

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М.І. ПИРОГОВА

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ПІСКУН АЛІНА ОЛЕГІВНА

УДК:618.3/.36:616-092-07-036

ДИСЕРТАЦІЯ

**ПІЗНЯ ПРЕЕКЛАМПСІЯ: ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ,
ПРЕДИКТИВНОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ З
УРАХУВАННЯМ
ПЛАЦЕНТАРНОГО СТАТУСУ**

222 Медицина

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

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

_____ Піскун А.О.

Науковий керівник – Коньков Дмитро Геннадійович, доктор медичних наук,
професор кафедри Акушерства та гінекології №1 ВНМУ ім. М.І. Пирогова

АНОТАЦІЯ

Піскун А.О. Пізня преєклампсія: особливості патогенезу, предиктивної діагностики та прогнозування з урахуванням плацентарного статусу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертаційна робота на здобуття наукового ступеню доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (14.01.01. Акушерство та гінекологія). – Вінницький національний медичний університет МОЗ України, Вінниця, 2023 рік.

Дисертаційна робота присвячена дослідженню плацентарного статусу вагітних з різними фенотипами преєклампсії, визначенню додаткових факторів ризику перинатальної патології. На основі робочої гіпотези щодо особливостей розвитку плацентарного ангиогенезу при клінічній маніфестації гестаційної ендотеліопатії та ймовірного зв'язку з гемодинамічним забезпеченням вагітності була сформульована мета дослідження, яка полягала у з'ясуванні основних шляхів розвитку пізньої преєклампсії шляхом визначення плацентарного статусу для розробки персоніфікованої, предиктивної стратегії антенатального ведення вагітних жінок групи ризику.

Для практичної реалізації поставленої мети було проведено клінічне дослідження. Роботу виконано на клінічній базі кафедри акушерства та гінекології № 1 Вінницького національного медичного університету МОЗ України в Комунальному некомерційному підприємстві «Вінницький міський клінічний пологовий будинок № 1 (КНП ВМК ПБ№ 1) та КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова» ВОР протягом 2016-2019 р. р.

На першому етапі дослідження було встановлено, що підвищений ризик розвитку пізньої преєклампсії був достовірно асоційований із наявністю в анамнезі вітряної віспи в дитинстві ($p=0,02$), захворювань серцево-судинної системи ($p=0,005$), патології сечо-статевої системи ($p=0,0003$), ожиріння I ($p=0,003$) та II ступеня ($p=0,04$), початком статевого життя до 16 років ($p=0,02$), цервікальною інтраепітеліальною неоплазією ($p=0,03$), аномальними матковими кровотечами ($p=0,02$), штучним перериванням вагітності ($p=0,04$). Тоді як для раннього початку преєклампсії (до 34 тижня вагітності) підвищені ризики були

асоційовані з випадками вітряної віспи в дитинстві ($p=0,049$), ожирінням I ($p=0,01$) та II ступеня ($p=0,049$), синдромом полікістозних яєчників ($p=0,03$), непліддям ($0,04$), ендометріальними поліпами ($p=0,49$), а також загрозливим викиднем ($p=0,0008$), раннім токсикозом ($p=0,003$) та плацентарною дисфункцією ($p=0,0001$), гіперплазією плаценти ($p=0,006$), зниженням фето-плацентарного кровообігу ($p=0,003$), зниженням матково-плацентарного кровообігу ($p=0,001$), реверсним кровотоком у маткових артеріях ($p=0,049$).

Другий етап полягав у проведенні проспективного дослідження адаптації кровообігу під час вагітності, яке включало такі групи: 50 жінок із фізіологічною вагітністю, 88 жінок із вагітністю гестаційною ендотеліопатією (предиктор ПЕ) та 45 соматично здорових невагітних жінок. Порушення гемодинамічного забезпечення вагітності відіграє роль тригера в маніфестації прееклампсії, переважно за перфузійним типом у положенні стоячи, що разом із факторами, які порушують адаптацію материнського циркуляторного русла, особливо тазового та черевного кровотоку, є основою для формування гіпертензивних розладів під час вагітності. Маркером напруженості гемодинаміки був перехід у гіперкінетичний стан з положення стоячи в положення лежачи – до III типу динамічної організації стану кровообігу та системної гіперрезистентності артеріальних судин, а також предиктором недостатності гемодинамічної адаптації виявляється переважно у вертикальному положенні за типом перфузії, що поєднується з циркуляторними синдромами, які обмежують адаптаційні можливості артеріального кровообігу. Вислизання артеріальних судин черевного та тазового кровообігу з-під системної вазоконстрикції, ймовірно, через ендотелій-залежний гуморальний механізм, визначають феномен оптимізації циркуляторного стану материнської серцево-судинної системи на початку вагітності, особливо виражений у жінок із фізіологічним перебігом вагітності.

Третій етап проведеного дослідження включав паталого-анатомічне дослідження 40 плацент жінок із прееклампсією (ранньою та пізньою) та 40 плацент жінок від нормальних пологів. Проведено їх морфогістометричне й математично-статистичне порівняння. Це дослідження було доповнене подальшим імуно-гістохімічним дослідженням плацент із використанням

біомаркерів ПП 13, СЕФР, та CD 23. У плацентах при ранніх преєклампсіях різних ступенів значно частіше спостерігались розлади матково-плацентарного кровообігу (геморагічні інфаркти, вогнищевий тромбоз і стаз у міжворсинчастому просторі суббазальних і центральних ділянках). Дистрофічні зміни зі склерозом стромі ворсин і відкладанням фібриноїду в стромі ворсин і міжворсинчастому просторі з розвитком великовогнищевого фібриноїдного некрозу чітко визначали при ранніх преєклампсіях помірною та тяжкою ступенів.

Для пізньої преєклампсії властиві морфологічні зміни плаценти, котрі можна віднести до проявів компенсації (гіперкапіляризації проміжних і термінальних ворсин, збільшення кількості синцитіальних вузликів, підвищеної кількості вакуолей у цитоплазмі синцитіотрофобласта, при цьому маса плаценти майже така, як у нормі). Рання та пізня преєклампсія можуть розглядатися як два різних клінічних варіанти ускладненої вагітності з різною морфологічною картиною патологічних змін у плаценті, які обумовлюють різні наслідки, різний вплив на перебіг вагітності та стан плода. Це дослідження, доповнене імуногістохімічним аналізом, виявило статистично достовірне зниження експресії плацентарного протеїну 13, яке вказує на підвищені ризики виникнення ранньої ПЕ ($p < 0,001$), зниження експресії судинно-ендотеліального фактора росту ($p < 0,001$) та відсутньою реакцією на маркер CD 23.

На четвертому етапі було проведено проспективне дослідження, яке включало 88 жінок (І група — 36 жінок із ранньою преєклампсією, ІІ група — 52 жінки з пізньою преєклампсією), частина яких отримувала 75 мг ацетилсаліцилової кислоти з профілактичною метою з 11-12 тижня вагітності; а також кальцій у дозах < 1 г/добу. Було встановлено, що на фоні призначеної профілактичної терапії ацетилсаліциловою кислотою і кальцієм дещо знижується рівень виникнення тяжкого ступеня ПЕ в групі жінок з РП (27,8 % до 21,5 %) ($p = 0,31$), у групі ПП відносний показник навпаки зростає з 7,7 % до 11,7 % ($p = 0,31$). Частота виникнення таких станів, як ранній токсикоз, у групі РП становила 10,7 % до ПП — 2,9 % ($p = 0,25$), набряки вагітних — 28,6 % до 14,7 % ($p = 0,19$), знижене ФПК відносно групи ПП — 21,4 % до 5,8 % ($p = 0,09$),

багатоводдя – 7,1 % до 2,9 % ($p=0,46$), маловоддя – 32,1 % до 0 ($p=0,02$), реверсний кровотік становив – 2,8 % до 0 ($p=0,42$). Частота перинатальних наслідків у групах, які отримували профілактику прееклампсій, становила: дистрес плода – 10,7 % до 3,4 % ($p=0,25$), ЗВУР – 2,8 % до 0 ($p=0,25$), зниження кровоплину в СМА – 10,7 % до 8,8 % ($p=0,49$). Таким чином, ацетилсаліцилова кислота у дозі 75 мг/добу та кальцій у дозі до 1 г/добу через нерегулярність прийому (3-5 разів на тиждень) незалежно від фенотипу прееклампсії профілактичної дії не чинять. Превентивна терапія прееклампсії потребує чіткого терміну ініціації (до 11-12 тижнів) та систематичного прийому препаратів (щоденно, бажано на ніч).

Отримані в ході дисертаційного дослідження результати щодо вазопресорної спрямованості з обмеженням оптимального гемодинамічного забезпечення вагітності та порушення процесів ангіогенезу у плаценті підтвердили нашу гіпотезу про провідну роль плацентарного статусу в розвитку прееклампсії.

Дисертаційне дослідження є частиною напрацювань НДР «Оптимізація ранньої діагностики та профілактичного лікування перинатальних ускладнень, що обумовлені гестаційною ендотеліопатією», а також НДР кафедри акушерства та гінекології № 1 «Прогнозування та профілактика порушень розвитку та функції жіночої репродуктивної системи в різні вікові періоди та корекція виявлених порушень».

Практичне значення результатів дисертаційного дослідження полягає в отриманні доказової бази для доповнення наявних моделей розвитку пізньої прееклампсії з урахуванням її метаболічної складової. На підставі отриманих даних будуть запропоновані шляхи персоніфікованої профілактики розвитку прееклампсії.

Ключові слова: вагітність, перинатальна патологія, викидень, гестаційна ендотеліопатія, прееклампсія, гестаційна гіпертензія, затримка росту плода, плацента, плацентарний протеїн 13, судинно-ендотеліальний фактор росту, превентивна терапія, метаболічний синдром, мікронутрієнти, аспірин, кальцій,

передчасні пологи, аномально-маткові кровотечі, бактеріальний вагіноз, порушення оваріо-менструального циклу.

ANNOTATION

Piskun A.O. Late preeclampsia: specialties of pathogenesis, predictive diagnostics and prognosis, including placental status. Qualifying scientific work on the rights of manuscript.

Dissertation work for achieving of scientific degree of PhD in the field of knowledge 22 “Healthcare” in specialty 222 “Medicine” (14.01.01 obstetrician and gynecology). – Vinnytsia National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsia, 2023.

Vinnytsia National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsia, 2023.

Dissertation work is sanctified to research of placental status of pregnant women with different phenotypes of preeclampsia, determination of additional risk factors of perinatal pathology. According to basic research hypothesis to the features of the development of placental angiogenesis in clinical manifestation of gestational endotheliopathy and its possible connection to hemodynamic providing of pregnancy, there was formed the aim of the research, that consisted of establishment of basic ways of the development of late preeclampsia, by determination of placental status for the development of personalized, predictive strategy of prenatal conduction of pregnant women in groups with high risk factors.

For practical realization of the aim, a clinical study was conducted. The work was performed on the clinical base of the department of obstetrics and gynecology № 1 Vinnytsia National Medical University Ministry of Health of Ukraine, in Communal noncommercial enterprise Vinnytsia Municipal Clinical Maternity Hospital № 1 (CNE VMCMH № 1) and Vinnytsia Regional Clinical Hospital during 2016-2019 years.

On the first stage of investigation there was determined that increased risk of the development of late preeclampsia was relatively associated with a presence in anamnesis of – chickenpox in childhood ($p=0,02$); cardio-vascular diseases ($p=0,005$); urinary tract diseases ($p=0,0003$), obesity I ($p=0,003$) and II ($p=0,04$), beginning of sexual life before 16 years ($p=0,02$), cervical intraepithelial neoplasia ($p=0,03$), abnormal uterine bleeding ($p=0,02$) and artificial termination of pregnancy ($p=0,04$). While, in early beginning of preeclampsia (before 34 weeks of pregnancy), increased

risks were associated with cases of chickenpox in childhood ($p=0,049$), obesity I ($p=0,01$) and II ($p=0,049$), the syndrome of polycystic ovaries ($p=0,03$), infertility ($p=0,04$), endometrial polyps ($p=0,49$), threatening abortion ($p=0,0008$), morning sickness ($p=0,003$), placental dysfunction ($p=0,0001$), hyperplasia of placenta ($p=0,006$), decrease of FPC ($p=0,003$) and UPC ($p=0,001$).

During second stage prospective investigation of circulatory adaptation during pregnancy was conducted, which included such groups: 50 women with physiological pregnancy, 88 women with pregnancies complicated by gestational endotheliopathy (predictor of PE) and 45 nonpregnant somatically healthy women. Violation of hemodynamic support of pregnancy plays the main trigger role in manifestation of preeclampsia, mostly by perfusion type in upstanding position, which together with factors violating adaption of maternal circulatory system (especially pelvis and abdominal), becomes a basis for the formation of hypertensive disorders in pregnancy. The marker of tension of hemodynamics was transition to the hyperkinetic state from upstanding to lying position – to III type of the hemodynamic organization of blood circulation and systemic hyper-resistance of arterial vessels, and also predictor of insufficiency of hemodynamic adaptation mainly in upstanding position to perfusion type, that combines with circulatory syndromes that limit adaptation possibilities of circulatory system. Slipping out from under systemic vasoconstriction of the arterial vessels of abdominal and pelvic circulation, probably, because of endothelial-dependent humoral mechanism, determines as a phenomenon of optimization of circulatory condition of maternal cardiovascular system at the beginning of pregnancy, especially expressed in women with physiological motion of pregnancy.

The third stage of research included pathomorphological investigation of 40 placentas with preeclampsia (early and late) and 40 placentas from normal delivery, with their morphohystometrical and mathematically-statistical comparison; this investigation was complemented by immunohistochemical research of these placentas, with the use of such biomarkers: PP 13, VEGF and CD 23. In placentas with different degrees of severity of early preeclampsia, considerably more often there were found disorders of utero-placental circulation (hemorrhagic strokes, focal thrombosis and stasis in sub-villi space of sub-basale and central zones). Dystrophic changes with

sclerosis of stroma of villi and sub-villi space, with the development of fibrinoid necrosis were clearly determined in early preeclampsia of moderate and severe degree.

For late preeclampsia compensatory morphological changes (hypercapillarization of intermediate and terminal villi, increase of the number of syncytial knots and vacuoles in syncytiotrophoblast, while the weight of placenta stays almost normal) were common. Early and late preeclampsia can be identified as two clinically different complications of pregnancy, with different morphological picture of pathological changes in placenta, that determine different consequences, impact on the tension of the pregnancy and condition of the fetus. This research complemented by immunohistochemical analysis revealed statistically reliable decline of expression of placental protein 13, that points out higher risks of the development of early PE ($p < 0,001$), decline of the expression of VEGF ($p < 0,001$) and absence of reaction to CD 23 marker.

On the fourth stage of investigation, prospective investigation was conducted, which included 88 women (I group – 36 women with early, II group – 52 women with late preeclampsia), part of them were taking 75 mg ASA with prophylactic aim from 11-12 week of pregnancy; also they were taking calcium <1 g/day. It was set that with assigned prophylactic therapy, the level of origin of heavy degrees of PE decreases in a group of women with early PE (27,8 % to 21,5 %) ($p=0,31$) and in group of late PE it increases – 7,7 % to 11,7 % ($p=0,31$). Frequency of the origin of such states as morning sickness in group of EP was 10,7 % to 2,9 % in LP ($p=0,25$), edema of pregnant – 28,6 % to 14,7 % ($p=0,19$), decrease of FPC in relation to LP – 21,4 % to 5,8 % ($p=0,09$), polyhydramnios – 7,1 % to 2,9 % ($p=0,46$), oligohydramnios – 32,1 % to 0 ($p=0,02$), reversible blood circulation – 2,8 % to 0 ($p=0,42$). Frequency of perinatal complications in groups was: fetal distress – 10,7 % to 3,4 % ($p=0,25$), IUGR – 2,8 % to 0 ($p=0,25$), decrease of circulation in MCA – 10,7 % to 8,8 % ($p=0,49$). Thus, ASA in dose 75 mg per day and calcium in dose < 1 g per day, taking into account irregular intake 93-5 times per week), not depending of phenotype of PE do not provide a prophylactic impact. Preventive therapy of PE requires a clear term of initiation (before 11-12 weeks of pregnancy) and systematic intake of prescriptions (everyday, preferred on night).

Obtained results on vasopressor impact with limitation of the optimal hemodynamic providing of pregnancy and violation of processes of angiogenesis in placenta, confirmed our hypothesis about central role of placental status in the development of preeclampsia.

Dissertation work is a part of investigation related to investigative scientific work “Optimization of early diagnostics and prophylaxis of perinatal disorders, conditioned by gestational endotheliopathy”, and also the part of the scientific work of the chamber of obstetrics and gynecology № 1 “Prognosis and prophylaxis of the disorders of the structure and function of women reproductive system, in different age periods and correction of developed disorders”.

Practical value of the results of this dissertation work lays in receiving of evidential basis to addition of existing models of the development of late preeclampsia with taking into account her metabolic component. On the basis of obtained data personalized prophylactic ways of prevention of PE will be offered.

Key words: pregnancy, perinatal pathology, abortion, gestational endotheliopathy, preeclampsia, gestational hypertension, fetal growth restriction, placenta, placental protein 13, vascular endothelial growth factor, preventive therapy, metabolic syndrome, micronutrients, aspirin, calcium, abnormal uterine bleeding, disruption of the menstrual cycle, bacterial vaginosis, menstrual dysfunction.

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Dmitro G. Konkov, Alina O. Piskun, Oksana A. Taran, Galyna V. Kostur. Specialties of hystomorphometrical changes in placenta of women with early and late preeclampsia / D. G. Konkov, A. O. Piskun, O. A. Taran, G. V. Kostur // Wiadomości Lekarskie. - 2020. - Vol.73 (1). - P. 151-155. DOI: 10.36740/WLek202001129 <https://dspace.vnmu.edu.ua/123456789/4443>.
(Дисертантка виконала практичну частину, статистично проаналізувала та узагальнила отримані результати, брала участь у формулюванні висновків, підготувала статтю до друку).
2. Piskun A.O. Specialties of course of early and late preeclampsia in women in Vinnitsya region / A. Piskun // Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2021. - Т. 25, № 2. - С. 247-251. <https://dspace.vnmu.edu.ua/123456789/5645>. *(Дисертантка виконала практичну частину, статистично проаналізувала та узагальнила отримані результати, сформулювала висновки, підготувала статтю до друку).*
3. Piskun A.O. Aspirin and Calcium as a preventive therapy of early and late preeclampsia / A. Piskun // Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2022. - Т. 26, № 1. - С. 82-85. <https://dspace.vnmu.edu.ua/123456789/5646>. *(Дисертантка виконала практичну частину, статистично проаналізувала та узагальнила отримані результати, сформулювала висновки, підготувала статтю до друку).*
4. Alina Piskun, Konkov Dmytro, Oksana Honcharenko, Victor Rud, Larisa Klimas / Placental biomarkers: PP13, VEGF in diagnostics of early and late preeclampsia / Piskun A., Konkov D., Honcharenko O., Rud V., Klimas L. // Wiadomości Lekarskie. - 2022. - Vol. 75, № 12. - P. 341-345. - DOI: 10.36740/WLek202212125 <https://dspace.vnmu.edu.ua/123456789/6015>.

(Дисертантка виконала практичну частину, статистично проаналізувала та узагальнила отримані результати, брала участь у формулюванні висновків, підготувала статтю до друку).

Список наукових праць, які додатково відображають наукові результати дисертації:

5. D. G. Konkov, A. O. Piskun. The features of placental angiogenesis in early preeclampsia / D. G. Konkov, A. O. Piskun // Actual questions of modern gynecology and perinatology. - 2018. - №4. - P. 25-29. <https://dspace.vnmu.edu.ua/123456789/3225>. *(Дисертантка виконала практичну частину, брала участь в аналізі результатів та формулюванні висновків, підготувала статтю до друку).*
6. Д. Г. Коньков, Г. В. Бевз, А. О. Піскун, О. В. Боднарчук. Перспективні напрямки для створення стратегії ефективної медикаментозної профілактики преєклампсії : (огляд літератури) / Д. Г. Коньков, Г. В. Бевз, А. О. Піскун, О. В. Боднарчук // Репродуктивне здоров'я жінки. - 2022. - № 3 (58). - С. 49-61. - DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2022.262376>. *(Дисертантка аналізувала наукову літературу з проблеми, брала участь у формулюванні висновків).*
7. Dmytro Konkov, George Belkania, Levon Dilenyanyan, Victor Rud, Liana Puchalska, Alina Piskun and Larisa Klimas. Gestational Endotheliopathy as Trigger Disorder of Haemodynamics Pregnancy Supply / D. Konkov, G. Belkania, L. Dilenyanyan [et al.] // Preeclampsia [Internet] / ed. H. Abduljabbar. - London : IntechOpen, 2022. - [cited 2022 Feb 17]. - Available from : <https://www.intechopen.com/chapters/79595>. - doi: 10.5772/intechopen.100737. *(Дисертантка виконала корекцію розділу монографії, підготувала розділ до друку).*
8. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №116795 від 6 березня 2023р.: «Пізня преєклампсія: особливості патогенезу, предиктивної діагностики та прогнозування з урахуванням плацентарного статусу».

Праці, які засвідчують апробацію дисертації:

9. Коньков Д. Г., Піскун А. О. Особливості трансформації ендометріальних сегментів спіральних артерій при гестаційній ендотеліопатії / Д. Г. Коньков, А. О. Піскун // Тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. «Актуальні питання акушерства, гінекології і репродуктивної медицини», 1 листоп. 2017 р., Запоріжжя. - Запоріжжя, 2017. - С. 56-58. <https://dspace.vnmu.edu.ua/123456789/1481>. *(Дисертантка аналізувала наукову літературу, брала участь у формулюванні висновки, підготувала тези до друку).*
10. Konkov D. G., Belkaniya G. S., Piskun Alina. The hemodynamic pregnancy supporting in early and late preeclampsia / D. G. Konkov, G. S., I. V. Vorzenko, A. Piskun // Тези доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки», 10-11 трав. 2018 р., Вінниця. - Вінниця, 2018. - С. 3-5. <https://dspace.vnmu.edu.ua/123456789/2476>. *(Дисертантка виконала практичну частину, брала участь в аналізі результатів та формулюванні висновки, підготувала статтю до друку).*
11. Alina Piskun, Dmytro Konkov, Oksana Lastovetska. Patomorphological changes in placenta in women with early and late preeclampsia / A. Piskun, D. Konkov, O. Lastovetska // The proceedings of the 27th biannual European Congress of Obstetrics and Gynaecology EBCOG, (Bergen, 14-16 of May 2020). – Bergen (Norway), 2020. - ID 26495. <https://dspace.vnmu.edu.ua/123456789/4584>. *(Дисертантка аналізувала наукову літературу з проблеми, брала участь у формулюванні висновків, підготувала тези до друку).*
12. Konkov D.G., Piskun A. O., Litvinov S. K. The characteristics of placental angiogenesis-related markers in early and late preeclampsia [Електронний ресурс] : poster review / A. Piskun, D. G. Konkov, S. Litvinov // The proceedings of the e-posters of XXVIII European Congress of Perinatal Medicine, 22-25 June 2022, Lisbon (Portugal), 2022. – 1 p. – ID 73. <https://dspace.vnmu.edu.ua/123456789/5679>. *(Дисертантка виконала*

практичну частину, статистично проаналізувала та узагальнила отримані результати, сформулювала висновків, підготувала постер до друку).

13. Konkov D. G., Belkania G. S., Piskun A.O., Adamchuk N. The features of hemodynamic pregnancy support with gestational endotheliopathy / Konkov D. G., Belkania G. S., Piskun A. O., Adamchuk N. V. // The proceedings of the 28th European Congress of Perinatal Medicine ECPM, (Lisbon, 22-25 of June 2022). – Lisbon (Portugal), 2022. - P. 64-67. DOI: 10.13140/RG.2.2.15134.20802. <https://dspace.vnmu.edu.ua/123456789/5684>. *(Дисертантка аналізувала наукову літературу з проблеми, брала участь у формулюванні висновків, підготувала тези до друку).*
14. Науково-практична конференція з міжнародною участю “Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки”, Вінниця 11-12 травня, 2017: Особливості трансформації ендометріальних сегментів спіральних артерій при гестаційній ендотеліопатії. Стендова доповідь.
15. Науково-практична конференція з міжнародною участю “Актуальні питання сучасного акушерства та гінекології”, Тернопіль 8-9 квітня, 2019: Сучасні аспекти патогенезу та профілактики пізньої прееклампсії. Усна доповідь.
16. Міжнародний медичний конгрес “Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки”, Вінниця 10-11 травня, 2019: Сучасні аспекти патогенезу та профілактики пізньої прееклампсії. Усна доповідь.
17. Пленум асоціації акушер-гінекологів України “Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання”, Київ 3-4 жовтня, 2019: Early and late preeclampsia. Placental content. Усна доповідь.
18. XI Всеукраїнська науково-практична конференція за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології «Клінічні протоколи та персоналізована медицина: як знайти золоту середину», Вінниця 12-13 листопада, 2021: Оптимізація предикції, превенції та терапії гіпертензивних розладів під час вагітності. Імплементация клінічної настанови України 2021. Усна доповідь.

19. Онлайн конференція «Вибрані питання гінекології та онкогінекології» Тернопіль, 15-18 листопада, 2021: Нові шляхи для оптимізації профілактики та терапії преєклампсії. Українські реалії. Усна доповідь.
20. Piskun A.O. The characteristics of placental angiogenesis related markers in early and late preeclampsia / Piskun A.O., Konkov D.G., Litvinov S.K. // XXVIII European Congress of Perinatal Medicine. – Lisbon, 22-25 June, 2022. Усна доповідь.
21. Науково-практична конференція «Клінічні керівництва для акушера-гінеколога» Київ-Вінниця-Житомир, 7 липня 2022: Використання низьких доз аспірину для профілактики перинатальної патології у жінок групи ризику. Метааналіз. Усна доповідь.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ.....	18
ВСТУП.....	20
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ, СТРУКТУРА ТА ФАКТОРИ РИЗИКУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	25
1.1. Особливості патогенезу прееклампсії. Структура та фактори ризику.....	25
1.2. Особливості предиктивної діагностики.....	32
1.3. Профілактика розвитку прееклампсії.....	45
РОЗДІЛ 2. ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	53
2.1. Бази, дизайн, матеріали дослідження.....	53
2.2. Методи дослідження.....	55
2.2.1. Методика визначення мікроальбумінурії.....	55
2.2.2. Пренатальний скринінг.....	56
2.2.3. Методика ультразвукового та доплерометричного дослідження.....	56
2.2.4. Методика визначення вазорегулювальних властивостей судинного ендотелію.....	58
2.2.5. Методика оцінки «гемодинамічних моделей».....	59
2.2.6. Методика КТГ та біофізичний профіль плода.....	61
2.2.7. Методика патогістологічного дослідження.....	61
2.2.8. Методика імуноферментного дослідження.....	62
2.2.9. Методика стастичного аналізу.....	64
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЖІНОК ІЗ РАННЬОЮ ТА ПІЗНЬОЮ ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ (РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ).....	67
3.1. Клініко-анамнестичні дані досліджуваних груп.....	67
3.2. Перебіг теперішньої вагітності.....	78
3.3. Особливості перебігу пологів та раннього неонатального періоду.....	82
РОЗДІЛ 4. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА АДАПТАЦІЮ КРОВООБІГУ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ.....	90
4.1. Оцінка режимів адаптації ССС під час фізіологічної вагітності та вагітності, ускладненої гестаційною ендотеліопатією.....	90

РОЗДІЛ 5. ДИФЕРЕНЦІЙОВАНІ ПІДХОДИ ДО ОЦІНКИ ПЛАЦЕНТАРНОГО СТАТУСУ В ЖІНОК ІЗ РАННЬОЮ ТА ПІЗНЬОЮ ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ.....	99
5.1. Оцінка результатів патогістологічного дослідження плацент від жінок із РП та ПП.....	99
5.2. Результати імуногістохімічного дослідження плацентарної тканини в жінок із РП та ПП.....	118
5.2.1 Особливості експресії pp 13 у структурах плаценти при ранній та пізній прееклампсії, фізіологічній вагітності.....	119
5.2.2 Особливості експресії СЕФР у структурах плаценти при ранній та пізній прееклампсії, фізіологічній вагітності.....	121
5.2.3 Особливості експресії CD 23 в структурах плаценти при ранній та пізній прееклампсії, фізіологічній вагітності.....	123
РОЗДІЛ 6. Оцінка клінічної неефективності профілактичного прийому ацетилсаліцилової кислоти та кальцію в жінок із ранньою та пізньою прееклампсією.....	127
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	132
ВИСНОВКИ.....	153
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	155
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	156
ДОДАТКИ.....	184

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ
ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ**

АТ1-АА – антитіла до ангіотензину II 1 типу рецепторів

АТ1 -В 2 – гетеродимери до ангіотензину II 1 типу рецепторів-брадикініну 2 типу рецепторів гетеродимерів

АФП – альфа-фетопротеїн

ВУІ – внутрішньо-утробна інфекція

ВШ – вірогідність шансів

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ДІ – довірчий інтервал

ДРТ – допоміжні репродуктивні технології

ЗАК – загальний аналіз крові

ЗАС – загальний аналіз сечі

ЗРП – затримка розвитку плода

ЗВУР- затримка розвитку плода

ЕВТ – екстраваскулярний трофобласт

ЕКГ – електрокардіограма

ЕЦМ – екстрацелюлярний матрикс

ІМТ – індекс маси тіла

КТГ – кардіотокограма

ЛФ – лужна фосфатаза

МАУ – мікроальбумінурія

ММП – матрична металопротеїназа

НІР – нирковий індекс резистентності

НМВІ – нирковий міждольовий венозний індекс

ПД – плацентарна дисфункція

ПЕ – прееклампсія

ПІ – пульсовий індекс

ПП – пізня прееклампсія

ПРПО – передчасний розрив плідних оболонок

РП – рання прееклампсія

РРК – реактивні радикали кисню

САТ – систолічний артеріальний тиск

СЕФР – судинно-ендотеліальний фактор росту

УЗД – ультразвукове дослідження

ХГЛ – хоріонічний гонадотропін людини

ЦД – цукровий діабет

ЦПС – церебро-плацентарне співвідношення

СО – чадний газ

HELLP-синдром – гемоліз, підвищення печінкових ензимів, тромбоцитопенія

ІЛ-6 – інтерлейкін 6

РАРР-А – плацентарний альфа-фетопротеїн

PIGF – плацентарний фактор росту

sFlt-1 – розчинна fms-подібна тирозин-кіназа

TGF- β - трансформувальний фактор росту- β

TNF α – фактор некрозу пухлин α

ВСТУП

Актуальність. Щорічно в усьому світі понад 50 тисяч жінок гине в період вагітності через ускладнення, пов'язані з гіпертензивними розладами. У розвинених країнах у 12-18 % [41, 44, 57] вони є другою безпосередньою причиною анте- та постнатальної смертності, впливають на перинатальну смертність у 20-25 % випадках. У структурі причин материнської смертності ПЕ вагітних протягом останніх десяти років займає в основному 3-4 місце [79]. ПЕ збільшує ризик небажаного результату вагітності не тільки для матері, але й для плода [33, 40, 56, 82]. Перинатальна смертність для цієї патології коливається в межах від 10 до 30 %, перинатальна захворюваність від 46,3 до 78,0 % Перинатальна захворюваність і смертність при прееклампсії також обумовлені недоношеністю 30,0 %, хронічною гіпоксією 40,0 %, затримкою росту плода 30,0 % [29, 33, 42, 59, 68]. ПЕ жінки зберігають статус підвищеного прозапального стресу до 12-14 тижнів після пологів, незважаючи на те, що всі ознаки ПЕ зникли [81]. Ще у 2011 році Американська кардіологічна асоціація вирішила сприймати прееклампсію, як незалежний фактор ризику для серцево-судинних захворювань з подальшими аналогічними рекомендаціями для інсульту у 2014 році [101]. У більшості жінок, які перенесли ПЕ, формується хронічна хвороба нирок, гіпертонічна хвороба, ендокринні порушення, цереброваскулярні захворювання, патології органів зору, ЦД [45, 46, 53, 59, 73, 74, 77, 111, 112].

В Україні за 2020 рік кількість випадків гіпертензії під час вагітності становила 21004 жінки (74,57 на 1000 пологів), у тому числі прееклампсії та еклампсії - у 11075 жінок (39,32 на 1000 пологів), з них важкі форми прееклампсії та випадки еклампсії - у 1573 жінок (5,58 на 1000 пологів) [11].

Незважаючи на велику кількість досліджень з цієї теми, залишається багато відкритих питань щодо етіології та патогенезу прееклампсії. Існує дві основні теорії. Згідно з першою, ПЕ розвивається через порушення ендотеліотропних процесів формування плаценти в ранні терміни вагітності. Інша ж теорія стверджує, що ПЕ розвивається внаслідок імунологічних порушень, що відбуваються як відповідь материнського організму на антигени плода [53, 54].

На етапі формування плаценти відбувається трансформація спіральних артерій матки в матково-плацентарні судини. До другого триместру вагітності ендотеліальний та м'язовий шари повністю заміщуються на фібриноід. У результаті цього складного процесу оболонка спіральних артерій виявляється повністю позбавленою м'язових елементів і стає нечутливою до дії різних ендогенних пресорних агентів. Завершення морфологічних змін спіральних артерій відбувається до 16 тижнів, таким чином новостворені плацентарні судини позбавляються здатності до скорочення. Гіперперфузія тканин знижує імплантаційний потенціал ендометрію, унаслідок вазоконстрикції, гіповолемії, порушень реологічних властивостей крові та гіперкоагуляції, неминуче спричиняє патологічну плацентацию з порушенням інвазії трофобласта у спіральні артерії, розвиток ішемічно-реперфузійних змін у матково-плацентарно-плодовому кровопротоці [87].

Плацента завжди була вирішальною в етіології преєклампсії, адже видалення плаценти необхідне задля регресу симптоматики преєклампсії [88, 89].

Необхідний персоналізований підхід до жінок із високим ризиком розвитку преєклампсії на основі особливостей циркуляторно-перфузійного механізму гемодинамічного забезпечення вагітності та плацентарного стану. При першому антенатальному візиті жінка має бути віднесена до категорії з низьким або високим ризиком щодо розвитку преєклампсії та асоційованих із нею розладів на основі належних факторів ризику для призначення оптимально низьких доз аспірину для профілактики перинатальної патології [93].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є частиною науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології № 1 Вінницького національного медичного університету МОЗ України «Прогнозування та профілактика порушень розвитку та функції жіночої репродуктивної системи в різні вікові періоди та корекція виявлених порушень» і НДР «Оптимізація ранньої діагностики та профілактичного лікування перинатальних ускладнень, що обумовлені гестаційною ендотеліопатією» (№ державної реєстрації 0121U109141 від 03.03.2021р.). Авторка була співвиконавцем теми.

Мета дослідження – удосконалення методики оцінки патогенезу пізньої прееклампсії шляхом визначення показників плацентарного статусу для покращення прогнозування та зниження розвитку пізньої прееклампсії шляхом розрахування персоніфікованої системи предикції у вагітних жінок із високим ризиком.

Завдання дослідження:

1. Дослідити особливості розвитку пізньої прееклампсії (ПП) на основі аналізу клініко-анамнестичних показників жінок Вінницької області.
2. Вивчити особливості циркуляторно-перфузійного механізму гемодинамічного забезпечення вагітності в жінок із ризиком виникнення прееклампсії.
3. Провести порівняльний аналіз патофізіологічних змін у плаценті жінок із ранньою та пізньою ПЕ, а також групою контролю.
4. Оцінити клінічну неефективність профілактичного прийому ацетилсаліцилової кислоти й кальцію в жінок із ранньою та пізньою прееклампсією.

Об'єкт дослідження – вагітні жінки з високим ризиком розвитку прееклампсії.

Предмет дослідження – соціально-соматичний та акушерсько-гінекологічний анамнез, клінічні, біохімічні, імунологічні, імуногістохімічні показники, показники плацентарного статусу, показники функціонального стану ендотелію у жінок із пізньою прееклампсією.

Методи дослідження: клініко-анамнестичні, лабораторні, інструментальні (доплерометричне дослідження кровоплину в матково-плацентарно-фетальній системі, реовазографічний, морфогістометричні, імуногістохімічні), метод статистичного аналізу.

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає в тому, що було уточнено наукові дані про фактори ризику виникнення ПП. Було доповнено наукові дані про патологічні зміни вазорегулювальних і циркуляторних механізмів при пізній прееклампсії. Також отримано принципово нові результати про морфологічні й імуногістохімічні особливості змін у плаценті при пізній прееклампсії.

Уперше було виконано дослідження рівня плацентарного протеїну 13, СЕФР, CD 23 в плаценті жінок із визначенням їх взаємної кореляції при ранній та пізній прееклампсії.

На підставі отриманих даних запропоновані шляхи підвищення ефективної діагностики прееклампсії. Запропановано алгоритм індивідуального підходу до ведення вагітності з урахуванням факторів ризику та лабораторних показників. Робота є частиною напрацювань НДР «Оптимізація ранньої діагностики та профілактичного лікування перинатальних ускладнень, що обумовлені гестаційною ендотеліопатією», а також НДР кафедри акушерства та гінекології № 1 «Прогнозування та профілактика порушень розвитку й функції жіночої репродуктивної системи в різні вікові періоди та корекція виявлених порушень». Теоретичні та практичні положення дисертаційної роботи використовуються в навчальному процесі на кафедрі акушерства та гінекології № 1 Вінницького національного медичного університету МОЗ України та на базі симуляційного центру під час навчання студентів, інтернів та у програмі безперервного професійного розвитку лікарів акушер-гінекологів, анестезіологів, на конгресах, вебінарах.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним, самостійним науковим дослідженням авторки та внеском у вдосконалення алгоритму діагностики та прогнозування прееклампсії. Авторка сумісно з науковим керівником було обрано тему дисертаційної роботи. Здобувачка самостійно здійснювала пошук та аналіз літератури за темою дослідження, сформулировала мету, завдання, визначила об'єкт, матеріали, методи дослідження. Авторка самостійно виконала патентний пошук щодо проблеми ранньої та пізньої прееклампсії. Здобувачкою виконано аналіз анамнестичних даних, даних лабораторних та інструментальних досліджень, особисто проведено проспективне дослідження вагітних та аналіз результатів патогістологічних та імуногістохімічних досліджень, здійснено вагомий внесок в опублікованих у співавторстві працях. Авторкою самостійно проведено статистичний аналіз результатів дослідження, сформульовано висновки та практичні рекомендації щодо результатів дослідження, підготовлено до друку наукові праці.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації оприлюднено на: Науково-практичній конференції з міжнародною участю “Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки” (Вінниця, 2017); Науково-практичній конференції з міжнародною участю “Актуальні питання сучасного акушерства та гінекології” (Тернопіль, 2019); Міжнародному медичному конгресі “Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки” (Вінниця, 2019); Пленумі асоціації акушер-гінекологів України “Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання” (Київ, 2019); XI Всеукраїнській науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології «Клінічні протоколи та персоналізована медицина: як знайти золоту середину» (Вінниця, 2021); Всеукраїнській конференції «Вибрані питання гінекології та онкогінекології» (Тернопіль, 2021).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 13 наукових праць, з них 3 статті у рекомендованих фахових виданнях ДАК МОН України, 3 включені до міжнародних наукометричних баз SCOPUS, 5 статей у науково-практичних журналах та у матеріалах наукових конгресів, 1 Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №116795 від 6 березня 2023р.: «Пізня преєклампсія: особливості патогенезу, предиктивної діагностики та прогнозування з урахуванням плацентарного статусу», 1 монографія.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 192 сторінках комп'ютерного набору, складається з анотації (8 сторінок), вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів власного дослідження, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, який включає 231 джерело (з них 17 кирилицею, 214 латиницею) та займає 28 сторінок, 3 додатків (15 сторінок). Робота ілюстрована 38 таблицями, 24 рисунками.

РОЗДІЛ 1

Сучасні аспекти патогенезу, діагностики та профілактики прееклампсії (огляд літератури)

1.1. Особливості патогенезу прееклампсії. Структура та фактори ризику

Тривалий час вважалося, що неадекватна трансформація материнських маткових судинних структур є наслідком первинної дефектної інвазії трофобласта та призводить до розвитку прееклампсії. Ця рання перфузія материнських маткових артерій під час вагітності міцно асоційована з функцією і поведінкою клітин плаценти, що завжди інтерпретувалося у цьому контексті. Зміни, що постійно спостерігались у прекоцептуальному материнському та матковому кровотоці, черевній імплантації вагітності та пізній вагітності, ставили під сумнів цю концепцію через те, що скоріше аномальна плацентарна перфузія призводить до порушення інвазії трофобласта, а не навпаки [6, 37,19,22,27,29].

Прееклампсія – специфічний для вагітності синдром із мультисистемним залученням, що призводить до фетальної, неонатальної та материнської захворюваності та смертності. Цей синдром характеризується появою клінічних ознак і симптомів до 34-го тижня (рання прееклампсія, РП), що часто супроводжується ішемічними порушеннями в плаценті [84] й затримкою росту плода; та після (пізня прееклампсія, ПП) 34-го тижня гестації, що асоціюється з низькоградієнтним хронічним запаленням, більш високим індексом маси тіла [83] й інсулінорезистентністю [1, 19, 43, 66, 20, 21, 28, 30, 31]. Характеризується новою хвилею материнської гіпертензії після 20-ого тижня гестації, що супроводжується протеїнурією, ураженням материнських органів, та/або утероплацентарною дисфункцією [2, 47]. Лікування прееклампсії має симптоматичний характер, і єдиним дієвим методом з доведеним клінічним ефектом є пологи [60, 64].

Прееклампсія являє собою мітохондріальний розлад, де його диференціальне залучення в ранню та пізню прееклампсію досі невідоме.

Мітохондрії регулюють клітинний метаболізм і є істотним джерелом реактивних різновидів кисню (РРК). Синцитіотрофобласт під час РП та ПП має уражені мітохондріальні структури та функції, що призводить до гіперпродукції РРК, окисного стресу й ураження і смерті клітин [41, 44, 56, 65, 67, 76]. Мітохондріальна дисфункція під час РП, можливо, виникає в результаті порушеної експресії декількох молекул, включаючи динамін-асоційований протеїн 1 та мітофузин, у порівнянні з ПП, де кількість цих факторів знижена або вони не уражені. Залишається незрозумілим, чи по-різному відбувається ураження в ланцюзі транспортування електронів та окисному фосфорилуванні у цих двох підгрупах прееклампсії. Проте знижена активність IV комплексу (цитохром С оксидаза) та експресія есенціальних протеїнів, що беруть участь у транспорті електронів у ланцюгу, призводять до зниження окисного фосфорилування та мітохондріального дихання у плаценті під час прееклампсії [1, 53].

Порушення розвитку плаценти в ранні терміни вагітності та подальше обмеження росту часто асоціюються з ранньою прееклампсією [84, 20, 27, 30], в той час пізня прееклампсія асоціюється з материнською ендотеліальною дисфункцією (ендотеліоз), під час якої відбувається порушення росту, диференціювання та функціонування судин плаценти [67], характеризується більш м'яким перебігом [39]. У її основі лежать вже присутні до вагітності ураження кровотоку в материнському мікроциркуляторному руслі й ендотеліальна дисфункція на фоні екстрагенітальної патології [47, 55, 83].

Вроджений імунітет відіграє істотну роль у нормальному прогресуванні фізіологічної вагітності та розвитку плода. Однак неадекватна або надмірна активація імунної системи може призвести до плацентарної дисфункції або ураження адаптації материнських судин, що сприяє розвитку прееклампсії [2, 27, 39, 52]. Патофізіологія ПЕ характеризується як включення дефектної інвазії трофобласта та порушення ремоделювання спіральних артерій, що призводить до неадекватної плацентарної перфузії протягом другої половини вагітності [5, 20, 37, 48, 82, 101] та гіперкоагуляційних зрушень у системі гемостазу [57], що негативно впливає на плаценту та головний мозок плода [59]. Фібринолітичний

дисбаланс може відігравати вирішальну роль у гіперкоагуляції при гестаційній ендотеліопатії. Прееклампсія супроводжується значним зниженням експресії тканинного активатора плазміногену та зростанням інгібітора-1 - активатора плазміногену [79]. До того ж, зміни в судинах можуть виявлятися тривалий час після пологів: у крупних судинах – протягом 3 років, у судинах мікроциркуляторного русла – протягом 25 років [43, 73, 74].

Протягом останнього століття широко вивчався зв'язок між ростом плода та розвитком плаценти. Протягом першої половини вагітності, під час процесу плацентації, маткові спіральні артерії проходять значні фізіологічні модифікації, пов'язані з процесом проліферації, диференціації та міграції трофобласта: міжворсинчасті клітини трофобласта є ключовими для модифікації спіральних артерій, визначаючи майбутній розвиток плаценти [38, 48]. Міжворсинчастий трофобласт розвивається впродовж раннього терміну вагітності, коли клітини цитотрофобласта рухаються від колонок трофобласта якірних ворсин і вторгаються до тканини матки. Процес диференціювання та міграції трофобласта пов'язаний із вмістом кисню навколишнього середовища (системним та/або локальним-внутрішньоматковим). Під час інвазії маткової стінки ендovasкулярний трофобласт, підтип міжворсинчастого трофобласта, входить до спіральних артерій і ремоделює їхню анатомію та функцію. Судинні зміни виникають із заміною артеріального ендотелію та м'язових клітин медії судинної стінки ендovasкулярним трофобластом. Заміна, виконана трофобластом, призводить до розширення просвіту судин, втрати мускулатурного судинного компоненту та втрати вазомоторного контролю. Цей процес ремоделювання артерій знижує опір утеро-плацентарного кровотоку та знижує тиск і швидкість утеро-плацентарної перфузії, відповідно до потреб плода [68].

Насправді швидкість материнського кровотоку, що входить у плацентарний міжворсинчастий простір, визначає можливість перфузії ворсинчастого дерева для того, щоб забезпечити адекватний розвиток плацентарних ворсин та адекватний транзиторий час для плодово-маткового обміну. Крім того, низький тиск і швидкість, отримані завдяки ремоделюванню спіральних артерій, запобігають механічному пошкодженню ворсинок. Усі ці аспекти дозволяють

плаценті адекватно розвиватись і функціонувати, що в свою чергу веде до адекватного фето-плацентарного обміну. Фізіологічно процес плацентації збігається з процесом росту ембріона.

Проте ознаки аномального ремоделювання спіральних артерій можуть спостерігатись і за нормальної вагітності, так як і нормальне ремоделювання спіральних артерій у випадках затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР). Тому до уваги необхідно брати не плаценто-центричну точку зору для повного розуміння патофізіології ЗВУР та його двох різних фенотипів. Теорія, що підтримує центральну роль плаценти в розвитку ЗВУР, має певні обмеження, розглядаючи плаценту як окрему одиницю. Проте її функціонування залежить від адекватної системної материнської перфузії; отже, материнська серцево-судинна функція – релевантний чинник для визначення [9, 35, 43].

До того ж уповільнене ремоделювання спіральних артерій та плацентарної перфузії викликає гіпоксичний стан, створює оксидативний стрес у плаценті, призводить до плацентарної недостатності та клінічної маніфестації ПЕ [42, 53, 60, 67]. Доказом оксидативного стресу є підвищення рівнів активних кисневих радикалів та окисне ураження протеїнів, ліпідів та ДНК, що відповідно присутнє у багатьох доклінічних моделях прееклампсії. Під час дослідження плацент із прееклампсією було виявлено підвищений рівень апоптозу в порівнянні з нормою (ступінь вираженості апоптозу прямо пропорційний ступеню важкості ПЕ) [41, 44]. Також ряд лікувальних методів із антиоксидантним потенціалом було оцінено в цих моделях прееклампсії [7, 28].

Проте в наш час механізми, які стоять за цією хворобою, залишаються не зовсім зрозумілими (рис. 1.1), що ускладнює прогнозування та лікування ПЕ [17, 77]. Проблема мультифакторна та має генетичний, імунний [85], материнський, плодовий, ендокринний і серцево-судинний впливи [69, 76, 82].

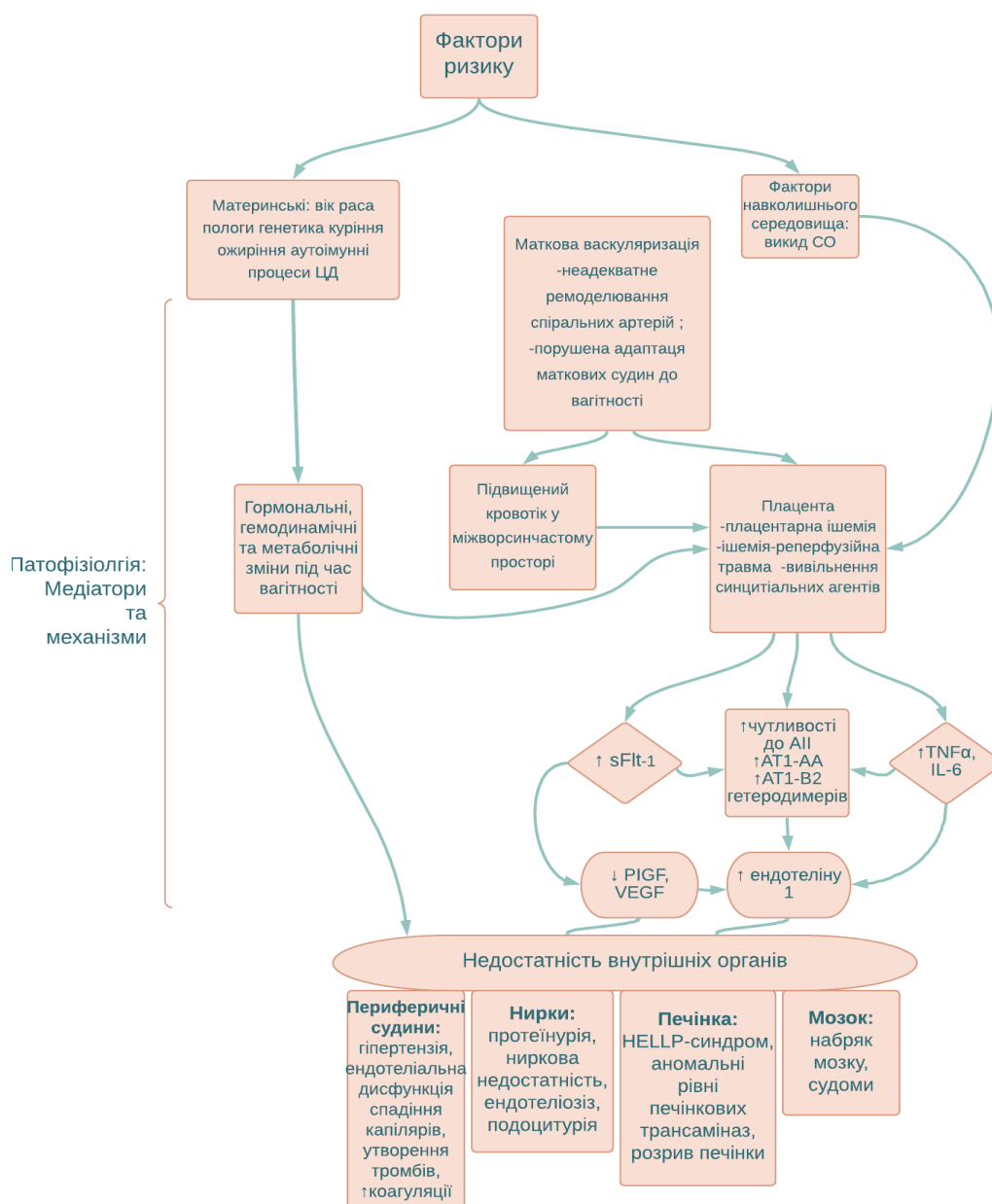


Рисунок 1.1 Етіологічний і патофізіологічний механізм преєклампсії [11, 32, 41, 55].

