Міністерство охорони здоров'я України
Харківський національний медичний університет
Міністерство охорони здоров'я України
Харківський національний медичний університет

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Абдуллаєва Нубар Азад кизи

618.3/.4-06:616.831-005.1]-092-07-084(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ

Оптимізація ведення вагітності та пологів у жінок з цереброваскулярними порушеннями

за спеціальністю 222 «Медицина»
спеціалізація «Акушерство та гінекологія»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

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

_____ Абдуллаєва Нубар Азад кизи

Науковий керівник: Лазуренко В.В., д. м. н., професор

Харків – 2024

АНОТАЦІЯ

Абдуллаєва Нубар Азад кизи. Оптимізація ведення вагітності та пологів у жінок з цереброваскулярними порушеннями. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Акушерство та гінекологія». – Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2024. Захист відбудеться в Харківському національному медичному університеті.

Дисертація присвячена оптимізації ведення вагітності та пологів у жінок із цереброваскулярними порушеннями за рахунок визначення факторів ризику та профілактики акушерських ускладнень, удосконалення підходів до способу розродження.

Для досягнення встановленої мети та завдань дослідження було обстежено 131 вагітну, які були розподілені на основну групу – 101 жінку, які мали під час вагітності або в пологах цереброваскулярні порушення (ЦВП) або їх високий ризик на тлі екстрагенітальної патології. Основна група була розподілена на клінічні групи: перша група – 30 (22,1%) вагітних жінок, у котрих на етапі планування вагітності або на ранніх термінах вагітності були діагностовані ЦВП, друга група – 34 (25%) вагітних жінок з високим ризиком ЦВП на тлі гіпертензивних розладів (ГР), третя група – 37 (27,2%) вагітних жінок із цукровим діабетом (ЦД) та високим ризиком ЦВП. Контрольну групу (четверту) склали 30 (22,1%) практично здорових вагітних без акушерської та екстрагенітальної патології. Клінічні групи в кількісному відношенні були рівноцінними. Другу та третю групу вирішили досліджувати через те, що ГР та ЦД відносяться до високого ризику щодо розвитку цереброваскулярних порушень.

При обстеженні вагітних жінок застосовували загальні клініко-лабораторні та інструментальні методи обстеження: клінічний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, коагулограма, клінічний аналіз сечі, глюкоза крові, група крові та резус-фактор. Були проведені консультації суміжних

спеціалістів – невропатолога, нейрохірурга, судинного хірурга, офтальмолога, терапевта, ендокринолога. Гормональне обстеження вагітних включало визначення інсуліну, прогестерону, естрадіолу, простагландину F2α, окситоцину, фосфатидилхоліну/

Інструментальні методи дослідження включали ультразвукове та допплерометричне дослідження фетоплацентарного комплексу (артерій пуповини, середньомозкової артерії, венозної протоки), маткових артерій. Також проведені ультразвукова допплерографія магістральних інтра- і екстракраніальних судин (УДМІЕКС); ехоенцефалографія (ЕЕГ); реоенцефалографія (РЕГ), магнітно-резонансна томографія (МРТ) та спіральна комп'ютерна томографія (СКТ) головного мозку в післяпологовому періоді.

Для дослідження ендотеліального статусу визначали вміст нейросинтаз (eNOS, iNOS); ендотеліальних маркерів (ET-1, VEGF); також проведено визначення процесів ериптозу. Для дослідження стану плода та новонародженого проведено кардіотокографію (КТГ), біофізичний профіль плода (БПП), pH метрія та кислотно-лужний стан (КЛС) пуповинної крові. Використані статистичні методи обробки матеріалу.

При зборі анамнезу особлива увага приділялася спадковому та сімейному анамнезу, наявності в жінок соматичних та генітальних захворювань, шкідливих звичок, професійних шкідливостей.

У дослідженні було доведено, що частота ЦВП у вагітних «Харківського регіонального перинатального центру» КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» дорівнює 3,43%. У жінок із ЦВП частіше зазначалася гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, ожиріння; захворювання органів зору, порушення менструальної функції, лейоміома; часто мав місце обтяжений акушерський анамнез (самовільні аборти), що можна розцінити як фактори ризику ЦВП та їх негативний вплив на стан вагітної.

Аналізуючи цереброваскулярні порушення у вагітних основної групи серед захворювань, які призвели до розвитку ЦВП, визначені 5,94% випадків

ГПМК, які трапилися як до вагітності (3,96%), так і під час неї (1,98%), 5,94% випадків артеріальних аневризм, різних видів АВМ та каверном, 8,91% випадків епілептичних ускладнень, 12,87% випадків, які є наслідком черепно-мозкових травм (ЧМТ).

При аналізі кореляційних показників було встановлено, що перші пологи мали зворотну кореляцію із ЧМТ в анамнезі ($r=-0,28$, $p=0,003$), з епілепсією ($r=-0,21$, $p=0,04$); другі пологи прямо корелювали із ЧМТ в анамнезі ($r=0,22$, $p=0,03$); треті пологи мали пряму кореляцію з гострим порушенням мозкового кровообігу (ГПМК) ($r=0,27$, $p=0,01$), особливо при теперешній вагітності. Також ГПКМ мали пряму кореляцію з віком пацієнтки ($r=0,21$, $p=0,04$). Спостерігається високодостовірна пряма кореляція між гіпертензивними розладами у вагітних та ЧМТ ($r=0,36$, $p<0,001$), між ГПМК та захворюваннями серцево-судинної патології ($r=0,19$, $p=0,05$). сечостатевих шляхів ($r=0,25$,$p=0,01$) та варикозом ($r=0,40$,$p<0,001$).

У вагітних із ЦВП виявлені вірогідні відмінності ($p<0,05$) в показниках гормонів, які активують пологову діяльність, а саме - підвищення показників окситоцину до 125,8±6,5 нг/л, простагландину F2a до 187,3±7,2 нг/мл, естрадіолу до 28,9±1,3 нг/мл, також зазначалося вірогідне зниження фосфатидилхоліну (31,5±2,8%) ($p<0,05$), що вказує на порушення вмісту фосфоліпідів у крові вагітних з ЦВП. Виявлені відмінності можуть пояснювати високий відсоток загрози передчасних пологів у вагітних із ЦВП (93,3%) та наявність плацентарної дисфункції (40%).

Ендотеліальна дисфункція відіграє важливу роль у патогенезі ЦВП, характеризується збільшенням ендотеліну-1 в 3,4 рази (9,2±1,3 пг/мл), VEGF - в 4,6 разів (541,3±69,1 пг/мл), що може бути обумовлено як мальформацією, так і компенсаторним збільшенням судинного русла при ГПМК, ускладненнями ЧМТ; вірогідне підвищення індуцибельної нейросинтази (iNOS) до 95,6±3,3 пг/мл спостерігалося тільки у вагітних з ЦВП.

ЦВП та гіпертензивні розлади під час вагітності пов’язані з активацією ериптозу, на що вказує підвищена екстерналізація фосфатидилсерину та

надмірне утворення активних форм кисню на тлі змін клітинної мембрани, що може обумовлювати негативні перинатальні наслідки. Дослідження ериптозу можна використовувати для встановлення наявності плацентарної дисфункції.

За паритетом жінки з ЦВП були старше 30 років, частіше мали повторну вагітність та пологи (53,5%). Перебіг вагітності в них мав такі ускладнення: загроза передчасних пологів (90%), гестаційний пієлонефрит (66,7%), плацентарна дисфункція (40%), анемія (36,7%), гіпертензивні розлади (33,3%), багатоводдя – у 16,7%, кольпіт різного генезу – у 16,7%, гестаційний цукровий діабет – у 10%. Ведення пологів через природні шляхи у вагітних із ЦВП потребує використання епідуральної анестезії, кесарів розтин за акушерськими (до 20%) або соматичними показаннями (до 40%) бажано виконувати під спинальною анестезією. Стан новонародженого від вагітних із ЦВП має розлади КЛС, що вказує на асфіксію (26,7%), неврологічні ускладнення (12,9%).

Індивідуально розроблений алгоритм ведення вагітності та пологів з урахуванням прогностичних маркерів стану матері та плода для оптимального виходу пологів є сучасним персоналізованим підходом до вагітних із цереброваскулярними порушеннями.

Таким чином, наукова новизна одержаних результатів полягає у тому, що на підставі проведеного дослідження автором доповнено наукові дані про клініко-патогенетичні особливості та характер акушерських ускладнень у вагітних із ЦВП з урахуванням біохімічних, ендокринних, допплерометричних, радіологічних, цитометричних показників.

Досліджено ендотеліальний статус вагітних із ЦВП з визначенням ролі судинного ендотеліального фактора росту, ендотеліна-1, ендотеліальної та індуцибельної синтази в розвитку акушерських та соматичних ускладнень.

Уперше вивчено роль ериптозу й отримано дані щодо їхнього значення у виникненні гестаційних та перинатальних ускладнень у вагітних із ЦВП.

Уточнено наукові дані про розвиток перинатальних ускладнень при

ЦВП залежно від їх видів та наявності факторів ризику.

Удосконалено наукові дані про комплексний кореляційний аналіз біохімічних, гормональних, допплерометричних показників і показників ендотеліальної дисфункції та ериптозу з акушерськими ускладненнями у вагітних із ЦВП, станом вагітної, плода та новонародженого.

Розширено алгоритм комплексної діагностично-профілактичної тактики порушень у фетоплацентарному комплексі при ЦВП у вагітних, оптимізація їх розродження з урахуванням умісту біологічно активних речовин та їх фракцій у крові роділлі, стану фетоплацентарного комплексу.

Практичне значення отриманих результатів полягає у тому, що **в**иконаний автором обсяг досліджень дав змогу отримати найбільш повну та об'єктивну інформацію щодо особливостей перебігу вагітності та пологів, змін стану плода та новонародженого при ЦВП матері. На основі отриманих результатів розроблено обґрунтування доцільності й диференційований підхід до вибору діагностичних засобів стану вагітної та плода, оптимізації розродження для зниження перинатальних ускладнень. Розроблені методи діагностики та лікування впроваджено в практичну роботу КНП «Харківський регіональний перинатальний центр» ХОР «Обласна клінічна лікарня», КНП «Харківский міський пологовий будинок №1» ХМР, КНП “Український медичний центр акушерства, гінекології та репродуктології “МОЗ України.

Теоретичні положення та практичні рекомендації дисертаційної роботи використовуються в педагогічному процесі кафедр акушерства та гінекології Харківського національного медичного університету.

Ключові слова: вагітність, цереброваскулярні порушення, допплерографія, ендотеліальний статус, ериптоз, плацентарна дисфункція, цукровий діабет, гіпертензивні розлади вагітних,

ABSTRACT

Abdullaieva Nubar Azad kizi. Optimization of labor and delivery management in women with cerebrovascular disorders. – Qualifying scientific paper, manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 “Health care”, specialty 222 “Medicine”, specialization “Obstetrics and Gynecology”. – Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2024. The defense will take place at Kharkiv National Medical University.

The dissertation is devoted to optimizing the management of labor and delivery in women with cerebrovascular disorders by identifying risk factors and preventing obstetric complications, improving approaches to the method of delivery.

To achieve the aim and objectives of the study, 131 pregnant women were examined and divided into several groups. The main group included 101 women with cerebrovascular disorders (CVD) during labor or delivery or their high risk in the setting of extragenital pathology. The main group was subdivided into the following clinical groups: the first group had 30 (22.1%) pregnant women diagnosed with CVD at the stage of pregnancy planning or in early pregnancy; the second group consisted of 34 (25%) pregnant women with a high risk of CVD against the background of hypertensive disorders (HD); the third group comprised 37 (27.2%) pregnant women with diabetes mellitus (DM) and a high risk of CVD. The control group (fourth) consisted of 30 (22.1%) practically healthy pregnant women without obstetric and extragenital pathology. The clinical groups were quantitatively equivalent. It was decided to study the second and third groups because hypertensive disorders and diabetes mellitus are at high risk for the development of cerebrovascular disorders.

For examining pregnant women, general clinical, laboratory, and instrumental methods of examination were used: clinical blood test, biochemical blood test, coagulogram, clinical urine test, blood glucose, blood group, and Rh

factor. Consultations were held with related specialists: a neurologist, neurosurgeon, vascular surgeon, ophthalmologist, general practitioner, and endocrinologist. The hormonal examination of pregnant women included the determination of insulin, progesterone, estradiol, prostaglandin F2α, oxytocin, and phosphatidylcholine.

Instrumental research methods included ultrasound and Doppler examination of the fetoplacental complex (umbilical cord arteries, middle cerebral artery, venous duct), and uterine arteries. Ultrasound Doppler of the main intra- and extracranial vessels (UDMIEV); echoencephalography (EEG); rheoencephalography (REG), magnetic resonance imaging (MRI), and spiral computed tomography (SCT) of the brain in the postpartum period were also performed.

To study the endothelial status, the content of neurosynthases (eNOS, iNOS) and endothelial markers (ET-1, VEGF) was determined; the processes of eryptosis were also established. Cardiotocography (CTG), fetal biophysical profile (FPB), pH measurement, and umbilical cord blood acid-base status (ABS) were performed to study the fetal and newborn condition. Statistical methods of data processing were used.

In the process of obtaining anamnesis, special attention was paid to hereditary and family history, the presence of somatic and genital diseases, bad habits, and occupational hazards.

The study showed that the frequency of CVD in pregnant women at the Kharkiv Regional Perinatal Center of the Kharkiv Regional Clinical Hospital was 3.43%. Women with CVD were more likely to have hypertension, diabetes mellitus, obesity; eye diseases, menstrual dysfunction, and leiomyoma. They often had a complicated obstetric history (spontaneous abortion), which can be considered risk factors for CVD and their negative impact on the condition of the pregnant woman.

Analyzing cerebrovascular disorders in pregnant women of the main group, we found out that among the diseases that led to the development of CVD, there

were 5.94% of cases of ACVA which occurred both before (3.96%) and during pregnancy (1.98%), 5.94% of cases of arterial aneurysms, various types of arteriovenous malformation and cavities, 8.91% of cases of epileptic complications, and 12.87% of cases resulting from traumatic brain injury (TBI).

The analysis of correlation indices demonstrated that the first birth had an inverse correlation with a history of TBI ($r=-0.28$, $p=0.003$), with epilepsy ($r=-0.21$, $p=0.04$); second births were directly correlated with a history of TBI ($r=0.22$, $p=0.03$); third births were directly correlated with acute cerebrovascular accident (ACVA) ($r=0.27$, $p=0.01$), especially in the current pregnancy. ACVA also had a direct correlation with the patient's age ($r=0.21$, $p=0.04$). There was a highly significant direct correlation between hypertensive disorders in pregnant women and TBI ($r=0.36$, $p<0.001$), between ACVA and cardiovascular disease ($r=0.19$, $p=0.05$), urogenital tract ($r=0.25$, $p=0.01$) and varicose veins ($r=0.40$, $p<0.001$).

The study results showed that pregnant women with CVD had significant differences ($p<0.05$) in the levels of hormones that activate labor activity, namely, an increase in oxytocin to 125.8±6.5 ng/l, prostaglandin F2a to 187, 3±7.2 ng/ml, estradiol to 28.9±1.3 ng/ml; and a significant decrease in phosphatidylcholine (31.5±2.8%) ($p<0.05$) was also noted, indicating a violation of the phospholipid content in the blood of pregnant women with CVD. These differences may explain the high percentage of threatened preterm labor in pregnant women with CVD (93.3%) and placental dysfunction (40%).

Endothelial dysfunction plays an important role in the pathogenesis of CVD, characterized by an increase in endothelin-1 by 3.4 times (9.2±1.3 pg/ml), VEGF - by 4.6 times (541.3±69.1 pg/ml), which may be due to both malformation and a compensatory increase in the vascular bed in case of ACVA, complications of TBI. A significant increase in inducible neuro synthase (iNOS) to 95.6±3.3 pg/ml was observed only in pregnant women with CVD.

CVD and hypertensive disorders during pregnancy are associated with activation of eryptosis, as indicated by increased externalization of phosphatidylserine and excessive formation of reactive oxygen species against the

background of cell membrane changes, which can cause negative perinatal outcomes. Eryptosis studies can be used to determine the presence of placental dysfunction.

By parity, women with CVD were older than 30 years, and more likely to have repeated pregnancies and childbirth (53.5%). Their pregnancy course had the following complications: threat of preterm birth (90%), gestational pyelonephritis (66.7%), placental dysfunction (40%), anemia (36.7%), hypertensive disorders (33.3%), preeclampsia in 16.7%, colpitis of various genesis in 16.7%, and gestational diabetes mellitus in 10%. Management of labor through natural means in pregnant women with CVD requires the use of epidural anesthesia; cesarean section for obstetric (up to 20%) or somatic indications (up to 40%) is preferably performed under spinal anesthesia. The newborns of pregnant women with CVD have disorders of the ABS, indicating asphyxia (26.7%), and neurological complications (12.9%).

An individually developed algorithm for the management of labor and delivery, taking into account prognostic markers of the mother and fetus for optimal delivery, is a modern personalized approach to pregnant women with cerebrovascular disorders.

Thus, the scientific novelty of the results obtained is that, based on the study, the author has supplemented the scientific data on the clinical and pathogenetic features and nature of obstetric complications in pregnant women with CVD, taking into account biochemical, endocrine, Doppler, radiological, and cytometric parameters.

The endothelial status of pregnant women with CVD was studied to determine the role of vascular endothelial growth factor, endothelin-1, endothelial, and inducible synthase in the development of obstetric and somatic complications.

The role of eryptosis was studied for the first time and data on their significance in the occurrence of gestational and perinatal complications in pregnant women with CVD were obtained.

The scientific data on the development of perinatal complications in CVD

depending on their types and the presence of risk factors were clarified.

The scientific data on the complex correlation analysis of biochemical, hormonal, Doppler, endothelial dysfunction, and eryptosis indicators with obstetric complications in pregnant women with CVD, the state of the pregnant woman, fetus, and newborn were appended.

The study results expanded the algorithm of complex diagnostic and prophylactic tactics of disorders in the fetoplacental complex in pregnant women, optimization of their delivery, considering the content of biologically active substances and their fractions in the blood of the woman in labor, the state of the fetoplacental complex.

The practical significance of the obtained results is that the scope of research performed by the author allowed for acquiring the most complete and objective information on the peculiarities of labor and delivery, and changes in the condition of the fetus and newborn in maternal CVD. Based on the study results, a rationale for the feasibility and a differentiated approach to the choice of diagnostic tools for the condition of the pregnant woman and fetus, and optimization of delivery to reduce perinatal complications were developed. The suggested methods of diagnosis and treatment were implemented in the practical work of the Kharkiv Regional Perinatal Center of the Regional Clinical Hospital, Kharkiv City Maternity Hospital No. 1 of the Kharkiv City Council, and the Ukrainian Medical Center for Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences of the Ministry of Health of Ukraine.

The theoretical provisions and practical recommendations of the dissertation are used in the pedagogical process of the Departments of Obstetrics and Gynecology of Kharkiv National Medical University.

Keywords: labor, cerebrovascular disorders, Doppler ultrasonography, endothelial status, eryptosis, placental dysfunction, diabetes mellitus, hypertensive disorders of pregnant women

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Лазуренко ВВ, Абдуллаєва НА. Вагітність та пологи у жінок з цереброваскулярними порушеннями. Вісник морської медицини. 2020;4(89):62-70. http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.4430764 (*Дисертантом особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті)*.
2. Лазуренко ВВ, Абдуллаєва НА, Черепова ВІ, Товажнянська ОЛ. Клінічний випадок артеріовенозної мальформації у вагітної. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020; 6(5): 95-8 http://doi.org/10.26693/jmbs05.06.088*(Дисертантом здійснено спостереження за клінічним випадком, проаналізовані отримані результати, оформлено статтю до друку)*.
3. Лазуренко ВВ, Абдуллаєва НА. Гостре порушення мозкового кровообігу у породіллі (клінічний випадок). Вісник проблем біології і медицини. 2022; 1(163):141-5, http://doi.org/10.29254/2077-4214-2022-1-163-141-145*(Дисертантом здійснено набір клінічного матеріалу, проаналізовані отримані результати, підготовлено статтю до друку).*
4. Abdullaieva NA, Tertyshnyk DYu, Posokhov YeO, Lazurenko VV. Eryptosis in patients with gestational diabetes mellitus and hypertensive disorders of pregnancy. Azerbaijan Medical Journal. http://doi.org/10.34921/amj.2022.4.022 2022;4:11-6 **(Scopus)** *(Дисертантом особисто проаналізовано сучасні діагностичні методики, систематизовано отримані результати, написані основні розділи статті)*
5. Абдуллаєва НА, Лазуренко ВВ. Стан плодів та новонароджених у жінок з цереброваскулярними порушеннями та факторами ризику щодо їх розвитку. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2023; 2(48):85-91. https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.12 (**Scopus**) *(Дисертантом особисто проаналізовано літературні джерела, систематизовано отримані результати, написані основні розділи статті, оформлено статтю до друку)*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

6. Абдуллаєва НА, Черепова ВІ, Афанасьєв ІВ. Цереброваскулярні порушення під час вагітності. В: Зб. тез та наук. робіт міжнарод. наук.-

практ. конф. «Медичні науки: історія розвитку, сучасний стан та перспективи досліджень»; 2020 Вер 25; Львів. Львів: ГО «Львівська медична спільнота»; 2020, с. 8-11.

7. Абдуллаєва НА, Лазуренко ВВ, Черепова ВІ, Таравнех ДШ. Роль ендотелія при цереброваскулярних порушеннях у вагітних жінок. В: Зб. тез та наук. робіт міжнарод. наук.-практ. конф. «Пріоритетні напрями вирішення актуальних проблем медицини»; 2020 Вер 11-12; Дніпро. Дніпро: Організація наукових медичних досліджень «Salutem»; 2020, с. 30-3.
8. Абдуллаєва НА, Лазуренко ВВ, Овчаренко ОБ. Методи лікування артеріовенозної. мальформації під час вагітності. В: Зб. тез та наук. робіт міжнарод. наук.-практ. конф. «Нові досягнення у галузі медичних та фармацевтичних наук»; 2020 Лис 20-21; Одеса. Одеса: ГО «Південна фундація медицини»; 2020, с. 10-4.
9. Абдуллаєва НА, Афанасьєв ІВ, Борзенко ІБ, Лазуренко ВВ, Стрюков ДВ. Артеріальна гіпертензія як предиктор цереброваскулярних захворювань у вагітних. В: Зб. мат. наук.-практ. конф. з міжнарод. участю «YOUNG SCIENCE 2.0»; 2020 Лют 19; Київ. Київ: Національний університет охорони здров'я України ім. П. Л. Шупика; 2020, с. 2-4.
10. Старкова ІВ, Лазуренко ВВ, Абдуллаєва НА. Деякі аспекти появи цереброваскулярних порушень, що виникають під час вагітності. В: Міжнарод. наук.-практ. конф. «Перспективні напрями розвитку сучасних медичних та фармацевтичних наук»; 2021 Лют 11-12; Дніпро. Дніпро: Організація наукових медичних досліджень «Salutem»; 2021, с. 49-50.
11. Кремінська АО, Абдуллаєва НА. Цукровий діабет у вагітних жінок з цереброваскулярними порушеннями. В: XVIII Міжнарод. наук. конф. «Актуальні питання сучасної медицини»; 2021 Квіт 22-23; Харків. Харків: ХНУ ім. В.Н.Каразина, 2021, с. 92-4.
12. Каліновська ОІ, Абдуллаєва НА, Черепова ВІ. Інтенсивність процесів ериптозу при цереброваскулярних захворюваннях у вагітних. Проточна цитометрія в експериментальній та клінічній медицині: В: Мат. наук.-практ. онлайн-конф. з міжн. участю «Проточна цитометрія в експериментальній та клінічній медицині», 2021 Квіт 29-30; Харків. Харків: ХНМУ; 2021, с.11-3.
13. Абдуллаєва НА, Лазуренко ВВ. Ендоваскулярна емболізація у вагітних жінок з артеріовенозною мальформацією. В: Зб. тез та наук. робіт міжнарод. наук.-практ. конф. «Нові досягнення у галузі медичних та

фармацевтичних наук»; 2021 Лис 19-20; Одеса. Одеса: Го «Південна фундація медицини»; 2021, с. 12-5.

14. Лазуренко ВВ, Абдуллаєва НА, Mohamed O. Association of preeclampsia with cerebrovascular disease. В: Міжвуз. конф. мол. вчен. та студ. «Медицина третього тисячоліття»; 2022 Січ 24-26; Харків. Харків: ХНМУ; 2022, с. 193-4.
15. Abdullaieva N, Lazurenko V. The manifestation of cerebrovascular diseases during pregnancy and in the postpartum period. В: Мат. наук.-практ. конф. «Інновації в науці: нові підходи та актуальні дослідження»; 2022 Вер 23-24; Ужгород. Одеса: Видавництво «Молодий вчений»; 2022, с. 63-5.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

16. Асланян М, Овчаренко ОБ, Лященко ОА, Тертишник Д.Ю, Абдуллаєва Н.А. Оптимізація розродження вагітних з цукровим діабетом та плацентарною дисфункцією. Південноукраїнський медичний науковий журнал. 2020;26:58-61 (*Дисертантом особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті).*.
17. Abdullaieva N., Lazurenko V., Tovazhnianska O., Cherepova V. The effect of arteriovenous malformation on pregnancy. Journal of Science. 2020;14(1):19-23. *(Дисертантом здійснено набір клінічного матеріалу, проаналізовані отримані результати, оформлено статтю до друку).*

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

АА	-	артеріальна аневризма
АВМ	-	артеріовенозна мальформація
АГ	-	артеріальна гіпертензія
АСГМ	-	аневризма судин головного мозку
АФК	-	активна форма кисню
АФП	-	альфафетопротеїн
АФС	-	антифосфоліпідний синдром
АЧТЧ	-	активований частковий тромбопластиновий час
ВМК	-	внутрішньомозковий крововилив
ВТЕ	-	венозна тромбоемболія
ВЧА	-	внутрішньочерепна аневризма
ВШК	-	внутрішньошлуночковий вилив
ГІ	-	геморагічний інсульт
ГПМК	-	гостре порушення мозкового кровообігу
ГР	-	гіпертензивні розлади
ГЦД	-	гестаційний цукровий діабет
ДХФ	-	дихлорфлуоресцеїн
ЕВЕ	-	ендоваскулярна емболізація
ЕЕГ	-	електроенцефалографія
ІІ	-	ішемічний інсульт
ІР	-	індекс резистентності
КМ	-	кавернозна мальформація
КР	-	кесарів розтин
КТ	-	комп'ютерна томографія
КТГ	-	кардіотокографія
МРТ	-	магніто-резонансна томографія
ПД	-	плацентарна дисфункція
ПЕ	-	прееклампсія
ПІ	-	пульсаційний індекс
РЕГ	-	реоенцефалографія
САК	-	субарахноїдальний крововилив
СДВ	-	систолодіастолічне відношення
СКТ	-	спіральна комп'ютерна томографія
УДМІЕКС	-	ультразвукова допплерографія магістральних інтра- і екстракраніальних судин
УЗД	-	ультразвукове дослідження
ФПК	-	фетоплацентарний комплекс
ФС	-	фосфатидилсерин
ФСБ	-	фосфатно-сольовий буфер
ФХ	-	фосфатидилхолін
ЦВП	-	цереброваскулярні порушення
ЦВТ	-	церебральний венозний тромбоз

ЦД	-	цукровий діабет
ЦНС	-	центральна нервова система
ЧМТ	-	черепно-мозкова травма
eNOS	-	ендотеліальна синтаза
ET-1	-	ендотелін -1
H2DCFDA - 2',7'	-	дихлордигідрофлуоресцеїндіацетат
iNOS	-	індуцибельна синтаза
VEGF	-	судиноендотеліальний фактор росту

ЗМІСТ

стор.

АНОТАЦІЯ..... 2

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ… 12

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ..... 15

ВСТУП..... 19

Розділ 1 ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНІ ПОРУШЕННЯ У ВАГІТНИХ, РОДІЛЬ ТА ПОРОДІЛЬ, СТАН ПРОБЛЕМИ…….. 27

1.1 Сучасний стан проблеми цереброваскулярних порушень при вагітності, у пологах та післяпологовому періоді 27

1.2 Фактори ризику цереброваскулярних порушень……..…... 43

Розділ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ…….. 60

2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих…….. 60

2.2 Методи дослідження……... 71

2.3 Статистична обробка матеріалу ……..… 82

Розділ 3 РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ВАГІТНИХ……..…… 83

3.1 Результати загального клініко-лабораторного обстеження 83

3.2 Оцінка досліджень церебральних показників……..… 86

Розділ 4 ВИЗНАЧЕННЯ БІОХІМІЧНИХ ТА БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН У ВАГІТНИХ…….….. 97

4.1 Гормональні показники ……. 97

4.2 Ендотеліальний статус…….….. 98

4.3 Показники ериптозу…… 99

Розділ 5 ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК ІЗ ЦВП, КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ…… 104

5.1 Перебіг вагітності……... 104

5.2 Стан плодів…….. 111

5.3 Перебіг пологів…… 115

5.4 Стан новонароджених……... 119
5.5 Клінічні випадки……... 122
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ …..…..…. 130
ВИСНОВКИ..... 148
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ..... 150
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 152
Додаток А..... 175

ВСТУП

Актуальність теми

В останні роки зазначається значний інтерес до вивчення цереброваскулярних порушень (ЦВП) у вагітних, що пов'язано з підвищенням кількості материнської та перинатальної захворюваності й смертності, обумовленими вказаною патологією [42,83, 129]. Згідно МКХ-10 цереброваскулярні хвороби відповідають коду 160-162 і включають низку нозологічних форм: аневризми судин головного мозку, артеріовенозну мальформацію (АВМ) головного мозку, гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК), ішемічні та геморагічні інсульти та інші.

Вагітність – це стан, який сприяє гіперкоагуляції та тромбоутворенню. Зміни коагуляційного профілю під час вагітності (підвищення вмісту фібріногену, VII, VIII, X факторів, фактора Вілебранда), зменшення міжклітинної рідини, венозний застій унаслідок компресії вагітною маткою вен таза, гіподинамія підтримують функціональний стан плаценти та знижують крововтрату в пологах, але можуть сприяти розвитку ЦВП, зокрема, гострого ішемічного інсульту та церебрального венозного тромбозу. З іншого боку, гемодинамічні зміни (підвищення артеріального тиску в Ш триместрі, збільшення обсягу крові на 30-40%, серцевого викиду на 60%), викликані потребами матки, плаценти, зростаючого плода, підвищують тиск у судинному руслі та внаслідок цього можуть бути причиною геморагічного інсульту, кровотеч з артеріовенозної мальформації або розриву артеріальної аневризми [62, 103, 144, 174].

Підвищення рівня естрогенів, прогестерону, ХГЛ сприяє змінам у судинній стінці, що на тлі артеріальної гіпертензії призводить до формування й росту та розривів артеріальної аневризми та АВМ [36, 145].

Гостре порушення мозкового кровообігу у вагітних спостерігається в 4-34 випадках на 100 000 жінок на рік. Встановлено, що вагітність підвищує ризик ГПМК у 8-12 разів [64, 72]. У структурі причин материнської смертності доля інсульту складає 12%. Ризик внутрішньомозкового

крововиливу у вагітних складає 9,1 на 100 тис. жінок. Частота геморагічного інсульту в акушерській практиці дорівнює 0,04% від загальної кількості пологів. Майже половина розривів аневризм у жінок до 40 років припадає на термін вагітності, пологів та післяпологовий період. Розповсюдженість ішемічного інсульту під час вагітності – 11%, пологів – 41%, післяпологового періоду – 48%. У післяпологовому періоді ризик ішемічного інсульту підвищується в 5 разів, ризик внутрішньомозкового крововиливу – у 18 разів. Материнська смертність через інсульт складає 5-38%, остаточний неврологічний дефіцит спостерігається в 42-63% пацієнток, які перенесли інсульт під час вагітності [74, 93, 123].

Відомі фактори, які сприяють розвитку інсульту, зокрема паління вагітних, вік більше 35 років, багатоплідна вагітність, інфекції, прееклампсія, ожиріння, цукровий діабет, серцево-судинні захворювання, спадкові тромбофілії, АФС, вади серця, аневризма судин головного мозку та інші. Перераховані фактори спостерігаються майже в кожної другої вагітної, що потребує своєчасної профілактики інсульту [41]. ГПМК у вагітної може викликати захворювання плода, обумовлені як впливом діагностичних процедур, які показані вагітній з інсультом, так і тератогенною дією лікувальних заходів, майже до загибелі плода.

До цього часу не існує рекомендацій щодо ведення вагітності, не визначені підходи до пологорозродження жінок із ЦВП, стандарти надання медичної допомоги цієї категорії пацієнток відсутні.

Велике значення в розвитку як акушерської, так і цереброваскулярної патології належить ендотелію. Ендотеліальні клітини утворюють інтиму– внутрішній шар судинної стінки. Структура організації ендотелію забезпечує підтримку цілості судинної стінки та селективну проникність для різноманітних субстанцій [31, 35, 87]. В усіх органах ендотелій регулює транспорт розчинів, поживних речовин, ліпідів, гормонів в інтерстиціальні тканини через внутрішньоклітинний шлях або міжклітинні з’єднання. Зміни в ендотеліальній системі призводять до підвищення проникливості судин, їх

чутливості до вазоактивних речовин, утрати їх тромборезистентних властивостей з формуванням гіперкоагуляції, створення умов для генералізованого вазоспазму [140]. Відомо, що прееклампсія виникає з початком активної функції плаценти в другому триместрі, що вказує на можливість наявності ендотеліальної дисфункції вже на ранніх термінах вагітності. Прееклампсія сприяє підвищенню кількості цереброваскулярних ускладнень у вагітних, особливо внутрішньомозкових гематом, які приводять до материнської та перинатальної смертності [150].

Попри наукові дослідження з лікування та профілактики церебральних порушень у вагітних, дотепер ця проблема не вирішена. Психоемоційні фактори, стресові ситуації, наявність екстрагенітальних захворювань, зміни вмісту біологічно активних речовин, стану ендотелію в організмі вагітної жінки, які можуть сприяти виникненню ЦВП, ще недостатньо вивчені, а існуюча медикаментозна терапія спрямована вже на ліквідацію ГПМК.

Актуальність проблеми ЦВП під час вагітності також обумовлена недостатнім вивченням причин захворювання, складністю діагностичних та лікувальних підходів, високою материнською та перинатальною смертністю. Дотепер немає єдиної думки щодо ведення вагітності та пологів у жінок із ЦВП, тому вирішення цієї важливої проблеми залишається актуальним завданням сучасного акушерства.

Зв′язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії виконана згідно плану НДР кафедри акушерства та гінекології №2 ХНМУ: «Оптимізація діагностики та лікування при захворюваннях репродуктивної системи жінок» (№ державної реєстрації 0118U000931) та «Оптимізація діагностики, лікування захворювань репродуктивної системи та ускладнень вагітності у жінок з екстрагенітальною патологією» (№ державної реєстрації 0121U110923).

Мета дослідження – оптимізація ведення вагітності та пологів у жінок із цереброваскулярними порушеннями за рахунок визначення факторів

ризику та профілактики акушерських ускладнень, удосконалення підходів до способу розродження.

Для досягнення мети були поставлені такі **завдання:**

1. Вивчити частоту, причини цереброваскулярних порушень у вагітних, визначити їхній кореляційний зв'язок з акушерською та екстрагенітальною патологією, виявити фактори ризику перинатальних ускладнень.
2. З’ясувати роль деяких клінічних, біохімічних, гемостазіологічних, гормональних показників крові вагітних із ЦВП у розвитку акушерських ускладнень.
3. Визначити особливості стану ендотелію (ЕТ-1, VEGF), ендотеліальної та індуцибельної синтази (eNOS, iNOS), визначити їх роль у розвитку ускладнень вагітності та пологів у жінок із ЦВП.
4. Вивчити процеси ериптозу у вагітних із цереброваскулярними порушеннями, визначити їх роль для стану матері та плода залежно від екстрагенітальної патології.
5. Дослідити клінічні особливості перебігу вагітності та пологів, стан плода та новонародженого у жінок із ЦВП залежно від їх форми та ступеня тяжкості.
6. Визначити діагностичну та прогностичну значимість факторів ризику гестаційних ускладнень у вагітних із ЦВП, розробити патогенетично обгрунтований алгоритм ведення вагітності, визначити оптимальний метод розродження для профілактики перинатальних ускладнень.

Об′єкт дослідження: цереброваскулярні порушення у вагітних.

Предмет дослідження: перебіг вагітності та пологів у жінок із цереброваскулярними порушеннями, стан плода та новонародженого; результати ультразвукового, допплерометричного, магнітно-резонансного досліджень; показники ендотеліального статусу, умісту біологічно активних речовин, процесів ериптозу у вагітних із ЦВП.

Критерії включення: верифікований діагноз ЦВП у вагітних;

артеріовенозні мальформації, аневризми, каверноми головного мозку, гостре порушення мозкового кровообігу за ішемічним або геморагічним типом в анамнезі або під час теперішньої вагітності, наявність гіпертензивних розладів у вагітних.

Критерії виключення: тяжка некерована соматична патологія, тяжкі когнітивні або психічні порушення, відмова від участі в дослідженні.

Методи дослідження: загальноклінічні, лабораторні, біохімічні, інструментальні, імуноферментні, цитометричні, ультразвукові, радіологічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів

На підставі проведеного дослідження доповнено наукові дані про клініко-патогенетичні особливості та характер акушерських ускладнень у вагітних із ЦВП з урахуванням біохімічних, ендокринних, допплерометричних, радіологічних, цитометричних показників.

Досліджено ендотеліальний статус вагітних із ЦВП з визначенням ролі судинного ендотеліального фактора росту, ендотеліна-1, ендотеліальної та індуцибельної синтази в розвитку акушерських та соматичних ускладнень.

Уперше вивчено роль ериптозу й отримано дані щодо їхнього значення у виникненні гестаційних та перинатальних ускладнень у вагітних із ЦВП.

Уточнено наукові дані про розвиток перинатальних ускладнень при ЦВП залежно від їх видів та наявності факторів ризику.

Удосконалено наукові дані про комплексний кореляційний аналіз біохімічних, гормональних, допплерометричних показників і показників ендотеліальної дисфункції та ериптозу з акушерськими ускладненнями у вагітних із ЦВП, станом вагітної, плода та новонародженого.

Розширено алгоритм комплексної діагностично-профілактичної тактики порушень у фетоплацентарному комплексі при ЦВП у вагітних, оптимізація їх розродження з урахуванням умісту біологічно активних речовин та їх фракцій у крові роділлі, стану фетоплацентарного комплексу.

Практичне значення отриманих результатів

Виконаний обсяг досліджень дав змогу отримати найбільш повну та об'єктивну інформацію щодо особливостей перебігу вагітності та пологів, змін стану плода та новонародженого при ЦВП матері. На основі отриманих результатів розроблено обґрунтування доцільності й диференційований підхід до вибору діагностичних засобів стану вагітної та плода, оптимізації розродження для зниження перинатальних ускладнень. Розроблені методи діагностики та лікування впроваджено в практичну роботу КНП Харківський регіональний перинатальний центр ХОР ОКЛ, КНП «Харківский міський пологовий будинок №1» ХМР, КНП "Український медичний центр акушерства, гінекології та репродуктології "МОЗ України.

Теоретичні положення та практичні рекомендації дисертаційної роботи використовуються в педагогічному процесі кафедр акушерства та гінекології Харківського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Авторкою на підставі аналітичного огляду вітчизняної та зарубіжної літератури розроблено програму виконання дослідницької роботи. Спільно з науковим керівником визначено тему роботи, сформульовано мету й завдання дослідження, основні етапи та напрямки їх досягнення, обрано методи й обсяг дослідження. За участю дисертантки проведено клініко-лабораторне обстеження тематичних вагітних, виконано дослідження цитометричних, гормональних, біохімічних, допплерометричних, кардіотокографічних і статистичних показників. Особисто авторкою розроблено алгоритм комплексного обстеження та розродження вагітних із ЦВП. Самостійно проведено клінічні спостереження за вагітними та породіллями, визначено методи обстеження, оцінено ефективність запропонованих заходів. Авторкою здійснено інтерпретацію результатів клініко-лабораторного обстеження, узагальнені й проаналізовані отримані результати, сформульовані висновки та практичні рекомендації. Самостійно впроваджено способи діагностики стану ФПК та розродження вагітних із ЦВП у практику акушерських стаціонарів.

Дисертантка самостійно проводила статистичну обробку й узагальнення отриманих результатів, формулювання наукових положень і висновків роботи, підготувала наукові праці до публікації та дисертацію до захисту. Публікації, повідомлення на конференціях підтверджують її особистий внесок у тлумачення й узагальнення матеріалів роботи.

Апробація результатів дослідження. За результатами проведених досліджень було виголошено доповіді, які обговорювалися на таких міжнародних конференціях: міжнародній науково-практичній конференції «Медичні науки: історія розвитку, сучасний стан та перспективи досліджень» (м. Львів, 25 вересня 2020 р.); міжнародній науково-практичній конференції «Пріоритетні напрями вирішення актуальних проблем медицини» (м. Дніпро, 11-12 вересня 2020 р.); міжнародній науково-практичній конференції «Нові досягнення у галузі медичних та фармацевтичних наук» (м. Одеса, 20-21 листопада 2020 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Young science 2.0» (м. Київ, 20 листопада 2020 р.); міжнародній науково-практичній конференції «Перспективні напрями розвитку сучасних медичних та фармацевтичних наук» (м. Дніпро, 12-13 лютого 2021 р.); XVIII Міжнародній науковій конференції студентів, молодих вчених та фахівців. Актуальні питання сучасної медицини (м. Харків, 22-23 квітня 2021 р.); науково-практичній онлайн-конференції з міжнародною участю «Проточна цитометрія в експериментальній та клінічній медицині» (м. Харків, 29-30 квітня 2021 р.); міжнародній науково-практичній конференції «Нові досягнення у галузі медичних та фармацевтичних наук» (м. Одеса, 19-20 листопада 2021 р.); міжвузівській конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (м. Харків, 24-26 січня 2022 р.); науково-практичній конференції «Інновації в науці: нові підходи та актуальні дослідження» (м. Ужгород, 23-24 вересня 2022 р).

Роботу апробовано на міжкафедральному засіданні кафедр акушерства та гінекології ХНМУ (м. Харків, 2024).

Публікації. За матеріалами дослідження опубліковано 6 наукових робіт, з них 2 – у фахових журналах бази Scopus, 3 – у фахових журналах, рекомендованих МОН України, 1 – у періодичних наукових виданнях інших держав, які входять до Європейського союзу та 1 – яка додатково відоюрааєє результати дисертації і 10 тез у збірниках матеріалів конференцій.

Структура й обсяг роботи. Основний текст дисертації викладено на 151 сторінці машинописного тексту й містить анотацію, вступ, огляд літератури, розділ матеріалів та методів дослідження, 3 розділи власних досліджень, аналіз та обговорення отриманих результатів, висновки та практичні рекомендації, додаток. Текст ілюстровано 13 рисунками та 30 таблицями. Список використаних джерел містить 221 найменування: 59 з яких – кирилицею і 162 – латиницею (23 сторінок).

Розділ 1

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНІ ПОРУШЕННЯ У ВАГІТНИХ, РОДІЛЬ ТА ПОРОДІЛЬ, СТАН ПРОБЛЕМИ (огляд літератури)

1.1. Сучасний стан проблеми цереброваскулярних порушень при вагітності, у пологах та післяпологовому періоді

Цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ) становлять одну з найбільш важливих проблем сучасної медицини внаслідок неухильного зростання захворюваності, негативного впливу на якість життя, ранньої інвалідизації пацієнтів [42,83].

Згідно МКХ-10, церебро-васкулярні хвороби відповідають коду 160-162 і включають низку нозологічних форм: аневризми судин головного мозку, артеріовенозну мальформацію (АВМ) головного мозку, гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК), ішемічні та геморагічні інсульти та інші.

Відомо, що порушення мозкового кровообігу під час вагітності наростають з віком матері та наявністю в неї екстрагенітальних захворювань, це призводять до материнської та перинатальної захворюваності й смертності [129].

Останнім часом велика увага приділяється судинним мальформаціям у вагітних, які є наслідком дефектного морфогенезу. Вони вражають приблизно 1,5% загальної популяції, мають негативний вплив на якість життя та збільшують ризик захворюваності й смертності [221].

До судинних мальформацій відносять гетерогенну групу дизембріогенетичних утворень ангіоматозної будови, персистуючі ембріональні судини, різні шунти та фістули. Розрізняють артеріовенозні мальформації (АВМ), кавернозні ангіоми, венозні ангіоми, гемангіоектазії (капілярні ангіоми). Типові АВМ включають 3 компоненти: приводячі артерії (аферентні судини), клубок (вузол) змінених судин мальформації, дренуючі вени (еферентні судини). Вузол АВМ складається зі злиття артерій з венами

без проміжної капілярної сітки, при цьому відсутність капілярів пояснюється їх артеріолізацією, а звивистість артерій – венофікацією. За розмірами АВМ поділяють на мікро <2 см3, малі 2-5 см3, середні 5-20 см3, великі >20 см3 і поширені >100 см3 [10].

Вважається, що АВМ головного мозку – це патологічне скупчення судин із відсутньою капілярною сіткою, що зумовлює кровотік із артеріальних судин безпосередньо в дренуючі вени [41, 53, 59, 96, 155, 162,168, 189, 202, 213].

