезія у ЛФППП у

роділь з ІАГ є кращими в порівнянні з активним підходом із застосуванням амніотомії та індукції окситоцином.

Утруднений венозний відтік у роділь з ІАГ сприяв переповненню міжворсинкових просторів венозною кров'ю, що призводило до підвищення тиску у венозних синусах плаценти. Розмір крайового синуса в латентній фазі пологів у роділь основної групи дорівнював $19,6 \pm 0,4$ мм, достовірно перевищував розмір крайового синуса у роділь контрольної групи - $14,6 \pm 1,2$ мм ($p < 0,05$). Рух кожної порції крові, депонованої у венозних синусах, володіє енергією виштовхування «плодоамніотичного» концепту з порожнини матки в напрямку шийки. Сповільнений артеріальний приплив крові при артеріальній гіпотензії потребує більш тривалого часу для відновлення кровопостачання матково-плацентарного контуру. Відповідно, інтервал між переймами у роділь з ІАГ був подовженим у 1,5-2 рази в порівнянні з групою контролю; тривалість та амплітуда перейм в активну фазу пологів достовірно не відрізнялась в обох групах спостереження.

Проведена нами оцінка ефективності застосування терапевтично-профілактичних заходів у пацієток основної групи спостереження свідчила про забезпечення БГМО до пологів, що забезпечило розвиток спонтанної пологової діяльності, скорочення латентної фази та забезпечення переходу з латентної в активну фазу пологів у 85,4% роділь.

Здійснення вказаних терапевтичних заходів не забезпечило прогресу пологів у 13 роділь основної групи спостереження. Пролонгована латентна фаза, відсутність переходу її в активну фазу, психоемоційне та фізичне виснаження роділлі, погіршення стану плода у 7 (7,1%) жінок основної групи стало показанням до розродження шляхом операції кесаревого розтину.

Крім того, на фоні проведення родопосилення окситоцином в терміні гестації 41 тиж у 6,1% випадків розвинувся дистрес плода, що обумовило оперативне розродження в ургентному порядку. При цьому у 2 випадках мала місце важка асфіксія, зумовлена меконіальною аспірацією. 4 дітей

народились у стані асфіксії легкого ступеню важкості. Народились доношені діти $7,0 \pm 0,5$ балів за шкалою Апгар.

Таким чином, вчасно проведена преіндукція пологів та усунення спазму нижнього сегменту матки з початком пологової діяльності приводить до посилення ефективної скоротливої функції матки в пологах, ймовірно, не тільки за рахунок синхронності скорочення, але й за рахунок посилення інтенсивності кровоплину в міометрії.

Оцінка запропонованих діагностичних і лікувально-профілактичних заходів згідно критеріїв ефективності показала зниження частоти кесаревого розтину у 1.8 рази; зниження частоти післяпологової кровотечі на 7,3%; зменшення перинатальної захворюваності на 8,5%.

ВИСНОВКИ

У звіті Американського коледжу кардіології (2018) вказано на негативний вплив рівня САТ <115 мм рт. ст. та ДАТ <75 мм рт. ст. на виникнення серцево-судинної патології. При вивченні відхилень АТ від нормативних величин у вагітних основні зусилля дослідники зосереджують на артеріальній гіпертензії, у той час як ідіопатична артеріальна гіпотензія (ІАГ) привертає значно меншу увагу вчених. Тим часом надмірне зниження АТ значно підвищує ризик ускладнень гестаційного процесу. У зв'язку з цим актуальним є удосконалення діагностичних, профілактичних та терапевтичних заходів у жінок з ІАГ, розробка технології прегравідарної підготовки та ведення пологів при вказаній коморбідній патології.

1. Перебіг вагітності у пацієток з ІАГ асоціюється із надмірною блювотою вагітних (55,0%); загрозою викидня (34,1%); загрозою передчасних пологів (20,9%); плацентарною дисфункцією (42,6%) з клінічною реалізацією СЗРП (10,8%) та компенсований антенатальний дистрес плода (8,5%). Ускладнення в пологах та післяпологовому періоді виникали у 63,6% - аномалії пологової діяльності; у 14,7% - дистрес плода; у 26,4% - пологовий травматизм матері; у 9,3% - кровотеча в ранньому післяпологовому періоді; при цьому спостерігався високий показник асфіксії новонароджених (13,1%) та пологового травматизму (1,5%).

2. За результатами ретроспективного дослідження уточнені фактори ризику виникнення АПД при ІАГ: тривалість вагітності >41 тижд.; плацентарна дисфункція; СЗРП; дистрес плода під час вагітності; передчасні пологи; хибні пологи; удавані перейми, загроза викидня, загроза передчасних пологів.

3. При ДМАТ виявлено порушення циркадного ритму САТ/ДАТ з надмірним зниженням АТ в період сну у вагітних з ІАГ (індекс площі гіпотензії: САТ – 16,5 % і ДАТ – 15,6 % проти 4,9 % і 4,3 % у вагітних з

нормотензією), що може призводити до гіперперфузії життєво важливих органів та погіршувати матково-плацентарно-плодовий кровообіг.

4. Деталізовані ланки патогенезу розвитку ендотеліальної дисфункції у вагітних з ІАГ внаслідок переважаючого ділятучого впливу високого рівня NO та компонентів, що входять у каскад його перетворень. Виявлено підвищення рівня нітритів та нітратів, які є стабільними метаболітами NO, у вагітних з ІАГ - $4,67 \pm 0,32$ мкмоль/г в порівнянні з групою контролю – $3,12 \pm 0,36$ мкмоль/л ($p < 0,05$). За надлишку NO в клітині останній окислюється, перетворюючись в пероксинітрит, дуже активний окисний радикал, рівень якого у вагітних з ІАГ був вищим у 2,4 рази, ніж у вагітних з нормотензією. Наявність ендотеліальної дисфункції сприяла виникненню порушень матково-плацентарного кровоплину І-А ступеню у 28,0% вагітних з ІАГ; у 64,0% випадків морфологічне дослідження плаценти у породіль з ІАГ виявляло деструкцію значної кількості паренхіматозних елементів та порушення мікроциркуляції.

5. Розширені уяви про вазорегуляторні властивості ендотелію у вагітних з ІАГ, які полягають у наявності сильного негативного корелятивного зв'язку між сумою нітратів та нітритів та H_2S ($r = -0,72$), що свідчить про взаємодію між цими системами вазорегуляції. Достовірне зниження вмісту гідроген сульфід у жінок з ІАГ можна розцінювати як пристосувальну реакцію організму у відповідь на збільшену продукцію NO.

6. Встановлено, що у вагітних з ІАГ у 71,4% випадків при наявності доношеної вагітності спостерігалась відсутність БГМО до пологів. Визначена роль порушень гемоциркуляції шийки матки у недостатній її перебудові перед пологами в терміні 39 тиж вагітності: ІР ДАШМ був достовірно вищим у пацієнток основної групи в порівнянні з групою контролю: $0,66 \pm 0,05$ та $0,47 \pm 0,04$ відповідно ($p < 0,001$). При цьому мало місце достовірне ($p < 0,05$) зниження (у 1,5 рази) вмісту E_2 в плазмі крові.

7. Здійснена оцінка взаємозв'язку характеру пологової діяльності у роділь з ІАГ з інтенсивністю кровопостачання матово-плацентарного

контур, яка полягала у вивченні стану матково-плацентарного кровоплину та особливостей надходження материнської крові у крайовий синус плаценти. У роділь з ІАГ показники судинного опору в МА перевищували норму на 15-25%, а утруднений венозний відтік сприяв збільшенню розмірів крайового синуса - $19,6 \pm 0,4$ мм в порівнянні з групою контролю $14,6 \pm 1,2$ мм ($p < 0,05$). Сповільнений артеріальний приплив крові при низькому АТ потребував тривалішого часу для відновлення кровопостачання матково-плацентарного контуру, що сприяло подовженню періоду «діастолі» матки в 1,5-2 рази впродовж усього процесу пологів. Зниження амплітуди перейм мало місце лише у ЛФППП за рахунок елементів порушення координації скорочень матки внаслідок тонічного напруження нижнього сегменту через переважаючий вплив парасимпатичної нервової системи.

8. Встановлено, що у 22,4% роділь з ІАГ на фоні вираженого порушення функції тромбоцитів - результату антиагрегантної дії NO (агрегація з АДФ на $26,7 \pm 4,3$ с в порівнянні з групою контролю – на $17,7 \pm 2,30$ с ($p < 0,001$), спостерігається підвищене споживання тромбіну, про що свідчить зростання рівня РФМК - $21,0 \pm 2,6$ мг/100мл та $11,5 \pm 2,4$ мг/100мл у групі контролю ($p < 0,001$), та, за даними ТЕГ, активізується фібриноліз (показник літичного індексу LY30 – $41,5 [22,6; 62,2]$ та $0,9 [0,1; 2,6]$ в контрольній групі ($p < 0,001$). Оцінка гемостазу в пологах на основі даних ТЕГ, який вважається найчутливішим методом діагностики гіперфібринолізу, дає можливість прогнозувати геморагічні ускладнення у роділь з ІАГ.

9. Розроблений, апробований і впроваджений алгоритм надання медичної допомоги жінкам при ІАГ сприяв вкороченню ЛФППП, в середньому, на $2,0 \pm 0,4$ год у першороділь та $1,6 \pm 0,3$ год у повторнороділь; забезпечив задовільний прогрес пологів у 85,4% роділь, що привело до зниження частоти кесаревого розтину у 1,8 рази; зниження частоти післяпологових кровотеч на 7,3%; зменшення перинатальної захворюваності на 8,5%.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для об'єктивізації клінічного стану жінок з ІАГ необхідно акцентувати увагу на наявності різноманітних і численних скарг вагітної: млявість, апатію, відчуття слабкості і підвищеної втомлюваності зранку, відчуття нестачі повітря в спокої та задишка при помірному фізичному навантаженні, емоційну лабільність та порушення сну, головний біль та біль в ділянці серця, біль в ногах при стоянні та ходьбі. Основним методом діагностики ІАГ слід вважати проведення ДМАТ з акцентом аналізу на час сну.

2. Враховуючи, що у вагітних з ІАГ у 71,4% випадків за наявності доношеної вагітності спостерігається «незріла» або «недостатньо зріла» шийка, треба здійснювати шпиталізацію в терміні 39 тиж вагітності з метою проведення допологової підготовки із використанням синтетичного аналогу естрадіолу проместрину по 1 капсулі (10 мг) в піхву впродовж 7-10 днів.

3. Для прискорення розкриття шийки матки в латентну фазу першого періоду пологів доцільно роділлям з ІАГ здійснювати патогенетично обґрунтовану терапію із застосуванням Мз –холінолітика - гіосцину бутилброміду по 1 свічці ректально кожної години тричі.