Примітки:

- АТ1-АА – антитіла до ангіотензину II 1 типу рецепторів;
- АТ1-В 2 – гетеродимери, до ангіотензину II 1 типу рецепторів-брадикініну 2 типу рецепторів гетеродимерів;
- ЦД – цукровий діабет;
- СО – чадний газ;
- HELLP-синдром – гемоліз, підвищення печінкових ензимів, тромбоцитопенія;
- ІЛ-6 – інтерлейкін 6;
- PIGF – плацентарний фактор росту;
- sFlt-1 – розчинна fms-подібна тирозин-кіназа;
- TNF α – фактор некрозу пухлин α ;
- VEGF – судинний ендотеліальний фактор росту

Удосконалення прогнозування ризиків розвитку ПЕ дозволить визначити необхідність додаткового обстеження та проведення профілактичного втручання, що в свою чергу дозволить знизити частоту материнських і перинатальних ускладнень [43]. Адже на сьогодні в Україні спостерігається тенденція до зростання частоти випадків ПЕ (табл. 1.1).

Таблиця 1.1

Статистичні дані про гіпертензивні розлади в Україні за 2020 р.

Найменування	Набряки, протеїнурія та гіпертензивні розлади		У т.ч. прееклампсія, еклампсія		З них важкі форми прееклампсії, еклампсії	
	Абсолютне число	На 1000 пологів	Абсолютне число	На 1000 пологів	Абсолютне число	На 1000 пологів
Україна	21004	74,57	11075	39,32	1573	5,58
АР Крим	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Вінницька	759	66,56	417	36,57	92	8,07
Волинська	943	88,40	328	30,75	122	11,44
Дніпропетровська	2007	99,25	801	38,27	106	5,06
Донецька	524	54,41	309	32,08	50	5,19
Житомирська	536	57,81	424	45,73	62	6,69
Закарпатська	432	32,77	291	22,07	74	5,61
Запорізька	723	69,54	435	41,84	41	3,94
Івано-Франківська	664	56,64	261	22,26	21	1,79
Київська	974	94,61	488	47,40	44	4,27
Кіровоградська	268	46,16	165	28,42	41	7,06
Луганська	92	30,56	47	15,61	19	6,31
Львівська	2092	101,19	966	46,72	148	7,16
Миколаївська	443	59,05	200	26,66	45	6,00
Одеська	1775	85,63	811	39,57	108	5,27
Полтавська	1013	117,08	714	82,52	79	9,13
Рівненська	557	46,11	296	24,50	58	4,80
Сумська	507	84,43	224	37,30	24	4,00
Тернопільська	963	126,15	348	45,59	9	1,18
Харківська	981	59,29	695	42,00	101	6,10
Херсонська	480	68,10	317	44,98	73	10,36
Хмельницька	706	72,66	346	35,61	37	3,81
Черкаська	492	67,82	270	37,22	46	6,34
Чернівецька	795	99,31	214	26,73	39	4,87
Чернігівська	382	65,09	220	37,49	25	4,26
м. Київ	1846	66,26	1488	53,41	109	3,91
м. Севастополь	0	0,00	0	0,00	0	0,00

Відповідно до Міжнародного товариства з вивчення артеріальної гіпертензії під час вагітності, ПЕ визначається, коли САТ \geq 140 мм рт. ст. та ДАТ

≥ 90 мм рт.ст. при двократному вимірі з інтервалом більше ніж 4 години АБО САТ ≥ 160 мм рт. ст. та ДАТ ≥ 110 мм рт. ст., при однократному вимірюванні. Гіпертензія під час вагітності спостерігається у жінок із раніше наявною первинною або вторинною хронічною артеріальною гіпертензією, а також у вагітних жінок, котрі мають маніфестацію гіпертензії в другій половині вагітності [32, 44]. Розрізняють такі поняття.

Рання преєклампсія – преєклампсія, що розвинулась до 34-х тижнів вагітності (спричинена первинною плацентарною дисфункцією, пов'язаною з неповноцінною інвазією трофобласта), становить 5-20 %, супроводжується затримкою внутрішньо-утробного розвитку, порушенням матково-плодового кровотоку (високо-резистентний і реверсний кровотік) та більш високою вірогідністю індукованих і дострокових пологів та перинатальних ускладнень [43, 76, 77].

Пізня преєклампсія – преєклампсія, що розвинулась після 34-х тижнів вагітності, становить 80 % (має переважно кардіо-васкулярний материнський генез, обумовлена вторинною плацентарною недостатністю) і більш сприятливі наслідки для матері та новонародженого [76].

Найчастішими маркерами розвитку ПЕ є (таб. 1.2):

Таблиця 1.2

Потенційні фактори ризику: анамнестичні та біохімічні маркери [77, 80, 82, 83,91]

Анамнестичні маркери			Біохімічні маркери I, II та III триместри
1	2	3	4
Вік вагітної ≥ 40 років Сімейна преєклампсія (мати, сестра) Раннє виникнення захворювань ССС в сім'ї Етнічна група: афроамериканці, азіати півдня, змішаний шлюб	ПЕ при попередніх вагітностях Антифосфоліпідний синдром Гіпертензія (ДАТ ≥ 90 мм рт. ст.) Хвороби нирок або протеїнурія ЦД Мала вага при народженні та/або передчасні пологи Не палить Спадкові тромбофілії \uparrow рівень тригліцеридів;	Багатоплідна вагітність Кровотеча у ранньому терміні вагітності Перша вагітність; Інтервал між вагітностями ≥ 10 років або < 2 років; сАТ ≥ 130 мм рт. ст. або ДАТ ≥ 80 мм рт. ст. ДРТ; Новий партнер; Коротка тривалість статевих відносин;	I триместр МАУ ≥ 8 мг/ммоль Аномальні рівні скринінгових маркерів (РАРР, ХГЛ, PIGF) II та III триместри Гестаційна гіпертензія Аномальні рівні скринінгових маркерів II триместру (АФП, ХГЛ, естріол, InhA)

1	2	3	4
	Використання кокаїну і метамфетаніну; Попередній викидень в < 10 тижнів з тим же партнером; ІМТ ≥ 35 кг/м ²	Гестаційна трофобластична хвороба; Надмірна прибавка ваги під час вагітності; Інфекції під час вагітності (СС шляхів, захв-ння періодонта)	Аномальні показники швидкості кровотоку в МА; ЗРП підвищення співвідношення sFlt-1/PlGF; ↑фактора Віллебранда; ↑лептину ↓PP-13

Помірна преєклампсія (ПЕ) - це полісистемний синдром, що проявляється після 20 тижнів вагітності підвищенням артеріального тиску в межах 140-159/90-109 мм рт. ст. та протеїнурією.

Тяжка преєклампсія визначається як тяжка гіпертензія (САТ ≥ 160 або ДАТ ≥ 110 мм рт. ст.) + протеїнурія АБО гіпертензія будь-якого ступеня + один чи більше з таких симптомів [82]: сильний головний біль, порушення зору, набряк диска зорового нерва, біль в епігастральній ділянці, нудота, блювання, біль у правому підребер'ї або болючість при пальпації печінки, підвищені сухожилкові рефлекси, генералізовані набряки, олігоурія (діурез < 0,5 мл/кг/год.), кількість тромбоцитів нижче 100×10^9 /л, підвищення рівня трансаміназ (АсАТ та/або АлАТ > 70 МО/л), затримка росту плода.

Протеїнурія є проявом порушення функції нирок, при якому визначається ≥ 300 мг білка в добовій порції сечі, або білок $\geq 0,3$ г/л у разовій порції двічі, або співвідношення у сечі протеїн (мг): креатинін (ммоль) ≥ 30 , або співвідношення альбумін (мг): креатинін (ммоль) $\geq 8,0$.

Набряки. Діагностично значущими є генералізовані набряки або такі, що виникли раптово. Помірні набряки спостерігаються у 50-80 % вагітних із фізіологічним перебігом вагітності. Преєклампсія, що перебігає без набряків, визнана небезпечнішою для матері та плода, ніж преєклампсія з набряками.

1.2. Особливості предиктивної діагностики

Поточні рекомендації від Міжнародної організації з вивчення гіпертензивних розладів під час вагітності визначають преєклампсію як раптове

підвищення артеріального тиску після 20 тижня гестації (систоличний АТ (сАТ) ≥ 140 мм рт. ст. або діастолічний АТ (дАТ) ≥ 90 мм рт. ст.) та співіснуючі > 1 новоявлені стани: протеїнурія (≥ 300 мг/добу), дисфункція материнських органів або утеро-плацентарна дисфункція [7, 40].

Показники PIGF визначаються для того, щоб виключити можливість розвитку преєклампсії у терміні від 20 до 35 тижнів вагітності, якщо існує підозра в жінки з гестаційною гіпертензією, хр. гіпертензією [11] (таб. 1.3).

Таблиця 1.3

Діагностика преєклампсії [11]

Результати	Значення	Інтерпретація
PIGF < 12 пг/мл	Позитивний тест – вкрай аномальний	Вкрай аномальний результат у пацієток із тяжкою дисфункцією плаценти та з підвищеним ризиком передчасних пологів
PIGF ≥ 12 пг/мл та менше за 100 пг/мл	Позитивний тест – аномальний	Аномальний результат у пацієток із тяжкою дисфункцією плаценти та з підвищеним ризиком передчасних пологів
PIGF ≥ 100 пг/мл	Тест негативний – норма	Нормальний для пацієток без дисфункції плаценти і малоймовірний прогрес до пологів протягом 14 днів після тесту

З 1071 цитувань було виявлено 30 досліджень (65538 жінок) для включення, 24 дослідження з будь-яким початком преєклампсії, 10 досліджень із ранньою преєклампсією та 7 досліджень оцінювало пізню преєклампсію (після 34 тижня гестації). Біомаркери PAPP-A (ВШ 2.1, 95 % ДІ 1.6-2.6), PP 13 (ВШ 4.4, 95 % ДІ 2.9-6.8), sFlt-1 (ВШ 1.3, 95 % ДІ 2.9-6.8), пентраксін (ВШ 5.3, 95 % ДІ 1.9-15.0) та інгібін-А (ВШ 3.6, 95 % ДІ 1.7-7.6) були асоційовані з будь-якою преєклампсією. Вірогідність ранньої преєклампсії значно зростала, коли

біомаркери PlGF (ВШ 3.4, 95 % ДІ 1.6-7.2), PAPP-A (ВШ 4.8, 95 % ДІ 2.5-22.5), PP13 (ВШ 7.5, 95 % ДІ 2.5-22.5), розчинний ендоглін (ВШ 18.5, 95 % ДІ 8.4-41.0) та інгібін-А (ВШ 4.1, 95 % ДІ 1.9-8.8) були поза нормою. Два біомаркери: розчинний ендоглін (ВШ 2.1, 95 % ДІ 1.9-2.4) та інгібін-А (ВШ 1.9, 95 % ДІ 1.4-2.8) були асоційовані з пізньою преєклампсією [15, 26, 53, 55]. Також у якості біомаркерів ПЕ можуть виступати такі речовини: ендотелін, фібронектин, ейкозаноїди, гомоцистеїн, судинні клітинні молекули адгезії, внутрішньоклітинні молекули адгезії, тромбоспондин та ін. [43, 51, 57], а зсув рівнів sPESAM та тромбомодуліну буде предиктором затримки росту плода [51, 78].

Плацентарна дисфункція лежить в основі кількох перинатальних патологій, включно з преєклампсією та затримкою внутрішньоутробного розвитку. Ангіогенез-асоційовані фактори, такі як sFlt-1 (розчинна fms-подібна тирозинкіназа 1) та PlGF (плацентарний фактор росту), відіграють важливу роль у плацентарній дисфункції; їх рівні можливо визначити за декілька тижнів до появи ускладнень вагітності [49, 76]. In vitro діагностичні тести на ці біомаркери можуть покращити ранню діагностику та дозволити оцінити наслідки для матері та плода. Ми оцінили матеріали щодо поєднання ангіогенних біомаркерів з іншими біомаркерами або клінічними параметрами задля прогнозування материнських/плодових наслідків у вагітних жінок із плацентарною дисфункцією. Разом інформація про плацентарну перфузію (ультрасонографія), клінічні характеристики, рівні біомаркерів можуть покращити скринінг першого триместру та діагностику ПЕ. Судинні фактори (співвідношення sFlt-1/PlGF, або тільки PlGF) з або без клінічних характеристик можуть полегшити прогнозування у другому/третьому триместрі, дебюту ранньої або пізньої ПЕ (таб. 1.4). Комбінація підвищеного співвідношення sFlt-1/PlGF з ультразвуковим дослідженням можуть виключити ранню ЗВУР.

Співвідношення sFlt-1/PlGF також надійний інструмент у розрізненні гіпертензивних станів пов'язаних із вагітністю, включаючи преєклампсію та гестаційну гіпертензію. Аналіз ангіогенних факторів разом або без доплерометрії, суттєво покращує чутливість і специфічність прогностично несприятливих результатів та ятрогенних передчасних пологів. Ми пропонуємо

розширити визначення Американського коледжу акушерства та гінекології, преєклампсії у майбутньому та включити до нього комбінацію нового нападу гіпертензії та підвищення рівня ангіогенних факторів (співвідношення sFlt-1/PlGF, або тільки PlGF). Підсумовуючи, зазначимо, що ангіогенні біомаркери вказують на ПД, їх введення у клінічну практику дозволить знизити рівень захворюваності та смертності, асоційованої з наслідками вагітності, пов'язаними з судинно-плацентарним синдромом. Адже VEGF-A (судинний ендотеліальний фактор росту A) необхідний для плацентарного судинного розвитку, впливає на проліферацію та міграцію ендотеліальних клітин і судинну проникність; PlGF (плацентарний фактор росту) проангіогенний член сім'ї VEGF, яскраво проявляється у плаценті та потенціює дію VEGF-A; його рівні залежать від віку матері, раси, кількості пологів і максимального рівня САТ (виміряного між 20 та 24 тиж. ваг.), проте не впливають на його рівень понад $\pm 15\%$ [72]. sFlt-1 антиангіогенний член сім'ї VEGF необхідний для регулювання гомеостазу ангіогенезу під час вагітності. sFlt-1 та PlGF проявляються у плаценті й екстраплацентарно, у ендотеліальних клітинах, фібробластах, остеобластах, гладко-м'язових клітинах і моноцитах. Дисбаланс між про- та антиангіогенними факторами, а також порушення коагуляції [75] призводять до антиангіогенного стану та сприяють розвитку ПД [5, 26, 31, 36, 56].

Таблиця 1.4

Скринінг преєклампсії [11]

1	2
Скринінг I триместру	<p>На додаток до анамнезу матері, клінічного ризику та САТ, розгляньте можливість додаткового тестування, якщо це клінічно показано:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Плацентарний фактор росту (PlGF) Зниження рівня у жінок із ризиком преєклампсії та анеплоїдії плода та/або порушенням плацентації. Позитивне значення прогностичного виявлення 56 % при преєклампсії. • Пульсаційний індекс маткових артерій (ПІМА) Вимірюється між 11+0 і 13+6 тиж.ваг. Позитивне значення прогностичного виявлення 48 % для преєклампсії на ранніх стадіях. • Пов'язаний з вагітністю білок плазми А (PPAP-A) Рівні менше 0,4 МоМ, пов'язані з підвищеним ризиком гіпертензивних розладів, передчасних пологів і затримки росту плода. Наявні у 8-23 % жінок з преєклампсією. Низьке значення позитивного прогностичного виявлення 16%

Скринінг II-III триместру	Використання співвідношення sFlt-1/PlGF може допомогти передбачити ймовірність і термін початку прееклампсії у жінок із високим ризиком		
Співвідношення sFlt-1/PlGF	Термін		
Співвідношення sFlt-1/PlGF	Від 20+0тиж. до пологів	Рівень	Обговорення
	20+0 до 33+6	Менше або дорівнює 38	Високе негативне прогностичне значення 99,3 % для виключення поточного діагнозу або розвитку прееклампсії протягом 7 днів при одноплідній вагітності
		Більше або дорівнює 38	Низьке позитивне прогностичне значення 36,7 % щодо розвитку прееклампсії протягом 4 тижнів при одноплідній вагітності
		Більше або дорівнює 85	Висока ймовірність розвитку прееклампсії (чутливість/специфічність 88 %/ 99,5 %). Прогнозує виникнення несприятливих наслідків для матері та плода, пов'язаних з прееклампсією

Прееклампсія характеризується порушеною васкуляризацією та судинною функцією. При ранній прееклампсії частково через порушене ремоделювання спіральних артерій, але в додаток до цього активність ангіогенних факторів VEGF та PlGF знижена. Підвищений рівень циркулювальних рецепторів sFlt1 під час прееклампсії, який потребує сигнал-перетворювальної ділянки, знижує ангіогенну дію VEGF та PlGF, запобігаючи їх зв'язуванню та активації з мембран-зв'язувальними рецепторами. Рівні циркулювального PlGF також знижені в жінок, у яких згодом розвинеться прееклампсія, та насправді знижена циркуляція PlGF корисна, як скринінг прееклампсії [7, 36, 75].

Ендоглінін (CD105) - це інтегральний, мембран-зв'язувальний глікопротеїн, одна з функцій якого - виступати в ролі ко-рецептора для трансформувального

фактору росту- β (TGF- β лігандом)[82]. Розчинний ендоглін вивільняється ендотеліальними тканинами, фагоцитами, синцитіотрофобластом і гладком'язовими клітинами [14]. Відіграє важливу роль у нормальному функціонуванні та релаксації ендотелія. рЕндоглін - це розчинна форма рецептора, що має антиангіогенні властивості під час зв'язування з TGF- β лігандом, унеможливаючи ініціацію внутрішньоклітинного сигналювання. Зменшується вироблення NO, ендотеліальною NO-синтетазою, що призводить до порушення ендотеліальної релаксації та окисного стресу [31, 40, 82]. рЕндоглін виділений синцитіотрофобластом і секретований плацентою під час нормальної вагітності поступово збільшується із прогресуванням терміну гестації. У дослідженні було виявлено значне (у 2,24 раза ($p < 0.001$)) збільшення рЕндогліну мРНК у групі з преєклампсією у порівнянні з нормальною вагітністю. Це зростання було навіть більшим під час пізньої преєклампсії, з явною різницею у порівнянні з нормотензивною групою ($p < 0.001$). Можливо, це пов'язано з різницею у гестаційному віці під час дослідження, як позначалося раніше, рівні зростали із прогресуванням терміну гестації. Ці результати підтверджені багатьма дослідженнями, в яких показано зростання рЕндогліну під час преєклампсії, як в плацентарній тканині, так і крові [13]. Загалом в мета-аналізі було розглянуто 20 досліджень, що включали 1146 жінок із преєклампсією та 1675 нормотензивних вагітних. Концентрація розчинного ендогліну (нг/мл) була значно вища в жінок із преєклампсією під час другого (8 досліджень, ВШ: 5.554, 95 % ДІ: 2.671 – 8.436, $P < 0.001$, $I^2 = 97$ %) та третього триместру (12 досліджень, ВШ: 31.006, 95 % ДІ: 24.734 – 37.278, $P < 0.001$, $I^2 = 98$ %). Рівні також були вищими під час 1^{ого} триместру, проте різниця не була суттєвою (ВШ: 1.105, 95 % ДІ: – 0.071 до 2.282, $P = 0.06$, $I^2 = 64$ %). У подальшому рівні були значно вищі як під час ранньої, так і пізньої преєклампсії в порівнянні з нормотензивними вагітностями (4 дослідження, ВШ: 51.611, 95 % ДІ: 2.250 – 100.972, $P = 0.04$, $I^2 = 97$ %), (5 досліджень, ВШ: 12.426, 95 % ДІ: 7.863 – 16.989, $P < 0.001$, $I^2 = 98$ %). Однак, порівнюючи ранню та пізню преєклампсію, значної різниці не виявили (3 дослідження, ВШ: 20.725, 95 % ДІ: – 11.601 до 53.052, $P = 0.209$, $I^2 = 93$ %) [12].

Також було виявлено, що його рівні значно підвищуються за 9-11 тижнів до клінічного прояву захворювання [40, 56, 62, 76, 82].

Результати чітко вказують на те, що розчинний ендоглін може використовуватись як предиктор преєклампсії. Необхідні подальші дослідження для підтвердження ролі р-ендогліну як діагностичного фактора преєклампсії в клінічних умовах [12, 70].

Вважається, що TGF- β (трансформувальний фактора росту- β) відіграє роль в ангиогенезі через ALK 1 рецептори (анопластик лімфома кіназа) та забезпечує судинне здоров'я завдяки продукції NO. Ряд досліджень показали велику різноманітність вираженості TФР- β під час преєклампсії. Значне зниження було виявлено в експресії мРНК TФР- β під час преєклампсії ($p < 0.001$). Більш детальний аналіз між нормотензивною та двома підгрупами преєклампсії виявив істотне зниження експресії TФР- β під час ПП в порівнянні з нормальною вагітністю ($p < 0.001$), проте різниця була незначною у порівнянні РП та нормотензивної групи ($p = 0.12$). Різниці між двома підгрупами, РП та ПП, також була значимою ($p < 0.001$). Зниження рівня експресії TФР- β під час преєклампсії пов'язане з його роллю в імплантації та ангиогенезі, виступає в підтримку двостадійної моделі патогенезу преєклампсії, де порушена імплантація та васкулогенез призводять до гіпоксичного стану в плаценті. Поглиблене зниження експресії TФР- β мРНК на пізніх термінах було відмічене Singh та командою, що вказує на поступове, але значне зниження експресії TФР- β мРНК із розвитком нормальної вагітності. Більше того, Martinez-Fierro з колегами повідомляють про зниження експресії TФР- β в мононуклеарах у периферійній крові, як критерій преєклампсії. На противагу, у 2017 Wang та команда працювали з множинними розчинними TФР- β рецепторами в додаток до розчинного ендогліну. Вони повідомляють про значне зростання в сироватці крові рівнів цих розчинних рецепторів під час РП з подальшим порушенням TФР- β сигналювання та васкулогенезу [13].

Матрична металопротеїназа (ММП) унеможливорює інфільтрацію екстраваскулярного трофобласта (ЕВТ) в маткові стінки. Децидуальні стромальні клітини продукують великі концентрації ММП, посилюючи здатність до інвазії

ЕВТ. Порушена регуляція ММП призводить до неадекватної інвазії трофобласта, порушення ремоделювання маткових і спіральних артерій, що може призвести до розвитку ПЕ. ММП – це кальцій та цинк-залежні протеази, які викликають розпад різних компонентів екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ).

ММП є ключем до посередництва з апоптозом, клітинної проліферації, клітинної адгезії, клітинної міграції та інвазії та ремоделювання тканин. Присутність ММП-14 була продемонстрована у мембрані трофобласта та судинних ендотеліальних клітинах. Під час нормальної вагітності спостерігається підвищення концентрації ММП-14 під час останнього триместру. Під час ПЕ, ближче до закінчення вагітності, відмічається аномальне вивільнення вазоактивних факторів, таких як ММП-1 та ММП-14, що сприяє підвищенню АТ в такий спосіб. ММП-1 та ММП-14 також були досліджені за інших синдромів в акушерстві, таких як передчасний розрив навколоплідних оболонок (ПРПО) та передчасні пологи. Роль ММП досліджувалась за багатьох станів, включно з запальними та злоякісними процесами, а також репродуктивними і неврологічними розладами.

Концентрація ММП була найвищою під час важкої ПЕ. Кілька авторів вказують на те, що ЕСМ та ММП-14 є життєвими регуляторами ангиогенезу. Плацентарна ММП може впливати на ремоделювання спіральних артерій під час імплантації. ММП стали важливими біомаркерами для ідентифікації жінок з підвищеним ризиком розвитку ПЕ, а також важливими цілями для лікування цього синдрому [14].

Збільшення рівнів лужної фосфатази (ЛФ) у біологічних рідинах спостерігається під час запалення, некрозу, анемії, вагітності та пухлинних процесах, тобто під час станів, що супроводжуються гіперфібриногенемією та гіперкоагуляцією крові. Також підвищується продукція цитокінів, до яких чутливий ендотелій судин, внаслідок чого він стає більш адгезивним. Визначення рівнів ЛФ та лактоферину в сечі вагітних жінок відкриває перспективи серед неінвазивних методів скринінгу та діагностики преєклампсії. Під час дослідження Ахушкової Л.М. було виявлено, що в складі сечі вагітних із гестозами ЛФ розчіплюється до п-нітрофеніл фосфатів, в 80,4 % випадків; у той

час як у групі контролю цей показник становив – 36,6 %. Лактоферин у сечі вагітних у групі з гестозом визначався в 52,3 % випадків. Ці показники визначались з інтервалом у 2 тижні з 22 тижня вагітності та з вірогідністю у 75 % і специфічністю 89,7 %, що дозволило передбачити розвиток гестозу у вагітних [39].

Причиною використання гомоцистеїну в якості предиктора ПЕ, є його зв'язок з ураженням ендотеліоцитів при підвищенні рівня цієї речовини в крові. При дослідженні пацієток із помірною та тяжкою ПЕ, а також гестаційною гіпертензією було виявлено достовірне зростання гомоцистеїну лише під час тяжкої ПЕ, в інших групах використання гомоцистеїну як предиктора сумнівне [43].

ПП 13 (галектин 13) – це вуглевод-зв'язувальний протеїн, синтезований у синцитіотрофобласті, що пов'язаний із процесом ранньої плацентації; є членом галектинової родини, зі збереженою вуглевод-розпізнавальною ділянкою. Особливість цієї ділянки для бетагалактозидвмісних глюкокон'югатів визначена та відіграє значну роль у таких біологічних подіях, як імплантація та ембріогенез. Біологічна специфічність ПП 13 представлена на апікальній мембрані синцитіотрофобласта до гліканів мембрани та протеїнів екстрацелюлярного матриксу, таких як анексин 2, який є необхідним для плацентарної імплантації у ендометрій. ПП 13 також зв'язується з бета- та джи-актином у трофобласті, який полегшує міграцію трофобласта до плацентарної поверхні та підвищує вивільнення простациклінів для ремоделювання материнських спіральних артерій під час ранньої плацентації. З імунологічної точки зору, для ефективної плацентації ПП 13 посилює апоптоз материнських Т-клітин для поглиблення імплантації. Експресія ПП 13 також є важливою для диференціювання та синцитилізації ворсин трофобласта, що є життєво-важливим для вивільнення плацентарних гормонів та імунних протеїнів, для розвитку ембріону й імунної толерантності. Протягом вагітності безліч факторів є причиною для вивільнення ПП 13 у материнське судинне русло. Доступні на сьогодні дослідження, відмічають низькі рівні ПП 13 в сироватці/плазмі в основному в першому триместрі вагітності, що дозволяє виявити випадки навіть ПП 13 у 7-8 тижнів

гестації [76, 82]. Рівні поступово зростають із прогресуванням вагітності. Чіткої причини для зниження ПП 13 у першому триместрі та підвищення у третьому не виявлено, як і етіологію прееклампсії. Прееклампсію асоційовано з порушеною плацентацією, що підтверджується низьким рівнем в сироватці крові ПП 13 [16].

Проте є дослідження, які стверджують, що ПП 13 сприяє вазодилатації та ремоделюванню утеро-плацентарного судинного русла та покращує пологи. Точний молекулярний механізм вазодилатації та елементи відповіді, що впливають на ендотеліальну NO синтетазу та циклооксигеназу у моделі прееклампсії, ще не досліджені, хоча простагландини відіграють важливу роль у ремоделюванні під час ранньої плацентації.

Під час нормальної вагітності рівні ПП 13 помірно зростають з гестаційним віком. Декілька досліджень вказують на те, що знижені рівні ПП 13 під час 1 триместру підвищують ризик розвитку прееклампсії [56]. Вимірювання рівнів ПП 13 як маркера прееклампсії у першому триместрі може дати можливість виявити жінок, у яких розвинеться рання прееклампсія.

Призначення рекомбінантного ПП 13 жінкам, у яких його низький сироватковий рівень, може запобігти порушенню плацентарного розвитку у прееклампсію [16].

РАРР-А, вироблений синцитіотрофобластом, інсулін-подібний фактор росту, зв'язувальний протеїн протеази тривалий час використовують для калькуляції ризиків хромосомних аномалій, таких як синдром Дауна; регулює біонакопичування вільного інсуліно-подібного фактора росту у плацентарно-децидуальній поверхні протягом імплантації. Низькі концентрації РАРР-А у першому триместрі вагітності асоціюються з хромосомними анеуплоїдіями. Проте під час хромосомно нормальної вагітності знижений рівень сироваткового РАРР-А пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку ПЕ [17, 82].

β -ХГЛ (хоріонічний гонадотропін людини) є промоутером клітинного росту та диференціації в ембріон, секретується клітинами синцитіотрофобласта плаценти з первинною функцією – забезпечити судинне русло плаценти протягом вагітності. Під час нормальної вагітності його рівні зростають до 9-10 тижня, після чого зменшуються. Проте дослідження показують, що в тих, у кого

розвивається ПЕ, рівні β -ХГЛ продовжують бути підвищеними до другого триместру. На жаль, дослідження засвідчують, що самостійно цей маркер має низьку прогностичну цінність для ПЕ.

Однак велике ретроспективне дослідження Cohen та команди, що включало близько 2200 жінок, показало, що комбінація біомаркерів сироватки крові у першому та другому триместрі, а саме РАРР-А, вільного β -ХГЛ та материнського сироваткового альфа-фетопротеїну має предиктивну здатність для ПЕ 91 % [17].

Інгібін-А та Активін-А – це глікопротеїнові гормони, що продукуються фетоплацентарною одиницею, яка, як вважається, залучена у процес відповіді на рівні β -ХГЛ протягом вагітності. Ранні дослідження Muttukrishna показали, що в жінок, які страждали на ПЕ, сироваткові концентрації обох маркерів були в 10 разів вищими, ніж у групі контролю протягом третього триместру.

Пізніше у кількох дослідженнях було показано, що обидва інгібін-А та активін-А зростають у крові в першому триместрі в тих пацієток, у яких пізніше розвинеться ПЕ, в порівнянні з жінками з нормальною вагітністю [82]. Однак дослідження, проведене Spencer, засвідчило що, використовуючи лише інгібін-А та активін-А, предиктивна здатність становить лише 35 % та 20 %. Кращі результати були показані в комбінації з іншими маркерами [17]. Комбінація з пульсаторним індексом маткових артерій дозволяє збільшити чутливість дослідження до 90 %, а специфічність майже до 95 % [43].

Сучасні дані з приводу сироваткових біомаркерів, у дослідженні Макарова та ін. показали, що для групи з плацентарною недостатністю (ПН) та ЗВУР рівень sFlt-1 був у 5,5 разів більший, ніж у контрольній групі, а у вагітних з ПЕ у 11 разів більший у порівнянні зі здоровими вагітними. Рівні s-Eng (розчинний ендоглін) були в 3,3 раза більші в групі з ПН, ніж у контрольній; у групі з ПЕ у 4 рази вищі, ніж у групі з ПН, та в 13 разів вищі в порівнянні з контрольною групою. Концентрація PlGF була в 1,5 раза менша у групі з ПН, ніж у контрольній групі; у групі з ПЕ у 5 разів менша, ніж у вагітних з ПН, та у 8 разів у порівнянні з групою контролю [61]. Однак комбінація з іншими методами досліджень демонструє кращі результати ніж дослідження самого біомаркера. PlGF у

комбінації з факторами ризику та середнім індексом пульсації маткових артерій забезпечує предикцію ЗВУР з чутливістю 91 % та специфічністю 83 % [71]. У майбутньому, сподіваємося, новітні технології призведуть до створення сетів із численними маркерами, що дозволить створити скринінгові програми з клінічно релевантним виконанням [17].

Сучасні дослідження, в кількості 23, що включали 7461 вагітну жінку вказують на фетальний гемоглобін (HbF) та альфа-1-мікроглобулін (A1M) як потенційні предиктори та можливе лікування прееклампсії.

Спостерігаються підвищення рівнів (HbF) та A1M у плаценті під час прееклампсії, також відмічається зниження рівнів сироваткового гемопексину [95]. Як результат окисного ураження бар'єру плацента-кров, HbF надходить до материнського циркуляторного русла. Підвищені рівні можуть визначатись уже в I триместрі, пізніше під час вагітності рівні корелюють з показниками артеріального тиску у вагітних із прееклампсією. Ex-vivo дані вказують на те, що людський альфа-1-мікроглобулін (A1M) - це ендogenous антиоксидант, який може запобігати спровокованому гемоглобіном ураженню плаценти, відновити плацентарний бар'єр та запобігти ураженню тканин материнського організму [94].

Також до списку досліджень входять обов'язкові інструментальні методи обстеження:

- ультразвукова фетометрія, визначення кількості навколоплідних вод, доплерометрія артерії пуповини;
- КТГ за критеріями Доуз-Редмана;
- реєстрація ЕКГ в 12-ти відведеннях [11].

Серед додаткових досліджень варто відмітити ниркову доплерометрію - це неінвазивний спосіб оцінити як артеріальний, так і венозний кровотік, забезпечуючи клінічно необхідну інформацію щодо мікроциркуляції в нирках. Більш точно нирковий індекс резистентності (НІР) та пульсовий індекс (ПІ), що вимірюються на рівні інтерлобарних артерій, являють собою маркери судинного імпедансу та в основному підлягають впливу ниркового тиску клиновидних капілярів разом із багатьма екстраренальними факторами, такими як пульсовий

тиск та жорсткість аорти. Цікаво, що НІР має важливу прогностичну цінність у пацієнтів із реноваскулярною гіпертензією, так як і в пацієнтів із ризиком гострого ушкодження нирки. Нирковий міждольовий венозний індекс (НМВІ) це еквівалент артеріального НІР на венозній стороні, відображає комплаєнс ниркової паренхіми, таким чином може служити корисним інструментом в оцінці внутрішньониркового венозного кровотоку, особливо в контексті ниркової обструкції. До того ж, пульсовий транзиторий час, виміряний на артеріальній та венозній стороні циркуляції, відображає часовий інтервал між відповідними характеристиками УЗД та ЕКГ хвиль і вважається маркером судинної жорсткості.

Усі оглядові дослідження щодо ниркового індексу резистентності, ниркового міжчасточкового венозного імпедансу або пульсового транзиторийного часу серед здорових жінок і жінок із преєклампсією залишаються прийнятними. Аналіз підгруп проводили на основі дебюту захворювання на стороні вимірювання. Обидва, парний і мережевий мета-аналіз, виконували за допомогою Review Manager 5.3 та R-3.4.3 програмного забезпечення. Було включено 14 досліджень із загальною кількістю 1118 жінок. Не було визначено достовірної різниці ниркового резистивного (ВШ: 0.00, 95% ДІ: [-0.03-0.04]) та пульсаторного індексу (ВШ: -0.01, 95% ДІ: [-0.14-0.12]) у двох групах. Нирковий міжчасточковий індекс був значно вищий у жінок із преєклампсією (ВШ: 0.07, 95 % ДІ: [0.06-0.09]), тим часом венозний пульсовий транзиторий час був значно нищий (ВШ: -0.10, 95 % ДІ: [-0.14-0.05]). Аналіз підгруп вказує на те, що ранній дебют преєклампсії асоційований зі значно підвищеним нирковим міжчасточковим венозним імпедансом і низьким венозним транзиторийним часом у порівнянні з пізньою преєклампсією. Результати цього мета-аналізу свідчать про те, що преєклампсія характеризується венозною гемодинамічною дисфункцією, так як вона асоційована з підвищеним ренальним міжчасточковим імпедансом і коротким венозним пульсовим транзиторийним часом [4].

Жінки, в яких згодом розвивалась преєклампсія, мали вищий систолічний артеріальний тиск та показники середнього артеріального тиску до початку захворювання — з показником САТ (сума систолічного та двічі діастолічного тиску, поділена на 3), що має більшу прогностичну цінність для ПЕ в жінок із

низьким ризиком у першому та другому триместрі, аніж показники систолічного або діастолічного тиску окремо. Kumar та інші, дослідили, що комбінація ІМТ, САТ, доплерометрії маткових артерій та пульсаторного індексу має чітку кореляцію з нападом гіпертензії з чутливістю та специфічністю у 76 % та 80 %.

САТ першого триместру перебуває під впливом материнської ваги, зросту, віку, раси, куріння, сімейного анамнезу та анамнезу попередньої прееклампсії, хронічної гіпертензії. Тому комбінація цих предикторів може бути вигідною для відбору індивідуумів для більш близького моніторингу та ранніх втручань протягом вагітності. У дослідженні Roop комбінація САТ з материнськими факторами ризику дозволила показати рівень виявлення 76 %. Тоді як у дослідженні Gallo скринінг САТ 1 (протягом 11-13 тижня) та САТ 2 (20-24 тиждень), показали рівень виявлення 74,3 % та 84,3 % для ранньої прееклампсії, тим самим доводячи, що спостереження за САТ має відбуватися саме протягом цих тижнів.

САТ - це легкий, дешевий і неінвазійний тест, що можна виконати всім жінкам протягом першого антенатального візиту. САТ також можна поєднувати з доплерометрією маткових артерій і біомаркерами, як повідомляють дослідження, з хибно-позитивними 5 %, частота діагностики ПЕ становить 80 % до 34 тижня; інше дослідження подає 90 % діагностованих ПЕ у вагітностях, що розвиваються, протягом наступних 4 тижнів [17, 37, 55]

1.3. Профілактика розвитку прееклампсії

Рівні захворюваності на прееклампсію стрімко зростають протягом останніх 30 років. Лікування має обмежені можливості, найчастіше включає симптоматичну корекцію та/або ранні пологи [101].

Від появи перших даних про акушерську ефективність ацетилсаліцилової кислоти у 1985 році численні дослідження намагалися визначити ефект низьких доз ацетилсаліцилової кислоти щодо частоти виникнення прееклампсії з дуже суперечливими результатами. Проте гайдлайни, незважаючи на використання для попередження прееклампсії, значно відрізняються в різних країнах [102]. Численні рандомізовані дослідження та мета-аналізи продемонстрували, що в

жінок із множинними факторами ризику розвитку прееклампсії щоденний прийом 60-150 мг ацетилсаліцилової кислоти (або дипіридамолу), знижує загальний рівень ризику розвитку прееклампсії на 24 %. Більше того, прийом ацетилсаліцилової кислоти зменшує вірогідність виникнення передчасних пологів на 14 % та затримку внутрішньоутробного розвитку на 20 % [86, 90]. Також було доведено, що низькі дози аспірину не сприяють передчасному відшаруванню плаценти, післяпологовим кровотечам та внутрішньо-мозковим крововиливам новонароджених [90, 92].

Щоденно низькі дози ацетилсаліцилової кислоти (150 мг/день) знижують ризик розвитку ранньої прееклампсії (виникає до 34 тижня гестації) [82], якщо розпочати до 12 тижня та приймати до 36 тижня вагітності [77]. Проте ацетилсаліцилова кислота не знижує ризику розвитку пізньої прееклампсії (виникає після 34 тижнів вагітності), що має місце в близько 90 % випадків прееклампсії в розвинених країнах та 40-70 % у країнах, що розвиваються.

Також у двох дослідженнях оцінювалась ефективність фолієвої кислоти у профілактиці прееклампсії. У дослідженні, в якому брали участь 3064 жінки, фолієва кислота призначалась у дозі 4 мг, мала ефект у профілактиці ранньої прееклампсії. Тоді як в іншому дослідженні комбінація фолієвої кислоти та аспірину у 202 жінок не мала жодного ефекту [130].

Дефіцит аліментарного кальцію асоціюється з підвищеним ризиком розвитку прееклампсії, у зв'язку з чим міжнародні рекомендації пропонують щоденне додавання кальцію, що може знизити ризик розвитку прееклампсії в жінок зі зниженим споживанням кальцію – $\leq 600-800$ мг/добу. Додавання низьких доз кальцію до раціону (1 г/добу) асоційоване з 60 % зниженням ризику розвитку прееклампсії [77, 82, 91]. Ця тактика лікування включена до рекомендацій Міжнародної федерації гінекології та акушерства, проте не до Міжнародної асоціації з вивчення гіпертензії під час вагітності щодо профілактики прееклампсії.

Проте ні ацетилсаліцилова кислота, ні кальцій не запобігають розвитку прееклампсії в усіх жінок. У жінок, у яких розвинулась прееклампсія, лікування є симптоматичним, і не існує іншого шляху вилікуватись, окрім пологів [64].

Навіть у деяких жінок, що отримують оптимальне лікування відповідно до міжнародних гайдлайнів, включно з моніторингом та антигіпертензивними препаратами, з часом продовжує погіршуватись фенотип, що потребує народження плаценти та плода, для зникнення симптомів преєклампсії [7].

Дослідження з низькою доказовістю рекомендують додавати або низькомолекулярний гепарин, або нефракціонований гепарин до лікування ацетилсаліцилової кислоти для зниження ризику розвитку повторної преєклампсії.

Сілденафілу цитрат посилює дію NO, пригнічуючи дію ферменту фосфодіестерази-5, який відповідальний за розбивання циклу GMP – другого ключового переносника для NO. У зв'язку з цим декілька доклінічних досліджень оцінили ефективність сілденафілу у лікуванні преєклампсієподібних фенотипів. Отже, у доклінічних моделях преєклампсії, сілденафіл послідовно покращує материнські симптоми, коли використовується як профілактичне лікування до розвитку преєклампсієподібних фенотипів, проте має мінливі впливи на плід та плаценту, що розвиваються. Чи має лікування сілденафілом покращені наслідки в преєклампсії, що проявилась, не було доведено в доклінічних моделях. Клінічно деякі позитивні ефекти сілденафілу за явної преєклампсії було виявлено в 2 рандомізованих контрольованих дослідженнях жінок із 24 до 33 або 34 тижня завершеної гестації, проте обидва дослідження відносно несуттєві. Материнський артеріальний тиск був нижчий у сілденафіл-лікованих жінок в обох дослідженнях. У більш масштабному дослідженні ультразвукові індекси резистентності в матковій та пупкових артеріях були нижчі, та час до пологів був довший у групі лікованих сілденафілом, проте маса новонароджених не відрізнялась у групах в обох дослідженнях [7].

Також лише деякі дослідження повідомили про ефект інших агентів, які покращують вазодилатацію, включаючи ангіотензин 1-7, магнію сульфат і металазон з доказовістю як материнських, так і фетальних переваг у відповідь на ангіотензин 1-7 або магнію сульфат, потребуючи підтвердження в інших моделях [7].

Загалом виявляється, що PlGF має більший терапевтичний потенціал, ніж VEGF, так як він може поліпшити фетальний і материнський фенотип, проте необхідна подальша робота для визначення ефективної дози для трансляції. Деякі аспекти щодо профілактики преєклампсії розглядаються у дослідних моделях на тваринах. Сьогодні для того, щоб ініціювати ПЕ у тварин, використовують інгібітори NO, інгібітори ангиогенезу Zішап, хірургічне звуження маткових артерій, введення ендотоксину [60]. Ще нещодавно зниження sFlt1 малою інтерферувальною РНК досліджувалось, як втручання, що може покращити наслідки преєклампсії у двох моделях на тваринах. У обох моделях TNF α (тумор некротизувальний фактор- α) ліковані щури та бабуїни з ЗТІМ (зміненим тиском перфузії в матці), sFlt1 підвищений у нелікованих тварин та нормалізувався в тварин із таргетним лікуванням sFlt1 міРНК. Материнська гіпертензія та протеїнурія частково або повністю зникали під час цих досліджень, зміцнивши центральну роль підвищеного sFlt1 в індукції материнського фенотипу преєклампсії. Материнське міРНК лікування задля зниження sFlt1 нормалізувало пізню фетальну та плацентарну вагу в TNF α -лікованих щурів, проте кількість тварин не була достатньою для оцінки фетальної та плацентарної відповіді на терапію в ЗТІМ бабуїнів.

Відповідь на лікування правастатином у доклінічних моделях преєклампсії також часто включає ангиогенні шляхи. В додаток до інгібування біосинтезу холестеролу статини також підвищують вивільнення ендотеліального NO, посилюють вазодилатацію та є протизапальним агентом. Правастатин також знижує вивільнення sFlt1 з плаценти, стимулює вивільнення плацентарного (з трофобласта) VEGF та вміст плацентарного VEGF, підвищує циркуляцію PlGF, стимулюючи його експресію багатьма тканинами, що також непрямим шляхом може посилювати дію цих ангиогенних факторів росту. Це рання частина інформації з малих клінічних досліджень із приводу того, що правастатин може профілактувати преєклампсію в жінок із високим ризиком [7]. Раннє лікування правастатином також підвищило та часто нормалізувало фетальну та плацентарну вагу й значення плацентарної васкуляризації, кровотоку та його ефективність.

Темпол – це міметик для ендогенного антиоксиданту ферменту супероксид дисмутази, знижує материнський артеріальний тиск у ВРН/5 мишей із гіпертензією, та в щурів з хірургічно-обмеженим током крові в матці. Лікування темполом також покращує фетальні та плацентарні наслідки в цих моделях, так як і в мишей з дефіцитом ендотеліального NOS (NO-синтаза) [7].

Мелатонін знижує маркери окисного стресу в культурах людських клітин плаценти та експлантах і може посилювати експресію ендогенних антиоксидантних ензимів, проте не знижує секрецію в експлантах антиангіогенних факторів, включаючи sFlt1, поки його потенціальна перевага для ендотеліальної функції обговорюється. Проте у фазі I відкритого дослідження лікування мелатоніном у жінок із ранньою преєклампсією відстрочило пологи та знизило гостру потребу в антигіпертензивному лікуванні. Навіть, якщо функції плаценти не покращились за рахунок таких антиоксидантів, як мелатонін зниження АТ в жінок із явною преєклампсією дозволяє клінічно значимо відтермінувати пологи навіть на кілька днів, що має значні покращення в показниках захворюваності та смертності екстремально недоношених дітей шляхом зростання їх гестаційного віку [7].

Низьке споживання вітаміну Д пов'язане з порушенням фетальним розвитком, внутрішньо-утробною затримкою росту та преєклампсією. Описують також протизапальний ефект вітаміну Д. Він може регулювати експресію прозапальних цитокінів шляхом інгібування ядерного фактора κ B каскаду сигнального шляху. Високі рівні вітаміну Д можуть пом'якшувати імунну відповідь. Недостатність вітаміну Д може сприяти прозапальному стану. Під час преєклампсії існує змінена експресія рецепторів до вітаміну Д, тому його метаболізм порушено [8].

В інших дослідженнях щодо антиоксидантів дієтична добавка у вигляді вітаміну Е не покращила материнські або фетальні наслідки в сурамін-лікованих щурів. Хоча ефекти від додавання вітаміну С не були повідомлені в доклінічних моделях преєклампсії, дефіцит вітаміну С асоційований із порушенням тонусом судин і зниженою фетальною масою у щурів. Проте відсутність переваг від лікування вітаміном Е в сурамін-лікованих щурів, рандомізовані клінічні

дослідження добавок вітаміну С та Е у другому та третьому триместрі вагітності не знизили ризики розвитку преєклампсії у жінок із високим ризиком та навпаки підвищило кількість новонароджених з малою масою. Антиоксидантна терапія загалом має переваги лише для материнського фенотипу, не покращуючи фето-плацентарного росту; хоча ранні результати показують, що таргетні мітохондріальні антиоксиданти можуть мати набагато більші переваги [7, 34].

Також було відмічено вплив L-аргініну на профілактику преєклампсії у жінок із високим ризиком. У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні у групі плацебо було відмічено вищі рівні виникнення преєклампсії в порівнянні з групою, яка отримувала L-аргінін ($p=0,01$). До того ж, у цій групі маса немовлят була більшою та рівень передчасних пологів був нищий ($p=0,03$) [131], що доводить превентивну ефективність L-аргініну. В іншому дослідженні комбінація L-аргініну та вітамінів антиоксидантів у порівнянні з вітамінами самостійно показала статистично достовірну ефективність у профілактиці ПЕ ($p=0,004$) з абсолютним зниженням ризиків 0.09, 0.05 до 0.14) [132]. У порівнянні з групою плацебо зниження абсолютних ризиків було 0.17, 95 % ДІ 0,12-0,21, $p < 0,001$.

На сьогодні у клінічних дослідженнях метформін розглядається в якості препарату для профілактики преєклампсії шляхом зниження продукції антиангіогенних факторів (СЕФР та розчинного ендогліну з клітин ендотелію, ворсин синцитіотрофобласта, ворсинчастих експлантів), а також шляхом покращення ендотеліальної функції, ймовірно, за рахунок впливу на мітохондрії (інгібує гіпоксично індукований фактор 1α , блокуючи транспорт електронів у мітохондріях [134]). Як механізм профілактики також розглядається здатність метформіну модифікувати клітинний гомеостаз і перерозподіл енергії в клітині [133, 135]. Прийом метформіну під час вагітності вважається безпечним [134]. Він посилює вазодилатацію в артеріях чіпця, покращує ангіогенез. У системному огляді 52 досліджень метформін мав превентивний ефект на преєклампсію та будь-які гіпертензивні розлади, індуковані вагітністю (92,7 % та 99,2 % у порівнянні з іншим лікуванням та плацебо) [136].

Регулярні фізичні навантаження вважаються безпечними для здоров'я вагітної жінки, також помірна фізична активність включена до багатьох національних гайдлайнів з приводу фізичних занять під час вагітності. Фізичні вправи під час вагітності мають добре відомі переваги, включаючи запобігання набору зайвої ваги, психологічне благополуччя, коротші та менш ускладнені пологи, меншу кількість неонатальних ускладнень. Існують дані, що фізичні вправи можуть бути корисними для профілактики прееклампсії. У попередньому системному огляді показано, що лише фізичні вправи знизили рівень ризику розвитку прееклампсії на 41 % (ВШ 0.59, 95 % ДІ [0.37 – 0.94]), у комбінованому аналізі даних із 15 рандомізованих контрольованих досліджень (оцінені як помірної якості) та в 3322 жінок [7].

Резюме:

Загалом преклінічні дані збігаються з гіпотезою, що прееклампсія - це мультифакторіальне захворювання, яке має понад 1 субтип; має наслідки для материнського та фетального організму під час вагітності, однак вражає материнське здоров'я і після вагітності, а саме ниркову та серцеву функції. Наша гіпотеза про порушення процесів адекватного ангіогенезу в плаценті збігається з даними літератури та потребує більш детального вивчення й порівняння патогенезу, а також компенсаторно-приспосувальних механізмів під час ранньої та пізньої прееклампсії. На сьогодні патогенетично обґрунтованим є проведення предиктивних тестів на виявлення біомаркерів початкових змін плаценти у першому триместрі вагітності для адекватного прогнозування на доклінічному етапі та ефективного запобігання наслідків цієї патології для матері та новонародженого. Саме це обумовило подальше дослідження ефективності превентивної терапії аспірином та кальцієм у жінок із високим ризиком розвитку прееклампсії.

Результати цього розділу опубліковані:

1. Коньков Д.Г., Піскун А.О. Особливості трансформації ендометріальних сегментів спіральних артерій при гестаційній ендотеліопатії. Тези доп.

Всеукр.наук.-практ. конф. «Актуальні питання акушерства, гінекології і репродуктивної медицини», 1 листоп. 2017 р., Запоріжжя. Запоріжжя, 2017:56-58.

2. Konkov D.G.; Belkaniya G.S.; Borzenko I.B.; Piskun A.O. The hemodynamic pregnancy supporting in early and late preeclampsia. Тези доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки», 10-11 трав. 2018 р., Вінниця. Вінниця, 2018:3-5.
3. Konkov D.G., Belkaniia G.S., Dilenyan L.R., Rud V.V., Pulchanska L.G., Piskun A.O. and Klimas L.A. Gestational endotheliopathy as trigger disorder of haemodynamics pregnancy supply. In: Abduljabbar, H., editor. Preeclampsia [Internet]. London: IntechOpen; 2022 [cited 2022 Feb 17]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/79595> doi: 10.5772/intechopen.100737

РОЗДІЛ 2

Матеріали та методи

2.1. Бази, дизайн, матеріали дослідження

Роботу виконано на клінічній базі кафедри акушерства та гінекології № 1 Вінницького національного медичного університету МОЗ України, у Комунальному некомерційному підприємстві “Вінницький міський клінічний пологовий будинок № 1” (КНП ВМК ПБ№ 1) та “Вінницькій обласній клінічній лікарні ім. М.І. Пирогова” впродовж 2016-2019 рр. під керівництвом д-ра мед. н., проф. ЗВО Конькова Д.Г.