Іншими словами, мозкові АВМ – це аномальні зв'язки між артеріями та венами, що ведуть до артеріовенозного шунтування за допомогою інтервенційної мережі судин, яку називають нідус [134, 171, 180, 205]. Нідус визначається як конвергенція живильних артерій, з яких виходять розширені дренуючі вени. Нідальні судини мають гіпертрофічні середовища, які можуть стирати межу між артерією та веною, вогнище зазвичай щільно організоване та витісняє нормальну паренхіму мозку [133].

Артеріовенозна мальформація головного мозку – це вроджена цереброваскулярна патологія, що супроводжується раптовим розривом аномальних судин з розвитком геморагічного інсульту, особливо в молодому віці, без клінічних передвісників. Летальність є доволі високою, а прижиттєва діагностика – складною через відсутність специфічної клінічної симптоматики [51,162]. АВМ вражає організм людини через асоційовані внутрішньомозкові крововиливи, що призводить до частих випадків судом та неврологічних пошкоджень [120, 134, 158, 180, 189].

Припускають, що АВМ – це стійке вроджене судинне сплетіння без відповідної перебудови, оскільки артеріальні вени схожі на ембріональний малюнок. Інші дослідники вважають, що АВМ є динамічним продуктом проліферативної капіляропатії, яка може статися через порушення венозного дренажу та венозних аномалій, таких як оклюзія вен, стеноз або агенезія [133].

Церебральні АВМ часто мають пірамідальну форму з основою, яка

прилягає до кори, та з вершиною, що виступає всередину, у напрямку до шлуночків, а потік крові вище через АВМ, ніж у звичайній паренхімі мозку [133, 180].

Артеріовенозні вади розвитку головного мозку – це нечасті ураження, які є хірургічно складними через безліч життєво важливих цереброваскулярних структур [116].

Повідомляється, що АВМ головного мозку спричиняють від 8 до 38% спонтанної внутрішньочерепних крововиливів під час вагітності [93]. Аневризми de novo мають вищий ризик розриву (14,5%) порівняно з первинно виявленими нерозірваними аневризмами [57]. Вважається, що нерозірвані АВМ пов'язані з ризиком крововиливу в мозок від 1% до 4% [212]. Дослідження також показали, що АВМ ростуть, регресують, рецидивують після повної резекції та розвиваються після інфаркту, що підтверджує постнатальний ріст АВМ. Більше того, пацієнти з АВМ de novo в основному мали попереднє ураження мозку, включаючи травму, гіпоксію тканин, запалення, опромінення, епілепсію та коркову дисплазію [134].

Розрив АВМ головного мозку – це основна причина захворюваності та смертності від цієї патології [190]. Морфологічно АВМ – це співвустя між системою внутрішньої сонної артерії та венами головного мозку без капілярної ланки. Частіше виникає в судинах дрібного калібру, при цьому клінічні симптоми бувають мало виражені. Структура АВМ – це скупчення патологічних судин (артерій і вен) зі зміненим м'язово-еластичним каркасом, що формують аномальні артеріовенозні шунти. Означені зміни та сама архітектоніка судин мальформації нерідко призводять до розриву. Смертельний ризик зростає за умови приєднання інтеркурентних захворювань, які супроводжуються системними ангіопатіями (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет) [6].

Повідомляється, що АВМ головного мозку спричиняють від 8 до 38% спонтанних внутрішньочерепних крововиливів під час вагітності [93]. Поширення нерозірваних аневризм під час вагітності недостатньо висвітлені

в літературі, частота розривів аневризми коливається від 3 до 11 на 100 000 вагітностей. 50% всіх розривів аневризми в жінок молодше 40 років пов'язані з вагітністю. При цьому розрив аневризми має більший ризик смертності у вагітних пацієнток, ніж у невагітних [95].

Кавернозні мальформації (КМ) – це судинні мальформації з низьким кровотоком, які виникають у головному, спинному мозку та рідше в твердій оболонці. Патологічно КМ складаються з ендотеліальних каверн, які не мають належним чином сформованих щільних з'єднань. У результаті виникають внутрішньомозковий або спинальний крововилив, судоми, вогнищевий неврологічний дефіцит без явної кровотечі або як випадкова знахідка [106, 140]. Церебральна кавернозна мальформація (ЦКМ) – це доброякісна гамартома судин головного мозку, яка може супроводжуватися кровотечею, вогнищевою неврологічною недостатністю або епілепсією. Хірургічне втручання є рутинним методом лікування, але післяопераційні інфекційні ускладнення (пневмонія та внутрішньочерепна інфекція) є одними з небезпечних для життя й пов'язані з негативними короткостроковими та віддаленими результатами [98].

Внутрішньомозкові крововиливи (ВМК) становлять 10-15% усіх інсультів [111]. Ризик крововиливу для нерозірваних АВМ становить 2–4%, у пацієнтів із рецидивуючими кровотечами цей ризик зростає до 14–20% [134]. Вагітність та післяпологовий період пов'язані з підвищеним ризиком інсульту та мозкового крововиливу [75, 201].

За даними Kuklina et al., гіпертонічні кризи є факторами ризику виникнення інсульту у вагітних. Описані в літературних джерелах інші чинники ризику, що асоціюються з вагітністю та інсультом, включають підвищений кров'яний тиск, цукровий діабет, клапанну серцеву хворобу, гіпер- та гіпокоагулюючі розлади системи крові, системний вовчак, зловживання тютюном, алкоголем, мікроангіопатії, захворювання серця, мігрень, а також ускладнення вагітності, пов'язані з анемією, тромбоцитопенією, переливанням рідини, електролітів, кислотно-лужні

розлади та інфекції [9, 41, 91].

Церебральний інсульт є невідкладним неврологічним станом та основною причиною інвалідності й смертності жінок [80, 110]. Термін «інсульт» використовується для позначення пошкодження мозку, викликаного судинною етіологією. За визначенням, ішемічний інсульт виникає, коли порушується прилив крові до мозку й тканина відмирає. Причинами ішемічного інсульту є атеросклеротична хвороба, емболії, тромби та гіпотензія. Геморагічний інсульт виникає, коли кровоносна судина розривається й тканина пошкоджується внаслідок поширення крові в паренхіму мозку. Фактори, що сприяють геморагічному інсульту, включають артеріальну гіпертензію, аневризми та артеріо-венозні мальформації. Підвищення внутрішньочерепного тиску через набряк і крововилив також сприяє пошкодженню тканин. Симптоми інсульту залежать від частини мозку, ураженої інсультом, – може виникнути слабкість, оніміння, порушення зору та мови. Крім того, зміни психічного стану можуть сигналізувати як про ішемічний, так і про геморагічний інфаркт. Хоча загальна кількість інсультів у жінок дітородного віку низька, вагітні жінки та жінки в післяпологовому періоді піддаються підвищеному ризику через низку різних факторів, які змінюють серцево-судинну гемодинаміку та механізми згортання крові [110].

Раптова втрата неврологічної функції, викликана пошкодженням нейронів унаслідок судинного інциденту (інсульт), є основною причиною неврологічної інвалідності, смертності, а також материнської захворюваності та смертності в розвинених країнах. У молодих людей, вікові параметри яких приблизно відповідають репродуктивному віку, частота інсульту становить 10/100 000, з більшою варіабельністю причин, ніж у людей старшого віку. Типи інсультів також більш різноманітні, з відносно більшим тромбозом венозних синусів та внутрішньочерепним крововиливом і відносно меншим ішемічним інсультом та транзиторною ішемічною атакою (ТІА). Вагітність має кілька унікальних аспектів, наприклад, гіпертонічні розлади вагітності, зокрема прееклампсія, підвищують ризик геморагічного інсульту, пізні

післяпологові ускладнення вагітності, такі як синдром оборотної церебральної вазоконстрикції, можуть спричинити ішемічний інсульт, а ризик тромбозу церебральних венозних синусів може збільшуватися внаслідок зневоднення, гемоконцентрації та підвищення регуляції факторів згортання під час вагітності [142, 198].

Інсульт, пов'язаний з вагітністю, зустрічається нечасто, але вважається важливою причиною захворюваності та смертності жінок дітородного віку [215]. Зареєстровані оцінки частоти інсультів, пов'язаних з вагітністю, коливаються від 4 до 40 на 100 000 пологів, які продовжують збільшуватися. Це, імовірно, пояснюється тим, що жінки відкладають вагітність до більш старшого віку, а також збільшенням частоти ожиріння, діабету та артеріальної гіпертензії. Пов'язаний з вагітністю інсульт є найпоширенішою причиною серйозної тривалої втрати працездатності після вагітності. Інсульт, пов'язаний з вагітністю, включає ішемічні та геморагічні цереброваскулярні події та церебральний венозний тромбоз (ЦВТ). Крім того, інші розлади цереброваскулярних подій, такі як синдром задньої оборотної енцефалопатії або синдром оборотної церебральної вазоконстрикції, можуть виникати у зв'язку з вагітністю, особливо в пологах або в післяпологовому періоді [62, 103, 136, 142, 144].

Широко відомо, що вагітність пов'язана з підвищеним ризиком інсульту, і нещодавні повідомлення детально описують смертність матерів від неврологічних захворювань, включаючи інсульт і субарахноїдальний крововилив (САК) [174]. Існують патофізіологічні причини підвищення ризику ішемічного та геморагічного інсульту під час вагітності. Хоча геморагічний інсульт менш поширений, ніж ішемічний, геморагічний інсульт зустрічається відносно частіше під час вагітності та містить більший ризик захворюваності. Зокрема, гіпертонічні захворювання вагітності, такі як прееклампсія/еклампсія, розрив судинних мальформацій і аневризми може призвести до САК або внутрішньомозкового крововиливу. Ризик венозного тромбозу збільшується під час вагітності, і, отже, це може підвищити ризик

ішемічного інсульту через парадоксальну емболію або церебральний венозний тромбоз [66]. Експериментальні дослідження показують, що α2AP (інгібітор α2-плазміну, антиплазмін, serpinf2,) регулює фібриноліз під час ішемічного інсульту та має шкідливі ефекти, які погіршують мозкову травму, посилюючи тромбо-запальні механізми [193].

Фізіологічні зміни в жінок, які сприяють ризику інсульту, відмінності в імунітеті, гормональних змінах, що виникають унаслідок вагітності та післяпологового періоду, впливають на тип і результат інсульту [149]. Системний судинний опір падає на ранніх термінах вагітності, при цьому АТ також падає до найнижчих значень приблизно на 20-32 тижні. Це сприяє венозному застою, посиленню стискання порожнистої вени в положенні лежачи за рахунок прогресуючого зростання матки, зниження фізичної активності на пізніх термінах вагітності та в післяпологовому періоді. Тому поєднання гіперволемії, підвищеної циркуляторної потреби, зниження АТ та посилення венозного застою сприяють ускладненням кровообігу. Ці зміни зберігаються до 6-12 тижнів у післяпологовому періоді. Вагітність викликає ремоделювання серця й судин, з посиленням розтяжності судин у першому триместрі. Однак на пізніх термінах вагітності є втрата розтяжності через зниження вмісту колагену та еластину в системних стінках артерій, яка зберігається протягом кількох місяців після пологів. Передбачається, що вразливі стінки судин можуть піддаватися більшому гемодинамічному стресу в умовах збільшення об’єму крові та серцевого викиду під час вагітності та пологів і, отже, схильні до розривів і, як наслідок, геморагічного інсульту [75].

Також виявлено значне збільшення відносного ризику (ВР) ішемічного (ВР = 8,7) і геморагічного (ВР = 28,3) інсультів для 6 тижнів після пологів. Доведено, що 42% інсультів у жінок у віці від 15 до 44 років пов’язані з вагітністю, у той же час підвищений ризик інсульту спостерігається в ранньому післяпологовому періоді [183].

Клінічна картина АВМ залежить від того, у яких функціонально

важливих місцях вони розірвалися та викликали внутрішньочерепні крововиливи, проявляючи такі симптоми, як судоми, інсульт, порушення мови та зору, які в цілому класифікуються як неврологічні дефіцити. Іншими помітними симптомами є параліч, втрата координації, психічні розлади, погіршення пам'яті (деменція), гіпоксія, сильний головний біль, відчуття оніміння та запаморочення [180].

У більшості випадків клінічні прояви АВМ відзначають в осіб віком 20-50 років. У пацієнтів можуть виникати внутрішньочерепні крововиливи, епілептичні напади, головний біль, пульсуючий шум, а також стійка вогнищева неврологічна симптоматика [6, 11, 41, 53, 94, 145, 155, 171, 202]. Характер клінічних проявів захворювання залежить від локалізації АВМ та її розмірів [46, 54]. Вогнищева симптоматика може бути відсутня, її наявність свідчить про формування внутрішньомозкової гематоми. Розлади свідомості під час нападу (приглушеність, сопор, кома) є несприятливими прогностичними ознаками та потребують негайної консультації нейрохірурга [41, 46]. Рецидив зазвичай відбувається на 1-му році від попереднього крововиливу, або навіть може повторитися під час тієї ж вагітності. Більшість внутрішньочерепних крововиливів відбуваються в передпологовий період [155].

Виявлено, що ризик повторного крововиливу в пацієнтів з розірваною АВМ вище, ніж ризик початкової кровотечі у тих, у кого нерозірвані АВМ. Це призвело до тенденції більш агресивного втручання в осіб з кровотечею в анамнезі [13, 92, 98, 192].

Аневризматичний субарахноїдальний крововилив (САК) залишається потенційно руйнівною загрозою для мозку із серйозним впливом на смертність, захворюваність, фізичні та нейрокогнітивні функції, якість життя постраждалих хворих [119]. Аневризми головного мозку, діагностовані під час вагітності з наступним гострим САК, зустрічаються нечасто [174]. Частота внутрішньочерепних кровотеч при розриві аневризми головного мозку під час вагітності також невисока. З іншого боку, розрив

внутрішньочерепної аневризми все ще залишається найпоширенішою причиною САК під час вагітності та післяпологового періоду. Його поширеність у вагітних жінок у п’ять разів вище, ніж у невагітних. САК є єдиним паралічним видом, домінуючим у жіночому організмі, що свідчить про те, що репродуктивні фактори можуть відігравати певну роль в етіології АВМ. САК частіше зустрічається В першородячих в останньому триместрі вагітності. Раннє менархе та відсутність вагітностей в анамнезі підвищують його ризик. Материнська смертність унаслідок розриву аневризми досягає 5-12%. Зокрема, розрив внутрішньочерепної аневризми під час вагітності може призвести до летального результату як матері так і плода [112, 163]. Цей крововилив може відбутися спонтанно, як правило, у наслідок розриву артеріальної аневризми або в результаті черепно-мозкової травми. Локалізація САК залежить від місця розриву судини. Найчастіше він виникає при розриві судин артеріального кола великого мозку на нижній його поверхні. Виявляється скупчення крові на базальній поверхні ніжок мозку, моста, довгастого мозку, найбільш інтенсивний крововилив у цих випадках прослідковується по ходу великих борозн [37].

Оцінка геморагію є надійним провісником результату після внутрішньочерепної кровотечі. Однак пацієнти з вторинним внутрішньочерепним крововиливом у результаті розриву мозкової АВМ, як правило, молодші, мають нижчий передінсультний стан та артеріальний тиск, мають вищу оцінку за шкалою коми Глазго та більш, імовірно, мають внутрішньочерепну кровотечу в лобарній локалізації, ніж пацієнти зі спонтанною внутрішньочерепною кровотечею. Більше того, внутрішньочерепна кровотеча відсутня в більш ніж у 20% розривів мозкової АВМ, і пацієнти з мозковою АВМ, пов’язаною з кровотечею, мають кращий довгостроковий результат ніж у тих, які зі спонтанною кровотечею [190].

Внутрішньошлуночкова кровотеча (ВШК) визначається як поширення крововиливу в шлуночкові системи, вона може призвести до високої смертності від 30% до 80% при спонтанному внутрішньомозковому

крововиливі (ВМК). Дослідження припускають, що розриви АВМ були основною причиною первинної ВШК, і приблизно від 17% до 47% розірваних АВМ були поєднані з ВШК незалежно від паренхіматозного крововиливу [214].

ВМК виникає в результаті розриву судини та прямої екстравазації крові в паренхіму мозку. Утворення гематоми разом з механічними порушеннями кровотоку в сусідніх судинах призводить до посилення кровотечі та росту гематом, що викликає порушення функції нейронів. Як наслідок, раннє неврологічне погіршення та погані клінічні результати ВМК асоціюється з розміром і розширенням гематоми. Попередні дослідження надали докази того, що може виникнути «ішемічна півтінь», що оточує гематому, коли вона має велике розширення [111]. Деякі дослідження свідчать про підвищення ризику ВМК через розрив АВМ під час вагітності [138].

Внутрішньочерепна аневризма (ВЧА) – це захворювання стінки судин, що відповідає місцевому випинанню артерії, її частота становить приблизно 2-3%. ВЧА найчастіше перебігає безсимптомно, але її розрив призводить до тяжкого ураження мозку або навіть смерті [69]. Оскільки розрив ВЧА під час вагітності нечастий, а САК іноді важко відрізнити від еклампсії, неналежне лікування може поставити під загрозу стан матері та плода [128].

Гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) – рідкісне, грізне ускладнення під час вагітності, пологів та в післяпологовому періоді. Цей термін об'єднує кілька нозологій, різних за етіологією, патогенезом, клінічними проявами: транзиторні ішемічні атаки, гіпертонічні церебральні кризи, малі інсульти, інсульти [74]

Інсульт, пов'язаний з вагітністю, трапляється нечасто, але вважається важливою причиною захворюваності та смертності жінок дітородного віку [143, 215].

Частота інсульту, пов’язаного з вагітністю, варіюється в залежності від терміна гестації, при цьому найбільший ризик спостерігається в третьому триместрі, пологах та ранньому післяпологовому періоді. Останні

дослідження вказують на збільшення частоти інсульту, пов’язаного з вагітністю, насамперед, унаслідок почастішання гіпертонічних розладів при вагітності та серцевих захворювань у вагітних. Вагітність та післяпологовий період збільшують ризик інсульту, порівняно з невагітним періодом. Передбачувана частота інсульту в репродуктивному віці становить 10–20 на 100 000 людино-років, а під час вагітності та післяпологовому періоді – 34 на 100 000 людино-років (за умови, що тривалість вагітності становить 40 тижнів, а в післяпологовий період – 6 тижнів). Основні захворювання, такі як протромботичні умови, хвороби серця та аномалії судин мозку є факторами ризику розвитку інсульту й під час вагітності, у той час як жінки з інсультом, пов’язаного з вагітністю, менш, імовірно, мають звичайні фактори ризику, ніж у невагітних жінок, які страждають від інсульту в тому ж віці. Підвищення ризику інсульту, пов’язане з вагітністю, вважається результатом гемодинаміки та коагуляції, системні зміни та ускладнення вагітності, такі як гіпертонічні розлади вагітності, інфекції, кровотечі, електролітний дисбаланс [127].

Клінічна картина різних форм судинних захворювань головного мозку багато в чому визначається не тільки порушеннями в його артеріальній системі, але й дисфункцією венозного кровообігу, причому в багатьох випадках перебіг та результат захворювання залежать саме від венозних порушень. Особливе місце посідає мозкова венозна дисциркуляція у вагітних [55].

Тромбоз венозного й артеріального кровообігу значно збільшується під час вагітності. Незважаючи на це, абсолютний ризик венозної тромбоемболії (ВТЕ) артеріального ішемічного інсульту й тромбозу вен головного мозку низький. Ризик тромбозу вен головного мозку підвищується під час вагітності та може становити значну частину всіх пов'язаних з вагітністю інсультів [148]. Є кілька чинників, що збільшують ризик ВТЕ, а саме гіперкоагуляція, венозний застій, пошкодження судин, і все це відбувається під час вагітності, яка викликає стан гіперкоагуляції у вагітних жінок, щоб

запобігти кровотечі. Ці фактори призводять до збільшення частоти ВТЕ. Захворюваність ВТЕ під час вагітності та в післяпологовому періоді оцінюється в 5,5-6 разів вище, ніж у загальній популяції жінок дітородного віку [110, 137].

Для діагностики ЦВП на сучасному етапі використовують КТ, КТ-ангіографію, КТ-венографію, МРТ, МР-ангіографію та МР-венографію, які можуть допомогти підтвердити діагноз. Якщо результати КТ та МРТ негативні, можна провести цифрову субтракційну ангіографію [78].

Ангіографія є методологією золотого стандарту для характеристики та окреслення церебральних АВМ і в оцінці цереброваскулярних захворювань. Метод динамічно відображає судинні переходи і є унікальним, здатний окреслити розмір і кількість живильних артерій та їх походження, виміряти розмір і компактність вузла та оцінити місця венозного дренажу [118]. Каротидну ангіографію виконують з обох боків для виключення кровозабезпечення АВМ внутрішньою сонною артерією протилежної сторони. Церебральна ангіографія (ЦАГ) вважається стандартом і є остаточним методом діагностики при АВМ і аневризмах, особливо при плануванні оперативного втручання [10].

Комп’ютерна томографія містить обмежений діагностичний інструмент для нерозірваних АВМ. Менша щільність ділянки може (потенційно) вказувати на АВМ при КТ. КТ також використовується для оцінки ефективності та ускладнення емболізаційного інтервенційного лікування. Комп'ютерна томографічна ангіографія поєднує процедуру комп’ютерної томографії з введенням контрастної речовини. Це дозволяє в режимі реального часу структурно представити нервово-судинну ангіоархітектуру та виявити супутню патологію (аневризми, нориці) [118].

Основними перевагами МРТ є висока контрастність структур головного мозку, чітка візуалізація судин, відсутність променевої загрузки та неінвазивність обстеження, що важливо для вагітної жінки [10].

МРТ вважається високоефективним при виявленні та окресленні

геморагічних епізодів. Крім того, вона може виявляти пошкодження та атрофію в навколишніх тканинах мозку та пов'язані з ними патології, такі як аневризми та нориці. Функціональна МРТ (фМРТ) використовується для виявлення відхилень у ділянках мозку, прилеглих до АВМ, допомагає оцінити межі АВМ. Основним обмеженням фМРТ є те, що вона не виявляє безпосередньо АВМ, як це робить МРТ [118]. МРТ та інші методи візуалізації показують, що в пацієнток з прееклампсією спостерігаються відхилення, що супроводжуються набряком, і підтіканням гематоенцефалічного бар'єру під час вагітності. Декілька дослідників повідомляли про наявність уражень білої речовини мозку в жінок із пре еклампсією [84]. Фтормізонідазол, який зазвичай використовується в позитронно-емісійній томографії для виявлення гіпоксичної тканини при інсульті, являє собою передбачуваний маркер «ішемічної півтіні» та є небезпечним для вагітної [111].

Значення ехоенцефалоскопії як методу діагностики геморагічних інсультів загальновідоме. Вона дозволяє визначити наявність зміщення серединних структур, додаткові сигнали розцінюються як ознаки набряку та набухання головного мозку [20].

Артеріографія та венографія МРТ є неінвазивними та безпроменевими методами обстеження, які виявляють внутрішньочерепну аневризму та тромбоз вен мозку відповідно. Екстракраніальні та внутрішньочерепні допплерографії можуть слугувати як неінвазивні дослідження для оцінки стану мозкового кровообігу [81].

Основними методами лікування АВМ є їх мікрохірургічне видалення, ендоваскулярна емболізація, стереотаксичне опромінення та комбінації цих методик [1, 41, 57, 94, 119, 134, 155, 167, 171]. Нейрохірургічна тактика визначається такими факторами, як локалізація, розміри, ангіоархітектоніка АВМ, вік пацієнта, його загальний стан та клінічний перебіг хвороби [53].

Для оцінки ризику хірургічного лікування мозкової АВМ використовується класифікація Spetzler-Martin. Оцінка базується на розмірі

вогнища, елоквентності сусіднього мозку та венозному дренажу вогнища, причому вища оцінка вказує на більший ризик ускладнень, таких як відстрочені післяопераційні кровотечі [134, 158].

Рекомендації, запропоновані Американською асоціацією інсультів, рекомендують хірургічну резекцію як лікування першої лінії для уражень АВМ Spetzler-Martine I та II ступенів. Хірургічна резекція та передопераційна ендоваскулярна емболізація рекомендуються при ураженнях III ступеня. Стереотаксичну радіохірургію слід розглянути при АВМ, що зачіпають функціональну кору. Очікувальна тактика може бути найбільш прийнятною для уражень IV та V ступенів. Оскільки вища ступінь за шкалою Spetzler-Martine (III–V) пов'язана з більшою серйозністю ризиків лікування, розробка оптимальної стратегії лікування високоякісної АВМ є важливою. Ендоваскулярне втручання розглядається як метод підвищення ефективності лікування із зареєстрованим рівнем одужання 20%. Гемодинамічні зміни, що виникають унаслідок часткової емболізації АВМ, можуть підвищити ризик геморагії [209].

Радикальне лікування розривів АВМ у вагітних зі зрілим плодом має тенденцію виконуватися в ранньому післяпологовому періоді. Бажано для жінок з нерозірваними АВМ проходити радикальне лікування до вагітності через збільшення ризику розриву АВМ під час вагітності. До вагітності застосовуються мультимодальні методи лікування, такі як пряме хірургічне втручання, ендоваскулярна емболізація та радіохірургія. У жінок з нерозірваними АВМ, діагностованими під час вагітності, консервативне лікування проводиться з урахуванням ризику хірургічного втручання [109, 178].

SRS (стереотаксична радіохірургія), і SBRT (стереотаксична променева терапія) надали нові та вдосконалені варіанти лікування, є економічно ефективними та дозволяють повторне лікування з випромінюванням у вибраних випадках [208]. Але у порівнянні з хірургічним лікуванням, стереотаксична радіохірургія залишається найменш сприятливим способом

для ведення вагітності з АВМ як через радіаційні ризики, так і через тривалу латентність до ефективного терапевтичного лікування облітерації і, отже, зменшення ризику крововиливу [155].

Перерозподіл кровотоку після видалення мозкової АВМ може призвести до набряку оточуючої паренхіми мозку та збільшення ризику подальшої післяопераційної кровотечі. Це можна пояснити гіпотезою прориву нормального перфузійного тиску. Однак патофізіологія набряку та крововиливу після резекції мозкової АВМ залишається спірною. Суворий післяопераційний контроль артеріального тиску та обмежений режим внутрішньовенного введення рідини використовуються для зниження ризику подальшої післяопераційної кровотечі [158].

Розродження вагітних із ЦВП дотепер не має чітких рекомендацій. Історично склалося так, що кесарів розтин пропонується жінкам з внутрішньомозковим крововиливом, недавнім субарахноїдальним крововиливом, нелікованим розривом артеріовенозної вади розвитку або нерозірваною аневризмою, щоб уникнути потенціального ризику під час пологів. Однак дослідження показують, що результати вагінального та кесаревого розтину ймовірно еквівалентні після ішемічного внутрішньомозкового крововиливу. З іншого боку, кесарів розтин насправді може бути фактором ризику післяпологового інсульту через тромбоз мозкових вен. Фізіологічні зміни під час вагітності, що ускладнюється тимчасовою гіперкоагуляцією, пов'язаною з хірургічним втручанням, може призвести до утворення згустків [201].

Для жінок, які перенесли інсульт на терміні вагітності менше 22 тижнів, рішення щодо продовження вагітності або її переривання залежить від клінічних даних, стану пацієнтки та необхідності застосування тромболізису, що може підвищити ризик втрати плода. Жінкам, які перенесли інсульт на терміні від 24 до 32 тижнів вагітності, антенатальні глюкокортикоїди можуть бути призначені для прискорення дозрівання легенів плода. Якщо мати й плід клінічно стабільні, то вагітність може бути

продовжена, з метою контрольованої індукції в терміні від 34 до 39 тижнів вагітності. На думкУ деяких дослідників, кесаревого розтин слід уникати, якщо це можливо [75].

Екстрена нейрохірургічна операція необхідна при кровотечах АВМ головного мозку під час вагітності, якщо внутрішньочерепна гематома викликає погіршення неврологічних симптомів. Кесарів розтин показаний, якщо плід досить зрілий. Артеріальний тиск слід контролювати, якщо немає вказівок на екстрену операцію, хоча це може не запобігти кровотечі з АВМ головного мозку, оскільки більшість пацієнток не має в анамнезі АВМ, або не знає про них. Немає жодних доказів того, що вагінальні пологи збільшують ризик кровотечі з АВМ головного мозку, а кесарів розтин може запобігти крововиливу в АВМ [145].

При виборі виду анестезії для операції кесарева розтину у хворих з АВМ слід виходити з того, що зміни гемодинаміки не повинні призводити до підвищення АТ та крововиливу або до зниження АТ і дистресу плода. Кесарів розтин може здійснюватися, незважаючи на коливання церебрального перфузійного тиску, що супроводжують операцію. Для того, щоб уникнути гемодинамічного стресу, пов'язаного з ларингоскопією, інтубацією та екстубацією під час наркозу, багато авторів пропонують оперувати під спинальною анестезією [210].

У післяпологовому періоді також може виникнути ЦВП у вигляді післяпологової ангіопатії. Післяпологова ангіопатія – це унікальний стан, пов’язаний з вагітністю. Хоча його патофізіологія вважається подібною до синдрому оборотної церебральної вазоконстрикції, післяпологова ангіопатія не обмежується пацієнтками з гіпертензивними розладами, прееклампсією або еклампсією в анамнезі та здебільшого виникає в пацієнток, які мали неускладнену вагітність і пологи. Симптомами є головний біль, блювота, зміна психічного стану та/або вогнищевий неврологічний дефіцит. Початок симптомів зазвичай відбувається приблизно через 5 днів після пологів. Неврологічні симптоми можуть бути тимчасовими або бути результатом

ішемічного інсульту або крововиливу в мозок. Діагноз ставиться за допомогою ангіографії, яка демонструє мультифокальне сегментарне звуження у великих і середніх мозкових артеріях, яке часто плутають з васкулітом. За визначенням, процес, зазвичай, є самообмеженим, з усуненням ангіографічних аномалій протягом 4–6 тижнів і, як правило, повним зникненням симптомів. Однак варто зазначити, що через його зв'язок з ішемічним та геморагічним інфарктом існує ризик як захворюваності, так і смертності. Синдром задньої оборотної енцефалопатії, також званий синдромом оборотної задньої лейкоенцефалопатії, пов'язаний із оборотним вазогенним підкірковим набряком, як правило, у тім'яній та потиличній частках. Клінічні симптоми синдрому задньої оборотної енцефалопатії включають головний біль, судоми, зорові симптоми та глобальну енцефалопатію. Ця васкулопатія може бути спровокована гіпертензією, впливом імуносупресивних засобів та прееклампсією/еклампсією [110].

Таким чином, цереброваскулярна патологія залишається складною проблемою сучасної медицини, особливо в акушерській практиці, коли вона спостерігається у вагітних жінок. Залишається актуальним вирішення питання щодо її впливу на стан плода та новонародженого, оптимального методу розродження, ведення післяпологового періоду.

1.2. Фактори ризику розвитку цереброваскулярних порушень

Серед факторів ризику ЦВП виділяють такі: куріння, алкоголізм, прийом оральних контрацептивів, сімейний анамнез, вагітність і пологи [51]. Куріння вже давно пов'язують з виникненням нерозірваних внутрішньочерепних аневризм, але причинний ефект не був продемонстрований [161]. Літній вік, негроїдна раса та відсутність приватного страхування пов'язані з підвищеним ступенем тяжкості прееклампсії та найбільшим ризиком розвитку цереброваскулярних ускладнень [150].

Вважається, що цереброваскулярні зміни є результатом дії гормонів, які підвищуються під час вагітності, такі як естрогени, прогестерон, фактор росту ендотелію судин (VEGF), релаксин та підвищення напруги стінки артерій внаслідок гіпоплазії внутрішньої паренхіми [67].

Серед соматичної патології вагітні жінки можуть мати такі фактори ризику до інсульту як гіпертонія, цукровий діабет, ожиріння, клапанні хвороби серця, гіперкоагуляційні розлади, серпоклітинну анемію, вовчак, мігрень. Кілька досліджень припускають зв'язок між гіпертонією та внутрішньочерепними аневризмами [161].

Артеріальна гіпертонія (АГ) під час вагітності може бути вже існуючою, гестаційною, або пов’язаною з еклампсією. Порівняно з жінками без гіпертонії, у жінок з гіпертонічною хворобою, що ускладнює вагітність, у 6–9 разів частіше спостерігається інсульт [201]. Загальною стратегією лікування гіпертонії під час вагітності є попередження цереброваскулярних ускладнень у матері, зберігаючи при цьому матково-плацентарну та плодову циркуляції та обмеження токсичності ліків для плода [130, 162].

Прееклампсія зустрічається до 35% жінок з гестаційною гіпертензією та до 25% тих, хто страждає на хронічну гіпертензію. Плацентарна гіпоксія викликає каскад запальних явищ, що порушують баланс ангіогенних факторів, а також індукування агрегації тромбоцитів, що є результатом ендотеліальної дисфункції та клінічно проявляється як прееклампсія [73].

Від 10 до 15% вагітних жінок уперше хворіють на гіпертензивні розлади після 20 тижнів вагітності. Сучасні моделі пов'язують прееклампсію з комбінацією материнської сприйнятливості, часто пов'язаної з посиленою запальною реакцією на вагітність та зміненою функцією плаценти з вивільненням стресових факторів, які запускають поширену активацію ендотелію судин матері [68, 195].

Приблизно від 8% до 12% всіх вагітностей страждають на гіпертонічні розлади. Прееклампсія та еклампсія є незалежними факторами ризику розвитку інсульту під час вагітності. Аналіз показав, що прееклампсія була

пов’язана з чотириразовим збільшенням інсульту під час вагітності. Жінки, у яких під час вагітності розвиваються гіпертонічні розлади, також піддаються підвищеному ризику розвитку хронічної гіпертензії та інсультів у подальшому житті [110].

На сьогоднішній день артеріальна гіпертензія (АГ) розглядається як найважливіший фактор ризику розвитку як гострої, так і хронічної ішемії мозку (дисциркуляторної енцефалопатії), а також розладів пам'яті та інших когнітивних порушень [40].

Підвищений АТ може бути як безпосередньою причиною розвитку гострих мозкових катастроф, так і провокувати хронічне ураження артерій та артеріол, залучення їх до розвитку таких патологічних станів, як атеросклероз, хронічний вазоспазм, спричиняти гіпоперфузію та призводити до хронічного ураження речовини головного мозку, яке може перебігати як безсимптомно, так і викликати стійкий неврологічний дефект. Найчастішими формами порушення мозкового кровообігу внаслідок прямої дії АГ прийнято вважати мозкові крововиливи (спонтанні субарахноїдальні, внутрішньомозкові), гостру гіпертонічну енцефалопатію. У процесі розвитку ЦВП важливу роль відіграють не лише рівень АТ, а й тривалість захворювання на АГ. Крім того, у низці досліджень доведено, що судиномозкові катастрофи відбувалися частіше при низьких та нормальних рівнях АТ. Хронічне підвищення АТ викликає стійкі ішемічні ураження речовини головного мозку, до яких зараховують гіпертонічні глибинні (лакунарні) інфаркти головного мозку, рідше корковопідкіркові інфаркти різних розмірів [12]. Для матері це включає збільшення ризику інсульту в 1,5 раза. Для плода це включає антенатальні ризики затримки росту плода (ЗРП), передчасних пологів (найчастіше ятрогенних), маловоддя, відшарування плаценти, дистресу плода та внутрішньоутробної загибелі плода. Також з'являється все більше доказів того, що внутрішньоутробна дія гіпертензивних порушень під час вагітності може призвести до значних довгострокових серцево-судинних наслідків у нащадків, включаючи ранній

початок гіпертензії та підвищений ризик ішемічної хвороби серця та інсульту [107, 122] .

Ризик інсульту безпосередньо пов'язаний з рівнем артеріального тиску (АТ), що робить АГ найголовнішим чинником ризику інсульту [47]. Існує пряма залежність між рівнем АТ і ризиком інсульту: при підвищенні діастолічного АТ (ДАТ) на 10 мм рт. ст., ризик церебрального інфаркту зростає майже вдвічі, причому більш вагомим є вплив цього фактора в осіб молодого та середнього віку [52].

Під час хронічної гіпертензії мозкові артерії проникають усередину гіпертрофічного ремоделювання, тобто мають менший діаметр просвіту та більш товсті стіни. Хронічна гіпертензія також збільшує базальний тонус мозкових артерій і разом з реконструкцією всередині, підвищення мозково-судинної резистентності, яка вважається захисним для подальшої мікроциркуляції від потенційно пошкодженого гідростатичного тиску, який підвищується під час гіпертонії [83].

В етіопатогенезі ЦВП вплив АГ розподіляють на такі етапи: ураження артерій головного мозку великого та середнього калібру (large artery brain disease), що зумовлює посилення атеротромботичних уражень артерій, веде до деструктивних змін з боку атеросклеротичної бляшки та формує тромбоемболи; ураження дрібних артерій та артеріол (small artery brain disease) – веде до формування гіпертонічної мікроангіопатії; ураження структури стінки артерій різних калібрів – призводить до аневризматизації судинної стінки [12].

Таким чином, артеріальна гіпертензія (АГ) розглядається як найважливіший фактор ризику розвитку ЦВП та подальшого виникнення ускладнень вагітності.

Захворюваність на цукровий діабет (ГЦД) стрімко зростає у всьому світі. Поширеність гестаційного цукрового діабету (ГЦД) зросла більш ніж на 30 % протягом одного-двох десятиліть у низці країн, у тому числі в країнах, що розвиваються, сформувавши всесвітній розвиток епідемії [175].

Багато жінок з ГЦД, імовірно, мають цукровий діабет 2 типу. Зміни інсуліну та ліпідів збільшуються під час вагітності з ГЦД, що може свідчити про метаболічну дисфункцію, яка тимчасово проявляється під час вагітності. Підвищення рівня тріацилгліцеролу в останньому триместрі є основною причиною інсулінорезистентності та ендотеліальної дисфункції [172].

ГЦД асоціюється з підвищеним ризиком несприятливих наслідків вагітності в плода, немовляти та матері, включаючи прееклампсію, первинний кесарів розтин, надмірне зростання плода (великий для гестаційного віку або макросомії), дистоцію плечиків або родову травму, неонатальну гіпоглікемію та госпіталізацію до відділення інтенсивної терапії новонароджених [101, 102, 139, 157, 166, 177].

Відомо, що ЦД є одним з провідних незалежних факторів ризику розвитку гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК) як первинних, так й повторних. У пацієнтів із ЦД часто розвивається лакунарний інсульт, тобто інфаркт головного мозку розміром <15 мм у діаметрі. Саме ЦД та АГ – основні фактори ризику розвитку лакунарних інфарктів. Важливо, що такі інфаркти мозку часто перебігають клінічно безсимптомно (так звані німі інфаркти). Разом з тим повторні лакунарні інсульти можуть призводити до виражених порушень когнітивних функцій, аж до формування деменції, ризик розвитку якої в пацієнтів із ЦД значно підвищений. ЦД призводить не тільки до значного зростання ризику розвитку ГПМК, але й супроводжується більш важким перебігом і гіршим результатом інсульту [32, 43].

Найбільш небезпечним для вагітної з ЦД є прогресування судинних ускладнень. Органічно змінені периферичні судини свідчать про тривале неблагополуччя в організмі. Особливо страждають органи, у яких найбільш виражене кровопостачання (сітківка очей, нирки, серце, головний мозок) з розвитком ретинопатії (35%), нефропатії, ішемічної хвороби серця, енцефалопатії [14].

Ожиріння, особливо тривале ожиріння, часто асоціюється зі структурними та функціональними змінами судинної системи, такими як

потовщення стінок, фіброз та ендотеліальна дисфункція. Серед цих патологічних змін ендотеліальна дисфункція, як правило, характеризується зниженою біодоступністю оксиду азоту та послабленням ендотелій-залежної вазодилатації. Усе більше даних свідчать про те, що ендотеліальна дисфункція відіграє важливу роль у патогенезі атеросклерозу та інших серцево-судинних захворювань, включаючи гіпертонію, ішемічну хворобу серця та серцеву недостатність [188].

Збільшення поширеності гіпертензії, ожиріння та цукрового діабету в жінок дітородного віку та суспільна тенденція до похилого віку матері, є основною причиною материнської та неонатальної захворюваності та смертності [176].

Етіологія формування АВМ не ясна; тим не менш, було припущено, що генетичні фактори, що включають зміни генів з подальшою надмірною експресією або гіперактивністю гемодинамічних регуляторних елементів кровотоку, а також сигналізацію фактора росту судинного ендотелію (VEGF-A). Крім того, епігенетичні фактори можуть діяти, змінюючи активність генів, що контролюють судини, шляхом метилювання дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК). Наслідками цих змін є посилення та прогресуюча вада дренажу судин, що призводить до частих крововиливів, з якими стикаються пацієнти, уражаються АВМ мозку [180].

Механізми, що беруть участь у зростанні, прогресуванні та розриві АВМ неясні, але дослідження показали, що запалення робить великий внесок у їх патогенез. Активація кількох генетичних поліморфізмів приносить прозапальну реакцію в стінках АВМ, які беруть участь у формуванні та розриві АВМ. Виділяються цитокіни та прозапальні фактори, після цього виникають запальні реакції, у результаті цього посилення ангіогенезу та різних протеїназ, які призводять до розпаду позаклітинного матриксу та смерті клітин, усе це сприяє ослабленню стінки та розриву АВМ. Розрив артеріовенозної вади розвитку робить внутрішньо мозкову кровотечу основною причиною захворюваності та смертності, пов'язаною з АВМ.

Запальна відповідь сприяє індукованій вторинній внутрішньо мозковій травмі мозку, хоча механізми невідомі [219].

Етіопатогенез мозкової АВМ суперечливий: деякі автори висунули теорію про те, як вони можуть розвиватися протягом внутрішньоутробного життя, інші виступали за ангіопатичну реакцію у вигляді церебральної ішемічної, або геморагічної події як “Primum movens” свого розвитку [169].

Патофізіологія гіпертензії, викликана вагітністю, складна та включає підвищення резистентності системних кровоносних судин матері, що негативно впливає на кровообіг у багатьох органах, включаючи мозок у вагітних жінок. У жінок з прееклампсією та еклампсією ризик серйозних ускладнень, таких як інсульт, підвищується в 3-25 разів. Зокрема, прееклампсія є відомим фактором ризику в 25-45% випадків інсульту під час вагітності [114].

Біла речовина мозку містить велику кількість дрібних судин. У жінок з гіпертонічними розладами під час вагітності виділення вазоактивних речовин викликає витік рідини в інтерстицій, що призводить до набряку мозку. Можуть виникнути такі симптоми, як головний біль, розмитість зору та судоми. Після епізодів судом і гіпертензії за допомогою МРТ можна виявити вазогенний набряк і пізніше оборотні ураження білої речовини, які називаються синдромом задньої оборотної енцефалопатії. Синдром задньої оборотної енцефалопатії був діагностований у вагітних протягом 24 годин після симптоматичного набряку. Майже чверть жінок із оборотним вазогенним набряком після еклампсії також мають інфаркти головного мозку. Нещодавно оборотні ураження білої речовини було виявлено за допомогою МРТ у жінок з прееклампсією або еклампсією в анамнезі до шести років після патологічної вагітності, як можливе продовження синдрому задньої оборотної енцефалопатії. Оборотні ураження білої речовини пов'язані з прогресуванням деменції та об'єктивною, а також суб'єктивною когнітивною дисфункцією за роки до встановлення діагнозу [63, 64].

Особливе значення для розвитку судинної мережі матері та плода та її

нормального функціонування мають судинні фактори, що стимулюють проліферацію ендотеліальних клітин і підвищують їх життєздатність, до яких відноситься ендотеліальний фактор росту (VEGF), плацентарний фактор росту (PlGF) і фактор росту фібробластів (bFGF) [19, 63].

VEGF відіграє важливу роль у розвитку ендотеліальної дисфункції. Це підтверджується численними дослідженнями, що виявили підвищений уміст VEGF у хворих на цукровий діабет, порівняно з контрольними особами, а також узаємозв'язок між рівнем VEGF та розвитком діабетичної нефропатії. Рівень VEGF у плазмі крові корелює зі ступенем ушкодження ендотелію та ендотеліальною дисфункцією при цукровому діабеті. Експериментальні дослідження свідчать про те, що VEGF може стимулювати експресію адгезивних молекул ендотеліальним клітинами та викликати судинне запалення, що, у свою чергу, посилює ураження ендотелію. Виявлено, що вміст VEGF збільшується в стабільній фазі після інфаркту міокарда і корелює з рівнем запальних цитокінів, але не з вираженістю атеросклерозу. Це дозволяє припустити, що підвищення вмісту VEGF є частиною запального процесу, стимулює утворення нових судин в атеросклеротичних бляшках і викликає їх дестабілізацію. Таким чином, вміст VEGF у сироватці крові може відігравати важливу прогностичну цінність як негативний маркер [39].

Низка дослідників – S. Polsani та співавтори, S. Rana та співавтори, T. Moore Simas та співавтори ілюструють, що проангіогенні індуктори представлені судинним ендотеліальним фактором зростання (VEGF) та індуктором зростання плаценти (PlGF), антиангіогенні індуктори – розчинним рецептором fms подібної тирозинкінази;1 (sFlt;1) та ендогліном (sEng). Аналогічне дослідження J. Myers та співавторів (2013) показує, що за 4-5 тижнів до клінічних проявів у крові вагітних виявляється достовірне зростання sFlt;1 (розчинний тирозинкіназний рецептор VEGF) та sEng (розчинна форма ендоглину), достовірне зниження PlGF (плацентарний фактор зростання) та VEGF (судинний ендотеліальний фактор зростання) [7].