4. Доцільно застосовувати метод ТЕГ роділлям з ІАГ в І періоді пологів з метою виявлення надмірного фібринолізу та за наявності останнього рекомендувати в пізню потужну фазу пологів (в середньому, за 10-15 хв до народження плода) з метою профілактики кровотечі в ранньому післяпологовому періоді вводити ТК у кількості 1,0 г в/в (болюсно).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Апресова КГ. Артеріальна гіпотензія і вагітність (огляд). Здоровье женщины. 2005; 4 (24): 51-4.
2. Апресова КГ. Артеріальна гіпотензія і вагітність (патогенез, профілактика і лікування ускладнень [Автореферат]. Київ:ІПАГ; 2008. 30с.
3. Астахов ВМ., Сун Лі. Гормональна функція системи «Мати-плацента-плід» у вагітних з артеріальною гіпотензією. Медико-соціальні проблеми сім'ї. 2014; 1(19):14-7.
4. Астахов ВМ., Сун Ли. Показатели макро- и микроструктуры плаценты у женщин с артериальной гипотензией во время беременности. Семейная медицина. 2014; 1(51):40-3.
5. Березин АЕ. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии кардиоваскулярных заболеваний: перспективы фармакологической коррекции донаторами оксида азота. Укр. Мед. Часопис. 2015;5:50-4.
6. Бойчук АВ, Нікітіна ІМ, Сміян СА, Бегош БМ. Морфологічні особливості плаценти при багатоплідній вагітності. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2016; 2: 40-4. DOI 10.11603/24116-4944.2016.2.6855
7. Борзенко ІБ. Прогнозування та рання діагностика плацентарної дисфункції (огляд літератури). УЖМБС. 2020;5(2):7-17. <https://doi.org/10.26693/jmbs05.02.007>
8. Вдовиченко ЮП, Жилка НЯ, Жук СІ. Сучасні підходи до преіндукції та індукції пологів, засновані на доказах. Здоровье женщины. 2016; 3 (109): 24-9.
9. Волик КН. Методологические аспекты доплерометрической оценки маточно-плацентарной гемодинамики. Лучевая диагностика, лучевая терапия. 2012;4:77–83.

10. Воробей ЛІ, Ткачук РР. Стан регуляторно-адаптаційних процесів у системі мати–плацента–плід у вагітних з порушенням нейровегетативної регуляції. Здоров'є жінчини. 2016; 4: 84-90.

11. Воробей ЛІ. Сучасні аспекти діагностики та профілактики ускладнень вагітності у жінок з перинатальними втратами в анамнезі. Сімейна медицина. 2016; 3:148-152.

12. Воробей ЛІ. Діагностика та профілактика дистресу плода у вагітних з перинатальними втратами в анамнезі. Збірник наукових праць Асоціації акушерівгінекологів України. 2019; 2 (44): 24-30.

13. Воронков ЛГ, Мазур ІД, Ільницька МР, Вайда ЛС. Корекція дисфункції ендотелію як актуальний напрямок превентивної судинної медицини. Кровообіг та гемостаз. 2015;1-2:5-8.

14. Всесвітня організація охорони здоров'я (1995). Міжнародна статистична класифікація хвороб та проблем, пов'язаних зі здоров'ям. Всесвітня організація охорони здоров'я. Женева, 1995. 1: 525 <https://apps.who.int/iris/handle/10665/85974>.

15. Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження», прийнята 18-ою Генеральною асамблеєю ВМА. Гельсінкі, 1964. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/990_005#Text

16. Геряк СМ, Гуменна ІЄ. Вагітність і артеріальна гіпертензія: підходи до патогенетичних механізмів забезпечення функціонального резерву системи матково-плацентарної гемодинаміки (огляд літератури). Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2014; 2: 166–170.

17. Гнатко ОП. Роль гормонального балансу фетоплацентарного комплексу при ризику формування аномалій пологової діяльності. Таврический медико-биологический вестник. 2012; 2 (15): 56-9.

18. Губергриц НБ, Беяева НВ, Фоменко ПГ, Клочков АЕ «На переднем крае» абдоминальной боли. Сучасна гастроентерологія. 2015; 5 (85):63-8.

19. Добрянська ВЮ. Порушення серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією та їх корекція шляхом включення у склад протокольної програми лікування карнітин-аргінінового комплексу. Львівський клінічний вісник. 2021; 1(33)-2(34):19-25.

20. Дроник ІС, Яворський ОГ. Корекція перекисного окиснення ліпідів і стану антиоксидантної системи у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2017; 4(60): 137-42.

21. Дроник ІС, Яворський ОГ, Склярів ОЯ, Пшик РС. Зміни деяких показників ендотеліальної дисфункції у відповідь на фізичне навантаження в осіб з артеріальною гіпертензією. Acta medica Leopoliensia. 2019; 1(25):17-22.

22. Жабченко ІА, Цыпкун АГ, Жицкий АМ. Роль донаторов оксида азота в комплексе лечебных мероприятий при преэклампсии. Таврический медикобиологический вестник. 2012; 15 (2):126–131.

23. Жаринова ВЮ. Эндотелиальная дисфункция как мультидисциплинарная проблема. Кровообіг та гемостаз. 2015;1-2:9-15.

24. Жовнір П. Нестабільність артеріального тиску при первинній артеріальній гіпотонії. Військова медицина України. 2011; 11(3-4):58–62.

25. Жук СІ, Ус ІВ. Скринінгова коагулограма при фізіологічному перебігу вагітності. Здоров'я жінки. 2020;4:58–60. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2020_4_11.

26. Запорожан ВМ, редактор. Акушерство та гінекологія: у 4 т.: національний підручник. Київ: Медицина, 2013. Том 1. Акушерство, с. 747–751.

27. Золотарьова НА, Романченко МІ. Ендотеліальна дисфункція: діагностична значущість, методи визначення. Одеський медичний журнал. 2013; 2: 77–84.

28. Ільків П, Панасюк НБ, Білецька ЛП. Дія H₂S-вмісного напроксену на стан системи NO-синтаза/аргіназа за умов стресу в тонкій кишці. Медична хімія. 2014; Т. 16, 4:18–21.

29. Камінський ВВ, Коломійченко ТВ, Бойчук ОГ, Яроцька ЮО, Корнієнко СМ. Роль порушень судинного регулювання у виникненні перинатальних ускладнень у вагітних високого ризику. Перинатологія та педіатрія. 2016;1(65):33-6. DOI:

<https://doi.org/10.15574/PP.2016.65.33>

30. Камінський ВВ, Ткачук РР. Гестаційний процес та пологова діяльність у вагітних з різними типами вегетативної регуляції. Health of woman. 2019; 3 (139): 65-71.

31. Клінічна настанова «Преіндукція та індукція пологів». 2017. 54 с.

32. Ковальчук ТА. Добовий профіль артеріального тиску в дітей із синкопе внаслідок ортостатичної гіпотензії. АПП [інтернет]. 03, Травень 2022 [cited 09, Квітень 2023];(2):17-24. Available at: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/act-pit-pediatr/article/view/12672>

33. Костюк АЛ. Экстрагенитальная патология как фактор риска урогенитальных расстройств во время беременности и после родов. Здоровье женщины. 2015; 7: 103-105.

34. Кравченко ОВ. Плацентарна дисфункція як базова патологія перинатальних ускладнень. Репродуктивна ендокринологія. 2021; 2(58): 107 – 112. DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2021.58.107-112>.

35. Красівська ВВ, Стасишин ОВ, Новак ВЛ. Лабораторна діагностика вроджених геморагічних захворювань. Львів: Тріумф, 2014; 71 с.

36. Красівська ВВ, Стасишин ОВ, Семерак ММ. Роль тромбоеластографії у контролі профілактичного лікування хворих на тяжку форму гемофілії А без інгібіторів . Art of medicine. 2019; 2(10): 57-63.

37. Кузьмина ИЮ. Беременность и артериальная гипотензия. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2010; 5-6 (33-34): 56-60.

38. Лоскутова ТО. Поліморфізм генів системи гемостазу, ендотеліальної дисфункції та регуляції артеріального тиску у вагітних із преєклампсією та затримкою розвитку плода. Патологія. 2018;15 (1): 29–33.

39. Майданник ВГ, Мітюряєва ІО, Кухта НМ. Нові можливості у лікуванні гіпотензивних станів у дітей . Современная педиатрия. 2013; 4:142-148.

40. Маляр ВВ, Маляр ВА. Дослідження навколоплідних вод у діагностиці стану плода. Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». 2012;1(43):190–3.

41. Маляр ВВ, Ібадова ТВ, Маляр ВолВ, Маляр ВА. Морфологічні зміни в посліді у жінок при маловодді. Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». 2020;2(62): 84–7.
<https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/37671>

42. Малярська НВ, Калініченко МА. Ендотеліальна дисфункція як універсальний предиктор розвитку серцево-судинної патології та можливості її корекції в практиці сімейного лікаря. Ліки України. 2017;1 (207):38-41.

43. Маркін ЛБ, Гичка НМ. Біофізичні параметри функціональної системи матка-плацента-плід при фізіологічному перебігу латентної фази першого періоду передчасних пологів. Актуальні питання педіатрії, акушерства і гінекології. 2016; 1: 86–9.

44. Маркін ЛБ, Попович ОІ, Попович АІ. Доплерометричне дослідження матково-плацентарно-плодового кровоплину у вагітних з первинною артеріальною гіпотонією. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2017; 1: 100-104. DOI 10.11603/24116-4944.2017.1.7397. <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/act-pit-pediatr/issue/view/476>

45. Маркін ЛБ, Шатилович КЛ, Кунинець ГЯ, Попович АІ. Надання допомоги вагітним з істміко-цервікальною недостатністю за наявності нутритивної магнієвої недостатності. Здоровье женщины. 2018; 1 (127): 48-52.

46. Маркін ЛБ, Попович ОІ. Роль гемодинамічних процесів у змінах матки під час пологів у вагітних з первинною артеріальною гіпотонією. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2018; 2: 58-62. DOI 10.11603/24116-4944.2018.2.8735. <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/act-pit-pediatr/article/view/8735>

47. Маркін ЛБ, Попович ОІ. Особливості формування біологічної готовності до пологів у вагітних з первинною артеріальною гіпотензією. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2018; VIII, 4(30): 50-53. DOI10.24061/2413-4260.VIII.4.30.2018.10.

<http://neonatology.bsmu.edu.ua/article/view/2413-4260.VIII.4.30.2018.10>

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

49. Маркін ЛБ, Попович ОІ. Удосконалення допомоги при пролонгованій латентній фазі першого періоду пологів у жінок із первинною артеріальною гіпотонією. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019; 1:110-113. DOI10.11603/24116-4944.2019.1.10188.