Для вирішення поставлених завдань нами була розроблена програма (дизайн) досліджень (рис. 2.1). Згідно з програмою дослідження проводили у три етапи.

На першому етапі проведеного дослідження включали аналіз клініко-анамнестичних ретроспективних даних, лабораторних досліджень, інструментальних досліджень породіль із прееклампсією та нормальних пологів. Дослідження включало 175 жінок, яких спостерігали на базі КНП ВМК ПБ№ 1.

Було проведено спостереження за станом плода з використанням ультразвукового сканування, доплерометричного дослідження матково-плацентарно-плодового-кровообігу. Також на першому етапі здійснювали перевірку критеріїв включення та невключення у дослідження.

Критерії включення:

- перший триместр вагітності;
- вік від 18 до 40 років;
- одноплідна вагітність;
- етнічна однорідність;
- можливість взяти участь у дослідженні.

Критерії виключення:

- багатоплідна вагітність;
- вагітність, що наступила внаслідок ДРТ;
- декомпенсована соматична патологія у вагітної.

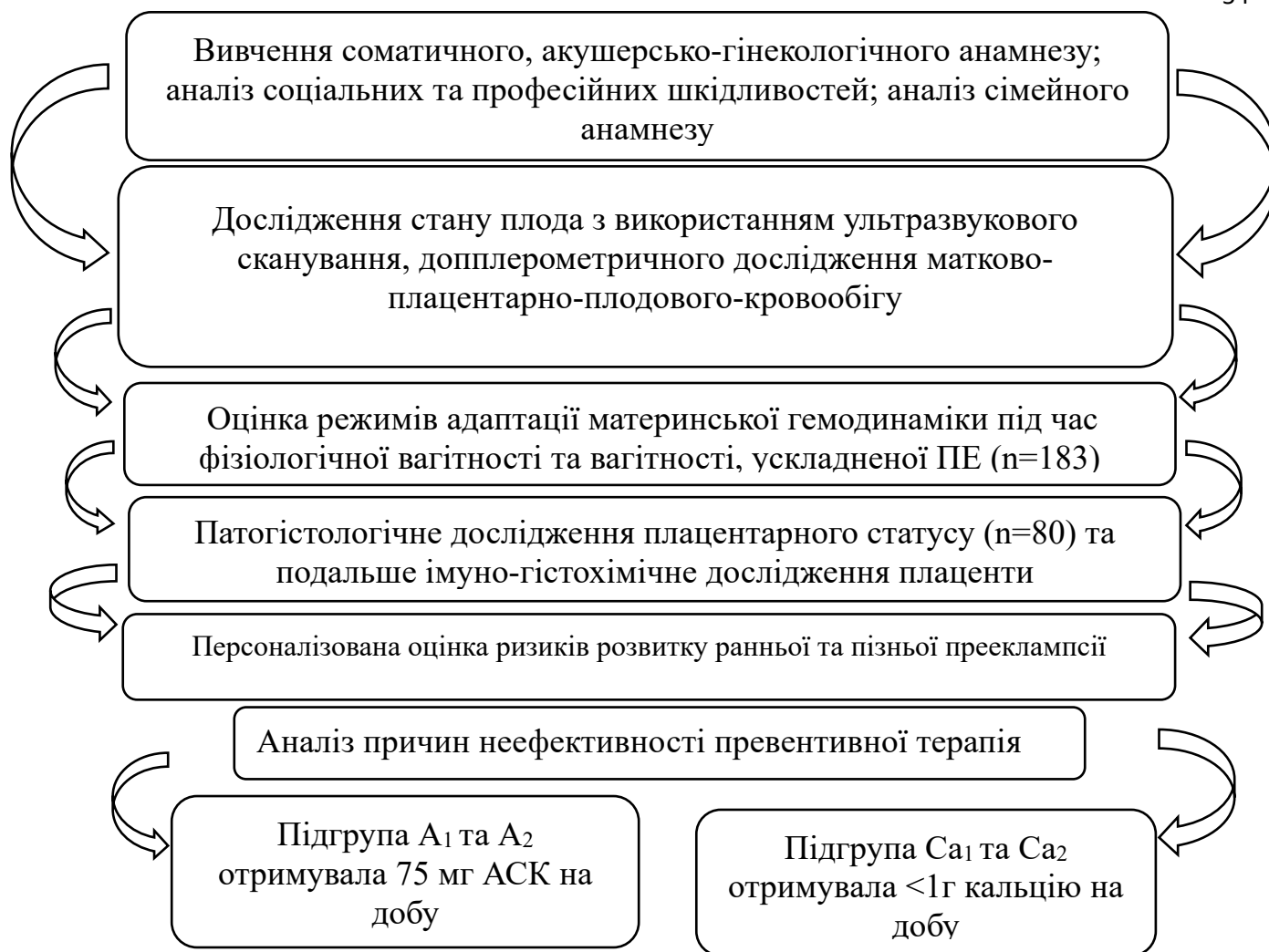


Рисунок 2.1. Дизайн дослідження

Клінічну оцінку стану жінок проводили за допомогою розроблених анкет.

Анкети включали:

- паспортну частину;
- соматичний та спадковий анамнез;
- гінекологічний анамнез (з деталізацією початку менархе, статевого життя, кількість пологів в анамнезі, перебіг і результат попередніх вагітностей, дані про гінекологічні захворювання);
- перебіг цієї вагітності від початку до пологів.

Звертали увагу на динаміку пологів, тривалість, час відходження навколоплідних вод та їх характер, визначали крововтрату в пологах.

Стан новонародженого при народженні оцінювали за шкалою APGAR, вимірювали масу, довжину тіла. Стан новонародженого в ранньому неонатальному періоді оцінювали спільно з неонатологом.

На *другому етапі* було проведено обсерваційне клінічне дослідження, яке включало 50 жінок із фізіологічною вагітністю, 88 жінок із вагітністю, ускладненою преєклампсією та 45 невагітних соматично здорових жінок.

На *третьому етапі* було виконано паталого-анатомічне дослідження 40 плацент жінок з преєклампсією (ранньою та пізньою) та 40 плацент жінок від нормальних пологів і проведено їх морфо-гістометричне й математично-статистичне порівняння; це дослідження було доповнено подальшим імунногістохімічним дослідженням цих плацент; з використанням біомаркерів ПП 13, СЕФР, та CD 23.

На *четвертому етапі* було проведено проспективне дослідження, яке включало 88 жінок (І група - 36 жінок із ранньою преєклампсією, ІІ група - 52 жінки із пізньою преєклампсією), було виділено підгрупи, які отримували 75 мг ацетилсаліцилової кислоти з профілактичною метою з 11-12 тижня вагітності, а також кальцій в дозах < 1 г/добу.

Підгрупи:

A₁ – 28 жінок з РП, які отримували АСК.

A₂ – 34 жінки з ПП, які отримували АСК.

Ca₁ – 12 жінок з РП, які отримали кальцій.

Ca₂ – 26 жінок з ПП, які отримували кальцій.

Результати цих досліджень було наведено у формі таблиць (таб. 6.1-6.6).

2.2. Методи дослідження

2.2.1. Методика визначення мікроальбуміурії

Результат відношення альбуміну до креатиніну визначали за допомогою діагностичних тест-стрічок «МікроальбуФан» виробництва Pliva Lachema Diagnostika, які призначені для вимірювання мікроальбуміурії. Смужки містили зону для визначення альбуміну та зону для визначення креатиніну в сечі. Тест для вимірювання альбуміну в сечі заснований на принципі зміни кольору кислотного індикатора під впливом білків. Тест для вимірювання креатиніну заснований на реакції креатиніну з 3,5-дінитробензойною кислотою в лужному середовищі. Отримували середню порцію сечі у досліджуваних осіб

між 12 та 14 годинами до прийому їжі. Аналіз проводили не пізніше 1 години після забору матеріалу, тест-смужку занурювали в досліджувану сечу на 1-2 с, а результат оцінювали через 60 с. Залежно від концентрації альбуміну та креатиніну в сечі колірна зона індикації на тест-смужці набувала відповідного забарвлення. Оцінювання проводили шляхом зіставлення колірної зони індикації на тест-смужці з еталонною кольоровою шкалою, що додається фірмою-виробником. Діагностували гестаційну ендотеліопатію при результаті відношення альбуміну до креатиніну більше ніж 5 мг альбуміну/ммоль креатиніну [87, 154].

2.2.2. Пренатальний скринінг

У якості прогностичних тестів на розвиток перинатальної патології (плацентарна дисфункція, прееклампсія, затримка внутрішньоутробного розвитку та росту плода) ми використовували комбінований пренатальний скринінг. Проводили біохімічний скринінг першого триместру вагітності (10 – 13 + 6 тижнів): визначення асоційованого з вагітністю протеїну А у плазмі (РАР-А) у комплексі з бета-субодиницею хоріонічного гонадотропіну людини (β -ХГЛ) та біохімічний скринінг другого триместру: визначення рівнів β -ХГЛ, α -фетопроїну (АФП) та некон'югованого (вільного) естріолу у сироватці крові [87].

2.2.3. Методика ультразвукового та доплерометричного дослідження

Ультразвукові дослідження (УЗД) фетоплацентарного комплексу проводили за допомогою сканерів, що працювали в реальному масштабі часу за принципом сірої шкали. УЗД виконували за допомогою ультразвукової системи HDI 4000 (№ 4703-0037-01 Rev C 2002 (Philips Ultrasound P.O. Box 3003 Bothell WA98041 - 3003 USA) з використанням конвексного трансдюсера з частотою 5МГц.

Доплерометричні дослідження матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровоплину проводили у режимі, який дозволяв здійснювати кольорове доплерівське картування кровоплину та одночасну реєстрацію доплерограм. З метою усунення низькочастотних сигналів, що виникали

внаслідок рухів стінок судин, застосовували фільтр 50-100 Гц. Дослідження кровоплину у судинах плодів проводили тільки у період їх рухового спокою та «апное». При оцінці швидкостей кровотоку використовували відносні показники, розрахунок яких не залежав від величини кута інсонації ультразвукового променя до досліджуваної судини та помилок у визначенні діаметра досліджуваної судини. Дослідження швидкостей кровоплину проводили в артерії пуповини, середній мозковій артерії та аорті плода, спіральних і маткових артеріях (комбінований показник по правій та лівій). Середню мозкову артерію вивчали у площині основи черепа, представленій перетином стовбура мозку. У передній частині ніжок мозку визначали пульсацію основної артерії мозку, а наперед від неї - перетин внутрішньої сонної артерії та її біфуркацію на передню, середню мозкові артерії [97]. Дослідження кровотоку в аорті плода проводили в її грудному відділі до відходження великих артеріальних стовбурів [99].

Маткові артерії визначали в сагітальному перетині на рівні внутрішнього вічка, датчик встановлювали поперечно до бічної стінки матки. Далі при використанні кольорового доплерівського картування, в ділянці перешийка матки, за межами стінки матки візуалізували основний судинний пучок. Вимірювання характеристик спіральних артерій проводили в товщі ендометрію [98].

Оцінку кровоплину в артеріях здійснювали за допомогою таких відносних кут-незалежних коефіцієнтів: пульсового та індексу опору.

Індекс опору (ІО) визначали як частка від ділення різниці величин максимальної систолічної та мінімальної діастолічної швидкості на величину максимальної систолічної швидкості кровотоку:

$$IO = \frac{(A-B)}{A}, \quad (2.1)$$

де, ІО – індекс опору, А – максимальна систолічна швидкість кровотоку, В – мінімальна діастолічна швидкість кровотоку.

Пульсовий індекс (ІП) визначали як відношення різниці між максимальною систолічною та мінімальною діастолічною швидкості до середньої швидкості кровоплину:

$$П = \frac{(A-B)}{C}, \quad (2.2)$$

де, П – індекс пульсації, А – максимальна систолічна швидкість кровотоку, В – мінімальна діастолічна швидкість кровотоку, С – середня швидкість кровоплину. Для СА, лівої та правої МА, результати були у вигляді комбінованих [100].

2.2.4. Методика визначення вазорегулювальних властивостей судинного ендотелію

За допомогою ультразвукового апарата фірми Toshiba Xario XG та лінійного датчика 12 МГц у продольному зрізі визначали плечову та задню великогомілкову артерії на рівні нижньої третини плеча на 3 см проксимально медіального виростка та на рівні гомілкового суглоба, у вертикальному положенні. Оцінювали якість візуалізації, діаметр вимірювали від передньої до задньої лінії, що розділяла м'язову та адвентиціальну оболонки на фіксованій відстані від анатомічних маркерів. Визначали вихідний діаметр артерій у мм у діастолу. Потім проводили пробу з реактивною гіперемією, артерії перетискали манжеткою манометра для вимірювання артеріального тиску, збільшуючи тиск на 50 мм. рт. ст. від вихідного систолічного тиску. Тривалість оклюзії становила 5 хвилин. Після чого у фазі реактивної гіперемії (протягом 15 с. після декомпресії) реєстрували швидкість кровоплину на 60 с після декомпресії (фаза максимальної вазодилатації). Ендотелійзалежну дилатацію артерії викликали реактивною гіперемією у відповідь на припинення кровоплину манжеткою, що накладали проксимальніше від місця вимірювання. Діаметр та швидкість кровоплину оцінювали до та після компресії артерій. Фізіологічною реакцією артерій на реактивну гіперемію вважається їх дилатація більше за 15 %. Менший ступінь вазодилатації та парадоксальна вазоконстрикція вважається патологічною реакцією та свідчив про дисфункцію ендотелію. Вагітна знаходилась у горизонтальному положенні не менше 10 хв., при цьому проводили вимірювання вихідного артеріального тиску. Вимірювання проводили за аналогічною схемою (у вертикальному положенні). За 48 годин до проведення

дослідження пацієнтці відміняли лікарські препарати, які спроможні впливати на тонус судин (спазмолітики, прогестерон та магнезія).

За допомогою ультразвукової доплерографії проводили такі вимірювання артерій:

1. Діаметр плечової артерії у стані спокою, мм (ДП 1);
2. Діаметр плечової артерії через 60 с після декомпресії, мм (ДП 2);
3. Діаметр задньої великогомілкової артерії у стані спокою, мм (ДГ 1);
4. Діаметр задньої великогомілкової артерії через 60 с після декомпресії, мм (ДГ 2);
5. Швидкість кровотоку у стані спокою, V_{ps} , см/сек;
6. Пульсаційний індекс, PI;
7. Індекс резистивності (периферійний опір), RI.

Розрахунок формул:

$$EZVD_{п} = \frac{ДП2 - ДП1}{ДП2} \times 100, \quad (2.3)$$

де, EZVD_п – ендотелій залежна вазодилатації плечової артерії

та

$$EZVD_{г} = \frac{ДГ2 - ДГ1}{ДГ2} \times 100, \quad (2.4)$$

де, EZVD_г – ендотелій залежна вазодилатації задньої великогомілкової артерії [87].

2.2.5. Методика оцінки «гемодинамічних моделей»

Виконували на основі антропофізіологічних досліджень циркуляторного стану ССС з використанням апаратного комплексу діагностичної системи АНТРОПОС-CAVASCREEN, методичну основу якого становить комплекс неінвазивних методів дослідження – грудна та регіонарна тетраполярна реографія, електрокардіографія, вимірювання АТ, електрометрія шкіри.

На основі аналізу мультипараметричного комплексу гемодинамічних ознак за «гемодинамічною моделлю» забезпечення вагітності було проведено цільовий антропофізіологічний аналіз вияву різних режимів за середнім АТ

(гіпотонічним, нормотонічним, та гіпертонічним) у положенні стоячи та лежачи. Для визначення підвищеного та пониженого тиску за АТсер використовували загальноприйняті нормативні характеристики за систолічним АТс – менше 140 та більше 90 мм рт. ст., за діастолічним АТд – менше 90 та більше 60 мм рт. ст. Відповідно до розробленої діагностичної шкали групі нормативні характеристики за $АТсер = АТд + 0,32 (АТс - АТд)$ в положенні лежачи добре асоціюються з прийнятими діагностичними критеріями для жінок першого репродуктивного віку (до 35 років) становили 79-105 мм рт. ст. У положенні стоячи використовували зв'язаний за антропофізіологічним відношенням показник АТсер відносно його величини в положенні лежачи (у %), що дозволило ідентифікувати адаптивну спрямованість регуляції за режимом АТ в положенні стоячи, в якому максимально проявляється вплив фактора гравітації (гідростатичного) кровообігу на циркуляторний стан ССС. Об'єктивно ідентифікували синдроми підвищеного та пониженого АТ, а також нормотонічний стан, що в подальшому слугувало для системної оцінки насосної функції серця (НФС) у циркуляторному стані ССС.

Принциповою особливістю використаного діагностичного підходу є оцінка НФС не за кардіодинамічними параметрами, а за оцінкою її циркуляторної результативності: для правого серця – забезпечення легеневого кровотоку, а для лівого – забезпечення периферійного артеріального та венозного кровотоку. НФС додатково оцінювали за триместровим вимірюванням хвилинного об'єму крові (ХОК, мл) та систолічного індексу (СІ) за масою тіла (ХОК/кг маси тіла, мл/кг) окремо в положенні стоячи та лежачи. За антропофізіологічним співвідношенням ХОК стоячи/лежачи (%) проводили типологічну характеристику динамічної організації циркуляторного стану ССС, яка представлена 3 типами кровообігу: I типом (гіпокінетичним станом) зі зниженим ХОК в положенні стоячи (93 % і нижче) відносно його величини в положенні лежачи, II тип (еукінетичний) – ХОК стоячи становить 94-106 % від його величини лежачи, та III тип (гіперкінетичний) – ХОК 107 % та вище.

Для інтегральної оцінки ССС додатково використовували такі характеристики: синдром великого біологічного віку (старіння та вікові

амортизації) та синдром гемодинамічного ризику, індекс гемодинамічної неоптимальності (ІГН > 30 %), регіональну та системну оцінку синдрому гіперрезистентності артеріальних судин голови, легень, живота, таза, стегон і гомілок, а також збільшення систолічного постнавантаження по лівому та правому шлуночках серця [154].

2.2.6. Методика КТГ та біофізичний профіль плода

Для оцінки стану плода записували кардіотокограму з використанням кардіомонітору фірми "Biomedica" (Італія). Обчислювали такі показники: базальну частоту серцевих скорочень (БЧСС), амплітуду миттєвих осциляцій (АМО), кількість, амплітуду й тривалість акцелерацій, частоту й тривалість децелерацій. Обстеження хворих за допомогою кардіотокографа проводили протягом 30 хвилин через день, а за необхідності щоденно, починаючи з 32 тижнів вагітності. З метою інтерпретації кардіотокограм використовували бальну систему оцінки Fisher W.M.

З метою характеристики стану плода встановлювали його біофізичний профіль (БПП) за А.М.Vintzileos і співавт. (1983), який є сумою балів п'яти параметрів життєдіяльності плода: нестресовий тест (НСТ), дихальних рухів плода, рухів тіла та кінцівок плода, тонуусу плода й об'єму амніотичної рідини. Кожний компонент оцінювали від 0 до 2 балів. Загальна оцінка 7-10 балів свідчила про задовільний стан плода, 5-6 балів — сумнівний тест, що вимагав повторення, < 4 балів – патологічна оцінка БПП, необхідність повторення тесту або пологи.

2.2.7. Методика патогістологічного дослідження

На гістологічне дослідження було взято 40 плацент від нормальних строкових пологів та передчасних пологів у жінок без ознак прееклампсії (група контролю) та 40 плацент від патологічних пологів у жінок із помірною та тяжкою прееклампсією – основна група , яка була поділена на дві підгрупи (по 20 плацент у кожній підгрупі) - породіллі з ранньою прееклампсією, яка розвинулась до 34-х тижнів вагітності та пізньою прееклампсією, що розвинулась після 34-х тижнів вагітності, проаналізовані особливості судинного русла в нормі та

особливості його структурної перебудови у зв'язку з розвитком прееклампації на різних термінах.

Патоморфологічне дослідження розпочинали у вкрай ранні терміни після пологів за загальноприйнятою методикою. Шматочки плацент вирізали з центрального, парацентрального та крайового відділів, через всю товщу плацентарної тканини в кількості 8, розмірами 1,0x0,5x0,5 см, із пуповини вирізали 2 шматочки – на відстані 2 см від місця прикріплення пуповини до плаценти та на протилежній ділянці. Взятий матеріал фіксували 10 % - ним водним розчином нейтрального формаліну не менше ніж 48 годин, потім його промивали, зневоднювали у системі багатоатомних спиртів, заливали в парафінові блоки за стандартною схемою. Приготовані напівтонкі зрізи товщиною 5-7 мкм фарбували гематоксиліном і еозином та проводили фарбування за Ван Гізоном, після чого проводили мікроскопію готових гістологічних препаратів за допомогою світлового мікроскопа OLIMPUS BX41 при збільшеннях у 100, 200 та 400 разів. Визначення морфометричних параметрів судинного русла здійснювали за допомогою окулярної сітки, що містить 49 квадратів, площа кожного квадрата дорівнює $3,45 \times 10^{-4}$ мм² при збільшенні 269,2 та програми Image Tools 3,6. Оцінку статистичної вірогідності різниці кількісних показників виконували за допомогою програми Microsoft Excel. Для подальшої обробки даних використовували такі статистичні методи, як отримання середніх значень і середньоквадратичних помилок, t-критерій Стьюдента.

2.2.8. Методика імуногістохімічного дослідження

Експресію антигенів CD23, PP 13, VEGF проводили імуногістохімічним методом за загальноприйнятою методикою з демаскуванням антигенів у СВЧ печі або в цитратному буфері (рН 6,0) на водяній бані протягом 30 хвилин на серійних парафінових зрізах із плацент шляхом визначення моноклональних антитіл class II Clone QBEnd 10 до CD 23, PP 13, VEGF за системою візуалізації К 801221 EnVision FLEX (універсальний набір EnVision Flex, High pH, Dako).

Мікропрепарати досліджували під мікроскопом Olympus BX 46 із настройкою освітлення за Келлером при збільшенні $\times 400$ з метою одержання загальної уяви про результати ІГХ-реакції. Кількісну оцінку результатів імуногістохімічної реакції проводили на мікрофотографіях, одержаних за допомогою системи фіксації мікроскопічних зображень, що складається з мікроскопа Olympus BX 46, цифрової камери Olympus UC 30, персонального комп'ютера на базі Intel Pentium 4 і програмного забезпечення «Cells entry». Фотозйомку проводили на збільшенні $\times 40$ (окуляр $10\times$, об'єктив $40\times$), з повним закриттям апертурної діафрагми, при піднятому конденсорі, в режимі Photo, час експозиції $1/20$ с, чутливість камери - максимальна, розмір зображення 1280×1024 пікселей, графічний формат зображення JPEG (normal). Проводили фотозйомку по 5 полів зору для кожного мікропрепарата. Оцінку експресії досліджуваних маркерів CD 23, PP 13 і VEGF проводили із застосуванням системи комп'ютерного аналізу мікроскопічних зображень Морфологія 5.2.

Після проведення всіх етапів реакцій ми оцінювали коричневе мембранне та цитоплазматичне забарвлення (для маркеру CD 23 (клон ab-1, TermoScientific, розведення 1:200) (Dako Autostainer Instruments). Оцінку рівня експресії здійснювали напівкількісним методом за двома параметрами: ступінь розповсюдження мітки й інтенсивність забарвлення.

Оцінювали оптичну щільність і площу експресії у ворсинчастому хоріоні плацент. Розрахунок відносної площі експресії проводили як відношення площі, яка була зайнята імунопозитивними клітинами, до загальної площі клітин у полі зору і виражали у відсотках. Оптичну щільність експресії виявлених продуктів вимірювали в умовних одиницях. Перший показник показував експресію досліджуваного маркера в клітинній популяції, другий показник – в окремих клітинах.

Ступінь розповсюдження визначали шляхом підрахунку кількості забарвлених ядер по відношенню до загального числа ядер у відсотках. Інтенсивність забарвлення оцінювали напівкількісно: 1 бал - слабе фарбування ядер, 2 бали - помірне фарбування ядер, 3 бали - виражене фарбування ядер.

2.2.9. Статистичні методи

У рамках проведеного дослідження було проведено аналіз 138 історій вагітності та пологів у період із 2016 до 2018 рр. Результати вносили до попередньо розроблених анкет відповідно до дизайну дослідження. Статистичну обробку одержаних даних проводили за допомогою програми Microsoft Excel 2016. База даних включала паспортні дані, клініко-анамнестичні дані, лабораторні та інструментальні дослідження, тривалість пологів та вид пологів, оцінку стану новонародженого та перебіг раннього післяпологового періоду. Статистична обробка кількісних даних включала розрахунок середнього значення та стандартної похибки середнього ($\pm m$).

Відносний ризик (ВР), його стандартна похибка та довірчий інтервал 95 % розраховували за нижче наведеними формулами:

$$ВР = \frac{c:(c+d)}{a:(a+b)} \quad (2.5)$$

де ВР – відносний ризик, а – кількість жінок із позитивними результатами, b – кількість жінок із негативними результатами в основній групі, c – кількість жінок із позитивним результатом у групі порівняння, d – кількість жінок із негативним результатом у групі порівняння.

Стандартну похибку щодо ризику визначали так:

$$СП \{ \ln(ВР) \} = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{c} - \frac{1}{a+b} - \frac{1}{c+d}} \quad (2.6)$$

де СП – стандартна похибка, ВР – відносний ризик, а – кількість жінок із позитивним результатом, b - кількість жінок із негативним результатом в основній групі, c – кількість жінок із позитивним результатом у групі порівняння, d - кількість вагітних із негативним результатом в основній групі.

95 % довірчий інтервал:

$$\begin{aligned} 95 \% \text{ ДІ} &= \text{від } \exp(\ln(ВР) - 1,96 \times СП \{ \ln(ВР) \}) \\ &\text{до } \exp(\ln(ВР) + 1,96 \times СП \{ \ln(ВР) \}) \end{aligned} \quad (2.7)$$

де ДІ – довірчий інтервал, ВР – відносний ризик, СП - стандартна похибка, а – кількість жінок із позитивним результатом в основній групі, b - кількість жінок із негативним результатом у групі порівняння, c – кількість жінок із

позитивним результатом у основній групі, d - кількість вагітних із негативним результатом у групі порівняння.

Відношення шансів (ВШ), стандартна похибка та довірчий інтервал 95 % розраховували за такими формулами:

$$\text{ВШ} = \frac{b \cdot c}{a \cdot d} \quad (2.8)$$

де ВШ – відношення шансів, a - кількість жінок із позитивним результатом в основній групі, b - кількість жінок із негативним результатом в основній групі, c – кількість жінок із позитивним результатом у групі порівняння, d - кількість вагітних із негативним результатом у групі порівняння.

Стандартну похибку відношення шансів визначали як:

$$\text{СП}\{\ln(\text{ВШ})\} = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}} \quad (2.9)$$

де СП – стандартна похибка, ВШ - відношення шансів, a - кількість жінок із позитивним результатом в основній групі, b - кількість жінок із негативним результатом в основній групі, c – кількість жінок із позитивним результатом у групі порівняння, d - кількість вагітних із негативним результатом у групі порівняння.

Та 95 % довірчий інтервал:

$$\begin{aligned} 95 \% \text{ ДІ} &= \text{від } \exp(\ln(\text{ВШ}) - 1,96 \times \text{СП}\{\ln(\text{ВШ})\}) \\ &\text{до } \exp(\ln(\text{ВШ}) + 1,96 \times \text{СП}\{\ln(\text{ВШ})\}) \end{aligned} \quad (2.10)$$

де ДІ – довірчий інтервал, ВШ – відношення шансів, СП – стандартна похибка, a - кількість жінок із позитивним результатом в основній групі, b - кількість жінок із негативним результатом в основній групі, c – кількість жінок із позитивним результатом у групі порівняння, d - кількість вагітних із негативним результатом у групі порівняння [23, 24, 96].

У всіх випадках проведення аналізу критичний рівень значущості був прийнятий рівним 0,05.

Результати цього розділу опубліковані:

1. Konkov D.G.; Belkaniya G.S.; Borzenko I.B.; Piskun A.O. The hemodynamic pregnancy supporting in early and late preeclampsia. Тези доп. наук.-практ.

конф. з міжнар. участю «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки», 10-11 трав. 2018 р., Вінниця. Вінниця, 2018:3-5.

2. Konkov D.G., Piskun A.O. The features of placental angiogenesis in early preeclampsia. Actual questions of modern gynecology and perinatology. 2018.4:25-29.
3. Piskun A.O., Konkov D.G., Taran O., Kostur G. Specialties of hystomorphometrical changes in placenta of women with early and late preeclampsia. *Wiadomosci Lekarskie*. 2020;73(1):151-155. Doi: 10.36740/WLek202001129
4. Piskun A.O. Specialties of course of early and late preeclampsia in women in Vinnitsya region. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2021;25(2):247-251. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2021-25(2)-10

РОЗДІЛ 3

Клінічна характеристика жінок із ранньою та пізньою прееклампсією (ретроспективний аналіз)

3.1. Клініко-анамнестичні дані досліджуваних груп

Відповідно до встановлених цілей було проведено ретроспективний аналіз 138 історій пологів та обмінних карток породіль на базі КНП “Вінницький міський клінічний пологовий будинок № 1” у період з 2016 по 2018 роки. Жінок було розділено на дві групи: група РП — 36 жінок із ранньою прееклампсією, група ПП — 52 жінки із пізньою прееклампсією та контрольна група — 50 жінок, вагітність та пологи яких протікали без ускладнень. Жінки проживали в однакових кліматичних умовах (м. Вінниця, Україна) та переважно займались розумовою працею, професійних шкідливостей не було відмічено. З шкідливостей виявлено лише паління тютюну в 1,9 % (до 20 тижня вагітності) в групі ПП, та 2 % - в контрольній групі. Жодна з вагітних не приймала слабоалкогольних напоїв або наркотичних речовин під час вагітності. Вік породіль знаходився в діапазоні від 17 до 42 років (табл. 3.1):

Таблиця 3.1

Віковий розподіл обстежуваних жінок по групах (n=138)

Вік, роки	Жінки із групи РП (n=36)	Жінки із групи ПП (n=52)	P	Жінки із контрольної групи (n=50)
< 20, (n/%)	2 (5,6 %)	1 (1,9 %)	0,38	-
20-25, (n/%)	11 (30,6 %)	15 (28,8 %)	0,86	15 (30 %)
26-30, (n/%)	14 (38,9 %)	15 (28,8 %)	0,32	18 (36 %)
31-35, (n/%)	6 (16,7 %)	17 (32,7 %)	0,09	11 (22 %)
36-40, (n/%)	3 (8,3 %)	4 (7,8 %)	0,91	6 (12 %)

Примітки:

%- відсоток до конкретної клінічної групи вагітних, задіяних у дослідженні.

Як ми бачимо з таблиці 3.1, віковий діапазон досить широкий, проте середній вік породіль у групі РП становив $(27,39 \pm 3,97)$ років; у групі ПП — $(28,71 \pm 3,75)$ років; та в групі контролю — $(28,48 \pm 3,99)$ років. Термін гестації в

групах становив 36-41 тиждень: у групі РП — (38,8±1,0) тижнів вагітності, групі ПП — (39,5±0,9) тижнів вагітності, в групі контролю — (39,7±0,7) тижнів вагітності. За даними наших досліджень, лише по 1 жінці в кожній досліджуваній групі в анамнезі відмічається преєклампсія під час попередніх вагітностей, та жодна з жінок не відмічає обтяжений щодо цієї патології спадковий анамнез у матері чи сестри.

За даними наших досліджень, протягом дитинства жінки перенесли різноманітні інфекційні захворювання (табл. 3.2). Частота цих випадків відповідає середній у популяції, значимих відмінностей не було виявлено. Статистично достовірними показниками виявили дані з приводу вітряної віспи в групі РП до групи контролю ВШ 0,24 (95 % ДІ 0,07-0,78) $p=0,02$, групи ПП до групи контролю ВШ 0,26 (95 % ДІ 0,07-0,99) $p=0,049$, загальної групи ПЕ до групи контролю ВШ 0,25 (95 % ДІ 0,09-0,67) $p=0,006$. А також показники з приводу ангіни – загальної групи ПЕ до групи контролю ВШ 0,04 (95 % ДІ 0,002-0,70) $p=0,03$.

Таблиця 3.2

Структура інфекційних захворювань у дитячому віці (n=138)

Перенесені дитячі інфекції	Жінки із групи РП (n=36)	Жінки із групи ПП (n=52)	Жінки із контрольної групи (n=50)	ВШ ¹ (95 % ДІ) Р	ВШ ² (95 % ДІ) Р	ВШ ³ (95 % ДІ) Р	ВШ ⁴ (95 % ДІ) Р
1	2	3	4	5	6	7	8
вітряна віспа (n/ %)	3 (8,3 %)	4 (7,7 %)	13 (26 %)	0,26 (0,07-0,99) 0,049	0,24 (0,07-0,78) 0,02	1,09 (0,23-5,19) 0,91	0,25 (0,09-0,67) 0,006
кір (n/ %)	1 (2,8 %)	1 (1,9 %)	1 (2 %)	1,40 (0,08-23,15) 0,81	0,96 (0,06-15,79) 0,97	1,46 (0,09-24,08) 0,79	1,14 (0,10-12,89) 0,92
паротит (n/ %)	2 (5,6 %)	-	2 (4 %)	1,41 (0,19-10,52) 0,74	0,18 (0,009-3,95) 0,28	7,61 (0,35-163,36) 0,19	0,56 (0,08-4,09) 0,57
скарлатина (n/ %)	-	1 (1,9 %)	1 (2 %)	0,45 (0,02-11,42) 0,63	0,96 (0,06-15,79) 0,97	0,47 (0,02-11,87) 0,65	0,56 (0,03-9,21) 0,69
краснуха (n/ %)	1 (2,8 %)	-	4 (8 %)	0,33 (0,04-3,07) 0,33	0,09 (0,005-1,88) 0,12	4,44 (0,18-112,03) 0,37	0,13 (0,01-1,22) 0,07

1	2	3	4	5	6	7	8
ангіна (n/ %)	-	-	6 (12 %)	0,09 (0,005- 1,72) 0,11	0,07 (0,003- 1,19) 0,07	-	0,04 (0,002- 0,70) 0,03
пневмонія (n/ %)	-	-	1 (1 %)	0,45 (0,02- 11,42) 0,63	0,31 (0,01- 7,89) 0,48	-	0,19 (0,008- 4,66) 0,31

Примітки:

- 1 - співвідношення між пацієнтками із групи РП та контрольної групи;
 - 2 - співвідношення між пацієнтками із групи ПП та контрольної групи;
 - 3 - співвідношення між пацієнтками із групи РП до ПП;
 - 4 - співвідношення між пацієнтками із групи з преєклампсією до контрольної групи;
- % - відсоток до конкретної клінічної групи вагітних, задіяних у дослідженні.

Частота цих випадків відповідає середній у популяції, значимих відмінностей не було виявлено. Статистично достовірними показниками виявили дані з приводу вітряної віспи в групі РП до групи контролю ВШ 0,24 (95 % ДІ 0,07-0,78) $p=0,02$, групи ПП до групи контролю ВШ 0,26 (95 % ДІ 0,07-0,99) $p=0,049$, загальної групи ПЕ до групи контролю ВШ 0,25 (95 % ДІ 0,09-0,67) $p=0,006$. А також показники з приводу ангіни – загальної групи ПЕ до групи контролю ВШ 0,04 (95 % ДІ 0,002-0,70) $p=0,03$.

По одній жінці з груп ранньої (2,8 %) та пізньої (1,9 %) преєклампсії перенесли в дитинстві Гепатит А та малярію.

Ураховуючи роль судинного компонента в розвитку ПЕ було проведено аналіз епізодів серцево-судинних патологій, захворювань нирок, а також інших екстрагенітальних патологій в обстежуваних групах жінок (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Структура соматичних захворювань у досліджуваних групах (n=138)

Назва патології	Жінки із групи РП (n=36)	Жінки із групи ПП (n=52)	Жінки із контрольної і групи (n=50)	ВШ ¹ (95 % ДІ) Р	ВШ ² (95 % ДІ) Р	ВШ ³ (95 % ДІ) Р	ВШ ⁴ (95 % ДІ) Р
1	2	3	4	5	6	7	8

Продовження таблиці 3.3							
1	2	3	4	5	6	7	8
АГ (n/ %)	6 (16,7 %)	18 (34,6 %)	5 (10 %)	1,80 (0,50- 6,43) 0,37	4,76 (1,61- 14,12) 0,005	0,38 (0,13- 1,08) 0,07	3,48 (1,23- 9,83) 0,02
Порушення серцевого ритму (n/ %)	2 (5,6 %)	1 (1,9 %)	-	7,32 (0,34- 157,21) 0,20	2,94 (0,12- 73,93) 0,51	3,0 (0,26- 34,39) 0,38	4,13 (0,21- 81,69) 0,35
ПМК (n/ %)	2 (5,6 %)	6 (11,5 %)	2 (4 %)	1,41 (0,19- 10,52) 0,74	3,13 (0,60- 16,31) 0,18	0,45 (0,09- 2,37) 0,35	2,4 (0,49- 11,77) 0,28
Варикозна хвороба (n/ %)	3 (8,3 %)	3 (5,8 %)	7 (14 %)	0,56 (0,13- 2,33) 0,42	0,38 (0,09- 1,55) 0,18	1,48 (0,28- 7,81) 0,64	0,44 (0,14- 1,40) 0,17
Захворюванн я ССС (n/ %)	7 (9,4 %)	23 (44,2 %)	5 (10 %)	2,17 (0,63- 7,49) 0,22	7,14 (2,44- 20,89) 0,0003	0,30 (0,11- 0,82) 0,02	4,89 (1,76- 13,60) 0,002
Міопія (n/ %)	3 (8,3 %)	3 (5,8 %)	3 (6 %)	1,42 (0,27- 7,49) 0,68	0,96 (0,18- 4,99) 0,96	1,48 (0,28- 7,81) 0,64	1,15 (0,27- 4,79) 0,85
Хронічний тонзиліт (n/ %)	-	3 (5,8 %)	1 (2 %)	0,45 (0,02- 11,42) 0,63	3,00 (0,30- 29,85) 0,35	0,19 (0,009- 3,87) 0,28	1,73 (0,18- 17,08) 0,64
Алергічні реакції (n/ %)	7 (9,4 %)	6 (11,5 %)	4 (8 %)	2,78 (0,75- 10,32) 0,13	1,50 (0,39- 5,67) 0,55	1,85 (0,57- 6,05) 0,31	1,99 (0,61- 6,48) 0,25
РА (n/ %)	1 (2,8 %)	1 (1,9 %)	-	4,27 (0,17- 107,81) 0,38	2,94 (0,12- 73,93) 0,51	1,46 (0,09- 24,08) 0,79	2,91 (0,13- 62,02) 0,49
Захворюванн я ШКТ (n/ %)	8 (22,2 %)	9 (17,3 %)	4 (8 %)	3,29 (0,91- 11,92) 0,07	2,40 (0,69- 8,39) 0,17	1,37 (0,47- 3,96) 0,57	2,75 (0,87- 8,70) 0,08
ДНЗ (n/%)	2(5,6%)	10 (19,2%)	6(12%)	0,43(0,08 -2,27) 0,32	1,75(0,58 -5,23) 0,32	0,25(0,05 -1,20)	ДНЗ (n/%)
Захворюванн я ДШ (n/ %)	-	2 (3,8 %)	-	-	5,00 (0,23- 106,78) 0,30	0,28 (0,01- 5,94) 0,41	2,91 (0,14- 62,02) 0,49
Епілепсія (n/ %)	-	1 (1,9 %)	-	-	2,94 (0,12- 73,93) 0,51	0,47 (0,02- 11,87) 0,65	1,73 (0,07- 43,31) 0,74

Продовження таблиці 3.3

1	2	3	4	5	6	7	8
Вітіліго (n/ %)	-	1 (1,9 %)	-	-	2,94 (0,12- 73,93) 0,51	0,47 (0,02- 11,87) 0,65	1,73 (0,07- 43,31) 0,7

Примітки:

- 1 - співвідношення між пацієнтками із групи РП та контрольної групи;
- 2 - співвідношення між пацієнтками із групи ПП та контрольної групи;
- 3 - співвідношення між пацієнтками із групи РП до ПП;
- 4 - співвідношення між пацієнтками із групи з преєклампсією до контрольної групи;

АГ - артеріальна гіпертензія;

ПМК - пролапс мітрального клапана;

ДНЗ - дифузний нетоксичний зоб; ССС - сечостатева система;

РА - ревматоїдний артрит;

ДШ - дихальні шляхи;

% - відсоток до конкретної клінічної групи вагітних, задіяних у дослідженні.

Найбільшу частку захворювань становили серцево-судинні патології (в групах ранньої та пізньої преєклампсії відмічали переважання артеріальної гіпертензії ВШ 3,48 (95 % ДІ 1,23-9,83), $p=0,02$); захворювання сечо-статевої системи, які включали в себе — хронічний пієлонефрит, хронічний цистит та сечо-кам'яну хворобу, зі статистично достовірними результатами для груп – ВШ 4,89 (95 % ДІ 1,76-13,60) $p=0,002$; дифузний нетоксичний зоб, з явищами аутоімунного тиреоїдиту у групі РП 5,6 %; а також алергічні реакції, що включали медикаментозну алергію.

Також практично кожна друга жінка в досліджуваних групах мала метаболічні порушення: в групі РП — ожиріння в 15 (41,7 %) $p=0,01$, а також 2 (5,6 %) - надмірну масу тіла ($p=0,76$); в групі ПП 24 (46,2 %) $p=0,003$ та 3 (5,8 %) $p=0,68$, відповідно (табл. 3.4).

Метаболічні порушення у досліджуваних групах (n=138)

	Жінки із групи РІ (n=36)	Жінки із групи ІІІ (n=52)	Жінки із контрольної групи (n=50)	ВШ ¹ (95 % ДІ) Р	ВШ ² (95 % ДІ) Р	ВШ ³ (95 % ДІ) Р	ВШ ⁴ (95 % ДІ) Р
Ожиріння І (n/ %)	10 (27,8 %)	16 (30,8 %)	3 (6 %)	6,03 (1,52-23,86) 0,01	6,96 (1,88-25,74) 0,003	0,87 (0,34-2,21) 0,76	6,57 (1,88-23,02) 0,003
Ожиріння ІІ (n/ %)	5 (13,9 %)	8 (15,4 %)	-	17,63 (0,94-329,97) 0,05	19,29 (1,08-343,86) 0,04	0,89 (0,27-2,97) 0,85	18,06 (1,05-310,69) 0,05
Надмірна маса тіла (n /%)	2 (5,6 %)	3 (5,8 %)	2 (4 %)	1,41 (0,19-10,52) 0,74	1,47 (0,24-9,19) 0,68	0,96 (0,15-6,06) 0,97	1,45 (0,27-7,74) 0,67

Примітки:

- 1 - співвідношення між пацієнтками із групи РІ та контрольної групи;
 - 2 - співвідношення між пацієнтками із групи ІІІ та контрольної групи;
 - 3 - співвідношення між пацієнтками із групи РІ до ІІІ;
 - 4 -співвідношення між пацієнтками із групи з преєклампсією до контрольної групи;
- % - відсоток до конкретної клінічної групи вагітних, задіяних у дослідженні.

Тоді як у групі контролю ці показники значно нижчі: ожиріння І ступеня лише 3 випадки (6 %) та надмірної маси тіла – 2 випадки (4 %). Ця картина доводить вплив підвищеного ІМТ на зростання ризиків виникнення преєклампсії [27].

Окрім соматичних захворювань, було проаналізовано відсоток перенесених оперативних втручань. Загальну більшість становили операції на органах черевної порожнини та малого таза (табл. 3.5):

Структура перенесених оперативних втручань (n=138)

Назва оперативного втручання	Жінки із групи РП (n=36)	Жінки із групи ПП (n=52)	Жінки із контрольної групи (n=50)	ВШ ¹ (95 % ДІ) Р	ВШ ² (95 % ДІ) Р	ВШ ³ (95 % ДІ) Р	ВШ ⁴ (95 % ДІ) Р
Грижесічення (n/ %)	1 (2,8 %)	1 (1,9 %)	1 (2 %)	1,40 (0,08 - 23,15) 0,81	0,96 (0,06-15,79) 0,98	1,46 (0,09-24,08) 0,79	1,14 (0,10 - 12,89) 0,92
лапароскопічна кістектомія (n/ %)	2 (5,6 %)	1 (1,9 %)	-	7,32 (0,34 - 157,21) 0,20	2,94 (0,12-73,93) 0,51	3,00 (0,26-34,39) 0,38	4,13 (0,21 - 81,69) 0,35
Апендиктомія (n/ %)	4 (11,1 %)	4 (7,7 %)	3 (6 %)	1,96 (0,41 - 9,35) 0,39	1,31 (0,28-6,15) 0,74	1,50 (0,35-6,44) 0,59	1,57 (0,39 - 6,19) 0,52
лапароскопічна тубектомія (n/ %)	-	1 (1,9 %)	2 (4 %)	0,27 (0,01 - 5,71) 0,39	0,47 (0,04-5,36) 0,54	0,47 (0,02-11,87) 0,65	0,28 (0,02 - 3,12) 0,29
Венектомія (n/ %)	-	1 (1,9 %)	-	-	2,94 (0,12-73,93) 0,51	0,47 (0,02-11,87) 0,65	1,73 (0,07 - 43,31) 0,74

Примітки:

- 1 - співвідношення між пацієнтками із групи РП та контрольної групи;
 - 2 - співвідношення між пацієнтками із групи ПП та контрольної групи;
 - 3 - співвідношення між пацієнтками із групи РП до ПП;
 - 4 - співвідношення між пацієнтками із групи з преєклампусією до контрольної групи;
- % - відсоток до конкретної клінічної групи вагітних, задіяних у дослідженні.

Як ми бачимо з таблиці, переважну більшість становила апендектомія, саме в цих жінок відмічається злукова хвороба органів черевної порожнини. Також по 1(2,8 %), в групі РП, було виконано видалення кісти уретри, тиреоїдектомію, остеометалосинтез гомілкового суглоба та прооперовано грижу Шморля; та 2 % (1 випадок) - ринопластика та гістероскопія в групі ПП.

Було відмічено початок менструації цих групах жінок (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Початок менструальної функції (n=138)

Вік, роки	Жінки із групи РП (n=36)	Жінки із групи ПП (n=52)	Жінки із контрольної групи (n=50)	ВШ ¹ (95 % ДІ) Р	ВШ ² (95 % ДІ) Р	ВШ ³ (95 % ДІ) Р	ВШ ⁴ (95 % ДІ) Р
9-11	3 (8,3 %)	2 (3,8 %)	-	10,55 (0,53-210,94) 0,12	5,0 (0,23-106,78) 0,30	2,27 (0,36-14,35) 0,38	6,65 (0,36-122,87) 0,20
12-13	17 (47,2 %)	27 (51,9 %)	31 (62 %)	0,55 (0,23-1,31) 0,18	0,66 (0,30-1,46) 0,31	0,83 (0,35-1,94) 0,66	0,61 (0,30-1,24) 0,18
14-16	16 (44,5 %)	24 (46,2 %)	19 (38 %)	1,31 (0,55-3,12) 0,55	1,39 (0,64-3,08) 0,41	0,93 (0,39-2,19) 0,87	1,48 (0,73-3,03) 0,28

Примітки:

- 1 - співвідношення між пацієнтками із групи РП та контрольної групи;
 - 2 - співвідношення між пацієнтками із групи ПП та контрольної групи;
 - 3 - співвідношення між пацієнтками із групи РП до ПП;
 - 4 - співвідношення між пацієнтками із групи з прееклампсією до контрольної групи;
- % - відсоток до конкретної клінічної групи вагітних, задіяних у дослідженні.

Середній вік початку менструації для групи з РП становить (13,31±1,17) років, групи ПП — (13,23±0,91) років, та для контрольної — (13,3±0,81) років.

Також було підраховано вік початку статевого життя в кожній групі (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Початок статевого життя в досліджуваних групах (n=138)

Вік, роки	Жінки із групи РП (n=36)	Жінки із групи ПП (n=52)	Р	Жінки із контрольної групи (n=50)
14-16, (n/ %)	1 (2,8 %)	13 (25 %)	0,02	15 (30 %)
17-20, (n/ %)	26 (72,2 %)	35 (67,3 %)	0,62	33 (66 %)
>20, (n/ %)	9 (25 %)	4 (7,7 %)	0,03	2 (4 %)

Примітки:

%- відсоток до конкретної групи вагітних, задіяних у дослідженні. Середній вік для групи РП був (19.13.7), групи ПП – (20 3.5); а для контрольної – (18.4 2.9).

До структури гінекологічних захворювань, перенесених жінками, належать такі патології, як синдром полікістозних яєчників, CIN (з них у групі з ПП 1,9 % (1 випадок) - виконано діатермокоагуляцію шийки матки, а в контрольній групі це оперативне втручання становило 4 % (2 випадки), усі інші випадки в групах ліковані медикаментозно), АМК, позаматкова вагітність (виконана тубектомія), непліддя, поліпи цервікального каналу, міома матки, кісти яєчників (з яких у групах із преєкламписією по 1 випадку — дермоїдна кіста, та в групі ПП — 1 ендометріїдна кіста) та кісти піхви, хронічний сальпінгоофорит, а також кісти/фіброаденоми молочної залози (в групі РП 2,8 % (1 випадок) видалення фіброаденоми молочної залози) (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Структура гінекологічних захворювань в обстежуваних групах (n=138)

Назва патології	Жінки із групи РП (n=36)	Жінки із групи ПП (n=52)	Жінки із контрольної групи (n=50)	ВШ ¹ (95 % ДІ) Р	ВШ ² (95 % ДІ) Р	ВШ ³ (95 % ДІ) Р	ВШ ⁴ (95 % ДІ) Р
1	2	3	4	5	6	7	8
СПКЯ	7 (19,4 %)	1 (1,9 %)	-	25,68 (1,42-466,00) 00,03	2,94 (0,12-73,93) 0,51	12,31 (1,44-105,09) 0,02	10,67 (0,60-188,82) 0,11

Продовження таблиці 3.8

1	2	3	4	5	6	7	8
CIN	4 (11,1 %)	10 (19 %)	2(4 %)	3,00 (0,52- 17,36) 0,22	5,71 (1,19- 27,57) 0,03	0,53 (0,15- 1,83) 0,31	4,54 (0,99- 20,88) 0,05
АМК	1 (2,8 %)	7 (13,5%)	1 (2 %)	1,40 (0,09- 23,15) 0,81	11,83 (1,39- 101,04) 0,02	0,18 (0,02- 1,56) 0,12	4,9 (0,59- 40,38) 0,14
Непліддя	6 (16,7 %)	2 (3,8 %)	-	21,53 (1,17- 395,68) 0,04	5,0 (0,23- 106,78) 0,3	5,0 (0,95- 26,38) 0,057	10,67 (0,60- 188,82) 0,11
Поліп цервікального каналу	4 (11,1 %)	1 (1,9 %)	-	13,99 (0,73- 286,49) 0,08	2,94 (0,12- 73,93) 0,5	6,38 (0,68- 59,61) 0,10	6,65 (0,36- 122,87) 0,20
Поліп ендометрія	5 (13,9 %)	1 (1,9 %)	-	17,64 (0,94- 329,97) 0,05	2,94 (0,12- 73,93) 0,51	8,23 (0,92- 73,72) 0,059	7,96 (0,44- 144,29) 0,16
Міома матки	1 (2,8 %)	1 (1,9 %)	-	4,27 (0,17- 107,81) 0,38	2,94 (0,12- 73,93) 0,51	1,46 (0,09- 24,08) 0,79	2,92 (0,14- 62,02) 0,49
Кісти яєчника	7 (19,4 %)	1 (1,9%)	2 (4 %)	5,79 (1,13- 29,79) 0,04	0,47 (0,04- 5,36) 0,54	12,31 (1,44- 105,09) 0,02	2,4 (0,49- 11,77) 0,28
Сальпінгофорит	1 (2,8 %)	6 (11,5 %)	1 (2 %)	1,4 (0,09- 23,15) 0,81	6,39 (0,74- 55,14) 0,09	0,22 (0,03- 1,90) 0,17	4,24 (0,51- 35,46) 0,18

Примітки:

- 1 - співвідношення між пацієнтками із групи РП та контрольної групи;
2 - співвідношення між пацієнтками із групи ПП та контрольної групи;
3 - співвідношення між пацієнтками із групи РП до ПП;
4 - співвідношення між пацієнтками із групи з преєклампусією до контрольної групи;
СПКЯ - синдром полікістозних яєчників;
CIN - цервікальна інтраепітеліальна неоплазія;
АМК - аномальні маткові кровотечі.