Плацентарний фактор росту (Placental growth factor – PlGF або PLGF) –

білок, що сприяє розвитку та зростанню ендотелію судин, є ключовою молекулою в процесі ангіогенезу. PlGF, що під час вагітності синтезується плацентою, циркулює в крові у високій концентрації за нормального перебігу вагітності та вважається високочутливим специфічним прогностичним маркером розвитку прееклампсії. Також встановлена експресія PlGF у серці, легенях, щитоподібній залозі, жировій тканині (ендотеліальними клітинами, гладком'язовими клітинами судин, клітинами запалення, клітинами кісткового мозку, нейронами). PlGF є представником сімейства судинних ендотеліальних факторів росту та чинником зростання фібробластів. На сьогодні PlGF, що за своєю структурою є глікозильованим гомодимером, вивчений досить добре. Доведено його виражений ангіогенний потенціал, зокрема під час ембріогенезу. Біологічний ефект PlGF реалізується за допомогою активації рецепторів у судинній стінці, унаслідок цього відбувається стимуляція процесів васкуло- й ангіогенезу. Зниження концентрації PlGF у тканині трофобласту неминуче призводить до порушень формування ворсин хоріона, отже, знижується доставка кисню та поживних речовин до ембріона/плода, який розвивається. Згодом закладаються умови для затримки його внутрішньоутробного росту (ЗРП). До системного материнського кровотоку PlGF надходить шляхом активного транспорту з цитотрофобласту разом із численними пептидами та гормонами, що секретуються також синцитіотрофобластом. Однак найбільша цінність цього маркера васкуло- й ангіогенезу полягає в можливості виявлення патогенетично обґрунтованих закономірностей при синдромі плацентарної дисфункції (ПД), зокрема, наявність низького рівня експресії PlGF добре корелює з процесами анатомічного формування та функціонального «дозрівання» плаценти [49].

Материнські рівні sflt-1 у периферичному кровоплині, згідно з даними деяких досліджень, корелюють зі ступенем тяжкості прееклампсії, при цьому кількість біологічно активного VEGF і PIGF знижується в пацієнток з ознаками тяжкого та середнього ступенів тяжкості прееклампсії. Більш

явними, у разі раннього початку прееклампсії, є зміни в sflt-1 і PIGF. Крім того, встановлено, що формування судин in vitro, за умов культури клітин ворсинчастих експлантів, отриманих із плацент вагітних, які перенесли прееклампсію, знижено, але може бути відновлено шляхом попередньої елімінації sflt-1. На підставі цих даних було висловлено припущення, що материнська ендотеліальна дисфункція на тлі прееклампсії викликана дисбалансом рівнів циркулюючих ангіогенних факторів. Зміну рівнів sflt-1, VEGF і PIGF у плазмі або сироватці вагітних жінок реєструють незадовго до появи клінічних ознак прееклампсії. Збільшену кількість sflt-1 виявляють у II триместрі в жінок, схильних до розвитку прееклампсії, у той час рівні PIGF і VEGF змінені вже в кінці I триместру вагітності. Підвищення рівня sflt-1 виникає приблизно за 5-8 тижнів до появи клінічних симптомів розвитку прееклампсії, і особливо різке підвищення відбувається в разі ранньої маніфестації прееклампсії. На відміну від sflt-1, рівні циркулюючого PIGF поступово збільшуються та досягають піка в середині вагітності при неускладнених вагітностях [5].

Ангіогенний дисбаланс під час вагітності з домінуванням антиангіогенних над проангіогенними факторами в кровообігу матері асоціюється з підвищеним ризиком прееклампсії. Ангіогенний дисбаланс присутній у другій половині вагітності та характеризується високими рівнями розчинної fms-подібної тирозинкінази 1 (sFlt-1) і розчинної ендоглінової та низьким рівнем плацентарного фактора росту (PlGF). Проте було показано, що низькі рівні як PlGF, так і sFlt-1 у першому триместрі можуть бути пов’язані з підвищеним ризиком прееклампсії на основі тривалого збору зразків крові, сильне збільшення sFlt-1 і відсутність збільшення PlGF з першого по другий триместр були сильними провісниками прееклампсії [206, 207].

Ще один глікопротеїн, який синтезується плацентою та може мати прогностичну цінність, – pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A). На сьогодні добре відомо про його використання як одного з маркерів

анеуплоїдій у складі скринінгових програм І триместра вагітності. Також сьогодні він вивчається і з позицій прогнозування прееклампсії. Установлено, що зниження рівня PAPP-A у сироватці крові вагітних у І триместрі пов'язане з розвитком прееклампсії. Однак визначення PAPP-A більшою мірою використовується для прогнозування затримки росту плода, ніж для діагностики прееклампсії.

Відносно новий клас речовин, які активно вивчаються з позицій їхнього впливу на розвиток прееклампсії, є матриксні металопротеїнази (ММП – MMP) – клас протеолітичних ферментів, які широко представлені в різних типах тканин різних живих організмів. Сімейство позаклітинних цинкзалежних протеїназ, що гідролізують різні компоненти позаклітинного матриксу. На сьогодні з'являється все більше підтверджень того, що зміна активності ММР призводить до порушення інвазії трофобласта. Вважається, що адекватна інвазія трофобласта та перебудова спіральних артерій реалізуються саме шляхом продукції матриксних металопротеїназ, і тому зміни їхньої концентрації в сироватці крові вагітних відображають порушення цього процесу, що в майбутньому можуть призвести до розвитку такого ускладнення, як прееклампсія. Окрім того, саме матриксні металопротеїнази відіграють важливу роль у подальшому розвитку патологічних процесів при прееклампсії – порушенні чутливості судин до констрикторних агентів та вазоконстрикції загалом, а також у цілому в ушкодженні ендотелію. Це робить їх привабливими біомаркерами для визначення жінок з високим ризиком розвитку прееклампсії. Установлено, що значну роль у забезпеченні процесів розширення судин при імплантації відіграють зміни рівня експресії ММР у жінок з прееклампсією, порівняно з нормальним перебігом вагітності [44].

Важливим питанням є вивчення явища гіпергомоцистеїнемії, при якій відмічається взаємозв'язок не тільки і інтелектуальними розладами, а також з іншими ураженнями центральної нервової системи такими як: хвороба Паркінсона, інсульти, хвороба Альцгеймера, розсіяний склероз, депресивних

розладів. Механізм розвитку полягає в накопичені цитоплазматичного кальцію, зміщення pH, активації NMDA- рецепторів (іонотропний рецептор глутамату, що селективно зв'язує N-метил-D-аспартат) і відповідно інгібування K+Na+-АТФ-ази [30].

Згідно із сучасними уявленнями, крім фізіологічної функції, гомоцистеїн має багатокомпонентну патогенетичну дію. Він ушкоджує тканинні структури артерій, ініціюючи вивільнення цитокінів, циклінів та інших медіаторів запалення. Його накопичення призводить до розпушування стінок артерій, утворення локальних дефектів в ендотелії, що, у свою чергу, веде до осідання на судинну стінку холестерину та кальцію. Гомоцистеїн є потенційним прокоагулянтом завдяки здатності інгібувати антитромбін III, протеїн С та активувати V та XII фактори, що має особливу важливість для розвитку атеротромботичних та кардіогенних ішемічних інсультів [15].

На цей час ЕТ-1 відносять до нейрогормонів, що регулюють функціонування центральної нервової системи шляхом вивільнення з клітин астроглії – астроцитів, які, у свою чергу, контактують з ендотеліоцитами та слугують специфічним «шлюзом» між кровоносним руслом та нервовою тканиною, не допускаючи їх прямого контакту між собою, а також модулюють діаметр кровоносних судин та церебральний кровотік. Усе це визначає важливу роль патофізіологічних ефектів нейропептиду при церебральній ішемії. У фізіологічних концентраціях ендотелін (ЕТ) діє на ендотеліальні рецептори, викликаючи вивільнення факторів релаксації, більш високих – активує рецептори на гладком'язових клітинах, стимулюючи стійку вазоконстрикцію насамперед лише на рівні мікроциркуляції. При цьому ЕТ відіграє важливу роль у механізмах розвитку гострого та хронічного порушення мозкового кровообігу, ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда, порушення ритму серця, атеросклеротичних ушкоджень судин, легеневої та серцевої гіпертензії та інших патологічних процесів [2, 25].

ЕТ-1 спричиняє атеросклеротичне пошкодження судин, розвиток легеневої та системної гіпертензії, цукрового діабету (ЦД), ішемічних

пошкоджень мозку, а також розглядається як маркер і предиктор тяжкості й результату цих патологічних станів.

Своєю чергою до основних вазодилататорів відносяться NO, ендотеліальний фактор гіперполяризації (EDHF) та простациклін. Відомо, що NO утворюється в клітинах ендотелію з L-аргініну під дією кальцій-/кальмодулін-залежної ізоформи NO-синтетази. Ендотеліальну дисфункцію, тобто дисбаланс між факторами, що забезпечують місцеві процеси гемостазу, судинний тонус тощо, сьогодні розглядають як ключовий момент у патогенезі атеросклерозу. Погіршення ендотелій-залежної реакції переважно тісно пов'язане з раннім атеросклерозом і чинниками ризику: дисліпідемією, ЦД, курінням, віком, гіпергомоцистеїнемією [18, 56]. Нормально функціонуючий ендотелій характеризується певною базальною секрецією NO, що підтримує базальний тонус судин. Утворення NO активується у відповідь на механічне розтягнення стінок судин, вплив ацетилхоліну, адреномедуліну, гістаміну, брадикініну та АТФ. І навпаки – зниження напруги зсуву периферичних ендотеліальних клітин при погіршенні функції лівого шлуночка серця (серцева недостатність) сприяє зниженню активності NO-синтази. Пригнічення ефектів NO також спостерігається при оксидативному стресі (оксид азоту легко інактивується вільними радикалами), надлишку сильних вазоконстрикторів (ендотелін-1, ендопероксиди, ангіотензин II, уротензин II тощо), фактора некрозу пухлини, а також при зниженні внутрішньоклітинних запасів L-аргінін. У якості компенсаторної реакції за умови нестачі утворення NO ендотелій підвищує продукцію інших вазодилататорів. Вазоконстрикторний ефект ендотеліну-1 призводить до підвищення периферичного опору, зокрема, судин серця, мозку та нирок, сприяє дестабілізації атеросклеротичних бляшок. Тому цей пептид відіграє важливу роль у патогенезі багатьох серцево-судинних та цереброваскулярних захворювань [29, 181].

Існує декілька ізоформ NOS, названих за типом клітин, де вони були вперше виділені: нейрональна (nNOS, NOS I), ендотеліальна (eNOS, NOS III)

і макрофагальна (iNOS, NOS II). Перші дві є конститутивними ізоформами, тобто рівень їхньої експресії залишається відносно стабільним протягом життя організму. Вони каталізують утворення незначної кількості NO – приблизно нано- та пікомолі. Експресія ж iNOS непостійна й змінюється під впливом екзогенних та ендогенних чинників: прозапальних цитокінів, гіпоксії тощо. Вона має властивість активувати синтез NO у значних кількостях [18].

Одну з вирішальних ролей у регуляції судинного тонусу, нейрональної передачі та реалізації імунної відповіді виконує оксид азоту. Його синтез відбувається в ендотеліальних клітинах судин мозку та нейронах за участю двох NO-синтаз (NOS) – ендотеліальної (eNOS) і нейрональної (nNOS). Крім того, NO синтезується в активованих імунних клітинах і клітинах мікроглії за участю індуцибельної NO-синтази (iNOS) під впливом прозапальних цитокінів. У нормі NO, який синтезується в ендотелії судин мозку, є найсильнішим вазодилататором, який значно знижує адгезію й агрегацію тромбоцитів, окислення атерогенних ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), адгезію та хемотаксис лейкоцитів. Водночас в умовах церебральної ішемії перезбудження глутаматних рецепторів і, як наслідок, надлишкова продукція нейронами NO є однією з найважливіших ланок у формуванні пошкодження мозкової тканини [27].

У здоровому організмі переважають вазодилатуючий, антикоагулянтний та протизапальний впливи ендотелію. Натомість відомо чимало факторів, що порушують адекватне функціонування ендотелію: вікові зміни («старіння судин»), ішемія та гіпоксія тканин, артеріальна гіпертензія, пошкодження вільними радикалами, дисліпопротеїнемія, гіперкаліємія, гіпергомоцистеїнемія, цитокіновий дисбаланс, цукровий діабет, різноманітні інтоксикації (паління, солі важких металів, хронічна ниркова або печінкова недостатність тощо). Результатом їхнього впливу є пошкодження ендотелію та розвиток ендотеліальної дисфункції, яку визначають як дисбаланс між продукцією вазодилатуючих, ангіопротективних, антипроліферативних

факторів – з одного боку, та вазоконстрикторних, протромботичних, проліферативних факторів – з іншого боку. Доведена провідна роль ендотеліальної дисфункції в розвитку артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, атеросклерозу, хронічної серцевої недостатності, цукрового діабету, хронічної ниркової недостатності, нефротичного синдрому. Деякі автори пов'язують вікове зниження пам'яті, фізичної активності саме з ендотеліальною дисфункцією [29].

Ендотеліальна дисфункція має багатогранні прояви: порушення біодоступності NO (зниження синтезу NO; зменшення на поверхні ендотеліальних клітин кількості рецепторів, зокрема мускаринових, подразнення яких у нормі призводить до утворення NO; посилення деградації NO – руйнування NO настає перш, ніж речовина досягне свого місця дії); підвищення вироблення клітинами ендотелію ендотеліну-1 та інших вазоконстрикторних субстанцій. Отже, при порушенні функції або структури ендотелію різко змінюється спектр біологічно активних речовин, що ним виділяються. Починається секреція ендотелієм агрегантів, коагулянтів, вазоконстрикторів, що ініціює розвиток багатьох патологічних процесів в організмі: атеросклероз, артеріальна гіпертензія, інсульт, інфаркт [23].

На цей час найбільш поширеною теорією виникнення АВМ є теорія порушення ембріонального ангіогенезу на етапі диференціювання первинного капілярного сплетення на артеріальну й венозну складову, у результаті локальних мутацій генів, відповідальних за регуляцію ангіогенезу. Встановлено, що процес ангіогенезу опосередковується каскадом реакцій, які регулюють сигнальні білки, найбільш важливими з яких є VEGF (судинний ендотеліальний фактор росту). Причому доведено, що причиною виникнення АВМ є генетичні порушення гуморального регулювання каскадних реакцій VEGF – VEGFR процесу ангіогенеза та артеріовенозної спеціалізації ендотеліальних клітин, що становлять первинне капілярне сплетення [1].

Пусковим механізмом виникнення патології вагітності є пошкодження ендотелію судин у прегравідарному періоді, що спричинюють такі фактори,

як артеріальна гіпертензія, ожиріння, дисліпідемія, інсулінорезистентність, куріння, токсичний вплив тощо [19].

Приблизно до 96% у структурі цереброваскулярних захворювань (ЦВП) належать хронічним порушенням мозкового кровообігу – дисциркуляторним енцефалопатіям (ДЕ). Частка мозкового інсульту становить приблизно 4% усіх форм ЦВЗ. Серед основних етіологічних форм ДЕ виділяють атеросклеротичну, гіпертензивну, венозну, змішаної етіології, хоча за визначенням можливі й інші причини, що призводять до хронічної судинної мозкової недостатності. Артеріальна гіпертензія (АГ) є найбільш важливим і поширеним фактором ризику розвитку мозкового інсульту (у 80% хворих). Гіпертензивна енцефалопатія (ГЕ) – це повільно прогресуюче дифузне або вогнищеве ураження речовини головного мозку, зумовлене хронічним порушенням мозкового кровообігу та пов’язане з тривалою АГ. Виділяють три стадії гіпертонічної енцефалопатії. Для I (компенсованої) стадії властива суб’єктивна симптоматика: швидка втомлюваність, зниження працездатності, пам'яті та уваги, невеликий «неврологічний дефіцит» – анізорефлексія, позитивні рефлекси орального автоматизму, деяка сповільненість рухів, зниження пам’яті. Домінує астенічний синдром. Для II (субкомпенсованої) стадії властивий досить виражений неврологічний синдром: порушення когнітивних функцій, вестибуломозочкові розлади, псевдобульбарний синдром, пірамідний синдром; зниження критики та працездатності, безсоння, дисфункція лобних ділянок, мозочкова дисфункція, тривожність, депресія. Для клінічної картини III (декомпенсованої) стадії характерне поєднання декількох неврологічних і нейропсихічних синдромів, багатовогнищеве ураження головного мозку (МРТ: вогнища ішемії, кісти, атрофія); грубі порушення когнітивних функцій, відсутність критики, грубі мозочкові розлади, пацієнт потребує стороннього догляду; психоорганічний синдром, депресія, деменція (інвалід I–II групи). Частими ускладненнями є транзиторна ішемічна атака (ТІА), гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК) [15, 17].

Хронічні порушення мозкового кровообігу у вигляді дисциркуляторної енцефалопатії складають до 90% всіх форм ЦВП. Узагалі, хронічна ішемія мозку виникає із-за артеріальної гіпертензії, яка тривалий час може існувати без клінічних проявів, завдаючи шкідливого впливу на судини та тканину головного мозку. Найбільш частими факторами ризику дисциркуляторної енцефалопатії є атеросклероз, АГ, цукровий діабет, хвороби серця. Поєднання цих факторів підвищує ступінь ризику розвитку мозкового інсульту, деменції [13]. Встановлено, що в жінок з порушенням плодово-плацентарного кровотоку мають місце зміни судино-рухової функції ендотелію з вірогідним підвищенням ендотеліну-1 та зниженням синтезу простацикліну. Доведено, що за наявності плацентарної дисфункції у вагітних відбувається порушення проліферативної функції ендотелію з дисбалансом факторів росту у формі вірогідного зниження судинного ендотеліального фактора росту та плацентарного фактора росту на тлі збільшення концентрації фактора некрозу пухлини [35], тому вивчення ендотеліального статусу вагітної Із ЦВП украй важливо для визначення стану плода та наявності інших акушерських ускладнень (ЗРП, плацентарна дисфункція, дистрес плода, асфіксія новонародженого).

Резюме. Таким чином, фактори ризику ускладнень вагітності, такі як гіпертензивні розлади, цукровий діабет, ожиріння та інші, як правило, обумовлені ендотеліальною дисфункцією, яка може бути причиною цереброваскулярних порушень, які можуть загострюватися під час вагітності та ускладнювати її плин, негативно впливаючи на стан матері та плода. Тому пошук сучасних діагностичних заходів для визначення стану вагітної та плода з метою оптимізації ведення вагітності та розродження в жінок із ЦВП є актуальним завданням сучасного акушерства.

Список праць, опублікованих за темою розділу дисертації:

1. Лазуренко В. В., Абдуллаєва Н. А. Вагітність та пологи у жінок з цереброваскулярними порушеннями. Вісник морської медицини. – 2020. – №4(89). – С.62-71.

Розділ 2
МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих

Дослідження проводилося в період з 2020 р. по 2023 р. на клінічній базі кафедри акушерства і гінекології №2 Харківського національного медичного університету в Харківському регіональному перинатальному центрі в складі КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня».

Для досягнення встановленої мети та завдань дослідження було обстежено 131 вагітну, які були розподілені на основну групу – 101 жінку, які мали під час вагітності або в пологах ЦВП або їх високий ризик на тлі екстрагенітальної патології, та контрольну групу, яку склали 30 практично здорових вагітних жінок без акушерської та екстрагенітальної патології.

Усі пацієнтки при госпіталізації підписували інформовану згоду на проведення обстеження та лікування.

При обстеженні жінок використовували загальноприйняті методи: збір анамнезу, скарг, огляд, загальні клініко-лабораторні дослідження, ультразвукове і допплерометричне дослідження фетоплацентарного коіплексу, ЕКГ, ЕЕГ, МРТ головного мозку, офтальмоскопія, проводилася консультація невропатолога, нейрохірурга, терапевта, ендокринолога.

При зборі анамнезу особлива увага приділялася спадковому та сімейному анамнезу, наявності в жінок соматичних та генітальних захворювань, шкідливих звичок, професійних шкідливостей.

Критерії зарахування пацієнток: верифікований діагноз ЦВП у вагітних; наявність мальформацій, аневризм судин головного мозку у вагітних; гостре порушення мозкового кровообігу за ішемічним або геморагічним типом різної етіології в анамнезі або під час теперішньої вагітності; наявність екстрагенітальної патології, яка входить до групи ризику ЦВП; можливість брати участь у дослідженні.

Критерії відрахування пацієнток: тяжка некерована соматична патологія, тяжкі когнітивні або психічні порушення, відмова від участі в дослідженні.

Критеріями включення до контрольної групи стали відсутність цереброваскулярних порушень та іншої екстрагенітальної та акушерської патології, відхилення в аналізах при проведенні клініко-лабораторних та інструментальних методах обстеження.

Клінічні групи в кількісному відношенні були рівноцінними.

Вік жінок, що обстежувалися, коливався від 18 до 46 років. Віковий період, у якому перебували більшість жінок основної групи, коливався від 25 до 39 років (70,7%), вік жінок контрольної групи був у межах від 20 до 30 років (83,4%), що відповідає найбільш активному репродуктивному віку, у той час як жінки основної групи були старше за віком (53,4% були старше 30 років). Розподіл пацієнток за віком представлений у таблицях 2.1 та 2.2, за віком та місцем проживання – у табл.2.3 та 2.4.

Таблиця 2.1

Розподіл вагітних за віком

Вік (роки)	Основна група (n = 101)		Контрольна група (n = 30)	
	Абс.	%	Абс	%
≤20 років	1	0,99	2	6,6
20-24	15	14,9	14	46,7
25-29	31	30,7	11	36,7
30-34	23	22,8	3	10
35-39	19	18,8	-	-
40-44	9	8,9	-	-
≥45 років	3	2,91	-	-

Середній вік жінок основної групи становив 30,9 ± 3,5 років, у

контрольній групі середній вік був 24,7 ± 2,6 років (табл..2.2).

Таблиця 2.2

Середній вік обстежених вагітних

Вік жінок основної групи (n=101)	Середній вік жінок основної групи (n=101)	Вік жінок контрольної групи (n=30)	Середній вік жінок контрольної групи (n=30)
≤20 (n=1)	18,0±1,0	≤20 (n=2)	19,5±1,2
20-24 (n=15)	22,3±1,5	20-24 (n=14)	21,2±1,1
25-29 (n=31)	26,7±1,4	25-29 (n=11)	25,4±1,5
30-34 (n=23)	31,8±1,6	30-34 (n=3)	30,2±1,3
35-39 (n=19)	36,6±1,4		
40-44 (n=9)	41,3±1,6		
≥45 (n=3)	46,0±1,0		
	30,9 ± 3,5		**24,7 ± 2,6**

Таблиця 2.3

Розподіл вагітних основної групи за віком та місцем проживання

Вік	Місто	Село
≤20 (n=1)	1	
20-24 (n=15)	10	5
25-29 (n=31)	22	9
30-34 (n=23)	12	11
35-39 (n=19)	10	9
40-44 (n=9)	6	3
≥45 (n=3)	2	1
Разом (n=101)	**63 (62,4%)**	**38 (37,6%)**

Мешканками міста виявилися 63 жінки (62,4%) основної групи, мешканками сільської місцевості – 38 (37,6%). Серед жінок контрольної групи мешкали в місті 22 жінки (73,3%), у сільській місцевості – 8 жінок (26,7%) (табл 2.3, 2.4).

Таблиця 2.4

Розподіл за віком та місцем проживання вагітних контрольної групи

Вік	Місто	Село
≤20 (n=2)	1	1
20-24 (n=14)	11	3
25-29 (n=11)	9	2
30-34 (n=3)	1	2
Разом (n=30)	**22 (73,3%)**	**8 (26,7%)**

У таблицях 2.3 та 2.4 представлений узаємозв,язок між віком вагітних та їх місцем життя. У контрольній групі в місті проживала більшість (66,7%) вагітних у віці 20-29 років. Серед вагітних основної групи молодих містян було 32,7%.

Соціальний склад пацієнток основної групи: студентки – 1,98% (2 роділь); службовці – 34,7% (35 роділь); робітниц – 15,8% (16 роділь); домогосподарки – 47,5% (48 роділь). У групі контролю соціальний склад: службовці – 30% (9 жінок); робітниці 13,3% (4 роділь) та домогосподарки – 56,7% (17 жінок) (таблиця 2.5).

Таблиця 2.5

Соціальний статус обстежених вагітних

Соціальний статус	Основна група (n=101)		Контрольна група (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%
Студентки	2	1,98		
Службовці	35	34,7	9	30
Робітниці	16	15,8	4	13,3
Домогосподарки	48	47,5	17	56,7

Під час аналізу соціального складу групи були порівнянні, але в обох групах визначалася майже половина жінок-домогосподарок, що може бути обумовлено соціальними умовами.

Матеріально-побутові умови у всіх жінок були задовільні. Куріння та вживання спиртних напоїв до настання теперешньої вагітності зазначали 4

жінки (3,96%) з основної групи та ніхто з групи контролю.

Згідно з даними літератури, наявність екстрагенітальної патології має суттєвий вплив на виникнення та перебіг ЦВП у вагітних. Екстрагенітальні захворювання серед жінок основної групи були представлені переважно захворюваннями нервової, серцево-судинної та ендокринної систем. ЦВП діагностовані в 30 (29,7%) вагітних, переважно (14,9%) у вигляді мальформації, каверном, наслідків ГПМК, наслідків ЧМТ (12,9%), епілепсії (6,9%). Гіпертонічна хвороба зустрічалася в 34 (33,7%), з них у 19 вагітних гіпертензивні розлади обумовлені прееклампсією. Захворювання ендокринної системи відмічено в 46 жінок, зокрема цукровий діабет – у 37 (36,6%), ожиріння – у 16 (15,8%) вагітних, захворювання ЩЗ – у 11 (10,9%). Патологію органів зору (міопія, ретинопатія, ангіопатія) визначено у 18 (17,8%), анемію мали 10 (9,9%) жінок, хронічний пієлонефрит – у 14 (13,9%), Беручи до уваги отримані дані, можна зробити висновок, що у вагітних основної групи, крім ЦВП, частіше за все зустрічалися артеріальна гіпертензія, патологія ендокринної системи (переважно цукровий діабет, ожиріння), що можливо стало передумовою до розвитку цереброваскулярних порушень (табл.2.6).

Серед жінок контрольної групи екстрагенітальна патологія була представлена в такий спосіб: гострі респіраторні захворювання зазначали 13 жінок (43,3 %); хронічний тонзиліт – 3 (10%); анемію – 3(10%), вузловий зоб – 2 (6,6%), міопію різного ступеня – 3 пацієнтки (10 %); ожиріння – 1 (3,3%), варикозне розширення вен –1 (3,3%).

Таблиця 2.6

Структура екстрагенітальної захворюваності жінок, що обстежувались

Екстрагенітальні захворювання	Основна група (n = 101)		Контрольна група (n = 30)	
	абс.	%	абс.	%
Гострі респіраторні захворювання	42	41,6	13	43,3
Гіпертонічна хвороба	34	33,7	-	-
Хронічний тонзиліт	9	8,9	3	10
Хронічний пієлонефрит	14	13,9	-	-
Захворювання щитоподібної залози	11	10,9	2	6,6
Ожиріння	16	15,8	1	3,3
Цукровий діабет	37	36,6	-	
Анемія	10	9,9	3	10
ЦВП	23	22,8		
Епілепсія	7	6,90%		
Захворювання органів зору	18	17,8	3	10
Варикозне розширення вен	4	3,96	1	3,3

У залежності від віку вагітної деякі захворювання представлені в табл.. 2.6 та 2.7 .

Як видно з таблиці 2.6, патологія зору (17,8%) була представлена міопією, ангіопатія та ретінопатія вважалися як наслідок ЦД. Захворювання серця, переважно вади розвитку, зустрічалися в 9,9%. Патологія ЩЗ (гіпотиреоз, вузловий зоб) – у 10,9%.

Виходячи з таблиці 2.8, ожиріння (15,8%) переважало в більш старшому віці, як і варикозне розширення нижніх кінцівок. Захворювання органів сечової системи та анемія була притаманна різним віковим групам.

Таблиця 2.7

Екстрагенітальна патологія вагітних основної групи в залежності від віку

Вік	Захворювання ЩЗ	Ангіопатія, ретинопатія очей	Міопія очей	Захворювання ШКТ	Захворювання серця
≤20 (n=1)	0	0	1	0	0
20-24 (n=15)	1	2	1	0	2
25-29 (n=31)	4	2	2	2	2
30-34 (n=23)	2	4	2	2	2
35-39 (n=19)	2	1	1	0	3
40-44 (n=9)	1	1	0	0	1
≥45 (n=3)	1	0	1	0	0
Разом	11	10	8	4	10

Таблиця 2.8

Екстрагенітальна патологія вагітних основної групи в залежності від віку

Вік	Анемія	Захворювання сечост. системи	Ожиріння	Варикозне розширення вен кінцівок
≤20 (n=1)	1	1	0	0
20-24 (n=15)	2	4	2	0
25-29 (n=31)	3	1	5	1
30-34 (n=23)	1	3	2	2
35-39 (n=19)	2	3	4	0
40-44 (n=9)	1	2	2	1
≥45 (n=3)	0	0	1	0
Разом	10	14	16	4

Аналізючи менструальну функцію, оцінювали такі параметри: вік настання менархе, тривалість менструації, наявність порушень (табл.2.9).

Таблиця 2.9

Порушення менструальної функції та інші гінекологічні захворювання в обстежуваних жінок

Порушення	Основна група (n = 101)		Контрольна група (n = 30)	
	абс.	%	абс.	%
Затримка становлення менструації	7	6,9	-	-
Альгоменорея	8	7,9	2	6,7
Опсоменорея	6	5,9	1	3,3
Аномальні маткові кровотечі	4	3,96	-	-
Запальні захворювання статевих шляхів	11	10,9	-	-
Лейоміома матки	6	5,9	-	-
Порушення цілісності епітелію шийки матки	13	12,9	-	-

Затримка менархе зазначена в 7 жінок (6,9%) основної групи. У той же час у всіх жінок контрольної групи спостерігалося своєчасне менархе. Середній вік початку становлення менструації у вагітних жінок основної групи дорівнював 15,7 ± 1,2 року, у контрольній групі – 14,1 ± 1,3 року.

Тривалість менструації до 5 днів в основній групі була зазначена у 82 (81,2%) жінок і становила – 4,6±0,4, у групі контролю у 28 (83,3%) пацієнток вона дорівнювала 4,5±0,3.

Порушення менструальної функції зустрічалися в 17 вагітних (16,8%) основної групи та в 3 (10%) контрольної групи (табл.2.8). Альгоменоррея наявна у 8 (7,9%) роділь основної групи, опсоменорея – у 6 (5,9%), аномальні маткові кровотечі –у 4 (3,96%). У жінок контрольної групи альгодисменорея

була діагностована у 2 випадках (6,7 %) та в 1 випадку (3,3%) – опсоменорея.

Таким чином, при оцінюванні менструальної функції було виявлено, що її порушення зустрічалися в 1,6 раза частіше в жінок основної групи, порівняно з жінками контрольної групи. Більш часті порушення нейроендокринної регуляції менструальної функції в жінок основної групи можна розцінити як несприятливий фон для розвитку ЦВП.

Запальні захворювання статевих шляхів перенесли 11 жінок (10,9%), у 13 вагітних (12,9%) виявлено порушення цілісності епітелію шийки матки, які були проліковані ще до настання теперешньої вагітності. Лейоміома матки невеликих розмірів виявлена ще до настання вагітності в 6 (5,9%) жінок основної групи.

Паритет вагітності та пологів в обстежуваних жінок представлений у таблиці 2.10. Як видно з таблиці, за паритетом вагітності та пологів вагітні основної групи частіше мали повторну вагітність та пологи (53,5%), що може бути обумовлено їх більш старшим віком.

Таблиця 2.10

Паритет вагітності та пологів в обстежуваних жінок

Паритет	Основна група (n = 101)		Контрольна група (n = 30)	
	абс.	%	абс.	%
Жінки, які народжували вперше:	47	46,5	20	66,6
з них, які завагітніли вперше	34	33,7	13	43,3
з них, які завагітніли повторно	13	12,9	7	35
Жінки, які народжували повторно	54	53,5	10	33,4

При вивченні анамнестичних даних виявлено (табл.2.9), що 47 (46,5%) вагітних основної групи народжували вперше, серед жінок контрольної групи – 20 (66,6%) обстежених, але 35% з них завагітніли повторно. Таким чином, жінки, які народжували вперше, майже половину вагітних в основній групі.

Обтяжений акушерський анамнез зустрічався в 19 (18,8%) жінок основної групи, причинами якого були переважно самовільні та штучні аборти. В основній групі в 5 (4,95%) випадках були застосовані допоміжні репродуктивні технології (екстракорпоральне запліднення). У результаті багатоплідна вагітність (двійня) зазначалася в 4 жінок (3,9%).

Паритет у залежності від віку в обстежених вагітних представлений у таблиці 2.11.

Таблиця 2.11

Паритет у залежності від віку в обстежених вагітних

Вік	Пологи						
	I	II	III	IV	V	VI	VII
≤20 (n=1)	1	0	0	0	0	0	0
20-24 (n=15)	11	4	0	0	0	0	0
25-29 (n=31)	19	9	3	0	0	0	0
30-34 (n=23)	12	5	4	1	0	1	0
35-39 (n=19)	2	7	5	3	1	0	1
40-44 (n=9)	2	2	2	0	2	1	0
≥45 (n=3)	0	3	0	0	0	0	0
Разом	47	30	14	4	3	2	1

В основній групі перші пологи сталися в 47 (46,5%) вагітних, другі – у 38, треті – у 13, четверті – у 2, п,яті – у 1 жінки. У групі контролю перші пологи зазначалися у 20 вагітних (66,6%).

Проведений статистичний аналіз кореляції віку, паритету, соматичної патології з ЦВП та їх факторами ризику в жінок основної групи (табл.2.12, 2.13). Статистичну обробку даних проводили за допомогою програми Statistica 10,0 (StatSoft, USA). При аналізі взаємозв'язків використовували коефіцієнт кореляції Пірсона. Рівень статистичної значущості приймали рівним 0,05.

Таблиця 2.12

Кореляційний зв'язок між ЦВП та віком та паритетом

Цереброваскулярні порушення	Пологи 1	Пологи 2	Пологи 3	Пологи 4	Прееклампсія	Вік
ГПКМ	r=-0,15 p=0,13	r=0,05 p=0,61	r=0,27 p=0,01	r=-0,02 p=0,85	r=-0,06 p=0,51	r=0,21 p=0,04
ЧМТ	r=-0,28 p=0,003	r=0,22 p=0,03	r=0,14 p=0,14	r=-0,04 p=0,71	r=-0,12 p=0,20	r=-0,01 p=0,93
АВМ	r=-0,01 p=0,94	r=0,05 p=0,61	r=0,12 p=0,23	r=-0,02 p=0,85	r=-0,06 p=0,51	r=-0,11 p=0,25
Епілепсія	r=-0,21 p=0,04	r=0,14 p=0,16	r=0,14 p=0,14	r=-0,04 p=0,71	r=-0,12 p=0,2	r=-0,01 p=0,93
Міопія очей	r=0,27 p=0,005	r=-0,2 p=0,04	r=-0,10 p=0,30	r=-0,04 p=0,69	r=-0,04 p=0,68	r=0,11 p=0,26

При аналізі кореляційних показників було встановлено, що перші пологи мали зворотню кореляцію із ЧМТ в анамнезі (r=-0,28,p=0,003), з епілепсією (r=-0,21, p=0,04) та пряму кореляцію з міопією очей (r=0,27,p=0,005). Другі пологи прямо корелювали із ЧМТ в анамнезі (r=0,22,p=0,03) і мали зворотню кореляцію з міопією (r=-0,2,p=0,04).Треті пологи мали пряму кореляцію з ГПМК (r=0,27,p=0,01), особливо при теперешній вагітності. Також мали пряму кореляцію ГПКМ та вік пацієнтки (r=0,21,p=0,04).

Спостерігається високодостовірна пряма кореляція між гіпертензивними розладами у вагітних та ЧМТ (r=0,36, p<0,001), а також ЧМТ та захворюваннями сечостатевої системи (r=0,11, p=0,22). Спостерігали слабку пряму кореляцію між ГПМК та захворюваннями серцево-судинної патології (r=0,19, p=0,05). ГПМК прямо корелювала із захворюваннями

сечостатевих шляхів (r=0,25, p=0,01) та варикозом (r=0,40, p<0,001).

Резюме. Таким чином, при аналізі анамнестичних даних обстежуваних жінок можна зробити висновки, що в жінок із ЦВП або загрозою їх розвитку частіше зазнаічалася екстрагенітальна патологія, зокрема, гіпертонічна хвороба, ендокринна патологія (цукровий діабет, ожиріння); захворювання органів зору, серед гінекологічної патології – порушення менструальної функції, лейоміома; часто мав місце обтяжений акушерський анамнез (самовільні аборти). Усі вище зазначені порушення можна розцінити як несприятлий фон, на якому виникла ЦВП та їх негативний вплив на стан вагітної, що підтверджується статистичними показниками кореляції.

2.2. Методи дослідження

Дослідження виконано з використанням сучасних науково-практичних технологій і комплексного підходу, що дозволяє оцінити як стан вагітної, так і стан ФПК. Метою дослідження стала оптимізація ведення вагітності та пологів у жінок із цереброваскулярними порушеннями за рахунок визначення факторів ризику, профілактики акушерських ускладнень, удосконалення підходів до способу розродження.

Для досягнення встановленої мети та завдань дослідження було обстежено 131 вагітну, які були розподілені на основну групу – 101 жінку, які мали під час вагітності або в пологах ЦВП або їх високий ризик на тлі екстрагенітальної патології. Основна група була розподілена на клінічні групи: перша група – 30 (22,1%) вагітних жінок, у котрих на етапі планування вагітності або на ранніх термінах вагітності були діагностовані цереброваскулярні порушення, друга група – 34 (25%) вагітних жінок з високим ризиком ЦВП на тлі гіпертензивних розладів, третя група – 37 (27,2%) вагітних жінок із цукровим діабетом та високим ризиком ЦВП.

Таблиця 2.13

Кореляційний зв'язок між ЦВП та екстрагенітальною патологією

	Гіпертен-зивні розлади	ЦД	Захворю-вання ЩЗ	Ожиріння	Захворю-вання ШКТ	Захворю-вання серц.-суд. системи	Анемія	Захворю-вання сеч.-стат. системи	Варикоз	Лейоміома
ГПКМ	r=0,14 p=0,15	r=-0,04 p=0,69	r=-0,05 p=0,63	r=-0,06 p=0,55	r=-0,03 p=0,78	r=0,19 p=0,05	r=-0,04 p=0,65	r=0,25 p=0,01	r=0,40 p<0,001	r=-0,03 p=0,78
ЧМТ	r=0,36 p<0,001	r=-0,08 p=0,44	r=0,03 p=0,73	r=-0,01 p=0,95	r=0,15 p=0,13	r=-0,09 p=0,38	r=-0,09 p=0,38	r=0,12 p=0,22	r=0,20 p=0,04	r=-0,05 p=0,59
АВМ	r=-0,04 p=0,69	r=-0,04 p=0,69	r=-0,05 p=0,63	r=-0,06 p=0,55	r=-0,03 p=0,78	r=-0,04 p=0,65	r=0,14 p=0,15	r=0,15 p=0,12	r=-0,03 p=0,78	r=-0,03 p=0,73
Епілепсія	r=-0,11 p=0,27	r=-0,08 p=0,44	r=-0,09 p=0,36	r=-0,11 p=0,25	r=-0,05 p=0,59	r=0,04 p=0,65	r=0,04 p=0,65	r=0,01 p=0,93	r=0,15 p=0,13	r=0,10 p=0,31
Міопія очей	r=-0,08 p=0,41	r=-0,08 p=0,41	r=0,02 p=0,84	r=-0,02 p=0,83	r=-0,06 p=0,57	r=-0,09 p=0,35	r=-0,09 p=0,35	r=-0,01 p=0,95	r=0,13 p=0,18	r=-0,07 p=0,48

Контрольну групу (четверту) склали 30 (22,1%) практично здорових вагітних жінок без акушерської та екстрагенітальної патології. Клінічні групи в кількісному відношенні були рівноцінними. Другу та третю групу вирішили досліджувати через те, що АГ та ЦД відносяться до високого ризику щодо розвитку цереброваскулярних порушень.

Таблиця 2.14

Дизайн дослідження

І група - 30 (22,1%)	Вагітні жінки, у котрих на етапі планування вагітності або на ранніх термінах вагітності були діагностовані цереброваскулярні порушення (ЦВП)
ІІ група - 34 (25%)	Вагітні жінки з високим ризиком ЦВП на тлі гіпертензивних розладів (ГР)
ІІІ група — 37 (27,2%)	Вагітні жінки з цукровим діабетом (ЦД) та високим ризиком ЦВП
Контрольна група - 30 (22,1%)	Практично здорові вагітні жінки без акушерської та екстрагенітальної патології

При обстеженні вагітних жінок застосовували загальні клініко-лабораторні та інструментальні методи обстеження: клінічний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, коагулограма, клінічний аналіз сечі, глюкоза крові, група крові та резус, аналіз крові на сифіліс, ВІЛ, бактеріоскопічний аналіз виділень з піхви, бактеріологічний посів сечі та виділень з піхви. Були проведені консультації суміжних спеціалістів – невропатолога, нейрохірурга, судинного хірурга, офтальмолога, терапевта, ендокринолога.

Інструментальні методи дослідження включали ультразвукове та допплерометричне дослідження фетоплацентарного комплексу, артерій пуповини, маткових артерій, середньомозкової артерії, венозної протоки. Також проведені ультразвукова допплерографія магістральних інтра- і екстракраніальних судин (УДМІЕКС) головного мозку; ехоенцефалографія (ЕЕГ); реоенцефалографія (РЕГ), МРТ, КТ та СКТ головного мозку в

післяпологовому періоді.

Для дослідження ендотеліального статусу було досліджено eNOS, iNOS; ендотеліальних маркерів (ET-1, VEGF); також проведено визначення процесів ериптозу. Для дослідження стану плода та новонародженого проведено КТГ, БПП, pH метрія пуповинної крові. Використані статистичні методи обробки матеріалу.

Клінічне та лабораторне обстеження вагітних

Клінічне обстеження жінок включало скарги, відомості про перенесені захворювання в дитячому та зрілому віці, дані про спадкові й сімейні захворювання, наявність екстрагенітальної патології, дані про лікувально-діагностичні маніпуляції, оперативні втручання, інформацію про алергічний статус і проведених гемотрансфузіях. Оцінювалася менструальна функція (вік, настання менархе, період становлення менструальної функції, регулярність менструацій, їх тривалість, рясність, хворобливість). Репродуктивну функцію обстежуваних вивчали на підставі інформації про кількість та наслідки попередніх вагітностей, наявності ускладнень. Визначали характер попередніх пологів і стан новонароджених дітей. Ретельно вивчали особливості перебігу даної вагітності, наявність ускладнень, екстрагенітальної патології.

Лабораторні методи дослідження включали клінічний аналіз крові; біохімічний аналіз крові (загальний білок, білірубін загальний, прямий, непрямий, ХС-ЛПДНШ, тригліцериди, сечовина, креатинін, АСТ, АЛТ, глюкоза крові, глікозильований гемоглобін; коагулограму (МНО, тромбоцити, протромбіновий час, активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), тромбіновий час, час рекальцифікації, антитромбін Ш, плазміноген, ПДФ, фібриноген); бактеріоскопічний аналіз виділень з піхви, за необхідністю бактеріологічне дослідження піхви.

Гормональне обстеження вагітних включало визначення інсуліну, прогестерону, естрадіолу, окситоцину, фосфатидилхоліну, також рівень АФП, естріолу, плацентарного лактогену. Дослідження гормонального профілю

організму вагітної проводилося з використанням наборів для імуноферментного аналізу виробництва «BIOMEDICA» (Німеччина). Забір крові проводили шляхом пункції ліктьової вени з 9 до 10 годин ранку.

Методи дослідження ендотеліальної дисфункції – дослідження ферментативної активності VEGF, ET-1 та iNO-синтази в сироватці крові проводили з використанням імуноферментного аналізу за допомогою комерційної тест-системи відповідно “Elabscience Human VEGF-A ELISA Kit” (США), “Elabscience Human ET-1 (Endothelin 1) ELISA Kit” (США), “Elabscience Human NOS/iNOS (Nitric Oxide Synthase 3, Inducible) ELISA Kit” (США) на імуноферментному аналізаторі StatFax303+(Awareness Technology, USA). Аналіз проводився з додавання стандартного робочого розчину до перших двох лунок. Зразки додавали в інші лунки (по 100 мкл для кожної лунки), після цього накривали герметиком, наданим у комплекті. Інкубування проводилося впродовж 90 хв при 37 С. На наступному етапі прибирали рідину з кожної лунки, не миючи планшету, з додаванням одразу 100 мкл антитіла для розчину з біотинільованими антитілами в кожну лунку, після цього пластини накривали герметиком, акуратно перемішуючи, продовжили інкубувати протягом 1 години при 37 С. Наступним кроком аспірували розчин із кожної лунки, з додаванням 350 мкл промивного буфера в кожну лунку, замочуючи протягом 1–2 хв, аспірували розчин і просушували його до чистого вбираючого паперу. Цю процедуру повторювали тричі. Після цього додавали 100 мкл робочого розчину кон’юганту HPR у кожну лунку, накриваючи планшети герметиком, та інкубували протягом 30 хв при 37°С. Далі аспірували розчин кожної лунки, процес промивання повторювали 5 разів. У кожну лунку додавали 90 мкл субстратного реагенту, накриваючи новим герметиком, та інкубували близько 15 хв при 37°С. У кожну лунку додавали по 50 мкл стоп-розчину в тому ж порядку, що й розчин субстрату. На останньому етапі визначали оптичну щільність кожної лунки за допомогою зчитувача, встановленого на 450 нм. Отримане значення розраховували в пг/мл.