<https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/act-pit-pediatr/article/view/10188>

50. Маркін ЛБ, Шатилович КЛ, Семенина ГБ. Профилактика невынашивания беременности после индукции овуляции у женщин с эндокринным бесплодием в анамнезе. Запорожский медицинский журнал. 2019; 21 (4):484-490.

51. Маркін ЛБ, Попович ОІ, Попович АІ. Особливості реалізації «феномену гіпотензивної дії гестаційного процесу» у вагітних з ідіопатичною артеріальною гіпотензією. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2021; 1:110-114. DOI: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2021.1.12365>

52. Маркін ЛБ, Попович ОІ, Попович АІ. Клінічне спостереження – застосування тромбоеластографії в діагностиці порушення гемостазу у вагітної з ідіопатичною артеріальною гіпотензією і вірусним гепатитом С. Збірник наукових праць ЛОГОС. 2021 Лист. 12; Bologna, Republica Italiana, Tomo 3. <https://doi.org/10.36074/logos-12.11.2021.v3.20.P.69-73>.

53. Маркін ЛБ, Попович ОІ, Попович АІ. Активність нітроокисних процесів у вагітних з ідіопатичною артеріальною гіпотензією. Acta medica Leopoliensia. 2022; 28 (1-2):53-62. <https://doi.org/10.25040/aml2022.1-2>.

54. Маркін ЛБ, Попович ОІ, Попович АІ. Прогнозування ускладнень у жінок з ідіопатичною артеріальною гіпотензією під час вагітності та в пологах. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2022; 2:62-70. DOI : <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2022.2.13452>

55. Марушко ЮВ, Гищак ТВ. Добовий моніторинг артеріального тиску – сучасний метод контролю артеріальної гіпертензії у дітей. Дитячий лікар. 2011; 5: 1 - 5.

56. Марушко ЮВ, Гищак ТВ. Артеріальна гіпотензія. Тематичний номер «Педіатрія» №2 (49), травень 2019 р.

57. Медведь ВІ. Артеріальна гіпертензія у вагітних: що змінилося і що залишилося незмінним? Здоров'я України. 2013; 2 (27): 69.

58. Медведь ВІ, Данилко ВО, Кирильчук МС. Про доцільність та можливості зменшення числа кесаревих розтинів у клініці екстрагенітальних захворювань. Охорона материнства та дитинства. 2016;1:80-84.

59. Медведь ВІ. Артериальная гипертензия при беременности в Европейских рекомендациях 2017. Комментарий специалиста. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2018; 6(15): 32–4.

60. Медведь ВІ, Данилко ВО, Шевченко ОС, Автомеєнко АІ. Драматична екстрагенітальна патологія вагітних. Київ: Авіценна; 2019, 143 с.

61. Мельник О. Модифікація добового ритму артеріального тиску за ендогенних факторів ризику гіпертонічної хвороби засобами фізичної реабілітації у чоловіків молодого віку. Спортивний вісник Придніпров'я. 2015; 1:162-6.

62. Мінцер ОП. Статистичні методи дослідження при виконанні наукових робіт. Практична медицина. 2018; (8):112-8.

63. Могильник АІ, Шумейко ОГ. Сучасні уявлення про ендотеліальну дисфункцію. Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». 2013;2(42):268-72.

64. Москаленко ВФ, редактор. Біостатистика: підручник. К.: Книга плюс; 2009. 184с.

65. Назаренко ЛГ, Дуброва ЛЮ, Тарусіна ОВ. Окремі актуальні аспекти профілактики патології пологової діяльності в сучасній акушерській практиці (Клінічна лекція). Здоровье женщины. 2016;10: 11-8. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2016_10_3

66. Назаренко ГИ. Лабораторные методы исследований. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 369 с.

67. Носенко ЕН. Этиопатогенетические принципы профилактики больших акушерских синдромов. Медичні аспекти здоров'я жінки. Спец. випуск ГТ і контрацепція. 2017: 28–34.

68. Олещук ОМ, Черноидз АВ. Значення системи оксиду азоту у функціонуванні шлунка в нормі та при патології. Огляд літератури. Медична та клінічна хімія. 2016; Т. 18, 2:84-95.

69. Печеряга СВ, Маринчина ІМ. Профілактика виникнення порушень фетоплацентарного комплексу в ранні терміни гестації при низькій плацентации. Буковинський мед. вісник. 2018; 22 (2): 70-75.

70. Пирогова ВІ, Місюра АГ. Клінічні варіанти перебігу передчасного розриву плодових оболонок, перинатальні аспекти. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2015; 2:140–147.

71. Пирогова ВІ, Ошуркевич ОО. Антифібринолітична терапія у клініці невиношування вагітності – аспекти лікувальної тактики. Здоровье женщины. 2017; 4:78-82. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2017_4_16.

72. Пітько ВА, Моргулян ВБ, Лазуренко ВВ, Мерцалова ОВ, Амбросов АВ. Роль деяких факторів ендотеліальної дисфункції у виникненні артеріальної гіпотензії при вагітності. Збірник наук. праць Асоц. акуш.-гін. Укр. К «Інтермед».2007, 521-523.

73. Подольський ВВ. Корекція порушення вегетативного гомеостазу у жінок фертильного віку зі змінами репродуктивного здоров'я. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2016; 1: 112-9.

74. Попович ОІ. Особливості активності матки в інтранатальному періоді у роділь з первинною артеріальною гіпотензією. Матеріали

Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я»; 2017 Лист. 17; Полтава. Полтава; 2017, с. 52-3.

75. Попович ОІ. Стан гіпофізарно-наднирникової та симпато-адреналової системи у вагітних з первинною артеріальною гіпотонією. Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених, присвяченої 25-річчю Національної академії медичних наук України; 23 березня 2018 Бер.23; Київ. Київ; 2018, с. 31-2.

76. Попович ОІ. Морфологічні зміни у плаценті при доношеній вагітності у жінок з первинною артеріальною гіпотензією. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я»; 2019 Лист. 22; Полтава. Полтава; 2019, с. 50-1.

77. Попович ОІ. Удосконалення допомоги в пологах жінкам з ідіопатичною артеріальною гіпотензією. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Young science 2.0»; 2020 Лист.20; Київ. Київ; 2020, с. 101-3.

78. Попович ОІ. Вплив ідіопатичної артеріальної гіпотензії на перебіг вагітності. XXV Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених; 2021 Квіт. 12-14; Тернопіль. Тернопіль; 2021, с.107.

79. Попович ОІ. Стан гемостазу у вагітних з ідіопатичною артеріальною гіпотензією. XXVI Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених; 2022 Квіт. 13-15; Тернопіль. Тернопіль; 2022, с. 89-90.

80. Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги «Дистрес плода при вагітності та під час пологів» : наказ МОЗ України від 27.12.2006 р. № 900. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0900282-06#Text>.

81. Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні: Наказ МОЗ України № 417 від 15.07.2011, м. Київ [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://akusherstvo.ltd.ua/files/417.pdf>.

82. Про затвердження Стандартів 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_nakaz.pdf.

83. Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної СМОЗ України від 03.11.2008 № 624. «Фізіологічні пологи» URL: https://www.dec.gov.ua/wpcontent/uploads/2022/01/2022_170_nakaz_fizpology.pdf.

84. Про державну реєстрацію (перереєстрацію) лікарських засобів (медичних імунобіологічних препаратів) та внесення змін до реєстраційних матеріалів : наказ МОЗ України від 24 червня 2016 р. № 624. URL:

<https://www.dec.gov.ua/materials/nakaz-moz-ukra-ni-vid-24-cherwnya-2016-r-624>.

85. Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної СМОЗ України «Кесарів розтин» від 27.12.2011 р. №8. <https://ips.ligazakon.net/document/MOZ33363>

86. Сагач ВФ. Газотрансмітери, мітохондрії та функція серця у старих і тренуваних тварин. Фізіологічний журнал. 2014;60(3):93.

87. Садляк ОВ. Ендотелій як регулятор імунних, запальних та вільно радикальних процесів, опосередкованих системою L-аргінін-оксид азоту. Огляд літератури. Медицинская химия. 2013;15 (4): 96-99.

88. Сапаций АЛ, Купновицька ІГ. Метаболічні особливості оксиду азоту у формуванні ендотеліальної дисфункції за серцево-судинних захворювань. Ліки України. 2008; 6 (122): 82–6.

89. Сенчук АЯ, Чермак ВІ, Заболотна АВ, Андрійчук ТП. Результати ехографії фетоплацентарного комплексу у вагітних із ускладненим перебігом гестації. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2021; 1:138-143. DOI 10.11603/24116-4944.2021.1.12369.

90. Сікорський АВ. Роль вазоактивних факторів ендотелію у розвитку артеріальної гіпотензії у дітей. Медичний журнал. 2013;3:102-106.

91. Сороківський МС, Черняга-Ройко УП. Добове моніторування артеріального тиску: практичні аспекти та клінічне значення. Кардіологія, Ревматологія, Кардіохірургія. 2021; 1 (74).

92. Суханова АА, Савченко СЄ, Карлова ОО, Онищик ЛМ. Нові можливості в комплексній терапії плацентарної дисфункції. Жіночий лікар. 2020; 2 (88):30-35.

93. Солтисік Л М, Левченко ВА, Бублик СА, Совтус ВІ, Свистун П. Стан кардіореспіраторної системи у студенток з ідіопатичною артеріальною гіпотензією в умовах тредміл-навантаження. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2021; 25(4):526-530.

94. Суханова АА, Савченко СЄ, Карлова ОО, Онищик ЛМ. Нові можливості в комплексній терапії плацентарної дисфункції. Жіночий лікар. 2020; 2 (88): 30–35

95. Ус ІВ, Жук СІ, Демянюк СВ. Оцінювання системи гемостазу у вагітних із плацентарною дисфункцією методом ротаційної тромбоеластометрії. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022; 3: 6-11.

96. Устінов О. В. Алгоритм дії лікаря при наданні медичної допомоги хворим на артеріальну гіпертензію. Укр. мед. часопис. 2014; 17 липня [електронна публікація].

97. Хурса РВ. Суточное мониторирование артериального давления с использованием интеллектуального анализа данных: новые диагностические возможности. Артериальная гипертензия. 2015;2:34-40.

98. Черняга – Ройко УП, Сороківський МС. Варіабельність артеріального тиску – стратегічна мішень комбінованої антигіпертензивної терапії чи міф експериментальних досліджень? Здоров'я України. 2012; 1: 1–3.

99. Черняк ММ, Корчинська ОО. Сучасний стан проблеми плацентарної дисфункції у жінок з обтяженим акушерським анамнезом. Проблеми клінічної педіатрії. 2015; 4(30): 42-48.

100. Шаповал ЛМ, Дмитренко ОВ, Побігайло ЛС. Внесок сірководню в нервовий контроль функції кровообігу. Фізіологічний журнал. 2014;60(3):97-8.