Також було виявлено відсоток попередніх викиднів та завмерлих вагітностей на ранніх строках, який становив 5,6 % (2) у групі з РП, 13,5 % (7) - ПП, та 18 % (9) у контрольній групі; випадки штучного переривання вагітності 2,8 % (1) в групі РП, та 7 (14 %) - в контрольній групі. У групі РП антенатальна загибель плода в терміні 38 тижнів гестації та масі 1950 гр під час попередньої вагітності — 2,8 % та рання неонатальна смерть на 5 добу після пологів, в терміні 27 тижнів гестації, при масі 890 гр — 2,8 %; що є характерним саме для ранньої преєклампсії. У групі ПП та контрольній групі не було відмічено випадків антенатальної та ранньої неонатальної смерті немовлят.

Таблиця 3.9

Особливості перинатальних втрат у попередніх вагітностях (n=138)

Причини невиношування	Жінки із групи РП (n=36)	Жінки із груп ПП (n=52)	Жінки із контрольної групи (n=50)	ВШ ¹ (95 % ДІ) Р	ВШ ² (95 % ДІ) Р	ВШ ³ (95 % ДІ) Р	ВШ ⁴ (95 % ДІ) Р
1	2	3	4	5	6	7	8
Самовільний викидень (до 14 тиж.)	1(2,8 %)	4 (7,7 %)	6(12 %)	0,21 (0,02-1,82) 0,16	0,61 (0,16-2,31) 0,47	0,34 (0,04-3,20)0,35	0,44 (0,13-1,53) 0,19
Викидень, що не відбувся (до 14 тиж.)	1(2,8 %)	3(5,8 %)	3(6 %)	0,45(0,44-4,49) 0,49	0,96(0,18-4,99) 0,96	0,47(0,05-4,68)0,52	0,75(0,16-3,48) 0,71
Передчасні пологи	1(2,8 %)	-	-	4,27(0,17-107,81)0,38	-	4,44(0,18-112,03)0,37	1,73(0,07-43,31) 0,74
Штучне переривання вагітності	1(2,8 %)	-	7(14 %)	0,18(0,02-1,49) 0,11	0,06(0,003-0,99) 0,04	4,44(0,18-112,03)0,37	0,07(0,008-0,59) 0,01

Примітки:

- 1 - співвідношення між пацієнтками із групи РП та контрольної групи;
- 2 - співвідношення між пацієнтками із групи ПП та контрольної групи;
- 3 - співвідношення між пацієнтками із групи РП до ПП;
- 4 - співвідношення між пацієнтками із групи з преєклампсією до контрольної групи.

Серед цих груп породіль відсоток жінок, які народжували вперше, повторнонароджуваних, багатонароджуваних становив (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

Розподіл жінок відповідно до показника паритету (n=138)

Показник паритету	Жінки із групи РП (n=36)	Жінки із групи ПП (n=52)	P	Жінки із контрольної групи (n=50)
Жінки, які народжували вперше	27 (75 %)	36 (69,2 %)	0,56	24 (48 %)
Повторнонароджувані	5 (13,9 %)	14 (26,9 %)	0,15	22 (44 %)
Багатонароджувані	4 (11,1 %)	2 (3,8 %)	0,20	4 (8 %)

Суттєво вирізняється відсоток жінок, які народжували вперше, в яких виникли явища прееклампсії в групі РП та ПП у порівнянні з контрольною групою.

3.2. Перебіг теперішньої вагітності

Під час теперішньої вагітності за ступенем важкості прееклампсії жінок I та II групи розподілено між двома підгрупами: прееклампсія помірного ступеня та тяжка прееклампсія (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

Ступені важкості прееклампсії (n=88)

Ступені важкості	Жінки із групи РП (n=36)	Жінки із групи ПП (n=52)	P
Помірна	26 (72,2 %)	48 (92,3 %)	0,017
Тяжка	10 (27,8 %)	4 (7,7 %)	0,01

Майже кожна з жінок під час вагітності перенесла якість захворювання. У структурі переважали гострі респіраторні захворювання, анемія вагітних, безсимптомна бактеріурія, загроза викидня та загроза передчасних пологів. Більш детально показники наведені в таблиці 3.12.

Структура гестаційних ускладнень в обстежуваних групах під час вагітності
(n=138)

Назва захворювання	Жінки із групи РП (n=36)	Жінки із групи ПП (n=52)	Жінки із контрольної групи (n=50)	ВПІ ¹ (95 % ДІ) Р	ВПІ ² (95 % ДІ) Р	ВПІ ³ (95 % ДІ) Р	ВПІ ⁴ (95 % ДІ) Р
1	2	3	4	5	6	7	8
ГРВІ (n/ %)	21 (58,3 %)	29 (55,8 %)	28 (56 %)	1,10 (0,46-2,62) 0,83	0,99 (0,45-2,17) 0,98	2,78 (1,07-7,23) 0,04	1,03 (0,52-2,08) 0,93
Загороза викидня (n/ %)	14 (38,9 %)	3 (5,8 %)	3 (6 %)	9,97 (2,59-38,29) 0,0008	0,96 (0,19-4,99) 0,96	10,39 (2,70-39,88) 0,0006	3,75 (1,04-13,51) 0,04
Загроза передч. пологів (n/ %)	7 (19,4 %)	2 (3,8 %)	1 (2 %)	11,83 (1,39-101,04) 0,02	1,96 (1,17-22,32) 0,59	6,04 (1,17-31,01) 0,03	5,58 (0,69-45,43) 0,11
Анемія вагітних (n/ %)	9 (25 %)	17 (32,7 %)	9 (18 %)	1,52 (0,53-4,31) 0,43	2,21 (0,88-5,58) 0,09	0,73 (0,28-1,87) 0,51	2,00 (0,86-4,69) 0,11
Безсимптомна бактеріурія (n/ %)	-	5 (9,6 %)	-	-	11,69 (0,63-217,29) 0,09	0,12 (0,01-2,21) 0,15	6,65 (0,36-122,87) 0,2
Гострий гайморит (n/ %)	-	2 (3,8 %)	1 (2 %)	0,45 (0,02-11,42) 0,63	1,96 (0,17-22,32) 0,59	0,28 (0,01-5,94) 0,41	5,58 (0,69-45,43) 0,11
Ранній токсикоз (n/ %)	12 (33,3 %)	2 (3,8 %)	1 (2 %)	24,50 (3,01-199,61) 0,003	1,96 (0,17-22,32) 0,59	12,5 (2,59-60,33) 0,002	9,27 (1,18-72,78) 0,03
Плацентарна дисфункція (n/ %)	24 (66,7 %)	4 (7,7 %)	2 (4 %)	48,0 (9,94-231,91) 0,0001	2,00 (0,35-11,44) 0,44	24,0 (6,99-82,37) 0,0001	11,20 (2,54-49,39) 0,001

Примітки:

- 1 - співвідношення між пацієнтками із групи РП та контрольної групи;
- 2 - співвідношення між пацієнтками із групи ПП та контрольної групи;
- 3 - співвідношення між пацієнтками із групи РП до ПП;
- 4 - співвідношення між пацієнтками із групи з преєклампсією до контрольної групи;

ГРВІ - гострі респіраторні вірусні інфекції;

% - відсоток до конкретної клінічної групи вагітних, задіяних у дослідженні.

Також 11,5 % (6) жінок у групі ПП були носіями TORCH інфекцій, у контрольній - лише 2 %. У групі РП в 2,8 % (1) розвинувся асцит, в 100 % випадків було відмічено підвищення артеріального тиску до 34 тижня вагітності; в групі ПП набряки виникли в 9,6 % (5); тоді як у контрольній групі всі ці показники дорівнювали 0.

До уваги брали дані ультразвукового обстеження на всіх строках вагітності. Відповідно було виявлено ряд патологічних станів плаценти та не тільки: гіперплазія плаценти, зниження фето-плацентарного кровотоку, зниження матково-плацентарного кровотоку, кісти плаценти, гіпоплазія плаценти, багатоводдя, маловоддя, реверсний кровоток в артеріях пуповини, високорезистивний кровоток у маткових артеріях. Також було виявлено плоди з малою масою до терміну гестації та затримку внутрішньо-утробного розвитку. Результати свідчать про важливість плацентарного компонента в розвитку преєклампсії (табл. 3.13), та наслідках для плода.

Таблиця 3.13

Дані УЗ висновку у вагітних клінічних груп (n=138)

Назва стану	Жінки із групи РП (n=36)	Жінки із групи ПП (n=52)	Жінки із контрольної групи (n=50)	ВШ ¹ (95 % ДІ) Р	ВШ ² (95 % ДІ) Р	ВШ ³ (95 % ДІ) Р	ВШ ⁴ (95 % ДІ) Р
1	2	3	4	5	6	7	8
Гіперплазія плаценти (n/ %)	10 (27,8 %)	4 (7,7 %)	1 (2 %)	18,85 (2,29-155,44) 0,006	4,08 (0,44-37,87) 0,21	4,62 (1,32-16,17) 0,02	9,27 (1,18-72,78) 0,03
Зниження ФПК (n/ %)	12 (33,3 %)	2 (3,8 %)	1 (2 %)	24,50 (3,01-199,61) 0,003	1,96 (1,17-22,32) 0,59	12,50 (2,59-60,33) 0,002	9,27 (1,18-72,78) 0,03
Зниження МПК (n/ %)	14 (38,9 %)	2 (3,8 %)	1 (2 %)	31,18 (3,86-252,16) 0,001	1,96 (1,17-22,32) 0,59	15,91 (3,33-76,03) 0,0005	10,89 (1,39-84,81) 0,02

Продовження таблиці 3.13

1	2	3	4	5	6	7	8
Гіпоплазія плаценти (n/ %)	1 (2,8 %)	1 (1,9 %)	-	4,27 (0,17-107,81) 0,38	2,94 (0,12-73,93) 0,51	1,46 (0,09-24,08) 0,79	2,92 (0,14-62,02) 0,49
Маловоддя (n/ %)	9 (25 %)	1 (1,9 %)	1 (2 %)	16,33 (1,96-135,91) 0,01	0,96 (0,06-15,79) 0,98	17,0 (2,05-141,35) 0,009	6,28 (0,78-50,61) 0,08
Багатоводдя (n/ %)	2 (5,6 %)	2 (3,8 %)	1 (2 %)	2,88 (0,25-33,07) 0,39	1,96 (0,17-22,32) 0,59	1,47 (0,19-10,95) 0,71	2,33 (0,25-21,47) 0,45
ЗВУР (n/ %)	10 (27,8 %)	1 (1,9 %)	-	40,02 (2,26-709,90) 0,01	2,94 (0,12-73,93) 0,51	19,62 (2,38-161,67) 0,006	14,99 (0,86-260,02) 0,06
Плід з малою m до терміну гестації (n/ %)	12 (33,3 %)	4 (7,7 %)	1(2 %)	24,50 (3,01-199,61) 0,003	4,08 (0,44-37,87) 0,22	6,0 (1,75-20,59) 0,004	10,89 (1,39-84,81) 0,02
Реверсний кровотік в АП (n/ %)	5 (13,9 %)	1 (1,9 %)	-	17,64 (0,94-329,97) 0,05	2,94 (0,12-73,93) 0,51	8,23 (0,92-73,72) 0,059	7,96 (0,44-144,29) 0,16
Кісти плаценти (n/ %)	10 (27,8 %)	4 (7,7 %)	1 (2 %)	18,85 (2,29-155,44) 0,006	4,08 (0,44-37,87) 0,22	4,62 (1,32-16,17) 0,02	9,27 (1,18-72,78) 0,03

Примітки:

- 1 - співвідношення між пацієнтками із групи РП та контрольної групи;
- 2 - співвідношення між пацієнтками із групи ПП та контрольної групи;
- 3 - співвідношення між пацієнтками із групи РП до ПП;
- 4 - співвідношення між пацієнтками із групи з преєклампсією до контрольної групи;

ФПК - фето-плацентарний кровотік;

МПК - матково-плацентарний кровотік;

ЗВУР - затримка внутрішньо-утробного розвитку;

АП - артерія пуповини;

МА - маткова артерія.

Максимальний рівень протеїнурії для жінок з преєклампсією в загальному аналізі сечі під час вагітності становив: 0,033 г/л у 14 % жінок, 0,066 г/л — 23 %, 0,099 г/л — 19 %, 0,165 г/л — 16 %, 0,99 г/л — 1 %, 0,231 г/л — 2 %, 1,65 г/л — 4 %, 3,3 г/л — 4 %. Це свідчить про досить високий загальний відсоток жінок з протеїнурією в досліджуваній групі — 69 %. У той час рівень добової протеїнурії був: < 10 мг/д — 15 %, 10-50 мг/д — 4 %, 50-100 мг/д — 9 %, 100-150 мг/д — 6 %, 150-200 мг/д — 1 %, 200-300 мг/д — 5 %, 300-400 мг/д — 2 %, 600-700 мг/д — 3 %, 957 мг/д — 1 %, 1386 мг/д — 1 %, 3093 мг/д — 1 %. Глюкозу в сечі відмічали лише: (2 - 3) % породіль, (0,5 — 2) %, та (0,1% - 1) %. Рівень загального білірубіну в крові фіксували в таких межах: 17,0 мкмоль/л — 2 %, 15,0 мкмоль/л — 3 %, 12,5 мкмоль/л — 6 %, 12,0 мкмоль/л — 2 %. Підвищення рівня АЛТ та АСТ спостерігали лише в 7 % випадків; діапазон для АЛТ становив від 22,8 до 97,0 ; для АСТ — від 18,3 до 74,0.

3.3. Особливості перебігу пологів та раннього неонатального періоду

У групі РП кількість пологів, що відбулись природнім шляхом, становила 16 (44,5) %, відповідно ті, які завершилися шляхом кесарського розтину — 20 (55,5 %), з них ургентний КР становив — 3 випадки; у групі ПП вагінальні пологи становили — 36 (69,2 %), КР — 16 (30,8 %), з них ургентний КР було виконано в 5 випадках; які було проведено з таких причин: тяжка преєклампсія, слабкість пологової діяльності, клінічно вузький таз та задній вид, дистрес плода. Пологи в контрольній групі відбувалися лише вагінальним шляхом (табл. 3.14).

Таблиця 3.14

Методика пологів у жінок із досліджуваних груп (n=138)

	Жінки із групи РП (n=36)	Жінки із групи ПП (n=52)	Жінки із контрольної групи (n=50)	ВШ ¹ (95 % ДІ) Р	ВШ ² (95 % ДІ) Р	ВШ ³ (95 % ДІ) Р	ВШ ⁴ (95 % ДІ) Р
1	2	3	4	5	6	7	8
Кесарський розтин	20 (55,5%)	16 (30,8%)	-	125,48 (7,19-2191,12) 0,0009	45,66 (2,653-785,84) 0,0085	2,812 (1,163-6,79) 0,0217	70,219 (4,196-1174,99) 0,0031

Продовження таблиці 3.14

1	2	3	4	5	6	7	8
Вагінальні пологи	16 (44,5%)	36 (69,2%)	50 (100 %)	0,008 (0,001- 0,14) 0,0009	0,022 (0,001- 0,38) 0,0085	0,356 (0,147- 0,86) 0,0217	0,014 (0,001- 0,24) 0,0031

Примітки:

- 1 - співвідношення між пацієнтками із групи РП та контрольної групи;
- 2 - співвідношення між пацієнтками із групи ПП та контрольної групи;
- 3 - співвідношення між пацієнтками із групи РП до ПП;
- 4 - співвідношення між пацієнтками із групи з преєклампсією до контрольної групи;

ВШ - вірогідність шансів.

Загальна тривалість пологів, що відбувались вагінальним шляхом, становила в усіх групах (табл. 3.15):

Таблиця 3.15

Загальна тривалість вагінальних пологів (n=138)

Тривалість	Жінки із групи РП (n=36)	Жінки із групи ПП (n=52)	Жінки із контрольної групи (n=50)	P
Стрімкі пологи	-	1 (1,9 %)	2 (4 %)	0,65
Швидкі пологи	-	2 (3,8 %)	2 (4 %)	0,41
Нормальна тривалість пологів	36 (100 %)	49 (94,3 %)	46 (92 %)	0,28

У пологах у групах РП та ПП виникли такі ускладнення (таб. 3.16), як щільне прикріплення посліду та дефект часточки плаценти, що потребувало ручної ревізії порожнини матки — 3 (3,4 %) від загальної кількості пологів у цих групах, вторинна слабкість пологової діяльності виникла також у 3 (3,4 %), передчасний розрив плідних оболонок у — 2 (2,3 %), а також передчасне відшарування нормально розташованої плаценти — 3 (3,4 %), що потребувало КР. У контрольній групі відсоток ускладнень у пологах був значно менший і

становив лише 2 % (1 випадок) — рання атонічна післяпологова кровотеча, яка потребувала проведення ручної ревізії порожнини матки та переливання свіжозамороженої плазми.

Таблиця 3.16

Структура інтранатальних ускладнень у досліджуваних групах (n=138)

	Жінки із групи РП (n=36)	Жінки із групи ПП (n=52)	Жінки із контрольної групи (n=50)	ВШ ¹ (95 % ДІ) Р	ВШ ² (95 % ДІ) Р	ВШ ³ (95 % ДІ) Р	ВШ ⁴ (95 % ДІ) Р
1	2	3	4	5	6	7	8
ПРПО (n/ %)	1 (2,8 %)	1 (1,9 %)	1 (2 %)	1,40 (0,09-23,15) 0,81	0,96 (0,06-15,79) 0,98	1,46 (0,09-24,08) 0,79	1,14 (0,10-12,89) 0,92
Передчасне відшарування плаценти (n/ %)	2 (5,6 %)	1 (1,9 %)	-	7,32 (0,34-157,21) 0,20	2,94 (0,12-73,93) 0,51	3,0 (0,26-34,39) 0,38	4,13 (0,21-81,69) 0,35
Вторинна слабкість пологової діяльності (n/ %)	1 (2,8 %)	2 (3,8 %)	-	4,27 (0,17-107,81) 0,38	4,81 (0,23-102,67) 0,31	0,71 (0,06-8,19) 0,79	4,13 (0,21-81,69) 0,35
Щільне прикріплення плаценти (n/ %)	2 (5,6 %)	1 (1,9 %)	-	7,32 (0,34-157,21) 0,20	2,94 (0,12-73,93) 0,51	3,0 (0,26-34,39) 0,38	4,13 (0,21-81,69) 0,35
Рання атонічна кровотеча (n/ %)	1 (2,8 %)	2 (3,8 %)	1 (2 %)	1,4 (0,08-23,15) 0,81	1,96 (0,17-22,32) 0,59	0,71 (0,06-8,19) 0,79	1,73 (0,18-17,08) 0,64

Примітки:

- 1 - співвідношення між пацієнтками із групи РП та контрольної групи;
 - 2 - співвідношення між пацієнтками із групи ПП та контрольної групи;
 - 3 - співвідношення між пацієнтками із групи РП до ПП;
 - 4 - співвідношення між пацієнтками із групи з прееклампсією до контрольної групи;
- ВШ - вірогідність шансів;
 ПРПО - передчасний розрив плідних оболонок.

До післяпологових ускладнень у цій групі також відносимо гематометру, яка виникла в 4 % жінок контрольної групи (2 випадки), на 8 та 11 добу післяпологового періоду, що потребувало термінової госпіталізації жінок до гінекологічного відділення та медикаментозної корекції стану.

У групі ПП післяпологову крововтрату 0,5 % відмічали у 34 породіль, тоді як у групі РП у 14, ВР 2,8, 95 % ДІ [1,17-6,87], $p=0,02$. Статистично достовірний показник відмічали при крововтраті ≤ 1 %, у групі РП – 21 породілля, у групі ПП кількість породіль була 16, ВР 0,32, 95 % ДІ [0,13-0,77], $p=0,01$. Крововтрату 1,1 % спостерігали в 1 випадку в групі РП та 2 – ПП, ВР 0,71, 95 % ДІ [0,06-8,19], $p=0,79$. У групі контролю показники крововтрати $\leq 0,5$ % були в 49 жінок, та лише в 1 – ≤ 1 % (рис. 3.1).

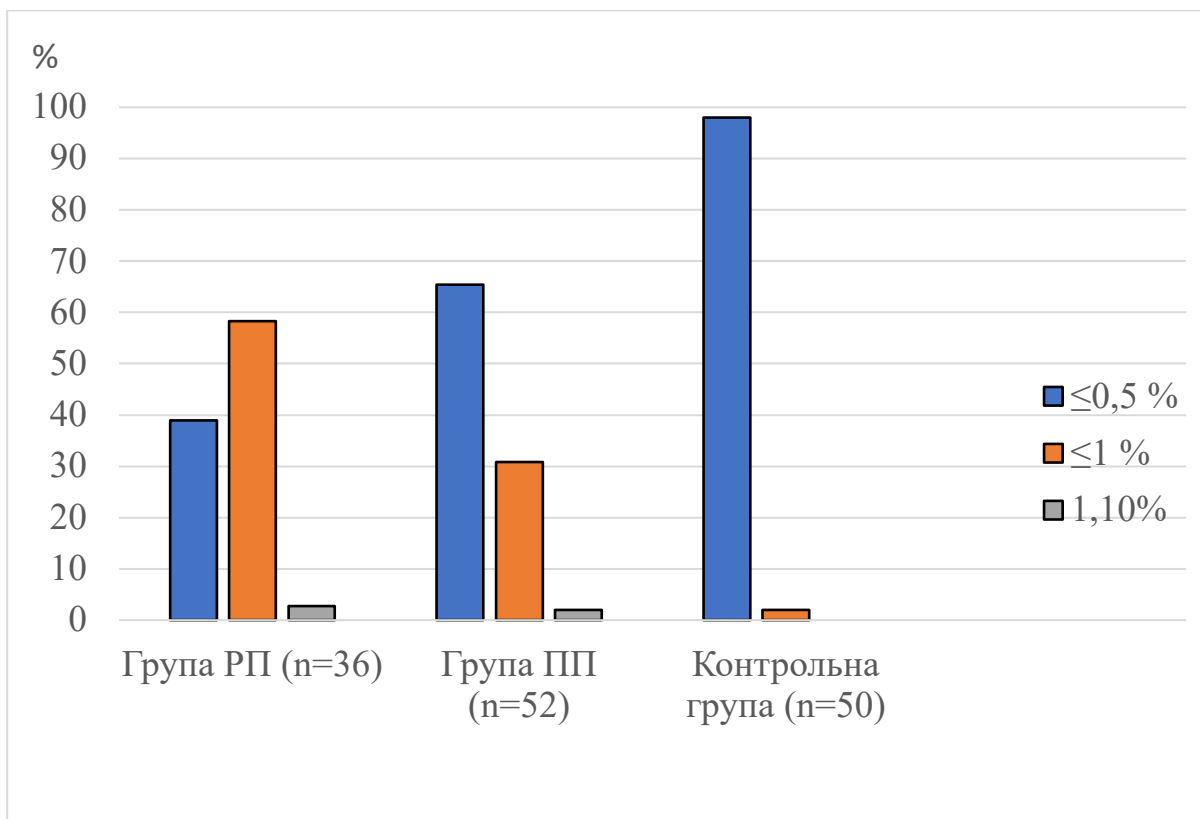


Рисунок 3.1. Рівень загальної крововтрати в пологах (n=138)

Найбільші відсотки післяпологової крововтрати виявили в жінок, у яких під час пологів виникла атонія матки або був дефект часточки плаценти.

Оцінка стану новонародженого за системою Апгар у групах із ранньою та пізньою прееклампсією представлена у таблиці 3.17.

Оцінка стану новонародженого за шкалою Апгар (n=88)

Оцінка за шкалою Апгар	Новонароджені у групі РП (n=36)	Новонароджені у групі ПП (n=52)	P
1 хвилина			
1 ^{XB} – 3-5 балів	2 (5,6 %)	1 (1,9 %)	0,38
1 ^{XB} – 6-7 балів	7 (19,4 %)	7 (13,5 %)	0,45
1 ^{XB} – >7 балів	27 (75 %)	44 (84,6 %)	0,27
5 хвилина			
5 ^{XB} – 7-8 балів	9 (25 %)	8 (15,4 %)	0,21
5 ^{XB} – >8 балів	27 (75 %)	44 (84,6 %)	0,27

Майже всі новонароджені у контрольній групі отримали в 1 хвилину 8, та на 5 хвилину 9 балів, що становило 92 % (46 новонароджених); та 8 % (4) отримали в 1 хвилину — 7 балів, та на 5 хвилину — 8 балів.

Низькі показники відмічали в немовлят, що перенесли антенатальний дистрес або мали затримку внутрішньоутробного розвитку I-III ступеня.

Масу плода, що становила понад 4 кг — 13,9 % (5) від пологів у групі РП та 11,5 % (6) у групі ПП (таб. 3.18).

Таблиця 3.18

Маса новонароджених у досліджуваних групах (n=138)

Маса, кг	Новонароджені у групі РП (n=36)	Новонароджені у групі ПП (n=52)	Новонароджені у контрольній групі (n=50)	ВШ ¹ (95 % ДІ) P	ВШ ² (95 % ДІ) P	ВШ ³ (95 % ДІ) P	ВШ ⁴ (95 % ДІ) P
1	2	3	4	5	6	7	8
3-3,5 кг	10 (27,8 %)	1 (1,9 %)	-	40,02 (2,26-709,90) 0,012	2,94 (0,12-73,93) 0,51	19,62 (2,38-161,67) 0,006	14,99 (0,86-260,02) 0,06
3,5-4 кг	21 (58,3 %)	45 (86,5 %)	50 (100 %)	0,014 (0,0008-0,24) 0,003	0,06 (0,003-1,08) 0,056	0,22 (0,08-0,61) 0,004	0,03 (0,002-0,49) 0,01

1	2	3	4	5	6	7	8
>4 кг	5 (13,9 %)	6 (11,5 %)	-	17,63 (0,94- 329,97) 0,055	14,12 (0,77- 257,6) 0,07	1,24 (0,35- 4,41) 0,74	14,99 (0,86- 260,02)0,0

1 - співвідношення групи РП та контрольної групи;

2 - співвідношення групи ПП та контрольної групи;

3 - співвідношення групи РП до ПП;

4 - співвідношення групи з преєклампсією до контрольної групи;

ВШ - вірогідність шансів.

Загальну більшість жінок у групі РП було виписано на 4 добу після пологів, це 36,1 %; 22,2 % - на 3 добу, 27,8 % - на 5 добу (1 випадок (2,8 %) - неонатальна жовтяниця в новонародженого, внаслідок кефалогематоми), 8,3 % - на 6 добу, 5,6 % - на 7 добу (1 випадок гемолітичної хвороби новонародженого, вродженні вади серцево-судинної системи). Більш детальна інформація надана у таблиці 3.19.

Таблиця 3.19

Структура неонатальних ускладнень у немовлят (n=88)

	Новонароджені у групі РП (n=36)	Новонароджені у групі ПП (n=52)	P
Порушення ранньої неонатальної адаптації	9 (25 %)	8 (15,4 %)	0,27
Анемія	2 (5,6 %)	2 (3,8 %)	0,71
Неонатальна жовтяниця	1 (2,8 %)	-	0,37
ВУІ	2 (5,6 %)	1 (1,9 %)	0,38
Кефалогематома	1 (2,8 %)	-	0,37
Перинатальні ураження ЦНС	1 (2,8 %)	-	0,37
Асфіксія	9 (25 %)	8 (15,4 %)	0,27
ЗВУР	10 (27,8 %)	1 (1,9 %)	0

У групі ПП та контрольній групі більшість виписок відбулось на 3 добу — 55,8 % та 60 % відповідно (табл. 3.20).

Таблиця 3.20

Тривалість перебування у стаціонарі після пологів (n=138)

Доба виписки	Жінки із групи РП (n=36)	Жінки із групи ПП (n=52)	Жінки із контрольної групи (n=50)	P
На 3-5	21 (58,3 %)	41 (78,8 %)	47 (94 %)	0,04
На 5	10 (27,8 %)	8 (15,4 %)	2 (4 %)	0,16
Після 5	5 (13,9 %)	3 (5,8 %)	1 (2 %)	0,21

Довга тривалість перебування в стаціонарі була пов'язана або з перенесеним кесарським розтином, або ж необхідністю проводити антигіпертензивну терапію та тривалою протеїнурією в післяпологовому періоді. Також було проведено більш детальний аналіз післяпологового періоду пацієнток у групі ранньої та пізньої прееклампсії (табл. 3.21):

Таблиця 3.21

Особливості перебігу післяпологового періоду в жінок із перенесеною ПЕ (n=88)

	Жінки із групи РП (n=36)	Жінки із групи ПП (n=52)	Порівняння РП та ПП, P
Лактостаз	2 (5,6 %)	3 (5,8 %)	0,96
Анемія	11 (30,5 %)	9 (17,3 %)	0,15
Ендометрит	1 (2,8 %)	-	0,37
Субінволюція матки	4 (11,1 %)	3 (5,8 %)	0,3

Резюме:

Проаналізувавши дані отриманих досліджень можна стверджувати, що такий рівень виникнення прееклампсій пов'язаний із недостатньою прегравідарною підготовкою вагітних, нерегулярним зверненням до жіночої консультації, самолікуванням, пізньою постановкою на облік, недостатнім інформуванням та проведенням превентивної терапії у відповідні строки; також ускладнення, що розвинулись в інтранатальному та в ранньому післяпологовому

періоді пов'язані з неправильно вибраною акушерською тактикою під час пологів, що призводило до післяпологових кровотеч та неонатальних ускладнень (асфіксії, пологових травм і внутрішньо-утробних інфекцій).

Підвищені ризики розвитку пізньої прееклампсії були асоційовані з достовірним збільшенням в анамнезі дитячої захворюваності ($p=0,02$), серцево-судинних захворювань ($p=0,005$), захворювань сечо-статевої системи ($p=0,0003$), ожирінням I ($p=0,003$) та II ступеня ($p=0,04$), надто раннім початком статевого життя ($p=0,02$), цервікальною інтраепітеліальною неоплазією ($p=0,03$), аномальними матковими кровотечами ($p=0,02$), штучним перериванням вагітності ($p=0,04$). Тоді як для ранньої прееклампсії підвищені ризики були асоційовані з – дитячими хворобами ($p=0,049$), ожирінням I ($p=0,01$) та II ступеня ($p=0,049$), синдромом полікістозних яєчників ($p=0,03$), непліддям ($0,04$), поліпами ендометрію ($p=0,49$), а також загрозливим викиднем ($p=0,0008$), раннім токсикозом ($p=0,003$) та плацентарною дисфункцією ($p=0,0001$), гіперплазією плаценти ($p=0,006$), зниженням ФПК ($p=0,003$), зниженням МПК ($p=0,001$), реверсним кровотоком у маткових артеріях ($p=0,049$).

Тому в розділі проспективного дослідження ми оцінюємо оптимальність превентивної терапії аспірином і кальцієм у вагітних з підвищеним ризиком розвитку прееклампсії на різних термінах гестації.

Результати цього розділу опубліковані:

1. Piskun A.O. Specialties of course of early and late preeclampsia in women in Vinnitsya region. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2021.25(2):247-251.

РОЗДІЛ 4

Сучасні погляди на адаптацію кровообігу під час вагітності

4.1. Оцінка режимів адаптації ССС під час фізіологічної вагітності та вагітності, ускладненої гестаційною ендотеліопатією

Обсерваційні клінічні дослідження на базі КНП ВМК ПБ № 1 включали в себе 50 жінок із фізіологічною вагітністю: в I триместрі – 17, в II триместрі – 18 та в III триместрі – 15 жінок; та 88 вагітних жінок із преєклампсією: у I триместрі – 20, у II триместрі – 16 та у III – 52 вагітних. Групу контролю становили 45 невагітних соматично здорових волонтерів. Вік коливався від 17 до 42 років (n=183).

Дані аналізували відповідно до АТ «стоячи або лежачи»: при зниженні АТ «стоячи або лежачи» - гіпотонічний режим («-»), при підвищенні АТ «стоячи або лежачи» - гіпертонічний («+») та відповідно до нормативних показників – нормотонічний стан («0»). Варто зазначити, що за нормотонічного режиму – загального («0») та варіантами актуального (0/-+), нормативною характеристикою змін АТ стоячи є підвищення АТ, тобто пресорна спрямованість у регуляції ССС у положенні стоячи [154].

Пресорну спрямованість у регуляції циркуляторного стану ССС за режимами АТ підкреслює збільшення частки гіпертонічного режиму у групі контролю з 5 % у положенні лежачи до 10 % - стоячи (p=0,05). Це демонструє адаптацію ССС до фактора гравітації в людини як прямоходячої істоти та дає можливість розглядати це як фізіологічний фактор у формуванні гіпертонічного стану, в тому числі у вагітних.

Динаміка режимів АТ у вагітних проявляється у зниженні гіпертонічних станів або їх відсутності у положенні лежачи в I та II триместрах фізіологічної вагітності, що демонструє оптимізацію циркуляторного стану ССС для виношування вагітності в умовах прямоходіння (сидячи, стоячи, при ходьбі). При цьому гіпотонічні стани наростають у положенні лежачи з 10 % у невагітних до 39-32 % у I та II триместрі (p < 0,01).

У випадку перинатальної патології гіпертонічні стани відсутні лише у I триместрі, в II та III триместрах вони зберігаються, проте на меншому рівні – 3-

5 % у порівнянні з групою невагітних жінок ($p \leq 0,05$). Гіпертонічні стани у групі патологічної вагітності зберігаються лежачи в усіх триместрах, збільшуючись втричі з 5 % у невагітних до 15 % ($p < 0,05$).

Напруженість пресорної регуляції нормотонічної та гіпертонічної спрямованості знижується протягом I та II триместру, що проявляється зниженням гіпертонічних станів з 15 % у невагітних до 2-3 % ($p \leq 0,01$) у вагітних та нормотонічних станів з 65 до 42-45 % ($p < 0,05$), з вираженим збільшенням виявлення гіпотонічних станів з 21 % у групі контролю до 53-54 % у вагітних ($p < 0,01$). У III триместрі загальна структура регуляторних режимів АТ у вагітних наближується до контрольного стану у невагітних. Відсоток кожного режиму становить: гіпотонічний – 37 %, нормотонічний – 53 % та гіпертонічний – 15 % у порівнянні з невагітними – 21 %, 65 % та 15 %.

Хотілось би відмітити зростання систолічної функції серця у вагітних, особливо при фізіологічній вагітності. Більш детальна характеристика хвилинний об'єм крові ХЩЛ), систолічний індекс (СІ), та антропофізіологічного співвідношення (АФС) наведена в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Особливості хвилинного об'єму крові, систолічного індекс та антропофізіологічного співвідношення у I, II та III триместрі у жінок досліджуваних груп (n=183) [154].

Стан	Вага	ХОК, мл		АФС, %	СІ, мл/кг	
		лежачи	стоячи		лежачи	стоячи
		Невагітні жінки				
1	2	3	4	5	6	7
Однорікова контрольна група (n=45)	58	7164	5668	81	124	100
	51-56	5240-9255	4620-6974	64-100	88-157	79-123
	59±1	7225±222	5779±186	84±3	126±3	100±3
		Фізіологічна вагітність				
I триместр (n=17)	65	8228	7018	86	124	113
	59-70	6204-15581	6332-9323	70-123	78-181	73-144
	64±1	9896±585	7485±211	133±9	133±9	116±7
		Посилення систолічних характеристик		17 з 20	(p<0,01)	
II триместр (n=18)	62	7996	6788	92	128	112
	50-67	5837-11130	5033-9408	79-109	77-175	81-150
	60±1	7996±344	6885±229	94±3	127±6	114±4
		Посилення систолічних характеристик		19 з 20	(p<0,01)	
		Посилення систолічних характеристик		16 з 20	(p=0,01)	

Продовження таблиці 4.1

Стан	Вага	ХОК, мл		АФС, %	СІ, мл/кг	
ІІІ триместр (n=15)	71	9534	6640	94	114	103
	63-79	5264-10528	5101-9536	86-103	77-146	78-145
	71±1	7443±242	7444±225	112±4	102±4	108±5
Посилення систолічних характеристик 16 з 20 (p=0,01)						
Прееклампсія						
І триместр (n=20)	57	7754	7789	94	119	107
	49-62	5841-9297	4491-14578	71-146	87-149	67-203
	56±1	7840±406	8809±803	103±8	125±9	131±14
Посилення систолічних характеристик 14 з 20 (p=0,05)						
ІІ триместр (n=16)	61	8019	7741	107	98	94
	56-69	5507-9428	6454-9817	84-135	64-157	65-160
	62±1	7286±419	7800±480	106±10	106±9	110±9
Посилення систолічних характеристик 14 з 20 (p=0,05)						
ІІІ триместр (n=52)	68	5774	8305	132	82	99
	64-74	4075-6900	3615-9570	95-159	53-105	49-141
	69±1	5730±196	7128±279	127±5	84±5	102±4
Посилення систолічних характеристик 9 з 20 (p>0,05)						

ХОК, АФС та СІ - це однорідні гемодинамічні показники, саме тому вони прийняті за систолічні характеристики гемодинамічного забезпечення насосної функції під час вагітності. Для оптимізації циркуляторного стану ССС під час вагітності відбувається посилення цих показників, для забезпечення збільшувальної маси тіла вагітної та плода. Розрахунок СІ виконується не на поверхню тіла вагітної, а на його масу. При патологічній вагітності відмічається послаблення систолічних можливостей серця - в положенні лежачи по 12 з 12 характеристик величина СІ нижча в порівнянні з групою невагітних, а по 11 з 12 – нижча ніж у групі фізіологічної вагітності. Відмічаються високі показники СІ в І триместрі, в порівнянні з патологічною вагітністю та фізіологічною вагітністю, зі збільшенням до половини вагітності та помірним зменшенням в ІІІ триместрі.

СІ стоячи збільшується в 10 з 12 характеристик за трьома триместрами в сумі при фізіологічній вагітності, а при патологічній вагітності лише в 7 з 12. При цьому СІ під час патологічної вагітності в положенні стоячи був менший у порівнянні з фізіологічна вагітність – 9 з 12 характеристик.

Відомо, що антигравітаційна напруга ССС при вагітності є зміною типологічної структури кровообігу і переходу від гіпокінетичного стану зі зменшенням серцевого викиду в положенні стоячи (І тип) через перехідний стан

(II тип) до гіперкінетичного стану зі збільшенням ХОК в положенні стоячи (III тип). III тип найбільше асоціюється з патологічною вагітністю. Відмічається його наростання зі зменшенням I типу при вагітності за всіх режимів за АТ – гіпотонічному, гіпертонічному та нормотонічному як при фізіологічній вагітності, так і при патологічній вагітності. Гемодинамічна адаптація під час вагітності, що супроводжується зростаючим антигравітаційним тиском ССС та проявляється формуванням гіперкінетичного стану по ХОК в положенні стоячи, спрямоване не лише на гемодинамічне забезпечення вагітності, а й обмежує функціональні можливості ССС при III типі.

Нами була виявлена маніфестація гемодинамічних синдромів недостатності кровообігу у вагітних та невагітних в положенні стоячи – максимальної антигравітаційної напруги ССС у порівнянні з положенням лежачи.

Таким чином, у групі контролю невагітних у положенні лежачи при гіпотонічному, нормотонічному та гіпертонічному режимах прояви серцева недостатність становили 0 %, 3 % та 0 %, тоді як у положенні стоячи – 4 % ($p < 0,05$), 15 % ($p < 0,01$) та 24 % ($p < 0,05$). У групі вагітних прояви СН чітко наростали від I до III триместру, принципових відмінностей за режимами не спостерігалось, винятком був лише гіпертонічний режим, у якому в II триместрі прояви СН були 50 %, тоді як в III – 44 %. Це свідчить про значно більше напруження ССС та насосної функції серця за гіпертонічного режиму, у порівнянні з гіпотонічним та нормотонічним. За нормотонічного режиму спостерігається оптимізація циркуляторного стану ССС в I триместрі з відсутністю СН до збільшення її проявів у III до 7 %. Лише 1 вагітна була з гіпертонічним режимом з СН в I триместрі. У вагітних з гіпертонічним режимом у II та III триместрі СН в положенні лежачи відсутня.

За гіпотонічного режиму прояви СН у вагітних в I триместрі 17 % ($p < 0,01$), що відображає напругу циркуляторного стану ССС, підвищене навантаження на серце, особливо під час фізіологічної вагітності, у зв'язку з найбільшим зростанням ХОК у порівнянні з іншими режимами АТ в I-III триместрах. Найбільше СН проявляється в положенні лежачи за гіпотонічного режиму.

Привертає увагу те, що у вагітних і невагітних у положенні стоячи СН проявляється переважно за перфузійним типом, наростаючи від гіпотонічного режиму до нормотонічного, особливо збільшуючись за гіпертонічного режиму. При цьому у невагітних за гіпертонічним режимом СН проявляється переважно по лівому серцю, а за гіпотонічним режимом – по правому серцю.

У групі вагітних підвищення виявлення СН у положенні стоячи в I триместрі спростерігається в гіпотонічному стані. У нормотонічному стані відмінність із невагітними майже відсутня. Під час I та II триместрів відмічається оптимізація циркуляторного стану ССС. Виявлення СН у II триместрі вкрай низьке. У період вагітності в положенні стоячи проявляється переважно правошлуночкова СН за перфузійним типом, винятком є лише вагітні за нормотонічного режиму. Ці результати свідчать про вразливість правого серця, а саме легеневої гемодинаміки, що може бути пов'язано з наростальним внутрішньо-грудним тиском при збільшенні вагітної матки [154].

Найбільше зростають показники виявлення СН у III триместрі в положенні стоячи переважно по правому серцю. У положенні лежачи в обох групах вагітних і невагітних СН проявляється переважно за застійним типом по лівому серцю, особливо під час гіпотонічних та нормотонічних станів у III триместрі. Ймовірніше за все, така особливість обумовлена підвищеним навантаженням на серце в положенні лежачи. Тоді як під час гіпертонічних станів лежачи жодних проявів СН не відмічалось в обох групах.

У наступній таблиці 4.2 описані дані, щодо виявлення циркуляторних синдромів СН при загальних та актуальних режимах за АТ у вагітних у III триместрі в положенні стоячи та лежачи.

Можна відмітити, що за всіма режимами за АТ в положенні стоячи прояви СН за серцем та перфузійним типом більші ніж у положенні лежачи, на відміну від СН застійного типу, яка проявляється лежачи.

Циркуляторні синдроми серцевої недостатності у вагітних у III триместрі
(n=88) [154]

Блоки	Режими по АГ								
	Загальні			Актуальні					
	Синдроми			СН (стоячи)					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ліве серце: перфузія застій	6	15	13	8	0	0	8	0	0
	6	15	13	8	0	0	8	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Праве серце: перфузія застій	30	24	31	32	30	30	31	67	0
	30	24	31	32	30	30	31	67	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Серце (цілком): перфузія застій	36	32	44	40	30	30	38	67	0
	36	32	44	40	30	30	38	67	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	(лежачи)								
Ліве серце: перфузія застій	15	6	0	20	0	0	15	0	0
	6	3	0	8	0	0	8	0	0
	9	4	0	12	0	0	8	0	0
Праве серце: перфузія застій	6	3	0	8	0	0	8	0	0
	6	3	0	8	0	0	8	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Серце (цілком): перфузія застій	15	7	0	20	0	0	15	0	0
	9	4	0	8	0	0	15	0	0
	9	3	0	12	0	0	8	0	0

Примітка:

гіпотонія «-», гіпертонія «+» представлені за умови «стоячи або лежачи» та нормотонія «0» за умови «стоячи або лежачи». Актуальні режими представлені в співвідношенні «стоячи-лежачи» (.../...): в таблиці – нормотонія стоячи та гіпотонія лежачи (0/-), нормотонія стоячи та гіпертонія лежачи (0/+), гіпертонія стоячи та нормотонія лежачи (+/0), гіпотонія стоячи та нормотонія лежачи (-/0), гіпотонія стоячи та гіпертонія лежачи (-/+), гіпотонія стоячи та лежачи (-/-).

Дані, отримані нами, дають можливість зробити висновок, що порушена насосна функція серця лежить в основі порушеної організації циркуляторного стану ССС під час вагітності. При цьому маркером напруги гемодинамічної перебудови виступає перехід за серцевим викидом до гіперкінетичного стану в

положенні стоячи відносно положення лежачи, а предиктором – гемодинамічні прояви циркуляторних синдромів СН під час виконання антропофізіологічного алгоритму. СН за перфузійним типом є тригером формування гіпертонічного стану під час вагітності.

Протягом постнатального онтогенезу, у процесі адаптації кровообігу до фактора гравітації, відмічається перехід до III типу динамічної організації циркуляторного стану ССС, що супроводжується наростанням синдрому вікової амортизації гемодинамічних станів, які особливо виражені за III типу [154]. При цьому також наростали синдроми СН, що вказує на взаємоіндуковану динамічну організацію ССС під час патологічних станів. СН також призводить до функціональної амортизації ССС та зростання гемодинамічних ризиків, що спостерігали в групах як вагітних (наростаючи до III триместру), так і невагітних. До того ж, незалежно від наявності СН, високі гемодинамічні ризики спостерігали за черевним кровообігом. Частка гемодинамічних ризиків у невагітних та вагітних коливалась від 37 до 56 % з достовірно більш високими черевними ризиками з I триместру за патологічної вагітності.

Також важливу роль у регуляції відіграє системна вазоконстрикція артеріальних судин, тому під час проведення діагностичного алгоритму фіксували показники судинного супротиву, які перевищують норму. На рис. 4.1 показано прояви системної пресорної регуляції. У вагітних із СН за перфузійним типом відмічається чітка та більш виражена вазоконстрикція (червоні блоки на рис. 4.1) на відміну від вагітних без СН (зелені блоки). Блоками сірого кольору позначено відсутність відмінностей.

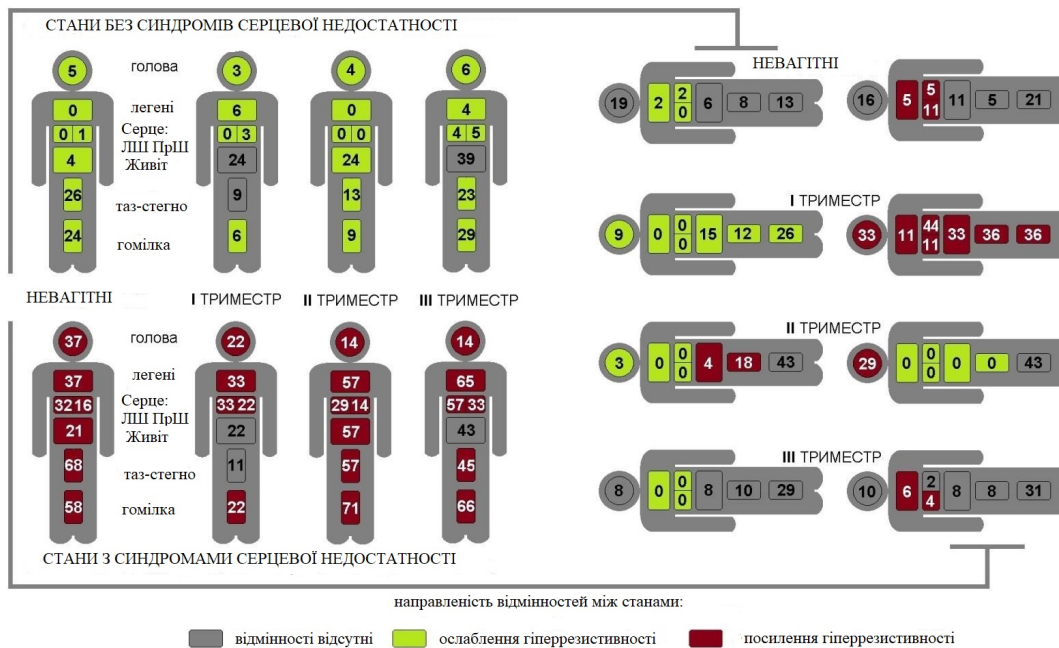


Рисунок 4.1. Антропофізіологічна характеристика відмінності проявів синдромів гіперрезистивності артеріальних судин у невагітних (група контролю) та вагітних при порівнянні з групами із синдромами СН та без [154].

Ця системна вазоконстрикція має несприятливий вплив на забезпечення фетоплацентарного кровообігу внаслідок порушеного тазового та черевного кровотоку.

Таким чином, відмічається пряма залежність ФПК від материнського кровообігу, а саме насосної функції серця.

Резюме:

Гестаційна ендотеліопатія відіграє роль тригера у маніфестації синдромів СН, переважно за перфузійним типом у положенні стоячи, що разом із факторами, які порушують адаптацію материнського циркуляторного русла, особливо тазового та черевного кровотоку, є основою для формування гіпертензивних розладів під час вагітності, в тому числі і преєклампсії. У вагітних з ПЕ у I та III триместрах відмічали порушення вазорегулюючої функції ендотелію. Оцінка функціонального стану ендометрію за допомогою ендотелійзалежної вазодилатації, враховуючи антропофізіологічний фактор, є оптимальним неінвазивним методом, може використовуватись на ранніх термінах вагітності

для виявлення та корекції порушень регуляції судинного тону та профілактики розвитку прееклампсії.

Результати даного розділу опубліковані:

1. Konkov D.G., Belkaniia G.S., Dilenyan L.R., Rud V.V., Pulchanska L.G., Piskun A.O. and Klimas L.A. Gestational endotheliopathy as trigger disorder of haemodynamics pregnancy supply. In: Abduljabbar, H., editor. Preeclampsia [Internet]. London: IntechOpen; 2022 [cited 2022 Feb 17]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/79595> doi: 10.5772/intechopen.100737

РОЗДІЛ 5

Диференційовані підходи до оцінки плацентарного статусу у жінок із ранньою та пізньою прееклампсією

5.1. Оцінка результатів патогістологічного дослідження плацент від жінок із РП та ПП

Середній термін пологів в основній групі становив 35-36 тижнів. Усі органометричні параметри плаценти – лінійні розміри, маса та площа материнської поверхні в частині випадків відповідали терміну гестації, в деяких випадках плаценти мали менші морфометричні значення за належні, тобто мали місце гіпоплазії плацент. При оглядовому гістологічному дослідженні у випадках доношеної вагітності поряд із загальними інволютивно-дегенеративними та компенсаторно-приспосувальними змінами в плацентарній тканині мали місце помірно виражені патологічні зміни. У випадках передчасних пологів мали місце ознаки незрілості плацентарної тканини, мало виражені компенсаторно-приспосувальні механізми та значно виражені патологічні зміни.