Методика дослідження процесів ериптозу

Приготування суспензії еритроцитів

Суспензії еритроцитів готували зі свіжої цільної крові, після цього 50 мкл крові розводили в 1950 мкл у фосфатно-сольовому буфері (ФСБ). Розведену кров центрифугували 5 хв при 500 градусах. Після цього надосадову рідину зливали та повторювали процедуру. Потім по 1 мкл еритроцитарної маси з кожної проби розчиняли у ФСБ для проведення проточних цитометричних та спектрофлуориметричних вимірів.

Фарбування анексином V

Вплив фосфатидилсерину (ФС), який є основною ознакою як раннього, так і пізнього ериптозу, оцінювали за допомогою анексину V-FITC. Спочатку 1 мкл еритроцитарної маси розводили 99 мкл 1х буфера для зв'язування анексину. Потім 10 мкл цієї первинної суспензії переносили в нову пробірку з 85 мкл 1х анексин-зв'язуючого буфера. Для фарбування еритроцитів додавали 5 мкл анексину V-FITC та інкубували суміш 15 хв у темряві. Щоб забезпечити обсяг, необхідний для проточних цитометричних вимірювань, до кожного зразка додавали 400 мкл буфера, що зв'язує анексин. Лінія збудливого лазера становила 488 нм, а випромінюване світло реєструвалося при 525 нм.

Фарбування H2DCFDA

Для оцінки окисно-відновного статусу циркулюючих еритроцитів у контрольних суб'єктів та пацієнтів з ГЦД, ПЦД або ГРБ використовували проникаючий у клітину барвник 2',7'-дихлордигідрофлуоресцеїндіацетат (H2DCFDA).Еритроцитарні маси навантажували H2DCFDA, використовуючи 10 мМ вихідний розчин диметилсульфоксиді (ДМСО), який зберігали при -20 °С. Коротко 1 мкл еритроцитарної маси розводили у ФСБ і вихідний розчин H2DCFDA використовували для фарбування клітин з метою приготування робочих розчинів з концентрацією 5 мкМ. Навантажені барвником еритроцити зберігали протягом 30 хвилин у темряві, промивали ФСБ видалення надлишку барвника та ресуспендували у ФСБ до об'єму 500 мкл.

Флуоресценцію дихлорфлуоресцеїну (ДХФ), яка продукується внутрішньоклітинно з H2DCFDA в кількості, що залежить від рівня активної форми кисню (АФК) всередині клітин, реєстрували за допомогою цитометра BD FACSCanto™ II зі збудженням лазером з довжиною хвилі 488 нм.

Флуоресцентний зонд O1O

Клітини фарбували флуоресцентним зондом шляхом додавання аліквоти вихідного розчину зонда в ацетонітрилі до клітинних суспензій: кінцева концентрація зонда становила 5. 10-6 моль/л, молярне відношення ліпідів до зонда 200:1. Суспензії клітин інкубували із зондом при кімнатній температурі протягом 1 години перед вимірюванням флуоресценції. Флуоресцентний спектрометр PerkinElmer FL8500 використовували для вимірювання емісії зонда в діапазоні 340-550 нм з кроком 0,1 нм. Інші параметри реєстрації флуоресценції: швидкість сканування емісії 240 нм/хв, довжина хвилі збудження 330 нм, щілини збудження та емісії 5 нм.

У наших дослідженнях використовували флуоресцентний зонд O1O (2-(2¢-гідрокси-феніл)-5-феніл-1,3-оксазол), оскільки його флуоресцентні характеристики залежать від протонодонорної здатності та полярності оточення зонда.

Площа гліцеринових фосфоліпідних островів ближче до центру ліпідного бішару, площа карбонільних груп фосфоліпідів і площа вуглеводневих ланцюгів фосфоліпідів поблизу площі карбонільних груп фосфоліпідів є ділянками зонда O1O, розташованого в ліпіді. мембрана (рис. 2.1).

У збудженому електронному стані вихідна (або так звана «нормальна») форма (N*) зонда O1O перетворюється на фототаутомерну форму (T*). Останній випромінює значно більшу довжину хвилі, ніж вихідна форма зонда. Кількість фотопродукту (T*) залежить від мікрооточення зонда.

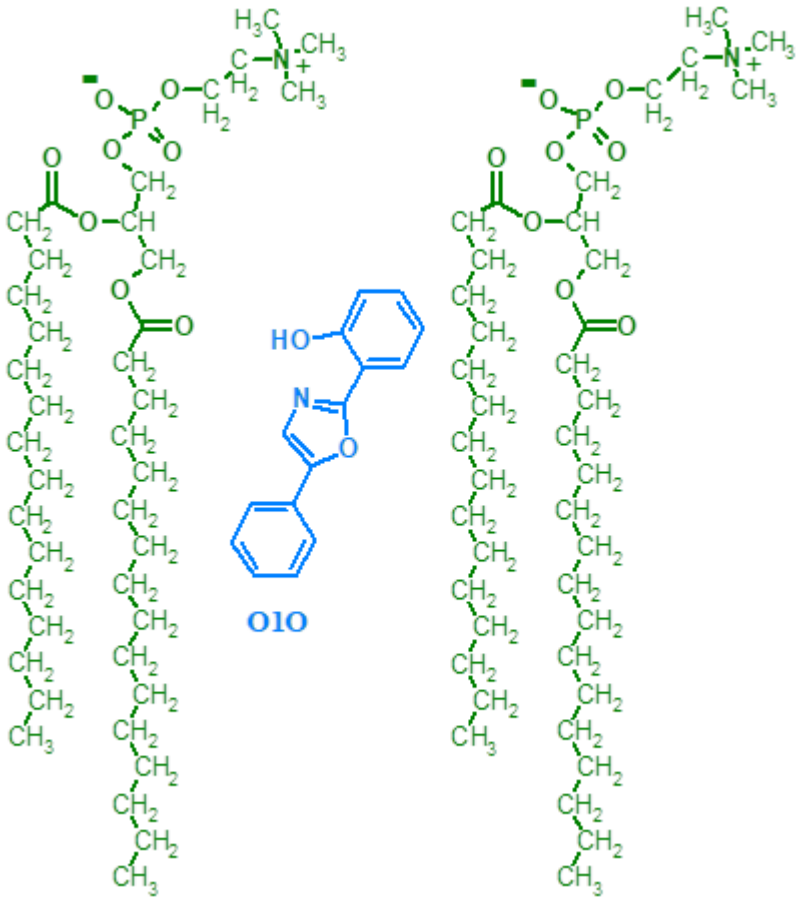


Рис. 2.1. Локалізація та орієнтація флуоресцентного зонда O1O у зовнішньому листку фосфоліпідної мембрани. Дві молекули 1,2-дипальмітоїлфосфатидилхоліну відображаються, щоб показати місцезнаходження зонда.

Ультразвукове дослідження та допплерометрія системи “мати-плацента-плід” проводилися за допомогою ультразвукової діагностичної системи «Xario 200G Canon Medical Systems» (Японія) з використанням трансабдомінального та трансвагінального конвексних датчиків із частотою датчиків 4-9 Мгц за стандартним протоколом. Визначали положення, передлежання, позицію, вид плода в матці, основні фетометричні показники плода (BPD, HC, AC, FL), структуру обличчя, вагу та ЧСС плода, амніотичний індекс, локалізацію, товщину та ступінь зрілості плаценти.

При допплерометричному дослідженні маткового, плодово-плацентарного кровотоку визначали максимальну систолічну швидкість кровотоку та кінцеву діастолічну швидкість кровотоку, розраховували

систолодіастолічне відношення (СДВ), плацентарний індекс та індекс судинної резистентності (ІР), які вказують на порушення в артеріях пуповини, середньомозговій артерії плода, маткових артеріях.

Оцінка досліджень церебральних показників проводилася за допомогою **ультразвукової допплерографії магістральних інтра- та екстракраніальних судин (УДМІЕКС).** Визначали такі показники: гемодинаміно значима оклюзія, характер кровотоку, лінійна швидкість кровотоку; позиційні проби як ознака іритації (екстравазальної компресії) симпатичних сплетінь хребетних артерій. Реєстрували патерни гіперперфузії: акустико-візуальні феномени в басейнах ЛВСА, ЛСМА, ЛПМА, ЛЗМА, ЛНА, ПВСА, ПСМА, ППМА, ППА, ОА як ознака АВМ у зазаначених басейнах. Реєстрували патерни гіперперфузії в сифоні ВСА зліва/справа як ознаку каротидно-кавернозного співустя. Реєстрували збільшення лінійної швидкості кровотоку, акустико-візуальні феномени в басейні ЛСМА, ПСМА, як ознаку церебрального ангіоспазму різного ступеня. Збільшення лінійної швидкості кровотоку по ЛВСА, ПВСА, ЛзагСА, ПЗагСА, акустико-візуальні феномени як ознаки стійно-оклюзійного ураження (в %). Ознаки дифузного атеросклеротичного ураження без локального гемодинамічного зсуву. Спектр за гіпертонічним типом. Спектр за дистонічним типом. Кровоток антероградний/ретроградний. Не можна виключити кінкінг/колінг. Функція периорбітального анастамозу праворуч/ліворуч. Візуалізація кровотоку(вказати). Характер УЗДГ (рис. 2.2).

Електроенцефалографію (ЕЕГ) виконували за допомогою 25-канального комп'ютерного електроенцефалографа «Сімплекс ЕЕГ-25» (Україна). Реоенцефалографію виконували за допомогою 4-канального багатофункціонального комп'ютерного реографа «Реоспектр-2» (Україна).

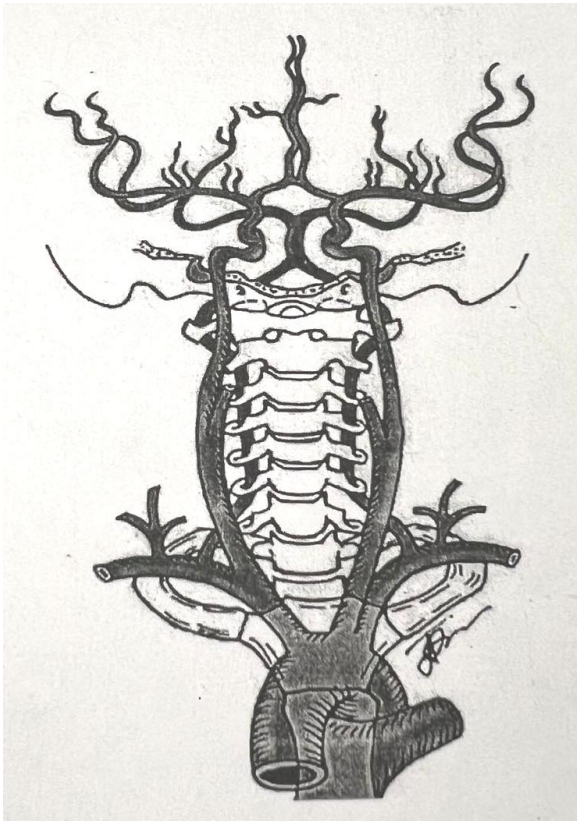


Рис.2.2. Схема ультразвукової допплерографії магістральних інтра- та екстракраніальних судин (УДМІЕКС**)** (схема).

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) – спосіб отримання томографічних медичних зображень для дослідження внутрішніх органів і тканин з використанням явища ядерного магнітного резонансу. МРТ виконувалася на апараті Magnetom Concerto 0,2 Тл «Siemens» (Німеччина, 2003р). Спосіб заснований на вимірюванні електромагнітного відгуку атомних ядер, найчастіше ядер атомів водню, а саме на порушення їх певним поєднанням електромагнітних хвиль у постійному магнітному полі високої напруженості. Перевагами МРТ є високий контраст, що дозволяє отримувати якісні зображення різних м’яких тканин без введення контрастного препарату, а також відсутність променевого навантаження, що є вкрай важливим при обстеженні вагітних жінок.

Комп'ютерна томографія (КТГ) головного мозку проводилася на комп’ютерному томографі Optima CT 660 “GE Healthcare Japan Corporation”, Японія, 2016 року виробництва. КТГ- діагностичний метод, заснований на

застосуванні рентгенівського випромінювання, яке впливає на досліджувану ділянку тіла під різними кутами, що дає повну інформацію про стан кісткових структур голови, а також м'яких тканин голови. Датчики апарату отримують дані при пошаровому скануванні, які відразу обробляються комп'ютером у загальну картину. Ураховуючи наявність рентгенівського випромінювання, КТГ жінкам проводили тільки в післяпологовий період. Також у післяпологовому періоді за необхідністю використовували **с**піральне сканування (СКТ), яке полягає в одночасному виконанні безперервного обертання рентгенівської трубки навколо тіла пацієнтки та безперервного поступального руху столу з пацієнткою. Принциповою відмінністю від лінійного КТ є те, що компоненти томографічного кільця (рентгенівська трубка та датчики) обертаються всередині, таким чином досягається зниження часу проведення діагностики й відповідно променевого навантаження. у результаті отримують поперечні та поздовжні зрізи будь-якої ділянки тіла людини з кроком дослідження до 0,5 мм, що дозволяють судити про топографію органів, локалізацію, характер патологічного процесу, його взаємозв'язок з навколишніми тканинами.

Стан плода після 30 тижнів вагітності оцінювали за допомогою **зовнішньої кардіотокографії (КТГ)** з використанням фетального монітору Avalon FM30, який демонструє ЧСС плода, скорочувальну активність матки, частоту та артеріальний тиск вагітної.

Також стан плода оцінювали з використанням **біофізичного профілю плода (БПП)** за допомогою допплерехокардіографа Siemens Sonoline — SL 450 (Німеччина). Підраховували суму балів наступних біофізичних параметрів: тонус плода, дихальні рухи плода, рухова активність плода, реактивність серцевої діяльності плода, нестресовий тест, обсяг амніотичної рідини. Результат: задовільний стан плода (7-10 балів), сумнівний (5-6 балів), патологічний стан – менше 4 балів.

Стан новонародженого за **шкалою Апгар** визначали сумісно з неонатологом на першій та п'ятій хвилині після народження. Задовільний

стан – 8-10 балів, легка асфіксія – 6-7 балів, тяжка асфіксія – менше 3 балів.

Визначення **кислотно-лужного стану пуповинної крові** новонародженого (pH, PCO2, PO2, BE) проводили за допомогою аналізатора Easy Stat, Medica Corporation (USA).

2.3. Статистична обробка результатів

Статистична обробка результатів дослідження проведена з використанням програми Statistica 10.0 («StatSoft», USA).

Статистичній обробці було надано відомості про вагітних, які включали паспортну частину, дані соматичного та акушерського анамнезу, дані про перебіг основного захворювання та супутню екстрагенітальну патологію, плин теперешньої вагітності та пологів, особливості розродження, результати лабораторних та інструментальних методів дослідження. Отримані результати були введені в базу даних, створену за допомогою програми Microsoft Excel.

Порівняння досліджуваних груп проводили за допомогою параметричних (Стьюдента) та непараметричних критеріїв (Вілкоксона, Манна-Уітні, Смирнова, Фішера, хі-квадрат). Для визначення сили кореляції застосована шкала Чеддока, де слабка кореляція відповідає 0,1-0,3, середня – 0,5-0,7, висока – 0,7-0,9, сильна – 0,9-1,0.

Для статистичної обробки даних застосовували метод дисперсійного аналізу (ANOVA) з апостеріорним критерієм Бонферроні з використанням програмного забезпечення GraphPad Prism 5.0 (США). Дані представлені у вигляді середнього значення та стандартного відхилення. Значення P нижче 0,05 були статистично значущими.

Розділ 3

РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ВАГІТНИХ

3.1. Результати загального клініко-лабораторного обстеження

Як було вказано в розділі 2, нами було обстежено 131 вагітну, які були розподілені на 4 клінічні групи: 1 група – 30 вагітних, які мали ЦВП; 2 група – 34 вагітних з гіпертензивними розладами, 3 група – 37 вагітних із цукровим діабетом; 4 група (контрольна) – 30 практично здорових вагітних.* Термін вагітності, під час якого звернулися за допомогою до акушерського стаціонару.

Таблиця 3.1

Термін вагітності в момент звернення до стаціонару обстежених вагітних

Термін вагітності	Вагітні з ЦВП (n=30)	Вагітні з ГР (n=34)	Вагітні з ЦД (n=37)	Контрольна група (п=30)
22-28	5(16,7%)	4(11,8%)	4 (10,8%)	
29-32	4(13,3%)	3(8,8%)	5(13,5%)	
33-36	10(33,3%)	9(26,5%)	18(48,6%)	
37-40	11(36,7%)	18(52,9%)	10(27,1%)	30 (100%)

Як видно з таблиці 3.1, уже починаючи з терміну вагітності 22-28 тижнів, серед інших груп найбільш часто до стаціонару були скеровані або зверталися самостійно жінки із ЦВП (16.7%). Вагітні з ЦД переважно надходили в терміні 33-36 тижнів, а жінки з гіпертензивними розладами – у 37-40 тижнів.

Усім вагітним проведено загальне клініко-лабораторне обстеження, яке включало клінічний та біохімічний аналіз крові, клінічний аналіз сечі, аналіз виділень з піхви.

За групою крові вагітні розподілялися таким чином (табл.3.2).

Таблиця 3.2

Показники групи крові та резус фактору в обстежених вагітних

Показник	Вагітні з ЦВП (n=30)	Вагітні з ГР (n=34)	Вагітні з ЦД (n=37)	Контр. група (п=30)
0 (I)	11(36,7%)	16(47,1%)	15(40,5%)	10 (33,3%
A(II)	9 (30%)	10(29,4%)	14(37,8%)	10 (33,3%
B(III)	4 (13,3%)	6(17,6%)	5(13,5%)	10 (33,3%
AB(IV)	6 (20%)*	2 (5,9%)	3(8,1%)	
Rh+	20 (66,7%)	30(91,2%)	32(86,5%)	24 (80%)
Rh-	10 (33,3%)*	4 (8,8%)	5(13,5%)	6 (20%)

* $p < 0,05$

У вагітних із ЦВП найчастіше зустрічався резус-негативний тип крові (33,3%) та AB(IV) група крові (20%).

Результати клінічного аналізу крові представлено в таблиці 3.3

Таблиця 3.3

Показники клінічного аналізу крові в обстежених вагітних

Показник	Вагітні з ЦВП (n=30)	Вагітні з ГР (n=34)	Вагітні з ЦД (n=37)	Контрольна група (п=30)
Гемоглобін г/л	103,2±3,6*	104,5±4,4*	109,2±8,2	118,6±5,5
Гематокрит %	33,5±2,2	34,3±2,1	34,3±1,9	33,9±2,6
Лейкоцити $10^{y}/1$	6,8±0,7	7,1±0,8	6,9±0,4	6,4±0,5
Тромбоцити $10^{y}/1$	199,3±8,8*	238,5±6,5	242,5±7,7	244,9±5,0
ШОЕ, мм/г	37,4±1,5*	18,3±2,2	16,4±1,2	16,2±1,4
Еритроцити, $10^{y}/1$	3,1±0,5	3,5±0,3	3,2±0,2	3,8±0,1

* - $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою

Як видно з таблиці 3.3, у вагітних із ЦВП зазначається зниження гемоглобіну, тромбоцитів та підвищення ШОЕ порівняно з нормативними показниками ($p < 0,05$). Анемія вагітних виявлена в 10% вагітних основної групи, що визначено за результатами лабораторного дослідження.

Тромбоцитопенія та підвищення ШОЕ визначалося переважно у вагітних з ЦВП.

Результати біохімічного дослідження крові представлені в таблиці 3.4

Таблиця 3.4

Біохімічні показники крові в обстежених вагітних

Показник	Вагітні з ЦВП (n=30)	Вагітні з ГР (n=34)	Вагітні з ЦД (n=37)	Контрольна група (n=30)
Загальний білок, г/л	60,7±1,5*	64,3±1,3*	67,8±0,3	73,3±1,4
Сечовина ммоль/л	3,1±0,2	2,9±0,2	3,2±0,1	3,3±0,1
Креатинін ммоль/л	69,1±1,3	65,5±0,4	68,6±0,2	73,2±1,1
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,45±0,02*	0,51±0,01*	0,43±0,02*	0,25±0,01
Тригліцериди, ммоль/л	2,2±0,05*	2,2±0,02*	2,5±0,01*	1,2±0,03
Глюкоза, ммоль/л	5,7±0,2	5,5±0,1	7,3±0,1*	4,9±0,1
Глікозильо-ваний Hb,%	5,1±0,2	5,3±0,2	6,4±0,3	5,2±0,3
Білірубін, мкмоль/л,	13,4+2,3	12,4+1,8	13,3+2,1	11,5+1,2
Холестерин ,ммоль/л	6,5±0,1	6,4±0,3	6,9±0,2	6,1±0,2
Лужна фосфатаза, ОД/л	136,5±5,2	140,9±4,9	131,2±4,1	127,3±3,1
АСТ, Од/л	17,9±1,8	18,5±3,1	21,4±2,5	20,4±2,2
АЛТ,Од/л	8,8±0,7	9,7±0,9	11,9±1,1	10,6±0,8

* - p <0,05 в порівнянні з контрольною групою

Звертає на себе увагу зниження загального білка в жінок із ЦВП на відміну від інших груп. При дослідженні обміну ліпідів визначено підвищення ЛПДНЩ, триглицеридів та незначне збільшення холестерину.

Показники системи гемостазу представлені в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Результати дослідження системи гемостазу в обстежених вагітних

Показник	Вагітні з ЦВП (n=30)	Вагітні з ГР (n=34)	Вагітні з ЦД (n=37)	Контрольна група (n=30)
Час рекальцифікації, с	115,8±1,1*	121,8±1,6*	143,2±2,5	179,1±2,7
Протромбіновий час, с	10,7±0,1	10,3±0,2	11,4±0,2	12,8±0,2
АЧТВ, с	23,9±0,3*	24,5±0,4*	28,3±0,4	32,6±0,3
Тромбіновий час, с	14,9±0,1*	14,5±0,1*	16,8±0,3	19,7±0,2
Антитромбін III, %	71,4±0,5*	83,6±0,6*	83,3±1,4*	101,4±0,4
Плазміноген, г/л х 10^{-2}	7,7±0,2*	9,9±0,2*	9,3±0,4*	15,1±0,8
Фібриноген, г/л	4,9±0,1*	4,8±0,1*	4,6±0,2*	3,1±0,1
ПДФ, мг/л	15,5±1,3*	11,8±0,9*	10,9±0,7	5,8±0,2

***** - $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою

У вагітних із ЦВП зазначається зниження часу рекальцифікації, антитромбіну Ш, плазміногену, підвищення ПДФ порівняно з аналогічними показниками у вагітних інших груп ($p < 0,05$).

Таким чином, у вагітних із ЦВП визначаються зміни в біохімічних аналізах крові та системі гемостазу, у більшості випадків аналогічні змінам у вагітних з гіпертензивними розладами.

3.2. Оцінка досліджень церебральних показників

Виходячи з того, що метою дослідження стала оптимізація ведення вагітності та пологів у вагітних із ЦВП, вважаємо на захворюваннях вагітних

вказаної групи варто зупинитися більш детально. У 30 (29,7%) жінок основної групи зустрічалися такі цереброваскулярні порушення: в однієї вагітної – множинні кавернозні мальформації головного мозку, велика кавернома правої скроневої долі, кавернома лівої потиличної долі, лівобічний геміпарез, видалення ангіоми в правій гемісфері головного мозку, вестибуло-атаксичний синдром, епісиндром. У другої вагітної – глибока артеріовенозна мальформація вентрикуло-паравентрикулярних відділів з геморагічним перебігом, формуванням рецидивуючого поширеного крововиливу праворуч, оперативне лікування в термін 24 тижні вагітності, декомпресивна краніотомія в правій тім'ній ділянці, видалення артеріовенозної мальформації вентрикулярно-паравентрикулярних відділів правої скронево-тім'яної ділянки. В однієї вагітної зазначалася артеріовенозна мальформація судин шиї.

В однієї вагітної зазначалися наслідки ГПМК за геморагічним типом, спонтанного субарохнаїдального крововиливу внаслідок розриву аневризми лівої СМА (2017), ендоваскулярної емболізації аневризми лівої СМА (2017), ДЦП з нижнім спастичним парапарезом, монопарез правої руки.

Одна вагітна мала ГПМК за геморагічним типом, субарахноїдальні крововилив, мішкоподібна аневризма, ендоваскулярна емболізація проведена в термін 10 тижнів вагітності лікворно-гіпертензивний, астено-невротичний, вестибуло-атаксичний синдром.

В однієї вагітної зазначалося ГПМК за ішемічним типом (2016). Одна вагітна була з ГПМК за геморагічним типом (2009), формування внутрішньомозкової інсульт-гематоми лівої лобно-скроневої тім'яної ділянки, астигматизм. Ще одна вагітна мала ГПМК за геморагічним типом з субоарахноїдальним крововиливом, мішкоподібна аневризма ендоваскулярна емболізація в термін 12 тижнів вагітності.

Дві вагітні мали каверноми правої тім'яної долі; одна – кавернозну ангіому лівої гемісфери мозочка. В однієї вагітної проведено видалення кістозної астроцитоми мозочка.

Одна вагітна мала ДЦП із грубим правостороннім геміпарезом, порушенням ходіння, епісиндром. Одна вагітна мала часткову атрофію зорового нерва обох очей, гіпоксично-ішемічну енцефалопатію з двобічною пірамідною недостатністю та епісиндромом F71.

Таким чином, 15 вагітних страждали на ЦВП, обумовлені мальформацією, каверномами, ГПМК.

Сім вагітних хворіли на епілепсію, з них в однієї жінки – епілепсія, генералізована форма; епілепсія з поліморфними нападами; у двох вагітних зазначалися ДЦП, окорухові порушення, епілепсія, видалення гліозних змін правої скроневої долі; в однієї вагітної визначалися епілепсія, лікворно-гіпертензивний синдром, арахноїдальна кіста лівої скроневої долі, в однієї– епілепсія, генералізована форма, в однієї вагітної – епілепсія з поліморфними нападами.

Також спостерігалися тринадцять пацієнток із черепно-мозковою травмою в анамнезі, з яких дві вагітних мали стан після ЧМТ, струсу головного мозку, лікворну гіпертензію; ЧМТ, лікворно-гіпертензивний, вестибуло-атаксичний синдром, астено-дисоціативний синдром мали три вагітних; ЧМТ, забій головного мозку, перелом правої тім’яної кістки, лікворна гіпертензія зазначалася в однієї вагітної; в однієї вагітної зазначалася відкрита ЧМТ, контузія правої лобної та скроневої долі, субдуральні пластинчаті гематоми, перелом основи черепа, дисциркуляторна енцефалопатія з лікворно-венозною дистензією, вестибуло-атаксичним, цефалгічним, астено-невротичним синдромом; в однієї жінки ЧМТ, лікворно-гіпертензивний, вестибуло-атаксичний синдром, астено-дисоціативний синдром; у трьох вагітних визначено ЧМТ з лікворно-венозною дистензією, астено-невротичним синдромом; у двох вагітних – ЧМТ в анамнезі, цефалгічний синдром.

Звертають на себе увагу різноманітні варіанти ЦВП у вагітних, що потребує індивідуального підходу та персоналізованого алгоритму ведення вагітності та пологів. У таблиці 3.6 представлені варіанти ЦВП у жінок

основної групи залежно від віку.

Таблиця 3.6

Варіанти ЦВП у жінок основної групи в залежності від віку

Вік	ЧМТ в анамнезі	Епілепсія	ГПМК в анамнезі	ГПМК в теперішній вагітності	АВМ в анамнезі	АВМ в теперішній вагітності
≤20 (n=1)	1	0	0	0	0	0
20-24 (n=15)	3	2	0	0		0
25-29 (n=31)	3	3	0	0	1	1
30-34 (n=23)	2	1	0	0	2	1
35-39 (n=19)	1	3	2	1	2	0
40-44 (n=9)	0	0	1	2	2	1
≥45 (n=3)	0	0	0	0	0	0
Разом	10	9	3	3	7	3

Як видно з таблиці, ЧМТ в анамнезі мали 10 вагітних, переважно вони народжували в 18-35 років (середній вік їх становив 26,5±3,8 років). Вони перенесли відкриту або закриту ЧМТ, мали місце переломи тім’яної, лобної, скроневих кісток, субдуральні гематоми. Майже всі мали лікворно-гіпертензивний, астено-невротичний, вестибуло-атаксичний, цефалгічний синдроми.

Вагітність та пологи в 6 жінок з ГПМК зустрічалися здебільше після 35 років (37,3±2,9 років), а мальформації виявлялися в 10 вагітних раніше (29,7±3,6 років).

Епілепсія ускладнювала стан жінок з ЦВП у 9 випадках, середній вік вагітних з епілепсією становив 28,9±7,4 років. Чотири вагітних мали генералізовану форму епілепсії, 5 – поліморфні напади.

При надходженні до стаціонару вагітні з епілепсією висували скарги на головний біль у потиличній, скроневій ділянках, загальну слабкість, напади

під час сну з онімінням кінцівок, частотою 3-4 рази на тиждень.

У неврологічному статусі визначені такі особливості: очні щілини та зіниці D=S, рухи очних яблук обмежені в боки, конвергенція ослаблена, ністагм горизонтальний, обличчя симетричне, язик по середній лінії, сухожильні рефлекси з кінцівок D=S жваві, координаторні невпевнено. У позі Комберга нестійкість, чутливість на обличчі знижена ліворуч, енінгіальних та патологічних знаків не виявлено. Встановлений діагноз: симптоматична епілепсія з генералізованими судомними нападами, нападами типу абсанс з лікворно-венозною дисплазією, астенічним синдромом, арахноїдальна киста лівої скроневої долі.

УДМІЕКС визначали такі показники: гемодинаміно значима оклюзія – не виявлено; кровоток — антероградний; лінійна швидкість кровотоку – у межах вікової норми; позиційні проби — позитивні (як ознака іритації (екстравазальної компресії) симпатичних сплетінь хребетних артерій. Реєструються патерні гіперперфузії: акустико-візуальні феномени в басейнах ЛВСА, ЛЗСА, як ознака АВМ у зазначених басейнах. УЗДГ має хаотичний вигляд через аритмію. Рекомендовано УЗДС брахіо-цефальних судин, консультацію ангіохірурга.

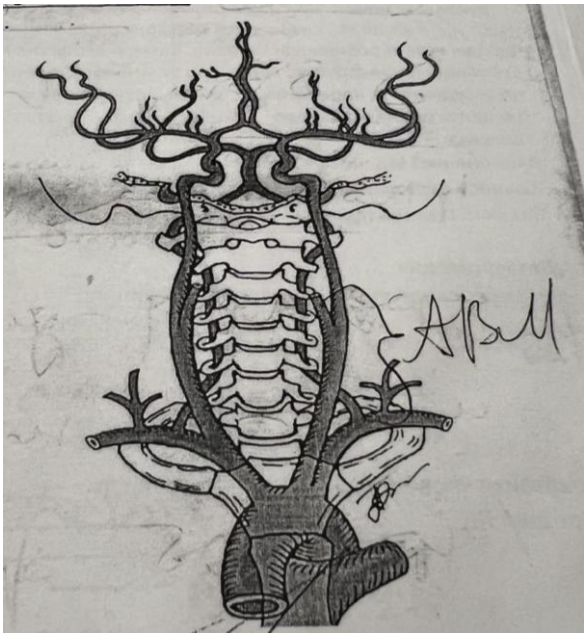


Рис. 3.1. УДМІЕКС. Вагітна Н., № іст. 9п 728. Вагітність I, 36 тиж. Пологи I, I позиція, передній вид, головне передлежання плода. Артеріовенозна мальформація судин шиї.

Нейрохірург надав заключення: екстракраніальна АВМ навколовушної залози ліворуч (a.carotis externa et v.jugularis). Протипоказань для розродження через природні пологові шляхи немає.

Ангіохірург: ВАВМ судин шиї ліворуч, у післяпологовому періоді рекомендовано КТ, ангіографію з вирішенням питання про оперативне втручання**.**

Результати МРТ: АВМ верхньої 1/3 бічної поверхні шиї ліворуч з наявним аневризоподібним розширенням. На томограмах голови в тканинах головного мозку осередкові та дифузні патологічні зміни не визначалися. У полюсно медіальному відділі лівої скроневої долі визначається локальне розширення субарахноїдального простору розмірами до 18х23мм – лікворна кіста лівої скроневої долі. Стовбур головного мозку без особливостей. Гіпофіз у розмірах не збільшений. Воронка по середній лінії. Хіазма без ознак компресії. Параселярні структури без особливостей. Пінеальна ділянка без змін. Середні структури не зміщені. Бічні шлуночки не розширені. Ліквороток не утруднений. Мосто-мозочкові кути без змін. Субарахноїдальний простір конвекситальної поверхні лобно-тім’яної ділянки, міжпівкульна щілина не розширені. Коркові борозни великих півкуль головного мозку, мозочка не заглиблені, не розширені. Мигдалики мозочка розташовані вище великого потиличного отвору. навколоносові пазухи, пірамідки скроневих кісток вільні, пневматизовані. Мр-ознак осередкової та об’ємної патології головного мозку не виявлено. Лікворна кіста лівої скроневої долі.

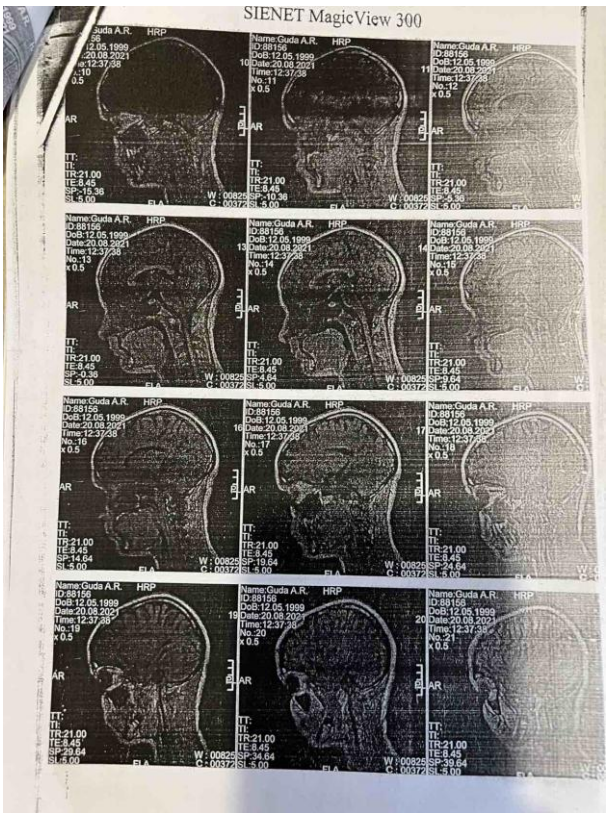


Рис. 3.2. МРТ. Вагітна Г., № іст. 9п1182. Вагітність II, 30 тиж. Пологи II, головне передлежання плоду. Загроза передчасних пологів. Симптоматична епілепсія з генералізованими судомами з ліквoрно-гіпертензивним синдромом. Арахноїдальна кіста лівої скроневої долі. ХХН I ст.: хронічний пієлонефрит у стадії ремісії. Сечокислий діатез. Міхурово-сечовідний рефлекс. Стан після ендоскопічної корекції рефлексу (2009). Папіломатоз зовнішніх статевих органів.

На МР-томограмах голови в тканинах головного мозку в глибокому відділі лобної частки, у передньому відділі острівця визначається ділянка розмірами 24х9мм, що виробляє на Т2зз підвищений мрсигнал без динаміки при порівнянні з попереднім обстеженням. У тім’яних частках визначається потовщення кори до 20 мм з утворенням кортикальних та перивентрикулярних вузлів. Мозолисте тіло витончене в задньому відділі. Турецьке сідло не розширене.

Гіпофіз збільшений відповідно graviditatis. Вирва гіпофіза – по середній лінії. Параселярні судини не змінені. Серединні структури не зміщені. Розширені бічні шлуночки мозку. Ознак порушення циркуляції цереброспинальної рідини в шлуночках мозку не виявлено.

Субарахноїдальний простір конвекситальної поверхні лобно-тім'яної ділянки, міжпівкульна, сильвієві щілини розширені. Розширений субарахноїдальний простір дорсально від мозочка 50х25х20 мм. На місці правої скроневої частки визначається розширений субарахноїдальний простір 77х40х25мм. Мостомозочкові кути не змінені. Краніовертебральний перехід не змінено. Мигдалики мозочка за межі ЗЧЯ не виходять.

Висновок: Ознаки ГПМК у глибокому відділі лівої лобної частки в передньому відділі острівця (зони водорозділу, кровопостачання стріарних гілок лівої середньої мозкової артерії). Лізенцефалія, кортикальна трансмантійна та вузлова дисплазія тім'яних часток. Помірна зовнішня гідроцефалія. Арахноїдальні кісти.

ЕЕГ: помірні порушення з дисфункцією медіобазальних структур; переважання Q та G хвиль амплітудою до 250 млВ на фоновій кривій у вигляді генералізованих спалахів; дифузні зміни з іритацією в скронево-тім'яну ділянку.

РЕГ: зміни за дистонічним типом, венозний відток утруднений у ВББ S=D. ЕХО-ЕС: серединне М-ЕХО без зміщення.

Нейрохірург: симптоматична епілепсія, арахноїдальна кіста лівої скроневої ділянки. Невропатолог: симптоматична епілепсія з генералізованими судомами, ліквorно-гіпертензивним синдромом. Гліоз правої скроневої долі. Гіпоксично-ішемічна перинатальна енцефалопатія (ДЦП) зі спастичним тетрапарезом та окоруховими порушеннями.

Окуліст: знижений зір, косоокість, очне яблуко відхилене до скроні на 25-30 градусів за Гірш. Рух у повному обсязі. Розбіжна косоокість. Ознаки порушень венозного відтоку обох очей. Таким чином, вагітні з ЦВП мали як різні причини виникнення вказаної патології, так і неоднакову клінічну картину та результати інструментального обстеження.

Вагітні з патологією серцево-судинної та ендокринної систем відносяться до групи ризику з ЦВП. Розподіл їх за віком в залежності від патології представлені в таблиці 3.7

Таблиця 3.7

Ендокринні та серцево-судинні захворювання обстежених вагітних

Вік	ГЦД	ЦД	Гіпертензивні розлади	Прееклампсія
≤20 (n=1)	0	0	0	1
20-24 (n=15)	5	2	1	4
25-29 (n=31)	9	1	2	7
30-34 (n=23)	7	3	3	2
35-39 (n=19)	5	0	5	2
40-44 (n=9)	2	2	3	2
≥45 (n=3)	1	0	1	1
Разом	29	8	15	19

Вагітні з гіпертензивними розладами мали такі причини підвищення АТ : прееклампсія – у 19, гіпертонічна хвороба – у 15 вагітних, з них у 6 – хронічна гіпертонічна хвороба.

Вагітні надходили до ХРПЦ зі скаргами на головний біль, підвищення АД, мерехтіння мушок перед очима.

При огляді невропатолога гострої неврологічної патології не виявлено.

При проведенні УДМІЕКС – гемодинамічно значимої оклюзії не виявлено, кровоток антероградний, лінійна швидкість кровотоку в межах вікової норми. У 3 випадках виявлений спектр за дистонічним типом. У 5 – УЗДГ має хаотичний вигляд через аритмію. Також було виявлено гідроперикард (1). Жінки з АГ отримували цілодобове моніторування АТ за допомогою апарату Холтера. За результатами дослідження кількість достовірних вимірювань 56-60 вдень та 16-20 вночі (усього 85-90%), що вказувало на те, що добовий моніторинг АТ був вдалим та задовільним. ДМАТ показував денний та нічний систолічний та діастолічний тиск з фіксацією його підвищень (систолічні – 127-148 мм рт ст), діастолічний – 67+). Нерідко фіксувалося недостатнє зниження (non-dipping) нічного систолічного АТ (9,6%+), у той же час зазначалося оптимальне зниження (normal dipping) нічного діастолічного АТ (12,8+%) (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Результати моніторування артеріального тиску в обстежених вагітних з гіпертензивними розладами

Показник	10.00-10.00	7.00-23.00 (15 хв)	23.00-7.00 (30 хв)
Достовірних вимірювань	85,00%	82,00%	94,00%
Середній АТ (мм рт ст)	123/64	127/67	115/59
Вище за ліміт (мм рт ст)	35% > 130/ 21% > 80	23%>135/ 9% > 85	25% > 120/ 13% > 70
СрАТ (мм рт ст)	84	87	77
ЧСС	104+11	110+7,9	94+6,9
Нічне зниження АТ	9,6%/12,8%	---	-
Варіабельність АТ (мм рт ст)	+11,2/+11,3	+9,3/+11,7	+10,0/+8,1
ПАТ (мм рт ст)	59	60	56
САТхЧСС	12792	13970	10810
Ранкове підвищення (мм рт ст)	51/34	-	-
Швидкість підвищення (мм рт ст)	0,34/0,57	-	-
Навантаження тиском	20,7%/8,1%	18,0%/5,2%	25,7%/13,4%
Площа під графіком (мм рт ст)	1,5/0,4	1,1/0,2	2,4/0,8
AASI	0,19	-	-

Обстеження вагітних із цукровим діабетом виявило гестаційний діабет у 29 жінок, 8 жінок мали ЦД 1 типу, тяжку форму в стадії медичної компенсації.

УЗДІЕС: гемодинамічно значимих оклюзій не виявлено, кровотік антероградний, лінійна швидкість кровотоку в межах вікової норми.

Огляд невропатолога: на момент огляду гострої неврологічної патології не виявлено. Огляд офтальмолога: діабетична ангіопатія обох очей, універсальна діабетична ангіопатія. Огляд ендокринолога: цукровий діабет, 1 тип, важка форма в стадії субкомпенсації. УЗД ФПК: діабетична фетопатія, багатоводдя. Призначено інсулін, дострокове розродження в 34-36 тижнів

Резюме. При обстеженні жінок із ЦВП та груп ризику (гіпертензивні розлади, цукровий діабет) були виявлені різні терміни вагітності при надходженні вагітних до стаціонару. Вагітні з ЦВП надходили в 22-28 тижнів для всебічного обстеження, вагітні з цукровим діабетом переважно надходили в терміні 33-36 тижнів для дострокового розродження, а жінки з гіпертензивними розладами – в 37-40 тижнів у зв'язку з підвищенням артеріального тиску. У вагітних з ЦВП зазначається зниження гемоглобіну, тромбоцитів та підвищення ШОЕ в порівнянні з нормативними показниками ($p < 0,05$). У вагітних із ЦВП найчастіше зустрічався резус-негативний тип крові (33,3%) та АВ(1У) група крові (20%). Також у них виявлено зниження загального білка, підвищення ЛПДНЩ, триглицеридів та незначне збільшення холестерину. Крім того, у вагітних із ЦВП зазначається зниження часу рекальцифікації, антитромбіну Ш, плазміногену, підвищення ПДФ порівняно з аналогічними показниками у вагітних інших груп ($p < 0,05$). Звертають на себе увагу різноманітні варіанти ЦВП у вагітних (переважно АВМ, каверноми, аневризми, ГПМК, епілепсії, стан після ЧМТ), що потребує індивідуального підходу та персоналізованого алгоритму ведення вагітності та пологів.

Список праць, опублікованих за темою розділу дисертації:

1. Абдуллаєва НА, Черепова ВІ, Афанасьєв ІВ. Цереброваскулярні порушення під час вагітності. В: Зб. тез та наук. робіт міжнарод. наук.-практ. конф. «Медичні науки: історія розвитку, сучасний стан та перспективи досліджень»; 2020 Вер 25; Львів. Львів: ГО «Львівська медична спільнота»; 2020, с. 8-11.

Розділ 4
ВИЗНАЧЕННЯ БІОХІМІЧНИХ ТА БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН У ВАГІТНИХ

4.1. Гормональні показники

Було проведено дослідження вмісту прогестерону, естрадіолу, окситоцину, простагландину, фосфатидилхоліну у вагітних з ЦВП, гіпертонічними розладами та цукровим діабетом порівняно з вагітними контрольної групи. Результати представлені в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Результати дослідження гормонів в обстежених вагітних

Показник	Вагітні з ЦВП (n=30)	Вагітні з ГР (n=34)	Вагітні з ЦД (n=37)	Контрольна група (n=30)
Прогестерон, нг/мл	268,5±15,1*	271,9±13,8*	373,7±20,4*	184,2±17,3
Окситоцин, нг/л	125,8±6,5	112,9±4,5	85,3±5,7*	116,1±8,5
Естрадіол, нг/мл	28,9±1,3*	19,7±1,1	16,3±0,8*	21,6±1,1
Простагландин F2α, нг/мл	187,3±7,2*	162,8±10,6	133,3±9,1	138,6±11,7
Фосфатидил-холін,%	31,5±2,8*	42,9±3,1	27,6±2,2*	47,3±3,4
Інсулін, мкОд/мл	15,3±1,4	14,7±2,2	38,4±4,3*	12,2±0,9

Як видно з таблиці 4.1, у вагітних з ЦВП виявлені вірогідні відмінності від показників контрольної групи в показниках гормонів, які активують пологову діяльність (підвищення окситоцину, простагландину, естрадіолу), також зазначалося вірогідне зниження фосфатидилхоліну (31,5±2,8%) ($p<0,05$), що вказує на порушення вмісту фосфоліпідів у крові вагітних з ЦВП. Виявлені відмінності можуть пояснювати високий відсоток загрози передчасних пологів у вагітних з ЦВП та наявність плацентарної дисфункції.