101. Швед МІ, Липовецька СЙ, Геряк СМ, Корда ІВ, Добрянська ВЮ. Сучасні підходи до ведення вагітних жінок із серцево-судинними захворюваннями з врахуванням оновлених рекомендацій європейського кардіологічного товариства, 2018–2019 рр. Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику : зб. матеріалів Всеукраїнської наук.-практ. конф., 27-28 лютого 2020 р., Тернопіль. Тернопіль : Укрмедкнига, 2020. с. 3–13.

102. Ящук АГ, Масленников АВ, Ширяев АА. Функционирование системы гемостаза у беременных на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Практическая медицина. 2016. № 1. С 37–40.

103. Adams JG. Emergency Medicine: Clinical Essentials (Expert Consult — Online and Print), 2nd Edition. Elsevier Health Sciences. 2012; 7: 55-71. ISBN-13: 978- 1437735482.

104. Akkasriworn N, Kaewkhao A, Keawkhao A. *et al.* Common fixed-point results in uniformly convex Banach spaces. Fixed Point Theory Appl 2012, 171 (2012). <https://doi.org/10.1186/1687-1812-2012-171>.

105. Alnakshbandi AA, Al-Nimer MS, Alhassani AN. High serum peroxynitrite level is an early effect of chronic cigarette smoking. Saudi J Health Sci 2012; 1:139-42.

106. Alkmark M, Keulen KJ, Kortekaas JC, Bergh C., van Dillen J, Duijnhoven RG, Hagberg H, Mol BW, Molin M, van der Post JAM, Saltvedt S, Wikström AK, Wennerholm UB, de Miranda E. Induction of labour at 41 weeks or expectant management until 42 weeks: A systematic review and an individual participant data meta-analysis of randomised trials. PLoS Med. 2020; 17(12):e1003436. Epub 2020 Dec 8.

107. Anderson L, Quasim I, Steven M, Moise SF, Shelley B, Schraaget S, et al. Interoperator and intraoperator variability of whole blood coagulation assays: a

comparison of tromboelastography and rotationalthromboelastometry. *Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014; 28(6):1550-7. doi: 10.1053/j.jvca.2014.05.023.

108. Antypkin YG, Kaminskyi VV, Tatarchuk TF. Optimization of family planning service in Ukraine in the realization of modern strategy of woman health maintenance. *Reproductive endocrinology*. 2017; 3:7–10.

109. Antony KM, Mansouri R, Arndt M, Rocky Hui S-K, Jariwala P, Moreland VM. et al. Establishing thromboelastography with platelet-function analyzer reference ranges and other measures in healthy term pregnant women. *Am J Perinatol*. 2015;32(6):545-54. doi: 10.1055/s- 0034-1396700.

110. Arnold AC, Raj SR. Orthostatic Hypotension: A Practical Approach to Investigation and Management. *Can J Cardiol*. 2017; 33(12):1725-1728. doi:10.1016/j.cjca.

111. Askari H, Seifi B, Kadkhodae M. Protective effects of hydrogen sulfide on chronic kidney disease by reducing oxidative stress, inflammation and apoptosis. *EXCLI J*. 2018 Jan 2; 17:14-23. DOI: 10.17179/excli2017-711.

112. A tale of two gases: NO and H₂S, foes or friends for life? 2013 May 23;1:313-8. doi: 10.1016/j.redox.2013.05.001.

113. Athineos P. Nitric oxide: a universal modulator of brain function. *Current medical chemistry*. 2016; 23:2643-52.

114. Azzena B, Bassetto F, Sartore L. Primary hypotension: a contraindication to free tissue transfer? *Plastic & Reconstructive Surgery*. 2005; Vol.115 (3): 955-6.

115. Becker DE. Basic and Clinical Pharmacology of Autonomic Drugs. *Anesth Prog* 2012; 59 (4): 159-69. DOI: 10.2344/0003-3006-59.4.159

116. Burton GI, Charnock-Jones GI, Jauniaux E. Regulation of vascular growth and function in the human placenta. *Reproduction*. 2009;138(6):895–902.

117. Bajraktari G Cyclic guanosine monophosphate modulates accumulation of phosphodiesterase 5 inhibitors in human platelets. *Biochem Pharmacol*. 2017; Vol. 145: 54-63 (doi:10.1016/j.bcp.2017.08.026).

118. Banach M, Aronow WS. Blood pressure j-curve: current concepts. *Current Hypertension Reports*. 2012; Vol. 14, 6: 556 - 566.
119. Bánhidý F, Acs N, Puhó EH, Czeizel AE. Hypotension in pregnant women: a population-based case-control study of pregnancy complications and birth outcomes. *Hypertens Res*. 2011 Jan;34(1):55-61. doi: 10.1038/hr.2010.172. Epub 2010 Sep 30. PMID: 20882028.
120. Bianco H. Examining the reaction of NO and H₂S and the possible cross-talk between the two signaling pathways. 2015 Aug 25;112(34):10573–10574. Published online 2015 Aug12.
121. Bibli SI, Szabo C, Chatzianastasiou A. Hydrogen sulfide preserves eNOS function by inhibiting PYK2: implications for cardiomyocyte survival and cardioprotection. *Mol Pharmacol*. 2017 Oct13.pii:mol.117.109645.DOI: 10.1124/mol.117.109645.
122. Bhattacharjee S, Alsukhni RA. Pure Autonomic Failure-A Localized Alpha Synucleinopathy with a Potential for Conversion to More Extensive Alpha Synucleinopathies. *Ann Indian Acad Neurol*. 2022 May-Jun;25(3):340-346. doi: 10.4103/aian.aian_1078_21. Epub 2022 Jun 24. PMID: 35936586; PMCID: PMC9350809.
123. Blackmore PF. Biphasic effects of nitric oxide on calcium influx in human platelets. *Thromb Res*. 2011; Vol. 127, 1:e8-e14. – (doi: 10.1016/j.thromres.2010.10.002).
124. Bocalini D, Bergamin M, Evangelista AL. Post-exercise hypotension and heart rate variability response after water-and landergometry exercise in hypotensive patients.PLOS ONE. 2017;6:14.
125. Bräne E, Olsson A, Andolf E. A randomized controlled trial on early induction compared to expectant management of nulliparous women with prolonged latent phases. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014 Oct;93(10):1042-9. Epub 2014 Jul 23.

126. Bruckner TA, Cheng YW, Caughey AB. Increased neonatal mortality among normal-weight births beyond 41 weeks of gestation in California. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(4):421.
127. Bulavenko Olga, Vaskiv Oksana. Risk factors of gestational hypertension development. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences.* 2017. Vol. 30, № 2. P. 65–68.
128. Cacanyiova S. The Role of Hydrogen sulfide in Blood Pressure Regulation. *Physiol. Res.* 2016;65(3):273-89.
129. Candela J, Wang R, White C. Microvascular Endothelial Dysfunction in Obesity Is Driven by Macrophage–Dependent Hydrogen Sulfide Depletion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017; 37(5):889-99.
130. Cardoso MHM, Morganti RP, Lilla S, Murad F, Nucci GD, Antunes E, Marcondes S. The role of superoxide anion in the inhibitory effect of SIN-1 in thrombin-activated human platelet adhesion. *European Journal of Pharmacology.* 2010; 627:229– 234. doi:10.1016/j.ejphar.2009.10.060.
131. Chaiworapongsa T, Chaemsaitong P, Yeo L, Romero R. Pre-eclampsia part 2: prediction, prevention and management. *Nature Reviews Nephrology.* 2014; Vol. 10, 8: 531–540.
132. Chen A, Basso O. Does low maternal blood pressure during pregnancy increase the risk of perinatal death? *Epidemiology.* 2007; 5: 619-622.
133. Choi W, Lee K, Kim Y. Vagolytic atropine attenuates cerebral vasodilation response during acute orthostatic hypotension. *Korean J Anesthesiol.* 2015; 68 (6): 594-602. DOI: 10.4097/kjae.2015.68.6.594.
134. Ciaroni S. Do we have to be scared of chronic constitutional low blood pressure. *Rev. Med. Suisse.* 2011; 285: 544-547.
135. Cohen WR, Friedman EA. Misguided guidelines for managing labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Jun;212(6):753.e1-3. Epub 2015 Apr 17.
136. Collins S, Mfcinture C, Hewer I. Thromboelastography: clinical application, interpretation, and transfusion management. *AANNA J.* 2016; 84(2):129-34.

137. Cui C. Trimester-specific coagulation and anticoagulation reference intervals for healthy pregnancy. *Thromb Res.* 2017; Vol. 156:82-6. (doi:10.1016/j.thromres.2017.05.021).

138. Dadlani A, Madan K, Sawhney JPS. Ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice. *Indian Heart J.* 2019; 71 (1): 91-97. DOI: 10.1016/j.ihj.2018.11.015.

139. [Dan Wu](#), [Qingxun Hu](#), [Deqiu Zhu](#). An Update on Hydrogen Sulfide and Nitric Oxide Interactions in the Cardiovascular System PID: 30271527 PMCID: [PMC6151216](#) DOI: [10.1155/2018/4579140](#) Epub 2018 Sept. 9.

140. Danucalo MV, Gancheva OV, Melnikova OV. Features of nitric oxide synthase isoforms expression in rat locus coeruleus neurons in experimental hypertension of various origins. *Акт пробл суч мед.* 2017;4(60):33-5.

141. Davidson WRJr. Pregnancy in Adult Congenital Heart Disease: Special Delivery. *JAMACardiology.* 2017;2(6):671–2. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.0365.

142. De Los Reyes S, Plunkett BA, Dude A. The association between persistent maternal hypotension and small for gestational age neonates. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2021 Nov;3(6):100449. doi: 10.1016/j.ajogmf.2021.100449. Epub 2021 Jul 24. PMID: 34314852.

143. De Zambotti M, Covassin N, Cellini N. Hemodynamic and autonomic modifications during sleep stages in young hypotensive women. *Biol Psychol.* 2012; Vol. 91(1): 22-27.

144. Demicheli V, Moreno DM, Jara GE. Mechanism of the Reaction of Human Manganese Superoxide Dismutase with Peroxynitrite: Nitration of Critical Tyrosine 34. *Biochemistry.* 2016;55(24):3403-17.

145. Dombkowski RA. Hydrogen sulfide as an endogenous regulator of vascular smooth muscle tone in trout. *Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004; 286(4): 678-685.

146. Dronyk I, Yavorsky O, Sklyarov O. The changes of some bioregulators and gas transmitters in patients with hypertonic disease under the influence of physical loading. *Wiadomosci Lekarskie.* 2018; 3(1):513-7.

147. Dubois C, Panicot-Dubois L, Gainor JF, Furie BC. Thrombin-initiated platelet activation in vivo is vWF independent during thrombus formation in a laser injury model. *J Clin Invest*. 2007;117(4):953.