За даними морфологічного дослідження плацент встановлено, що в групі контролю домінували плаценти округлої та овальної форм. Середня маса плацент у цій групі становила $(472, 45 \pm 34,18)$ г, площа материнської поверхні $(268, 72 \pm 16,24)$ см², об'єм $(433,38 \pm 11,3)$ см³, плацентарно-плодовий коефіцієнт (ППК) в середньому становив $(0,14 \pm 0,04)$. На плідній поверхні були відсутні будь-які патологічні зміни (валик, обідок, вогнищеві ущільнення, гематоми, тощо). Прикріплення пуповини було переважно центральним або парацентральним. Крайового та оболонкового прикріплення пуповини не визначалось. Під час огляду материнської поверхні виявлено, що вона була ціла, без дефектів, без додаткових часток, із добре вираженими котиледонами без будь-яких патологічних змін (наявність інфарктів, кіст, гематом, чисельних кальцинатів) на їх поверхні та в товщі плацентарної тканини. Огляд пуповин засвідчив, що всі вони були нормальної довжини, в середньому $(53,36 \pm 5,18)$ см, рівномірної товщини на всьому протязі, без значного набряку вартонових драглів, без справжніх і несправжніх вузлів, без варикозного розширення вен та ознак судинного тромбозу (рис. 5.1).

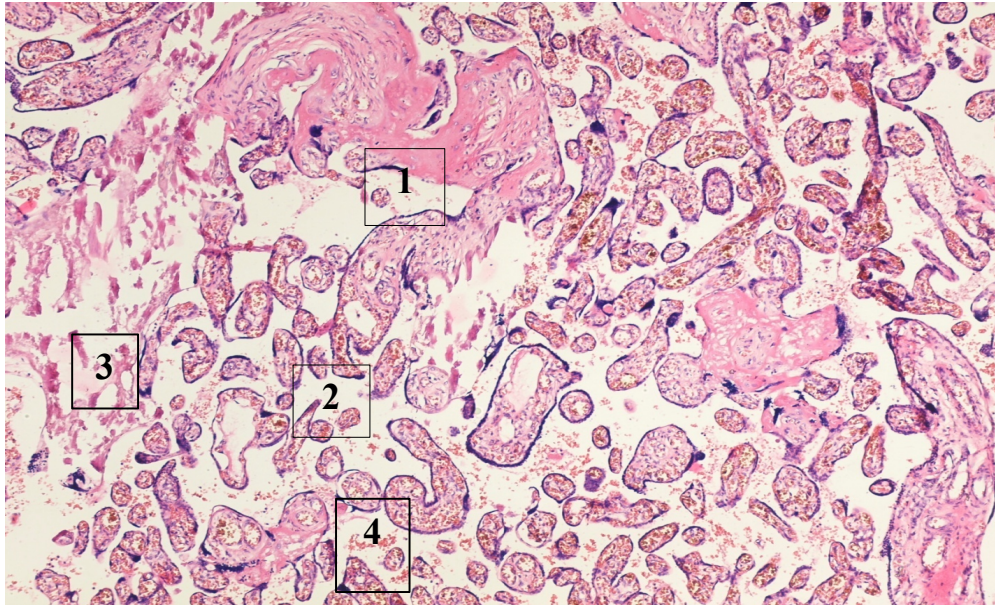


Рисунок 5.1. Плацента жінки від нормальних термінових пологів. У тканині плаценти визначаються вогнищеві компенсаторно-приспосувальні зміни на тлі загальних інволютивно-дегенеративних. Гематоксилін-еозин. X 100.

Примітки:

1 – стовбурова ворсина II порядку зі склерозом строми та вогнищем фібриноїдного некрозу; 2 – проміжна ворсина з фіброзом строми та вогнищевим компенсаторним ангиоматозом; 3 - відкладання солей кальцію в міжворсинчастому просторі; 4 - термінальні ворсини хоріона зі значним компенсаторним ангиоматозом із повнокровними судинами.

За даними морфологічного дослідження плацент встановлено, що в основній групі – I підгрупі (ранні прееклампсії) також були плаценти округлої та овальної форм, однак спостерігалися плаценти неправильної видовженої форми, трикутної форми, плаценти з додатковими частками та двочасткові плаценти. Середня маса плацент у цій групі становила $(312, 35 \pm 23,14)$ г, площа материнської поверхні $(172, 26 \pm 13,18)$ см², об'єм $(289,78 \pm 8,4)$ см³, ППК в середньому становив $(0,1 \pm 0,02)$ (табл. 4.1). Аналіз органометричних параметрів плацент цієї групи показав, що в 25 % випадків (5 плацент) була виявлена гіпоплазія плацент. На плідній поверхні визначали значні патологічні зміни. На деяких плацентах по краю мав місце валик різної ширини, частина плацент мала обідок, вогнищеві ущільнення, розташовані по краю, парацентрально або в центральній частині плідної поверхні. Також у деяких плацентах мали місце гематоми різних розмірів та давнини, варикозне розширення вен. На відміну від контрольної групи, прикріплення пуповини було переважно крайовим та

оболонковим із проміжним та розсипним типом розгалуження судин. Майже в половині випадків мала місце гіперзвивистість пуповини з варикозним розширенням вени (43,15 %), у деяких випадках мала місце гіпоплазія вартонових драглів, при цьому судини розташовувались по краях пуповини, легко сплющувалися. Поперечний перетин деяких пуповин мав не круглу, а видовжену форму, при цьому судини були розташовані не у формі трикутника, а в один ряд та мали не круглу, а видовжену форму (рис. 5.2).

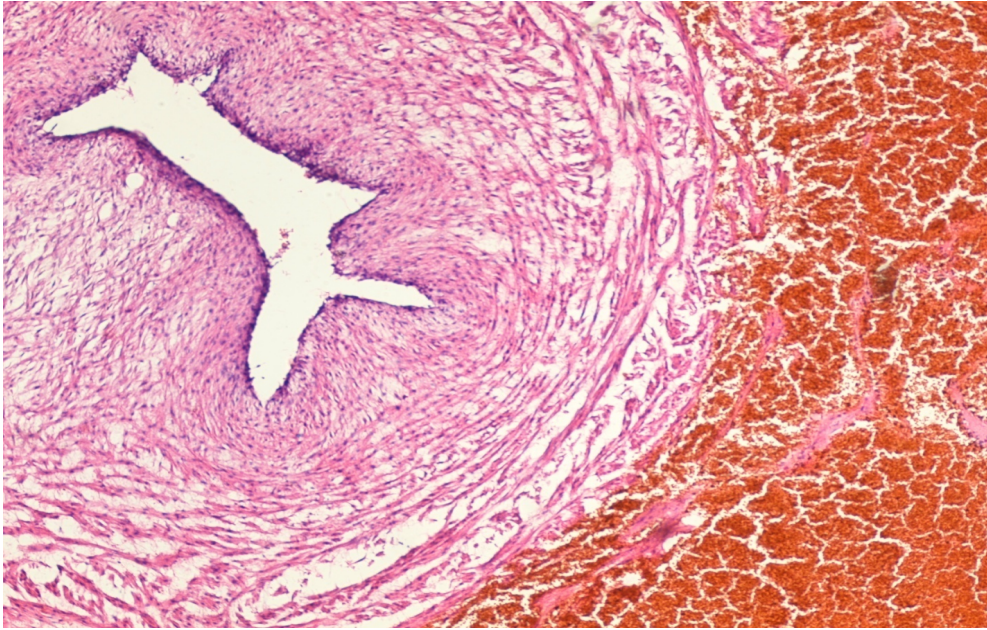


Рисунок 5.2. Плацента жінки із ранньою преєклампсією тяжкого ступеня, термінові пологи. Ділянка пуповини. Пуповинна артерія з набряклою розшарованою стінкою, зірчастою формою судинного просвіту, оптично порожня. Периваскулярно поширений крововилив з ознаками гемолізу еритроцитів. Гематоксилін-еозин. X 200.

Огляд материнської поверхні показав, що вона була ціла або мала дефекти, з погано вираженими котиледонами, на яких визначали поширені згортки крові різної давнини (ознаки часткового передчасного відшарування плаценти), мали місце геморагічні та ішемічні інфаркти різної локалізації та в різній кількості, чисельні кальцинати в децидуальній пластинці та в товщі плацентарної тканини. Також у товщі плацентарної тканини визначали порожнини, заповнені кров'ю (рис. 5.3).

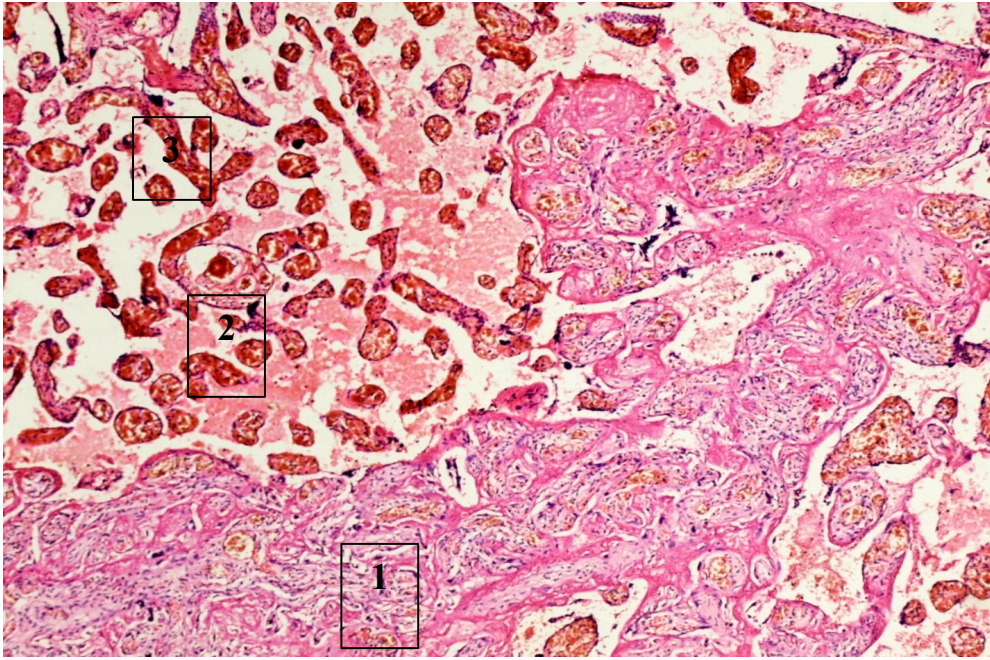


Рисунок 5.3. Плацента жінки із ранньою преєклампсією помірного ступеня, термінові пологи. У тканині плаценти визначаються поширені інтравезиллярні крововиливи з гемолізом еритроцитів, поширене вогнище склерозованих проміжних і термінальних ворсин, замуrowаних у фібриноїді, навколо якого визначаються численні термінальні ворсини хоріона зі значним компенсаторним ангіоматозом із застійним повнокрів'ям судин. Гематоксилін-еозин. X 100.

Примітка:

- 1 - поширене вогнище склерозованих проміжних і термінальних ворсин, замуrowаних у фібриноїді;
- 2 - поширені інтравезиллярні крововиливи з гемолізом еритроцитів;
- 3 - термінальні ворсини хоріона зі значним компенсаторним ангіоматозом з різко повнокровними судинами.

За даними морфологічного дослідження плацент II (основної) групи – у II підгрупі (пізні преєклампсії) переважно були плаценти округлої та овальної форм, серед яких спостерігалися плаценти неправильної видовженої форми, трикутної форми, плаценти з додатковими частками та двочасткові плаценти. Середня маса плацент у цій групі становила $(405, 48 \pm 22,34)$ г, площа материнської поверхні $(194, 12 \pm 14,05)$ см², об'єм $(332,68 \pm 9,2)$ см³, ППК в середньому становив $(0,12 \pm 0,02)$ (табл. 5.1). Аналіз органометричних параметрів плацент цієї групи показав, що в 10 % випадків (2 плаценти) була виявлена гіпоплазія плацент. На плідній поверхні визначали незначні та помірні патологічні зміни. На деяких плацентах також по краю мав місце валик різної ширини, частина плацент мала обідок, вогнищеві ущільнення, розташовані по

краю, парацентрально або в центральній частині плідної поверхні. Також у деяких плацентах мали місце гематоми різних розмірів і давнини, варикозне розширення судин. Прикріплення пуповини було переважно центральним або ексцентричним, в окремих плацентах крайовим та оболонковим із проміжним та розсипним типом розгалуження судин. Лише в окремих випадках мала місце гіперзвивистість пуповини з варикозним розширенням вени (в 3-х плацентах — 15 %), у деяких випадках мала місце гіпоплазія вартонових драглів, при цьому судини розташовувались по краях пуповини, легко сплющувалися. Поперечний перетин деяких пуповин мав не круглу, а видовжену форму, при цьому судини були розташовані не у формі трикутника, а в один ряд та мали не круглу, а видовжену форму (рис. 5.4).

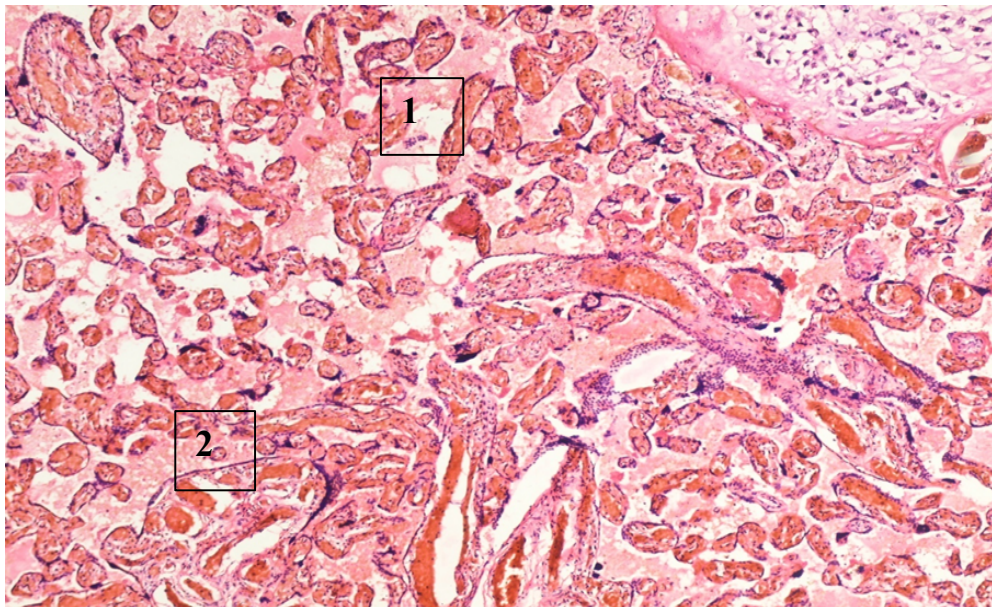


Рисунок 5.4. Плацента жінки із пізньою преєклампсією помірного ступеня, термінові пологи. В тканині плаценти визначаються поширені інтравезиллярні крововиливи з гемолізом еритроцитів, численні термінальні та проміжні ворсини хоріона зі значним компенсаторним ангиоматозом із застійним повнокров'ям судин, деякі судини з червоними тромбами. Гематоксилін-еозин. X 100.

Примітки:

- 1 - поширені інтравезиллярні крововиливи з гемолізом еритроцитів;
- 2 - численні термінальні та проміжні ворсини хоріона зі значним компенсаторним ангиоматозом із застійним повнокров'ям судин, деякі судини з червоними тромбами.

Під час огляду материнської поверхні з'ясувалося, що вона була ціла або мала дефекти, з різноманітно вираженими котиледонами, на яких визначали поширені згортки крові різної давнини (ознаки часткового передчасного відшарування плаценти), мали місце геморагічні та ішемічні інфаркти різної локалізації та в різній кількості, численні кальцинати в децидуальній пластинці, в товщі плацентарної тканини. Також у товщі плацентарної тканини визначали кісти, заповнені кров'ю. Однак усі ці зміни були значно менше вираженими в порівнянні зі змінами в плацентах від породіль із ранньою прееклампсією.

Таблиця 5.1

Макроморфометричні параметри плацент жінок основної та контрольної груп
(n=80)

Параметри	Контрольна група, n = 40	Плаценти із пізньою прееклампсією, n = 20	Плаценти із ранньою прееклампсією, n = 20	P
1	2	3	4	5
Маса плаценти, г	472,45 ± 34,18	405,48 ± 22,34	312,35 ± 23,14	p ¹ =0,109 p ² =0,0002 p ³ =0,005
Площа, см ²	268,72 ± 16,24	194,12 ± 14,05	172,26 ± 13,18	p ¹ =0,001 p ² =0,00002 p ³ =0,261
Об'єм, см ³	433,38 ± 11,3	332,68 ± 9,2	289,78 ± 8,4	p ¹ =0,0000 p ² =0,0000 p ³ =0,001
ППК	0,14 ± 0,04	0,12 ± 0,02	0,1 ± 0,02	p ¹ =0,657 p ² =0,375 p ³ =0,482

Примітки:

p¹ – відношення між групою РП та ПП;

p² – відношення між групою РП та групою контролю;

p³ – відношення між групою ПП та групою контролю.

При гістологічному дослідженні плацент жінок із прееклампсіями різного ступеня та форм майже в усіх випадках 89,25 % діагностували порушення материнського та плідного кровообігу у вигляді гострих і хронічних

геморагічних 26,16 %, а також ішемічних 38,18 % інфарктів, поширених крововиливів у міжворсинчастому просторі 19,12 %. Наявність невеликих «старих» гематом по краю плацент свідчила про їх часткове крайове передчасне відшарування 11,26 %. У деяких випадках 7,34 % визначали тромбоз міжворсинчастого простору переважно в центральних ділянках плаценти. Також спостерігали значне відкладання часточок фібриноїду та фібрину в міжворсинчастому просторі та базальній пластинці, в місцях некрозу епітелію ворсин 42,14 % з формуванням поширених ділянок фібриноїдного некрозу. У зв'язку з вираженими дегенеративними змінами внаслідок значних розладів матково-плацентарного кровообігу в плацентах розвинулись компенсаторно-приспосувальні механізми у вигляді вогнищевої гіперплазії термінальних ворсин із їх брунькуванням 14,38 %, вогнищевого компенсаторного ангиоматозу (гіперплазії капілярів) термінальних ворсин 11,24 %, але в порівнянні з плацентами I контрольної групи процеси компенсації та адаптації були виражені вкрай недостатньо. При детальному вивченні мікроциркуляторного русла визначали зовнішній діаметр артеріол та венул у стовбурових ворсинах I, II та III порядків, їх внутрішній діаметр, товщину стінки артеріол у стовбурових ворсинах I, II, III порядку, коефіцієнт елонгації (відношення більшого діаметра просвіту до меншого, що відображає здатність судин до розтягнення) та коефіцієнт облітерації судин (відношення площі артеріол із товщиною стінки до площі її просвіту).

У контрольній групі зовнішній діаметр артеріол у стовбурових ворсинах I і II порядку коливався від 125 до 155 мкм та в середньому становив 140,12 мкм, а внутрішній діаметр мав значення від 75 до 98 мкм, що в середньому становило 85,24 мкм. Товщина стінки артеріол у стовбурових ворсинах I і II порядку становила $(55,16 \pm 1,34)$ мкм. Коефіцієнт елонгації артеріол у стовбурових ворсинах у середньому становив $(1,45 \pm 0,05)$, оскільки його значення було більше 1, це свідчило про збережену здатність судин до розтягнення. Коефіцієнт облітерації коливався в діапазоні 1,1-1,5, у середньому становив $(1,28 \pm 0,04)$ (рис. 5.5).

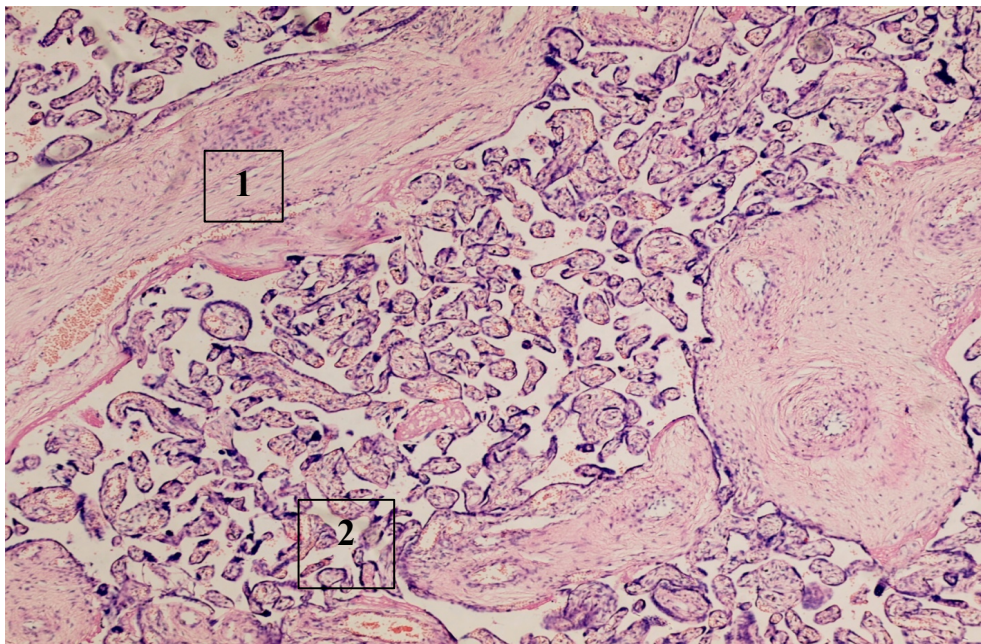


Рисунок 5.5. Плацента жінки при нормальних термінових пологах. Стовбурові ворсини I порядку з фіброзом строми, склерозом судин (ознаки фізіологічного старіння плаценти), велика кількість термінальних ворсин хоріона, деякі з вогнищевим компенсаторним ангиоматозом. Гематоксилін-еозин. X 100.

Примітка:

- 1 - стовбурава ворсина I порядку зі склерозом строми, судин;
- 2 - численні термінальні ворсини.

У контрольній групі зовнішній діаметр артеріол у стовбурових ворсинах III порядку коливався від 27 до 43 мкм, у середньому становив $(35,4 \pm 0,7)$ мкм, а внутрішній діаметр мав значення від 17 до 29 мкм при середньому значенні $(24,2 \pm 0,5)$ мкм. Товщина артеріальної стінки в цих ворсинах становила в середньому $(11,9 \pm 0,5)$ мкм. Коефіцієнт елонгації артеріол у проміжних ворсинах у середньому становив $(1,45 \pm 0,02)$, коефіцієнт облітерації в середньому становив $(1,24 \pm 0,01)$. Ці дані свідчать про те, що артеріоли в стовбурових ворсинах III порядку в нормі мали вільний, округлої форми, або дещо видовжений просвіт.

У контрольній групі зовнішній діаметр венул в стовбурових ворсинах I і II порядку коливався в діапазоні (189-218) мкм, у середньому становив $(196,4 \pm 2,64)$ мкм, а внутрішній діаметр венул коливався в діапазоні (154-185) мкм, у середньому становив $(166,4 \pm 2,86)$ мкм. Коефіцієнт елонгації венул у стовбурових ворсинах у середньому склав $(2,74 \pm 0,02)$, при цьому венули мали еліпсоподібну форму. Коефіцієнт облітерації венул у середньому становив $(1,08 \pm 0,01)$ (рис. 5.6).

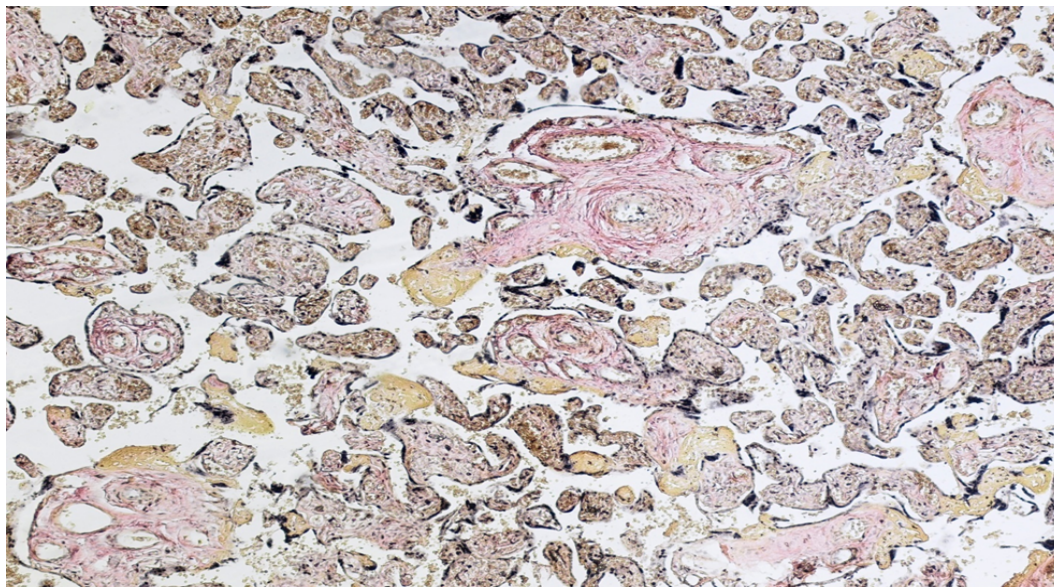


Рисунок 5.6. Плацента жінки при нормальних термінових пологах. Стовбурові ворсини II порядку зі склерозом строми та судин забарвлені в рожево-червоний колір. Термінальні ворсини без ознак склерозу забарвлені в зелено-коричневий колір. Ван-Гізон. X 100.

У контрольній групі зовнішній діаметр венул у стовбурових ворсинах III порядку коливався в діапазоні від 34 до 57 мкм, у середньому становив $(46,4 \pm 0,6)$ мкм, а внутрішній діаметр венул коливався в діапазоні 31-50 мкм, в середньому становив $(41,8 \pm 0,86)$ мкм. Коефіцієнт елонгації венул у стовбурових ворсинах III порядку в середньому становив $(2,88 \pm 0,01)$, при цьому венули мали еліпсоподібну форму. Коефіцієнт облітерації венул у середньому становив $(1,06 \pm 0,01)$.

У I підгрупі основної групи (ранні прееклампсії) зовнішній діаметр артеріол у стовбурових ворсинах I і II порядку коливався від 75 до 109 мкм та в середньому становив 90,04 мкм, а внутрішній діаметр мав значення від 54 до 72 мкм, що в середньому становило 67,14 мкм. Товщина стінки артеріол у стовбурових ворсинах I і II порядку становила $(65,23 \pm 1,27)$ мкм. Коефіцієнт елонгації артеріол у стовбурових ворсинах у середньому становив $(0,85 \pm 0,05)$, оскільки його значення було менше 1, це свідчило про порушену здатність судин до розтягнення. Коефіцієнт облітерації коливався в діапазоні 1,8-2,2, в середньому становив $(2 \pm 0,05)$.

У I підгрупі основної групи (ранні прееклампсії) зовнішній діаметр артеріол у стовбурових ворсинах III порядку коливався від 17 до 26 мкм, в

середньому становив $(22,4 \pm 0,5)$ мкм, а внутрішній діаметр мав значення від 12 до 20 мкм при середньому значенні $(16,2 \pm 0,4)$ мкм. Товщина артеріальної стінки в цих ворсинах становила в середньому $(13,8 \pm 0,4)$ мкм. Коефіцієнт елонгації артеріол у проміжних ворсинах у середньому становив $(0,98 \pm 0,03)$, коефіцієнт облітерації в середньому становив $(1,18 \pm 0,02)$. Ці дані свідчать про те, що артеріоли в стовбурових ворсинах III порядку мали значно порушену здатність до розтягнення, просвіти їх були звужені майже до повної облітерації їх у деяких ворсинах (рис. 5.7).

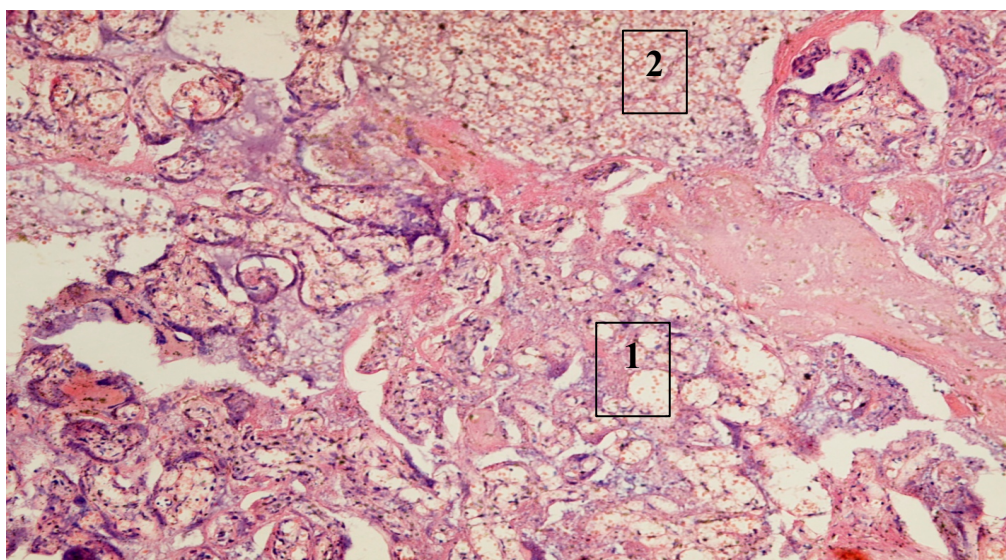


Рисунок 5.7. Плацента жінки із ранньою преєклампсією тяжкого ступеня, передчасні пологи. Поширене вогнище загиблих некротизованих ворсин, оточених фібриноїдом. Деякі ворсини з ангіоматозом, повнокровними судинами. Над вогнищем некрозу ділянка капілярної гемангіоми. Гематоксилін- еозин. X 100.

Примітки:

- 1 - некротизовані ворсини хоріона;
- 2 - вогнище капілярної гемангіоми.

У I підгрупі основної групи зовнішній діаметр венул у стовбурових ворсинах I та II порядку коливався в діапазоні $(193-224)$ мкм, у середньому становив $(205,4 \pm 2,78)$ мкм, а внутрішній діаметр венул коливався в діапазоні $(172-190)$ мкм, у середньому становив $(184,4 \pm 2,59)$ мкм. Коефіцієнт елонгації венул у стовбурових ворсинах у середньому становив $(2,88 \pm 0,04)$, при цьому венули мали еліпсоподібну форму. Коефіцієнт облітерації венул у середньому становив $(1,24 \pm 0,02)$.

У I підгрупі основної групи зовнішній діаметр венул у стовбурових ворсинах III порядку коливався в діапазоні від 32 до 54 мкм, у середньому склав $(42,5 \pm 0,5)$ мкм, а внутрішній діаметр венул коливався в діапазоні (32-52) мкм, у середньому становив $(43,5 \pm 0,68)$ мкм. Коефіцієнт елонгації венул у стовбурових ворсинах III порядку у середньому становив $(2,94 \pm 0,02)$, при цьому венули також мали еліпсоподібну форму. Коефіцієнт облітерації венул у середньому становив $(1,1 \pm 0,02)$.

У II підгрупі основної групи (пізні прееклампсії) зовнішній діаметр артеріол у стовбурових ворсинах I і II порядку коливався від 115 до 139 мкм та в середньому становив 127,04 мкм, а внутрішній діаметр мав значення від 64 до 87 мкм, що в середньому становило 75,14 мкм. Товщина стінки артеріол у стовбурових ворсинах I і II порядку становила $(58,12 \pm 1,09)$ мкм. Коефіцієнт елонгації артеріол у стовбурових ворсинах у середньому становив $(1,08 \pm 0,05)$, оскільки його значення було більше 1, це свідчило про збережену здатність судин до розтягнення. Коефіцієнт облітерації коливався в діапазоні 1,3-1,7, у середньому становив $(1,5 \pm 0,05)$ (рис. 5.8).

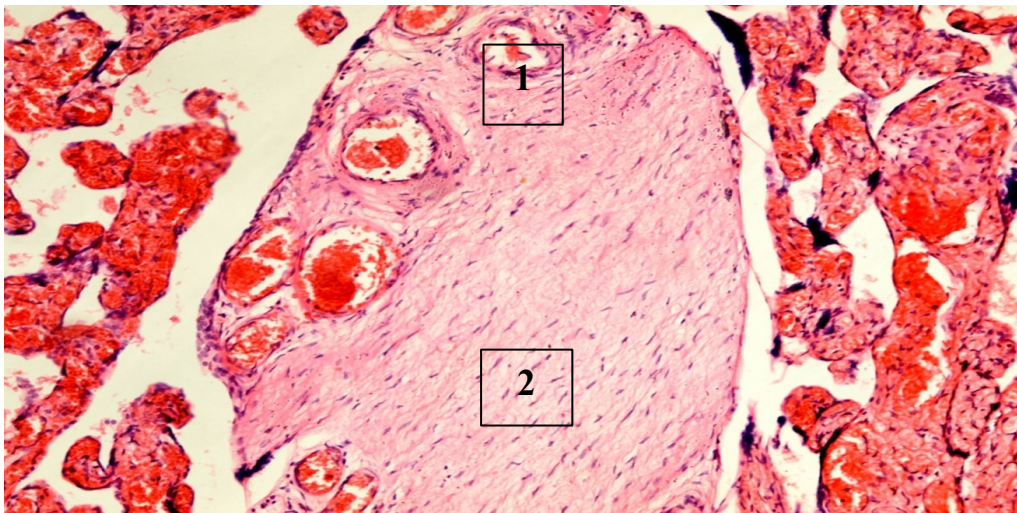


Рисунок 5.8. Плацента жінки із пізньою прееклампсією помірного ступеня, термінові пологи. Гематоксилін-еозин. X 200.

Примітки: 1 - стовбура ворсина I порядку зі склерозом строми, значним ангіоматозом із застійним повнокров'ям судин, деякі судини склерозовані. 2 - чисельні термінальні ворсини хоріона зі значним компенсаторним ангіоматозом із застійним повнокров'ям судин, деякі судини з червоними тромбами.

У II підгрупі основної групи (пізні прееклампсії) зовнішній діаметр артеріол у стовбурових ворсинах III порядку коливався від 20 до 30 мкм, в середньому становив $(25,4 \pm 0,3)$ мкм, а внутрішній діаметр мав значення від 16

до 22 мкм при середньому значенні $(18,6 \pm 0,5)$ мкм. Товщина артеріальної стінки в цих ворсинах становила в середньому $(11,9 \pm 0,3)$ мкм. Коефіцієнт елонгації артеріол у проміжних ворсинах у середньому становив $(1,02 \pm 0,01)$, коефіцієнт облітерації у середньому становив $(1,12 \pm 0,02)$. Ці дані свідчать про те, що артеріоли в стовбурових ворсинах III порядку мали майже нормальну здатність до розтягнення, просвіти їх були незначно звужені.

У II підгрупі основної групи зовнішній діаметр венул у стовбурових ворсинах I і II порядку коливався в діапазоні 187-212 мкм, у середньому становив $(196,5 \pm 3,16)$ мкм, а внутрішній діаметр венул коливався в діапазоні 164-186 мкм, у середньому становив $(174,2 \pm 2,24)$ мкм. Коефіцієнт елонгації венул у стовбурових ворсинах у середньому становив $(2,66 \pm 0,03)$, при цьому венули також мали еліпсоподібну форму. Коефіцієнт облітерації венул у середньому становив $(1,15 \pm 0,02)$.

У II підгрупі основної групи зовнішній діаметр венул у стовбурових ворсинах III порядку коливався в діапазоні від 30 до 52 мкм, у середньому становив $(40,8 \pm 0,4)$ мкм, а внутрішній діаметр венул коливався в діапазоні 28-48 мкм, у середньому становив $(38,5 \pm 0,28)$ мкм. Коефіцієнт елонгації венул у стовбурових ворсинах III порядку у середньому становив $(2,24 \pm 0,01)$, при цьому венули також мали еліпсоподібну форму. Коефіцієнт облітерації венул у середньому становив $(1,12 \pm 0,01)$.

Таким чином, артеріолоспазм із зменшенням внутрішнього діаметра та потовщенням судинної стінки вже визначався при пізній прееклампсії середнього ступеня та прогресував при обтяженні процесу (мав найбільші значення при прееклампсії тяжкого ступеня), але особливо був виражений у випадках ранніх форм прееклампсії. Судинне патологічне ремоделювання при прееклампсії помірного та тяжкого ступеня, у випадках ранньої прееклампсії, приводило до поступового зниження коефіцієнта елонгації, при цьому форма судини ставала все більш концентричною. Також при цьому наростала облітерація просвітів артеріол майже до повного закриття просвіту судини та припиненням у ній кровоплину. Значно звужені просвіти артеріол із концентричним потовщенням (ремоделюванням) судинної стінки при прееклампсіях, сприяли підвищенню

судинного опору в стовбурових ворсинах I та II порядку та все більше поглиблювали гіпоксичні процеси з подальшим розвитком склеротичних процесів у судинному руслі плаценти, стромі ворсин усіх калібрів (розвиток порочного кола) (рис. 5.9).

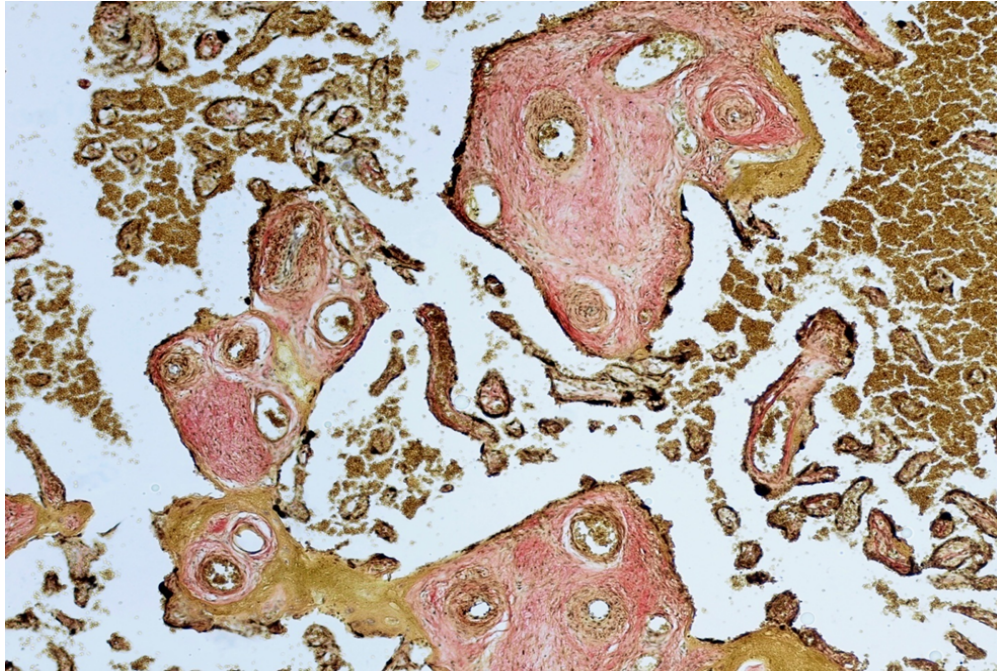


Рисунок 5.9. Плацента жінки із ранньою преєклампсією тяжкого ступеня, термінові пологи. Стовбурові ворсини I порядку з вираженим склерозом стромі та судин, забарвлені в рожево-червоний колір. Термінальні ворсини без ознак склерозу, забарвлені в зелено-коричневий колір. Ван-Гізон. X 100.

Дилатація вен із застійним повнокров'ям у стовбурових ворсинах із одночасним збільшенням зовнішнього та внутрішнього діаметрів була відмічена при преєклампсії помірного ступеня та прогресувала з розвитком патологічного процесу, досягнувши найбільших значень при преєклампсії тяжкого ступеня, особливо при ранніх преєклампсіях. Також підвищувались значення коефіцієнта елонгації. При цьому просвіти венул сильно деформувались та набували чудернацьких форм.

Площа стовбурових ворсин II порядку при преєклампсіях різних ступенів вираженості значно зменшувалась. Зменшення площі артеріальних просвітів, а також достовірне зниження відносного коефіцієнта, що відображає питому вагу артеріальних просвітів до загальної площі ворсин, прогресувало з розвитком

патологічного процесу (пreeкламписії). Так, артеріолоспазм із зменшенням внутрішнього діаметра та потовщенням судинної стінки також вже визначався при пreeкламписії середнього ступеня та прогресував при обтяженні процесу (мав найбільші значення при пreeкламписії тяжкого ступеня). При ранній пreeкламписії тяжкого ступеня форма артеріол була чітко круглої форми (значення коефіцієнта елонгації близьке до 1,0). Це свідчить про концентричний тип ремоделювання із зниженою здатністю артеріол до розтягнення. При цьому також наростала і облітерація просвітів артеріол у проміжних ворсинах майже до повного закриття просвіту судини та припиненням у ній кровоплину при ранніх формах пreeкламписії.

Дилатація вен із застійним повнокров'ям у стовбурових ворсинах III порядку із одночасним збільшенням зовнішнього та внутрішнього діаметрів також була відмічена при пізній пreeкламписії помірного ступеня та прогресувала з розвитком патологічного процесу, але найбільші значення її визначали при ранніх формах пreeкламписії тяжкого ступеня.

Також при гістологічному дослідженні плацент визначали такі мікроскопічні параметри мікроциркуляторного русла, як число ефективних перетинів судин, питома вага безсудинних ворсин, питома вага повнокровних ворсин, питома вага склерозованих судин, питома вага склерозованих ворсин та питома вага фібриноїднозмінених ворсин (таб. 5.2).

Таблиця 5.2

Мікроморфометричні параметри плацент жінок основної та контрольної груп

(n=80)

Параметри	Плаценти із ранньою пре-екламписією, n = 20	Плаценти із пізньою пре-екламписією, n = 20	Контрольна група, n = 40	P
Число ефективних перетинів судин	2984516,26	3534663,34	5692318,74	< 0,00001
Питома вага без-судинних ворсин, %	14,85 ± 0,28	10,45 ± 0,16	4,52 ± 0,12	< 0,00001

1	2	3	4	5
Питома вага повнокровних ворсин, %	$6,54 \pm 0,14$	$16,12 \pm 0,18$	$27,36 \pm 0,32$	$< 0,00001$
Питома вага склерозованих ворсин, %	$38,14 \pm 0,47$	$28,32 \pm 0,34$	$13,56 \pm 0,22$	$< 0,00001$
Питома вага склерозованих судин, %	$36,47 \pm 0,34$	$21,32 \pm 0,24$	$11,05 \pm 0,13$	$< 0,00001$
Питома вага фібриноїднозмінених ворсин, %	$18,64 \pm 0,18$	$9,48 \pm 0,16$	$4,28 \pm 0,13$	$< 0,00001$

З цієї таблиці видно, що при ранніх преєклампсіях різних ступенів спостерігаються виражені зміни в судинах мікроциркуляторного русла, а саме: число ефективних перетинів судин при ранніх преєклампсіях майже в півтора рази менше, ніж при пізніх преєклампсіях та вдвічі менше, ніж у плацентах від нормальних пологів. Більше ніж утричі збільшена питома вага безсудинних ворсин у випадках ранньої преєклампсії в порівнянні з нормальними пологами та в півтора рази вона більша в порівнянні з пізніми преєклампсіями. Питома вага повнокровних ворсин у контрольній групі більша вчетверо в порівнянні з основною групою, що свідчить про значно вищий рівень кровоплину в нормальних плацентах. У випадках преєклампсій питома вага склерозованих ворсин та питома вага склерозованих судин у ворсинах втричі більша за норму (рис. 5.10). Також значно (вчетверо) збільшена кількість фібриноїднозмінених ворсин у випадках патології.

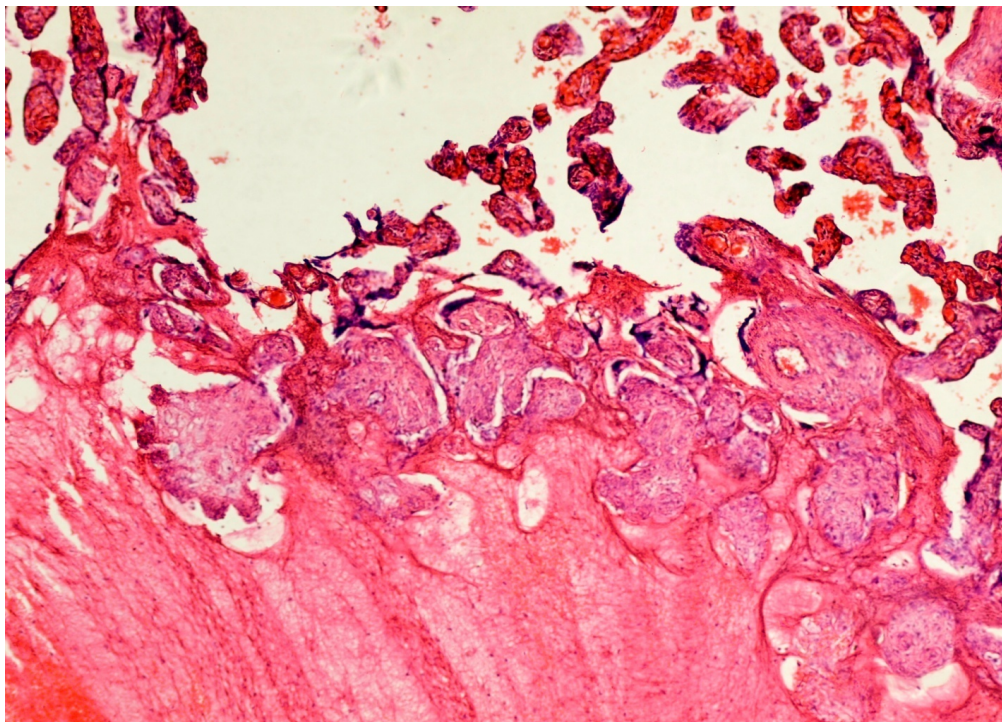


Рисунок 5.10. Плацента жінки із ранньою преєклампсією тяжкого ступеня, термінові пологи. Тромб змішаної будови в міжворсинчастому просторі, навколо якого визначаються склерозовані безсудинні термінальні ворсини хоріона, перифокально-термінальні ворсини з компенсаторним ангіоматозом із різко повнокровними судинами. Гематоксилін-еозин. X 100.

При дослідженні гістологічних препаратів були виявлені такі патологічні зміни в структурі плацент, як випадіння фібриноїда в міжворсинчастому просторі. При ранній формі преєклампсії воно було значним в порівнянні з пізньою преєклампсією і становило 54,2 %, при пізній – 40,7 %. Також мав місце тромбоз судин ворсинкового дерева, який при ранніх формах преєклампсії мав більше значення – 28,5 % спостережень, а при пізній преєклампсії – 19,5 %. Тромбоз міжворсинкового простору також мав місце в деяких випадках і становив при ранній преєклампсії 12,6 %, при пізній — 4,2 % випадків. Незрілі ворсини визначались як у випадках ранньої, так і пізньої преєклампсії, однак їх питома вага становила в першому випадку 89,7 %, при пізніх формах лише 21,4 %. Поряд із цими змінами мали місце структурні зміни у ворсинах різного калібру, а саме: кількість ворсин із фіброзованою, склерозованою строю була значно більшою у випадках ранньої преєклампсії в порівнянні з пізньою формою – 34,8 % проти 16,2 %. Також визначались свіжі геморагічні та старі ішемічні

інфаркти у плацентах, причому їх питома вага була також більшою при ранніх преєклампсіях – 18,2 % та 23,6 % проти 8,4 % та 11,7 %. Також мали місце інші патологічні прояви у вигляді відкладання масивних кальцинатів, що мало більший прояв при ранній преєклампсії – 8,6 % та 5,4 % відповідно.

Вираженість компенсаторно-приспосувальних механізмів у випадках ранньої преєклампсії була значно менше вираженою – кількість ворсин з ознаками компенсаторного ангіоматозу при цьому становила 23,5 % проти 42,6 % при пізній преєклампсії. Кількість проміжних та термінальних ворсин із ознаками брунькування – синцитіальними вузликами, становила при ранній преєклампсії 16,4 % , при пізній – 31,2 % випадків (таб. 5.3). У той же час поряд зі змінами в плацентарній тканині мали місце патологічні зміни і в пуповині у вигляді тромбозів судин, питома вага яких становила при ранній преєклампсії 11,2 %, при пізній — 3,1 % випадків (рис. 5.11).

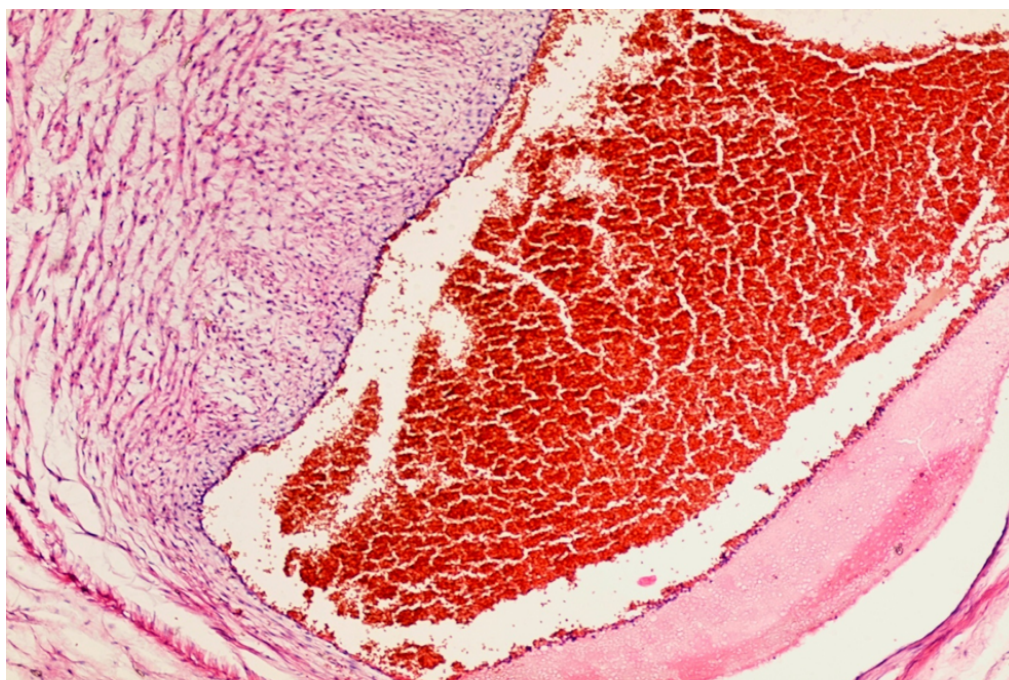


Рисунок 5.11. Плацента жінки із ранньою преєклампсією тяжкого ступеня, передчасні пологи. Ділянка пуповини. Пуповинна вена з набряклою розширеною стінкою, округою формою судинного просвіту з формуванням червоного тромба в порожнині вени. Гематоксилін-еозин. X 100.