4.2. Ендотеліальний статус

Для уточнення патогенезу ЦВП та вплив їх на перебіг вагітності та пологів, стан матері та плода було проведено дослідження ендотеліального статусу, нейросинтаз та інших факторів роста у вагітних із ЦВП та патологією, яка їх провокує.

Проведено дослідження судиноендотеліального фактору росту, ендотеліна-1, ендотеліальної та індуцибельної синтази, плацентарного фактору росту. Результати дослідження вмісту вказаних біологічно активних речовин представлені в таблиці 4.2

Таблиця 4.2

Показники ендотеліального статусу та нейросинтаз в обстежених вагітних

Показник	Вагітні з ЦВП (n=30)	Вагітні з ГР (n=34)	Вагітні з ЦД (n=37)	Контрольна група (n=30)
ЕТ-1, пг/мл	9,2±1,3*	6,5±2,1	3,1±0,8	2,7±0,8
eNOS, пг/мл	88,7±5,3	87,5±4,4	66,1±5,9	79,8±4,9
VEGF, пг/мл	541,3±69,1*	158,2±10,8	147,2±12,2	117,6±7,9
iNOS, пг/мл	95,6±3,3*	84,3±5,2	81,6±4,1	77,2±2,6

* $p<0,05$

Як видно з таблиці, у вагітних з ЦВП зазначається збільшення вмісту ЕТ-1 в 3,4 раза, а в жінок з гіпертензивними розладами – у 2,4 раза, при ЦД уміст ЕТ-1 майже не змінюється.

Уміст VEGF також значно підвищений при ЦВП в 4,6 разів, що може бути обумовлено як мальформацією, так і компенсаторним збільшенням судинного русла при ГПМК, ускладнень ЧМТ. Звертали на себе увагу зміни індуцибельної нейросинтази (iNOS) – її вірогідне підвищення до 95,6±3,3 пг/мл тільки у вагітних з ЦВП.

Ендотеліальна нейросинтаза (eNOS) вірогідно не відрізнялася від

показників інших груп.

Отримані у ході дослідження дані дозволили розробити формулу для попереднього плану ведення пологів за даними ендотеліального статусу вагітних з ЦВП.

Наявність плацентарної дисфункції	Формула	Відсутність плацентарної дисфункції
>10	$\frac{ET1+VEGF+iNOS}{ФХ}$	< 10

4.3. Показники ериптозу

Для визначення ролі ериптозу в розвитку ускладнень з боку матері та плода до дослідження було залучено 62 вагітних. Залежно від екстрагенітальної та акушерської патології пацієнтки були розподілені на три групи: 16 вагітних (25,8%) із церебральними васкулярними порушеннями (ЦВП), 16 вагітних (25,8%) з гіпертонічними розладами (ГР) вагітності, 16 вагітних (25,8%) із цукровим діабетом (ЦД) та 14 вагітних (22,6%) без екстрагенітальної та акушерської патології (контрольна група).

Результати проточної цитометрії параметрів ериптозу представлені в таблиці 4.3. Для характеристики екстерналізації ФС використали два параметри: кількості анексин V-позитивних ериптозних клітин та середні значення флуоресценції анексину V-FITC в еритроцитах. Також визначалися значення MFI флуоресценції DCF (середня інтенсивність флуоресценції дихлорфлуоресцеїну) порівняно з контрольними, що свідчить про гіперпродукцію АФК в еритроцитах. Результати проточної цитометрії параметрів ериптозу представлені в таблиці 4.3.

Церебро-васкулярні порушення вагітних були асоційовані зі статистично значним збільшенням кількості анексин V-позитивних, тобто.

ФС-дисплеючих ериптозних циркулюючих еритроцитів (1.94±0.14%) (p<0,0001), і MFI (середнє значення флуоресценції) анексину V-FITC в еритроцитах (362,9±22,7) (p < 0,0001). Ці дані свідчать про активацію ериптозу у вагітних із ЦВП. Також у вагітних з ЦВП були вищі значення MFI флуоресценції DCF (середня інтенсивність флуоресценції дихлорфлуоресцеїну) (312,5± 16,4) (p < 0,001) порівняно з контрольними, що свідчить про гіперпродукцію АФК в еритроцитах.

Таблиця 4.3

Показники ериптозу в обстежених вагітних

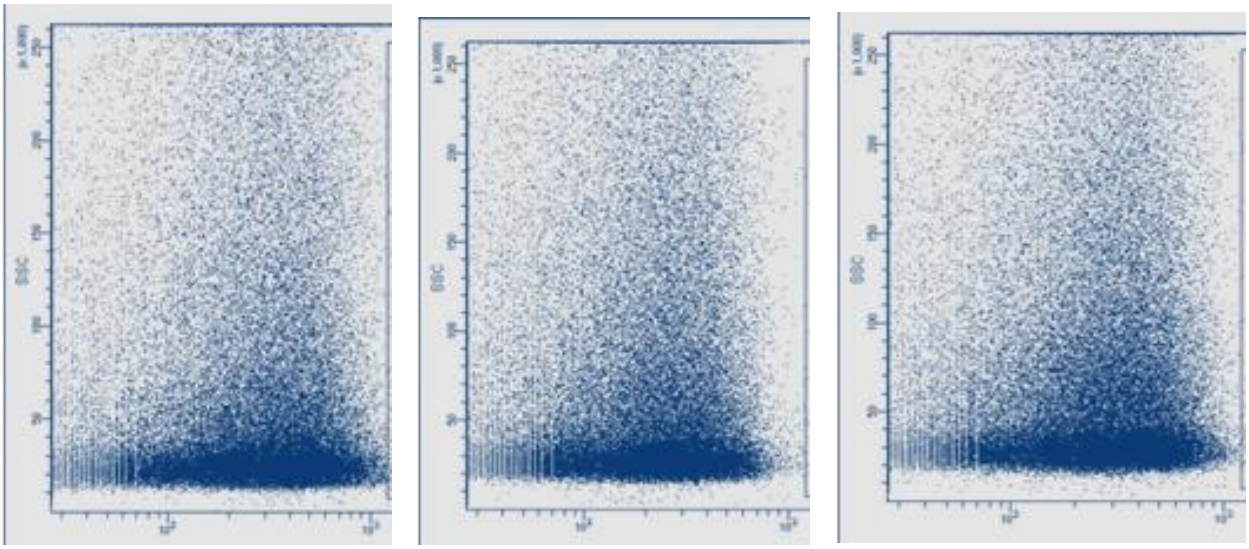
Показник	Вагітні з ЦВП (n=16)	Вагітні з ГР (n=16)	Вагітні з ЦД (n=16)	Контрольна група (n=14)
Анексин V-позитивні ериптозні клітини, %	1.94± 0.14*	2.01± 0.37*	1.62±0.26*/ 1,23+0,32	0,87±0,26
Середня інтенсивність флуоресценції анексину V-FITC, у.о.	362,9± 22,7* 216[202;256]	383,8± 26,4*	312,5±20,8*/ 246,6+34,2	238,2 ± 15,1
Середня інтенсивність флуоресценції дихлорфлуо-ресцеїна, у.о	312,5± 16,4*	318,9± 21,3*	351,6±17,2* 255,8+22,3	259,8 ± 11,6

*p < 0.001

Гіпертензивні розлади вагітних супроводжувалися статистично значущим підвищенням як частки відсотка анексин V-позитивних клітин (2.01± 0.37%), так і середньої інтенсивності флуоресценції анексин V-FITC (383,8± 26,4) (p < 0,001), що свідчить про більш високий рівень ериптозу порівняно як зі здоровими особами, так при ЦВП.

Цукровий діабет 1 типу у вагітних відзначався статистично значущим підвищенням відсотка анексин V-позитивних клітин (1.62 ± 0.26%). MFI анексин V-FITC (292,5 ± 20,8) також був підвищеним, порівняно зі здоровими

особами. Однак це збільшення показників ериптозу було менш вираженим порівняно з іншими вагітними, хворими на ЦВП та ГРВ. Важливо відзначити, що значення MFI DCF у цій групі були найвищими серед усіх груп, які брали участь у цьому дослідженні (351,6 ± 17,2), що вказує на те, що ЦД 1 типу пов'язаний із найбільшим ступенем генерації АФК.



A B C

Рис.4.1. Репрезентативні гістограми відображають флуоресценцію анексин V-позитивних ериптозних клітин (A), анексину-V-FITC (B), середньої інтенсивності флуоресценції H2DCFDA (C) в еритроцитах пацієнток із ЦВП, гіпертензивними розладами та цукровим діабетом. Показана стратегія виявлення субпопуляції анексин V-позитивних ериптотичних клітин.

У вагітних з гестаційним ЦД усі перераховані вище параметри майже не змінювалися ($p > 0,05$). Таким чином, можна припустити, що гестаційний цукровий діабет, на відміну від ЦД першого типу, не супроводжується активацією ериптозу. Розвиток гестаційного ЦД не пов'язаний із надмірним впливом ФС і гіперпродукцією АФК, у результаті ериптоз не активується у вагітних із гестаційним ЦД. У свою чергу ЦД 1 типу асоційований з активацією ериптозу. Ці дані підтверджуються іншими повідомленнями про вплив передгестаційного діабету на ериптоз.

Звертає на себе увагу те, що у вагітних з гіпертензивними розладами зазначається ще більш виражена інтенсифікація ериптозу, порівняно з ЦД та ЦВП. Можна вважати, що цей спосіб загибелі клітин індукується

гіпертонією.

У той же час, отримані нами показники ериптозу у вагітних з ЦВП, максимально наближені до показників вагітних з гіпертензивними розладами, що можна пояснити як схожими патогенетичними ланками, так і тим, що ЦВП у низці випадків є результатом підвищеного АТ. Також наші дані вказують на те, що АФК-залежні механізми залучені до ериптозу, спричиненого ЦВП, гіпертензивними розладами і ЦД.

Таким чином, отримані нами дані свідчать про те, що еритроцити при церебро-васкулярних порушеннях у вагітних, гіпертензивних розладах та передгестаційному цукровому діабеті схильні до ериптозу та характеризуються змінами клітинних мембран, чого не спостерігається при гестаційному цукровому діабеті. Ериптоз, спричинений ЦВП та гестаційними гіпертензивними розладами, залежить від АФК.

Отримані у ході дослідження дані дозволили розробити формулу для попереднього плану ведення пологів за даними ериптозу вагітних з ЦВП.

Наявність плацентарної дисфункції	**Формула**	**Відсутність плацентарної дисфункції**
< 400	$\frac{\text{СІФ}_{\text{V-FITC}}+\text{СІФ}_{\text{H2DCFDA}}}{\text{Анексин V}}$	**>400**

Резюме. Дослідження гормонального, ендотеліального статусу, системи ериптозу у вагітних з ЦВП та хворобами, які їх можуть провокувати, продемонстрували зміни вмісту судиноендотеліального фактора росту, індуцибельної нейросинтази та ендотеліну-1, що вказує на їх патогенетичне значення в розвитку вказаної патології. Підвищення гормонів-утеротоніків пояснює високий відсоток загрози переривання вагітності у хворих на ЦВП. Зміни ериптозу, на тлі зниження фосфатидилхоліну, зазначалися переважно

при гіпертензивних розладах, ЦВП та ЦД, що може вплинути на розвиток акушерських та перинатальних ускладнень.

Список праць, опублікованих за темою розділу дисертації:

1. Abdullaieva NA, Tertyshnyk DYu, Posokhov YeO, Lazurenko VV. Eryptosis in patients with gestational diabetes mellitus and hypertensive disorders of pregnancy. Azerbaijan Medical Journal. http://doi.org/10.34921/amj.2022.4.022 2022;4:11-6 **(Scopus)**
2. Каліновська ОІ, Абдуллаєва НА, Черепова ВІ. Інтенсивність процесів ериптозу при цереброваскулярних захворюваннях у вагітних. Проточна цитометрія в експериментальній та клінічній медицині: В: Мат. наук.-практ. онлайн-конф. з міжн. участю «Проточна цитометрія в експериментальній та клінічній медицині», 2021 Квіт 29-30; Харків. Харків: ХНМУ; 2021, с.11-3.
3. Абдуллаєва НА, Лазуренко ВВ, Черепова ВІ, Таравнех ДШ. Роль ендотелія при цереброваскулярних порушеннях у вагітних жінок. В: Зб. тез та наук. робіт міжнарод. наук.-практ. конф. «Пріоритетні напрями вирішення актуальних проблем медицини»; 2020 Вер 11-12; Дніпро. Дніпро: Організація наукових медичних досліджень «Salutem»; 2020, с. 30-3.
4. Старкова ІВ, Лазуренко ВВ, Абдуллаєва НА. Деякі аспекти появи цереброваскулярних порушень, що виникають під час вагітності. В: Міжнарод. наук.-практ. конф. «Перспективні напрями розвитку сучасних медичних та фармацевтичних наук»; 2021 Лют 11-12; Дніпро. Дніпро: Організація наукових медичних досліджень «Salutem»; 2021, с. 49-50.
5. Кремінська АО, Абдуллаєва НА. Цукровий діабет у вагітних жінок з цереброваскулярними порушеннями. В: XVIII Міжнарод. наук. конф. «Актуальні питання сучасної медицини»; 2021 Квіт 22-23; Харків. Харків: ХНУ ім. В.Н.Каразина, 2021, с. 92-4.

Розділ 5
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК З ЦВП, КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ

5.1. Перебіг вагітності

Для визначення особливостей перебігу вагітностей та пологів у жінок з ЦВП для проведення порівняльної характеристики було проаналізовано перебіг вагітності та пологів у жінок з фізіологічною вагітністю (контрольна група), та у вагітних, які складають групу ризику з ЦВП, зокрема, гіпертензивними розладами під час вагітності (34 вагітних) та при наявності у вагітної цукрового діабету (37 вагітних). Контрольну групу склали 30 вагітних, які не мали соматичної та гінекологічної патології, а перебіг пологів проходив фізіологічно, без ускладнень.

Група жінок із цереброваскулярною патологією нараховувала 30 вагітних. Перебіг вагітності в жінок із цереброваскулярною патологією супроводжувався різноманітними акушерськими ускладненнями, зокрема загроза передчасних пологів – у 27 (90%), гестаційний пієлонефрит – у 20 вагітних (66,7%), анемія – в 11 (36,7%), гіпертензивні розлади під час вагітності – у 10 (33,3), плацентарна дисфункція – у 3(10%), багатоводдя – у 5 (16,7%), кольпіт різного генезу – у 5 (16,7%), гестаційний цукровий діабет– у 3 (10%), крупний плід – у 1 (3,3%).

Залежно від терміну вагітності в жінок із цереброваскулярною патологією були виявлені такі ускладнення.

З *22 тижня* вже виявлялася загроза передчасних пологів у 23 (76,7%) вагітних, які мали стан після ЧМТ (10 вагітних), струсу головного мозку (4 вагітних), епілепсію (6 вагітних), ДЦП (3 вагітних). Також у цей термін зазначалося загострення хронічного пієлонефриту або виявлення гестаційного пієлонефриту у 8 (26,7 %) вагітних.

На *26 тижні* розпочиналися прояви гіпертензивних розладів у 5 вагітних (16,7%), особливо у вагітних з наслідками ГПМК за геморагічним

типом, субарохнаїдальним крововиливом унаслідок розриву аневризми лівої або правої СМА (1 жінка), перенесеної ендоваскулярної емболізації аневризми СМА (1 вагітна), ДЦП з нижнім спастичним парапарезом, монопарез правої руки, окорухові порушення (2 вагітні). Також із цього терміну вагітності виявлялися ознаки анемії в 6 вагітних (20%), загроза передчасних пологів у 2 вагітних (6,6%) з епілепсією.

На *27 тижні* виявилася загроза передчасних пологів та ознаки артеріальної гіпертензії на тлі ожиріння та ЧМТ в 1 вагітної (3,3%).

На *29 тижні* в 4 (13,3%) вагітних з ДЦП, епілепсією, видаленням гліозних змін правої скроневої долі визначено багатоводдя, а також кандидозний кольпіт, бактеріальний вагіноз.

На *30 тижні* в 1 (3,3%) вагітної з епілепсією та бронхіальною астмою 2 ступеня та персистуючим перебігом визначено її загострення. У двох жінок (6,6%) з епілепсією та лікворно-гіпертензивним синдромом виявлена арахноїдальна кіста лівої скроневої долі, визначено загострення хронічного пієлонефриту, сечокислий діатез.

На *32 тижні* в 1 (3,3%) вагітної виявлена артеріовенозна мальформація судин шиї, у зв'язку із цим вона була госпіталізована до нейрохірургічного відділення.

На *33 тижні* у 2 (6,6%) вагітних визначена плацентарна дисфункція, затримка росту плода, на тлі гіпертонічної хвороби, ГПМК за ішемічним типом, в 1 (3,3%) вагітної з епілепсією – передлежання плаценти.

На *34 тижні* госпіталізовано 3 вагітних (10%), одна з яких мала рубець на матці, плацентарну дисфункцію, багатоводдя, ДЦП, гіпотонічну ішемічну енцефалопатію, ЧМТ, забій головного мозку, перелом правої тім'яної кістки, лікворну гіпертензію, гестаційний пієлонефрит, гепатит В. Друга вагітна також з рубцем на матці та загрозою передчасних пологів, страждала на ДЦП з грубим правобічним геміпарезом, порушенням ходіння, епісиндромом та анемією. Третя вагітна з анемією мала стан після струсу головного мозку, міопію, хронічний риніт.

На 35 тижні госпіталізована 1 вагітна (2,9%) з ГПМК за геморгагічним типом, формуванням внутрішньомозкової інсульт-гематоми лівої лобно-скроневої тім'яної ділянки, астигматизмом, загрозою передчасних пологів.

На 36 тижні госпіталізовано 3 вагітних (10%), з них 1 після перенесеної відкритої ЧМТ, з міопією, анемією, кольпітом. Друга вагітна мала множинні кавернозні мальформації головного мозку, велику каверному правої скроневої долі, каверному лівої потиличної долі, лівобічний геміпарез, видалення ангіоми в правій гемісфері головного мозку, вестибуло атаксичний синдром, епісиндром, гепатит С. Третя вагітна перенесла ЧМТ, ГПМК за геморагічним типом із субоарахноїдальним крововиливом, мішкоподібну аневризму, їй проведена ендоваскулярна емболізація на 12 тижні вагітності, мала лейоміому матки та страждала на хронічний пієлонефрит.

На 37 тижні госпіталізовано 4 вагітних (13,3%), з них одна мала рубець на матці, відкриту ЧМТ, контузію правої лобної та скроневої долі, субдуральні пластинчаті гематоми, перелом основи черепа, дисциркуляторну енцефалопатію з ліквorно-венозною дистензією, вестибуло-атаксичним, цефалгічним, астено-невротичним синдромом. Друга вагітна мала епілепсію, генералізовану форму, гестаційний пієлонефрит, гестаційний цукровий діабет, ожиріння, хронічну артеріальну гіпертензію. Третя вагітна мала каверному правої тім'яної долі, а четверта – кавернозну ангіому лівої гемісфери мозочка.

На 38 тижні також госпіталізовано 4 (13,3%) вагітних, серед яких одна мала рубець на матці, видалення кістозної астроцитоми мозочка, гестаційний пієлонефрит, міопію середнього ступеня. Друга вагітна перенесла ЧМТ, забій головного мозку, ГПМК за геморагічним типом, субарахноїдальний крововилив, мішкоподібну аневризму, їй була проведена ендоваскулярна емболізація в 10 тижнів вагітності, також вона мала ліквorно-гіпертензивний, астено-невротичний, вестибуло-атаксичний синдром, лейоміому матки, хронічний пієлонефрит. У третьої вагітної мала місце глибока артеріовенозна мальформація вентрикуло-паравентрикулярних

відділів з геморагічним перебігом, формуванням рецидивуючого поширеного крововиливу праворуч, оперативне лікування на 24 тижні вагітності, декомпресійна краніотомія в правій тім'яній ділянці, видалення артеріовенозної мальформації вентрикуло-паравентрикулярних відділів правої скронево-тім'яної ділянки, анемія вагітних. Четверта вагітна мала в анамнезі ЧМТ, лікворно-гіпертензивний, вестибуло-атаксичний синдром. Теперішня вагітність ускладнилася гестаційним цукровим діабетом, симфізитом, хронічним гастритом, астено-дисоціативним синдромом, анемією вагітних.

На *39 тижні* госпіталізовано 3 (10%) вагітних, одна з яких мала рубець на матці, часткову атрофію зорового нерва обох очей, гіпоксично-ішемічну енцефалопатію з двобічною пірамідною недостатністю та епісиндромом, F71.

Друга вагітна перенесла ЧМТ, мала хронічний пієлонефрит, міопію середнього ступеня, анемію вагітних, люмбоішіалгію з лікворно-венозною дистензією, астено-невротичним синдромом. Третя вагітна також мала рубець на матці, крім того, страждала на епілепсію з поліморфними нападами, лейоміому матки, варикозне розширення вен лівої нижньої кінцівки, гестаційний пієлонефрит.

Н*а 40 тижні*– 1 вагітна (3,3%), яка мала рубець на матці після кесаревого розтину, гіпертанзивні розлади під час вагітності, цефалгічний синдром, стан після ЧМТ, післяопераційний гіпотирез.

Таким чином, вагітні з ЦВП отримували госпіталізацію протягом вагітності не тільки через ЦВП, а й через ускладнення вагітності, серед яких переважали загроза передчасних пологів у 28 (93,3%), гестаційний пієлонефрит – у 17 вагітних (56,7%), анемія – в 12 (40%), гіпертензивні розлади під час вагітності – у 10 (33,3%).

Таким чином, залежно від терміну вагітності спостерігалися такі акушерські ускладнення:

– На 22-28 тижні – загроза передчасних пологів – у 26 (86,7%), гестаційний пієлонефрит – у 8 (26,7%); гіпертензивні розлади – у 6

(20%); анемія – у 6 (20%).

- На 29-32 тижні: багатоводдя – 4 (13,3%), кольпіт – 4(13,3%), пієлонефрит – 2 (6,6%), плацентарна дисфункція – 1 (3,3%).
- На 33-36 тижні: анемія – 3 (10%), пієлонефрит – 2 (6,6%), загроза передчасних пологів – у 2 (6,6%), кольпіт – 1(3,3%), плацентарна дисфункція – 1 (3,3%), багатоводдя – 1 (3,3%).
- На 37-40 тижні: гестаційний пієлонефрит – 5 (16,7%), гіпертензивні розлади – у 4 (13,3%); плацентарна дисфункція – 3 (10%), анемія вагітних – у 3 (10%), ГЦД – 2, великий плід – 1(3,3%).

Гіпертензивні розлади (хронічні та під час вагітності) були виявлені у 34 вагітних.

Госпіталізовані під час вагітності через артеріальну гіпертензія 19 вагітних. З них 1 вагітна в 23 тижні, 1 в 28 тижнів та 1 – в 34 тижні у зв'язку з хронічною АГ. У період вагітності мали гіпертензивні розлади без ознак прееклампсії 3 вагітні з 36 тижнів, 4 – з 37 тижнів, 5 – з 38 тижнів, 4 – з 39 тижнів.

Прееклампсія діагностована в 15 вагітних, причому в 1 жінки її ознаки виявлені на 29 тижні, в 1 – на 30, тяжка прееклампсія визначалася в 1 вагітної на 33 тижні, у 2 – на 34 тижні, в 3 – на 35, у 4 – на 37 тижні, у 3 – на 38 тижні.

Серед іншої акушерської патології зустрічалися плацентарна дисфункція – 5, загроза переривання – 4, рубець на матці – 1, гестаційний пієлонефрит – 3, вагітність після застосування допоміжних репродуктивних технологій – 1, двійня – 1, тазове передлежання – 2, багатоводдя – 2, лейоміома – 2, ДЕК– 1

Пологи фізіологічні – 26 (76,5%), кесарів розтин – у 8 (23,5%) переважно через тяжку прееклампсію.

Обстеження 37 вагітних, хворих на цукровий діабет встановило, що перебіг вагітності в жінок з цукровим діабетом залежав як від типу цукрового діабету, так і від терміну вагітності. 8 (21,6%) вагітних мали ЦД 1 типу, тяжку

форму з декомпенсацією, 4 (10,8%) жінки з ЦД2 мали середньої тяжкості з субкомпенсацією, 25 (67,6%) вагітних мали гестаційний ЦД.

Госпіталізовані під час вагітності через плацентарну дисфункцію на 28 тижні 1 (2,7%) вагітна, 1 (2,7%) на 32 тижні , 2 (5,4%) вагітних на 35 тижні.

В 1 (2,7%) вагітної виявлено передлежання плаценти, а в 5 (13,5%)– рубець на матці, через що розродження виконано шляхом кесаревого розтину.

Загострення хронічного пієлонефриту під час вагітності зазначалося в 3 (8,1%) вагітних у різні терміни вагітності.

Загроза переривання визначалася у вагітних з ЦД на 32 тижні (2,7%), на 26 тижні (введений песарій) – (2,7%).

Звертала на себе увагу артеріальна гіпертензія, яка проявилася у 10 вагітних (27%), переважно після 32 тижнів.

1 (2,7%) вагітність була отримана після застосування допоміжних репродуктивних технологій

У зв'язку з тяжкою формою ЦД 1 типу 2 (5,4%) вагітних було госпіталізовано на 26 тижні, 1 (2,7%) – на 32 тижні, 3 (8,1%) жінки були госпіталізовані на (34 тижні) для розробки плану ведення вагітності та пологів. 1 (2,7%) жінка з ЦД2 госпіталізована на 36 тижні. Вагітні з гестаційним ЦД, госпіталізація яких була здійснена таким чином: 3 (8,1%) вагітні на 26-28 тижні, 3(8,1%) на 32 тижні, 1 (2,7%) на 33 тижні, 2 (5,4%) – на 34 тижні, 2 (5,4%) – на 35 тижні, 2 (5,4%) – на 36 тижні, 6 (16,2%) жінок на 37 тижні, 1(2,7%) на 38 тижні, 3(8,1%) жінки на 39 тижні.

Звертає на себе увагу ускладнення ЦД у вигляді ангіопатії очей 4 (11,2%), ангіопатії кінцівок – (11,2%), полінейоропатії – у 2 (5,4%) вагітних, ацетонурії – в 1 (2,7%) вагітної, кольпіту – 2 (5,4%).

Пологи нормальні відбулися у 21 (56,8%) вагітної, кесарів розтин – у 16 (43,2%), з них через неспроможність рубців на матці – 5 (13,5%), передлежання плаценти –1 (2,7%), фетопатію – 10 (27%).

Ускладнення вагітності в обстежених вагітних представлені в таблиці 5.1

Таблиця 5.1

Ускладнення вагітності в обстежених вагітних

Ускладнення вагітності	Вагітні з ЦВП (n=30)	Вагітні з ГР (n=34)	Вагітні з ЦД (n=37)
Загроза передчасних пологів	28 (93,3%)	4 (11,8%)	2(5,4%)
Гестаційний пієлонефрит	17 (56,7%)	3 (8,8%)	3(8,1%)
Анемія вагітних	12(40%)		
Гіпертензивні розлади	10 (33,3%)	АГ-19 (55,9%) прееклампсія - 15(44,1%)	10(27%)
Кольпіт	5 (16,7%)		2(5,4%)
Багатоводдя	5 (16,7%)	2 (5,9%)	
Плацентарна дисфункція	12 (40%)	10 (29,4%)	12 (32,4%)
Гестаційний діабет	2(6,6%)		25 (67,6%0 ЦД1 -8(21,6%) ЦД2-4(10,8%)
Великий плід	1(3,3%)		10(27%)фетопатія

Як видно з таблиці, у вагітних з ЦВП великий відсоток загрози передчасних пологів (93,3%), запальних захворювань (пієлонефрит – 56,7%, кольпіт – 16,7%), анемія вагітних (40%), гіпертензивних розладів (33,3%), патології плода: багатоводдя (16,7%), плацентарна дисфункція (40%), великий плід (3,3%).

У вагітних з гіпертензивними розладами, з яких 55,9% мали артеріальну гіпертензію, а 44,1% – прееклампсію, найчастіше зустрічалася плацентарна дисфункція (29,4%), загроза передчасних пологів (11,8%), гестаційний пієлонефрит (8,8%), багатоводдя (5,9%).

У вагітних з ЦД, серед яких були вагітні з ЦД 1 типу (21,6%), ЦД 2 типу (10,8%), гестаційним ЦД (67,6%), гіпертензивні розлади зустрічалися у 27%, гестаційний пієлонефрит – у 8,1%, загроза передчасних пологів – у

5,4%, кольпіт – у 5,4%, плацентарна дисфункція – 32.4%, патологія плода у вигляді фетопатії – у 27%.

5.2. Стан плодів

За даними УЗД, 92 (91,1%) плоди основної групи та всі плоди контрольної групи перебували в повздовжньому положенні, головному передлежанні. Першу позицію займали 89 (88,1%) плодів основної групи та 27 (90%) – групи контролю, у передньому виді знаходилися 91 (90,1%) та 93,3% плодів відповідно. Біпарієтальний розмір плода в більшості випадків відповідав терміну вагітності.

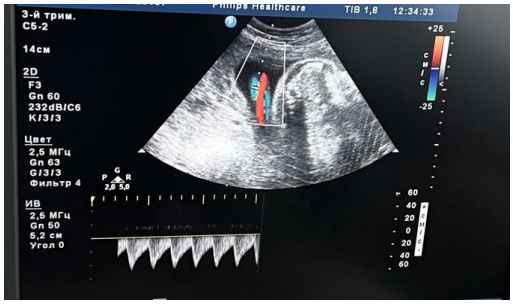
Передбачувана вага плода коливалася в основній групі від 1400 до 4100г (2750±550г), у контрольній групі дорівнювала 2950-3700г (3350±300г).

Частота виявлення діабетичної фетопатії в обстежених вагітних з ЦД 1 та 2 типу дорівнювала 8 (44,4%), а при ГД – 2 (10,5%). До ультразвукових маркерів діабетичної фетопатії відносили збільшення підшкірного жирового прошарку в плода в тім'яній ділянці голівки (подвійний контур), у ділянці шиї та живота; збільшення буккального індекса, гепатомегалію та спленомегалію, кардіомегалію. ЧСС плодів в обстежених групах вірогідно не відрізнялася та дорівнювала 140±14 уд/хв.

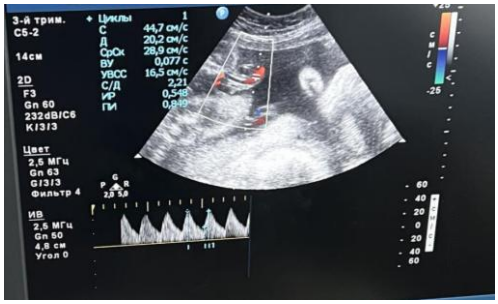
Плацента розташована по передній стінці у 67 (66,3%) вагітних основної та 16 (80%) контрольної групи, на задній – у 33,7% та 20% жінок, відповідно ($p<0,05$). Третій ступінь зрілості плаценти (за P.Granum) відзначався у всіх обстежених вагітних контрольної групи та 81 (80,2% основної групи. Товщина плаценти в основній групі коливалася від 2,5 до 4,2 см, у контрольній 3,2±0,3см ($p<0,05$). Амніотичний індекс (АІ) коливався в жінок основної групи від 10,8±0,7 до 30,4 (маловоддя, багатоводдя), порівняно з групою контролю – 17,6±0,8.

Допплерометричне дослідження фетоплацентарної гемодинаміки виявило в артерії пуповини достовірне підвищення пульсового індексу (ПІ) у вагітних основної групи (1,17±0,03) відносно показника ПІ у вагітних жінок з

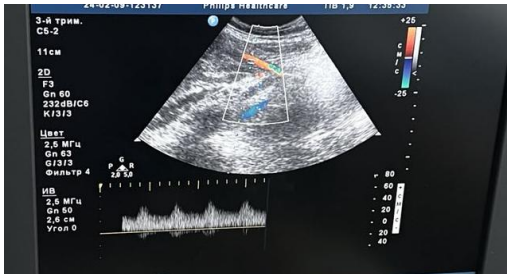
контрольної групи – 0,80±0,05 (p<0,05). При допплерометричному дослідженні кровоплину в середній мозковій артерії (СМА) було виявлено достовірне зниження ПІ у вагітних пацієнток основної групи (1,24±0,09) порівняно з жінками, які мали фізіологічний перебіг ґестаційного процесу (1,82±0,11) p<0,05). Відрізнявся показник систоло-діастолічного відношення у СМА між жінками основної та контрольної групи – 2,4±0,2 та 3,5±0,3, відповідно (p<0,05) (рис.5.1). Результати проведеного допплерометричного дослідження плацентарно-плодового кровоплину дали змогу встановити, що в жінок з ЦВП або його факторами ризику виявлено ознаки плацентарної дисфункції за рахунок порушень гемодинамічного забезпечення плода.



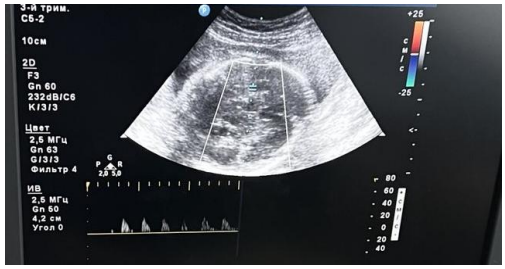
А



Б



В



Г

Рис. 5.1. Допплерометричне дослідження фетоплацентарної гемодинаміки. Вагітна С., №іст. 9п1012. Вагітність V, 33 тижнів. Пологи III, головне передлежання плоду. Плацентарна дисфункція. Ускладнення ЗРП. Супутній: рубець на матці після операції кесарів розтин 2008 р. Гіпертонічна хвороба 3 ст. Гіпертензивне серце. Наслідки ГПМК за ішемічним типом у 2016 р. СН I за збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. А – артерія пуповини, Б – артерія пуповини, В – маткова артерія, Г – середньо мозкова артерія.

Вивчення біофізичного профілю (БПП) плода в жінок основної групи продемонструвало, що середня оцінка БПП у вагітних з ЦВП дорівнювала 8,4±0,2 бала, з гіпертензивними розладами 8,3±0,1 бали, у вагітних з ЦД -

8,5±0,3 бали, які вірогідно відрізнялися від показника контрольної групи – 9,6±0,3 за рахунок зниження рухової активності та тонусу плода ($p<0,05$). БПП оцінювався у вагітних основної групи як задовільний у 21 (20,8 %) випадків, сумнівний – у 37 (63,4%) і незадовільний – у 16(15,8%), що обумовлено наявністю плацентарної дисфункції. Необхідно відзначити, що в клінічних групах плацентарна дисфункція зустрічалася приблизно з однаковою частотою. Отримані дані аналізу БПП доповнювалися результатами оцінки стану матково-плацентарного кровообігу, що дозволяло об'єктивно оцінити стан фетоплацентарного комплексу у вагітних.

При проведенні КТГ ураховували такі показники: базальна частота серцевих скорочень, зміни частоти серцевих скорочень (акцелерація, децелерація), варіабільність серцевих скорочень. Порушення стану плода спостерігалися переважно в 14,3% жінок основної групи. За результатами обстеження жінок основної групи в 49 (71,9%) вагітних було діагностовано плацентарну дисфункцію, приблизно в однаковому співвідношенні всіх трьох клінічних груп.

Рис. 5.2. КТГ вагітної Р., № іст. 9п1095. Вагітність I, 38 тиж. Пологи I, I позиція, задній вид, головне передлежання. Глибока артеріовенозна мальформація вентрикуло-паравентрикулярних відділів за геморагічним перебігом, з формуванням рецидивуючого поширеного вентрикулярно-паренхіматозного крововиливу праворуч. Стан після оперативного лікування 02.03.2020. Декомпресивна краніотомія у правій тім'яній ділянці, видалення артеріовенозної мальформації вентрикуло-паравентрикулярних відділів правої скронево- тім'яної ділянки. ВСД за кардіальним типом. Хронічний тонзиліт. Анемія легкого ступеня.

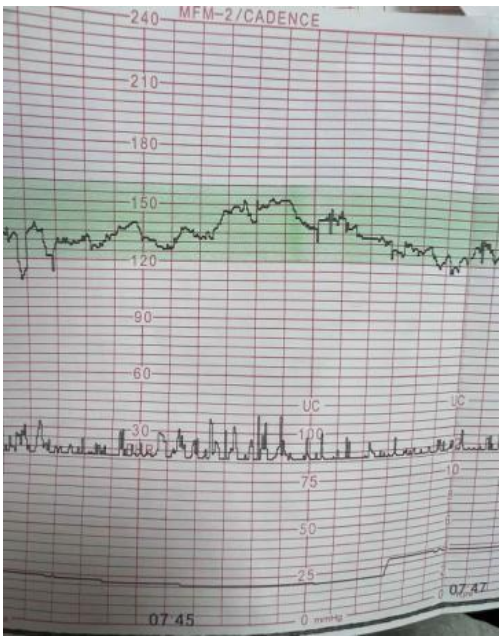


Рис. 5.3. КТГ вагітної П., № іст. 9п1212. Вагітність VI, 38,1 тижнів. Пологи III, I позиція, задній вид, головне передлежання. Наслідки перенесеної ЗЧМТ, забою головного мозку (2014). Наслідки перенесеного порушення мозкового крововиливу (2020 р.). Мішкоподібна аневризма. Стан після операції ендоваскулярної емболізації (2020). Ліквorно-гіпертензивний, астено-невротичний вестибуло-атактичний синдром. Лейоміома матки. ХХН I ст. Хронічний пієлонефрит у стадії ремісії.

Рис. 5.4. КТГ вагітної Р., № 9п 1426. Вагітність VI, 36 тиж. Пологи V, тазове передлежання плоду. Кавернома правої тім'яної долі головного мозку.

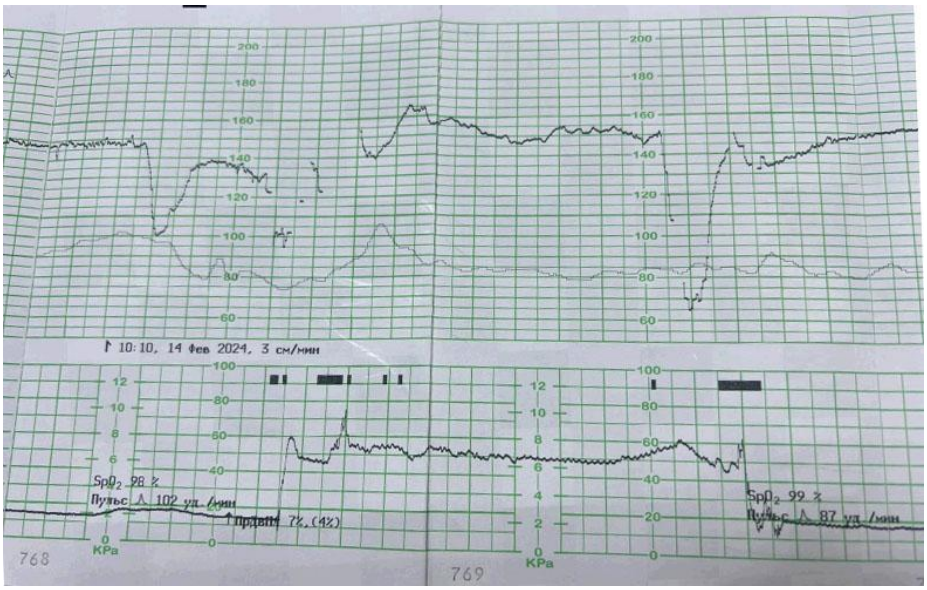


Рис. 5.5. КТГ вагітної С., № іст. 9п 520. Вагітність III, 36 тижнів. Пологи I, головне передлежання плоду. Множинні кавернозні мальформації головного мозку, велика кавернома глибинних відділів правої скроневої долі з розповсюдженням на внутрішню капсулу та зоровий бугор, кавернома медіальних відділів лівої потиличної долі. Лівобічний грубий геміпарез. Стан після оперативного видалення ангіоми в правій гемісфері головного мозку 2001 р. Значний вестибуло-атактичний синдром. Епісиндром з великими нападками. Хронічний вірусний гепатит С. Ангіопатія сітківки обох очей. Двобічна пієлоектазія у плода. Дистрес плода.

5.3. Перебіг пологів

В основній групі (101 вагітна), яку склали вагітні з ЦВП (30 жінок), гіпертензивними розладами (34 вагітні) та цукровим діабетом (37 вагітних) розподіл за віком, паритетом, передлежанням, кількістю плодів та терміном розродження представлені у таблиці 5.2.

Таблиця 5.2

Паритет пологів за клінічними групами

Пологи	Вагітні з ЦВП (n=30)	Вагітні з ГР (n=34)	Вагітні з ЦД (n=37)	Контрольна група п=30
I	12(40%)	19(55,9%)	16(43,2%)	17 (56,7%)
II	10(33,3%)	12(35,3%)	16(43,2%)	11(36,7%)
III	7(23,3%)	3(8,8%)	3(8,1%)	2(6,6%)
IV			2(5,4%)	
V	1(3,3%)			

Як видно з таблиці 5.2. першонароджуючі переважали в групі з гіпертензввними розладами (55,9%) та в контрольній групі. Повторнородячі були в групі з ЦВП (60%) та з ЦД (56,8%). Перші пологи відбулися в 47 (46,5%) вагітних основної групи та 17 (56,7%) контрольної, другі – у 38 (37,6%) основної та 11 (36,7%) контрольної, треті в 13 (12,9%) основної та у 2 (6,6%) контрольної, четверті та п'яті в 3 (2,97%) основної.

Термін гестації при пологах в різних клінічних групах вірогідно відрізнявся. Пологи в жінок із церебро-васкулярними порушеннями настали в терміні 37,1±0,7 тижні, у групі з гіпертензивними розладами – у 36,3±0,4, у групі з цукровим діабетом – в 35,2±0,4 тижні. Ці показники достовірно відрізнялися від терміну пологів контрольної групи – 39,5±0,6 ($p<0,05$).

Через природні шляхи народили 60 (59,4%) вагітних основної групи, у 3 з них використаний вакуум екстрактор. За бажанням жінки, з метою знеболення в пологах, використовували метод епідуральної анестезії.

Методи розродження обстежених вагітних представлені на рис 5.6.

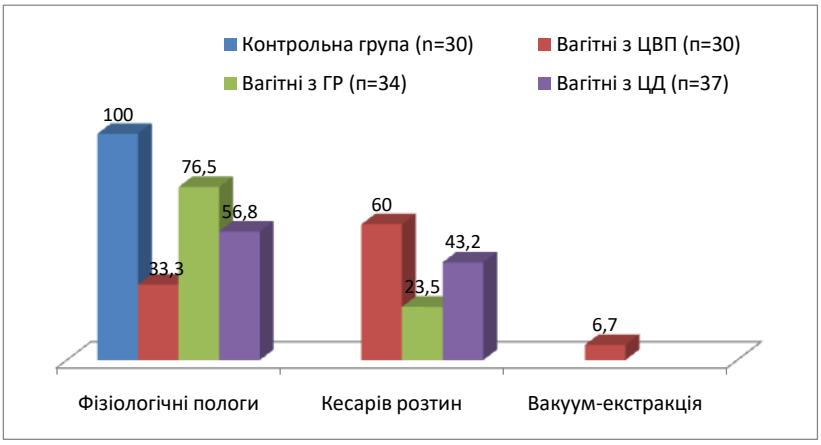


Рис. 5.6. Методи розродження обстежених вагітних

Як видно з рисунку 5.6., найчастіше кесарів розтин виконано у жінок з ЦВП (60%), з ЦД (43,2%), з гіпертензивними розладами (23,5%).

Таблиця 5.3

Пологи, передлежання та термін вагітності у жінок основної групи

Вік	Пологи					Передлежання		Тижні	Двійня
	I	II	III	IV	V	Головне	Тазове		
≤20 (n=1)	1	0	0	0	0	1	0	28,3±5,1	0
20-24 (n=15)	12	3	0	0	0	15	0	35,1±2,6	0
25-29 (n=31)	21	10	0	0	0	31	0	34,35±5,7	1
30-34 (n=23)	3	13	5	1	1	20	3	33,4±5,4	2
35-39 (n=19)	4	9	6	0	0	15	4	33,7±3,8	1
40-44 (n=9)	3	3	2	1	0	7	2	34,66±3,7	0
≥45 (n=3)	3	0	0	0	0	3	0	27,3±8,3	0
Разом	47 46,5%	38 37,6%	13 12,9%	2 1,98%	1 0,99%	92 91,1%	9 8,9%		4 3,96%

Показаннями для кесаревого розтину, крім неспроможності рубця на матці в 6 (20%) вагітних з ЦВП, у 12 (40%) роділь були ГПМК геморагічного характеру, САК, розриви аневризми, АВМ з емболізацією під час вагітності. Серед вагітних з гіпертензивними розладами показаннями до оперативного розродження були тяжка прееклампсія з порушеннями мозкового кровообігу в 7 (20,6%) вагітних, в 1 (2,9%) – неспроможність рубця на матці. Серед вагітних з ЦД показаннями до кесарського розтину були тяжка форма цукрового діабету, діабетична фетопатія в 10 (27%) вагітних, рубець на матці – 5 (13,5%), передлежання плаценти – 1(2,7%). Кесарів розтин в більшості випадків виконувався під спинальною анестезією (табл.5.4).