148. Duschek S, Schandry R. Reduced brain perfusion and cognitive performance due to constitutional hypotension. *Clin Auton Res*. 2007; 17: 69–76.

149. Duschek S, Dietel A, Schandry R, Reyes Del Paso GA. Increased baroreflex sensitivity and reduced cardiovascular reactivity in individuals with chronic low blood pressure. *Hypertens Res*. 2008; 31: 1873–1878.

150. Duschek S, Heiss H, Buechner B. Hemodynamic determinants of chronic hypotension and their modification through vasopressor application. *J Physiol Sci*. 2009; 59 (2): 105-12. DOI: 10.1007/s12576-008-0015-5.

151. Duschek S, Hoffmann A, Reyes Del Paso GA. Affective impairment in chronic low blood pressure. *J Psychosom Res* 2017; 93: 33– 40. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2016.12.008>

152. Duschek S, Hoffmann A, Reyes Del Paso G. A. Autonomic Cardiovascular Control and Executive Function in Chronic Hypotension. *Ann Behav Med*. 2017;3(51):442-5. doi:10.1007/s12160-016-9868-7.

153. Dubossarska ZM, Dubossarska YuO, Puzii YeO. Differentiated tactics of pregnancy in women with premature rupture of membranes. *Health of woman*. 2020. № 1. P. 42–51. DOI: 10.15574/hw.2020.147.42.

154. Echeverria C, Eltit F, Santibanez JF, Gatica S, Cabello-Verrugio C, Simon F. (2020, February 1). Endothelial dysfunction in pregnancy metabolic disorders. *Biochimica et Biophysica Acta – Molecular Basis of Disease*. Elsevier BV. URL: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2019.02.009>

155. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J*. 2013; 34:2159–2219.

156. Fan HN, Chen NV, Shen WL. Endogenous hydrogen sulfide is associated with angiotensin II type 1 receptor in a rat model of carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis. *Mol. Med. Rep.* 2015; 12(3):3351-8.
157. Fedorowski A, Melander O. Syndromes of orthostatic intolerance: a hiddendanger. *J Intern Med.* 2013; 273(4): 322-335. doi: 10.1111/joim.12021. Review. Citation on PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23216860>)
158. Flierl U. The nitric oxide donor pentaerythritol tetranitrate reduces platelet activation in congestive heart failure. *PLoS One.* 2015;10(4):e0123621. (doi:10.1371/journal.pone.0123621).
159. Friedman EA, Neff RK. Hypertension-hypotension in pregnancy. Correlation with fetal outcome. *JAMA.* 1978; 21:2249-2251. Doi: 10.1001/jama.1978.03280480041017
160. Freeman R, Abuzinadah AR, Gibbons C, Jones P, Miglis MG, Sinn DI. Orthostatic Hypotension: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72(11): 1294-1309. doi: 10.1016/j.jacc.2018.05.079.
161. Galinsky AA, Osmanskaya NYu, Makarchuk VA. Morphological changes of the gastric mucosa and duodenum in rats with nitric oxide imbalance. *World of Medicine and biology.* 2014; 4 (46): 84-91.
162. Gambardella J, Khondkar W, Morelli MB. Arginine and Endothelial Function. *Biomedicines.* 2020; 8 (8): 277. DOI:10.3390/biomedicines8080277.
163. Garaline V. Endothelium and nitric oxide. *Medicina.* 2008; 44: 564-569.
164. Ghimire K, Altmann HM, Straub AC, Isenberg JS. Nitric oxide: what's new to NO? *Am J Physiol Cell Physiol.* 2017 Mar 1; 312(3):254-262. doi: 10.1152/ajpcell.00315.2016. Epub 2016 Dec 14. PMID: 27974299; PMCID: PMC5401944.
165. Godo S, Shimokawa H. Divergent roles of endothelial nitric oxide synthases system in maintaining cardiovascular homeostasis. *Free Radic Biol Med.* 2017; 109:4-10.
166. Gopi KK, Xinggui S, Christopher GK. A tale of two gases: NO and H₂S, foes or friends for life? *Redox Biol.* 2013; 1(1):313–31.

167. Green LC, David AW. Analysis of nitrite and nitrate in biological fluids. *Biochem.* 1982;Vol. 126:131-138.

168. Grijalva CG, Biaggioni I, Griffin MR, Shibao CA. Fludrocortisone Is Associated With a Higher Risk of All-Cause Hospitalizations Compared With Midodrine in Patients With Orthostatic Hypotension. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6(10) Epub 2017 Oct 12.

169. Grobman WA, Rice MM, Reddy UM, Tita ATN, Silver RM, Mallett G, Hill K et al. Labor Induction versus Expectant Management in Low-Risk Nulliparous Women. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal–Fetal Medicine Units Network. *Engl J Med.* 2018; 379(6):513.

170. Grünberger W, Leodolter S, Parschalk O. Physiologic changes during normal pregnancy and delivery. *Cardiol Clin.* 2012; 30: 317-329.

171. Gui S, Jia J, Niu X. Arginine supplementation for improving maternal and neonatal outcomes in hypertensive disorder of pregnancy: a systematic review. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System.* 2014;15 (1): 88–96. DOI: 10.1177/1470320313475910.

172. Gui R, Huang X, Zhou M, Ouyang S, Yunfeng FU, Tang H. Establishment of the normal reference range of thromboelastogram among the healthy population and pregnant women in China. *Iran J Public Health.* 2019;48(5):841-8.

173. Guizoni DM, Dorigheo GG, Oliveira HC. Aerobic exercise training protects against endothelial dysfunction by increasing nitric oxide and hydrogen peroxide production in LDL receptor-deficient mice. *J Transl Med.* 2016;14(1):213. DOI: 10.1186/s12967-016-0972-z.

174. Haas DM, Parker CB, Wing DA Outcome?: a review of contemporary literature. Is there an association between maternal hypotension and poor pregnancy. *Aust J Midwifery.* 2002; 15: 22-26.

175. Hale SA, Sobel B, Benvenuto A, Schonberg A, Badger GJ, Bernstein IM. Coagulation and fibrinolytic system protein profiles in women with normal

pregnancies and pregnancies complicated by hypertension. *Pregnancy Hypertens.* 2012;2(2):152-7. doi: 10.1016/j.preghy.2012.01.004.

176. Harsanyi Von J, Kiss D. Hypotonia in pregnancy. *Zbl Gynakol.* 1985; 107:363-369.

177. Hohmann M, Künzel W. Low blood pressure in pregnancy. *Z. Geburtshilfe Neonatol.* 2007; 2:45-53.

178. Hodžić J. Nitric oxide biosynthesis during normal pregnancy and pregnancy complicated by preeclampsia. *Med Glas (Zenica).* 2017; 14(2):211-217. doi:10.17392/915-17.

179. Induction of labour. National Collaborating Centre for Woman's and children Health. – 2nd edition. – RCOG Press at the Royal College of Obstetricians and Gynecologists. 2008. 124 p.

180. John M, David Calhoun Ernesto, Schiffrin L. Flack The New ACC/AHA Hypertension Guidelines for Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *American Journal of Hypertension.* 2018; 31:133-5.

181. Jordan J, Fanciulli A, Tank J, Calandra-Buonaura G, Cheshire WP, Cortelli P, Eschlboeck S et al. Management of supine hypertension in patients with neurogenic orthostatic hypotension: scientific statement of the American Autonomic Society, European Federation of Autonomic Societies, and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2019; 37(8):1541.

182. Jun Zhang, Mark A Klebanoff. Low Blood Pressure During Pregnancy and Poor Perinatal Outcomes: An Obstetric Paradox. *American Journal of Epidemiology.* 2001; 153 (7): 642–6. <https://doi.org/10.1093/aje/153.7.642>.

183. Katz D, Beilin Y. Disorders of coagulation in pregnancy. *Br J Anaest.* 2015; 115(2):ii75-88. doi:10.1093/bja/aev364374.

184. Kaufmann H, Norcliffe-Kaufmann L, Palma JA. Baroreflex Dysfunction. *N Engl J Med.* 2020 Jan 9; 382(2):163-178. doi: 10.1056/NEJMra1509723. PMID: 31914243.

185. Kawakita T, Gold SL, Huang JC, Iqbal SN Refining the clinical definition of active phase arrest of dilation in nulliparous women to consider degree of cervical dilation as well as duration of arrest. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Sep;225(3):294.e1-294.e14. doi: 10.1016/j.ajog.2021.03.029. Epub 2021 Mar 31. PMID: 33798479.
186. Khukhlina OS, Gerush IV, Antoniv AA. The role of hydrogen sulfide in the progression mechanisms of non-alcoholic steatohepatitis and chronic kidney disease. *Wiad Lec.* 2018;3(1):474-8.
187. Kline J.A., Thornton L.R. Differential effects of hypotension and hypoxia on left ventricular function and metabolism. *Acad. Emerg. Med.* 2000;7: 547.
188. Krafft A, Bencaiova G, Breymann C. Selective use of recombinant human erythropoietin in pregnant patients with severe anemia or nonresponsive to iron sucrose alone. *Fetal diagnosis and therapy.* 2009; 25(2): 239-245. <https://doi.org/10.1159/000223441>.
189. Kremens D, Lew M, Claassen D, Goodman BP. Adding droxidopa to fludrocortisone or midodrine in a patient with neurogenic orthostatic hypotension and Parkinson disease. *Clin. Auton. Res.* 2017; 1: 29-31.
190. Lamoshi A, Wilson A. Thromboelastography parameters versus classical coagulation profile in trauma patients: Retrospective study. *Nigerian J. Surgical Research.* 2016; 17(2): 33-37. DOI: 10.4103/1595-1103.194214.
191. Lancaster R. *Pharmacology in Clinical Practice.* Elsevier. 2013. 612 p. chapter 10. Cholinergic and Anticholinergic Drugs. p.113-31. ISBN: 9781483192949.
192. Langen ES, Weiner SJ, Bloom SL, Rouse DJ, Varner MW, Reddy UM, Ramin SM et al. Association of Cervical Effacement With the Rate of Cervical Change in Labor Among Nulliparous Women. *Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network Obstet Gynecol.* 2016; 127(3):489.

