

АНОТАЦІЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

SUMMARY

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Сенчук АЯ, Чермак ВІ, Заболотна АВ. Результати ехографії фето-плацентарного комплексу у вагітних із ускладненим перебігом гестації. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2021;1(27);124-9. *(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, узагальнення висновків, підготовка статті до публікації).*

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

3. Сенчук АЯ, Чермак ВІ, Заболотная АВ. Особенности гемодинамики в фетоплацентарном комплексе у беременных группы риска развития плацентарной дисфункции. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2021;11(2):155-62. *(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка статті до публікації).*

4. Сенчук АЯ, Чермак ВІ, Чермак ІІ. Вплив гестаційної артеріальної гіпертензії на ультраструктурну будову плаценти. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;6(61):50-5. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.6.2022.267685> *(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, висновки, підготовка статті до публікації).*

5. Chermak VI, Chermak II, Ikeotuonye CO, Senchuk AY. Features of the morphological structure of the placenta in pregnant women with

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

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

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

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

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

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

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

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

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