Таблиця 5.4

Показання до кесаревого розтину

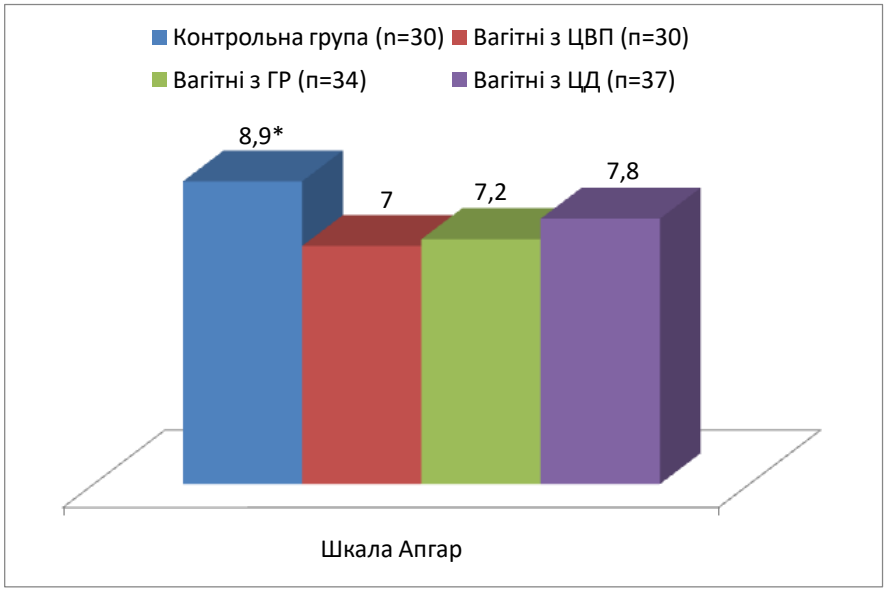
Показання	Вагітні з ЦВП (n=30)	Вагітні з ГР (n=34)	Вагітні з ЦД (n=37)
Кесарів розтин:	**18 (60%)**	**8 (23,5%)**	**16 (43,2%)**
Неспроможність рубця на матці після КР	6 (20%)	1 (2,9%)	5 (13,5%)
ГПМК	5 (16,6%)		
Аневризма	3 (10%)		
АВМ	2 (6,6%)		
САК	2 (6,6%)		
Тяжка прееклампсія з порушенням мозкового кровообігу		7 (20,6%)	
Діабетична фетопатія			10 (27%)
Передлежання плаценти			1 (2,7%)

Таким чином, майже в 40% вагітних із ЦВП вагітність закінчилася кесаревим розтином через основне захворювання.

5.4. Стан новонароджених

Усього народилося 54 (53,5%) хлопчика та 47 (46,5%) дівчинок в основній групі та 16 (53,3%) хлопчиків та 14 (46,7%) дівчинок – у контрольній, що у відсотковому співвідношенні було майже однаковим.

У роділь основної групи в задовільному стані за шкалою Апгар (8 балів та більше) народилося 73 (72,3%) немовлят. У вагітних контрольної групи всі 30 новонароджених народилися в задовільному стані. Оцінка за шкалою Апгар у контрольній групі дорівнювала 8,9±0,6 бала, у новонароджених від жінок з ЦВП – 7,0±0,4 бала, з гіпертензивними розладами – 7,2±0,3 бала, із цукровим діабетом – 7,8±0,5 бала (рис.5.7.).



* - p <0,05 порівняно з контрольною групою

Рис.5.7. Стан новонароджених за шкалою Апгар.

Таким чином, асфіксія спостерігалася в новонароджених як від вагітних з ЦВЗ, так і при іншій екстрагенітальній патології, що свідчить про значну роль плацентарної дисфункції, обумовленою зазначеною патологією,

у генезі неонатальних порушень.

Вага новонароджених від жінок із ЦВП коливалася від 2200г до 3200г, у середньому дорівнювала 2730±350 г. У жінок з гіпертензивними розладами маса немовлят коливалася від 2060 до 3510 г (у середньому 2940±280) за рахунок передчасних пологів та ЗРП через плацентарну дисфункцію. Маса новонароджених у групі ЦД варіювала від 2300 г до 4600 г, дорівнюючи в середньому 3460±430. Необхідно відзначити, що в 7 (18,9%) жінок маса немовлят перевищувала 4000 г., а в жінок контрольної групи маса новонароджених була в межах 3000 – 3500 г (у середньому (3250±250 г).

Зріст новонароджених в основній групі становив, у середньому, 48,1±3,2 см, з індивідуальними коливаннями від 44 до 52 см, у контрольній групі – 50,3±1,5 см, з індивідуальними коливаннями від 48 до 52 см. Ускладнення стану новонародженого від вагітних з ЦД найчастіше обумовлена діабетичною фетопатією, яка діагностована в кожного третього новонародженого від матерів із цукровим діабетом.

Асфіксія новонародженого) визначалася у 28 (27,7%) новонароджених, з них у 8 (26,7%) – з ЦВП, у 10 (29,4%) – з ГР, у 10 (27,1%) – з ЦД.

Показники кислотно-лужного стану (КЛС) крові новонароджених узаємопов’язані зі станом плодово-плацентарного кровообігу. Зміни серцевої діяльності плода через дефіцит плодово-плацентарного газообміну супроводжуються розвитком порушень обмінних процесів у плода та виникненням ацидозу. Зсув концентрації іонів водню крові плода в бік кислої реакції характеризується збільшенням парціальної напруги вуглекислого газу та, меншою мірою, зростанням кількості недоокислених продуктів обміну. Для порівняльного аналізу були використані найбільш інформативні показники КЛС: pH крові, парціальний тиск вуглекислого газу та кисню (PCO_2, PO_2) і дефіцит лужних основ – BE. Отримані показники КЛС крові плодів досліджуваних груп подані в таблиці 5.5.

При аналізі показників КЛС було зазначено, що показники pH у групах з екстрагенітальною патологією мали зсув у кислу сторону. Найбільше ці

зрушення проявлялися в групі з плацентарною дисфункцією, обумовленою наявністю цукрового діабету, де pH у середньому дорівнювала 7,18±0,05, на тлі підвищених показників PCO_2 до 56,3±3,4 мм рт.ст. ($p<0,05$), що свідчило про наявність респіраторного ацидозу в новонароджених. Зниження показників BE в плодів цієї групи в середньому до – 7,1±0,69 ммоль/л ($p<0,05$) вказувало на виникнення в них проявів метаболічного ацидозу. Отримані дані підтверджують, що плацентарна дисфункція, яка обумовлена екстрагенітальною патологією, викликає дистрес плода з порушенням кислотно-лужного стану крові в бік ацидозу як у немовлят від жінок з ЦВП, так і при тяжкій прееклампсії та передгестаційному діабеті, що потребує дострокового розродження.

Таблиця 5.5

Кислотно-лужний стан новонароджених від досліджених жінок

Показник	Група з ЦВЗ (n=30)	Група з ГР (n=34)	Група з ЦД (n=37)	Контрольна група (n=30)
pH крові	7,20±0,06	7,21±0,07	7,18±0,04	7,39±0,04
Парціальний тиск вуглекислого газу (PCO_2), мм рт.ст	49,5±2,9*	52,8±3,2*	56,3±3,4*	38,1±3,2
Парціальний тиск вуглекислого кисню (PO_2), мм рт.ст	41,7±2,4*	39,6±1,7*	34,5±1,8*	94,3±5,7
Дефіцит лужних основ (BE), ммоль/л	-5,6±0,7*	-6,9±0,6*	-7,1±0,69*	-4,5±0,8

* $p<0,05$ – порівняно з показниками контрольної групи

Надання допомоги через низьку оцінку за шкалою Апгар та складні стани в новонароджених (респіраторні розлади, церебральна захворюваність, жовтяниця, анемія, некротичний ентероколіт), частота яких коливалася від 5,2

до 13%, переважно від вагітних з плацентарною дисфункцією, здійснювалася в реанімаційному відділенні перинатального центру. Неврологічні порушення відзначалися у 12,9% новонароджених основної групи, що обумовлено достроковим розродженням вагітних через обтяження екстрагенітальної патології.

Резюме. Цереброваскулярні захворювання частіше зазначалися у вагітних старше 30 років, переважно мешканок області (80%), що може бути пов'язано з високим травмуванням, недостатнім обстеженням та лікуванням домогосподарок, що обумовлено основним захворюванням; з резус-негативним типом крові (35%), гіпертензивними розладами, цукровим діабетом, з плацентарною дисфункцією, розродження яких проводять достроково, що підвищує ризик неонатальних ускладнень та перинатальної захворюваності. Гіпертензивні розлади та цукровий діабет можна вважати факторами ризику розвитку цереброваскулярних порушень у вагітних та перинатальних ускладнень. Кесарів розтин сягає майже 40% у вагітних з ЦВП, а перинатальні ускладнення – 13%.

5.5. Клінічні випадки

Клінічний випадок АВМ під час вагітності.

Вагітна жінка Р. 25 років на 17 тижні вагітності 01.03.2020р. надійшла до нейрохіругічного відділення в ургентному порядку, у зв'язку з важкістю стану скарг не висуває. Зі слів чоловіка 01.03.2020р. біля 4 години ранку у хворої розпочалася блювота, зазначалися судоми, втрата свідомості. До тями не приходила. При надходженні до стаціонару : стан украй важкий, за шкалою Глазго – 4 бала, вітальні функції компенсовані, АТ – 120/80 мм. рт. ст. РС – 72 уд./хв. У неврологічному статусі: свідомість – сопор, зіниці D=S, фотореакції збережені, корнеальні рефлекси збережені, рухи очних яблук плаваючі, лицьова іннервація симетрична, лівобічний геміпарез, менінгеальні знаки сумнівні. Локальний статус без травматичних ушкоджень. Рентгенологічне дослідження ОГК – у легенях грубих порушень не виявлено,

куполи, синуси диференціюються, серце розташовано звичайно. 1.03.2020р. проведена операція – видалення інтрацеребральної гематоми. Томографічне дослідження (1.03.2020р.) о 6.00 годині ранку після операції: крововилив у речовину правої лобної частки, гематома 45-62 мм розташована в середньо-задніх відділах правої лобної частки, латеральний варіант розташування з проривом крові в шлуночки; правий боковий, 3-й та 4-й шлуночки заповнені кров'ю, злегка розширені, лівий боковий шлуночок злегка розширений; зміщення серединних структур вліво 5 мм; кора гемісфер злегка дифузно гіпотрофічна; субарахноїдальні простори правої гемісфери звужені, лівої гемісфери не змінені, оболонки не змінені. Томографічне дослідження (2.03.2020р.) о 10.00 годині ранку: визначається патологічна судина, яка слідує із задніх відділів правого бічного шлуночка (задній ріг) у зону верхніх відділів кровопостачання у верхніх відділах якого визначається ділянка, що накопичує контраст; указана судина і його термінальні відділи є джерелом крововиливу, що продовжується в цей момент. СКТ ангіографія (2.03.2020р.): глибинна артеріо-венозна мальформація, вентрикулярно-паравентрикулярних відділів з геморагічним перебігом, з формуванням рецидивуючого поширеного вентрикулярно-паренхіматозного крововиливу праворуч. 2.03.2020р. проведена повторна операція – декомпресивна краніотомія в правій тім'яній ділянці, видалення артеріовенозної мальформації вентрикулярно-паравентрикулярних відділів правої скронево-тім'яної ділянки. Результат УЗД: вагітність відповідає гестаційному терміну 17 тижнів, один живий плід. Стан хворої після оперативного лікування задовільний, шкала Глазго 15 балів, зберігається виразний лівобічний геміпарез до плегії в лівих кінцівках. Вагітна виписана додому.

27. 07. 2020 р. вагітна Р. госпіталізована до пологового відділення. Проведена консультація суміжних спеціалістів: *офтальмолог* – ангіопатія сітківки обох очей*, невропатолог* – стан після перенесеної операції з приводу АВМ, як наслідок – гематоми правої середньої мозкової артерії, виражений лівобічний геміпарез, порушення амплітуди ходи та рухів лівої верхньої

кінцівки, *нейрохірург* – АВМ скронево-тім'яної ділянки праворуч (позавентрикулярна), стан після операції видалення АВМ, кістковий дефект тім'яно-скроневої ділянки праворуч. Результати нейрофізіологічних досліджень: *ЕЕГ*– дифузні зміни іритативного характеру з акцентом гострих хвиль у скронево-тім'яній ділянці праворуч. *РЕГ* – зміни за дистонічним типом, ускладнений венозний відтік. *ЕХО-ЕС* – середні структури головного мозку не зміщені. УЗД ФПК: вагітність відповідає гестаційному терміну 38 тижнів.

Ми використали розроблену формулу для визначення попереднього плану ведення пологів.

Наявність плацентарної дисфункції	**Формула**	**Відсутність плацентарної дисфункції**
>10	$\frac{9,2+541,3+95,6}{31,5}$	< 10
< 400	$\frac{362,9+312,5}{1,94}$	>400

Результат формули за показниками ендотелального статусу дорівнював 20,5, що свідчило про наявність плацентарної дисфункції.

Підтвердженням наявності плацентарної дисфункції стали результати другої формули за показниками ериптозу, а саме – 348,1.

Вагітній було проведено кесарів розтин під спінальною анестезією Операція була проведена успішно. Вага новонародженого 3200 г, зріст 57 см, 7-8 балів за шкалою Апгар.

Вагітна була виписана додому в задовільному стані разом з дитиною.

31.08.2020 р. хвора госпіталізована в нейрохірургічне відділення. У плановому порядку проведена операція: краніопластика правої скронево-

тім’яної ділянки. Після видалення країв кісткового дефекту було встановлено пластину, післяопераційна рана зашита внутрішньошкірно, розсмоктуючим шовним матеріалом. КТ головного мозку (31.08.2020р.): післяопераційний кістковий дефект лобової, скроневої, тім’яної кісток справа, прикритий імплантатом, на рівні якого набряк, бульбашки повітря. Серединні структури не зміщені. Конвексітальні субарахноідальні простори справа декілька згладжені.

Стан хворої на момент виписки задовільний, зазначається значне покращення самопочуття. Зберігається виразний лівобічний геміпарез, до елегії в руці.

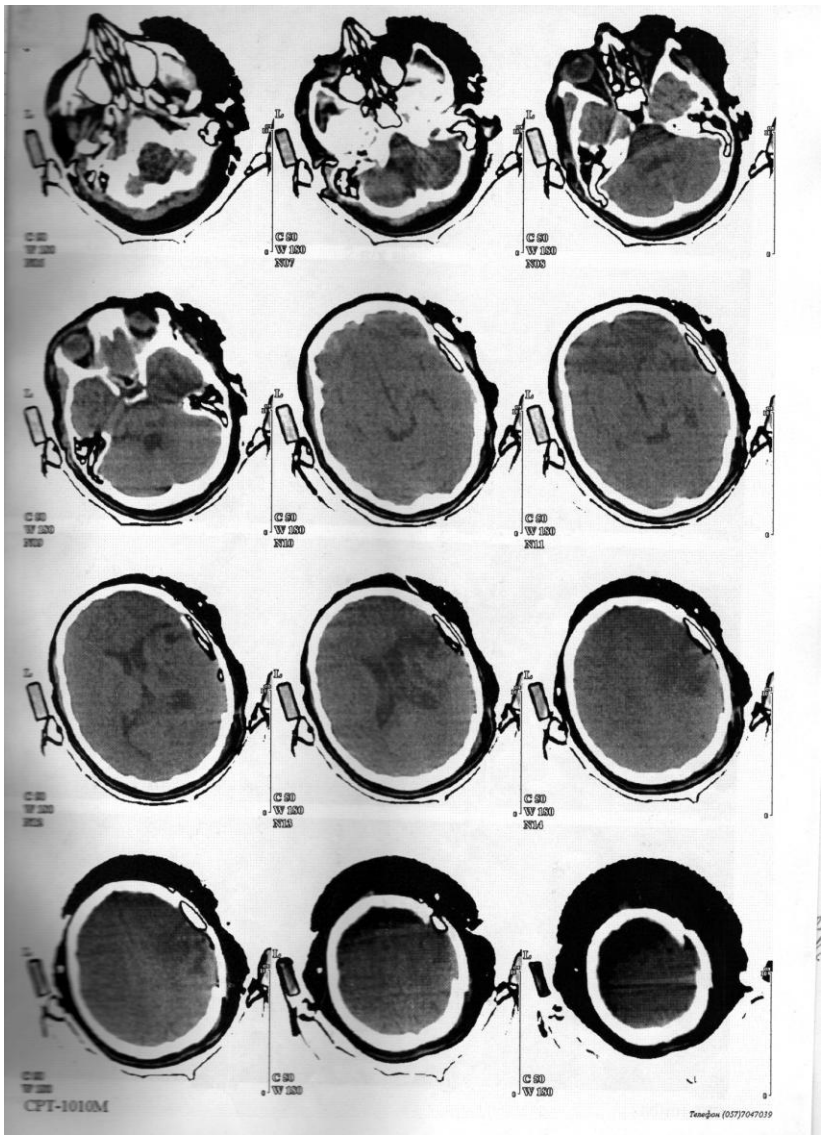


Рис. 5.8. Томограма вагітної К., №іст. 9п924..

Таким чином, у дослідженому нами випадку АВМ головного мозку, який спостерігався у вагітної жінки молодого віку – 25 років на тлі повного здоров'я, розриви АВМ спричинили паренхіматозні крововиливи. Хірургічне лікування АВМ є безпечним на сьогодні методом лікування, але супроводжується значною кількістю ускладнень (порушення рухів лівої верхньої кінцівки).

Резюме. АВМ – рідкісна патологія, але останнім часом її частота зросла, особливо в осіб молодого віку. Вагітність на тлі АВМ проходить майже без акушерських ускладнень, але вимагає бережного розродження, переважно кесаревого розтину. АВМ під час вагітності не вимагає її переривання та можливе проведення лікування, зокрема оперативного на фоні пролонгації вагітності.

Клінічний випадок АВМ у післяпологовому періоді

Породілля Б., 32 роки, 08.02.2021р. о 22.00 поступила до нейрохірургічного відділення в ургентному порядку зі скаргами на головний біль, запаморочення. Зі слів пацієнтки та документації 01.02.2021р. вона надійшла до Харківського обласного перинатального центру з діагнозом: вагітність III, 36 тижнів. Пологи III. Двійня монохоріальна, біамніотична. Головне передлежання I плода. Поздовжнє положення II плода. Рубець на матці після операції кесарів розтин (2014р., 2016р.). Загрозливі передчасні пологи.

08.02.2021р. о 9.40 пацієнтка розроджена шляхом операції кесарів розтин у плановому порядку. О 17.00 08.02.2021р. у пацієнтки з'явилася дезорієнтація в часі та просторі, порушення свідомості – глибоке приглушення, контакту недоступна. Зіниці S=D звичайного розміру, на світло не реагують. АТ 120/70 мм рт. ст, пульс 80 уд/хв. О 17.30 08.02.2021р. у пацієнтки розвинулися судоми (3 підряд), куповані внутрішньовенним введенням сибазону. Оглянута невропатологом: контакт непродуктивний, рівень свідомості – глибоке приглушення, звертають на себе увагу плаваючі

очні яблука, праве око уплива праворуч. Зіниці S=D, на світло не реагують, язик у порожнині рота по середній лінії зі слідами прикусу, сухожильні рефлекси S=D знижені, м'язова гіпотонія, спонтанний симптом Бабинського праворуч, симптом Кернига негативний з обох боків. Огляд нейрохірурга : свідомість приглушена, ШКТ – 12 б., дезорієнтована в просторі та часі. Переведена для подальшого лікування в регіональний перинатальний центр на базі Обласної клінічної лікарні: стан після серії епіприступів (3), ГПМК?.

08.02.2021 р. о 22.00 породілля доставлена машиною швидкої допомоги в КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня». Оглянута черговим гінекологом : стан хворої важкий, хвора дезорієнтована. АТ 130/80 мм рт ст., пульс – 80 уд. на хв., t – 36.7С. Живіт при пальпації м'який, чутливий по ходу післяопераційної рани. Матка на 3 см нижче пупка, щільна, безболісна. Виділення зі статевих шляхів лохії – геморагічні, скудні. Діагноз: вагітність III, 37 тижнів. Пологи III. Двійня монохоріальна, біамніотична. Головне передлежання I плода. Поздовжнє положення II плода. Рубець на матці після операції кесарів розтин (2014, 2016 рр.). Гостре порушення мозкового кровообігу? Перша доба післяопераційного періоду (кесарів розтин 08.02.2021р.).

Оглянута нейрохірургом. Об'єктивно : стан пацієнтки компенсований, свідомість – ясна, продуктивному контакту доступна. ШКГ – 15 балів. Шкірні покриви та видимі слизові бліді, чисті. Тони серця звучні, ритмічні. ЧСС – 74 уд. на хв. АТ – 130/90 мм рт ст, температура 36.6 С. Живіт при пальпації м'який, безболісний у всіх відділах, за винятком післяопераційного рубця. Симптоми подразнення очеревини негативні. Сеча виводиться катетером. Неврологічний статус: свідомість ясна. Черепно-мозкові нерви: очні щілини D=S, зіниці D=S, фотореакції D=S. Рухи очних яблук обмежені, у крайніх відведеннях дещо болючі. Акт конвергенції ослаблений. Обличчя симетричне. Uvula по передній лінії. Язик по середній лінії, ковтання нормальне, голос нормальний. Сухожилкові рефлекси з верхніх та нижніх кінцівок помірні D=S без чіткої різниці сторін. М'язова сила: у верхніх

кінцівках D=5, S= 5 балів, у нижніх кінцівках D=5, S= 5 балів. Шум у вухах відсутній. М'язовий тонус збережений. Чутливість: порушень не виявлено. Менінгіальні знаки слабо позитивні. Патологічні стопні знаки не визначаються. Координаторні проби виконує невпевнено. Діагноз: порушення мозкового кровообігу за геморагічним типом із субарахноїдальним крововиливом.

О 22.45 проведено КТ головного мозку: інсульт – гематома пара сагітальних тім'яних відділів праворуч d 20 мм, субарахноідальна геморагія, ліквorно-венозна гіпертензія.

09.02.2021р о 13.10 проведена церебральна ангіографія: у басейні лівої хондріальної артерії виявлена патологічна гілка від сегменту V3, яка дренується у верхній сагітальний синус та поперечний синус.

09.02.2021р. о 13.30 проведена операція – ендоваскулярна емболізація дуальної артеріо-венозної фістули з лівої хребцевої артерії.

16.02.2021р. проведено КТ головного мозку: КТ-ознаки ГПМК за геморагічним типом, з формуванням інсульт-гематоми в правому тім'яно-потиличному відділі, субарахноїдальний крововилив.

19.02.2021р. пацієнтка виписана додому в задовільному стані.

Таким чином, у дослідженому нами випадку АВМ головного мозку, який спостерігався в породіллі молодого віку – 32 роки на тлі повного здоров'я, розриви АВМ спричинили гостре порушення мозкового кровообігу, субарахноїдально-паренхіматозні крововиливи. АВМ – рідкісна патологія, але останнім часом її частота зросла, особливо в осіб молодого віку.

Резюме. Вагітність на тлі АВМ проходить майже без акушерських ускладнень, але вимагає бережного розродження, переважно кесаревого розтину. АВМ під час вагітності не вимагає її переривання та можливе проведення лікування, зокрема оперативного на фоні пролонгації вагітності. Дуже важливо на ранніх термінах виявити вагітних жінок, що страждають на інсульт або серцево-судинні захворювання.

Список праць, опублікованих за темою розділу дисертації:

1. Абдуллаєва НА, Лазуренко ВВ. Стан плодів та новонароджених у жінок з цереброваскулярними порушеннями та факторами ризику щодо їх розвитку. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2023; 2(48):85-91. https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.12 (**Scopus**)

2. Лазуренко ВВ, Абдуллаєва НА, Черепова ВІ, Товажнянська ОЛ. Клінічний випадок артеріовенозної мальформації у вагітної. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020; 6(5): 95-8 http://doi.org/10.26693/jmbs05.06.088

3. Лазуренко ВВ, Абдуллаєва НА. Гостре порушення мозкового кровообігу у породіллі (клінічний випадок). Вісник проблем біології і медицини. 2022; 1(163):141-5, http://doi.org/10.29254/2077-4214-2022-1-163-141-145

4. Abdullaieva N., Lazurenko V., Tovazhnianska O., Cherepova V. The effect of arteriovenous malformation on pregnancy. Journal of Science. 2020;14(1):19-23.

5. Асланян М, Овчаренко ОБ, Лященко ОА, Тертишник Д.Ю, Абдуллаєва Н.А. Оптимізація розродження вагітних з цукровим діабетом та плацентарною дисфункцією. Південноукраїнський медичний науковий журнал. 2020;26:58-61 (*Дисертантом особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті).*.

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

В останні роки, перед війною, в Україні спостерігалися позитивні зрушення в галузі репродуктивного здоров'я, зокрема знизилася материнська та перинатальна смертність, скоротилася кількість штучних переривань вагітності. Однак, дотепер мають місце ускладнення перебігу вагітності та пологів, погіршення стану плода та новонародженого через стан здоров'я вагітних, збільшення кількості екстрагенітальної патології, що призвело до підвищення частоти оперативного розродження та зниження кількості фізіологічних пологів.

Серед вагітних із соматичною патологією певну частину посідають жінки з хворобами нервової системи. Завдяки досягненням сучасної медицини, вони отримали можливість здійснити свою репродуктивну функцію – народжувати дитину. В останні роки збільшилася кількість вагітних з епілепсією, станом після ЧМТ і навіть з ГПМК. Така тенденція виводить проблему вагітності жінок з екстрагенітальною патологією, зокрема неврологічною, на міждисциплінарний рівень із залучанням до їх спостереження, крім акушерів, невропатологів, нейрохірургів, рентгенологів, окулістів, неонатологів та інших спеціалістів. Нагальні питання, які ставляться перед ними, стосуються ведення вагітності та пологів у жінок з неврологічною патологією, необхідність призначення медикаментозної терапії або хірургічного лікування основного захворювання, можливі ускладнення гестаційного періоду та планування методу розродження. Указані аспекти повинні ґрунтуватися на розумінні патогенезу неврологічного захворювання та особливостей акушерської та анестезіологічної тактики.

Виходячи з вищезазначеного, метою дослідження стала оптимізація ведення вагітності та пологів у жінок із церебро-васкулярними порушеннями за рахунок визначення факторів ризику та профілактики акушерських ускладнень, удосконалення підходів до способу розродження.

Для досягнення мети були виконані такі завдання:

1. Вивчити частоту, причини цереброваскулярних порушень у вагітних, визначити їхній кореляційний зв'язок з акушерською та екстрагенітальною патологією, виявити фактори ризику перинатальних ускладнень.
2. З'ясувати роль деяких клінічних, біохімічних, гемостазіологічних, гормональних показників крові вагітних із ЦВП у розвитку акушерських ускладнень.
3. Визначити особливості стану ендотелію (ET-1, VEGF), ендотеліальної та індуцибельної синтази (eNOS, iNOS), визначити їх роль у розвитку ускладнень вагітності та пологів у жінок із ЦВП.
4. Вивчити процеси ериптозу у вагітних із цереброваскулярними порушеннями, визначити їх роль для стану матері та плода залежно від екстрагенітальної патології.
5. Дослідити клінічні особливості перебігу вагітності та пологів, стан плода та новонародженого в жінок із ЦВП залежно від їх форми та ступеня тяжкості.
6. Визначити діагностичну та прогностичну значимість факторів ризику гестаційних ускладнень у вагітних із ЦВП, розробити патогенетично обґрунтований алгоритм ведення вагітності в жінок із ЦВП, визначити оптимальний метод розродження для профілактики перинатальних ускладнень.

Для досягнення встановленої мети та виконання завдань дослідження було обстежено 131 вагітну, які були розподілені на основну групу – 101 жінку, які мали ЦВП або їх високий ризик на тлі екстрагенітальної патології. Основна група була розподілена на клінічні групи: перша група – 30 (22,1%) вагітних жінок, у котрих до вагітності або на ранніх термінах вагітності були діагностовані цереброваскулярні порушення, друга група – 34 (25%) вагітних жінок з високим ризиком ЦВП на тлі гіпертензивних розладів, третя група — 37 (27,2%) вагітних жінок із цукровим діабетом та високим ризиком ЦВП.

Контрольну групу (четверту) склали 30 (22,1%) практично здорових вагітних жінок без акушерської та екстрагенітальної патології; Клінічні групи в кількісному відношенні були рівноцінними. Другу та третю групу вирішили досліджувати через те, що артеріальна гіпертензія та цукровий діабет відносяться до високого ризику щодо розвитку церебро-васкулярних порушень.

Необхідно відзначити, що за даними аналізу щорічної роботи ХРПЦ на 1456 пологів сталося 50 (3,43%) випадків пологів у жінок з патологією нервової системи з ЦВП, з них наслідки після перенесеної ЧМТ (13), лікворно-венозна гіпертензія (11), енцефалопатія (6), наслідки ГПМК (5), утворення в головному мозку (5), епілепсія (5), ДЦП (3), АВМ (2). З них оперативне розродження отримали 17 вагітних (34%): з епілепсією (4), наслідки тяжкої ЧМТ (3), АВМ (2), пухлина головного мозку (2), стан після ГПМК (2), ДЦП (2), лікворно-венозна гіпертензія (2).

У результаті проведеного обстеження вагітних основної та контрольної груп були визначені такі особливості анамнезу життя та хвороб.

Вік 83,4% жінок контрольної групи був у межах від 20 до 30 років, що відповідає найбільш активному репродуктивному віку, у той час як 53,4% жінок основної групи були старше 30 років ($p<0,05$).

Мешканками міста виявилися 62,4% основної групи, 73,3% контрольної групи. Аналіз соціального складу вагітних визначив майже половину домогосподарок у кожній групі. Матеріально-побутові умови у всіх жінок були задовільні. Необхідно відзначити, що 3,96% з основної групи зазначали куріння та вживання спиртних напоїв до настання теперішньої вагітності.

ЦВП, які були діагностовані в 30 (29,7%) вагітних, були представлені у вигляді артеріальних аневризм, артеріо-венозної мальформації, каверном, гострого порушення мозкового кровообігу (14,9%), наслідків ЧМТ (12,9%), епілепсії (6,9%).

За даними О.П.Онопрієнко (2017), наявність екстрагенітальної

патології має суттєвий вплив на виникнення та перебіг ЦВП у вагітних. Екстрагенітальні захворювання серед жінок основної групи були представлені переважно захворювання нервової, серцево-судинної та ендокринної систем. Гіпертензивні розлади, які зустрічалися в 33,7% вагітних, у 18,8% вагітних були представлені прееклампсією, 14,9% – хронічною артеріальною гіпертензією, яка зазначалася ще до вагітності. Захворювання ендокринної системи зазначено в 45,5% жінок, зокрема цукровий діабет – у 36,6%, ожиріння – у 15,8% вагітних, захворювання щитоподібної залози – у 10,9%.

Таким чином, у вагітних основної групи, крім ЦВП, частіше за все зустрічалися гіпертензивні розлади, цукровий діабет, ожиріння, які, як правило, супроводжуються цереброваскулярними порушеннями.

Аналізуючи менструальну функцію обстежених жінок основної групи, її порушення зустрічалися в 1,6 раза частіше, ніж у жінок контрольної групи, що обумовлено змінами нейроендокринної регуляції та розглядається як несприятливий фон для розвитку ЦВП.

За паритетом вагітності та пологів вагітні основної групи частіше мали повторну вагітність та пологи (53,5%), що може бути обумовлено їх старшим віком, порівняно з вагітними контрольної групи.

При аналізі кореляційних показників було встановлено, що перші пологи мали зворотню кореляцію із ЧМТ в анамнезі ($r=-0,28, p=0,003$), з епілепсією ($r=-0,21$, $p=0,04$) та пряму кореляцію з міопією очей ($r=0,27, p=0,005$). Другі пологи прямо корелювали із ЧМТ в анамнезі ($r=0,22, p=0,03$) і мали зворотню кореляцію з міопією ($r=-0,2, p=0,04$).Треті пологи мали пряму кореляцію з ГПМК ($r=0,27, p=0,01$), особливо при теперешній вагітності. Також мали пряму кореляцію ГПКМ та вік пацієнтки ($r=0,21, p=0,04$).

Спостерігається високодостовірна пряма кореляція між гіпертензивними розладами у вагітних та ЧМТ ($r=0,36, p<0,001$), а також ЧМТ та захворюваннями сечостатевої системи ($r=0,11, p=0,22$). Спостерігали

слабку пряму кореляцію між ГПМК та захворюваннями серцево-судинної патології (r=0,19,p=0,05). ГПМК прямо корелювала із захворюваннями сечостатевих шляхів (r=0,25,p=0,01) та варикозом (r=0,40,p<0,001).

Таким чином, у жінок із ЦВП або загрозою їх розвитку частіше зазнаічалась екстрагенітальна патологія, зокрема, гіпертонічна хвороба, ендокринна патологія (цукровий діабет, ожиріння); захворювання органів зору, серед гінекологічної патології – порушення менструальної функції, лейоміома; часто мав місце обтяжений акушерський анамнез (самовільні аборти). Усі вище зазначені порушення можна розцінити як несприятливий фон, на якому виникла ЦВП та їх негативний вплив на стан вагітної, що підтверджується статистичними показниками кореляції.

При подальшому обстеженні вагітних жінок застосовували загальні клініко-лабораторні та інструментальні методи обстеження: клінічний та біохімічний аналізи крові, коагулограма, клінічний аналіз сечі, глюкоза крові, група крові та резус, аналіз крові на сифіліс, ВІЛ, бактеріоскопічний аналіз виділень з піхви, бактеріологічний посів сечі та виділень з піхви. Були проведені консультації суміжних спеціалістів – невропатолога, нейрохірурга, судинного хірурга, офтальмолога, терапевта, ендокринолога.

Інструментальні методи дослідження включали ультразвукове та допплерометричне дослідження фетоплацентарного комплексу (артерій пуповини, маткових артерій, середньомозкової артерії, венозної протоки). Також проведені ультразвукова допплерографія магістральних інтра- і екстракраніальних судин (УДМІЕКС) головного мозку; ехоенцефалографія (ЕЕГ); реоенцефалографія (РЕГ), магніто-резонансна томографія (МРТ), комп'ютерна томографія (КТ) та спіральна комп'ютерна томографія (СКТ) головного мозку, останні проводилися вже в післяпологовому періоді.

Для дослідження ендотеліального статусу визначачали ендотеліальні маркери (ЕТ-1, VEGF); нейрональні синтази (eNOS, iNOS) також вивчали процесів ериптозу. Для дослідження стану плода та новонародженого проведено кардіотокографія (КТГ), визначення біофізичного профілю плода

(БПП), кислотно-лужного стану пуповинної крові. Використані сучасні статистичні методи обробки матеріалу.

При аналізі терміну госпіталізації було виявлено, що вагітні з ЦВП були скеровані до стаціонару, розпочинаючи з 22-28 тижнів вагітності (16,7%), у той час, як вагітні з ЦД переважно надходили на терміні 33-36 тижнів (48,6%), а жінки з гіпертензивними розладами – на 37-40 тижні (52,9%).

Аналізуючи результати загального клініко-лабораторного обстеження, звертало на себе увагу, що у вагітних із ЦВП найчастіше зустрічалися АВ(1У) група крові (20%) та резус-негативний тип крові (33,3%).

За результатами клінічного аналізу крові анемія (гемоглобін – 103,2±3,6г/л; еритроцити – 3,1±0,5х10 12), тромбоцитопенія (199,3±8,8 х 10 9) та підвищення ШОЕ (37,4±1,5 мм/год) визначалося переважно у вагітних із ЦВП.

У біохімічному аналізі крові у вагітних із ЦВП звертає на себе увагу зниження загального білка (60,7±1,5 г/л), підвищення ЛПДНЩ (0,45±0,02 ммоль/л), тригліцеридів (2,2±0,05 ммоль/л) та незначне збільшення холестерину (6,5+0,3 ммоль/л).

При дослідженні коагуляційних показників у вагітних із ЦВП зазначається зниження часу рекальцифікації (115,8±1,1с), антитромбіну Ш (71,4±0,5%), плазміногену (7,7±0,2 г/лх10 -2), підвищення ПДФ (15,5±0,3 мг/л) порівняно з аналогічними показниками у вагітних інших груп ($p < 0,05$). Аналізуючи цереброваскулярні порушення у вагітних основної групи серед захворювань, які призвели до розвитку ЦВП, визначені 5,94% випадків ГПМК, які трапилися як до вагітності (3,96%), так і під час неї (1,98%), 5,94% випадків артеріальних аневризм, різних видів АВМ та каверном, 8,91% випадків епілептичних ускладнень, 12,87% випадків, які є наслідком ЧМТ.

При аналізі випадків артеріальних аневризм, артеріо-венозних мальформацій, ГПМК при обстеженні *в однієї вагітної* були виявлені множинні кавернозні мальформації головного мозку, велика кавернома правої

скроневої долі, кавернома лівої потиличної долі, лівобічний геміпарез, видалення ангіоми в правій гемісфері головного мозку, вестибуло-атаксичний синдром, епісиндром.

В іншої вагітної була визначена глибока АВМ вентрикуло-паравентрикулярних відділів з геморагічним перебігом, формуванням рецидивуючого поширеного крововиливу праворуч, їй було проведене оперативне лікування на 24 тижні вагітності, декомпресивна краніотомія в правій тім'яній ділянці, видалення АВМ вентрикулярно-паравентрикулярних відділів правої скронево-тім'яної ділянки.

Ще в однієї вагітної зазначалася АВМ судин шиї.

В однієї вагітної зазначалися наслідки *ГПМК за геморагічним типом*, спонтанного САК унаслідок розриву аневризми лівої СМА, ендоваскулярної емболізації аневризми лівої СМА, ДЦП з нижнім спастичним парапарезом, монопарез правої руки.

Одна вагітна з ГПМК за геморагічним типом, САК, мішкоподібною аневризмою, ліквoрно-гіпертензивним, астено-невротичним вестибуло-атаксичним синдромами отримала ендоваскулярну емболізацію на 10 тижні вагітності. Ще 1 вагітна мала ГПМК за геморагічним типом з САК, мішкоподібною аневризмою, котрій ендоваскулярна емболізація виконана на 12 тижні вагітності.

Ще одна вагітна була з ГПМК за геморагічним типом з формуванням внутрішньомозкової інсульт-гематоми лівої лобно-скроневої тім'яної ділянки, астигматизм.

В однієї вагітної сталося *ГПМК за ішемічним типом* ще до настання теперішньої вагітності.

Дві вагітні мали кавернoму правої тім'яної долі; кавернозна ангіома лівої гемісфери мозочка.

Ще одній вагітній проведено видалення кістозної астроцитоми мозочка.

Одна з вагітних мала ДЦП із грубим правобічним геміпарезом,

порушенням ходіння, епісиндром.

Одна вагітна мала часткову атрофію зорового нерва обох очей, гіпоксично-ішемічну енцефалопатію з двобічною пірамідною недостатністю та епісиндромом, F71.

Таким чином, 15 вагітних страждали на ЦВП, обумовлені мальформацією, каверномами, ГПМК, але кожний випадок, представлений вище, можна вважати унікальним явищем, який потребує індивідуального (персоналізованого) підходу.

За даними дітератури, крововилив у мозок – клінічна форма ГПМК, зумовлена розривом інтрацеребральної судини та проникненням крові в паренхіму мозку. Існує п’ять традиційно описаних локалізацій геморагічного процесу : 1) епідуральна гематома; 2) субдуральна гематома (як епідуральна, так і субдуральна гематоми зазвичай виникають унаслідок травми голови); 3) САК (зазвичай виникає внаслідок розриву інтракраніальної аневризми або артеріовенозної мальформації – АВМ); 4) внутрішньомозковий крововилив; 5) внутрішньошлуночковий крововилив (як внутрішньомозкові, так і внутрішньошлуночкові крововиливи можуть розвиватися внаслідок артеріальної гіпертензії, розриву АВМ або аневризми) [21]/

Серед обстежених нами вагітних із ЦВП 5 перенесли геморагічний інсульт та 1 – ішемічний. Геморагічні інсульти були результатом розриву аневризми, 2 з яких трапилися під час теперішньої вагітності (у 10 та 12 тижнів), їм була проведена негайна емболізація. Ще в 1 вагітної емболізація була проведена до настання вагітності. В 1 жінки після ГПМК виникла гематома, яка була прооперована також до настання теперішньої вагітності.

Доведено, що на геморагічний інсульт припадає від однієї третини до половини інсультів у молодих людей у віці від 20 до 44 років. Серед статевих факторів ризику розвитку геморагічного інсульту в молодих вагітність відіграє важливу роль [117].

Геморагічний інсульт є серйозним ускладненням під час вагітності та післяпологового періоду, яке призводить до материнської смертності 35-83%

випадків, що становить від 5% до 12% всіх материнських смертностей [46, 143, 145, 178].

Дані літератури вказують на те, що вагітність і післяпологовий період пов'язані з посиленням ризику геморагічного інсульту, переважно від розриву церебральних аневризм та АВМ [41, 173, 178], що співпадає з отриманими нами даними.

Мозкові артеріовенозні вади розвитку (bAVM) відповідають від 8 до 38% спонтанним внутрішньочерепним крововиливам під час вагітності [90]. Ми спостерігали глибоку АВМ, в якій стався крововилив на 24 тижні вагітності, у зв’язку із цим була проведена екстренна операція – видалення АВМ.

Субарахноїдальний крововилив **(**САК), при якому кров збирається під павутинною оболонкою, тканиною, що покриває мозок, зазвичай супроводжується сильним головним болем. Інші симптоми, які можуть або не бути присутніми, включають ригідність шиї, зниження свідомості, судоми, нудоту, блювоту та вогнищеві неврологічні відхилення. Зазвичай САК виникають унаслідок розриву аневризми або АВМ, але також можуть бути внаслідок травматичних ушкоджень [110, 156, 218]. Він може бути спорадичного або травматичного походження і становить 5% причин цереброваскулярних подій. 85% спорадичних САК обумовлені аневризмами головного мозку, які можуть бути множинними і з'являтися знову після лікування. Можуть бути вторинні ускладнення, такі як гідроцефалія, судоми, повторна кровотеча та вазоспазм. При ураженні мозкової артерії може бути геміпарез або геміплегія та сенсорний дефіцит [173].

Серед випадків ГПМК ми спостерігали 1 ішемічний інсульт, який трапився ще до настання теперішньої вагітності. В основі розвитку гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) за підтипом ішемії лежить порушення гемодинаміки по привідній артерії. Тривалість та етіопатогенетичний механізм цього порушення й визначає в подальшому неврологічний дефіцит і можливості його регресу в майбутньому [33].

Ішемічний інсульт (ІІ) під час вагітності – рідкісне явище, але він може стати серйозною проблемою як для матері, так і для плода. Ризик інсульту залежить від стадії вагітності. Кіттнер і співавтори оцінили відносний ризик інфаркту мозку 0,7 (95% ДІ, 0,3-1,6) під час вагітності, який збільшився до 5,4 (95% ДІ, 2,9-10,0) протягом шести тижнів після завершення вагітності [91]. Ішемічний інсульт під час вагітності та після пологів може бути наслідком або артеріальної оклюзії, або венозного інфаркту внаслідок тромбозу венозного синуса. Прямі атеросклеротичні причини артеріального ішемічного інсульту дуже рідко зустрічаються у вагітних жінок. У той час, як стан вагітності широко вважається високим ризиком інсульту через гіперкоагуляцію та гемодинамічні зміни, ризик під час пологів та в післяпологовому періоді виявляється набагато більшим, ніж до пологів [218].

Гострий ішемічний інсульт являє собою руйнівне, хоча й рідкісне ускладнення, пов’язане з вагітністю та раннім післяпологовим періодом. Частота ІІ коливається в широких межах, від 1,5 до 67,1 випадків інсульту на 100 000 пологів, і як повідомляється, вона зростає. Механізми, що лежать в основі схильності вагітних жінок до інфаркту мозку, включають змінені гемодинамічні фактори та венозний застій, які сприяють гіперкоагуляційному фізіологічному стану. Хоча вагітність, як правило, збільшує ризик тромбозу, підвищена сприйнятливість пов’язана з періодом пологів і до 12 тижнів після пологів. Еклампсія, емболія навколоплідними водами, перинатальна кардіоміопатія та церебральна ангіопатія є загальними клінічними попередниками гострого ішемічного інсульту в умовах вагітності та в післяпологовому періоді [91].

Метааналіз епідеміологічних характеристик та факторів ризику інсульту під час вагітності встановив, що середній вік коливався від 22 до 33 років, рівень захворюваності становив 30 на 100 000 (95% довірчий інтервал, 18,8–49,4 на 100 000), що майже в 3 рази більше, ніж у невагітних жінок дітородного віку, що перенесли інсульт. Частота ішемічного та геморагічного інсульту становила 12,2 на 100 000 вагітностей, тоді як для тромбозу

церебральних венозних синусів (CVST) цей показник становив 9,1 на 100 000 вагітностей [76].