193. Lanier JB, Mote MB, Clay EC. Evaluation and management of orthostatic hypotension. *Am Fam Physician*. 2011 Sep 1;84(5):527-36. PMID: 21888303.
194. Larciprete G, Rossi F, Deaibess T, Brienza L, Barbati G, Romaniniet E, al. Double inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: fashion or science? *J Obstet Gynaecol Res*. 2010; 36(5):996-1002. doi:10.1111/j.1447-0756.2010.01262.x.
195. Leo CH. Vascular actions of relaxin: nitric oxide and beyond. *Br J Pharmacol*. 2017; 174 (10):1002-14. – (doi:10.1111/bph.13614).
196. Li Y, Han B, Salmeron AG, Bai J, Chen DB. EstrogenInduced Uterine Vasodilation in Pregnancy and Preeclampsia. *Maternal Fetal Med*. 2022; 4(1):52–60. doi: 10.1097/FM9.0000000000000132.
197. Lim SS. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013; 380:2224-60.
198. Lindegren L, Stuart A, Herbst A, Källén K. Stillbirth or neonatal death before 45 post-menstrual weeks in relation to gestational duration in pregnancies at 39 weeks of gestation or beyond: the impact of parity and body mass index. A national cohort study. *BJOG*. 2022;129(5):761. Epub 2021 Nov 8.
199. Lodhi HA, Peri-Okonny PA, Schesing K, Phelps K, Ngo C, Evans H, Vongpatanasin W. Et al. Usefulness of blood pressure variability indices derived from 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in detecting autonomic failure. *J. Am. Heart Assoc*. 2019; 8 (7):010161. DOI: 10.1161/JAHA.118.010161.
200. Macafee B, Campbell JP, Ashole K, Cox M, Matthey F, Acton L, et al. Reference ranges for thromboelastography (TEG®) and traditional coagulation tests in term parturients undergoing caesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesthesia*. 2012; 67(7):741-7. doi: 10.1111/j.1365-2044.2012.07101.x.
201. Magierowski M. Gaseous mediators nitric oxide and hydrogen sulfide in the mechanism of gastrointestinal integrity, protection and ulcer healing. *Molecules*. 2015; 20(5):9099–9123.

202. Mann DL, Zipes DP, Libby P. Braunwald's Heart Disease E-Book: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 10th ed. Elsevier Health Sciences. 2014; 2136 p. chapter 40. Hypotension and Syncope. P. 861-71. ISBN: 9780323290647.

203. Matsuzawa Y, Kwon TG, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prognostic Value of Flow-Mediated Vasodilation in Brachial Artery and Fingertip Artery for Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2015; 4(11) Epub 2015 Nov 13.

204. Meah VL, Cockcroft JR, Backx K, Shave R, Stöhr EJ. Cardiac output and related haemodynamics during pregnancy: a series of meta-analyses. *Heart.* 2016;102(7):518. Epub 2016 Jan 21.

205. Meléndez JC, Mayordomo T, Sancho P, Tomás JM. Coping strategies: gender differences and development throughout life span .*The Spanish Journal of Psychology.* 2012; 3:1089-1098.

206. Mills PB, Fung CK, Travlos A, Krassioukov A. Nonpharmacologic management of orthostatic hypotension: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015; 96(2):366-375.e6. Epub 2014 Oct 14.

207. Mozos I, Luca CT. Crosstalk between oxidative and nitrosative stress and arterial stiffness. *Curr Vasc Pharmacol.* [Internet]; 2017. PMID: 28155616.

208. Murata T, Narita K, Honda K. Differential regulation of estrogen receptor alpha and beta mRNAs in the rat uterus during pregnancy and labor: possible involvement of estrogen receptors in oxytocin receptor regulation. *Endocr. J.* 2003; 50(5): 579-887.

209. Nagpure BV, Bian JS. Interaction of Hydrogen Sulfide with Nitric Oxide in the Cardiovascular System. *Oxid Med Cell Longev.* 2016; 2016:6904327. doi: 10.1155/2016/6904327. Epub 2015 Nov 10. PMID: 26640616; PMCID: PMC4657111.

210. Nakimuli A, Chazara O, Byamugisha J. Pregnancy, parturition and preeclampsia in women of African ancestry. *American Journal of Obstetrics.* 2014; 210 (6): 510–520.

211. Nathan HL, de Greeff A, Hezelgrave NL. Accuracy validation of the Microlife 3AS1-2 blood pressure device in a pregnant population with low blood pressure. *Blood Press Monit.* 2015; 5: 299-302.
212. Nielsen VG. Peroxynitrite decreases hemostasis in human plasma in vitro. *Anesth Analg.* 2004; 99 (1):21-26. (doi:10.1213/01.ANE.0000116962.93953.70).
213. Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H. Is ambulatory blood pressure monitoring useful in patients with chronic autonomic failure? *Clin Auton Res.* 2014;24(4):189. Epub 2014 Apr 8.
214. Nwazue VC, Raj SR. Confounders of vasovagal syncope: orthostatic hypotension. *Cardiol Clin.* 2013;31(1):89.
215. Ochsenbein-Kölble N, Roos M, Gasser T, Huch R, Huch A, Zimmermann R. Changes in blood pressure during healthy pregnancy: a longitudinal cohort study. *J Hypertens.* 2012; 30: 342-350.
216. Omer N, Rohilla A, Rohilla S, Kushnoor A. Nitric Oxide: Role in Human Biology. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Reseach.* 2012; 4(2): 105-109.
217. Osuchukwu OO, Reed DJ. Small for Gestational Age. 2022 Jan 23. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–.* PMID: 33085394.
218. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology.* 2021; 77 (4): e25–e197. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.018.
219. Ouzounian JG, Elkayam U. Hemodynamic changes in pregnancy. *Semin Perinatol.* 2000; 24: 11-14.
220. Owens P. E., Lyonsand S. P., O'Brien E. T. Arterial hypotension: prevalence of low blood pressure in the general population using ambulatory blood pressure monitoring. *J. of Human Hypertension.* 2000;14:243–7.

221. Pan LL, Qin M, Liu XH. The Role of Hydrogen Sulfide on Cardiovascular Homeostasis: An Overview with Update on Immunomodulation. *Front Pharmacol.* 2017; 8:686. DOI: 10.3389/fphar.2017.00686.
222. Parati G, Di Rienzo M, Coruzzi P. Chronic hypotension and modulation of autonomic cardiovascular regulation. *Hypertens Res.* 2009; 32: 931–933. <https://doi.org/10.1038/hr.2009.150>
223. Pavelić A, Krbot Skorić M, Crnošija L, Habek M. Postprandial hypotension in neurological disorders: systematic review and meta-analysis. *Clin Auton Res.* 2017; 27(4):263. Epub 2017 Jun 24.
224. Polak F., Kolnikova I, Lips M, Parizek A, Blaha J, Stritesky M. New recommendations for thromboelastography reference ranges for pregnant women. *Tromb. Res.* 2011; 128:14–17. doi:10.1016/j.thromres.2011.04.007.
225. Poortvliet RK, Bloom JW, de Craen AJ. Low blood pressure predicts increased mortality in very old age even without heart failure: the Leiden 85-plus Study. *European journal of heart failure.* 2013; 15 (5): 528-33.
226. Radin M, Schreiber K, Cecchi I. A multicentre study of 244 pregnancies in undifferentiated connective tissue disease: maternal/fetal outcomes and disease evolution . *Rheumatology (Oxford).* 2020; 59 (9):2412–2418. DOI: 10.1093/rheumatology/kez620.
227. Ramakrishnan U, Grant FK, Goldenberg T. Effect of multiple micronutrient supplementation on pregnancy and infant outcomes: a systematic review. *Paediatric and Perinatal Epidemiology.* 2012;1:153–167.
228. Rivasi G, Groppelli A, Brignole M, Soranna D, Zambon A, Bilo G, Pengo M. et al. Association between hypotension during 24 h ambulatory blood pressure monitoring and reflex syncope: the SynABPM 1 study. *Eur Heart J.* 2022 Oct 11; 43(38):3765-3776. doi: 10.1093/eurheartj/ehac347. PMID: 35766175; PMCID: PMC9553097.
229. Romanini R. Traitement prolongé de la vaginite atrophique par promestrine. *Gynecol.* 1980; 31:627-631.

230. Romero R, Kim YM, Pacora P, Kim CJ, Benshalom-Tirosh N, Jaiman S. [et al.]. The frequency and type of placental histologic lesions in term pregnancies with normal outcome. *J Perinat Med.* 2018; 46:613–30. DOI:10.1515/jpm-2018-0055.

231. Rota A, Antolini L, Colciago E, Nespoli A, Borrelli SE, Fumagalli S. Timing of hospital admission in labour: latent versus active phase, mode of birth and intrapartum interventions. A correlational study. *Women Birth.* 2018;31(4):313. Epub 2017 Oct 18.

232. Rudyuk LA, Reshetnikova OS. Angiogenesis-related factors in the placenta of pregnant women with congenital heart diseases. *Archive of Pathology.* 2019;81(4):33-38. <https://doi.org/10.17116/patol20198104133>

233. Ryo E, Namai S, Nakagawa I, Kanda R, Yatsuki K, Ayabe T. Descended marginal sinus of the placenta. *Clin Case Rep.* 2019 Mar 18; 7(4):826-828. doi: 10.1002/ccr3.2092. PMID: 30997094; PMCID: PMC6452445.

234. Saes JL, Schols SEM, van Heerde WL, Nijziel MR. Hemorrhagic disorders of fibrinolysis: a clinical review. *J Thromb Haemost.* 2018 May 30. doi: 10.1111/jth.14160. Epub ahead of print. PMID: 29847021.

235. Saha T, Halder M, Das A, Das SK. Role of nitric oxide, angiogenic growth factors and biochemical analysis in preeclampsia Indian. *Journal of Biochemistry and Biophysics.* 2013; 50(5):462–6.

236. Sentilhes L. Tranexamic acid for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. *Br. J. Anaesth.* 2015; 114(5):576-587.

237. Sharma S, Hashmi MF, Bhattacharya PT. Hypotension. 2022 Feb 16. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 29763136.

238. Shen Y. The Cardioprotective Effects of Hydrogen Sulfide in Heart Diseases: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Potential. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;10(11):1155.

239. Shibao C, Lipsitz LA, Biaggioni I ASH position paper: evaluation and treatment of orthostatic hypotension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013 Mar;15(3):147-53. Epub 2013 Jan 14.

240. Shibao CA, Palma JA, Celedonio JE, Martinez J, Kaufmann H, Biaggioni I. Predictors of the Pressor Response to the Norepinephrine Transporter Inhibitor, Atomoxetine, in Neurogenic Orthostatic Hypotension. *Hypertension*. 2021; 78(2):525. Epub 2021 Jun 28.

241. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases. *J. Biochem*. 2013; 153 (1): 13–19.

242. Shimada M, Singh A, Ejaz AA. Baroreflex Dysfunction. *N Engl J Med*. 2020 Apr 16;382(16):1577-1578. doi: 10.1056/NEJMc2001921. PMID: 32294370.

243. Sirohiwal D, Dahiya K. Efficacy of hyoscine-N-butyl bromide (Buscopan) suppositories as a cervical spasmolytic agent in labour. *Austral. N. Zealand J. Obstetr. Gynaecol*. 2005; 45(2):128-9.

244. Steer P, Little MP, Kold-Jensen T. Maternal blood pressure in pregnancy, birth weight, and perinatal mortality in first births: prospective study . *BMJ*. 2004; 7478:1312. DOI: 10,1136 / bmj.38258.566262.7C.