Мікроморфометричні параметри плацент жінок основної групи при ранній та пізній формах преєклампсій (n=40)

Патоморфологічні зміни	Плаценти із ранньою пре- еклампсією, n = 20	Плаценти із пізньою пре- еклампсією, n = 20	P
Відкладання фібриноїда в міжворсинковому просторі	54.20 %	40.7 %	< 0,001
Тромбоз судин ворсинкового дерева	28.50 %	19.50 %	< 0,001
Тромбоз міжворсинкового простору	12.60 %	4.20 %	< 0,001
Незрілі ворсини	89.7 %	21.40 %	< 0,001
Ворсини із фіброзованою, склерозованою строною	34.80 %	16.20 %	< 0,001
Свіжі геморагічні інфаркти	18.2 %	8.40 %	< 0,001
Старі ішемічні інфаркти	23.60 %	11.70 %	< 0,001
Відкладання масивних кальцинатів	8.60 %	5.4 %	< 0,001
Ворсини з ознаками компенсаторного ангіоматозу	23.50 %	42.6 %	< 0,001
Кількість проміжних та термінальних ворсин із ознаками брунькування	16.4 %	31.2 %	< 0,001
Тромбоз судин пуповини	11.2 %	3.1 %	< 0,001

Рання преєклампсія в порівнянні з групою раннього контролю відмічається зменшення обсягу стовбурових, проміжних і термінальних ворсин на 32,5, 26,8 і 44,9 % відповідно. При пізній формі преєклампсії в порівнянні з відповідним контролем знижений лише обсяг стовбурових ворсин (на 6,9 %), а обсяг проміжних і термінальних ворсин навпаки підвищений на 24,2 та 9,4 % відповідно. Середні значення площі поверхні стовбурових ворсин при ранній

пreeкламписії не відрізнялись від своїх контрольних показників, а при пізній формі були нижчими на 19 %. Площа ж поверхні проміжних і термінальних ворсин була більшою у випадках пізньої пreeкламписії на 13,4 % та 2 % відповідно та меншою у випадках ранньої пreeкламписії на 30,3 і 42,2 % відповідно. Поряд із цим середні значення об'єму капілярів проміжних і термінальних ворсин в групі ранньої пreeкламписії були менші за показники раннього контролю на 41,4 та 45,3 % відповідно, а при пізній пreeкламписії навпаки були більші на 46,0 та 33,5 % відповідно. Площа поверхні капілярів проміжних і термінальних ворсин була знижена в спостереженнях ранньої форми пreeкламписії та не відрізнялась від таких при пізній пreeкламписії.

Таким чином, проведені нами морфометричні дослідження гістологічних препаратів підтвердили залежність змін структур плаценти від форми пreeкламписії. Спостереження ранньої пreeкламписії в порівнянні з пізньою формою характеризувались більш низькими значеннями площі поперечного перетину термінальних ворсин та їх капілярів, а також показниками ступеня васкуляризації ворсин. Отже, згідно з проведеним дослідженням, під час пreeкламписії відмічаються порушення будови та васкуляризації ворсин плаценти. В зразках ранньої пreeкламписії спостерігаються більш низькі значення протяжності, площі поверхні та об'єму ворсин, а також ступеня їх васкуляризації [23,24].

Результати даного розділу опубліковані:

1. Konkov D.G., Piskun A.O. The features of placental angiogenesis in early preeclampsia. Actual questions of modern gynecology and perinatology. 2018.4:25-29.
2. Piskun A.O., Konkov D.G., Taran O., Kostur G. Specialties of hystomorphometrical changes in placenta of women with early and late preeclampsia. *Wiadomosci Lekarskie*. 2020;73(1):151-155. Doi: 10.36740/WLek202001129

5.2. Результати імуногістохімічного дослідження плацентарної тканини в жінок із РП та ПП.

Відомо, що плацентарний протеїн (PP 13) локалізований у синцитіотрофобластах ворсинок хоріона та в багатоядерних люмінальних трофобластах у трансформованих децидуальних спіральних артеріолах. PP 13 секретується синцитіотрофобластами, і на фоні зниження експресії PP 13 гестаційний період був ускладнений прееклампсією. Позитивну імуногістохімічну реакцію з маркером PP 13 визначали в усіх препаратах у синцитіотрофобластах ворсинчастого хоріона.

Проведені дослідження показали, що експресія маркера PP 13 у підгрупах жінок з ранньою та пізньою прееклампсією була значно нижчою при зіставленні з групою порівняння (нормою). При цьому найменшу площу експресії маркера PP 13 в ворсинчастому хоріоні плацент визначали в підгрупі плацент із ранньою прееклампсією, дещо більшою вона була в підгрупі плацент із пізньою прееклампсією, а найбільша площа експресії визначалась у групі порівняння (таб. 5.4) [25].

Оцінку ступеня васкуляризації ворсинчастого хоріона проводили при застосуванні маркера СЕФР, котрий експресується в ендотеліальних клітинах. Оцінка ступеня васкуляризації ворсинчатого хоріона є важливим параметром функціональної активності плаценти. Позитивну імуногістохімічну реакцію з маркером СЕФР визначали в усіх препаратах в ендотелії капілярів ворсинчастого хоріона.

Проведені дослідження показали, що експресія маркера СЕФР у підгрупах з ранньої та пізньою прееклампсією була значно нижчою при зіставленні з групою порівняння (фізіологічна вагітність).

При цьому найменшу площу експресії маркера СЕФР у ворсинчастому хоріоні плацент визначали в підгрупі плацент із ранньою прееклампсією, дещо більшою вона була в підгрупі плацент із пізньою прееклампсією, а найбільша площа експресії визначалась у групі порівняння (фізіологічна вагітність).

Імуногістохімічна реакція з маркером CD 23 була негативною в усіх препаратах в ендотелії капілярів ворсинчастого хоріона та синцитіотрофобластах.

5.2.1. Особливості експресії PP 13 у структурах плаценти при ранній та пізній прееклампсії, фізіологічній вагітності

При неускладненій вагітності ІГХ-дослідження експресія маркера PP 13, зразків плаценти показало високу його експресію в цито- і синцитіотрофобласті (СЦТ) різних типів ворсин плаценти (стовбурових, зрілих та незрілих проміжних, термінальних), також виразне забарвлення було виявлено в клітинах позаворсинчастого трофобласта, децидуальних клітинах, синцитіальних вузликах (СВ), поодиноких мезенхімальних клітинах строми, плацентарних макрофагах (клітинах Кашенко–Гофбауера) та клітинах амніотичного епітелія. Плідний фібриноїд не показав ІГХ- забарвлення (рис. 5.12-5.14).

При пізній прееклампсії експресія PP 13 була помірно знижена в цито- і СЦТ, СВ, в позаворсинчастому трофобласті і децидуальних клітинах. У частині випадків у зразках плаценти переважало мембранне забарвлення в СЦТ, а в інших випадках в цито- і СЦТ домінує цитоплазматичне забарвлення, що можна пояснити частковим пошкодженням СЦТ. Плідний фібриноїд та фібриноїд у ділянці децидуальної пластинки (фібриноїд Рора та Нітабух) показали слабке ІГХ- забарвлення.

При ранній прееклампсії експресія PP 13 була значно знижена в цито- і СЦТ, СВ, в позаворсинчастому трофобласті і децидуальних клітинах. У частині випадків у зразках плаценти переважало мембранне забарвлення в СЦТ, а в інших випадках в цито- і СЦТ домінувало цитоплазматичне забарвлення, що можна пояснити значним пошкодженням СЦТ. Плідний фібриноїд та фібриноїд у ділянці децидуальної пластинки (фібриноїд Рора та Нітабух) показали більш виразне ІГХ- забарвлення.

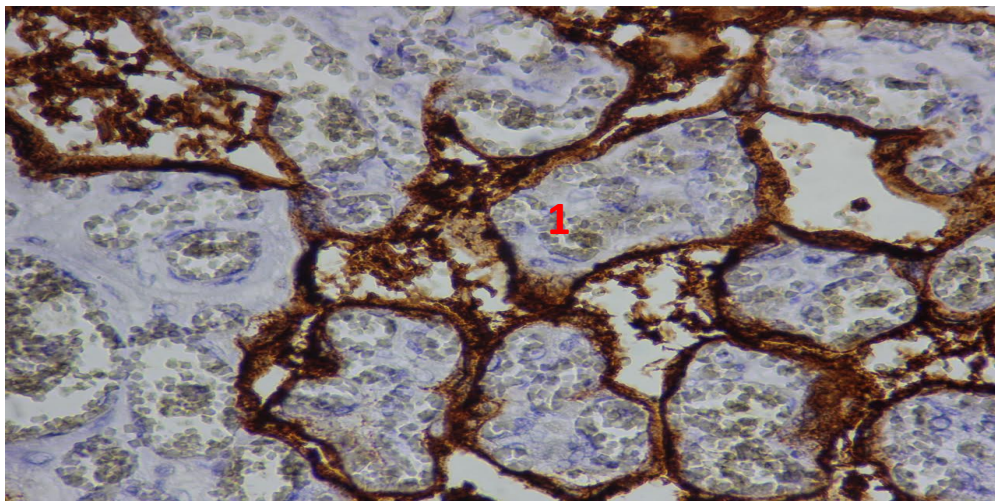


Рисунок 5.12. Експресія маркера РР 13 у плаценті, фізіологічна вагітність
1 – виражена позитивна реакція маркера.

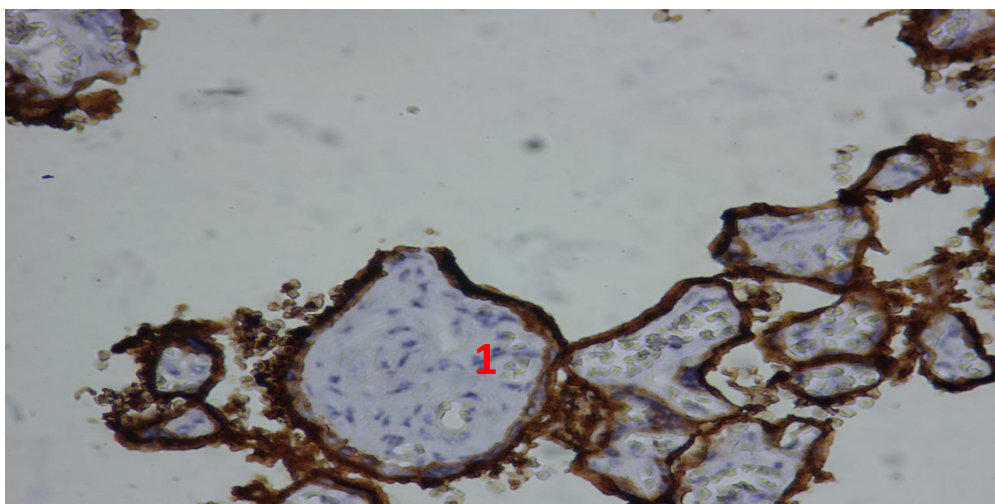


Рисунок 5.13. Експресія маркера РР 13 у плаценті, рання преєклампсія
1 – низька позитивна реакція маркера.

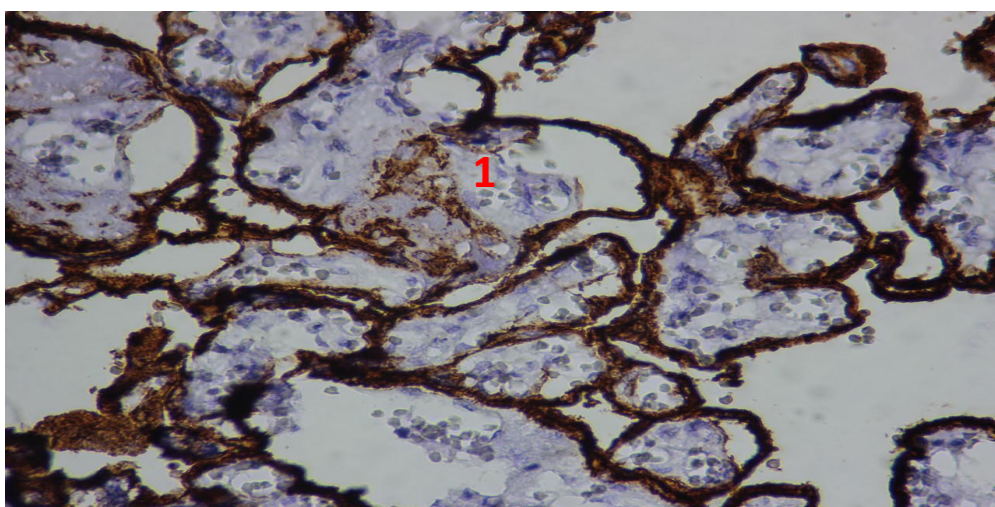


Рисунок 5.14. Експресія маркера РР 13 у плаценті, пізня преєклампсія
1 – помірна позитивна реакція маркера.

5.2.2. Особливості експресії маркера СЕФР у структурах плаценти при ранній та пізній прееклампсії, фізіологічній вагітності

При неускладненій вагітності ІГХ-дослідження (експресія маркера СЕФР) зразків плаценти показало високу його експресію в ендотелії судин. Хоча він вважається специфічним для судинних структур, цей маркер визначався в невеликій кількості (помірна експресія) в цито- і синцитіотрофобласті (СЦТ) різних типів ворсин плаценти (стовбурових, зрілих та незрілих проміжних, термінальних), також незначне забарвлення було виявлене в клітинах позаворсинчастого трофобласта, децидуальних клітинах, синцитіальних вузликах (СВ), поодиноких мезенхімальних клітинах строми, плацентарних макрофагах (клітинах Кашенко–Гофбауера) та клітинах амніотичного епітелія. Плідний фібриноїд не показав ІГХ- забарвлення (рис. 5.15-5.17).

При ПП ІГХ-дослідження (експресія маркера СЕФР) зразків плаценти показало помірну його експресію в ендотелії судин. У цито- і синцитіотрофобласті (СЦТ) різних типів ворсин плаценти (стовбурових, зрілих та незрілих проміжних, термінальних), у клітинах позаворсинчастого трофобласта, децидуальних клітинах, синцитіальних вузликах (СВ), поодиноких мезенхімальних клітинах строми, плацентарних макрофагах (клітинах Кашенко–Гофбауера) та клітинах амніотичного епітелія його експресія була мало виражена. Плідний фібриноїд не показав ІГХ- забарвлення.

При РП ІГХ-дослідження (експресія маркера СЕФР) зразків плаценти показало незначну його експресію в ендотелії судин. У цито- і синцитіотрофобласті (СЦТ) різних типів ворсин плаценти (стовбурових, зрілих та незрілих проміжних, термінальних), у клітинах позаворсинчастого трофобласта, децидуальних клітинах, синцитіальних вузликах (СВ), поодиноких мезенхімальних клітинах строми, плацентарних макрофагах (клітинах Кашенко–Гофбауера) та клітинах амніотичного епітелія його експресія була мізерна. Плідний фібриноїд не показав ІГХ- забарвлення.

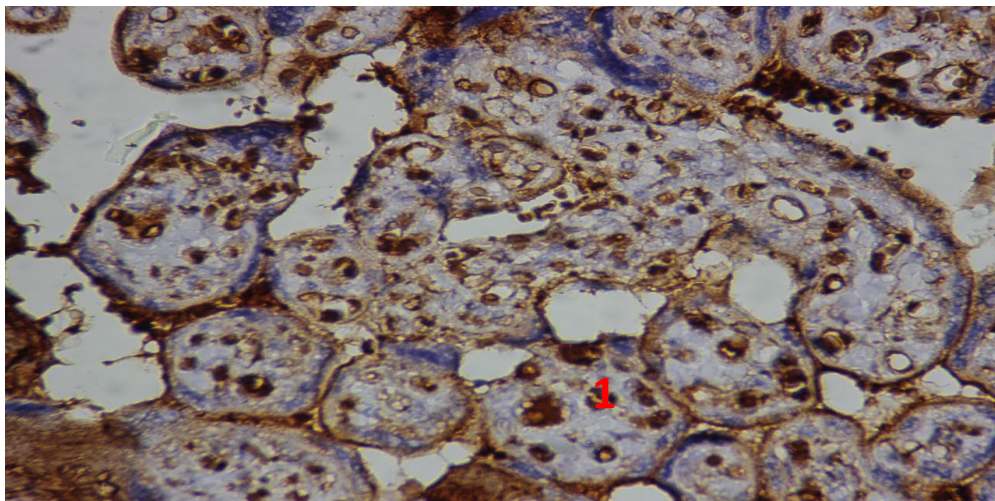


Рисунок 5.15. Експресія СЕФР у плаценті, фізіологічна вагітність:

1 - найбільша площа експресії маркера.

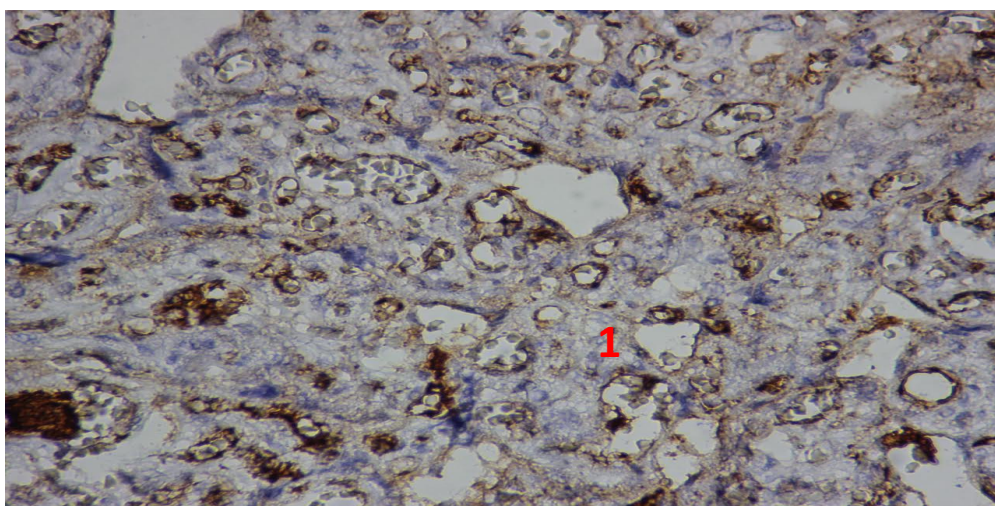


Рисунок 5.16. Експресія СЕФР у плаценті, рання преєклампсія:

1 - найменша площа експресії маркера.

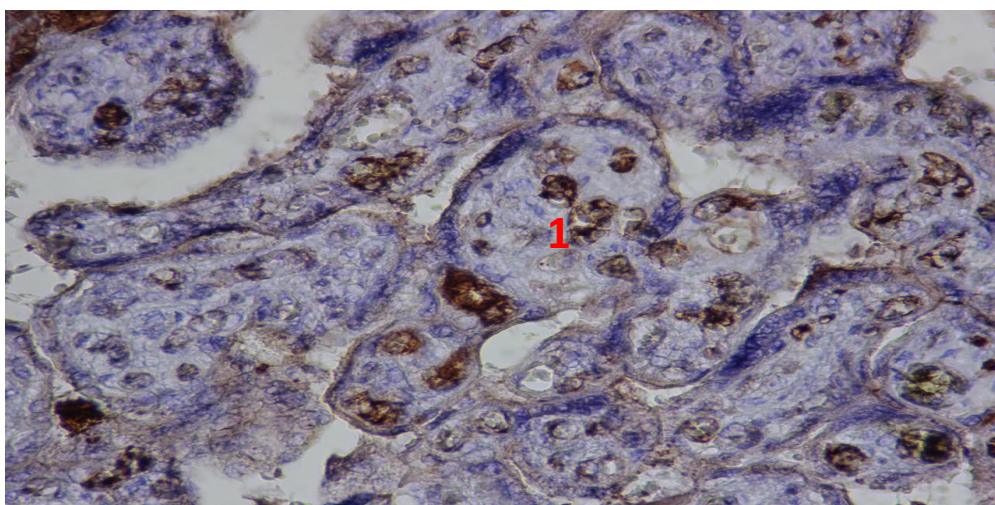


Рисунок 5.17. Експресія СЕФР у плаценті, пізня преєклампсія:

1 - середній показник площі експресії маркера.

5.2.3. Особливості експресії маркера CD 23 у структурах плаценти при ранній та пізній прееклампсії, фізіологічній вагітності

У нормі при ранній та пізній прееклампсії в усіх структурах плаценти експресія CD 23 була мізерною, що не мало практичного значення, або взагалі не визначалась (рис. 5.18-5.20).

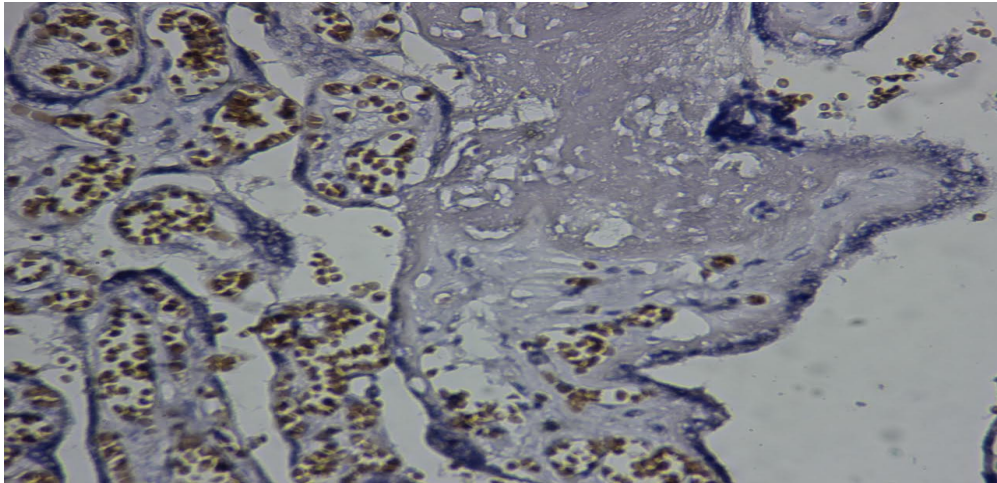


Рисунок 5.18. Експресія маркера CD 23 у плаценті, фізіологічна вагітність.

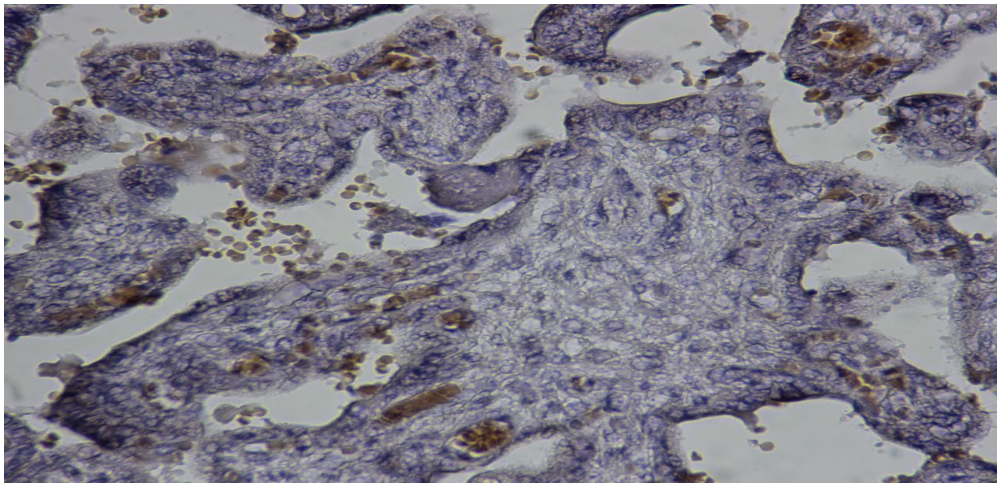


Рисунок 5.19. Експресія маркера CD 23 у плаценті, рання прееклампсія.

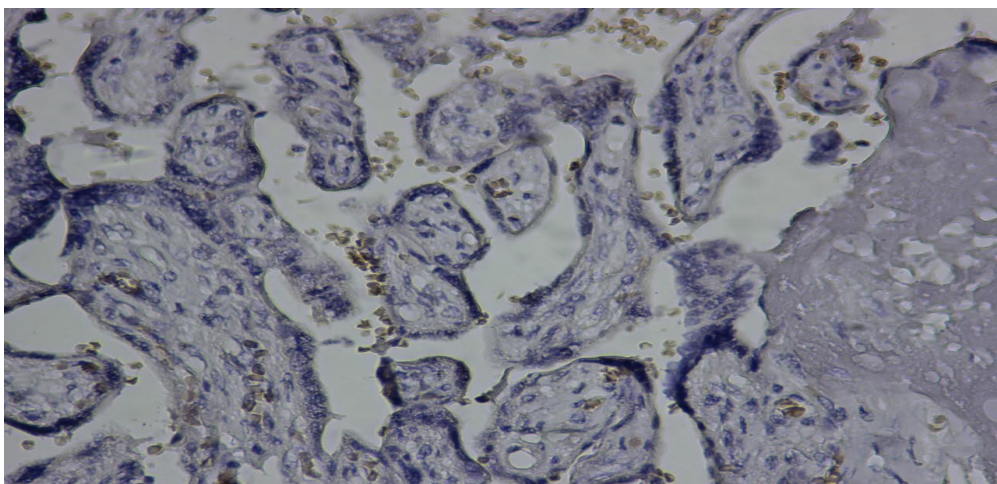


Рисунок 5.20. Експресія маркера CD 23 у плаценті, пізня прееклампсія.

Особливості експресії маркерів РР 13, СЕФР та CD 23 в ендотелії синцитіотрофобласту при ранній та пізній прееклампсії, фізіологічній вагітності (n=80)

Кількість клітин у полі зору	Плаценти жінок із ранньою прееклампсією (n = 20)	Плаценти жінок із пізньою прееклампсією (n = 20)	Плаценти жінок із фізіологічною вагітністю (n = 40)	P
РР13	1.54 ± 0.13	3.78 ± 0.22	7.97 ± 0.64	$P^1 < 0.001$ $p^2 < 0.001$ $p^3 < 0.001$
СЕФР	2.56 ± 0.32	7.23 ± 0.67	12.45 ± 0.82	$P^1 < 0.001$ $p^2 < 0.001$ $p^3 < 0.001$
CD23	0.18 ± 0.02	0.34 ± 0.04	0.52 ± 0.05	$P^1 < 0.001$ $p^2 < 0.001$ $p^3 = 0.006$

Примітки:

p^1 – відношення між групою РП та ПП;

p^2 – відношення між групою РП та групою контролю;

p^3 – відношення між групою ПП та групою контролю;

- - відмінності статистично достовірні ($p < 0,05$) щодо жінок в усіх групах.

Таким чином, під час імуногістохімічного дослідження плацент у двох основних групах, виявлено зниження експресії маркерів СЕФР в ендотелії судин ворсин хоріона, що може свідчити про порушення функціональної активності судинного русла і підвищення судинного опору в системі плацентарного кровообігу. Одержані результати свідчать про ускладнений перебіг вагітності розвитком гестозів та прееклампсії.

Встановлені особливості експресії ангіогенних факторів (фактора росту плаценти, судинно-ендотеліального фактора росту, ендогліна; фактора, що інгібує лейкемію) та виробки плацентарного протеїна РР 13, які полягають у тому, що в I триместрі ускладненої вагітності на фоні порушення експресії фактора росту плаценти, судинно-ендотеліального фактора росту відмічається

найбільш низька продукція плацентарного білка РР 13, що супроводжується на наступних етапах гестації розвитком гестозу та плацентарної недостатності.

Помірна преєклампсія характеризувалась помірною експресією маркерів РР 13, СЕРФ трьох типів забарвлення (мембранного, цитоплазматичного, гранулярного) в синцитіотрофобласті ворсин плаценти. Втрата мембранного та гранулярного забарвлення РР 13 та СЕРФ в синцитіотрофобласті асоційована з переходом преєклампсії від стадії компенсації до стадії декомпенсації, що пов'язано з руйнуванням мембран синцитіотрофобласта та у випадках раннього гестозу. Накопичення РР 13 при преєклампсії в депозитах плідного фібриноїда з периворсинчастим розташуванням і в ділянці децидуальної пластинки можна вважати додатковим фактором зниженої інвазії трофобласта.

Резюме:

Таким чином, із загально патологічних процесів у плацентах двох порівняльних груп діагностовано сполучення розладів матково-плацентарного кровообігу із загально-дистрофічними змінами у ворсинах внаслідок порушення мікроциркуляції. Слід відмітити, що в плацентах при ранніх преєклампсіях різних ступенів значно частіше спостерігали розлади матково-плацентарного кровообігу у вигляді геморагічних інфарктів, вогнищевого тромбозу і стазу в міжворсинчастому просторі суббазальних і центральних зон. Дистрофічні зміни зі склерозом стромі ворсин та відкладанням фібриноїда в стромі ворсин та міжворсинчастому просторі з розвитком великовогнищевого фібриноїдного некрозу чітко визначали при ранніх преєклампсіях помірного та тяжкого ступенів внаслідок порушення мікроциркуляції у ворсинах усіх калібрів.

Для пізньої преєклампсії властиві морфологічні зміни плаценти, котрі можна віднести до проявів компенсації у вигляді гіперкапіляризації проміжних і термінальних ворсин, збільшення кількості синцитіальних вузликів, підвищеної кількості вакуолей у цитоплазмі синцитіотрофобласта, при цьому маса плаценти майже така, як у нормі. Рання та пізня преєклампсія можуть розглядатися як два різних клінічних варіанти ускладненої вагітності з різною морфологічною картиною патологічних змін у плаценті, які обумовлюють різні наслідки, різний

вплив на перебіг вагітності та стан плода. Рання прееклампсія має зазвичай більш тяжкий перебіг у порівнянні з пізньою, що обумовлено незрілістю механізмів адаптації до 32-х тижнів гестації, ступенем пошкодження гістологічних структур плаценти, насамперед синцитіотрофобласта, а також рівнем фіброзування строми ворсин.

Це дослідження, доповнене імуногістохімічним аналізом, виявило статистично достовірне зниження експресії PP 13, яке вказує на підвищенні ризику виникнення ранньої ПЕ ($p < 0,001$), зниження експресії судинно-ендотеліального фактора росту ($p < 0,001$), та відсутньою реакцією на маркер CD 23.

Результати цього розділу опубліковані:

1. Piskun A.O., Konkov D.G., Litvinov S.K. The characteristics of placental angiogenesis related markers in early and late preeclampsia. XXVIII European Congress of Perinatal Medicine. 2022. E-Poster
2. Piskun A.O., Konkov D.G., Honcharenko O., Rud V., Klimas L. Placental biomarkers: PP13, VEGF in diagnostics of early and late preeclampsia. *Wiadomosci Lekarskie*. 2022;75(12):3041-3045. Doi: 10.36740/WLek202212125.

РОЗДІЛ 6

**Оцінка клінічної неефективності профілактичного прийому
ацетилсаліцилової кислоти та кальцію в жінок із ранньою та пізньою
пreekламписією**

Відповідно до встановлених цілей було проведено проспективний аналіз ефективності профілактичного прийому ацетилсаліцилової кислоти та кальцію серед 88 вагітних із пreekламписією на базі КНП “Вінницький міський клінічний пологовий будинок № 1” у період з 2016 по 2018 роки. Жінок було відібрано відповідно до критеріїв Міжнародного товариства з вивчення артеріальної гіпертензії під час вагітності, згідно з яким ПЕ визначається, коли САТ ≥ 140 мм рт. ст. та ДАТ ≥ 90 мм рт. ст. при двократному вимірі з інтервалом більше ніж 4 години або САТ ≥ 160 мм рт. ст. та ДАТ ≥ 110 мм рт. ст., при однократному вимірюванні; протеїнурії або гіпертензії будь-якого ступеня + один чи більше з наступних симптомів [82]: сильний головний біль, порушення зору, набряк диска зорового нерву, біль в епігастральній ділянці, нудота, блювання, біль у правому підребер’ї або болючість при пальпації печінки, підвищені сухожилкові рефлексі, генералізовані набряки, олігоурія (діурез $< 0,5$ мл/кг/год.), кількість тромбоцитів нижче 100×10^9 /л, підвищення рівня трансаміназ (АсАТ та/або АлАТ > 70 МО/л), затримка росту плода. Жінок було розділено на дві групи: РР — 36 жінок із ранньою пreekламписією, група ПП — 52 жінки з пізньою пreekламписією; з яких у першій підгрупі 28 жінок, та 34 – у другій отримували ацетилсаліцилову кислоту у дозі 75 мг, починаючи з 11-12 тижня вагітності (табл. 6.1). Також у групі РР – 12 та у групі ПП – 26 жінок отримували кальцій у низьких дозах (< 1 г/добу).

Таблиця 6.1

Кількість вагітних із пreekламписією, які отримували профілактичний прийом препаратів під час вагітності (n=88)

Препарат	Жінки із ранньою пreekламписією (n=36)	Жінки із пізньою пreekламписією (n=52)	P
Ацетилсаліцилова кислота (75 мг/добу)	28 (78 %)	34 (65 %)	0,21
Кальцій (< 1 г/добу)	12 (33 %)	26 (50 %)	0,12

Термін початку прийому ацетилсаліцилової кислоти в підгрупах (n=62)

Термін (тижні вагітності)	Підгрупа жінок із РП (n _{A1} =28)	Підгрупа жінок із ПП (n _{A2} =34)	P
10-12 т.в.	3 (10,7 %)	-	0,14
12-14 т.в.	1 (2,8 %)	-	0,42
14-16 т.в.	6 (21,4 %)	9 (26,5 %)	0,65
16-18 т.в.	8 (28,6 %)	15 (44,1 %)	0,21
18-20 т.в.	3 (10,7 %)	10 (29,4 %)	0,08
> 20 т.в.	7 (25 %)	-	0,03

Середній термін початку профілактики ацетилсаліциловою кислотою у підгрупі РП становив (16±3,1) тижнів вагітності, у підгрупі ПП – (16±1,4) тижнів.

Таблиця 6.3

Ступені важкості прееклампсії у підгрупах, які отримували профілактику прееклампсії (n=62)

Ступені важкості	Підгрупа жінок із РП (n _{A1} =28)		Підгрупа жінок із ПП (n _{A2} =34)		P
	помірна	важка	помірна	важка	
	22 (78,5 %)	6 (21,5 %)	30 (88,3 %)	4 (11,7 %)	0,31

Як ми бачимо з таблиці 6.3, незважаючи на профілактику ацетилсаліциловою кислотою, відсоток помірної та важкої прееклампсії в А₁ підгрупі становив 78,5 та 21,5 %, відповідно. Такі результати пов'язані із несвоєчасністю (89,3 % профілактичного прийому ацетилсаліцилової кислоти було розпочато після 12 тижня гестації) та нерегулярністю прийому. Навіть у 1 випадку помірної прееклампсії відмічали порушення матково-плацентарного кровотоку та високорезистивний кровоплин у маткових артеріях, що скоріше за все пов'язано з прийомом ацетилсаліцилової кислоти з 20 тиж.ваг. 5 р/тиждень. Середній термін початку профілактичного прийому кальцію в цій групі становив (17±2,4) тиж. ваг. у дозі 600-800 мг/добу. У А₂ підгрупі зростає відсоток помірної ПЕ – 88,3 %, проте це все одно вказує на неефективність використаної дози

ацетилсаліцилової кислоти в якості профілактичної. Середній термін початку профілактичного прийому кальцію в цій групі становив ($16 \pm 1,7$) тиж.ваг. у дозі 600-800 мг/добу.

Таблиця 6.4

Акушерські наслідки прееклампсії у підгрупах, які отримували профілактичну терапію (n=62)

Назва патології	Підгрупа жінок із РП (n _{A1} =28)	Підгрупа жінок із ПП (n _{A2} =34)	ВШ (95 % ДІ)	P
Жінки, які народжували вперше	21 (75 %)	23 (67,6 %)	1,17 (0,37-3,71)	0,78
Ранній токсикоз	3 (10,7 %)	1 (2,9 %)	3,96 (0,39-40,38)	0,25
Набряки вагітних	8 (28,6 %)	5 (14,7 %)	2,32 (0,66-8,13)	0,19
Багатоводдя	2 (7,1 %)	1 (2,9 %)	2,54 (0,22-29,56)	0,46
Маловоддя	9 (32,1 %)	-	33,62 (1,85-609,45)	0,02
↓ФПК	6 (21,4 %)	2 (5,8 %)	4,36 (0,81-23,65)	0,09
↓МПК	-	1 (2,9 %)	0,39 (0,02-9,99)	0,57
Реверсний кровотік в арт.пуповини	1 (2,8 %)	-	3,76 (0,15-96,07)	0,42
Високорезистивний кровоплин в МА	1 (2,8 %)	-	3,76 (0,15-96,07)	0,42
Кесарський розтин	15 (53,6 %)	13 (38,2 %)	1,86 (0,68-5,14)	0,23
Крововтрата > 0,5 %	11 (39,2 %)	14 (41,2 %)	0,92 (0,33-2,57)	0,88

Примітки:

ВШ – вірогідність шансів;

ФПК – фето-плацентарний кровообіг;

МПК – матково-плацентарний кровообіг;

МА – маткова артерія.

Як бачимо з таблиці 6.4, показники акушерських наслідків дещо відрізняються, проте різниця не є суттєвою та, ймовірно за все, пов'язана не з профілактичним прийомом ацетилсаліцилової кислоти та кальцію, а з відмінними фенотипами самої прееклампсії.

Таблиця 6.5

Плодові наслідки прееклампсії у підгрупах, які отримували профілактичну терапію (n=62)

Назва патології	Підгрупа жінок із РП (n _{A1} =28)	Підгрупа жінок із ПП (n _{A2} =34)	ВШ (95 % ДІ)	P
Великий плід	3 (10,7 %)	3 (8,8 %)	1,24 (0,23-6,69)	0,80
↓ кровоплину СМА	3 (10,7 %)	2 (5,9 %)	1,92 (0,29-12,38)	0,49
Дистрес плода	3 (10,7 %)	1 (3,4 %)	3,96 (0,39-40,38)	0,25
ЗВУР	1 (2,8 %)	-	3,76 (0,15-96,07)	0,25
Плід з малою масою до терміну гестації	4 (14,3 %)	1 (3,4 %)	5,50 (0,58-52,37)	0,14
Низькі показники за шкалою Апгар	5 (17,9 %)	3 (8,8 %)	2,25 (0,49-10,37)	0,29
Неонатальна жовтяниця	1 (2,8 %)	-	3,76 (0,15-96,07)	0,42

Примітки:

ВШ – вірогідність шансів;

СМА – середня мозкова артерія;

ЗВУР – затримка внутрішньо-утробного розвитку.

Традиційно для ранньої прееклампсії більш тяжкі плодові наслідки залишаються в цій підгрупі, незважаючи на профілактичний прийом ацетилсаліцилової кислоти (таб. 6.5). Проте й у підгрупі з ПП спостерігається значний відсоток великих плодів та зниженого кровотоку в СМА, що також вказує на неефективність такої профілактичної дози у терміні від 14 тижнів.

Також було проведено аналіз післяпологового періоду в жінок у цих підгрупах (таб. 6.6).

Таблиця 6.6

Післяпологові наслідки прееклампсії у підгрупах, які отримували профілактику прееклампсії (n=62)

Назва патології	Підгрупа жінок із РП (n _{A1} =28)	Підгрупа жінок із ПП (n _{A2} =34)	ВШ (95 % ДІ)	P
-----------------	--	--	--------------	---

Продовження таблиці 6.6

1	2	3	4	5
Лактостаз	1 (3,6 %)	1 (2,9 %)	1,22 (0,07-20,47)	0,89
Анемія	5 (17,9 %)	3 (8,8 %)	2,25 (0,49-10,37)	0,29
Субінволюція матки	2 (7,1 %)	1 (2,9 %)	2,54 (0,22-29,56)	0,46

Примітки:

ВШ – вірогідність шансів.

Резюме:

На фоні призначеної профілактичної терапії ацетилсаліциловою кислотою та кальцієм дещо знижується рівень виникнення важкого ступеня ПЕ в групі жінок з РП (27,8 % до 21,5 %) ($p = 0,31$), у групі ПП відносний показник навпаки зростає з 7,7 % до 11,7 % ($p = 0,31$). Частота виникнення таких станів, як ранній токсикоз у групі РП становила 10,7 % до ПП – 2,9 % ($p=0,25$), набряки вагітних – 28,6 % до 14,7 % ($p=0,19$), знижене ФПК відносно групи ПП – 21,4 % до 5,8 % ($p=0,09$), багатоводдя – 7,1 % до 2,9 % ($p=0,46$), маловоддя – 32,1 % до 0 ($p=0,02$), реверсний кровотік становив – 2,8 % до 0 ($p=0,42$). Частота перинатальних наслідків у групах, які отримували профілактику прееклампсій, становила: дистрес плода – 10,7 % до 3,4 % ($p=0,25$), ЗВУР – 2,8 % до 0 ($p=0,25$), зниження кровоплину в СМА – 10,7 % до 8,8 % ($p=0,49$).

Таким чином, можемо зробити висновок, що ацетилсаліцилова кислота у дозі 75 мг/добу та кальцій у дозі до 1 г/добу, враховуючи нерегулярність прийому (4-5-6 раз на тиждень), у незалежності від фенотипу прееклампсії профілактичної дії не чинять. Превентивна терапія прееклампсії потребує чіткого терміну початку (до 11-12 тижнів) та систематичного прийому препаратів (щоденно).

Результати даного розділу опубліковані:

1. Piskun A.O. Aspirin and calcium as a preventive therapy of early and late preeclampsia. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2022;26(1):82-85. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(1)-15

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Прееклампсія - це захворювання, характеристики якого не змінювались уже 150 років, з часу визначення та опису основних симптомів цього розладу [103, 129]. Прееклампсія ускладнює приблизно від 5 % до 12 % вагітностей, призводить до материнської смертності в 9-26 % у малорозвинених країнах, та 16 % - у високорозвинених [113, 120]. На відміну від більшості серйозних ускладнень вагітності, вона може становити ризик як для жінки, так і для плода, а її наслідки можуть зберігатися у матері десятиліттями (збільшує ризик серйозних серцево-судинних захворювань) і дитини (підвищує ризик перманентної інвалідності за рахунок затримки розвитку через обмеження росту плода та недоношеність) [5, 16, 46, 210]. Незважаючи на те, що ми далеко просунулись у розумінні патогенезу ПЕ, до сьогодні немає консенсусу щодо етіології ПЕ. Існує безліч теорій. Проте дискусійним залишається питання про центральну роль ангиогенезу плаценти в цьому процесі [104].

Патофізіологія прееклампсії - це комплексний мультисистемний процес, оснований на гіпотезі, що неадекватна інвазія трофобласта та порушене ремоделювання спіральних артерій призводить до окисного стресу в плаценті та вивільнення численних медіаторів, які викликають запалення та генералізовану ендотеліальну дисфункцію [69, 110]. Під час прееклампсії відмічається дисбаланс між факторами вазоконстрикції та вазодилатації, а саме до підвищеної концентрації тромбоксану A₂ та ендотеліну-1, та зниженої концентрації NO та простагландину 2 [82]; та зміна реакції гладко-м'язових клітин судин на ці фактори, що призводить до підвищення судинного тонуусу в системі материнського кровотоку [60, 62].

Важливість дебатів «плацента проти серцево-судинної системи» більша за теоретичну: розуміння етіології прееклампсії у поєднаності плацентарної та материнської кардіо-васкулярної систем має далекоглядне клінічне значення для розробки превентивних стратегій, таких як терапія ацетилсаліциловою кислотою, предикція та вживаність шляхом оцінки материнської гемодинаміки або визначення сироваткового рівня плацентарного фактора росту та розчинної fms-подібної тирозинкінази-1, та можливого лікування для послаблення впливу

пreeкламписії на жінку та плід; наприклад, терапія іРНК для протидії надлишку виробленої плацентою fms-подібної тирозинкінази-1 [104].

Сучасні дослідники також вважають, що, можливо, компресія лівої ренальної артерії вагітною маткою у жінки з нерозвиненими однобічними колатераліями може призвести до підвищення внутрішньониркового тиску та ренальної ішемії й розвитку гіпертензії. Таким чином, порушення в нирковій гемодинаміці, що призводять до ниркового компартмент синдрому вважаються потенційною причиною розвитку пreeкламписії [4].

Незважаючи на те, що відповідно до терміну виникнення клінічних симптомів ми виділяємо ранню (до 34 тижнів) та пізню (після 34 тижня вагітності) ПЕ, в літературі описуються випадки атипового перебігу ПЕ та еклампсії, що відповідно, утруднює діагностику, а таким чином і терапію та пологи [105, 106, 107, 111].

На цей час діагностичні критерії пreeкламписії основані на неспецифічних клінічних, ультразвукових та лабораторних даних і пропонують низьку предиктивну здатність для несприятливих материнських і фетальних наслідків. Оскільки рівні ангіогенних факторів можливо виявити за тижні до дебюту ускладнень, *in vitro* діагностичні тести на ці біомаркери можуть покращити ранню діагностику та полегшити прогнозування материнських і фетальних наслідків [5, 31, 108]. У 2014 році Сидорова зі співавторами намагалися створити двоетапну предиктивну систему обстеження вагітних із ризиком виникнення ПЕ, проте автори визнають, що не існує універсального рекомендованого маркера, що відіграє центральну роль у патогенезі пreeкламписії та може корелювати з важкістю її клінічних проявів і тим часом бути відсутнім під час нормальної вагітності [108, 109].

У зв'язку з цим за мету нашого дослідження було прийнято більш детальне вивчення патогенезу пreeкламписії та прогнозування її розвитку з урахуванням плацентарного статусу та визначенням біохімічних маркерів, удосконалення методики оцінки пізньої пreeкламписії.

Основним завданням дослідження було виявити особливості розвитку пізньої пreeкламписії на основі аналізу клініко-анамнестичних та функціональних

показників з урахуванням біомаркерів гестаційної ендотеліопатії та ефективність профілактичного прийому аспірину й кальцію в жінок із ПЕ.

На першому етапі нами було проведено ретроспективне дослідження 138 історій пологів та обмінних карток породіль у період з 2016 по 2018 роки. У дослідженні було виділено групу ранньої прееклампсії – 36 жінок, пізньої прееклампсії – 52 жінки, та контрольну (соматично здорові жінки) – 50 жінок, групи. Було проаналізовано клініко-анамнестичні дані, перебіг вагітності, пологів, післяпологовий період у цих групах.

Вікові параметри становили достатньо широкий діапазон, проте середній вік у групах був до 30 років. За даними літератури, РП у 3,5 рази частіше спостерігається в молодому віці [110]. Цікавим виявилось, що в цих групах прееклампсію в анамнезі відмічали лише в 1 випадку в групі РП (2,8 %) та ПП (1,9 %) на відміну від даних літератури, де в 10-22 %, залежно від терміну дебюту прееклампсії, прослідковували ПЕ за попередньої вагітності [110]. Liona C. Roop та інші вказують, що ризик розвитку ПЕ зростає до 14,7 % за наявності анамнезу ПЕ у першій вагітності, та до 31,9 % - за попередніх двох [120].

Проте не лише ПЕ в анамнезі призводить до зростання ризиків розвитку ПЕ в наступних вагітностях [111]. За даними ретроспективних досліджень, описаних в літературі, за попередньої вагітності в жінок відмічались такі ускладнення вагітності: гестаційний діабет (7,0 % до 2,7 %) , передчасні пологи (15,0 % до 7,7 %), перинатальна смертність (3,2 % до 1,1 %) [118, 119]. Тим часом у нашому дослідженні відмічали такі патологічні стани: самовільні викидні (5,6 % - РП та 13,5 % ПП), передчасні пологи (відмічались лише у групі РП – 2,8 %), антенатальна загибель плода (2,8 % група РП) та рання неонатальна смертність (2,8 % РП). Ці ускладнення вагітності, ймовірно за все, по'язані з порушеною інвазією трофобласта та подальшим неадекватним ремодулюванням спіральних артерій, що призводить до гіпоксії з затримкою розвитку плода, найчастіше під час РП. У випадку ранньої або важкої прееклампсії ризик передчасних пологів зростає, 25 % пологів відбувається в термін до 37 тижнів гестації [120, 121].

Усі ці ускладнення є факторами ризику для наступних вагітностей, тому перша вагітність може слугувати, «вікном можливостей» [111] для ідентифікації жінок із факторами ризику розвитку ПЕ та післяпологових ускладнень [118].

У літературі часто описується зв'язок прееклампсії з екстрагенітальною патологією: серцево-судинними захворюваннями, захворюваннями нирок, аутоімунною патологією, ожирінням і т.д. [113, 114]. Пацієнтки з хронічною гіпертензією мають вищий ризик розвитку ПЕ, викликаний плацентарною мальперфузією на фоні субкомпенсованої ССС [103], ніж жінки без цього стану (ВШ 5.4; 95 % ДІ 4,0-6,5) [120]. У нашому дослідженні частота соматичних захворювань у групах з ПЕ в 1,5-2 рази перевищувала частоту в популяції, особливо у групі ПП; а саме: серцево-судинні захворювання – у 3,5 рази, захворювання нирок – в 4 рази, ожиріння – в 7,7 рази та надмірна маса тіла – в 1,5. У групі РП рівень соматичних захворювань практично не відрізнявся від групи контролю, за винятком ожиріння та надмірної маси тіла, де показники відрізнялись у 6,8 та 1,4 рази відповідно від групи контролю. За даними авторів, ожиріння призводить до зростання ризиків розвитку тяжкої ПЕ в термін ≥ 34 тижня вагітності (що визначається, як ПП), а також важкість материнських наслідків прямопропорційна зростанню індекс маси тіла [115]. До того ж ожиріння призводить до зростання рівня прозапальних цитокінів, таких як TNF α [116], IL-1 β та зниження рівня NO [115], що відіграють важливу роль у патогенезі ПЕ. У тому самому дослідженні також відмічалось, що прегравідарне зниження індекс маси тіла на 1 кг/м² знизить ризик розвитку ПЕ на 0,54 % [116].

Було відмічено структуру гінекологічних захворювань, а також ранній початок менархе, який у певних дослідженнях асоційований із підвищеним ризиком виникнення ПЕ [122]. Наприклад, у Кембріджському дослідженні, яке включало 438 жінок, на щорічне збільшення віку менархе було відмічено падіння АТ на 0,6 мм. рт. ст. в 11,9 тижнів, 0,9 в 31,4 та 0,4 у 38,8 тижнів [123]. За даними нашого дослідження, початок менархе у віці ≤ 11 р. був 8,3 % у групі РП та 3,8 % - ПП (що у 2 рази більше), в групі контролю він становив 0, що свідчить на користь даних літератури, про негативну асоціацію віку менархе з майбутнім АТ

під час вагітності [124]. Вік ≥ 14 р. відмічався в 44,5 % у групі РП, 46,2 % - ПП, та 38 % - групі контролю.

Структура гінекологічних захворювань була представлена синдромом полікістозу яєчників - у 10 разів частіше спостерігалась під час РП, ніж ПП; цервікальною інтраепітеліальною неоплазією - в 1,5 раза частіше під час ПП; аномально-маткова кровотеча - у 4,8 раза частіше під час ПП; непліддям - у 4 рази частіше при РП; сальпінгофоритами - в 4 рази частіше при ПП; поліпи ендометрію та прості кісти яєчника - в 7 та 10 разів частіше в групі РП; також спостерігалися поліпи цервікального каналу, міоми матки, однак суттєвої відмінності між групами не спостерігалось. Проводячи аналіз зв'язку цих патологій з ПЕ у літературі, нами було виявлено, що в ретроспективному когортному дослідженні, яке включало 1765 жінок, СПКЯ також був асоційований із підвищеним ризиком гіпертензивних розладів під час вагітності (ВШ 1,7, 95 % ДІ 1,2-2,4) [126]. Проте в іншому проспективному дослідженні, що складалось із 2397 жінок, не було відмічено жодної статистично значимої відмінності між досліджуваною та контрольною групами [125]. У літературі також відмічено, що більшість гінекологічних захворювань (поліпи ендометрію, аденоміоз, вірусні інфекції, рак ендометрію), викликані порушеннями циркадних ритмів, а саме зниженою циркуляцією мелатоніну, в подальшому призводять до порушеної інвазії трофобласта, оксидативного стресу, що в свою чергу призводить до невиношування або розвитку прееклампсії [127].

Під час аналізу показників паритету, нами було відмічено найвищі показники ПЕ в групі жінок, які народжують уперше: 75 % для РП, та 69,2 % для ПП; що у 1,5 раза більше в порівнянні з групою контролю. За даними мета-аналізу великих когортних досліджень, яке включало 25 356 688 вагітностей, показник жінок, які народжують уперше мав найбільшу відносну фракцію популяції для прееклампсії (ВШ 32,3, 95 % ДІ 27,4-37,0) [117]. Більше того, жінки, які народжують уперше у віці 40 і старші, відносяться до групи високого перинатального ризику [87, 128].