Раніше вважалося, що ТІА (транзиторна ішемічна атака) та ішемічний інсульт мають різну патогенетичну сутність. Клінічні дані свідчать, що за етіологією та патогенезом ТІА не відрізняються від завершеного ішемічного інсульту[8].

Серед обстежених нами вагітних 7 жінок хворіли на епілепсію**,** з них в 1 жінка – епілепсія, генералізована форма; епілепсія з поліморфними нападами в 1 вагітної; у 2 вагітних зазначалися ДЦП, окорухові порушення, епілепсія, видалення гліозних змін правої скроневої долі; в однієї вагітної визначалася епілепсія, лікворно-гіпертензивний синдром, арахноїдальна кіста лівої скроневої долі, в однієї – епілепсія, генералізована форма, в однієї вагітної – епілепсія з поліморфними нападами. Усі вагітні отримували відповідну терапію антиконвульсантами, призначену невропатологом.

ЧМТ перенесли 13 пацієнток, з яких 2 вагітних мали стан після ЧМТ, струс головного мозку, ліквoрну гіпертензію; 3 вагітних мали ЧМТ, лікворно-гіпертензивний, вестибуло-атаксичний синдром, астено-дисоціативний синдром; 1 вагітна отримала ЧМТ, забій головного мозку, перелом правої тім’яної кістки, ліквoрну гіпертензію; в 1 вагітної зазначалася відкрита ЧМТ, контузія правої лобної та скроневої долі, субдуральні пластинчаті гематоми, перелом основи черепа, дисциркуляторна енцефалопатія з лікворно-венозною дистензією, вестибуло-атаксичним, цефалгічним, астено-невротичним синдромом; в 1-ї жінки трапилося ЧМТ, лікворно-гіпертензивний, вестибуло-атаксичний синдром, астено-дисоціативний синдром; у 3 вагітних відбулося ЧМТ з лікворно-венозною дистензією, астено-невротичним синдромом); у 2 вагітних ЧМТ, цефалгічний синдром.

Необхідно відзначити, що при дифузному порушенні мозкового кровообігу та метаболізму в нейронах із розвитком набряку головного мозку розвивається гостра гіпертонічна енцефалопатія. Виникнення її пов’язують зі значним підвищенням артеріального тиску, порушенням авторегуляції

мозкового кровообігу, з розвитком надмірної вазодилатації та надмірної перфузії головного мозку, його набряком(206.І.С.Зозуля, Ю.І.Головченко, А.І. Зозуля).

Збільшення ЦВП на тлі поширеності гіпертензії, ожиріння та цукрового діабету в жінок дітородного віку та суспільна тенденція до похилого віку матері, є основною причиною материнської та неонатальної захворюваності та смертності (160. 189. Snigdha Reddy).

Гіпертензивні розлади вагітності (ГРВ) залишаються ускладненнями вагітності, що найбільш часто спостерігаються [197], які пов'язані з підвищенням артеріального тиску під час вагітності та можуть бути класифіковані на хронічну гіпертензію, гестаційну гіпертензію, прееклампсію-еклампсію та хронічну гіпертензію, ускладнену прееклампсією [69]. Поширеність ГРВ у всьому світі є надзвичайно варіабельною й може сягати 25 % у деяких регіонах [73]. ГРВ пов'язані з материнськими та неонатальними ускладненнями, такими як передчасні пологи, жовтяниця, дихальна недостатність, уроджені дефекти тощо [195]. Існують переконливі докази того, що окислювальний стрес, який визначається як дисбаланс між утворенням активних форм кисню (АФК)/активних форм азоту (АФА) та можливостями антиоксидантної системи, відіграє важливу роль у патофізіології ГРВ [217]. Повідомлялося, що циркулюючі еритроцити, що зазнали окислювального стресу, зазнають ериптоз, типу запрограмованої загибелі клітин, характерного лише для еритроцитів [102]. Повідомлялося про прискорений ериптоз та пошкодження мембран еритроцитів при множинних захворюваннях, включаючи гіпертонію та цукровий діабет. Дослідження змін ериптозу, проведене нами при ЦВП, гіпертензивних розладах та цукровому діабеті.

Ериптоз – це стан, коли еритроцити можуть зазнавати ушкоджень, які порушують їх цілісність, після цього запускається запрограмована загибель еритроцитів. Цей механізм характеризується зморщуванням клітини, везикуляцією клітинної мембрани та переміщенням фосфатидилсерину із

внутрішнього шару клітинної мембрани на поверхню клітини, макрофаги ідентифікують його, захоплюють еритроцит і розкладають як ериптозну клітину. Вплив фосфатидилсерину (ФС) є основною ознакою як раннього, так і пізнього ериптозуДослідження інтенсивності процесів ериптозу проведено шляхом аналізу транслокації фосфатидилсерину в зовнішній шар фосфоліпідного бішару мембрани з використанням FITC Annexin V (Becton Dickinson, США) на проточному цитометрі BD FACSCanto™ II.

Церебро-васкулярні порушення вагітних були асоційовані зі статистично значним збільшенням кількості анексин V-позитивних, тобто. ФС-дисплеюючих ериптозних циркулюючих еритроцитів (1.94± 0.14%) ($p < 0,0001$), і MFI (середнє значення флуоресценції) анексину V-FITC в еритроцитах (362,9± 22,7) ($p < 0,0001$). Ці дані свідчать про активацію ериптозу у вагітних із ЦВП. Також у вагітних з ЦВП були вищі значення MFI флуоресценції DCF (середня інтенсивність флуоресценції дихлорфлуоресцеїну)(312,5± 16,4) ($p < 0,001$) порівняно з контрольними, що свідчить про гіперпродукцію дисбаланс АФК в еритроцитах.

У той же час, отримані нами показники ериптозу у вагітних з ЦВП, максимально наближені до показників вагітних з гіпертензивними розладами, що можна пояснити як схожими патогенетичними ланками, так і тим, що ЦВП у низці випадків є результатом підвищеного АТ. Також наші дані вказують на те, що АФК-залежні механізми залучені до ериптозу, спричиненого ЦВП, гіпертензивними розладами і ЦД.

Таким чином, отримані нами дані свідчать про те, що еритроцити при церебро-васкулярних порушеннях у вагітних, гіпертензивних розладах та передгестаційному цукровому діабеті схильні до ериптозу та характеризуються змінами клітинних мембран, цього не спостерігається при гестаційному цукровому діабеті. Ериптоз, спричинений ЦВП та гестаційними гіпертензивними розладами, залежить від АФК.

Серед цих патологічних змін ендотеліальна дисфункція, як правило, характеризується зниженою біодоступністю оксиду азоту та послабленням

ендотелій-залежної вазодилатації. Усе більше даних свідчать про те, що ендотеліальна дисфункція відіграє важливу роль у патогенезі атеросклерозу та інших серцево-судинних захворювань, включаючи гіпертонію, ішемічну хворобу серця та серцеву недостатність [188].

При аналізі результатів дослідження ендотеліну-1 у вагітних із ЦВП визначено його збільшення в 3,4 раза, а в жінок з гіпертензивними розладами – у 2,4 раза, при ЦД уміст ЕТ-1 майже не змінювався.

Уміст VEGF підвищувався при ЦВП у 4,6 разів, що може бути обумовлено як мальформацією, так і компенсаторним збільшенням судинного русла при ГПМК, ускладнень ЧМТ. При гіперетензивних розладах зазначалося підвищення VEGF в 1,6 разів, а при ЦД його зниження.

Звертали на себе увагу зміни індуцибельної нейросинтази (iNOS) – її вірогідне підвищення до 95,6±3,3 пг/мл тільки у вагітних із ЦВП. Ендотеліальна нейросинтаза (eNOS) вірогідно не відрізнялася від показників інших груп.

Також у вагітних із ЦВП виявлені вірогідні відмінності від показників контрольної групи в показниках гормонів, які активують пологову діяльність (підвищення окситоцину, простагландину F2α, естрадіолу), також відзначалося вірогідне зниження фосфатидилхоліну (31,5±2,8%) ($p<0,05$), що вказує на порушення вмісту фосфоліпідів у крові вагітних з ЦВП. Виявлені відмінності можуть пояснювати високий відсоток загрози передчасних пологів у вагітних із ЦВП та наявність плацентарної дисфункції.

Дослідження ендотеліального статусу, системи ериптозу та гормональних досліджень вагітних із ЦВП та хворобами, які їх можуть провокувати визначені зміни вмісту VEGF, нейросинтаз (iNOS) та ендотеліну-1, що вказує на їх патогенетичне значення в розвитку вказаної патології. Зміни ериптозу на тлі зниження ФХ зазначалися переважно при гіпертензивних розладах, ЦВП та ЦД, що може вплинути на розвиток акушерських та перинатальних ускладнень.

Перебіг вагітності в жінок із цереброваскулярною патологією

супроводжувався різноманітними акушерськими ускладненнями, зокрема загроза передчасних пологів – у 90%, гестаційний пієлонефрит – у 66,7%, анемія – в 36,7%, гіпертензивні розлади під час вагітності – у 33,3, плацентарна дисфункція – у 40% , багатоводдя – у 16,7%, кольпіт різного генезу – у 16,7%, гестаційний цукровий діабет – у 10%, крупний плід – у 3,3%.

Вивчення біофізичного профілю (БПП) плода в жінок основної групи продемонструвало, що середня оцінка БПП у вагітних із ЦВП дорівнювала 8,4±0,2 бала, з гіпертензивними розладами 8,3+0,1 бала, у вагітних з ЦД – 8,5+0,3 бала, які вірогідно відрізнялися від показника контрольної групи – 9,6±0,3 за рахунок зниження рухової активності та тонусу плода ($p<0,05$). БПП оцінювався у вагітних основної групи як задовільний у 21 (20,8 %) випадків, сумнівний – у 37 (36,6%) і незадовільний – у 16(15,8%), що обумовлено наявністю плацентарної дисфункції. Необхідно відзначити, що в клінічних групах плацентарна дисфункція зустрічалася приблизно з однаковою частотою. Отримані дані аналізу БПП доповнювалися результатами оцінки стану матково-плацентарного кровообігу, що дозволяло об'єктивно оцінити стан фетоплацентарного комплексу у вагітних.

Допплерометричне дослідження фетоплацентарної гемодинаміки виявило в артерії пуповини достовірне підвищення пульсового індексу (ПІ) у вагітних основної групи (1,17±0,03) відносно показника ПІ у вагітних жінок з контрольної групи – 0,80±0,05 ($p<0,05$). При допплерометричному дослідженні кровоплину в середній мозковій артерії (СМА) було виявлено достовірне зниження ПІ у вагітних пацієнток основної групи (1,24±0,09) порівняно з жінками, які мали фізіологічний перебіг ґестаційного процесу (1,82±0,11). Відрізнявся показник систоло-діастолічного відношення в СМА між жінками основної та контрольної групи – 2,4±0,2 та 3,5±0,3, відповідно ($p<0,05$). Результати проведеного допплерометричного дослідження плацентарно-плодового кровоплину дали змогу встановити, що в жінок із ЦВП або його факторами ризику виявлено ознаки плацентарної дисфункції

за рахунок порушень гемодинамічного забезпечення плода.

Звертає на себе увагу, що серед вагітних із ЦВП повторнородячих було 60%. Термін гестації при пологах у різних клінічних групах вірогідно відрізнявся. Пологи в жінок із церебро-васкулярними порушеннями настали в термін 37,1±0,7 тижні, у групі з гіпертензивними розладами – у 36,3±0,4, у групі з цукровим діабетом – у 35,2±0,4 тижні. Ці показники достовірно відрізнялися від терміну пологів контрольної групи – 39,5±0,6 ($p<0,05$).

Пологи проведені згідно діючим наказам МОЗ України з використанням партограми, обов'язковим використанням КТГ, знаболенням шляхом епідуральної анестезії, не тільки за бажанням роділлі, а й за пропозицією лікаря акушера-гінеколога. Відомо, що епідуральна анестезія зменшує ризик судом при епілепсії, знижує артеріальний тиск при гіпертензивних розладах, зменшує больові відчуття в пологах [53]. Оперативні пологи у вагітних із ЦВП сягали 66,6%, з них КС 60%, вакуум – 6,6%, найчастіше кесарів розтин виконано в жінок із ЦВП (60%), з ЦД (43,2%), з гіпертензивними розладами (23,5%). Метод розродження вагітних із ЦВП вирішували разом з іншими спеціалістами (невропатолог, нейрохірург, судинний хірург та інші).

Показаннями для кесарського розтину, крім неспроможності рубця на матці в 6 (20%) вагітних із ЦВП, у 12 (40%) роділь були ГПМК геморагічного характеру, САК, розриви аневризми, АВМ з емболізацією під час вагітності.

Оцінка за шкалою Апгар новонароджених від жінок контрольної групи дорівнювала 8,9±0,6 бала, новонароджених від жінок з ЦВП – 7,0±0,4 бала, з гіпертензивними розладами – 7,2±0,3 бала, із цукровим діабетом – 7,8±0,5 бала. Стан асфіксії спостерігався у 26,7% новонароджених від вагітних з ЦВП, що свідчить про значну роль плацентарної дисфункції, обумовленою зазначеною патологією, у генезі неонатальних порушень.

Вага новонароджених від жінок із ЦВП коливалася від 2200г до 3200г, у середньому дорівнювала 2730±350 г, що може бути обумовлено малою масою плода або ЗРП у результаті плацентарної дисфункції.

Показники кислотно-лужного стану (КЛС) крові новонароджених узаємопов'язані зі станом плодово-плацентарного кровообігу. Зміни серцевої діяльності плода через дефіцит плодово-плацентарного газообміну супроводжуються розвитком порушень обмінних процесів у плода та виникненням ацидозу.

При аналізі показників КЛС було зазначено, що показники pH у групах з екстрагенітальною патологією мали зсув у кислий бік. Найбільше ці зрушення проявлялися у вагітних з плацентарною дисфункцією, де pH дорівнювала 7,18±0,05, на тлі підвищених показників PCO_2 до 56,3±3,4 мм рт.ст. ($p<0,05$), що свідчило про наявність респіраторного ацидозу в новонароджених. Зниження показників BE в плодів цієї групи в середньому до – 7,1±0,69 ммоль/л ($p<0,05$) вказувало на виникнення в них проявів метаболічного ацидозу. Отримані дані підтверджують, що плацентарна дисфункція, яка обумовлена екстрагенітальною патологією, викликає дистрес плода з порушенням кислотно-лужного стану крові в бік ацидозу як у немовлят від жінок з ЦВП, так і при наявності прееклампсії та передгестаційного діабету.

Надання допомоги через низьку оцінку за шкалою Апгар та складні стани в новонароджених (респіраторні розлади, церебральна захворюваність, жовтяниця, анемія, некротичний ентероколіт), частота яких коливалася від 5,2 до 13%, переважно від вагітних з плацентарною дисфункцією, здійснювалася в реанімаційному відділенні перинатального центру. Неврологічні порушення зазначалися в 12,9% новонароджених основної групи, що обумовлено достроковим розродженням вагітних через обтяження екстрагенітальної патології, з них 3,96% з групи ЦВП (13,3%).

Післяпологовий період проходив майже у всіх породіль без ускладнень, в 1(0,99%) зазначалося порушення мозкового кровообігу за геморагічним типом із субарахноїдальним крововиливом на першу добу після кесарського розтину.

Таким чином, цереброваскулярні захворювання частіше зазначалися у

вагітних старше 30 років, переважно мешканок області (80%), що може бути пов’язано з високим травмуванням, недостатнім обстеженням та лікуванням домогосподарок, що обумовлено основним захворюванням; з резус-негативним типом крові (35%), гіпертензивними розладами, цукровим діабетом, з плацентарною дисфункцією, розродження яких проводять достроково, що підвищує ризик неонатальних ускладнень та перинатальної захворюваності. Гіпертензивні розлади та цукровий діабет можна вважати факторами ризику розвитку цереброваскулярних порушень у вагітних та перинатальних ускладнень. Показники гормонального стану, ендотеліального статусу та процесів ериптозу відображають патологічні процеси в організмі вагітної із ЦВП, які можуть викликати акушерські та перинатальні ускладнення. Плин вагітності супроводжується загрозою переривнання вагітності, плацентарною дисфункцією, майже в половині випадків пологи закінчуються шляхом кесарського розтину, народженням кожної четвертої дитини в стані асфіксії. Застосування запропонованого алгоритму з використанням розроблених формул для визначення стану ериптозу та розладів в ендотеліальному статусі з індивідуальним підходом до кожної вагітної з ЦВП дозволив знизити перинатальну та материнську захворюваність.

ВИСНОВКИ

1. Частота ЦВП у вагітних «Харківського регіонального перинатального центру» КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» дорівнює 3,43%. У жінок із ЦВП частіше зазначалася гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, ожиріння; захворювання органів зору, порушення менструальної функції, лейоміома; часто мав місце обтяжений акушерський анамнез (самовільні аборти), що можна розцінити як фактори ризику ЦВП та їх негативний вплив на стан вагітної.
2. При аналізі кореляційних показників було встановлено, що перші пологи мали зворотну кореляцію із ЧМТ в анамнезі ($r=-0,28$, $p=0,003$), з епілепсією ($r=-0,21$, $p=0,04$); другі пологи прямо корелювали із ЧМТ в анамнезі ($r=0,22$, $p=0,03$); треті пологи мали пряму кореляцію з гострим порушенням мозкового кровообігу (ГПМК) ($r=0,27$, $p=0,01$), особливо при теперешній вагітності. Також ГПКМ мали пряму кореляцію з віком пацієнтки ($r=0,21$, $p=0,04$). Спостерігається високодостовірна пряма кореляція між гіпертензивними розладами у вагітних та ЧМТ ($r=0,36$, $p<0,001$), між ГПМК та захворюваннями серцево-судинної патології ($r=0,19$, $p=0,05$). сечостатевих шляхів ($r=0,25$,$p=0,01$) та варикозом ($r=0,40$,$p<0,001$).
3. У вагітних із ЦВП виявлені вірогідні відмінності ($p<0,05$) в показниках гормонів, які активують пологову діяльність, а саме - підвищення показників окситоцину до 125,8±6,5 нг/л, простагландину F2a до 187,3±7,2 нг/мл, естрадіолу до 28,9±1,3 нг/мл, також зазначалося вірогідне зниження фосфатидилхоліну (31,5±2,8%) ($p<0,05$), що вказує на порушення вмісту фосфоліпідів у крові вагітних з ЦВП. Виявлені відмінності можуть пояснювати високий відсоток загрози передчасних пологів у вагітних із ЦВП (93,3%) та наявність плацентарної дисфункції (40%).
4. Ендотеліальна дисфункція відіграє важливу роль у патогенезі ЦВП,

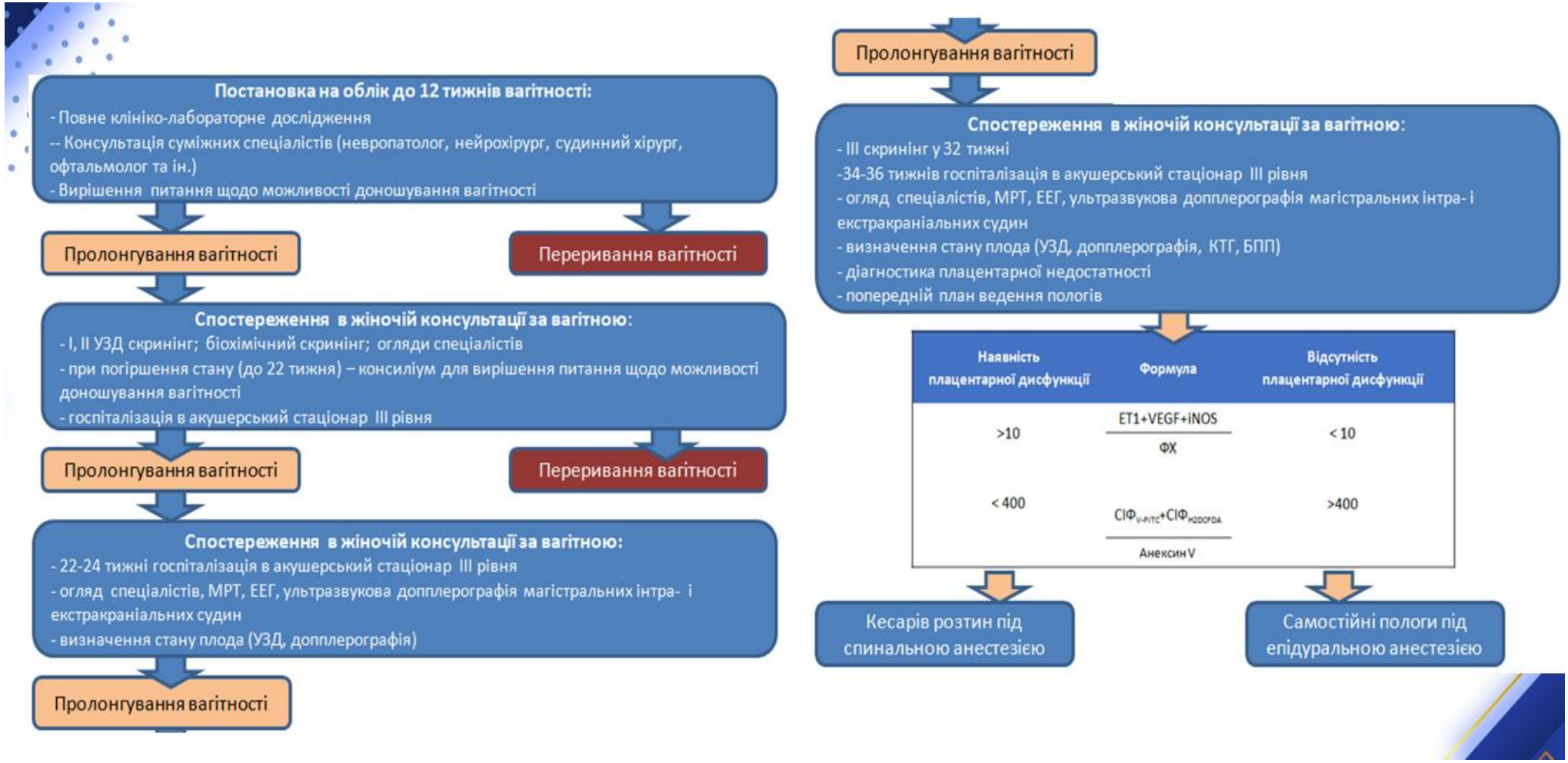
характеризується збільшенням ендотеліну-1 в 3,4 рази (9,2±1,3 пг/мл), VEGF - в 4,6 разів (541,3±69,1 пг/мл), що може бути обумовлено як мальформацією, так і компенсаторним збільшенням судинного русла при ГПМК, ускладненнями ЧМТ; вірогідне підвищення індуцибельної нейросинтази (iNOS) до 95,6±3,3 пг/мл спостерігалося тільки у вагітних з ЦВП.

5. ЦВП та гіпертензивні розлади під час вагітності пов'язані з активацією ериптозу, на що вказує підвищена екстерналізація фосфатидилсерину та надмірне утворення активних форм кисню на тлі змін клітинної мембрани, що може обумовлювати негативні перинатальні наслідки. Дослідження ериптозу можна використовувати для встановлення наявності плацентарної дисфункції.
6. За паритетом жінки з ЦВП були старше 30 років, частіше мали повторну вагітність та пологи (53,5%). Перебіг вагітності в них мав такі ускладнення: загроза передчасних пологів (90%), гестаційний пієлонефрит (66,7%), плацентарна дисфункція (40%), анемія (36,7%), гіпертензивні розлади (33,3%), багатоводдя – у 16,7%, кольпіт різного генезу – у 16,7%, гестаційний цукровий діабет – у 10%. Ведення пологів через природні шляхи у вагітних із ЦВП потребує використання епідуральної анестезії, кесарів розтин за акушерськими (до 20%) або соматичними показаннями (до 40%) бажано виконувати під спинальною анестезією. Стан новонародженого від вагітних із ЦВП має розлади КЛС, що вказує на асфіксію (26,7%), неврологічні ускладнення (12,9%).
7. Індивідуально розроблений алгоритм ведення вагітності та пологів з урахуванням прогностичних маркерів стану матері та плода для оптимального виходу пологів є сучасним персоналізованим підходом до вагітних із цереброваскулярними порушеннями.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При спостереженні за вагітними з неврологічною симптоматикою необхідно ураховувати наявність цереброваскулярної патології, до якої відносяться аневризми, АВМ, ГПМК, каверноми, наслідки перенесеної ЧМТ, епілепсія, ДЦП та інші. До факторів ризику розвитку ЦВП відносяться гіпертонічна хвороба, ендокринна патологія (цукровий діабет, ожиріння); захворювання органів зору, серед гінекологічної патології - порушення менструальної функції, лейоміома; часто мав місце обтяжений акушерський анамнез (передчасне переривання вагітності), прееклампсія та еклампсія.
2. При обстеженні вагітних з ЦВП необхідно крім загального клініколабораторного обстеження в 22-28 тижнів провести дослідження ендотеліального статусу (ET-1, VEGF, iNOS), гормональних показників (окситоцин, простагландин, естрадіол), процесів ериптозу та фосфатидилхоліну, за результатами яких визначити ризик розвитку ускладнень.
3. При спостереженні за вагітними з ЦВП враховувати можливість загрози передчасних пологів, плацентарної дисфункції, ЗРП, свеєчасно проводити їх лікування та профілактику.
4. Пологи в жінок з ЦВП проводити під епідуральною анестезією, а кесарів розтин — під спинальною анестезією. Стан новонароджуваного оцінювати за даними КЛС крові артерії пуповини
5. ЦВП у вагітних (переважно АВМ, каверноми, аневризми, ГПМК, епілепсії, стан після ЧМТ) потребує індивідуального підходу та персоналізованого алгоритму ведення вагітності та пологів.

Алгоритм надання акушерської допомоги вагітним з цереброваскулярними порушеннями



СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Альтман В. Проблема ускладнень та рецидиві при лікуванні артеріовенозних мальформацій головного мозку. Погляд на проблему з точки зору теорії неоангіогенезу. Нові можливості лікування. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2017;(28):227-235.
2. Альтман ІВ. Актуальність вивчення ендотеліального фактора росту судин у хворих з артеріовенозними мальформаціями. Ендоваскулярна нейрорентгенохірургія. 2019;(4):59-67.
3. Артьоменко ВВ, Берлінська ЛІ. Плацентарний синдром як імовірний фактор ризику розвитку прееклампсії (огляд літератури). Здоров’я жінки. 2018;(6):113-117.
4. Бельчіна ЮБ, Соколова ЛК. Стан ендотелію у хворих на цукровий діабет 1-го типу та метаболічну кардіоміопатію. Ліки України. 2013;(4):65-68.
5. Бисага НЮ, Корчинська ОО. Сучасні методи прогнозування прееклампсії. Проблеми клінічної педіатрії. 2018;(2-3):25-34.
6. Бобрьонок ВГ, Яцик ВА, Ясинська НВ, Кузик ЮІ. Артеріовенозні мальформації головного мозку: аналіз автопсій. Практична ангіологія. 2010;(5-6):34-35.
7. Веропотвелян ПМ, Радченко ВВ, Цехмістренко ІС, Русак НС, Гнілуша ІС. Проблема прееклампсії далека від свого вирішення. Здоров’я жінки. 2017;(1):25-30.
8. Віничук СМ, Фартушна ОЄ. Патогенез транзиторних ішемічних атак: проблема підтипів. Міжнародний неврологічний журнал. 2017;(6):11-16.
9. Глуговська СВ. Порушення мозкового кровообігу в жінок з надмірною масою тіла та ожирінням. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2016;(8):20-23.
10. Гончарук ОМ, Бабкіна ТМ. Артеріовенозні мальформації та аневризми головного мозку. Клінічні прояви та методи сучасної променевої діагностики. Променева діагностика, променева терапія. 2010;(1):50-4.
11. Дзяк ЛА. Судинні мальформації головного мозку. Здоров’я України. 2008;(12):14.

12. Дідкова ЮП, Білошицький ВМ. Роль гіпертонічної хвороби як предиктора розвитку гострих і хронічних форм цереброваскулярної патології. Гіпертонічна хвороба та інсульти. 2012 Черв;(2):10-14.

13. Довгий ІЛ, Свиридова НК. Реабілітація хворих, які перенесли ішемічний інсульт методами озонотерапії, кінезітерапія, фізіотерапії і акупунктури. Східно-європейський неврологічний журнал. 2016 Листоп-Груд;(6):4-9.

14. Дубоссарська ЗМ, Нагорнюк ВТ. Цукровий діабет і вагітність Клінічна лекція. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2019;(4-5):5-12.

15. Євтушенко СК, Філімонов ДО. Роль гомоцистеїну в ровитку ішемічних інсультів у осіб молодого віку (огляд літератури та власні спостереження). Міждународний неврологічний журнал. 2013;(7):19-30.

16. Євтушенко СК. Дисциркуляторна енцефалопатія як анахронізм вітчизняної неврології. Міжнародний неврологічний журнал. 2010;(6):181-187.

17. Ждан ВМ, Кітура ЄМ, Бабаніна МЮ, Кітура ОЄ. Артеріальна гіпертензія і цереброваскулярні захворювання у загальнолікарській практиці. Сімейна медицина. 2017;(5):61-5.

18. Загородний МІ, Свінціцький ІА. Ендотеліальна дисфункція при артеріальній гіпертензії: сучасні погляди на причини й механізми розвитку, діагностику та корекцію. Практикуючий лікар. 2013;(2):17-27.

19. Зелінка-Хобзей ММ, Тарасенко КВ. Ендотеліальна дисфункція, як патогенетична основа акушерських ускладнень у вагітних з ожирінням. Вісник проблем біології і медицини. 2019;2(Вип. 1):34-40.

20. Зозуля АІ, Кіт ІВ. Геморагічний інсульт: етіологія, патогенез, клініка, лікування (огляд літератури). Ліки України. 2013;(8):4-9.

21. Зозуля ІС, Головченко ЮІ, Зозуля АІ, Онопрієнко ОП, Волосовець АО. Основні принципи діагностики, формування діагнозу, лікування та профілактики мозкового інсульту. Український медичний часопис. 2015;(5):34-38.

22. Катеренчук ІП. Серцево-судинний континуум – від дисфункції ендотелію до судинних та позасудинних проявів атеросклерозу: завдання і можливості сімейного лікаря щодо профілактики, діагностики та лікування. Практична ангіологія. 2010;(1):50-58.

23. Коваленко ОЄ, Литвин ОВ. Особливості церебрального кровопостачання як основа для топічної діагностики та патогенетичної терапії. Профілактика та корекція лікування ендотеліальної дисфункції як одного з провідних механізмів у розвитку ішемічного інсульту та його ускладнень. Ліки України. 2012;(10):26-31.

24. Коваль СМ, Мисниченко ОВ. Артеріальна гіпертензія і цереброваскулярні ураження: епідеміологічні, клінічні, терапевтичні та профілактичні аспекти (огляд літератури та сучасних рекомендацій). Артеріальна гіпертензія. 2020;(1):10-19.

25. Ковальова ОМ, Демиденко ГВ. Судинний ендотеліальний фактор росту як маркер розвитку цукрового діабету 2 типу у хворих з гіпертонічною хворобою. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2012;12(Вип. 3):42-46.

26. Кузнєцов АА. Клініко-нейрофізіологічні особливості у хворих у гострому періоді мозкового ішемічного супратенторіального інсульту. Запорізький медичний журнал = Zaporozhye Medical Journal. 2013;(4):16-20.

27. Кузнєцов ВВ, Єгорова МС, Ларіна НВ. Генетичні аспекти ішемічного інсульту. Журнал неврології ім. Маньковського БМ. 2018;6(1):69-80.

28. Луцик БД, Лаповець ЛЄ, Лебедь ГБ, Акімова ВМ, Мішунін ІФ. Клінічна лабораторна діагностика: навчальний посібник. Луцика БД, редактор. 2-е вид. Київ: Медицина; 2018. 288 с.

29. 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):38-41.

30. Мамурова ММ, Олланова ШС, Косимов АА, Джурабекова АТ. Хронічні цереброваскулярні захворювання, обумовлені гіпотензією, у пацієнтів молодого віку. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2019;(3):101-105.

31. Мангильова ТО. Система судинного ендотеліального фактора росту й артеріальна гіпертензія. Серце і судини. 2012;(4):107-115.

32. Маньковський БМ. Інсульт у хворих на цукровий діабет. Практична ангіологія [Інтернет]. 2010 [цитовано 2024 Лют 16];(2-1). Доступно на: https://angiology.com.ua/ru/archive/2010/2-1/article-307/insult-u-bolnyh-saharnym-diabetom

33. Мартинчук ЮМ. Кореляція клінічної картини з нейровізуалізаційними та допплерографічними показниками у хворих з ішемічним інсультом. Медицина невідкладних станів. 2016;(3):139-143.

34. Матяш ММ, Онопрієнко ОП. Медико-експертні критерії обмеження життєдіяльності при наслідках перенесеного інсульту. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2018;(1):37-45.

35. Мельник ЮМ, Жук СІ, Атаманчук ІН. Ендотеліальна дисфункція як маркер плацентарної недостатності. Здоров'я жінки. 2016;(9):47-51.

36. Мехедко ВВ**.** Вагітність та артеріальні аневризми і артеріовенозні мальформації судин головного мозку. Biomedical and biosocial anthropology. 2014;(23):284-290.

37. Мицкан Б, Єдинак Г, Остапяк З, Грицуляк Б, Мицкан Т. Інсульт: різновиди, фактори ризику, фізична реабілітація. Лікувальна фізична культура, спортивна медицина й фізична реабілітація. 2012;(3):295-302.

38. Міщенко ТС, Перцева ТГ. Цукровий діабет та цереброваскулярні захворювання. Новини медицини та фармації [Інтернет]. 2010 [цитовано 2024 Лют 16];(6). Доступно на: http://www.mif-ua.com/archive/article/11876

39. Могильницька ЛА. Васкулоендотеліальний фактор росту та ендотелійзалежна дилатація у хворих з дитинства на цукровий діабет 1 типу з мікроангіопатіями та в осіб молодого віку з ожирінням. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія 2015;(3):23-29.

40. Морозова ОГ, Ярошевський АА, Ліпінська ЯВ. Вплив Олатропілу на когнітивні, вегетативні и психоемоційні показники у осіб із хронічною церебральною ішемією на фоні артеріальної гіпертензії. Міжнародний неврологічний журнал. 2015;(3):61-67.

41. Онопрієнко ОП, Ганич ЄМ, Островерхова МР. Клінічний випадок геморагічного інсульту у вагітної внаслідок розриву церебральної артеріовенозної мальформації. Міжнародний неврологічний журнал. 2017;(8):59-64.

42. Пашковська НВ, Пашковський ВМ. Гострі порушення мозкового кровообігу у хворих на цукровий діабет. Практична ангіологія. 2011;(5-6):5-15.

43. Пашковська НВ, Пашковський ВМ. Сучасні підходи до лікування та профілактики ішемічного інсульту у хворих на цукровий діабет.

Практична ангіологія [Інтернет]. 2012 [цитовано 2024 Лют 16];(2-1). Доступно на: https://angiology.com.ua/ua/archive/2012/2-1/article-474/suchasni-pidhodi-do-likuvannya-ta-profilaktiki-ishemichnogo-insultu-u-hvorih-na-cukroviy-diabet

44. Романенко ТГ, Ігнатюк ТМ, Суліменко ОМ, Єсип НВ. Прогнозування прееклампсії (огляд літератури). Здоров'я жінки. 2019;(3):87-100.

45. Свиридова НК, Чередніченко Т.В. Нова стратегія лікування вегетативної дисфункції у пацієнтів із цереброваскулярними захворюваннями. Нейропews. 2019;(5):54-57.

46. Сивоконюк ВВ, Літучий ВМ, Савчук ДМ. Повідомлення про клінічний випадок геморагічного інсульту у вагітної внаслідок розриву артеріовенозної мальформації мозочка. Шпитальна хірургія. Журнал імені Ковальчука ЛЯ. 2016;(1):112-115.

47. Сіренко ЮМ, Радченко ГД, Граніч ВМ, Рейко ММ, Рековець ОЛ, Вавілова ЛЛ, Поліщук СА. Профілактика уражень мозку при артеріальній гіпертензії (Методичні рекомендації). Практична ангіологія. 2010;(9-10):38-39.

48. Слободян ЖГ, Савицький ІВ. Досліджння особливостей ендотеліальної дисфункції взаємодії у щурів за умов експериментального інсульту та коморбідної патології. Вісник морської медицини. 2023;(1):71-77.

49. Ткаченко АВ. Біохімічні маркери росту плаценти при багатоплідній вагітності та їхнє прогностичне значення. Здоров'я жінки. 2018;(2):65-68.

50. Туманський ВО, Авраменко ЮМ. Деякі аспекти морфогенезу діабетичної енцефалопатії. Запорізький медичний журнал. 2013;(4):39-42.

51. Фаліон РІ, Кузик ЮІ, Ковалик ОЯ. Артеріовенозні мальформації головного мозку в дитячому віці : аналіз летального випадку. Проблема клінічної педіатрії. 2015;(3):22-26.

52. Фартушна ОЄ, Віничук СМ. Виявлення та усунення васкулярних чинників ризику - важливий напрямок первинної профілактики транзиторних ішемічних атак та/чи інсульту. Український медичний часопис. 2015;(1, I/II):23-27.

53. Цимбалюк ВІ, Лісчак Р, Цімейко ОА, Костюк МР, Костюк КР, Орлов МЮ, Мороз ВВ. Радіохірургічне лікування артеріовенозних мальформацій головного мозку на установці гамма-ніж. Український

медичний часопис. 2011;(6):112-117.

54. Цимбалюк ВІ, Цімейко ОА, Мороз ВВ, Костюк КР, Костюк МР, Орлов МЮ, Лісчак Р. Радіохірургічне лікування артеріовенозних мальформацій головного мозку на установці гамма-ніж (оригінальні дослідження. Український медичний часопис. 2011;(6, XI-XII):112-117.

55. Чемер НМ. Хронічна церебральна венозна дисциркуляція у жінок в І триместрі вагітності. Здоров'я жінки. 2013;(3):140-144.

56. Шумаков ВО. Атеросклероз як клінічний прояв ендотеліальної дисфункції. Здоров'я України. 2020;(1):21.

57. Щеглов ДВ, Бортник ІМ, Свиридюк ОЄ, Конотопчик СВ, Пастушин ОА. Динамічне спостереження за аневризмами після емболізації артеріовенозних мальформацій головного мозку. Ендоваскулярна нейрорентгенохірургія. 2015;(3):70-76.

58. Щеглов ДВ, Гудим МС, Свиридюк ОЄ, Бортнік ІМ, Виваль МБ. Комбіноване (мікрохірургічне та ендоваскулярне) лікування артеріовенозних мальформацій головного мозку. Ендоваскулярна нейрорентгенохірургія. 2019; (3):21-26.

59. Щеглов ДВ, Свиридюк ОЄ, Найда АВ, Самоненко ЮМ, Слободян ОВ. Клінічні та ангіографічні результати тривалого спостереження за пацієнтами після ендоваскулярного лікування артеріовенозних мальформацій спинного мозку. Ендоваскулярна нейрорентгенохірургія. 2019;(4):14-22.

60. Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M, Nicolaides KH. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. Prenat Diagn. 2011 Jan;31(1):66-74. doi: 10.1002/pd.2660.

61. Al-Shahi Salman R, White PM, Counsell CE, du Plessis J, van Beijnum J, Josephson CB, et al; Scottish Audit of Intracranial Vascular Malformations Collaborators. Outcome after conservative management or intervention for unruptured brain arteriovenous malformations. JAMA. 2014 Apr 23-30;311(16):1661-1669. doi: 10.1001/jama.2014.3200.

62. Ananth CV, Hansen AV, Elkind MSV, Williams MA, Rich-Edwards JW, Nybo Andersen AM. Cerebrovascular disease after placental abruption: A population-based prospective cohort study. Neurology. 2019 Sep 17;93(12):e1148-e1158. doi: 10.1212/WNL.0000000000008122.

63. Andolf E, Bladh M, Möller L, Sydsjö G. Prior placental bed disorders and

later dementia: a retrospective Swedish register-based cohort study. BJOG. 2020 Aug;127(9):1090-1099. doi: 10.1111/1471-0528.16201.

64. Andolf EG, Sydsjö GC, Bladh MK, Berg G, Sharma S. Hypertensive disorders in pregnancy and later dementia: a Swedish National Register Study. Acta Obstet Gynecol Scand. 2017 Apr;96(4):464-471. doi: 10.1111/aogs.13096.

65. Arias MR, Pacheco CD, Agudelo Y. Risk Factors for Cerebral Vasospasm in Patients with Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage. Rev Colomb Radiol. 2017;28(2):4657-4662.

66. Ban L, Abdul Sultan A, Stephansson O, Tata LJ, Sprigg N, Nelson-Piercy C, et al. The incidence of first stroke in and around pregnancy: A population-based cohort study from Sweden. Eur Stroke J. 2017 Sep;2(3):250-256. doi: 10.1177/2396987317706600.

67. Barbarite E, Hussain S, Dellarole A, Elhammady MS, Peterson E. The Management of Intracranial Aneurysms During Pregnancy: A Systematic Review. Turk Neurosurg. 2016;26(4):465-74. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.15773-15.0.

68. Benschop L, Schalekamp-Timmermans S, Schelling SJC, Steegers EAP, Roeters van Lennep JE. Early Pregnancy Cardiovascular Health and Subclinical Atherosclerosis. J Am Heart Assoc. 2019 Aug 6;8(15):e011394. doi: 10.1161/JAHA.118.011394.

69. Bijlenga P, Morita A, Ko NU, Mocco J, Morel S, Murayama Y, et al; Unruptured Cerebral Aneurysms and SAH CDE Project Investigators. Common Data Elements for Subarachnoid Hemorrhage and Unruptured Intracranial Aneurysms: Recommendations from the Working Group on Subject Characteristics. Neurocrit Care. 2019 Jun;30(Suppl 1):20-27. doi: 10.1007/s12028-019-00724-5.

70. Black KD, Horowitz JA. Inflammatory Markers and Preeclampsia: A Systematic Review. Nurs Res. 2018 May/Jun;67(3):242-251. doi: 10.1097/NNR.0000000000000285.

71. Bohiltea RE, Zugravu CA, Nemescu D, Turcan N, Paulet FP, Gherghiceanu F, et al. Impact of obesity on the prognosis of hypertensive disorders in pregnancy. Exp Ther Med. 2020 Sep;20(3):2423-2428. doi: 10.3892/etm.2020.8783.

72. Bokslag A, Kroeze W, de Groot CJM, Teunissen PW. Cardiovascular risk after preeclampsia: The effect of communicating risk factors on intended

healthy behavior. Hypertens Pregnancy. 2018 May;37(2):98-103. doi: 10.1080/10641955.2018.1460668. PMID: 29694251.

73. Braunthal S, Brateanu A. Hypertension in pregnancy: Pathophysiology and treatment. SAGE Open Med. 2019 Apr 10;7:2050312119843700. doi: 10.1177/2050312119843700

74. Bushnell C, Chireau M. Preeclampsia and Stroke: Risks during and after Pregnancy. Stroke Res Treat. 2011 Jan 20;2011:858134. doi: 10.4061/2011/858134.

75. Camargo EC, Feske SK, Singhal AB. Stroke in Pregnancy: An Update. Neurol Clin. 2019 Feb;37(1):131-148. doi: 10.1016/j.ncl.2018.09.010.

76. Camargo EC, Singhal AB. Stroke in Pregnancy: A Multidisciplinary Approach. Obstet Gynecol Clin North Am. 2021 Mar;48(1):75-96. doi: 10.1016/j.ogc.2020.11.004..

77. Campbell BCV, De Silva DA, Macleod MR, Coutts SB, Schwamm LH, Davis SM, Donnan GA. Ischaemic stroke. Nat Rev Dis Primers. 2019 Oct 10;5(1):70. doi: 10.1038/s41572-019-0118-8.

78. Cao Y, Yu S, Zhang Q, Yu T, Liu Y, Sun Z, et al; Chinese Stroke Association Stroke Council Guideline. Chinese Stroke Association guidelines for clinical management of cerebrovascular disorders: executive summary and 2019 update of clinical management of intracerebral haemorrhage. Stroke Vasc Neurol. 2020 Dec;5(4):396-402. doi: 10.1136/svn-2020-000433.

79. Chen CJ, Ding D, Kano H, Mathieu D, Kondziolka D, Feliciano C, et al; International Gamma Knife Research Foundation. Stereotactic Radiosurgery for Pediatric Versus Adult Brain Arteriovenous Malformations. Stroke. 2018 Aug;49(8):1939-1945. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.022052.

80. Cheng CA, Lee JT, Lin HC, Lin HC, Chung CH, Lin FH, et al. Pregnancy increases stroke risk up to 1 year postpartum and reduces long-term risk. QJM. 2017 Jun 1;110(6):355-360. doi: 10.1093/qjmed/hcw222.

81. Cheng SJ, Chen PH, Chen LA, Chen CP. Stroke during pregnancy and puerperium: clinical perspectives. Taiwan J Obstet Gynecol. 2010 Dec;49(4):395-400. doi: 10.1016/S1028-4559(10)60088-5.

82. Chun DH, Kim MS, Kim ST, Paeng SH, Jeong HW, Lee WH. Embolization with Gamma Knife Radiosurgery of Giant Intracranial Arteriovenous Malformations. Turk Neurosurg. 2016;26(5):709-713. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.13280-14.5.