245. Streeter E, Ng HH, Hart JL. Hydrogeev sulfide as a vasculoprotective factor. *Med Gas Res*. 2013; 3(1):9.

246. Subanova A. Features of the Clinical Course of Arterial Hypotension in Pregnant Women. *Bulletin of Science and Practice*. 2022; 8(1):154-159. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/74/20>

247. Sukalo AV, Sikorski AV, Pereverzev VA. Vegetative and endothelial functions in children with primary arterial hypotension. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy* 2017; 16 (1): 115-20.

248. Szabo C. Hydrogen sulfide, an enhancer of vascular nitric oxide signaling: mechanisms and implications. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2017; 312(1):3-15.

249. Taheri M, Takian A, Taghizadeh Z, Jafari N, Sarafriz N Creating a positive perception of childbirth experience: systematic review and meta-analysis of prenatal and intrapartum interventions. *Reprod Health*. 2018;15(1):73. Epub 2018 May 2.

250. Taylor C.T., Moncada S. Nitric oxide, cytochrome C oxidase, and the cellular response to hypoxia // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2010. – V.30, N.4. – P. 643-647.

251. Timmis A, Townsend N, Gale C. Atlas Writing Group (2017). *Eur Heart J*. 2018; 39(7);508-79.

252. Tinelli A, Di Renzo GC, Malvasi A. The intrapartum ultrasonographic detection of the Bandl ring as a marker of dystocia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015;131(3):310.

253. Thorne J, Downey P, Mooney EE. Placental pathology associated with small for gestational age infants. *Ir. Med. J*. 2014; 107 (8): 249-250.

254. Tomimatsu T, Mimura K, Matsuzaki S, Endo M, Kumasawa K, Kimura T. Preeclampsia: Maternal Systemic Vascular Disorder Caused by Generalized Endothelial Dysfunction Due to Placental Antiangiogenic Factors. *International Journal of Molecular Science*. 2019; 20 (17):42–6.

255. Turner JR, Viera AJ, Shimbo D. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Clinical Practice: A Review. *The American Journal of Medicine*. 2015;128 (1):14-20.

256. Vanuffelen BE, Van Der Zee J, De Koster BM, Vansteveninck J, Elferink JG. Intracellular but not extracellular conversion of nitroxyl anion into nitric oxide leads to stimulation of human neutrophil migration. *Biochem J* 1998;330(pt 2):719-22.

257. Veazie S, Peterson K, Ansari Y, Chung KA, Gibbons CH, Raj SR, Helfand M. Fludrocortisone for orthostatic hypotension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021; 5:CD012868. Epub 2021 May 17.

258. Wang M, Hu Z, Cheng QX, Xu J, Liang C. The ability of thromboelastography parameters to predict severe pre-eclampsia when measured

during early pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019; 145(2):170-5. doi: 10.1002/ijgo.12785.

259. Wardinger JE, Ambati S. Placental Insufficiency. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan: 21-25.

260. Warland J, McCutcheon H, Baghurst P. Maternal blood pressure in pregnancy and third trimester stillbirth: A case-control study. *American Journal of Perinatology.* 2008; 5: 311-7.

261. Warland J. Low blood pressure. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2012; 12(Suppl1):A9. doi:10.1186/1471-2393-12-S1-A9.

262. Weckman AM, McDonald CR, Baxter JB. Perspective: L-arginine and L-citrulline Supplementation in Pregnancy: A Potential Strategy to Improve Birth Outcomes in Low-Resource Settings. *Advances in Nutrition.* 2019; 10 (5):765–777. DOI: 10.1093/advances/nmz015.

263. Weisz N, Schandry R, Jacobs AM, Mialet JP, Duschek S. Early contingent negative variation of the EEG and attentional flexibility are reduced in hypotension. *Int J Psychophysiol.* 2002; 45: 253–260.

264. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018 May 15;71(19):e127-e248. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006. Epub 2017 Nov 13. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2018 May 15;71(19):2275-2279. PMID: 29146535. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.006>

265. White WD, Sheldon RS, Ritchie DA. Learning needs of patients with vasovagal syncope. *Can. J. Cardiovasc. Nurs.* 2003;13(1):26–30.

266. Wieling W, Kaufmann H, Claydon VE, van Wijnen VK, Harms MPM, Juraschek SP, Thijs RD. Diagnosis and treatment of orthostatic hypotension. *Lancet Neurol.* 2022; 21(8):735.

267. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Hypertens*. 2018; 36(10):1953–2041.

268. Winkler M, Zlantinsi S, Kemp B. Concentration of estrogen and progesterone receptors in the lower uterine segment at term labor. 2000; 204 (2): 74-7.

269. Wu F, Tian FJ, Lin Y, Xu WM. Oxidative stress: placenta function and dysfunction. *Am. J. Reprod. Immunol*. 2016; 76 (4): 258–271. DOI: 10.1111/aji.12454.

271. Xie X, Wang M, Lu Y, Zeng J, Wang J, Zhang C. Thromboelastography (TEG) in normal pregnancy and its diagnostic efficacy in patients with gestational hypertension, gestational diabetes mellitus, or preeclampsia. *J Clin Lab Anal*. 2021; 35:y23623. doi: 10.1002/jcla.23623.

272. Yu J, Zhang Y, Zhang X, Rudic RD, Bauer PM, Altieri DC, Sessa WC. Endothelium derived nitric oxide synthase negatively regulates the PDGF-survivin pathway during flow-dependent vascular remodeling. *PLoS One*. 2012; 7(2):e31495. doi: 10.1371/journal.pone.0031495. Epub 2012 Feb 15. PMID: 22355372; PMCID: PMC3280303.

273. Zhang YH. Nitric oxide signaling and neuronal nitric oxide synthase in the heart under stress. *F1000Research*. 2017;6:1-12.

ДОДАТОК А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Маркін ЛБ, Попович ОІ, Попович АІ. Доплерометричне дослідження матково-плацентарно-плодового кровоплину у вагітних з первинною артеріальною гіпотонією. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2017;1:100-4.

DOI10.11603/24116-4944.2017.1.7397.

<https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/act-pit-pediatr/issue/view/476>

(Здобувачем

проведено ультразвукове обстеження вагітних, аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку).

2. Маркін Л Б, Попович ОІ. Роль гемодинамічних процесів у змінах матки під час пологів у вагітних з первинною артеріальною гіпотонією. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2018;2:58-62.

DOI10.11603/24116-4944.2018.2.8735.

<https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/act-pit-pediatr/article/view/8735>

(Здобувачем

проведено обстеження пацієнток, узагальнення та аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку).

3. Маркін ЛБ, Попович ОІ. Особливості формування біологічної готовності до пологів у вагітних з первинною артеріальною гіпотензією. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2018;VIII, 4(30):50-3. DOI10.24061/2413-4260.VIII.4.30.2018.10.

<http://neonatology.bsmu.edu.ua/article/view/2413-4260.VIII.4.30.2018.10>

(Здобувачем проведено обстеження пацієнток, узагальнення та аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку).

4. Маркін ЛБ, Попович ОІ. Удосконалення допомоги при пролонгованій латентній фазі першого періоду пологів у жінок із первинною артеріальною гіпотонією. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019;1:110-3.

DOI10.11603/24116-4944.2019.1.10188.

<https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/act-pit-pediatr/article/view/10188> (Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка статті до друку).

5. Маркін ЛБ, Попович ОІ, Попович АІ. Особливості реалізації «феномену гіпотензивної дії гестаційного процесу» у вагітних з ідіопатичною артеріальною гіпотензією. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2021;1:110-4.

DOI: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2021.1.12365>

<https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/act-pit-pediatr/article/view/12365/11640>

(Здобувачем проведено обстеження пацієнток, узагальнення та аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку).

6. Leonid B Markin, Olena I Popovych, Alla I Popovych. Prognosis and prevention of uterus bleedings in early postpartum period for women with idiopathic arterial hypotension. Wiadomości Lekarskie. 2022; Vol.LXXV, 1:102-6.

DOI: 10.36740/WLek202201119

<https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/archive/2022/01/WLek202201119.pdf>

(Здобувачем проведено узагальнення та аналіз результатів дослідження, підготовка до друку).

7. Маркін ЛБ, Попович ОІ, Попович АІ. Активність нітроокисних процесів у вагітних з ідіопатичною артеріальною гіпотензією. Acta medica Leopoliensia. 2022; 28 (1-2):53-62.

DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2021.3-4.053>

<https://amljournal.com/index.php/journal/article/view/269/204>

(Здобувачем проведено узагальнення та аналіз результатів дослідження).

8. Маркін ЛБ, Попович ОІ, Попович АІ. Прогнозування ускладнень у жінок з ідіопатичною артеріальною гіпотензією під час вагітності та в пологах. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2022; 2:62-70.

DOI: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2022.2.13452>

<https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/act-pit-pediatr/article/view/13452/12527>

(Здобувачем проведено аналіз літератури, підготовка статті до друку).

9. Маркін ЛБ, Попович ОІ, винахідники; Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, патентовласник. Спосіб преіндукції пологів у вагітних з первинною артеріальною гіпотензією. Патент №141074. 2020 бер 25 *(Здобувачем проведено узагальнення та аналіз результатів дослідження, оформлення патенту).*

10. Попович ОІ. Особливості активності матки в інтранатальному періоді у роділь з первинною артеріальною гіпотензією. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я»; 2017 Лист. 17; Полтава. Полтава; 2017, с. 52-3.

11. Попович ОІ. Стан гіпофізарно-наднирникової та симпато-адреналової системи у вагітних з первинною артеріальною гіпотонією. Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених, присвяченої 25-річчю Національної академії медичних наук України; 23 березня 2018 Бер.23; Київ. Київ; 2018, с. 31-2.

12. Попович ОІ. Морфологічні зміни у плаценті при доношеній вагітності у жінок з первинною артеріальною гіпотензією. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я»; 2019 Лист. 22; Полтава. Полтава; 2019, с. 50-1.

13. Попович ОІ. Удосконалення допомоги в пологах жінкам з ідіопатичною артеріальною гіпотензією. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Young science 2.0»; 2020 Лист.20; Київ. Київ; 2020, с. 101-3.

14. Попович ОІ. Вплив ідіопатичної артеріальної гіпотензії на перебіг вагітності. XXV Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених; 2021 Квіт. 12-14; Тернопіль. Тернопіль; 2021, с.107.

15. Маркін ЛБ, Попович ОІ, Попович АІ Клінічне спостереження – застосування тромбоеластографії в діагностиці порушення гемостазу у вагітної з ідіопатичною артеріальною гіпотензією і вірусним гепатитом С. Збірник наукових праць ЛОГОΣ. 2021 Лист. 12; Bologna, Republica Italiana, Томо 3. <https://doi.org/10.36074/logos-12.11.2021.v3.20.P.69-73>. *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка статті до друку).*

16. Попович ОІ. Стан гемостазу у вагітних з ідіопатичною артеріальною гіпотензією. XXVI Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених; 2022 Квіт. 13-15; Тернопіль. Тернопіль; 2022, с. 89-90.