У групі ранньої прееклампсії важкий перебіг відмічався у 2,5 раза частіше, ніж у групі ПП (27,8 % та 7,7 % відповідно). Майже кожна із жінок у

трьох групах перенесла якесь захворювання під час вагітності. Однак частота виникнення таких станів вирізнялась у групі з РП: загрозливий викидень у 4,7 разів частіше, ніж у групі з ПП, загроза передчасних пологів – у 3,5 рази; ранній токсикоз відмічався в 6 разів частіше в порівнянні з ПП, плацентарна дисфункція – в 6 разів. Що, ймовірно, пояснюється децидуальною васкулопатією (синдром поєднує гострі атеротичні ураження, гіпертрофію медії та інфільтрацію лімфоцитами), яка асоціюється з важкими клінічними наслідками, вищими показниками ДАТ, погіршеною ренальною функцією та перинатальною смертністю [137]. Однак анемія вагітних у 1,9 рази частіше відмічалась у групі ПП, ніж у групі РП. Можливо, саме це компенсаторно вплинуло на фенотип прееклампсії, оскільки відповідно до даних літератури вагітні жінки з хронічною анемією мали підвищені показники інвазії трофобласта 206 (46) клітин/мм²), під час нормальної вагітності – 149 (52); просвіт спіральних артерій у жінок із анемією становив 0,07 (0,03) мм², при нормальній вагітності – 0,09 (0,04) мм² [138].

За допомогою УЗД було діагностовано низку таких станів: гіперплазія плаценти – у 2,5 рази частіше виявлялась у групі РП, ніж ПП ($p=0,006$); зниження ФПК – в 6 разів частіше при РП ($p=0,003$); зниження МПК – у 7 разів частіше при РП ($p=0,001$); кісти плаценти у 2,5 рази частіше відмічались у групі РП ($p=0,006$); маловоддя – у 9 разів частіше при РП ($p=0,01$). Затримка внутрішньо-утробного розвитку в 10 разів ($p=0,01$), а також плоди з малою вагою до терміну гестації в 3 рази частіше були виявлені під час вагітності з РП ($p=0,003$), так як порушення пов'язані з більш глибоким ураженням утеро-плацентарного кровотоку під час РП, що не може забезпечити збільшувальні потреби плода, з прогресуванням вагітності [140]. За даними 18 досліджень, доплерометрія в першому семестрі дає можливість діагностувати РП з чутливістю 47,8 % (95 % ДІ: 39.0-56.8) та специфічністю 92,1 % (95 % ДІ: 88.6-94.6); будь-яку ПЕ та ЗВУР з чутливістю 26,4 % (95 % ДІ: 22.5-30.8) й 15,4 % (95 % ДІ: 12.4-18.9), та специфічністю 93,4 % (95% ДІ: 90.4-95.5) і 93,3 % (95 % ДІ: 90.9-95.1) відповідно [142]. Це відповідає отриманим нами результатам та підтверджує ефективність доплерометрії в діагностиці РП.

Реверсний та високорезистивний кровотік діагностувалися в 5 ($p=0,05$) та 4 ($p=0,08$) рази частіше під час РП, ніж ПП; також відмічались ретрохоріальні гематоми та підвищення ехогенності навколоплідних вод (в 5 та 8,5 рази частіше у групі РП ніж ПП). За результатами мета-аналізу Mayrink та співавторів, виявлення резистивного кровотоку в маткових артеріях у 23 тижні гестації дає можливість прогнозувати РП з достовірністю 77,8 % та специфічністю 95 %. Дослідження проведене на 11-13 тижні, яке оцінювалось ізольовано, мало рівні виявлення для ранньої та пізньої ПЕ – 59 % та 40 %, та 5 % хибно-позитивних [139]. Ще одне мультицентричне дослідження, яке включало 1098 вагітних, відмічає зниження резистивності кровотоку в МА з прогресуванням нормальної вагітності, тоді як під час ПЕ резистивність кровотоку навпаки зростає з терміном гестації [141].

Привернула увагу частота вагінальних пологів у групі РП, яка у 2,25 рази була нижчою, ніж у групі ПП, та у 3,1 рази – ніж у групі контролю. Пологи шляхом кесарського розтину були спричинені важкою ПЕ, слабкістю пологової діяльності та дистресом плода. Післяпологова крововтрата $> 0,5$ % спостерігалась у групі РП у 1,2 рази частіше, ніж у групі ПП. У групі контролю крововтрата $< 0,5$ відмічали у 99 % породіль. Це корелює з даними літератури, відповідно до яких крововтрата понад 500 мл (22,9 % до 13,9 % у нормотензивних жінок, $p < 0,01$) та > 1500 мл (3,0 % до 1,4 % у нормотензивних жінок, $p < 0,01$) є більш характерною для ПЕ [143].

За оцінкою новонароджених за шкалою Апгар у 1,6 рази менше дітей у групі РП отримало понад 7 балів на 1 хвилині (у порівнянні з групою ПП) та понад 8 балів на 5 хвилині, що переважно було пов'язано з дихальними розладами. ЗВУР відмічали у 12,5 % від загальної кількості новонароджених у групах з ПЕ, що відрізняється від даних літератури, за якими показники становлять 50-65 % [108].

Оскільки нам було відомо, що ізольована оцінка лише факторів ризику та результатів доплерометрії не має достатньої ефективності, в подальшому для отримання системного розуміння патогенезу та обговорення центральної ролі плаценти в ньому на наступному етапі дослідження було виконано оцінку її

патогістологічних змін під час прееклампсії. У літературі описано дані, які свідчать про наявність вторинних атеросклеротичних змін у децидуальних судинах під час прееклампсії, до того ж стромальні клітини ендометрія, отримані від не вагітних жінок з ПЕ, процес децидуалізації не відбувався *in vitro* та були транскрипційно інертними, що вказує на генетичну причину цієї патології. Тому порушена плацентація під час ПЕ – це результат поєднаних факторів, які впливають на формування децидуальної тканини та трофобласта [137].

У проведеному патогістологічному дослідженні плацент мали місце численні патологічні зміни: інфаркти, кісти, гематоми, кальцинати в децидуальній пластинці та в товщі плацентарної тканини, однак ступінь вираженості структурних змін залежить від форми прееклампсії. Порівняльний аналіз розпочинався з макроморфометричних параметрів: маса плаценти у 1,2 раза більша під час РП, ніж ПП (обумовлено наявністю ділянок «старих» гематом і кальцинатів); площа – у 1,4 раза; об'єм – у 1,3 раза та ППК – у 1,2 раза. Згідно з порівнянням мікроморфометричних даних у групах ПЕ: відкладання фібриноїда у міжворсинчастому просторі – в 1,3 раза більше у плацентах у групі РП, тромбоз судин ворсинчастого дерева – у 1,5 раза; тромбоз міжворсинкового дерева – у 3 раза; кількість незрілих ворсин – у 4,2 раза; кількість ворсин із склерозованою строною – у 2,1 раза; обсяг свіжих геморагічних інфарктів був більшим у 2,2 раза, а «старих» ішемічних інфарктів – у 2 рази; обсяг відкладених кальцинатів у групі РП перевищив ПП у 1,6 раза, що вказує на глибокі ураження ішемічного [145] та запального генезу. На відміну від дефектного ремоделювання саме атерозис призводить до звуження просвіту утеро-плацентарних судин, викликаючи вторинні тромботичні ураження, обмежуючи тік крові до плаценти з подальшими інфарктами та можливим ризиком фетальної смерті [146]. Отже, кількість ворсин з ознаками компенсаторного ангиогенезу у 1,8 раза менша при РП, кількість ворсин з ознаками брунькування – у 1,9 раза, а от тромбоз судин пуповини був у 3,6 раза частіше, ніж у групі ПП ($p < 0.001$). Дослідження Хіаобо Zhang [2015], що включали 178 випадків важкої прееклампсії, мали аналогічні з отриманими нами результати з приводу вищої частоти виявлення судинних розладів у децидуальній тканині та дисплазії ворсин плаценти під час РП [144], що в майбутньому

призводить до більш тяжких неонатальних наслідків [146]. Загалом найбільші дослідження, які ми порівнювали зі своїми патоморфологічними результатами, наведені в таблиці 7.1.

Таблиця 7.1

Основні особливості патоморфологічних результатів у тканині плаценти під час ранньої та пізньої прееклампсії (Luciana Pietro, 2021) [146]

Автор/рік	Кількість пацієнток	Оцінювані групи	Основні відмінності
Shchegolev et al. (2016)	138	28 контрольна 26 РП 84 ПП	Відмічалось переважання ворсин з ознаками брунькування та збільшення кількості синцитіальних вузликів у РП та мікрокіст у септах – при ПП. ІГХ аналіз відмітив ознаки плацентарної гіпоксії при РП [147].
Orabona et al. (2016)	177	105 РП 72 ПП	Зростання кількості гіпоплазованих дистальних ворсин, децидуальна артеріолопатія, вузлики в синцитіотрофобласті, мікрокальцифікати, інфаркти у ворсинках, фіброз міжворсинчатого простору, а також його тромботичні та неспецифічні запальні ураження при РП [148].
Khodzhaeva et al. (2016)	150	50 контрольна 50 РП 50 ПП	Посилене ремодулювання спіральних артерій при РП, з більшою частотою склерозованих судин та меншою інтактних, меншою кількістю гладко-м'язових клітин при РП, ніж при ПП. Відсоток компенсаторних змін у тканинах був типовим для ПП та відсутнім при РП [149].
Kovo et al. (2012)	130	37 РП 93 ПП	РП має вищі рівні ЗВУР та материнські судинні ураження. Однак материнські ураження при ПП зі ЗВУР були важчими, аніж без, проте з однаковими рівнями фетальних уражень [150].
Ogge et al. (2011)	19.041		Плацентарні ураження при РП спостерігалися частіше, ніж при ПП [151].
Van der Merwe et al. (2010)	100	50 контрольна 25 РП 25 ПП	Під час РП частіше спостерігалися інфаркти та хронічні тромбози. Тоді як при ПП – децидуальна артеріолопатія [152].
Egbor et al. (2006)	69	9 РП 11 ПП	Під час РП спостерігалась гіпоплазія обсягу ворсинок та порушення цілісності поверхні покриву термінальних ворсин, тоді як при ПП відмічалось ураження периферичних ворсин та судинні ураження [153].

Примітки:

РП – рання прееклампсія;

ПП – пізня прееклампсія;

ЗВУР – затримка внутрішньо-утробного розвитку.

Ці патоморфологічні відкриття дають можливість зрозуміти вірогідність і важкість віддалених наслідків для плода та самого материнського організму. Однак не дають повної картини для прогнозування без проведення наступного етапу нашого дослідження – імуно-гістохімічного дослідження.

З отриманих результатів ми бачимо, що рівні СЕФР у 1,72 та 4,86 рази були нижчими для ПП та РП в порівнянні з групою жінок із нормальною вагітністю ($p < 0,001$). Такі ж результати отримані у дослідженнях Akriti Sahay та співавторів – рівні СЕФР були нижчими на усіх досліджуваних ділянках плаценти в групі з ПЕ, в порівнянні з контрольною групою ($p < 0,005$) [155]. Bills у кейс дослідженні у першому семестрі (156 випадків тестування СЕФР) підтвердили діагностичну ефективність маркера для ПЕ [156]. У дослідженні Emel Kurtoglu відмічалось зростання рівнів СЕФР при зростанні важкості ПЕ з чутливістю 93,3 % та специфічністю 90 % [159] у порівнянні з групою з помірною ПЕ та групою контролю. Однак Numan Sim не відмічає достовірної відмінності між рівнями СЕФР між підгрупами [160].

У випадку ПП13 показники під час пізньої прееклампсії були у 2,1 рази нижчі, ніж у контрольній групі, та під час дослідження в РП – у 5,2 рази ($p < 0,001$).

Підтвердження діагностичної значимості цього маркера для РП та ПП були отримані в дослідженнях Voucoiran (2013) 40 випадків, Wortelboer (2010) 88 випадків, Chafetz (2007) 47 клінічних випадків ПЕ, Cowans (2011) 37 випадків, Khalil (2010) – 42 випадки для ранньої прееклампсії, Odibo (2011) – 42 випадки ранньої прееклампсії, Schneuer et al. (2012) – 71 ПП та РП, загальна чутливість до біомаркера становила 0,37 (95 % СІ 0.33–0.41) з хибно позитивним результатом до 10 %, тоді як загальна специфічність – 0,88 (95 % СІ 0.87-0.89) [156]. Проте дослідники погоджуються з неможливістю використовувати тільки один із біомаркерів [157], адже всі дослідження були доповнені або оцінкою клінічних даних, або доплерометрією. Хороша діагностична здатність відмічається щодо ранньої прееклампсії у комбінації пульсаторного індексу та біомаркера з середнім АТ, однак має слабе прогностичне значення для ПП [158].

Показники CD 23 у 1,5 раза нижчі при ПП та у 2,8 – при РП, проте експресія цього маркера надто низька в усіх тканинах ($p < 0,001$ та $p=0,006$), щоб стверджувати про прогностичну значимість біомаркера.

На завершення було проведено оцінку неефективності профілактичного прийому кальцію та аспірину в групах жінок із підвищеним ризиком виникнення ПЕ. Оскільки існує наявний дефіцит препаратів для профілактики патофізіологічного прогресування прееклампсії, лише один препарат, ацетилсаліцилова кислота, який запобігає розвитку ПЕ. Високоякісний систематичний огляд Cochrane, у якому були систематизовані дані 60 досліджень (36 716 учасників), дійшов висновку, що ацетилсаліцилова кислота помірно знижує протеїнуричну прееклампсію приблизно на 18 % (відносний ризик [ВР] 0,82; 95 % довірчий інтервал [ДІ], 0,77–0,86). Хоча зниження ВР при ранній прееклампсії (до 34 тижнів) є більшим 7,8, цей підтип становить лише невелику частку випадків (до 30,0 %). Крім того, хоча Кокранівський огляд демонструє обнадійливі тенденції, залишається незрозумілим, чи запобігають інші препарати, що призначають в Україні, розвитку прееклампсії [124, 137, 187]. Ми відмітили помірне зниження виникнення важких форм прееклампсії, проте загальна кількість таких ускладнень, як ранній токсикоз, набряки вагітних, маловоддя, реверсний кровотік в артеріях пуповини, частота випадків пологів шляхом кесарського розтину, залишаються сталими для ПП за такої системності прийому препаратів та дещо статистично не достовірно покращуються для РП. Дослідження Anthony Atallah також вказують на помірне зниження випадків ранньої прееклампсії при прийомі ацетилсаліцилової кислоти в дозах 75-150 мг/день, у вечірній час. Жінки з високим ризиком мають бути виявлені під час першого триместру скринінговими дослідженнями [161]. Інші трайли також доводять доцільність прийому ацетилсаліцилової кислоти в низьких дозах, починаючи раніше 16 тижня вагітності завдяки порушеній агрегації тромбоцитів і покращеній вазодилатації [164], тим самим покращують кровотік до матки та плаценти, знижуючи рівні виникнення прееклампсії на 62 %, та тривалість перебування у відділенні інтенсивної допомоги на 68 %, у порівнянні з плацебо групою. Проте ацетилсаліцилова кислота не має впливу на вагітних із хронічною

гіпертензією. Вищий терапевтичний ефект спостерігався в жінок із кращим комплаєнсом [162]. У рандомізованому дослідженні, де ацетилсаліцилової кислоти призначався в термін 11-14 тижнів гестації до 36, достовірне зниження рівнів ПЕ відмічалось з ВШ 0,38, 95 % ДІ 0,20-0,74, $p=0,004$ [163]. Також профілактичний прийом ацетилсаліцилової кислоти знизив рівні виникнення ЗВУР та передчасних пологів [164,165].

Щодо кальцію, дослідження показали, що його дефіцит може збільшити ризик виникнення ПЕ у 8,5 раза [167], а профілактичний прийом у порівнянні з групою плацебо може знизити ризики виникнення ПЕ з ВШ 0,54 (ДІ 0,41-0,70), ефективність була також зумовлена кумулятивною здатністю Са 31,6 %, Са плюс вітамін Д 19,6 % [166]. Проте інше мультицентричне подвійно-сліпе плацебо-контрольоване дослідження, що включало 1355 жінок, серед яких комплаєнс був 80 %, ризик виникнення преєклампсії у групі прийому кальцію становив 21 % та в групі плацебо – 32 % (ВШ 0,66, ДІ 95 % 0,44-0,98, $p=0,037$) [168], жодних віддалених ефектів кальцію не було відмічено, аналогічно як і в нашому проспективному дослідженні. Аналогічні результати отримані Emmanuel Vujođ у дослідженні, де жінки отримували кальцій 1,5 г/добу з 20 тижня гестації – 23,3 % у групі з прийомом кальцію до 28,9 % у плацебо групі (ВШ 0,80, ДІ 95 % 0,61-1,06, $p=0,121$) [169].

Результати останнього метааналізу, що включав 30 досліджень ($n=20\ 445$ жінок), вказували на те, що саплементації кальцію запобігали преєклампсії однаково у високих (коефіцієнт ризику (КР) 0,49 [0,36-0,66]) або низьких дозах (КР 0,49 [0,36-0,65]). Висока (порівняно з низькими) дозами кальцію не відрізнялася за ефектом (КР 0,79 [0,43-1,40]). Кальцій був однаково ефективним незалежно від вихідного ризику преєклампсії, одночасного прийому вітаміну D або часу початку прийому кальцію, але кальцій був неефективним серед жінок із достатнім середнім споживанням кальцію. Низькі та високі дози кальцію ефективні для профілактики преєклампсії лише в жінок із низьким споживанням кальцію. Це має наслідки для впровадження на рівні популяцій, де кальцій сироватки низький та цільового впровадження, де середнє споживання є достатнім [168].

Інші фармакологічні втручання, такі як використання статинів, показали потенціал для профілактики як для ранньої, так і для пізньої форм ПЕ. Статини, що призначалися між 12-16 тижнями вагітності до пологів, стимулювали інвазію трофобласта, покращували плацентарний кровоплин та знижували вплив протизапальних агентів, що призводило до превенції розвитку ПЕ [176]. Існують перспективні обнадійливі результати про використання статинів під час вагітності, кілька досліджень на людях успішно показали, що прийом статинів під час вагітності є безпечним [176]. Правастатин є препаратом, який широко використовується для зниження ризику фатальних подій при кардіо-судинній патології. Протягом останнього десятиліття він привернув найбільшу увагу з усіх кандидатів (крім аспірину та кальцію) через його потенціал для лікування або запобігання прееклампсії [177].

Доклінічні дослідження демонстрували, що правастатин (ПрСт) може сприятливо запобігати розвитку патології плаценти та судин матері. *In vitro* введення ПрСт в тканини або клітини плаценти активізувало антиоксидантні шляхи та сприяло ангіогенному профілю за рахунок зниження секреції sFlt-1 та sEng.³⁶ Існують також експериментальні докази *in vitro*, що ПрСт усуває ендотеліальну дисфункцію за рахунок зменшення експресії молекул адгезії судинних клітин 1 (VCAM-1) та ендотеліну-1 (ET-1), а також зниження адгезії лейкоцитів на ендотеліальних клітинах. Це означало, що ПрСт може сприятливо впливати як на плаценту, так і на судинні захворювання матері [178].

Кілька груп дослідників повідомили, що ПрСт може усунути фенотип прееклампсії на різних тваринних моделях (наприклад, гіпертензія та протеїнурія). У цих моделях на тваринах також є докази того, що ПрСт може знижувати циркулювальну розчинну fms-подібну тирозинкіназу-1 (sFlt-1), зменшувало локальне та системне запалення та активізувало синтазу оксиду азоту (ензим ендотелію, який утворює оксид азоту) [179].

Лікування ПрСт під час вагітності може навіть покращити віддалені результати після вагітності. ПрСт, який призначали під час вагітності на експериментальній моделі прееклампсії, дозволяв усунути артеріальну гіпертензію, ремоделювання лівого шлуночка та ураження нирок матері. ПрСт,

який вводили під час вагітності та через 28 днів після пологів на моделі прееклампсії (ангіотензиногенова модель) у щурів, усував серцево-судинну дисфункцію, виявлену за допомогою ехокардіографії та подальшого гістологічного дослідження (менше гіпертрофії серця та інтерстиціального фіброзу) [180].

Costantine et al [2021] повідомили про невелике рандомізоване дослідження, в якому 20 вагітних жінок із передчасною прееклампсією вводили 10 мг ПрСт або плацебо (розпочато на 12–16 тижні вагітності) на добу. Період напіввиведення становив 2-3 години, правастатин виявився безпечним. Крім того, в 4 із 10 учасників, які отримували плацебо, розвинулася прееклампсія, але в жодного з тих, хто отримував правастатин. Рівень сироваткового sFlt-1 мав тенденцію до незначного зниження [181].

Lefkou et al [2014] повідомили про дослідження 11 вагітних жінок із антифосфоліпідним синдромом, які отримували 20 мг ПрСт щодня, у порівнянні із 10 вагітних жінок, які не отримували препарат. Відмінності в клінічних результатах вражали — лише 6 із 11 новонароджених, які отримували плацебо, вижили, тоді як у всіх 11 вагітних жінок які отримували ПрСт, були здорові живі немовлята народжені в термін. Були також дані ультразвукового дослідження, які демонстрували, що ПрСт покращував фето-плацентарний кровоплин (серійне ультразвукове дослідження, що проводилося, принаймні, через тиждень, продемонструвало покращення середнього індексу пульсації маткових артерій для всіх 11 вагітних жінок, які отримували ПрСт) [182].

Правастатину спочатку було присвоєно категорію Х, що свідчить про те, що його слід уникати під час вагітності. Проте систематичний огляд зробив висновок про відсутність зв'язку між аномаліями плода та пренатальним введенням ПрСт (хоча кількість вагітностей, під час яких застосовували ПрСт, становила лише 500–600, що означає, що дослідження на цей час можуть бути недостатніми для виявлення будь-якого підвищеного ризику структурних аномалій [183]. Обнадійливі токсикологічні дослідження на тваринах показали, що препарат безпечний, правастатин майже не виявляється в пуповинній крові при народженні, а дослідження плацентарної перфузії свідчать про те, що може

бути активний відтік препарату назад у материнський компартмент [184]. Проте, беручи до уваги, що мозок плода, який розвивається, може бути чутливим до препаратів, які спрямовані на метаболізм ліпідів (є дослідження *in vitro*, які показують, що ПрСт може збільшувати загибель у стовбурових нервових клітинах плода), великі дослідження ПрСт в ідеалі повинні проаналізувати профіль безпеки материнського призначення ПрСт у нащадків у неонатальному та дитячому віці [185]. Дослідження, що проводяться, дають надію, що буде чітка відповідь щодо того, чи ПрСт запобігає прееклампсії. Велике багатоцентрове дослідження в Європі (EudraCT 2016-005206-19) має на меті рандомізувати 1120 вагітних жінок із високим ризиком розвитку прееклампсії на терміні від 35 до 36 тижнів вагітності (на основі алгоритму скринінгу), які отримували 20 мг правастатину або плацебо. Дослідження фармакокінетики та безпеки фази I в Сполучених Штатах рандомізує 48 вагітних жінок із передчасною прееклампсією в анамнезі на терміні вагітності 12–16 тижнів та плацебо 10, 20 або 40 мг правастатину на добу (NCT01717586). Цікаво, що у великому дослідженні також у Сполучених Штатах 1550 вагітних жінок з попереднім анамнезом прееклампсії (які потребували родорозрішення до 34 тижнів вагітності) будуть рандомізовані за прийомом препаратів на 20 мг правастатину або плацебо (NCT03944512). Дослідження в Індонезії рандомізує 280 жінок на терміні вагітності від 10 до 20 тижнів, які отримували 40 мг правастатину на добу або без нього (дослідження INOVASIA; NCT03648970) [185].

Повідомляється, що метформін знижує ризик розвитку прееклампсії. Відомо також, що він впливає на рівень розчинної sFlt-1, що значно корелює з гестаційним віком на початку та тяжкістю прееклампсії. Основною метою цього систематичного огляду та мета-аналізу рандомізованих досліджень було визначити, чи пов'язане застосування метформіну із захворюваністю гіпертензивними розладами вагітності (ГРВ). Загалом 3337 посилань відповідали критеріям пошуку. Після оцінки 2536 тез та виконання повнотекстового огляду 52 досліджень 15 було включено до огляду. У жінок із гестаційним цукровим діабетом використання метформіну було пов'язане зі зниженим ризиком гіпертензії, спричиненої вагітністю, порівняно з інсуліном (ВР 0,56; 95 % ДІ 0,37-

0,85; I₂ = 0 %; 1260 жінок) та недостовірно знижений ризик розвитку преєклампсії (BP 0,83; 95 % ДІ 0,60-1,14; I₂ = 0 %; 1724 жінки). У жінок з ожирінням порівняно з плацебо застосування метформіну асоціювалося з незначним зниженням ризику розвитку преєклампсії (BP 0,74; 95 % ДІ 0,09-6,28; I₂ = 86 %; 840 жінок). У жінок із гестаційним цукровим діабетом застосування метформіну також було пов'язане з незначним зниженням ризику будь-яких гіпертензивних розладів підчас вагітності (HDP) (OR, 0,71; 95 % ДІ, 0,41-1,25; I₂ = 0 %; 556 жінок) порівняно з гліберидом. Коли дослідження були поєднані з використанням мета-регресії випадкових ефектів Байєса з типом лікування як коваріантом, ймовірність того, що метформін має сприятливий вплив на профілактику преєклампсії, гіпертензії, спричиненої вагітністю та будь-якого HDP, становила 92,7 %, 92,8 % та 99,2 % відповідно у порівнянні з будь-яким іншим лікуванням або плацебо. Існує висока ймовірність того, що застосування метформіну пов'язане зі зниженням захворюваності HDP в порівнянні з іншими методами лікування або плацебо. Невелика кількість досліджень, включених до аналізу, низька якість доказів і клінічна неоднорідність перешкоджають узагальненню цих результатів на широкі популяції. Беручи до уваги клінічну важливість цієї теми та величину ефекту, що спостерігається в цьому мета-аналізі, терміново необхідні подальші проспективні дослідження [186].

Метформін — це пероральний гіпоглікемічний засіб, що використовується для лікування цукрового діабету II типу та гестаційного діабету. Подібно до правастатину та інгібіторів протонної помпи він також зменшує секрецію антиангіогенних факторів із плаценти залежно від дози. Він також може пом'якшити ендотеліальну дисфункцію (зменшує експресію VCAM-1) та сприяти вазодилатації у кровоносних судинах матері. Крім того, є докази, що він усуває фенотип преєклампсії на експериментальних моделях [187].

У рандомізованому дослідженні Syngelaki зі співавторами [2016], яке вивчало потенціал метформіну зменшувати збільшення ваги матері та плода в жінок з ожирінням, повідомлялося про значне зниження частоти преєклампсії на 76 % (BP 0,24; 95 % ДІ 0,10–0,61; P < . 001) [188]. Метааналіз досліджень, що оцінювали метформін порівняно з інсуліном, дозволив зробити висновок, що

частота гіпертензивних розладів зменшується серед тих, хто приймав метформін ($n=836$; ВР, 0,68; 95 % ДІ, 0,48–0,95) [61], але під час метааналізу досліджень, де жінки отримували метформін або плацебо, не виявлено різниці в гіпертензивних розладах під час вагітності 61 ($n=609$; ВР 0,86; 95 % ДІ 0,33–2,26; $P=,76$) [189]. Це незважаючи на включення дослідження Syngelaki, де ефект лікування був значним. Хоча є деякі обнадійливі результати, слід зазначити, що жодне дослідження з профілактики метформіном не оцінювало ризику розвитку преєклампсії як первинний результат.

Завершений набір 180 жінок у рандомізованому дослідженні 3000 мг метформіну з подовженим вивільненням або плацебо, які вводили в розділених дозах, у Південній Африці (РАСТР20168001752102; результати дослідження ще не повідомляються) [190]. Велика когорта, яка оцінювала результати дитинства (зріст, емоційний та розумовий розвиток), прийшла до висновку, що пренатальне введення метформіну є безпечним. Однак існують доклінічні та клінічні дані, які викликають занепокоєння щодо безпеки. Недолік метформіну полягає в тому, що він має високу поширеність побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту, які можуть знизити комплаєнс [191].

Інгібітори протонної помпи широко використовуються для зменшення секреції кислоти, у тому числі під час вагітності. Були опубліковані результати доклінічних досліджень, які свідчили, що, подібно до правастатину, інгібітори протонної помпи (лансопразол, рабепразол та езомепразол) можуть зменшувати плацентарне вивільнення sFlt-1 та sEng *in vitro* (у нижчих концентраціях, ніж правастатин) [185]. Використовуючи експериментальну модель, наведене вище дослідження продемонструвало, що інгібітори протонної помпи зменшують продукцію плацентарних і судинних прозапальних цитокінів, а також зменшують прояви ендотеліальної дисфункції (зменшення експресії VCAM-1 та ET-1: зниження адгезії лейкоцитів і посилюють проліферацію ендотеліальних клітин). Також надано докази того, що езомепразол може сприяти оптимальній судинній динаміці, оскільки він активізує фосфорильовану синтазу оксиду азоту в ендотеліальних клітинах (фермент, що виробляє потужний оксид азоту). Крім

того, було показано, що езомепразол усуває гіпертензивний фенотип експериментальних моделей преєклампсії [192].

Інгібітори протонної помпи добре переносяться. Крім того, є дані щодо безпеки у дуже великих групах жінок, в яких було відмічено відсутність тератогенного ризику навіть після впливу в першому триместрі [193]. Метааналіз повідомив про зв'язок між пренатальним впливом та дитячою астмою [53,150] але незрозуміло, чи є зв'язок причинним фактором або те, чи можуть певні асоціативні змінні пояснити цей висновок [194]. Saleh із співавт. [2017] дослідили когорту жінок із підтвердженою або підозрюваною ПЕ та виявили, що ті пацієнтки, хто отримував інгібітори протонної помпи, мали більш сприятливий ангиогенний профіль (зниження sFlt-1, sEng та ET-1) порівняно з тими, хто не приймав цей препарат [195]. Епідеміологічні дані шведської когорти з 157 720 вагітностей дали неоднозначну картину: вагітні жінки, які приймали інгібітори протонної помпи, фактично мали підвищений ризик преєклампсії (коригований коефіцієнт шансів [ККШ], 1,17; 95 % ДІ, 1,02–1), знижений ризик преєклампсії, діагностованої на терміні гестації < 37 тижнів (ККШ, 0,63; 95 % ДІ, 0,41–0,96) або при < 34 тижні вагітності (ККШ, 0,41; 95 % ДІ, 0,20–0,82) [196]. Клінічне дослідження, проведене в Кейптауні (Південна Африка), у якому 120 учасниць із діагнозом преєклампсія на терміні від 26 до 32 тижнів вагітності до 40 мг щоденного прийому езомепразолу або плацебо дозволило встановити, що середній термін пролонгування вагітності (первинний результат) становив 11,4 доби (інтерквартильний діапазон [IQR] 3,6–19,7) у групі езомепразолу та 8,3 доби (IQR, 2,8–19,6) серед тих, хто отримував плацебо, незначне збільшення на 3 доби (95 % ДІ, 2,9–8,8; $P = .31$). Хоча ймовірно пояснення висновків полягає в тому, що 40 мг езомепразолу не можуть усунути передчасну преєклампсію, можливо, якість дослідження була недостатня. Дослідники продовжили рандомізоване випробування за допомогою фармакокінетичних досліджень і виявили, що циркулювальні концентрації езомепразолу були мінімальними через 7 годин після введення [197]. Отже, більш висока доза двічі на добу або внутрішньовенне введення може мати ефективність, хоча це потребує оцінки. Заспокоює те, що рівні езомепразолу не були виявлені в пуповинній крові після народження, що

свідчить про відсутність значного трансплацентарного проходження при цій пероральній дозі [56]. Таким чином, інгібітори протонної помпи можуть мати потенціал для лікування або запобігання прееклампсії.

Існують додаткові великі дослідження, які оцінюють 40 мг езомепразолу на добу. Дослідження в Австралії має на меті рандомізувати 480 вагітних жінок, визначених як високий ризик за алгоритмом скринінгу в першому триместрі (основним результатом є різниця в артеріальному тиску на 36 тижні вагітності; ANZCTR12618001755224). Плацебо-контрольоване профілактичне дослідження в Єгипті має на меті рандомізувати 1000 вагітних жінок (NCT03717740), а дослідження лікування спрямоване на рандомізацію 390 вагітних жінок із передчасною прееклампсією (NCT03213639) [185].

З огляду на досвід дослідження езомепразолу, перед початком рандомізованого дослідження розпочали з фармакокінетичних досліджень на когорті з 15 вагітних жінок із ранньою прееклампсією і підтвердили, що рівень циркулювального препарату був оптимальним. Також було зареєстроване дослідження, яке порівнює комбінацію езомепразолу (40 мг) та метформіну (1000 мг) із плацебо (NCT03717701). У північноамериканському відкритому дослідженні метформіну візьмуть участь 60 вагітних жінок із цукровим діабетом 1 типу (основним результатом є частота ГРВ; NCT03570632) [198].

Було продемонстровано, що сульфасалазин, препарат, що використовується для лікування запальних захворювань кишечника, зменшує секрецію плацентою sFlt-1, підвищує сироватковий рівень плацентарного фактора росту (PlGF) та зменшує показники ендотеліальної дисфункції. Потенційна перевага полягає в тому, що його потужні антизапальні властивості можуть допомогти усунути плацентарне та системне запалення, наявне при прееклампсії. Однак неясно, скільки препарату всмоктується в кровообіг. Беручи до уваги цю інформацію, розпочали фармакокінетичні випробування сульфасалазину серед жінок із ранньою прееклампсією (ACTRN12617000226303) [199, 200].

Повідомляється, що й інші невеликі молекули зменшують секрецію sFlt-1 (наприклад, софалкон, YC1 та убаїн), але вони можуть бути далекі від трансляції, оскільки їх безпека залишається невизначеною [192, 201].

Виникає питання про те, як ліки з такою різною дією — від зниження рівня ліпідів, інгібування протонної помпи до контролю глікемії — зближуються, щоб зменшити секрецію sFlt-1. Визначення загальних внутрішньоклітинних мішеней — це не лише питання наукової цікавості: якщо воно знайдене, то посилює біологічну подібність і може виявити нові цілі для ліків. Були визначені дві молекулярні мішені, на які діють деякі з цих препаратів.

Показано, що інгібування ланцюга транспорту електронів мітохондрій зменшує секрецію sFlt-1 плаценти, що свідчить про те, що мітохондрії позитивно регулюють секрецію sFlt-1. Було продемонстровано, що метформін та езомепразол зменшують продукцію sFlt-1 за рахунок пригнічення функції мітохондрій. Хоча це визначає мітохондрії як теоретичну мішень ліків, навмисне застосування інших препаратів, які порушують функцію цього субклітинного органа, потрібно робити з обережністю, беручи до уваги його вирішальну роль у генерації внутрішньоклітинної енергії [185].

Таким чином, наше дослідження, яке було засноване на комплексній оцінці основних ланок патогенезу пізньої преєклампсії, шляхом визначення показників плацентарного статусу показало, що наявність супресії маркерів ангиогенезу плацентарного походження та зниження компенсаторно-приспосувальних можливостей гемодинамічного забезпечення вагітності є незалежними прогностичними факторами, які були асоційовані з гіпертензивними розладами вагітності після 34 тижнів гестації. Відмінність між раннім та пізнім початком розвитку преєклампсії полягала насамперед у достовірному збільшенні випадків материнської (плацентарна дисфункція, післяпологові кровотечі, анемії) та фетальної (затримка росту плода, МГВП) патології. У вагітних пацієнток із пізньою преєклампсією було встановлено неефективність профілактичної терапії, що, ймовірно, пов'язано з нерегулярним прийомом призначених препаратів та початком отримання ліків після 11-12 тижнів вагітності. Оцінка імуногістохімічних маркерів плацентарного

походження дозволила зрозуміти патогенез різних форм перинатальної патології внаслідок розвитку пізньої преєклампсії, намітити шляхи прогнозування ускладнень на ранніх етапах та в подальшій перспективі дозволить розробити диференційовану та персоналізовану тактику ведення цієї категорії пацієток.

ВИСНОВКИ

На цей час преєклампсія є однією з головних причин материнської та неонатальної смертності в світі та в Україні. Незважаючи на існування різних методів лікування преєклампсії, їх ефект є абсолютно недостатнім. У зв'язку з цим саме профілактика преєклампсії, що має бути розпочата ще до 11-12 тижня гестації в жінок із високим ризиком, набуває першочергового значення. У дисертаційному дослідженні представлено вирішення актуального завдання практичного акушерства – удосконалення критеріїв діагностики та оптимізація медикаментозної профілактики преєклампсії у жінок із високими ризиками розвитку преєклампсії.

1. Підвищені ризики розвитку пізньої преєклампсії були асоційовані з достовірним збільшенням в анамнезі дитячої захворюваності ($p=0,02$), серцево-судинних захворювань ($p=0,005$), захворювань сечо-статевої системи ($p=0,0003$), з ожирінням I ($p=0,003$) та II ступеня ($p=0,04$), надто раннім початком статевого життя ($p=0,02$), цервікальною інтраепітеліальною неоплазією ($p=0,03$), аномальними матковими кровотечами ($p=0,02$), штучним перериванням вагітності ($p=0,04$). Для ранньої преєклампсії підвищені ризики були асоційовані з дитячими хворобами ($p=0,049$), ожирінням I ($p=0,01$) та II ступеня ($p=0,049$), синдромом полікістозних яєчників ($p=0,03$), непліддям ($0,04$), поліпами ендометрія ($p=0,49$), а також загрозливим викиднем ($p=0,0008$), раннім токсикозом ($p=0,003$) та плацентарною дисфункцією ($p=0,0001$), гіперплазією плаценти ($p=0,006$), зниженням фето-плацентарний кровоплин ($p=0,003$), зниженням матково-плацентарний кровоплин ($p=0,001$), реверсним кровотоком у маткових артеріях ($p=0,049$).

2. Порушена насосна функція серця лежить в основі порушеної організації циркуляторного стану серцево-судинна системи під час вагітності. При цьому маркером напруги гемодинамічної перебудови виступає перехід за серцевим викидом до гіперкінетичного стану в положенні стоячи відносно положення лежачи, а предиктором – гемодинамічні прояви циркуляторних синдромів серцевої недостатності під час виконання антропофізіологічного алгоритму.

Серцевої недостатності за перфузійним типом є тригером формування гіпертонічного стану під час вагітності.

3. У плацентах при ранній прееклампсії різних ступенів значно частіше спостерігали розлади матково-плацентарного кровообігу у вигляді геморагічних інфарктів (18,2% до 8,4%; $p < 0,001$), вогнищевого тромбозу і стазу в міжворсинчастому просторі суббазальних і центральних ділянках (12,6% до 4,2%; $p < 0,001$). Дистрофічні зміни зі склерозом стромі ворсин та відкладанням фібриноїду в стромі ворсин та міжворсинчастому просторі з розвитком великовогнищевого фібриноїдного некрозу чітко визначались при ранній прееклампсії помірного та тяжкого ступенів унаслідок порушення мікроциркуляції у ворсинах усіх калібрів (34,8% до 16,2%; $p < 0,001$). Тоді як для пізньої прееклампсії властиві більш виражені компенсаторно-приспосувальні морфологічні зміни плаценти: гіперкапіляризації проміжних і термінальних ворсин, збільшення кількості синцитіальних вузликів, підвищеної кількості вакуолей у цитоплазмі синцитіотрофобласта, при цьому маса плаценти майже така, як у нормі.

4. Імуногістохімічним аналізом виявлено статистично достовірне зниження експресії плацентарного протеїну 13 ($p < 0,001$), зниження експресії судинно-ендотеліального фактора росту ($p < 0,001$), яке вказує на підвищені ризики виникнення ранньої прееклампсії та відсутньою реакцією на маркер CD 23.

5. Неефективність профілактичного прийому пов'язана з неправильним режимом (прийом 5-6 разів на тиждень), дозою (75мг/добу) та пізнім початком прийому препарату (після 14 тижня вагітності).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою оптимізації доклінічної предиктивної діагностики ризику розвитку прееклампсії доцільно визначати гемодинамічний профіль у I триместрі вагітності за допомогою тетраполярної реовазографії із використанням програми Cavascreen.
2. Вагітні з ожирінням, надмірною масою тіла, серцево-судинними захворюваннями, захворюваннями сечо-статевої системи відносяться до групи ризику акушерських і перинатальних ускладнень, потребують оцінки ступеня ризику та своєчасної профілактики.
3. При виявленні III типу гемодинамічного забезпечення вагітності після 20 тижня вагітності показано дослідження sFlt-1 та плацентарного фактору росту з метою прогнозування розвитку пізньої прееклампсії.
4. У жінок із підвищеним ризиком розвитку прееклампсії рекомендовано визначати плацентарні маркери ангіогенезу для призначення оптимальної профілактичної терапії ацетилсаліциловою кислотою в дозі 150 мг наприкінці першого триместру (11-12 тижнів) із чітким контролем виконання.
5. В післяпологовому періоді жінки з пізньою прееклампсією потребують консультації кардіолога для персоналізованої оцінки ризику розвитку кардіоваскулярної патології в майбутньому.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in early-onset and late-onset preeclampsia / Reinaldo Marin [et. al.] // *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Basis Dis.* – 2020. – 1; 1866 (12): 165961. doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165961.
2. Mechanisms of Key Innate Immune Cells in Early- and Late-Onset Preeclampsia / Ingrid Aneman [et al.] // *Front. Immunol.* – 2020. – 18; 11: 1864. doi: 10.3389/fimmu.2020.01864.
3. Preeclamptic Women Have Decreased Circulating IL-10 (Interleukin-10) Values at the Time of Preeclampsia Diagnosis: Systematic Review and Meta-Analysis / Meryl C. Nath [et. al.] // *Hypertension.* – 2020. – 76(6): 1817-1827. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15870.
4. Bellos I. Doppler parameters of renal hemodynamics in women with preeclampsia: A systematic review and meta-analysis / I. Bellos, V. Pergialiotis // *J Clin Hypertension.* – 2020. – 22(7): 1134-1144. doi: 10.1111/jch.13940.
5. Holger S. Combining Biomarkers to Predict Pregnancy Complications and Redefine Preeclampsia / S. Holger, M. Hund and T. Andraczek // *Hypertension.* – 2020. – 75(4): 918-926. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13763
6. Preeclampsia: The Relationship between Uterine Artery Blood Flow and Trophoblast Function / Anna Ridder [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – 2; 20(13): 3263. doi: 10.3390/ijms20133263.
7. Animal Models of Preeclampsia. Causes, Consequences, and Interventions/ Kathryn L. Gatford [et. al.] // *Hypertension.* – 2020. – 75: 1363-1381. doi.org/10.1161//HYPERTENSIONAHA. 119.14598.
8. Esther Alves de Souza. The relationship among vitamin D, TLR4 pathway and preeclampsia / Esther Alves de Souza and Luciana Pellegrini Pisani // *Molecular Biology Reports.* – 2020. – 47, 6259-6267. doi.org/10.1007/s11033-020-05644-8.
9. Fetal Growth Restriction: Does an Integrated Maternal Hemodynamic-Placental Model Fit Better? / F. Mecacci [et.al.] // *Reprod. Sci.* – 2020. – 19. doi: 10.1007/s43032-020-00393-2.

10. Настанова Національного інституту здоров'я і медичної допомоги Великобританії. - «Гіпертензивні розлади під час вагітності: діагностика та лікування»
11. Уніфікований клінічний протокол з акушерської допомоги «Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді»
12. Soluble endoglin concentration in maternal blood as a diagnostic biomarker of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis / G. Margiola-Siarkou [et.al] // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2021. – Vol. 258. – P366-381. doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.01.039
13. Differential Expression of Placental Growth Factor, Transforming Growth Factor- β and Soluble Endoglin in Peripheral Mononuclear Cells in Preeclampsia / Zaima Ali [et.al.] // *J. Coll. Physician Surg. Pak.* – 2019. – Vol. 3. – P235-239 DOI: 10.29271/jcpsp.2019.03.235
14. Analyses of soluble endoglin and matrix metalloproteinase 14 using enzyme-linked immunosorbent assay in the diagnosis and assessment of severity of early- and late-onset pre-eclampsia / Ali Ovayolu [et. al.] // *J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc.* – 2021. – Vol. 22. – P29-36. - DOI: 10.4274/jtgga.galenos.2020.2019.0201
15. Abnormal blood biomarkers in early pregnancy are associated with preeclampsia: a meta-analysis / Rebecca E Allen [et.al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2014. – Vol. 182. – P194-201. - DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.09.027
16. Placental protein 13: An important biological protein in preeclampsia / Ranjeeta Gadde , Dayanand C.D. , and S.R. Sheela // *J. of Circ. Biomark.* – 2018. – Vol. 7. – P1-16. doi: 10.1177/1849454418786159.
17. Evaluation of Serum Biomarkers and Other Diagnostic Modalities for Early Diagnosis of Preeclampsia / Angela Felicia Sunjaya and Anthony Paulo Sunjaya // *J. Family Reprod. Health* – 2019. – Vol. 13(2). – P56-69. PMID: PMC6969892
18. Особливості триместрової динаміки вазотонічної регуляції при гестаційній ендотеліопатії / Д.Г. Коньков, О.В. Булавенко, О.А. Таран // *Perinatology and pediatric. Ukraine*. 2017.4(72):70-77; doi 10.15574/PP.2017.72.70.
19. Вплив мелатаніну на кількість цитокінів при еклампсії / Р. Ф Савка, А. М. Бербець, С. Г. Приймак, О. М. Юзько, Д. А. Бербець // *Неонатологія, хірургія та*

перинатальна медицина (медичний науково- практичний журнал). ТОМ XIII, №2(48), 2023 DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.

20. Шишкоподібна залоза і преєклампсія-сучасний погляд на проблему (огляд літератури) / Р. Ф. Савка, А. М. Бербець // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. Том 21, №2 (78). 2020.

21. Розлади сну та зміни концентрацій мелатонину в слині у вагітних із плацентарною недостатністю, реалізованою у вигляді затримки внутрішньоутробного росту плода / А. М. Бербець // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2019. - Р60-66.

22. Effect of melatonin on the level of cytokines in preeclampsia / Р. Савка, А. Бербець, С. Приймак, О. Юзько, Д. Бербець // Неонатологія, хірургія перинатальна медицина. Том 8, № 2 (48). 2023. Р 98-106.

23. Is the imbalance between pro'angiogenic and anti'angiogenic factors associated with preeclampsia? / L. L. Jardim, D.R. Rios, L.O. Perucci [et al.] // Clinica Chimica Acta. — 2015. — Vol. 447. — P. 34—38. doi: 10.1016/j.cca.2015.05.004.

24. Особливості трансформації ендометріальних сегментів спіральних артерій при гестаційній ендотеліопатії / Коньков, Д. Г.; Піскун, А. О. // Тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. «Актуальні питання акушерства, гінекології і репродуктивної медицини», 1 листоп. 2017 р., Запоріжжя. - Запоріжжя, 2017. - С. 56-58.

25. Circulating endothelial cell number and markers of endothelial dysfunction in previously preeclamptic women / Z.B. Tuzcu, E. Asicioglu, M. Sunbul [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 2015. — Vol. 213 (533). — P. e531—e537. doi: 10.1016/j.ajog.2015.06.043.

26. The hemodynamic pregnancy supporting in early and late preeclampsia / Konkov, D.G.; Belkaniya, G.S.; Borzenko, I.V.; Piskun A. //Тези доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки», 10-11 трав. 2018 р., Вінниця. - Вінниця, 2018. - С. 3-5.

27. The features of placental angiogenesis in early preeclampsia / Konkov, D.G.; Piskun A.O. //Actual questions of modern gynecology and perinatology. - 2018. - №4. - P.25-29.
28. Specialties of hystomorphometrical changes in placenta of women with early and late preeclampsia/ D. Konkov, A. Piskun, O. Taran, G. Kostur //Wiadomosci Lekarskie. – 2020, tom LXXIII, nr 1.
29. Placental biomarkers: PP 13 VEGF in diagnostics of early and late preeclampsia /Alina O. Piskun, Dmytro G. Konkov, O. Honcharenko, V. Rud, L. Klimas // Wiadomosci Lekarskie. – 2020, tom LXXV, issue 11part 2.
30. Thuy Thi Thanh Pham, Duy Phu Tran, Minh Cong Nguyen, Mohamed Taha Amen, Marnie Winter, Clare Whitehead, Justine Toh and Benjamin Thierry. A simplified point-of-care testing approach for preeclampsia blood biomarkers based on nanoscale field effect transistors // Nanoscale, 2021, 13, 12279-12287. doi.org/10.1039/D1NR02461B.
31. Associations of enos glu298ASP (G894T) endothelial dysfunction gene polymorphisms with metabolic disorders in pathological pregnancy NIH / Nataliya I. Henyk Svitlana O. Ostafiichuk, Pavlo M. Prudnikov, Pavlo R. Volosovskiy, Vitaliy O. Zabolotnov, Oleksandra H. Boichuk Nataliya I. Henyk Svitlana O. Ostafiichuk, Pavlo M. Prudnikov, Pavlo R. Volosovskiy, Vitaliy O. Zabolotnov, Oleksandra H. Boichuk // Wiadomosci Lekarskie. – 2022, tom LXXIII, nr 5.
32. Сонографічні ознаки змін легень та нирок при новій коронавірусній хворобі-2019 у вагітних з фетоплацентарною недостатністю / Вікторія Мацькевич, Х.М . Ільницька, О. Я. Царук, І. С. Головчак, О. Г. Бойчук, Т. Л. Ленчук, Л. В. Глушко // Прикарпатський вісник наукового товариства імені Шевченка ПУЛЬС, tom XXV, issue 5.
33. THE ROLE OF VASCULAR HOMEOSTASIS IN WOMEN WITH INFERTILITY TREATED WITH ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES AND WITH CONCOMITANT INTRAHEPATIC CHOLESTASIS / OH Boichuk, SM Heryak, SV Khmil, MS Khmil // World Science (2021), 2 (63), 1-4.

34. Бойчук О.Г, Гулій Д. Я. Фактори ризику акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних з доброякісними пухлинами яєчників. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2021;2(48):5-14. наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2021;2(48):5-14.
35. Svitlana O. Ostafiichuk, Pavlo M. Prudnikov, Pavlo R. Volosovskiy, Vitaliy O. Zabolotnov, Oleksandra H. Boichuk, Dysfunction gene polymorphisms with metabolic disorders in pathological pregnancy. *Wiadomości Lekarskie*, VOLUME LXXV, ISSUE 5 PART 2, MAY 2022.
36. Zelinka-Khobzey M. M., Tarasenko K.V. Histomorphological Characteristics of the Placenta in Women with Obesity and Preeclampsia // *Experimental Medicine and Morphology* 2021, 6(3): 85–95. doi.org/10.26693/jmbs06.03.085
37. Şerif Aksin, Numan Çim, Hanım Güler Şahin, Deniz Balsak. Angiogenic factors and evaluation of vascular status in preeclampsia // *Annals of Clinical and Analytical Medicine* 2021;12(6):685-689. DOI: 10.4328/ACAM.20577
38. Ghulmiyyah L, Sibai B, Maternal Mortality from Preeclampsia / Eclampsia. *Semin Perinatol.* 2012; 36(1):56-9. 2. doi: 10.1053/j.semperi.2011.09.011
39. Običan SG, Odibo L, Tuuli MG Rodriguez A, Odibo OA. Third trimester uterine artery Doppler indices as predictors of preeclampsia and neonatal small for gestational age. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020; 33(20):3484-9. 4. doi: 10.1080/14767058.2019.1575804.
40. Eddy AC, Bidwell GL, George EM. Pro-angiogenic therapeutics for preeclampsia. *Biol Sex Differ.* 2018;9(1):36. doi.org/10.1186/s13293-018-0195-5
41. Lambert G, Brichant JF, Hartstein G, Bonhomme V, Dewandre PY. Preeclampsia: an update. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2014;65(4):137–49.
42. Thien Nguyen, Kosar Khaksari, Siddharth M. Khare, Soongho Park, Afrouz A. Anderson, Janine Bieda, Eunjung Jung, Chaur-Dong Hsu, Roberto Romero, and Amir H. Gandjbakhche. Non-invasive transabdominal measurement of placental oxygenation: a step toward continuous monitoring. *Biomedical Optics Express.* Vol. 12,(7): 4119-4130(2021) doi.org/10.1364/BOE.424969
43. Jean-François Bilodeau, Amélie Gagné, Karine Greffard, François Audibert, William D. Fraser, Pierre Julien. The plasma antioxidant vitamin status of the INTAPP

cohort examined: The unsuspected importance of β -carotene and γ -tocopherol in preeclampsia. *Pregnancy Hypertension*. Vol. 25, August 2021, Pages 213-218. doi.org/10.1016/j.preghy.2021.06.009

44. Коньков, Д.Г. Мультидисциплинарный взгляд на состояние гемодинамического обеспечения беременности. Антропофизиологический подход / Д.Г. Коньков, Г.С. Белкания, Л.Р. Диленян., Л.Г. Пухальская // *Охрана материнства и детства* (2017) №1 (29), с. 5-13.