83. Cipolla MJ. The adaptation of the cerebral circulation to pregnancy: mechanisms and consequences. J Cereb Blood Flow Metab. 2013 Apr;33(4):465-78. doi: 10.1038/jcbfm.2012.210.

84. Clayton AM, Shao Q, Paauw ND, Giambrone AB, Granger JP, Warrington JP. Postpartum increases in cerebral edema and inflammation in response to placental ischemia during pregnancy. Brain Behav Immun. 2018 May;70:376-389. doi: 10.1016/j.bbi.2018.03.028.

85. Conger A, Kulwin C, Lawton MT, Cohen-Gadol AA. Diagnosis and evaluation of intracranial arteriovenous malformations. Surg Neurol Int. 2015 May 12;6:76. doi: 10.4103/2152-7806.156866.

86. Cumming TB, Churilov L, Collier J, Donnan G, Ellery F, Dewey H, et al; AVERT Trial Collaboration group. Early mobilization and quality of life after stroke: Findings from AVERT. Neurology. 2019 Aug 13;93(7):e717-e728. doi: 10.1212/WNL.0000000000007937.

87. Dai Y, Zhang J, Liu R, Xu N, Yan SB, Chen Y, Li TH. The role and mechanism of asymmetric dimethylarginine in fetal growth restriction via interference with endothelial function and angiogenesis. J Assist Reprod Genet. 2020 May;37(5):1083-1095. doi: 10.1007/s10815-020-01750-5.

88. Daneva AM, Hadži-Lega M, Stefanovic M. Correlation of the system of cytokines in moderate and severe preeclampsia. Clin Exp Obstet Gynecol. 2016;43(2):220-4.

89. Daou BJ, Palmateer G, Wilkinson DA, Thompson BG, Maher CO, Chaudhary N, et al. Radiation-Induced Imaging Changes and Cerebral Edema following Stereotactic Radiosurgery for Brain AVMs. AJNR Am J Neuroradiol. 2021 Jan;42(1):82-87. doi: 10.3174/ajnr.A6880.

90. Davidoff CL, Lo Presti A, Rogers JM, Simons M, Assaad NNA, Stoodley MA, Morgan MK. Risk of First Hemorrhage of Brain Arteriovenous Malformations During Pregnancy: A Systematic Review of the Literature. Neurosurgery. 2019 Nov 1;85(5):E806-E814. doi: 10.1093/neuros/nyz175.

91. Del Zotto E, Giossi A, Volonghi I, Costa P, Padovani A, Pezzini A. Ischemic Stroke during Pregnancy and Puerperium. Stroke Res Treat. 2011 Jan 27;2011:606780. doi: 10.4061/2011/606780.

92. Delaney C, Farrell M, Doherty CP, Brennan K, O'Keeffe E, Greene C, et al. Attenuated CSF-1R signalling drives cerebrovascular pathology. EMBO Mol Med. 2021 Feb 5;13(2):e12889. doi: 10.15252/emmm.202012889.

93. Deora H, Agrawal A, Moscote-Salazar LR. Letter: Risk of First Hemorrhage

of Brain Arteriovenous Malformations During Pregnancy: A Systematic Review of the Literature. Neurosurgery. 2019 Dec 1;85(6):E1133-E1134. doi: 10.1093/neuros/nyz368.

94. Derdeyn CP, Zipfel GJ, Albuquerque FC, Cooke DL, Feldmann E, Sheehan JP, Torner JC; American Heart Association Stroke Council. Management of Brain Arteriovenous Malformations: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2017 Aug;48(8):e200-e224. doi: 10.1161/STR.0000000000000134..

95. Desai M, Wali AR, Birk HS, Santiago-Dieppa DR, Khalessi AA. Role of pregnancy and female sex steroids on aneurysm formation, growth, and rupture: a systematic review of the literature. Neurosurg Focus. 2019 Jul 1;47(1):E8. doi: 10.3171/2019.4.FOCUS19228.

96. Di Bartolomeo A, Scafa AK, Giugliano M, Dugoni DE, Ruggeri AG, Delfini R. Ruptured Brain Arteriovenous Malformations: Surgical Timing and Outcomes-A Retrospective Study of 25 Cases. J Neurosci Rural Pract. 2021 Jan;12(1):4-11. doi: 10.1055/s-0040-1716792.

97. Dicpinigaitis AJ, Sursal T, Morse CA, Briskin C, Dakay K, Kurian C, et al. Endovascular Thrombectomy for Treatment of Acute Ischemic Stroke During Pregnancy and the Early Postpartum Period. Stroke. 2021 Dec;52(12):3796-3804. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.034303.

98. Ding CY, Lian BQ, Ge HL, He Q, Li A, Chen XY, et al. Predictive factors of postoperative infection-related complications in adult patients with cerebral cavernous malformations. Sci Rep. 2020 Jan 21;10(1):863. doi: 10.1038/s41598-020-57681-9.

99. Ding D, Starke RM, Kano H, Mathieu D, Huang PP, Kondziolka D, et al. Stereotactic radiosurgery for ARUBA (A randomized trial of unruptured brain arteriovenous malformations) – eligible Spetzler-Martin grade I and II arteriovenous malformations: A multicenter study. World Neurosurgery. 2017 June;102:507-517. doi: 10.1016/j.wneu.2017.03.061

100. Ding D, Yen CP, Starke RM, Xu Z, Sheehan JP. Radiosurgery for ruptured intracranial arteriovenous malformations. J Neurosurg. 2014 Aug;121(2):470-81. doi: 10.3171/2014.2.JNS131605.

101. Eades CE, Styles M, Leese GP, Cheyne H, Evans JM. Progression from gestational diabetes to type 2 diabetes in one region of Scotland: an observational follow-up study. BMC Pregnancy Childbirth. 2015 Feb

3;15:11. doi: 10.1186/s12884-015-0457-8.

102. Egeland GM, Skurtveit S, Staff AC, Eide GE, Daltveit AK, Klungsøyr K, et al. Pregnancy-Related Risk Factors Are Associated With a Significant Burden of Treated Hypertension Within 10 Years of Delivery: Findings From a Population-Based Norwegian Cohort. J Am Heart Assoc. 2018 May 13;7(10):e008318. doi: 10.1161/JAHA.117.008318.

103. Elgendy IY, Gad MM, Mahmoud AN, Keeley EC, Pepine CJ. Acute Stroke During Pregnancy and Puerperium. J Am Coll Cardiol. 2020 Jan 21;75(2):180-190. doi: 10.1016/j.jacc.2019.10.056.

104. Feske SK. Ischemic Stroke. Am J Med. 2021 Dec;134(12):1457-1464. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.07.027..

105. Finitsis S, Bernier V, Buccheit I, Klein O, Bracard S, Zhu F, et al. Late complications of radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations: report of 5 cases of chronic encapsulated intracerebral hematomas and review of the literature. Radiat Oncol. 2020 Jul 22;15(1):177. doi: 10.1186/s13014-020-01616-1.

106. Flemming KD, Kumar S, Brown RD Jr, Singh RJ, Whitehead K, McCreath L, Lanzino G. Cavernous Malformation Hemorrhagic Presentation at Diagnosis Associated with Low 25-Hydroxy-Vitamin D Level. Cerebrovasc Dis. 2020;49(2):216-222. doi: 10.1159/000507789.

107. Fox ME, Lobo MK. The molecular and cellular mechanisms of depression: a focus on reward circuitry. Mol Psychiatry. 2019 Dec;24(12):1798-1815. doi: 10.1038/s41380-019-0415-3.

108. Fox R, Kitt J, Leeson P, Aye CYL, Lewandowski AJ. Preeclampsia: Risk Factors, Diagnosis, Management, and the Cardiovascular Impact on the Offspring. J Clin Med. 2019 Oct 4;8(10):1625. doi: 10.3390/jcm8101625.

109. Fukuda K, Hamano E, Nakajima N, Katsuragi S, Ikeda T, Takahashi JC, Miyamoto S, Iihara K. Pregnancy and delivery management in patients with cerebral arteriovenous malformation: a single-center experience. Neurol Med Chir (Tokyo). 2013;53(8):565-70. doi: 10.2176/nmc.53.565.

110. Grear KE, Bushnell CD. Stroke and pregnancy: clinical presentation, evaluation, treatment, and epidemiology. Clin Obstet Gynecol. 2013 Jun;56(2):350-359. doi: 10.1097/GRF.0b013e31828f25fa.

111. Gómez-Lado N, López-Arias E, Iglesias-Rey R, Díaz-Platas L, Medín-Aguerre S, Fernández-Ferreiro A, et al. [^{18}F]-FMISO PET/MRI Imaging Shows Ischemic Tissue around Hematoma in Intracerebral Hemorrhage.

Mol Pharm. 2020 Dec 7;17(12):4667-4675. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.0c00932

112. Guida M, Altieri R, Palatucci V, Visconti F, Pascale R, Marra M, et al. Aneurysmal subarachnoid haemorrhage in pregnancy: a case series. Transl Med UniSa. 2012 Jan 18;2:59-63.

113. Hameed AB. Vascular Dissections and Aneurysms During Pregnancy. In: Elkayam U, editor. Cardiac Problems in Pregnancy. 4th ed. Newark: John Wiley and Sons; 2019. Part IV, Vascular Disease in Pregnancy, chapter 18. p. 275-84.

114. Hasegawa J, Ikeda T, Sekizawa A, Tanaka H, Nakata M, Murakoshi T, et al; Maternal Death Exploratory Committee; Japan Association of Obstetricians and Gynecologists. Maternal Death Due to Stroke Associated With Pregnancy-Induced Hypertension. Circ J. 2015;79(8):1835-18340. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0297.

115. Haselden WD, Kedarasetti RT, Drew PJ. Spatial and temporal patterns of nitric oxide diffusion and degradation drive emergent cerebrovascular dynamics. PLoS Comput Biol. 2020 Jul 27;16(7):e1008069. doi: 10.1371/journal.pcbi.1008069.

116. Hendricks BK, Spetzler RF. Microsurgical Resection of Brainstem Arteriovenous Malformation: 2-Dimensional Operative Video. Oper Neurosurg (Hagerstown). 2020 Feb 1;18(2):E38. doi: 10.1093/ons/opz371.

117. Herpich F, Rincon F. Management of Acute Ischemic Stroke. Crit Care Med. 2020 Nov;48(11):1654-1663. doi: 10.1097/CCM.0000000000004597.

118. Hirsh N, Arthur A, Golan S. Advocating Intraluminal Radiation Therapy in Cerebral Arteriovenous Malformation Treatment [Internet]. Vascular Malformations of the Central Nervous System. IntechOpen; 2020. Available from: http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.89662

119. Hofman M, Hajder N, Duda I, Krzych ŁJ. A Questionnaire Survey of Management of Patients with Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage in Poland. Int J Environ Res Public Health. 2020 Jun 11;17(11):4161. doi: 10.3390/ijerph17114161.

120. Hofman M, Jamróz T, Kołodziej I, Jaskólski J, Ignatowicz A, Jakutowicz I, et al. Cerebral arteriovenous malformations - usability of Spetzler-Martin and Spetzler-Ponce scales in qualification to endovascular embolisation and neurosurgical procedure. Pol J Radiol. 2018 May 29;83:e243-e247. doi: 10.5114/pjr.2018.76750.

121. Hong JF, Song YF, Liu HB, Liu Z, Wang SS. The Clinical Characteristics and Treatment of Cerebral Microarteriovenous Malformation Presenting with Intracerebral Hemorrhage: A Series of 13 Cases. Biomed Res Int. 2015;2015:257153. doi: 10.1155/2015/257153.

122. Hromadnikova I, Kotlabova K, Ivankova K, Vedmetskaya Y, Krofta L. Profiling of cardiovascular and cerebrovascular disease associated microRNA expression in umbilical cord blood in gestational hypertension, preeclampsia and fetal growth restriction. Int J Cardiol. 2017 Dec 15;249:402-409. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.07.045.

123. Huang CC, Huang CC, Lin SY, Chang CY, Lin WC, Chung CH, et al. Association between hypertensive pregnancy disorders and future risk of stroke in Taiwan: a Nationwide population-based retrospective case-control study. BMC Pregnancy Childbirth. 2020 Apr 15;20(1):217. doi: 10.1186/s12884-020-02898-9.

124. Ijomone OK, Shallie P, Naicker T. Changes in the structure and function of the brain years after Pre-eclampsia. Ageing Res Rev. 2018 Nov;47:49-54. doi: 10.1016/j.arr.2018.06.006.

125. James AH, Bushnell CD, Jamison MG, Myers ER. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium. Obstet Gynecol. 2005 Sep;106(3):509-516. doi: 10.1097/01.AOG.0000172428.78411.b0.

126. Karabuk E, Kadirogullari P, Kutlu Dilek TU, Ozluk E, Ozturk G. A Pregnant Woman with Cranial Aneurysm Rupture in the Second Trimester of Pregnancy. World Neurosurg. 2020 Aug;140:229-232. doi: 10.1016/j.wneu.2020.04.238.

127. Karjalainen L, Tikkanen M, Rantanen K, Laivuori H, Gissler M, Ijäs P. Pregnancy-associated stroke -a systematic review of subsequent pregnancies and maternal health. BMC Pregnancy Childbirth. 2019 May 28;19(1):187. doi: 10.1186/s12884-019-2339-y.

128. Kataoka H, Miyoshi T, Neki R, Yoshimatsu J, Ishibashi-Ueda H, Iihara K. Subarachnoid hemorrhage from intracranial aneurysms during pregnancy and the puerperium. Neurol Med Chir (Tokyo). 2013;53(8):549-54. doi: 10.2176/nmc.53.549.

129. Katsuragi S, Tanaka H, Hasegawa J, Kurasaki A, Nakamura M, Kanayama N, et al; Maternal Death Exploratory Committee in Japan and Japan Association of Obstetricians and Gynecologists. Perinatal outcome in case of maternal death for cerebrovascular acute disorders: a nationwide study in

Japan. J Matern Fetal Neonatal Med. 2022 Jul;35(13):2429-2434. doi: 10.1080/14767058.2020.1786511.

130. Kattah AG, Garovic VD. The management of hypertension in pregnancy. Adv Chronic Kidney Dis. 2013 May;20(3):229-239. doi: 10.1053/j.ackd.2013.01.014.

131. Kaur M, Sharma S. Molecular mechanisms of cognitive impairment associated with stroke. Metab Brain Dis. 2022 Feb;37(2):279-287. doi: 10.1007/s11011-022-00901-0.

132. Kelly DM, Rothwell PM. Proteinuria as an independent predictor of stroke: Systematic review and meta-analysis. Int J Stroke. 2020 Jan;15(1):29-38. doi: 10.1177/1747493019895206.

133. Kim EJ, Vermeulen S, Li FJ, et al. A review of cerebral arteriovenous malformations and treatment with stereotactic radiosurgery. Translational Cancer Research. 2014;3:399-410. doi: 10.3978/j.issn.2218-676X.2014.07.07

134. Krithika S, Sumi S. Neurovascular inflammation in the pathogenesis of brain arteriovenous malformations. J Cell Physiol. 2021 Jul;236(7):4841-4856. doi: 10.1002/jcp.30226.

135. Lara-Barea A, Sánchez-Lechuga B, Aguilar-Diosdado M, López-Tinoco C. Higher daytime systolic BP, prepregnancy BMI and an elevated sFlt-1/PlGF ratio predict the development of hypertension in normotensive pregnant women. Reprod Biol Endocrinol. 2022 Dec 23;20(1):175. doi: 10.1186/s12958-022-01050-w.

136. Lederer M, Wong A, Diego D, Nguyen D, Verma U, Chaturvedi S. Tracking the Development of Cerebrovascular Risk Factors Following Pregnancy With Preeclampsia. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2020 Jun;29(6):104720. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104720.

137. Lee MY, Kim MY, Han JY, Park JB, Lee KS, Ryu HM. Pregnancy-associated pulmonary embolism during the peripartum period: An 8-year experience at a single center. Obstet Gynecol Sci. 2014 Jul;57(4):260-265. doi: 10.5468/ogs.2014.57.4.260.

138. Lee S, Kim Y, Navi BB, Abdelkhaleq R, Salazar-Marioni S, Blackburn SL, Bambhroliya AB, Lopez-Rivera V, Vahidy F, Savitz SI, Medhus A, Kamel H, Grotta JC, McCullough L, Chen PR, Sheth SA. Risk of intracranial hemorrhage associated with pregnancy in women with cerebral arteriovenous malformations. J Neurointerv Surg. 2021 Aug;13(8):707-710.

doi: 10.1136/neurintsurg-2020-016838.

139. Li LJ, Aris IM, Su LL, Chong YS, Wong TY, Tan KH, Wang JJ. Effect of gestational diabetes and hypertensive disorders of pregnancy on postpartum cardiometabolic risk. Endocr Connect. 2018 Mar;7(3):433-442. doi: 10.1530/EC-17-0359.

140. Li X, Zhang Y, Wang Y, Zhao D, Sun C, Zhou S, et al. Exosomes Derived from CXCR4-Overexpressing BMSC Promoted Activation of Microvascular Endothelial Cells in Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury. Neural Plast. 2020 Dec 18;2020:8814239. doi: 10.1155/2020/8814239.

141. Lin FH, Yih DN, Shih FM, Chu CM. Effect of social support and health education on depression scale scores of chronic stroke patients. Medicine (Baltimore). 2019 Nov;98(44):e17667. doi: 10.1097/MD.0000000000017667.

142. Liu S, Chan W, Ray J, Kramer M, Joseph KS. Stroke and cerebrovascular disease in pregnancy: incidence, temporal trends, and risk factors. *Stroke*. 2019;50(1):13-20. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023118

143. Liu XJ, Wang S, Zhao YL, Teo M, Guo P, Zhang D, et al. Risk of cerebral arteriovenous malformation rupture during pregnancy and puerperium. Neurology. 2014 May 20;82(20):1798-17803. doi: 10.1212/WNL.0000000000000436.

144. Lorenzano S, Kremer C, Pavlovic A, Jovanovic DR, Sandset EC, Christensen H, et al. SiPP (Stroke in Pregnancy and Postpartum): A prospective, observational, international, multicentre study on pathophysiological mechanisms, clinical profile, management and outcome of cerebrovascular diseases in pregnant and postpartum women. European Stroke J. 2020;5(2):193-203. doi: 10.1177/2396987319893512

145. Lv X, Liu P, Li Y. Pre-existing, incidental and hemorrhagic AVMs in pregnancy and postpartum: Gestational age, morbidity and mortality, management and risk to the fetus. Interv Neuroradiol. 2016 Apr;22(2):206-211. doi: 10.1177/1591019915622161.

146. Lv X, Liu P, Li Y. The clinical characteristics and treatment of cerebral AVM in pregnancy. Neuroradiol J. 2015 Jun;28(3):234-237. doi: 10.1177/1971400915589692.

147. Mammaro A, Carrara S, Cavaliere A, Ermito S, Dinatale A, Pappalardo EM, Militello M, Pedata R. Hypertensive disorders of pregnancy. J Prenat Med. 2009 Jan;3(1):1-5.

148. McLean K, Cushman M. Venous thromboembolism and stroke in pregnancy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016 Dec 2;2016(1):243-250. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.243.

149. Mehndiratta P, Wasay M, Mehndiratta MM. Implications of female sex on stroke risk factors, care, outcome and rehabilitation: an Asian perspective. Cerebrovasc Dis. 2015;39(5-6):302-308. doi: 10.1159/000381832.

150. Miller EC, Gatollari HJ, Too G, Boehme AK, Leffert L, Marshall RS, Elkind MSV, Willey JZ. Risk Factors for Pregnancy-Associated Stroke in Women With Preeclampsia. Stroke. 2017 Jul;48(7):1752-1759. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017374.

151. Miller EC, Sundheim KM, Willey JZ, Boehme AK, Agalliu D, Marshall RS. The Impact of Pregnancy on Hemorrhagic Stroke in Young Women. Cerebrovasc Dis. 2018;46(1-2):10-15. doi: 10.1159/000490803.

152. Miller EC. Preeclampsia and Cerebrovascular Disease. Hypertension. 2019 Jul;74(1):5-13. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11513.

153. Mitlid-Mork B, Bowe S, Staff AC, Sugulle M. Alterations in maternal sFlt-1 and PlGF: Time to labor onset in term-/late-term pregnancies with and without placental dysfunction. Pregnancy Hypertens. 2022 Dec;30:148-153. doi: 10.1016/j.preghy.2022.10.004.

154. Mittal M, Kulkarni CV, Panchonia A, Mitta RK. Evaluation of serum lipid profile in cases of pre-eclampsia and eclampsia Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. 2014 Sep;3(3):732-734.

155. Mohamed A, Ahmed S, Tamer H, Tamer I, Amr El S, Nagy E, Waseem A. Cranial arteriovenous malformations during pregnancy: A multidisciplinary algorithm for safe management. case series and review of the literature. J Neurol Stroke. 2016;4(2):00122. doi: 10.15406/jnsk.2016.04.00122

156. Mohan AA, Banode P, Dhomne S, Mohan AA, Banode P, Dhomne S. Retrospective Review Analysis of Interventional Radiologic Endovascular Coil Embolization versus Neurosurgical Clipping in Management of Intracranial Aneurysms. Int J Recent Surg Med Sci. 2019 Jan 22;4(2):65-70. doi: 10.1055/s-0039-1677779

157. Morrison MK, Lowe JM, Collins CE. Australian women's experiences of living with gestational diabetes. Women Birth. 2014 Mar;27(1):52-7. doi: 10.1016/j.wombi.2013.10.001.

158. Niini T, Laakso A, Tanskanen P, Niemelä M, Luostarinen T. Perioperative Treatment of Brain Arteriovenous Malformations Between 2006 and 2014:

The Helsinki Protocol. Neurocrit Care. 2019 Oct;31(2):346-356. doi: 10.1007/s12028-019-00674-y.

159. Nussbaum ES, Goddard JK, Davis AR. A Systematic Review of Intracranial Aneurysms in the Pregnant Patient - A Clinical Conundrum. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020 Nov;254:79-86. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.08.048.

160. Nzelu D, Dumitrascu-Biris D, Hunt KF, Cordina M, Kametas NA. Pregnancy outcomes in women with previous gestational hypertension: A cohort study to guide counselling and management. Pregnancy Hypertens. 2018 Apr;12:194-200. doi: 10.1016/j.preghy.2017.10.011.

161. Ogilvy CS, Gomez-Paz S, Kicielinski KP, Salem MM, Maragkos GA, Lee M, et al. Women With First-Hand Tobacco Smoke Exposure Have a Higher Likelihood of Having an Unruptured Intracranial Aneurysm Than Nonsmokers: A Nested Case-Control Study. Neurosurgery. 2020 Nov 16;87(6):1191-1198. doi: 10.1093/neuros/nyaa227.

162. Olié V, Moutengou E, Grave C, Deneux-Tharaux C, Regnault N, Kretz S, et al. Prevalence of hypertensive disorders during pregnancy in France (2010-2018): The Nationwide CONCEPTION Study. J Clin Hypertens (Greenwich). 2021 Jul;23(7):1344-1353. doi: 10.1111/jch.14254.

163. Onat T, Daltaban İS, Tanın ÖŞ, Kara M. Rupture of cerebral aneurysm during pregnancy: a case report. Turk J Obstet Gynecol. 2019 Jun;16(2):136-139. doi: 10.4274/tjod.galenos.2019.23080.

164. Park HR, Lee JM, Kim JW, Han JH, Chung HT, Han MH, et al. Time-Staged Gamma Knife Stereotactic Radiosurgery for Large Cerebral Arteriovenous Malformations: A Preliminary Report. PLoS One. 2016 Nov 2;11(11):e0165783. doi: 10.1371/journal.pone.0165783.

165. Park JC, Ahn JS, Kwon DH, Kwun BD. Growing Organized Hematomas Following Gamma Knife Radiosurgery for Cerebral Arteriovenous Malformation : Five Cases of Surgical Excision. J Korean Neurosurg Soc. 2015 Jul;58(1):83-8. doi: 10.3340/jkns.2015.58.1.83.

166. Parsons J, Sparrow K, Ismail K, Hunt K, Rogers H, Forbes A. Experiences of gestational diabetes and gestational diabetes care: a focus group and interview study. BMC Pregnancy Childbirth. 2018 Jan 11;18(1):25. doi: 10.1186/s12884-018-1657-9.

167. Peciu-Florianu I, Leroy HA, Drumez E, Dumot C, Aboukaïs R, Touzet G,et al. Radiosurgery for unruptured brain arteriovenous malformations in the

pre-ARUBA era: long-term obliteration rate, risk of hemorrhage and functional outcomes. Sci Rep. 2020 Dec 8;10(1):21427. doi: 10.1038/s41598-020-78547-0.

168. Peres C, Yamaki V, Figueiredo E. The Natural History of Brain Arteriovenous Malformations. Arq Bras Neurocir Brazilian Neurosurg. 2017 Sep;36(3):153-159. doi: 10.1055/s-0037-1604344

169. Peschillo S, Caporlingua A, Colonnese C, Guidetti G. Brain AVMs: an endovascular, surgical, and radiosurgical update. ScientificWorldJournal. 2014;2014:834931. doi: 10.1155/2014/834931.

170. Piotin M, de Souza Filho CB, Kothimbakam R, Moret J. Endovascular treatment of acutely ruptured intracranial aneurysms in pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2001 Nov;185(5):1261-1262. doi: 10.1067/mob.2001.115861.

171. Plasencia AR, Santillan A. Embolization and radiosurgery for arteriovenous malformations. Surg Neurol Int. 2012;3(Suppl 2):S90-S104. doi: 10.4103/2152-7806.95420.

172. Poonguzhalai S, Kalyanikutty KP. Gestational diabetes mellitus causes dyslipidemia in late trimester: mini review. Int J Reprod Contraception, Obstet Gynecol. 2020 Dec 26;9(1):453-457.

173. Porras JL, Yang W, Philadelphia E, Law J, Garzon-Muvdi T, Caplan JM, et al. Hemorrhage Risk of Brain Arteriovenous Malformations During Pregnancy and Puerperium in a North American Cohort. Stroke. 2017 Jun;48(6):1507-1513. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.016828.

174. Pumar JM, Pardo MI, Carreira JM, Castillo J, Blanco M, Garcia-Allut A. Endovascular treatment of an acutely ruptured intracranial aneurysm in pregnancy: report of eight cases. Emerg Radiol. 2010 May;17(3):205-207. doi: 10.1007/s10140-009-0848-0. PMID: 19921289.

175. Razee H, van der Ploeg HP, Blignault I, Smith BJ, Bauman AE, McLean M, Wah Cheung N. Beliefs, barriers, social support, and environmental influences related to diabetes risk behaviours among women with a history of gestational diabetes. Health Promot J Austr. 2010 Aug;21(2):130-137. doi: 10.1071/he10130.

176. Reddy S, Jim B. Hypertension and Pregnancy: Management and Future Risks. Adv Chronic Kidney Dis. 2019 Mar;26(2):137-145. doi: 10.1053/j.ackd.2019.03.017.

177. Ringholm L, Damm P, Mathiesen ER. Improving pregnancy outcomes in

women with diabetes mellitus: modern management. Nat Rev Endocrinol. 2019 Jul;15(7):406-416. doi: 10.1038/s41574-019-0197-3.

178. Rispoli R, Donati L, Bartolini N, Bolli L, Sulis AM, Zofrea G, et al. Rupture of an Intracranial Arteriovenous Malformation (AVM) in Pregnancy: Case Report. J of Stem Cell Research Ther. 2015;5(1):1000256. doi: 10.4172/2157-7633.1000256

179. Roberts JM, August PA, Bakris G, Barton JR, Bernstein IM, Bartonet JR, et al. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2013 Nov;122(5):1122-1131. doi: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88.

180. Sackey FNA, Pinsker NR, Baako BN. Highlights on Cerebral Arteriovenous Malformation Treatment Using Combined Embolization and Stereotactic Radiosurgery: Why Outcomes are Controversial? Cureus. 2017 May 22;9(5):e1266. doi: 10.7759/cureus.1266.

181. Sandrim VC, Palei AC, Sertorio JT, Cavalli RC, Duarte G, Tanus-Santos JE. Effects of eNOS polymorphisms on nitric oxide formation in healthy pregnancy and in pre-eclampsia. Mol Hum Reprod. 2010 Jul;16(7):506-10. doi: 10.1093/molehr/gaq030.

182. Seeho SK, Algert CS, Roberts CL, Ford JB. Early-onset preeclampsia appears to discourage subsequent pregnancy but the risks may be overestimated. Am J Obstet Gynecol. 2016 Dec;215(6):785.e1-785.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2016.07.038.

183. Sells CM, Feske SK. Stroke in Pregnancy. Semin Neurol. 2017 Dec;37(6):669-678. doi: 10.1055/s-0037-1608940.

184. Seront E, Van Damme A, Boon LM, Vikkula M. Rapamycin and treatment of venous malformations. Curr Opin Hematol. 2019 May;26(3):185-192. doi: 10.1097/MOH.0000000000000498.

185. Shaaban CE, Rosano C, Cohen AD, Huppert T, Butters MA, Hengenius J, Parks WT, Catov JM. Cognition and Cerebrovascular Reactivity in Midlife Women With History of Preeclampsia and Placental Evidence of Maternal Vascular Malperfusion. Front Aging Neurosci. 2021 May 4;13:637574. doi: 10.3389/fnagi.2021.637574.

186. Shah MJ, Joshi S. Lateral placental location as a predictor of preeclampsia development: A prospective study. J SAFOG. 2021 Mar 1;13(2):87-91.

187. Shaheen G, Jahan S, Bibi N, Ullah A, Faryal R, Almajwal A, et al.

Association of endothelial nitric oxide synthase gene variants with preeclampsia. Reprod Health. 2021 Jul 28;18(1):163. doi: 10.1186/s12978-021-01213-9.

188. Shen Q, Chen Z, Zhao F, Pan S, Zhang T, Cheng X, et al. Reversal of prolonged obesity-associated cerebrovascular dysfunction by inhibiting microglial Tak1. Nat Neurosci. 2020 Jul;23(7):832-841. doi: 10.1038/s41593-020-0642-6.

189. Shoemaker LD, McCormick AK, Allen BM, Chang SD. Evidence for endothelial-to-mesenchymal transition in human brain arteriovenous malformations. Clin Transl Med. 2020 Jun;10(2):e99. doi: 10.1002/ctm2.99.

190. Shotar E, Amouyal C, Jacquens A, Mathon B, Boulouis G, Monneret D, et al. S100B Serum Elevation Predicts In-Hospital Mortality After Brain Arteriovenous Malformation Rupture. Stroke. 2019 May;50(5):1250-1253. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025033.

191. Shotar E, Debarre M, Sourour NA, Di Maria F, Gabrieli J, Nouet A, et al. Retrospective study of long-term outcome after brain arteriovenous malformation rupture: the RAP score. J Neurosurg. 2018 Jan;128(1):78-85. doi: 10.3171/2016.9.JNS161431.

192. Shu Y, He Q, Xie Y, Zhang W, Zhai S, Wu T. Cognitive Gains of Aerobic Exercise in Patients With Ischemic Cerebrovascular Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Cell Dev Biol. 2020 Dec 18;8:582380. doi: 10.3389/fcell.2020.582380.

193. Singh S, Saleem S, Reed GL. Alpha2-Antiplasmin: The Devil You Don't Know in Cerebrovascular and Cardiovascular Disease. Front Cardiovasc Med. 2020 Dec 23;7:608899. doi: 10.3389/fcvm.2020.608899.

194. Sirman YaV, Savytskyi IV, Gozhenko AI, Badiuk NS, Preus NI, Dzugal OF Von Willebrand factor level dynamic during the endothelial dysfunction development in experimental diabetic retinopathy. Pharmacology OnLine. 2020 Dec 30;3:247-260.

195. Steinthorsdottir V, McGinnis R, Williams NO, Stefansdottir L, Thorleifsson G, Shooter S, et al. Genetic predisposition to hypertension is associated with preeclampsia in European and Central Asian women. Nat Commun. 2020 Nov 25;11(1):5976. doi: 10.1038/s41467-020-19733-6.

196. Subramanian S, Zhao Z, Faqihi F, Grau GE, Combes V, Inglis DW, et al. Targeting of externalized αB-crystallin on irradiated endothelial cells with pro-thrombotic vascular targeting agents: Potential applications for brain

arteriovenous malformations. Thromb Res. 2020 May;189:119-127. doi: 10.1016/j.thromres.2020.03.010.

197. Sullivan SD, Umans JG, Ratner R. Hypertension complicating diabetic pregnancies: pathophysiology, management, and controversies. J Clin Hypertens (Greenwich). 2011 Apr;13(4):275-284. doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00440.x.

198. Swartz RH, Cayley ML, Foley N, Ladhani NNN, Leffert L, Bushnell C, et al. The incidence of pregnancy-related stroke: A systematic review and meta-analysis. Int J Stroke. 2017 Oct;12(7):687-697. doi: 10.1177/1747493017723271.

199. Takahashi JC, Iihara K, Ishii A, Watanabe E, Ikeda T, Miyamoto S. Pregnancy-associated intracranial hemorrhage: results of a survey of neurosurgical institutes across Japan. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2014 Feb;23(2):e65-71. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.08.017.

200. Takayama M, Hara K, Matsusue A, Waters B, Ikematsu N, Kashiwagi M, Kubo SI. Giant intracranial arteriovenous malformation as the focus of epileptic seizures. Neuropathology. 2018 Apr;38(2):185-191. doi: 10.1111/neup.12436.

201. Tate J, Bushnell C. Pregnancy and stroke risk in women. Womens Health (Lond Engl). 2011;7(3):363–374.

202. Teik CK, Basri NI, Abdul Karim AK, Azrai Abu M, Ahmad MF, Abdul Ghani NA, et al. Management Options and Outcome of Cerebral Arteriovenous Malformation in Pregnancy: Case Series. Arch Iran Med. 2019 Jun 1;22(6):340-343.

203. Topdağı Yılmaz EP, Topdağı YE, Eren S, Kumtepe Y. Bilateral iliac artery aneurysm: A rare cause of postpartum recurrent hemorrhage. Turk J Obstet Gynecol. 2020 Mar;17(1):73-76. doi: 10.4274/tjod.galenos.2020.01336. PMID: 32341835; PMCID: PMC7171545.

204. Uysal E, Başkurt O, Avcı İ, Peker HO, Çelik SE. Late recovery of stereotactic radiosurgery induced perilesional edema of an arteriovenous malformation after bevacizumab treatment. Br J Neurosurg. 2021 Feb;35(1):22-26. doi: 10.1080/02688697.2020.1742294.

205. van Beijnum J, Wilkinson T, Whitaker HJ, van der Bom JG, Algra A, Vandertop WP, et al; Scottish Audit of Intracranial Vascular Malformations collaborators; Klijn CJ. Relative risk of hemorrhage during pregnancy in patients with brain arteriovenous malformations. Int J Stroke. 2017

Oct;12(7):741-747. doi: 10.1177/1747493017694387.

206. Vatten LJ, Åsvold BO, Eskild A. Angiogenic factors in maternal circulation and preeclampsia with or without fetal growth restriction. Acta Obstet Gynecol Scand. 2012 Dec;91(12):1388-13894. doi: 10.1111/j.1600-0412.2012.01516.x.

207. Verdonk K, Visser W, Russcher H, Danser AH, Steegers EA, van den Meiracker AH. Differential diagnosis of preeclampsia: remember the soluble fms-like tyrosine kinase 1/placental growth factor ratio. Hypertension. 2012 Oct;60(4):884-890. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.201459.

208. Vermuelen S, Murphy KT, Giap H. Back to the future: radiosurgery in the new frontier. Transl Cancer Res. 2014 Aug 28;3(4):293–4.

209. Wen J, Lu J, Wu X, Chen F, Li N, He H, Wang X. Combined Microsurgery and Endovascular Intervention in One-Stop for Treatment of Cerebral Arteriovenous Malformation: The Efficacy of a Hybrid Operation. Cell Transplant. 2019 Aug;28(8):1018-1024. doi: 10.1177/0963689719845366.

210. Winkler EA, Lu A, Morshed RA, Yue JK, Rutledge WC, Burkhardt JK, et al. Bringing high-grade arteriovenous malformations under control: clinical outcomes following multimodality treatment in children. J Neurosurg Pediatr. 2020 Apr 10;26(1):82-91. doi: 10.3171/2020.1.PEDS19487..

211. Wong GK, Zhu CX, Ahuja AT, Poon WS. Stereoscopic virtual reality simulation for microsurgical excision of cerebral arteriovenous malformation: case illustrations. Surg Neurol. 2009 Jul;72(1):69-72; discussion 72-3. doi: 10.1016/j.surneu.2008.01.049.

212. Wong J, Slomovic A, Ibrahim G, Radovanovic I, Tymianski M. Microsurgery for ARUBA Trial (A Randomized Trial of Unruptured Brain Arteriovenous Malformation)-Eligible Unruptured Brain Arteriovenous Malformations. Stroke. 2017 Jan;48(1):136-144. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014660. PMID: 27856955.

213. Yan Z, Fan G, Li H, Jiao Y, Fu W, Weng J, et al. The CTSC-RAB38 Fusion Transcript Is Associated With the Risk of Hemorrhage in Brain Arteriovenous Malformations. J Neuropathol Exp Neurol. 2021 Jan 1;80(1):71-78. doi: 10.1093/jnen/nlaa126.

214. Ye Z, Ai X, Hu X, Fang F, You C. Clinical features and prognostic factors in patients with intraventricular hemorrhage caused by ruptured arteriovenous malformations. Medicine (Baltimore). 2017 Nov;96(45):e8544. doi: 10.1097/MD.0000000000008544.

215. Yoshida K, Takahashi JC, Takenobu Y, Suzuki N, Ogawa A, Miyamoto S. Strokes associated with pregnancy and puerperium. A nationwide study by the japan stroke society. Stroke. 2017 Feb;48(2):276-282.

216. Younes ST, Ryan MJ. Pathophysiology of Cerebral Vascular Dysfunction in Pregnancy-Induced Hypertension. Curr Hypertens Rep. 2019 May 23;21(7):52. doi: 10.1007/s11906-019-0961-8.

217. Youngwanichsetha S. Association of gestational diabetes and hypertensive disorders among pregnant women. Arch Clin Hypertens. 2020;6(1):013-014. doi: https://dx.doi.org/10.17352/ach.000024

218. Zambrano MD, Miller EC. Maternal Stroke: an Update. Curr Atheroscler Rep. 2019 Jun 22;21(9):33. doi: 10.1007/s11883-019-0798-2.

219. Zhang S, Zhang J, Ren Q, He M, Shan B, Zeng Y, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with brain arteriovenous malformations. Oncotarget. 2018 Jan 2;9(1 Suppl 1): s1259-s1266.

220. Zhu Y, Zhang C. Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective. Curr Diab Rep. 2016 Jan;16(1):7. doi: 10.1007/s11892-015-0699-x.

221. Zúñiga-Castillo M, Teng CL, Teng JMC. Genetics of vascular malformation and therapeutic implications. Curr Opin Pediatr. 2019 Aug;31(4):498-508. doi: 10.1097/MOP.0000000000000794.

Додаток А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Лазуренко ВВ, Абдуллаєва НА. Вагітність та пологи у жінок з цереброваскулярними порушеннями. Вісник морської медицини. 2020;4(89):62-70. http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.4430764 (*Дисертантом особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті)*.
2. Лазуренко ВВ, Абдуллаєва НА, Черепова ВІ, Товажнянська ОЛ. Клінічний випадок артеріовенозної мальформації у вагітної. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020; 6(5): 95-8 http://doi.org/10.26693/jmbs05.06.088*(Дисертантом здійснено спостереження за клінічним випадком, проаналізовані отримані результати, оформлено статтю до друку)*.
3. Лазуренко ВВ, Абдуллаєва НА. Гостре порушення мозкового кровообігу у породіллі (клінічний випадок). Вісник проблем біології і медицини. 2022; 1(163):141-5, http://doi.org/10.29254/2077-4214-2022-1-163-141-145*(Дисертантом здійснено набір клінічного матеріалу, проаналізовані отримані результати, підготовлено статтю до друку)*.
4. Abdullaieva NA, Tertyshnyk DYu, Posokhov YeO, Lazurenko VV. Eryptosis in patients with gestational diabetes mellitus and hypertensive disorders of pregnancy. Azerbaijan Medical Journal. http://doi.org/10.34921/amj.2022.4.022 2022;4:11-6 **(Scopus)** *(Дисертантом особисто проаналізовано сучасні діагностичні методики, систематизовано отримані результати, написані основні розділи статті)*
5. Абдуллаєва НА, Лазуренко ВВ. Стан плодів та новонароджених у жінок з цереброваскулярними порушеннями та факторами ризику щодо їх розвитку. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2023; 2(48):85-91. https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.12 (**Scopus**) *(Дисертантом особисто проаналізовано літературні джерела, систематизовано отримані результати, написані основні розділи статті, оформлено статтю до друку)*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

6. Абдуллаєва НА, Черепова ВІ, Афанасьєв ІВ. Цереброваскулярні порушення під час вагітності. В: Зб. тез та наук. робіт міжнарод. наук.-практ. конф. «Медичні науки: історія розвитку, сучасний стан та перспективи досліджень»; 2020 Вер 25; Львів. Львів: ГО «Львівська медична спільнота»; 2020, с. 8-11.
7. Абдуллаєва НА, Лазуренко ВВ, Черепова ВІ, Таравнех ДШ. Роль ендотелія при цереброваскулярних порушеннях у вагітних жінок. В: Зб. тез та наук. робіт міжнарод. наук.-практ. конф. «Пріоритетні напрями вирішення актуальних проблем медицини»; 2020 Вер 11-12; Дніпро. Дніпро: Організація наукових медичних досліджень «Salutem»; 2020, с. 30-3.
8. Абдуллаєва НА, Лазуренко ВВ, Овчаренко ОБ. Методи лікування артеріовенозної. мальформації під час вагітності. В: Зб. тез та наук. робіт міжнарод. наук.-практ. конф. «Нові досягнення у галузі медичних та фармацевтичних наук»; 2020 Лис 20-21; Одеса. Одеса: ГО «Південна фундація медицини»; 2020, с. 10-4.
9. Абдуллаєва НА, Афанасьєв ІВ, Борзенко ІБ, Лазуренко ВВ, Стрюков ДВ. Артеріальна гіпертензія як предиктор цереброваскулярних захворювань у вагітних. В: Зб. мат. наук.-практ. конф. з міжнарод. участю «YOUNG SCIENCE 2.0»; 2020 Лют 19; Київ. Київ: Національний університет охорони здров'я України ім. П. Л. Шупика; 2020, с. 2-4.
10. Старкова ІВ, Лазуренко ВВ, Абдуллаєва НА. Деякі аспекти появи цереброваскулярних порушень, що виникають під час вагітності. В: Міжнарод. наук.-практ. конф. «Перспективні напрями розвитку сучасних медичних та фармацевтичних наук»; 2021 Лют 11-12; Дніпро. Дніпро: Організація наукових медичних досліджень «Salutem»; 2021, с. 49-50.
11. Кремінська АО, Абдуллаєва НА. Цукровий діабет у вагітних жінок з цереброваскулярними порушеннями. В: XVIII Міжнарод. наук. конф. «Актуальні питання сучасної медицини»; 2021 Квіт 22-23; Харків. Харків: ХНУ ім. В.Н.Каразина, 2021, с. 92-4.
12. Каліновська ОІ, Абдуллаєва НА, Черепова ВІ. Інтенсивність процесів ериптозу при цереброваскулярних захворюваннях у вагітних. Проточна цитометрія в експериментальній та клінічній медицині: В: Мат. наук.-практ. онлайн-конф. з міжн. участю «Проточна цитометрія в експериментальній та клінічній медицині», 2021 Квіт 29-30; Харків. Харків: ХНМУ; 2021, с.11-3.

13. Абдуллаєва НА, Лазуренко ВВ. Ендоваскулярна емболізація у вагітних жінок з артеріовенозною мальформацією. В: Зб. тез та наук. робіт міжнарод. наук.-практ. конф. «Нові досягнення у галузі медичних та фармацевтичних наук»; 2021 Лис 19-20; Одеса. Одеса: Го «Південна фундація медицини»; 2021, с. 12-5.
14. Лазуренко ВВ, Абдуллаєва НА, Mohamed O. Association of preeclampsia with cerebrovascular disease. В: Міжвуз. конф. мол. вчен. та студ. «Медицина третього тисячоліття»; 2022 Січ 24-26; Харків. Харків: ХНМУ; 2022, с. 193-4.
15. Abdullaieva N, Lazurenko V. The manifestation of cerebrovascular diseases during pregnancy and in the postpartum period. В: Мат. наук.-практ. конф. «Інновації в науці: нові підходи та актуальні дослідження»; 2022 Вер 23-24; Ужгород. Одеса: Видавництво «Молодий вчений»; 2022, с. 63-5.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

16. Асланян М, Овчаренко ОБ, Лященко ОА, Тертишник Д.Ю, Абдуллаєва Н.А. Оптимізація розродження вагітних з цукровим діабетом та плацентарною дисфункцією. Південноукраїнський медичний науковий журнал. 2020;26:58-61 (*Дисертантом особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті).*.
17. Abdullaieva N., Lazurenko V., Tovazhnianska O., Cherepova V. The effect of arteriovenous malformation on pregnancy. Journal of Science. 2020;14(1):19-23. *(Дисертантом здійснено набір клінічного матеріалу, проаналізовані отримані результати, оформлено статтю до друку).*