ДОДАТОК Б

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на :

- Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (Полтава, 17 листопада 2017) (доповідь «Особливості активності матки в інтранатальному періоді у роділь з первинною артеріальною гіпотензією»);
- Науково-практичній конференції молодих вчених, присвяченої 25-річчю НАМН України (Київ, 23 березня 2018) (доповідь «Стан гіпофізарно-наднирникової та симпато-адреналової системи у вагітних з первинною артеріальною гіпотензією»);
- Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасного акушерства» (Тернопіль, 12-13 квітня 2018) (доповідь «Роль гемодинамічних процесів у змінах матки під час пологів у вагітних з первинною артеріальною гіпотензією»);
- Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасного акушерства» (Тернопіль, 4-5 квітня 2019) (доповідь «Супровід в пологах у роділь з первинною артеріальною гіпотензією»);
- Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (Полтава, 22 листопада 2019) (доповідь «Морфологічні зміни у плаценті при доношеній вагітності у жінок з первинною артеріальною гіпотензією»);
- Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Young science 2.0» (Київ, 20 листопада 2020) доповідь « Удосконалення допомоги в пологах жінкам з ідіопатичною артеріальною гіпотензією»);
- XXV Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (Тернопіль, 12-14 квітня 2022) (доповідь «Вплив ідіопатичної артеріальної гіпотензії на перебіг вагітності»);

- Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Young science 3.0» (Київ, 26 березня 2021) (доповідь «Клінічне значення тромбоеластографії в оцінці гемостазу у роділь з ідіопатичною артеріальною гіпотензією», нагороджена дипломом III ступеня);
- Міжнародній науково-практичній конференції «Ricerche scientifiche e metodi della loro realizzazione: Esperienza mondiale e realta domestiche» (Bologna, Repubblica Italiana, 12 novembre 2021) (доповідь «Клінічне спостереження – застосування тромбоеластографії в діагностиці порушення гемостазу у вагітної з ідіопатичною артеріальною гіпотензією і вірусним гепатитом С»);
- XXVI Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 13-15 квітня 2022) (доповідь «Стан гемостазу у вагітних з ідіопатичною артеріальною гіпотензією», нагороджена дипломом I ступеня) .

ДОДАТОК В



(11) **141074**(19) **UA**

(51) МПК (2020.01)
A61P 15/04 (2006.01)
A61K 38/00
A61B 5/026 (2006.01)

(21) Номер заявки: u 2019 07938 (22) Дата подання заявки: 11.07.2019 (24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.03.2020 (46) Дата публікації відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня: 25.03.2020, Бюл. № 6	(72) Винахідники: Маркін Леонід Борисович, UA, Попович Олена Ігорівна, UA (73) Власник: ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, UA
---	--

(54) Назва корисної моделі:

СПОСІБ ПРЕІНДУКЦІЇ ПОЛОГІВ У ВАГІТНИХ З ПЕРВИННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПОТЕНЗІЄЮ

(57) Формула корисної моделі:

Спосіб преіндукції пологів, що включає призначення гормональних препаратів, який **відрізняється** тим, що у вагітних з первинною артеріальною гіпотензією при 39-40-тижневому терміні вагітності проводять ультразвукову оцінку гемодинамічних параметрів шийки і за умови недостатньої перебудови у кровопостачанні шийки матки, що клінічно проявляється наявністю "незрілої" або "дозріваючої" шийки матки, призначають синтетичний аналог естрадіолу проместрин по 1 капсулі (10 мг), попередньо зволоженої, глибоко в піхву впродовж 7-10 днів.

(11) **141074**

Державне підприємство
«Український інститут інтелектуальної власності»
(Укрпатент)

Цей паперовий документ ідентичний за документарною інформацією та реквізитами електронному документу з електронним підписом уповноваженої особи Міністерства розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України.

Паперовий документ містить 2 арк., які пронумеровані та прошиті металевими люверсами.

Для доступу до електронного примірника цього документа з ідентифікатором 0708240320 необхідно:

1. Перейти за посиланням <https://sis.ukrpatent.org>.
2. Обрати пункт меню Сервіси – Отримати оригінал документу.
3. Вказати ідентифікатор електронного примірника цього документу та натиснути «Завантажити».

Уповноважена особа Укрпатенту

25.03.2020



І.Є. Матусевич

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Головний лікар
КНП «Пологовий клінічний будинок
№1 м.Львова»
Л.Д.Шекета
«4» серпня 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження**
Преіндукція пологів у вагітних з первинною артеріальною гіпотензією
- 2. Ким запропоновано (адреса, виконавець):**
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра акушерства та гінекології
79010 Львів, вул. Пекарська, 69;
Л.Б.Маркін, Попович О.І.
- 3. Джерело інформації**
Маркін Л.Б., Попович О.І. Спосіб преіндукції пологів у вагітних з первинною артеріальною гіпотензією / Патент на корисну модель № 141074 U; заявка № u 2019 07938. - 25.03.2020, Бюл. № 6.
- 4. Місце впровадження:** КНП «Пологовий клінічний будинок №1 м.Львова», м.Львів, вул. Мечнікова, 8, 79014.
- 5. Термін впровадження:** січень 2020 року – червень 2021 року.
- 6. Ефективність впровадження, відповідність критеріям, викладеним у джерелі:** ефективність впровадження відповідає критеріям, викладеним у джерелі інформації.
- 7. Зауваження та пропозиції:** зауважень та пропозицій немає

Відповідальний за впровадження:

Заступник головного лікаря

з медичної частини

КНП «Пологовий клінічний будинок №1 м.Львова»

О.І.Коваль

«4» серпня 2021 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заступник головного лікаря

з медичної роботи

КНП «3-я міська клінічна лікарня

м.Львова»

Н.М.Чередніченко

м.Львів

«29» липня 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження

Преіндукція пологів у вагітних з первинною артеріальною гіпотензією

2. Ким запропоновано (адреса, виконавець):

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра акушерства та гінекології
79010 Львів, вул. Пекарська, 69;
Л.Б.Маркін, Попович О.І.

3. Джерело інформації

Маркін Л.Б., Попович О.І. Спосіб преіндукції пологів у вагітних з первинною артеріальною гіпотензією / Патент на корисну модель № 141074 U; заявка № u 2019 07938. - 25.03.2020, Бюл. № 6.

4. Місце впровадження: КНП «3-я міська клінічна лікарня м.Львова», пологове відділення, м.Львів, вул. Я.Рапопорта, 8, 79016.

5. Термін впровадження: січень 2020 року – червень 2021 року.

6. Ефективність впровадження, відповідність критеріям, викладеним у джерелі: ефективність впровадження відповідає критеріям, викладеним у джерелі інформації.

7. Зауваження та пропозиції: зауважень та пропозицій немає

Відповідальний за впровадження:

Завідувач пологового відділення

КНП «3-я міська клінічна лікарня м.Львова»

Данков О.В.

«29» липня 2021 р.

ДАНКОВ
Олександр Вікторович
зав. пологовим відділенням
3-тя міська клінічна
мед. доб. 233-14. 2

ДОДАТОК Г.3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

КНП «Перинатальний центр

Кам'янець-Подільської міської ради»

О.С.Гурський

«26» серпня 2021 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження

Преіндукція пологів у вагітних з первинною артеріальною гіпотензією

2. Ким запропоновано (адреса, виконавець):

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра акушерства та гінекології
79010 Львів, вул. Пекарська, 69;
Л.Б.Маркін, Попович О.І.

3. Джерело інформації

Маркін Л.Б., Попович О.І. Спосіб преіндукції пологів у вагітних з первинною артеріальною гіпотензією / Патент на корисну модель № 141074 U; заявка № u 2019 07938. - 25.03.2020, Бюл. № 6.

4. Місце впровадження: КНП «Перинатальний центр Кам'янець-Подільської міської ради»; 32302, Хмельницька обл., м.Кам'янець-Подільський, вул. Матросова, 17.

5. Термін впровадження: січень 2020 року – червень 2021 року.

6. Ефективність впровадження, відповідність критеріям, викладеним у джерелі: ефективність впровадження відповідає критеріям, викладеним у джерелі інформації.

7. Зауваження та пропозиції: зауважень та пропозицій немає

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор

КНП «Перинатальний центр

Кам'янець-Подільської міської ради»

В.Б.Яник

«26» серпня 2021 р.

ДОДАТОК Г.4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
КНП «Ужгородський міський
пологовий будинок» УМР
Онопко О. Ю.

« 01 » 02 2023р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Преіндукція пологів у вагітних з первинною артеріальною гіпотензією
- 2. Установа розробник, автор:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра акушерства та гінекології 79010 Львів, вул. Пекарська, 69; Л.Б. Маркін, О.І. Попович
- 3. Джерело інформації:** Маркін Л. Б., Попович О. І. Спосіб преіндукції пологів у вагітних з первинною артеріальною гіпотензією/ Патент на корисну модель № 141074 U; заявка № u 2019 07938. – 25.03.2020, Бюл. № 6.
- 4. Місце впровадження:** КНП «Ужгородський міський пологовий будинок» УМР; 88000, Закарпатська обл., м. Ужгород, вул. Грибоєдова, 20Б.
- 5. Термін впровадження:** вересень-грудень 2022 року.
- 6. Ефективність впровадження, відповідність критеріям, викладеним у джерелі:** ефективність впровадження відповідає критеріям, викладеним у джерелі інформації.
- 7. Зауваження та пропозиції:** зауважень та пропозицій немає.

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор
КНП «УМПБ» УМР

 Т.В. Міцьо

« 01 » 02 2023 р.

ДОДАТОК Г.5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор з науково-педагогічної роботи

Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
к.б.юл.н., доцент

 Солонинко І. І.



« 16 » 02 2023р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Прогнозування ускладнень у жінок з ідіопатичною артеріальною гіпотензією під час вагітності та в пологах».

2. Установа розробник, автор: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра акушерства та гінекології 79010 Львів, вул. Пекарська, 69; Л.Б. Маркін, О.І. Попович

3. Джерело інформації: Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2022;2(30):62-70. DOI: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2022.2.13452>

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра акушерства та гінекології ЛНМУ імені Данила Галицького

5. Термін впровадження: вересень-грудень 2022 року.

6. Форма впровадження: у матеріали лекцій та практичних занять з патологічного акушерства.

Відповідальний за впровадження: завідувач кафедри акушерства та гінекології ЛНМУ імені Данила Галицького

д. мед. н., професор, член-кор. НАМН України

 Маркін Л. Б.

« 16 » 02 2023 р.