45. Enoch Odame Anto, David Antony Coall, Otchere Addai-Mensah, Yaw Amo Wiafe, William K. B. A. Owiredu [et al.]. Early gestational profiling of oxidative stress and angiogenic growth mediators as predictive, preventive and personalised (3P) medical approach to identify suboptimal health pregnant mothers likely to develop preeclampsia. *EPMA Journal* (2021)

46. IF Reijnders, AGMGJ Mulders, MPH Koster, ATM Kropman, AHJ Koning, SP Willemsen, EAP Steegers, RPM Steegers-Theunissen. First-trimester maternal haemodynamic adaptation to pregnancy and placental, embryonic and fetal development: the prospective observational Rotterdam Periconception cohort. *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* (2021). doi.org/10.1111/1471-0528.16979

47. Kenna Degner, Ronald R Magness, Dinesh M Shah, Establishment of the Human Uteroplacental Circulation: A Historical Perspective. *Reprod Sci* 2017 May;24(5):753-761. doi: 10.1177/1933719116669056.

48. Berks D., Hoedjes M., Raat H., et al. Risk of cardiovascular disease after preeclampsia and the effect of lifestyle interventions: a literature-based study // *BJOG*. - 2013. - Vol. 120, N. 8. - P. 924-931. doi: 10.1111/1471-0528.12191.

49. Динаміка змін оксиду азоту та розвитку гестаційної ендотеліопатії при прееклампсії / В. К. Ліхачов, О. О. Тарановська, Л. М. Семенюк, Л. В. Яремчук // *Вісник проблем біології і медицини*. - 2014. – Випуск 3, Т.3. – С. 146-149.

50. Коньков Д.Г. Роль молекул клеточной адгезии в клинической манифестации гестационной эндотелиопатии / Д. Г. Коньков // *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України*. – 2013. – С.199-203.

51. Коньков Д.Г. Аналіз ролі плацентарних цитокінів в етіопатогенезі преєклампсії / Д. Г. Коньков // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2014. - №1 (13). – С. 100-103
52. Тарасенко К.В. Метаболічні порушення у вагітних з ожирінням різного ступеня, їх зв'язок з акушерськими ускладненнями та обґрунтування патогенетичної корекції: дис. канд. мед. наук. – Харків - 2016.
53. Angiogenesis in the Placenta: The Role of Reactive Oxygen Species Signaling / R.D. Pereira, N.E. De Long, R.C. Wang [et al.] // BioMed Research International. - 2015. - Vol.2015, Article ID 814543, 12 p. doi: 10.1155/2015/814543.
54. Boeldt DS, Bird IM. Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia / DS. Boeldt, IM. Bird // J Endocrinol. - 2017. - Vol. 232(1). - P.R27-R44. doi: 10.1530/JOE-16-0340.
55. Burke S.D., Karumanchi S.A. Spiral artery remodeling in preeclampsia revisited / Suzanne D. Burke, S. Ananth Karumanchi // Hypertension. – 2013. – Vol. 62. – P. 1013-1014. doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02049
56. Circulatory soluble endoglin and its predictive value for preeclampsia in second-trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion / H. Stepan [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. 2008; 198(2): 175. e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2007.08.052.
57. Combined screening for early and late pre-eclampsia and intrauterine growth restriction by maternal history, uterine artery Doppler, mean arterial pressure and biochemical markers/ Ewelina Litwińska, Magdalena Litwińska, Przemysław Oszukowski, Krzysztof Szaflik, Piotr Kaczmarek // Adv Clin Exp Med. – 2017. -Vol. 26(3). - P. 439–448. doi: 10.17219/acem/62214.
58. Determination of placental growth factor (PlGF) in healthy pregnant women without signs or symptoms of preeclampsia / C. Saffer, G. Olson, K.A. Boggess [et al.] // Pregnancy Hypertens. – 2013. – Vol.3. – P.124–132. doi: 10.1016/j.preghy.2013.01.004
59. Endothelial dysfunction after pregnancy-induced hypertension / A.C. Henriques, F.H. Carvalho, H. N. Feitosa [et al.] // Int. J Gynaecol Obstet. – 2014. – Vol. 124 (3). – P. 230-234. doi: 10.1016/j.ijgo.2013.08.016.

60. Endothelial dysfunction and vascular stiffness in women with previous pregnancy complicated by early or late pre-eclampsia / R. Orabona, E. Sciatti, E. Vizzardi [et al.]. *Ultrasound Obstet Gynecol.* - 2017. - Vol.49. - P.116–123. doi: 10.1002/uog.15893.
61. First-trimester prediction of preeclampsia in nulliparous women at low risk/ L. Myatt, [et al.] // *Obstet. Gynecol.* - 2013. - 119 (6): 1234-1242. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182571669.
62. Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis / B. Huppertz // *Hypertension.* 2008 - 51 (4): 970-975. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.107607.
63. Kenny L.C. Risk factors and effective management of preeclampsia / L.C. Kenny, F.P. Mccarthy // *Integr Blood Press Control.* 2015. - 3 (8):7-12. doi: 10.2147/IBPC.S50641.
64. Konkov D.G. The expression of sPECAM-1 and sVCAM-1 in the genesis of gestational endotheliopathy. Proceedings of the 17th World Congress of the Academy of Human Reproduction; 2017 March 15-18; Rome, Italy. ID 5679. Available from: <http://hr2017.humanreacademy.org/user/profile/>
65. Konkov D.G. Placental expression of plasminogen activator inhibitor-1 and tissue-type plasminogen activators in gestational endotheliopathy / D. G. Konkov // *Вісник Вінницького національного медичного університету.* - 2017. - Т. 21, № 1(2). - С. 213-216.
66. Lisonkova S. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early-versus late-onset disease / S. Lisonkova, K.S. Joseph // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013;209(6): 544.e1-544.e12c. doi: 10.1016/j.ajog.2013.08.019.
67. Maternal serum levels of TNF-alpha and IL-6 long after delivery in preeclamptic and normotensive pregnant women / N.Vitoratos, [et al.] // *Mediators Inflamm.* 2010; 2010: 908649. doi: 10.1155/2010/908649
68. New pharmacological opportunities for prevention of preeclampsia / García Benavides L., Hernandez Molina D., Barajas Vega J.L., Totsuka Sutto S.E., Ramírez Lizardo E.J., and Grover Páez F. // *Clinical & Experimental Cardiology.*- 2016, 7:7. Doi: 10.5772/intechopen.7016.

69. Prevention of preeclampsia with aspirin / Daniel L Rolnik, Kypros H Nicolaides, Lina C Poon // *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb;226(2S):S1108-S1119. doi: 10.1016/j.ajog.2020.08.045.
70. Rock CR, White TA, Piscopo BR, Sutherland AE, Pham Y, Camm EJ, Sehgal A, Polglase GR, Miller SL, Allison BJ. Cardiovascular decline in offspring during the A, Polglase GR, Miller SL, Allison BJ. Cardiovascular decline in offspring during the perinatal period in an ovine model of fetal growth restriction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2023 Dec 1;325(6):H1266-H1278. doi: 10.1152/ajpheart.00495.2023.
71. Paré E. Clinical Risk Factors for Preeclampsia in the 21st Century / E. Paré, S. Parry, T. McElrath // *Obstet. Gynec.* 2014; 124 (4): 763-770. doi: 10.1097/AOG.0000000000000451.
72. Placental pathology suggesting that preeclampsia is more than one disease / D.B. Nelson, [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014; 210 (1): 66.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2013.09.010.
73. Dniz MS, Hiden U, Falcão-Pires I, Oliveira PJ, Sobrevia L, Pereira SP. Fetoplacental endothelial dysfunction in gestational diabetes mellitus and maternal obesity: A potential threat for programming cardiovascular disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2023 Dec;1869(8):166834. doi: 10.1016/j.bbadis.2023.166834.
74. Satorres E, Martínez-Varea A, Diago-Almela V. sFlt-1/PlGF ratio as a predictor of pregnancy outcomes in twin pregnancies: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2023 Dec;36(2):2230514. doi: 10.1080/14767058.2023.2230514.
75. Tassi A, Sala A, Mazzera I, Restaino S, Vizzielli G, Driul L. Long-term outcomes of patients with preeclampsia, a review of the literature. *Hypertens Pregnancy.* 2023 Dec; 42(1):2217448. doi: 10.1080/10641955.2023.2217448.
76. Palalioglu RM, Erbiyik HI. Evaluation of maternal serum SERPINC1, E-selectin, P-selectin, RBP4 and PP13 levels in pregnancies complicated with preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2023 Dec;36(1):2183472. doi: 10.1080/14767058.2023.2183472.
77. Uusela A, Jung E, Gallo DM, Bosco M, Suksai M, Diaz-Primera R, Tarca AL, Than NG, Gotsch F, Romero R, Chaiworapongsa T. Maternal plasma syndecan-1: a

- biomarker for fetal growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2023 Dec;36(1):2150074. doi: 10.1080/14767058.2022.2150074.
78. Regulatory T-cells and preeclampsia: An overview of literature / M. Rahimzadeh, M. Norouzian, F. Arabpour, N. Naderi // *Expert Review of Clinical Immunology.* -2016. - Vol. 12(2). - P.209–227. doi: 10.1586/1744666X.2016.1105740.
79. Diniz MS, Hiden U, Falcão-Pires I, Oliveira PJ, Sobrevia L, Pereira SP. Fetoplacental endothelial dysfunction in gestational diabetes mellitus and maternal obesity: A potential threat for programming cardiovascular disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2023 Dec;1869(8):166834. doi: 10.1016/j.bbadis.2023.166834.
80. Satorres E, Martínez-Varea A, Diago-Almela V. sFlt-1/PlGF ratio as a predictor of pregnancy outcomes in twin pregnancies: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2023 Dec;36(2):2230514. doi: 10.1080/14767058.2023.2230514.
81. Tassi A, Sala A, Mazzera I, Restaino S, Vizzielli G, Driul L. Long-term outcomes of patients with preeclampsia, a review of the literature. *Hypertens Pregnancy.* 2023 Dec;42(1):2217448. doi: 10.1080/10641955.2023.2217448.
82. Palalioglu RM, Erbiyik HI. Evaluation of maternal serum SERPINC1, E-selectin, P-selectin, RBP4 and PP13 levels in pregnancies complicated with preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2023 Dec;36(1):2183472. doi: 10.1080/14767058.2023.2183472.
83. H. Hassani Lahsinoui, F. Amraoui, L.J.A. Spijkers, G.J.M. Veenboer, S.L.M. Peters, N van Vlies, L. Vogt, C. Ris-Staplers, B.J.H. van den Born, G.B. Afink. Soluble syndecan-1 and glycosaminoglycans in preeclamptic and normotensive pregnancies. *Scientific reports.* 2021, 11: 4387. doi: 10.1038/s41598-021-82972-0.
84. Aditya I, Tat V, Sawana A, Mohamed A, Tuffner R, Mondal T. Use of Doppler velocimetry in diagnosis and prognosis of intrauterine growth restriction (IUGR): A Review. *J Neonatal Perinatal Med.* 2016 May 18;9(2):117-26. doi: 10.3233/NPM-
85. Ma Y, Li C, Wang Y, Zhang H. Prenatal Prediction of Fetal Growth Restriction and Postnatal Outcomes by Ultrasound Assessment of Fetal Myocardial Performance Index and Blood Flow Spectrum. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2022 May 5;2022:4234137. doi: 10.1155/2022/4234137.6915132.

86. Yu M, Liu Y, Wang L. Analysis of Causes and Results of Fetal Growth in Utero Caused by Genetic Factors Detected by Ultrasound. *Contrast Media Mol Imaging*. 2022 Aug 31;2022:3703132. doi: 10.1155/2022/3703132.
87. Sun C, Groom KM, Oyston C, Chamley LW, Clark AR, James JL. The placenta in fetal growth restriction: What is going wrong? *Placenta*. 2020 Jul;96:10-18. doi: 10.1016/j.placenta.2020.05.003. Epub 2020 May 11. PMID: 32421528.
88. Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Feb;218(2S):S745-S761. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.577
89. Staff AC, Fjeldstad HE, Fosheim IK, Moe K, Turowski G, Johnsen GM, Alnaes-Katjavivi P, Sugulle M. Failure of physiological transformation and spiral artery atherosclerosis: their roles in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Feb;226(2S):S895-S906. doi: 10.1016/j.ajog.2020.09.026.
90. Brosens I, Puttemans P, Benagiano G. Placental bed research: I. The placental Mar;216(3):287.e1-287.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2016.12.029. Mar;216(3):287.e1-287.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2016.12.029. *Gynecol*. 2019 Nov;221(5):437-456. doi: 10.1016/j.ajog.2019.05.044.
91. Labarrere CA, DiCarlo HL, Bammerlin E, Hardin JW, Kim YM, Chaemsaitong P, Haas DM, Kassab GS, Romero R. Failure of physiologic transformation of spiral arteries, endothelial and trophoblast cell activation, and acute atherosclerosis in the basal plate of the placenta. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Mar;216(3):287.e1-287.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2016.12.029.
92. Fisher SJ. Why is placentation abnormal in preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Oct;213(4 Suppl):S115-22. doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.042.
93. Öcal E, Toprak V, Akalin SA, Aşir F, Deveci E. Investigation of Beclin 1 and TNF- α expressions in preeclampsia placentas: Immunohistochemical study. *Medicine(Baltimore)*. 2023 Aug 18;102(33):e34757. doi: 10.1097/MD.00000000000034757.

94. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, Tita ATN, Oparil S. Preeclampsia-Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Oct 6;76(14):1690-1702. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.014.
95. Cheng X, Jiang Y, Chen X, Huang C, Li S. Early age at menarche is associated with an increased risk of preeclampsia and adverse neonatal outcomes: a 6year retrospective study. *Arch Gynecol Obstet*. 2023 Oct 14. doi: 10.1007/s00404-023-07256-6.
96. Dai F, Pan S, Lan Y, Tan H, Li J, Hua Y. Pregnancy outcomes and risk factors for preeclampsia in dichorionic twin pregnancies after in vitro fertilization: a five-year retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022 Nov 10;22(1):830. doi: 10.1186/s12884-022-05184-y.
97. Qiao P, Zhao Y, Jiang X, Xu C, Yang Y, Bao Y, Xie H, Ying H. Impact of growth discordance in twins on preeclampsia based on chorionicity. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Oct;223(4):572.e1-572.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2020.03.024.
98. Gui J, Ling Z, Hou X, Fan Y, Xie K, Shen R. In vitro fertilization is associated with the onset and progression of preeclampsia. *Placenta*. 2020 Jan 1;89:50-57. doi: 10.1016/j.placenta.2019.09.011.
99. Chappell LC, Cluver CA, Kingdom J, Tong S. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2021 Jul24;398(10297):341-354. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32335-7.
100. Mone F, Mulcahy C, McParland P, Stanton A, Culliton M, Downey P, McCormack D, Tully E, Dicker P, Breathnach F, Malone FD, McAuliffe FM. An open-label randomized-controlled trial of low dose aspirin with an early screening test for pre-eclampsia and growth restriction (TEST): Trial protocol. *Contemp Clin Trials*. 2016 Jul;49:143-8. doi: 10.1016/j.cct.2016.07.003.
101. Ye D, Li S, Ding Y, Ma Z, He R. Clinical value of mean platelet volume in predicting and diagnosing pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Oct 6;10:1251304. doi: 10.3389/fcvm.2023.1251304.
102. Magee LA, Brown MA, Hall DR, Gupte S, Hennessy A, Karumanchi SA, Kenny LC, McCarthy F, Myers J, Poon LC, Rana S, Saito S, Staff AC, Tsigas E, von Dadelszen P. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for

- international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2022 Mar;27:148-169. doi: 10.1016/j.preghy.2021.09.008.
103. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol.* 2020 Jun;135(6):e237-e260. doi: 10.1097/AOG.0000000000003891.
104. Theilen LH, Meeks H, Fraser A, Esplin MS, Smith KR, Varner MW. Long-term mortality risk and life expectancy following recurrent hypertensive disease of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Jul;219(1):107.e1-107.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2018.04.002.
105. Theilen LH, Fraser A, Hollingshaus MS, Schliep KC, Varner MW, Smith KR, Esplin MS. All-Cause and Cause-Specific Mortality After Hypertensive Disease of Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2016 Aug;128(2):238-244. doi: 10.1097/AOG.0000000000001534.
106. Greenberg VR, Silasi M, Lundsberg LS, Culhane JF, Reddy UM, Partridge C, Lipkind HS. Perinatal outcomes in women with elevated blood pressure and stage 1 hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 May;224(5):521.e1-521.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.049.
107. Slade LJ, Wilson M, Mistry HD, Bone JN, Bello NA, Blackman M, Syeda N, von Dadelszen P, Magee LA. The 2017 American College of Cardiology and American Heart Association blood pressure categories in the second half of pregnancy—a systematic review of their association with adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2023 Aug;229(2):101-117. doi: 10.1016/j.ajog.2023.01.013.
108. Erlandsson L, Ohlsson L, Masoumi Z, Rehnström M, Cronqvist T, Edvinsson L, Hansson SR. Preliminary evidence that blocking the uptake of placenta-derived preeclamptic extracellular vesicles protects the vascular endothelium and prevents vasoconstriction. *Sci Rep.* 2023 Oct 27;13(1):18425. doi: 10.1038/s41598-023-45830-9.
109. Borzychowski AM, Sargent IL, Redman CW. Inflammation and pre-eclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006 Oct;11(5):309-16. doi: 10.1016/j.siny.2006.04.001.
110. Fondjo LA, Awuah EO, Sakyi SA, Senu E, Detoh E. Association between endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene variants and nitric oxide production in

- preeclampsia: a case-control study in Ghana. *Sci Rep.* 2023 Sep 7;13(1):14740. doi: 10.1038/s41598-023-41920-w.
111. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia in subgroups of women according to their characteristics and medical and obstetrical history / Liona C Poon, David Wright, Daniel L Rolnik et al. // *Am J Obstet Gynecol.* 2017 Nov;217(5):585.e1-585.e5. doi: 10.1016/j.ajog.2017.07.038.
112. Low-Dose Aspirin for the Prevention of Preeclampsia / Heidi Collins Fantasia // *Nurs Womens Health.* 2018 Feb;22(1):87-92. doi: 10.1016/j.nwh.2017.12.002.
113. Aspirin delays the development of preeclampsia / David Wright, Kypros H Nicolaides // *Am J Obstet Gynecol.* 2019 Jun;220(6):580.e1-580.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2019.02.034.
114. Calcium and Vitamin D Supplementation for Prevention of Preeclampsia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis / Win Khaing, Sakda Arj-Ong Vallibhakara, Visasiri Tantrakul et al. // *Nutrients.* 2017 Oct 18;9(10):1141. doi: 10.3390/nu9101141.
115. Comparing levels of vitamin D, calcium and phosphorus in normotensive pregnant women and pregnant women with preeclampsia / Shamci Abbasalizadeh, Fozieh Abam, Mojgan Mirghafourvand et al. // *J Obstet Gynaecol.* 2020 Nov;40(8):1069-1073. doi: 10.1080/01443615.2019.1678575.
116. Prepregnancy and early pregnancy calcium supplementation among women at high risk of pre-eclampsia: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial / G Justus Hofmeyr, Ana Pilar Betrán, Mandisa Singata-Madliki, Calcium and Pre-eclampsia Study Group // *Lancet.* 2019 Jan 26;393(10169):330-339. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31818-X.
117. A Cost–Benefit Analysis of Low-Dose Aspirin Prophylaxis for the Prevention of Preeclampsia in the United States / Erika F. Werner, Alisse K. Hauspurg, Dwight J. Rouse // *OBSTETRICS & GYNECOLOGY.* – VOL. 126. – NO. 6. – 2015. – P.1242-1250. doi: 10.1097/AOG.0000000000001115.
118. Коньков Д.Г. Патогенез та профілактика перинатальних втрат, що обумовлені ендотеліальною дисфункцією: дис. канд. мед. наук. – Вінниця. - 2015.

119. Preeclampsia: Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines / Elizabeth Phipps, Devika Prasanna, Wunnie Brima, Belinda Jim // *Clin. J Am. Soc. Nephrol.* – 2016 Jun 6; 11(6): 1102–1113. doi: 10.2215/CJN.12081115: 10.2215/CJN.12081115.
120. Pathogenesis of preeclampsia / Sircar M., Thadhani R., Karumanchi S.A. // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2015. – 24: 131–138. doi: 10.1097/MNH.000000000000105.
121. Michael L. LeFevre / Low-Dose Aspirin Use for the Prevention of Morbidity and Mortality From Preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement // *Annals of Internal Medicine*/ - 2014. - 161:819-826. doi:10.7326/M14-1884
122. Diagnosis and Treatment of Hypertension and Pre-eclampsia in Pregnancy in New Zealand: A clinical practice guideline. Ministry of Health. - 2018.
123. Jill Jin / Use of Aspirin During Pregnancy to Prevent Preeclampsia // *JAMA*. 2021; 326(12): 1222. doi:10.1001/jama.2021.15900
124. Prediction models for preeclampsia: A systematic review / Annelien C.De Kat, JaneHirst, MarkWoodward, StephenKennedy, Sanne A.Peters // *Pregnancy Hypertension* – Volume 16, April 2019, P. 48-66. doi.org/10.1016/j.preghy.2019.03.005
125. Fetal hemoglobin in preeclampsia a new causative factor, a tool for prediction/diagnosis and a potential target for therapy / Hansson Stefan R., Gram Magnus, Åkerström Bo // *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*: December 2013 - Volume 25 - Issue 6 - p 448-455 doi: 10.1097/GCO.0000000000000022
126. The role of hemoglobin degradation pathway in preeclampsia: A systematic review and meta-analysis / Ioannis Bellos, Vasilios Pergialiotis, Dimitrios Loutradis, Angeliki Papapanagiotou, Georgios Daskalakis // *Placenta*. 2020 Mar;92:9-16. doi: 10.1016/j.placenta.2020.01.014.
127. <https://www.medcalc.org/manual/odds-ratio.php>
128. Iffath S. M. Doppler study of umbilical & fetal middle cerebral artery in severe preeclampsia intra uterine growth restriction & correlation with perinatal outcome: diss. for PhD. / Syeda Monsina Iffath. The Rajiv Gandhi University of Health Sciences. Karnataka. – 2014. – 74 p. doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20174442

129. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia / Peter Kaufmann, Simon Black, and Berthold Huppertz // *Biology of reproduction*. – 2003. – Vol.69. – P.1–7. doi: 10.1095/biolreprod.102.014977
130. Fetal aortic flow velocity waveforms in healthy and hypertensive pregnant women -Luís Guedes-Martins, Ana Cunha, Joaquim Saraiva [et al.] // *Cardiovascular Ultrasound*. – 2014. –Vol. 12. – Iss.1. - P.1-9.
131. Коньков Д.Г. Особливості доплерометричного дослідження матково-плацентарного кровоплину при гестаційній ендотеліопатії / Д. Г. Коньков // *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України*. – 2014. – С.182-186.
132. Preeclampsia beyond pregnancy: long-term consequences for mother and child / Hannah R Turbeville, Jennifer M Sasser // *Am J Physiol Renal Physiol*. 2020 Jun 1;318(6): F1315-F1326. doi: 10.1152/ajprenal.00071.2020
133. Aspirin for Prevention of Preeclampsia / A Atallah, E Lecarpentier, F Goffinet, M Doret-Dion, P Gaucherand, V Tsatsaris // *Drugs*. 2017 Nov; 77(17):1819-1831. doi: 10.1007/s40265-017-0823-0.
134. The placenta and preeclampsia: villain or victim? / Karen Melchiorre, Veronica Giorgione, Basky Thilaganathan // *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Feb; 226(2S):S954-S962. doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.024
135. An integrated model of preeclampsia: a multifaceted syndrome of the maternal cardiovascular-placental-fetal array / Simcha Yagel, Sarah M Cohen, Debra Goldman-Wohl // *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Feb;226(2S):S963-S972. doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.023.
136. Imdad A., Atypical preeclampsia / Imdad A. [et al.] // *J Pac Med Assoc*. – 2009. – Vol. 7. – P.489-490.
137. Sibai B.M., Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia / Sibai B.M., Stella C.L. // *Am J Obstet Gynecol*. – 2009. – Vol 200: 481.e1-481.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2008.07.048.
138. Reduced coronary flow velocity reserve in women with previous preeclampsia: link to increased cardiovascular disease risk / T.S. Clemmensen, M. Christensen, B.B.

Logstrup, C.J.S. Kronborg and U.B. Knudsen // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2020. – 55: 786-792. Doi: 10.1002/uog.20407.

139. Preeclampsia / Shahd Karrar, Peter L. Hong // In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. 2021 Nov 2.

140. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies / Elizabeth A. Phipps, Ravi Thadhani, Thomas Benzing, S. Ananth Karumanchi // *Nat. Rev. Nephrol.* 2019 May;15(5):275-289. doi: 10.1038/s41581-019-0119-6.

1410. Frank T Spradley / Metabolic abnormalities and obesity's impact on the risk for developing preeclampsia // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2017. Jan 1;312(1):R5-R12. doi: 10.1152/ajpregu.00440.2016. Epub 2016 Nov 30.

142. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview / Tara E. O'Brien, Joel G. Ray, Wee-Shian Chan // *Epidemiology.* 2003 May;14(3):368-74. doi: 10.1097/00001648-200305000-00020.

143. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies / Emily Bartsch, Karyn E. Medcalf, Alison L. Park, Joel G. Ray on behalf of the High Risk of Pre-eclampsia Identification Group // *BMJ.* – 2016. Apr 19;353:i1753. doi: 10.1136/bmj.i1753.

144. Who Is at Risk for Preeclampsia? Risk Factors for Developing Initial Preeclampsia in a Subsequent Pregnancy / Tamar Wainstock, Ruslan Sergienko, Eyal Sheiner // *J Clin Med.* 2020 Apr 13;9(4):1103. doi: 10.3390/jcm9041103.

145. Preeclampsia Prevalence, Risk Factors, and Pregnancy Outcomes in Sweden and China / Yingying Yang, Isabelle Le Ray, Jing Zhu, Jun Zhang, Jing Hua, Marie Reilly // *JAMA Netw Open.* – 2021. – May 3;4(5): e218401. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.8401.

146. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention/ Liona C. Poon, Andrew Shennan, Jonathan A. Hyett [et. al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2019 May;145 Suppl 1(Suppl 1):1-33. doi: 10.1002/ijgo.12802.

147. Preeclampsia: risk factors and neonatal outcomes associated with early- versus late-onset diseases / Omer Weitzner, Yael Yagur, Tal Weissbach, Gili Man El, Tal

Biron-Shental // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2020 Mar; 33(5):780-784. doi: 10.1080/14767058.2018.1500551.

148. The non-traditional and familial risk factors for preeclampsia in the FINNPEC cohort / Noora Jaatinen, Tiina Jääskeläinen, FINNPEC; Hannele Laivuori, Eeva Ekholm // *Pregnancy Hypertens.* – 2021. March; 23:48-55. doi: 10.1016/j.preghy.2020.11.001.

149. Age at menarche and blood pressure in pregnancy / Clive J. Petry, Ken K. Ong, Ieuan A. Hughes [et. al.] // *Pregnancy Hypertension.* – 2019. – Volume 15. – P. 134-150. DOI: 10.1016/j.preghy.2019.01.004

150. Association between age at menarche and cardiovascular disease: A systematic review on risk and potential mechanisms / Janneke Luijken, Yvonne T. van der Schouw, Danielle Mensink, N. Charlotte Onland-Moret // *Maturitas.* – 2017. – Volume 104. – P. 96-116. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.07.009

151. Blood pressure and hypertension during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome: Odense Child Cohort / Julie Hougård Nielsen, Anna Birukov, Richard Christian Jensen [et.al.] // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 2020 Oct; 99(10):1354-1363. doi: 10.1111/aogs.13914.

152. The Association of Polycystic Ovary Syndrome and Gestational Hypertensive Disorders in a Diverse Community-Based Cohort / Diane Schneider, Joel R. Gonzalez, Miya Yamamoto, Jingrong Yang, Joan C. Lo // *J Pregnancy.* 2019 Jan 1;2019:9847057. doi: 10.1155/2019/9847057.

153. Melatonin Promotes Uterine and Placental Health: Potential Molecular Mechanisms / Luiz Gustavo de Almeida Chuffa, Luiz Antonio Lupi, Maira Smaniotto Cuciolo [et.al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019 Dec 31; 21(1): 300. doi: 10.3390/ijms21010300.

154. Clinical risk prediction for pre-eclampsia in nulliparous women: development of model in international prospective cohort / Robyn A. North, Lesley M. E. McCowan, Gustaaf A. Dekker [et.al] // *BMJ.* – 2011 Apr 7;342:d1875. doi: 10.1136/bmj.d1875.

155. Proteinuria during pregnancy: definition, pathophysiology, methodology, and clinical significance / Michal Fishel Bartal, Marshall D. Lindheimer, Baha M. Sibai //

- Am. J. Obstet. Gynecol. – 2022 Feb; 226(2S): S819-S834. doi: 10.1016/j.ajog.2020.08.108.
156. Factors effective in the prevention of Preeclampsia: A systematic review / Fatemeh Alsadat Rahnamaei, Mahta Abbasi Fashami, Fatemeh Abdi, Mahmoud Abbasi // Taiwan J Obstet Gynecol. 2020 Mar;59(2):173-182. doi: 10.1016/j.tjog.2020.01.002.
157. Efficacy of L-arginine for preventing preeclampsia in high-risk pregnancies: A double-blind, randomized, clinical trial / E. E. Camarena Pulido, L. García Benavides, J. G. Panduro Barón [et.al.] // hypertension in Pregnancy. – 2016. – V. 35. – P.217-225. doi: 10.3109/10641955.2015.1137586.
158. Effect of supplementation during pregnancy with L-arginine and antioxidant vitamins in medical food on pre-eclampsia in high risk population: randomised controlled trial / Felipe Vadillo-Ortega, Otilia Perichart-Perera, Salvador Espino [et. al.] // *BMJ* 2011; 342. doi.org/10.1136/bmj.d2901
159. Metformin, the aspirin of the 21st century: its role in gestational diabetes mellitus, prevention of preeclampsia and cancer, and the promotion of longevity / Roberto Romero, Offer Erez, Maik Hüttemann [et.al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. 2017 Sep;217(3):282-302. doi: 10.1016/j.ajog.2017.06.003.
160. Metformin as a prevention and treatment for preeclampsia: effects on soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin secretion and endothelial dysfunction / Fiona C. Brownfoot, Roxanne Hastie, Natalie J. Hannan [et.al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. 2016 Mar; 214(3):356.e1-356.e15. doi: 10.1016/j.ajog.2015.12.019.
161. Combining metformin and sulfasalazine additively reduces the secretion of antiangiogenic factors from the placenta: Implications for the treatment of preeclampsia / Fiona C Brownfoot, Roxanne Hastie, Natalie J. Hannan [et.al.] // *Placenta*. 2020 Jun;95:78-83. doi: 10.1016/j.placenta.2020.04.010.
162. Metformin for prevention of hypertensive disorders of pregnancy in women with gestational diabetes or obesity: systematic review and meta-analysis of randomized trials / E. Kalafat, Y. E. Sukur, A. Abdi [et.al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018 Dec;52(6):706-714. doi: 10.1002/uog.19084.

163. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives / Sarosh Rana, Elizabeth Lemoine, Joey P Granger [et.al.] // *Circ Res.* 2019 Mar 29;124(7):1094-1112. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276.
164. Divergent trophoblast invasion and apoptosis in placental bed spiral arteries from pregnancies complicated by maternal anemia and early-onset preeclampsia/intrauterine growth restriction / Mamed Kadyrov, John C P Kingdom, Berthold Huppertz // *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Feb;194(2):557-63. doi: 10.1016/j.ajog.2005.07.035.
165. Preeclampsia in 2018: Revisiting Concepts, Physiopathology, and Prediction / J. Mayrink, M.L. Costa, J.G. Cecatti // *ScientificWorldJournal.* 2018 Dec 6;2018:6268276. doi: 10.1155/2018/6268276.
166. Tracking placental development in health and disease / John D. Aplin, Jenny E. Myers, Kate Timms, Melissa Westwood // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2020 Sep;16(9):479-494. doi: 10.1038/s41574-020-0372-6.
167. A multi-center study to evaluate the dynamic changes of uterine artery and umbilical artery flow in a normal pregnancy and hypertensive disorders in pregnancy / Jian-hua Lin, A-juan Liang, Qi-de Lin [et.al.] // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2010 Aug;45(8):583-7.
168. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women / L. Velauthar, M.N. Plana, M. Kalidindi [et.al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014 May;43(5):500-7. doi: 10.1002/uog.13275.
169. Anne Eskild. Abnormal bleeding associated with preeclampsia: a population study of 315,085 pregnancies/ Anne Eskild, Lars J Vatten // *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88(2):154-8. doi: 10.1080/00016340802613242.
170. Early and late onset severe preeclampsia: a clinicopathologic study of 178 placentas/ Xiaobo Zhang, Hongmei Jia, Yingnan Wang [et. al.]// *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* – 2015 Dec;44(12):879-83.
171. Jerzy Stanek. Histological Features of Shallow Placental Implantation Unify Early-Onset and Late-Onset Preeclampsia / Jerzy Stanek // *Pediatr Dev Pathol.* Mar-Apr 2019;22(2):112-122. doi: 10.1177/1093526618803759.
172. Placental Findings in Preterm and Term Preeclampsia: An Integrative Review of the Literature / Luciana Pietro, José Paulo de Siqueira Guida, Guilherme de Moraes

Nobrega [et.al.] // Rev Bras Ginecol Obstet. 2021 Jul;43(7):560-569. doi: 10.1055/s-0041-1730292.

173. Histological changes in the placenta and vascularization of its villi in early- and late-onset preeclampsia / Shchegolev A.I., Lyapin V.M., Tumanova U.N., et al. // Arkh Patol. 2016;78 (01):13–18. Doi: 10.17116/patol201678113-18

174. Placental histological patterns and uterine artery Doppler velocimetry in pregnancies complicated by early or late preeclampsia / Orabona R., Donzelli C.M., Falchetti M., et al. // Ultrasound Obstet Gynecol. 2016;47(05):580–585. Doi: 10.1002/uog.15799

175. Clinical and pathogenetic features of early- and late-onset pre-eclampsia / Khodzhaeva Z.S., Kogan Y.A., Shmakov R.G. et al. // J Matern Fetal Neonatal Med. 2016;29(18):2980–2986. Doi: 10.3109/14767058.2015. 1111332

176. The placental component in early-onset and late-onset preeclampsia in relation to fetal growth restriction / Kovo M., Schreiber L., Ben-Haroush A., et al. // Prenat Diagn. 2012;32(07): 632–637. Doi: 10.1002/pd.3872

177. Placental lesions associated with maternal underperfusion are more frequent in early-onset than in late-onset preeclampsia / Ogge G, Chaiworapongsa T, Romero R, et al. // J Perinat Med. 2011;39(06):641–652. Doi: 10.1515/jpm.2011.098

178. Are early and late preeclampsia distinct subclasses of the disease—what does the placenta reveal? / van der Merwe JL, Hall DR, Wright C, Schubert P, Grové D // Hypertens Pregnancy. 2010;29(04): 457–467. Doi: 10.3109/10641950903572282

179. Morphometric placental villous and vascular abnormalities in early- and late-onset pre-eclampsia with and without fetal growth restriction / Egbor M, Ansari T, Morris N, Green CJ, Sibbons PD // BJOG. 2006;113(05):580–589. Doi: 10.1111/j.1471-0528.2006. 00882.x

180. Антропoфизиологические взгляды на адаптацию кровообращения при беременности как циркуляторную основу преэклампсии / Белкания Г.С., Коньков Д.Г., Диленян Л.Р. // Preprint. November 2019 DOI: 10.13140/RG.2.2.14608.56321/1

181. VEGF and VEGFR1 levels in different regions of the normal and preeclampsia placentae / Akriti S. Sahay, Anjali T. Jadhav, Deepali P. Sundrani, et al.// Mol Cell Biochem. 2018 Jan;438(1-2):141-152. doi: 10.1007/s11010-017-3121-y.

182. Early Pregnancy Biomarkers in Pre-Eclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis / Pensée Wu, Caroline van den Berg, Zarko Alfirevic et al. // *Int J Mol Sci.* 2015 Sep 23;16(9):23035-56. doi: 10.3390/ijms160923035.
183. First-trimester placental protein 13 and placental growth factor: markers for identification of women destined to develop early-onset pre-eclampsia / E J Wortelboer, M P H Koster, H S Cuckle, et al.// *BJOG.* 2010 Oct;117(11):1384-9. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02690.x.
184. Pulsatility index in combination with biomarkers or mean arterial pressure for the prediction of pre-eclampsia: Systematic literature review and meta-analysis / Xiao-Lu Zhu, Juan Wang, Rong-Zhen Jiang, Yin-Cheng Teng // *Ann Med.* 2015;47(5):414-22. doi: 10.3109/07853890.2015.1059483.
185. Serum VEGF and PGF may be significant markers in prediction of severity of preeclampsia / Emel Kurtoglu, Bahattin Avci, Arif Kokcu et al. // *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(12):1987-92. doi: 10.3109/14767058.2015.1072157.
186. An analysis on the roles of angiogenesis-related factors including serum vitamin D, soluble endoglin (sEng), soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1), and vascular endothelial growth factor (VEGF) in the diagnosis and severity of late-onset preeclampsia / Numan Cim, Mertihan Kurdoglu, Serhat Ege et al. // *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017 Jul;30(13):1602-1607. doi: 10.1080/14767058.2016.1219986.
187. Aspirin and preeclampsia / Anthony Atallah, Edouard Lecarpentier, François Goffinet et al. // *Presse Med.* 2019 Jan; 48(1 Pt 1):34-45. doi: 10.1016/j.lpm.2018.11.022.
188. Prevention of preeclampsia with aspirin / Daniel L Rolnik, Kypros H Nicolaides, Liona C Poon// *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb;226(2S):S1108-S1119. doi: 10.1016/j.ajog.2020.08.045.
189. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia in subgroups of women according to their characteristics and medical and obstetrical history / Liona C Poon, David Wright, Daniel L Rolnik et al. // *Am J Obstet Gynecol.* 2017 Nov;217(5):585.e1-585.e5. doi: 10.1016/j.ajog.2017.07.038.

190. Low-Dose Aspirin for the Prevention of Preeclampsia / Heidi Collins Fantasia // *Nurs Womens Health*. 2018 Feb;22(1):87-92. doi: 10.1016/j.nwh.2017.12.002.
191. Aspirin delays the development of preeclampsia / David Wright, Kypros H Nicolaides // *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Jun;220(6):580.e1-580.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2019.02.034.
192. Calcium and Vitamin D Supplementation for Prevention of Preeclampsia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis / Win Khaing, Sakda Arj-Ong Vallibhakara, Visasiri Tantrakul et al. // *Nutrients*. 2017 Oct 18;9(10):1141. doi: 10.3390/nu9101141.
193. Comparing levels of vitamin D, calcium and phosphorus in normotensive pregnant women and pregnant women with preeclampsia / Shamci Abbasalizadeh, Fozieh Abam, Mojgan Mirghafourvand et al. // *J Obstet Gynaecol*. 2020 Nov;40(8):1069-1073. doi: 10.1080/01443615.2019.1678575.
194. Prepregnancy and early pregnancy calcium supplementation among women at high risk of pre-eclampsia: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial / G Justus Hofmeyr, Ana Pilar Betrán, Mandisa Singata-Madliki, Calcium and Pre-eclampsia Study Group // *Lancet*. 2019 Jan 26;393(10169):330-339. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31818-X.
195. Calcium supplementation for prevention of pre-eclampsia / Emmanuel Bujold, Jon Hyett // *Lancet*. 2019 Jan 26;393(10169):298-300. doi: 10.1016/95140-6736(18)32161-5.
196. Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, et al. Preeclampsia and future cardiovascular health: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017 Feb;10(2):e003497. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003497.
197. Lo CCW, Lo ACQ, Leow SH, Fisher G, et al. Future Cardiovascular Disease Risk for Women With Gestational Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2020 Jul 7;9(13):e013991. doi: 10.1161/JAHA.119.013991.

198. Valdés G. Focus on today's evidence while keeping an eye on the future: lessons derived from hypertension in women. *J Hum Hypertens*. 2022 Jan 27. doi: 10.1038/s41371-021-00652-y.
199. Yip KC, Luo Z, Huang X, Lee W, Li L, Dai C, Zeng W, Mok TN, He Q, Li R. The role of aspirin dose and initiation time in the prevention of preeclampsia and corresponding complications: a meta-analysis of RCTs. *Arch Gynecol Obstet*. 2022 Jun;305(6):1465-1479. doi: 10.1007/s00404-021-06349-4.
200. Henderson JT, Vesco KK, Senger CA, Thomas RG, Redmond N. Aspirin Use to Prevent Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2021 Sep. Report No.: 21-05274-EF-1. doi:10.1001/jama.2021.8551
201. Kinshella MW, Sarr C, Sandhu A, Bone JN, Vidler M, Moore SE, Elango R, Cormick G, Belizan JM, Hofmeyr GJ, Magee LA, von Dadelszen P; PRECISE Network. Calcium for pre-eclampsia prevention: a systematic review and network meta-analysis to guide personalised antenatal care. *BJOG*. 2022 May 20. doi: 10.1111/1471-0528.17222.
202. Ma'ayeh M, Rood KM, Kniss D, Costantine MM. Novel Interventions for the Prevention of Preeclampsia. *Curr Hypertens Rep*. 2020 Feb 12;22(2):17. doi: 10.1007/s11906-020-1026-8
203. Yebyo HG, Aschmann HE, Kaufmann M, Puhan MA. Comparative effectiveness and safety of statins as a class and of specific statins for primary prevention of cardiovascular disease: A systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of randomized trials with 94,283 participants. *Am Heart J*. 2019 Apr;210:18-28. doi: 10.1016/j.ahj.2018.12.007.
204. de Alwis N, Beard S, Mangwiro YT, Binder NK, Kaitu'u-Lino TJ, Brownfoot FC, Tong S, Hannan NJ. Pravastatin as the statin of choice for reducing pre-eclampsia-associated endothelial dysfunction. *Pregnancy Hypertens*. 2020 Apr;20:83-91. doi: 10.1016/j.preghy.2020.03.004.; Brownfoot FC, Tong S, Hannan NJ, Binder NK, Walker SP, Cannon P, Hastie R, Onda K, Kaitu'u-Lino TJ. Effects of Pravastatin on Human Placenta, Endothelium, and Women With Severe Preeclampsia. *Hypertension*.

- 2015 Sep;66(3):687-97; discussion 445. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05445
205. Brownfoot FC, Tong S, Hannan NJ, Hastie R, Cannon P, Kaitu'u-Lino TJ. Effects of simvastatin, rosuvastatin and pravastatin on soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) and soluble endoglin (sENG) secretion from human umbilical vein endothelial cells, primary trophoblast cells and placenta. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016 May 20;16:117. doi: 10.1186/s12884-016-0902-3.;
206. Ramma W, Ahmed A. Therapeutic potential of statins and the induction of heme oxygenase-1 in preeclampsia. *J Reprod Immunol*. 2014 Mar;101-102(100):153-160. doi: 10.1016/j.jri.2013.12.120
207. Kräker K, O'Driscoll JM, Schütte T, Herse F, Patey O, Golic M, Geisberger S, Verlohren S, Birukov A, Heuser A, Müller DN, Thilaganathan B, Dechend R, Haase N. Statins Reverse Postpartum Cardiovascular Dysfunction in a Rat Model of Preeclampsia. *Hypertension*. 2020 Jan;75(1):202-210. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13219.
208. Kumasawa K, Iriyama T, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T. Pravastatin for preeclampsia: From animal to human. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020 Aug;46(8):1255-1262. doi: 10.1111/jog.14295
209. Cstantine MM, West H, Wisner KL, Caritis S, Clark S, Venkataramanan R, Stika CS, Rytting E, Wang X, Ahmed MS; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Obstetric-Fetal Pharmacology Research Centers (OPRC) Network, Bethesda, MD. A randomized pilot clinical trial of pravastatin versus placebo in pregnant patients at high risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Dec;225(6):666.e1-666.e15. doi: 10.1016/j.ajog.2021.05.018.
210. Lefkou E, Mamopoulos A, Fragakis N, Dagklis T, Vosnakis C, Nounopoulos E, Rousso D, Girardi G. Clinical improvement and successful pregnancy in a preeclamptic patient with antiphospholipid syndrome treated with pravastatin. *Hypertension*. 2014 May;63(5):e118-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03115

211. Zarek J, Koren G. The fetal safety of statins: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014 Jun;36(6):506-509. doi: 10.1016/S1701-2163(15)30565-X
212. Vahedian-Azimi A, Makvandi S, Banach M, Reiner Ž, Sahebkar A. Fetal toxicity associated with statins: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2021 Jun;327:59-67. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.05.006
213. Tong S, Kaitu'u-Lino TJ, Hastie R, Brownfoot F, Cluver C, Hannan N. Pravastatin, proton-pump inhibitors, metformin, micronutrients, and biologics: new horizons for the prevention or treatment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb;226(2S):S1157-S1170. doi: 10.1016/j.ajog.2020.09.014.
214. Kalafat E, Sukur YE, Abdi A, Thilaganathan B, Khalil A. Metformin for prevention of hypertensive disorders of pregnancy in women with gestational diabetes or obesity: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Dec;52(6):706-714. doi: 10.1002/uog.19084
215. Hu J, Zhang J, Zhu B. Protective effect of metformin on a rat model of lipopolysaccharide-induced preeclampsia. *Fundam Clin Pharmacol.* 2019 Dec;33(6):649-658. doi: 10.1111/fcp.12501.; Wang F, Cao G, Yi W, Li L, Cao X.
216. Effect of Metformin on a Preeclampsia-Like Mouse Model Induced by High-Fat Diet. *Biomed Res Int.* 2019 Dec 7;2019:6547019. doi: 10.1155/2019/6547019.
217. Syngelaki A, Nicolaides KH, Balani J, Hyer S, Akolekar R, Kotecha R, Pastides A, Shehata H. Metformin versus Placebo in Obese Pregnant Women without Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2016 Feb 4;374(5):434-43. doi: 10.1056/NEJMoa1509819
218. Alqudah A, McKinley MC, McNally R, Graham U, Watson CJ, Lyons TJ, McClements L. Risk of pre-eclampsia in women taking metformin: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2018 Feb;35(2):160-172. doi: 10.1111/dme.13523
219. Cluver C, Walker SP, Mol BW, Hall D, Hiscock R, Brownfoot FC, Kaitu'u-Lino TJ, Tong S. A double blind, randomised, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy of metformin to treat preterm pre-eclampsia (PI2 Trial): study protocol. *BMJ Open.* 2019 Apr 24;9(4):e025809. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025809

220. Feig D. Meta-analysis suggests that metformin may reduce pre-eclampsia compared with insulin use during pregnancy. *BMJ Evid Based Med.* 2019 Apr;24(2):72-73. doi: 10.1136/bmjebm-2018-110975
221. Onda K, Tong S, Beard S, Binder N, Muto M, Senadheera SN, Parry L, Dilworth M, Renshall L, Brownfoot F, Hastie R, Tuohey L, Palmer K, Hirano T, Ikawa M, Kaitu'u-Lino T, Hannan NJ. Proton Pump Inhibitors Decrease Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1 and Soluble Endoglin Secretion, Decrease Hypertension, and Rescue Endothelial Dysfunction. *Hypertension.* 2017 Mar;69(3):457-468. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08408
222. Saito J, Yakuwa N, Sandaiji N, Kawasaki H, Kaneko K, Suzuki T, Yamatani A, Sago H, Murashima A. Esomeprazole During Pregnancy and Lactation: Esomeprazole Levels in Maternal Serum, Cord Blood, Breast Milk, and the Infant's Serum. *Breastfeed Med.* 2020 Sep;15(9):598-601. doi: 10.1089/bfm.2020.0175
223. Lai T, Wu M, Liu J, Luo M, He L, Wang X, Wu B, Ying S, Chen Z, Li W, Shen H. Acid-Suppressive Drug Use During Pregnancy and the Risk of Childhood Asthma: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2018 Feb;141(2):e20170889. doi: 10.1542/peds.2017-0889.
224. Saleh L, Samantar R, Garrelds IM, van den Meiracker AH, Visser W, Danser AHJ. Low Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1, Endoglin, and Endothelin-1 Levels in Women With Confirmed or Suspected Preeclampsia Using Proton Pump Inhibitors. *Hypertension.* 2017 Sep;70(3):594-600. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09741
225. Hastie R, Bergman L, Cluver CA, Wikman A, Hannan NJ, Walker SP, Wikström AK, Tong S, Hesselman S. Proton Pump Inhibitors and Preeclampsia Risk Among 157 720 Women. *Hypertension.* 2019 May;73(5):1097-1103. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12547
226. Cluver CA, Hannan NJ, van Papendorp E, Hiscock R, Beard S, Mol BW, Theron GB, Hall DR, Decloedt EH, Stander M, Adams KT, Rensburg M, Schubert P, Walker SP, Tong S. Esomeprazole to treat women with preterm preeclampsia: a randomized

placebo controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Oct;219(4):388.e1-388.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2018.07.019

227. Cluver CA, Hannan NJ, van Papendorp E, Hiscock R, Beard S, Mol BW, Theron GB, Hall DR, Decloedt EH, Stander M, Adams KT, Rensburg M, Schubert P, Walker SP, Tong S. Esomeprazole to treat women with preterm preeclampsia: a randomized placebo controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Oct;219(4):388.e1-388.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2018.07.019.

228. Sandrim VC, Caldeira-Dias M, Montenegro MF. Esomeprazole to treat women with preeclampsia: possible implications in the nitric oxide homeostasis. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Feb;220(2):206-207. doi: 10.1016/j.ajog.2018.10.008.

229. Brownfoot FC, Hannan NJ, Cannon P, Nguyen V, Hastie R, Parry LJ, Senadheera S, Tuohey L, Tong S, Kaitu'u-Lino TJ. Sulfasalazine reduces placental secretion of antiangiogenic factors, up-regulates the secretion of placental growth factor and rescues endothelial dysfunction. *EBioMedicine*. 2019 Mar;41:636-648. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.02.013.;

230. Brownfoot FC, Hastie R, Hannan NJ, Cannon P, Nguyen TV, Tuohey L, Cluver C, Tong S, Kaitu'u-Lino TJ. Combining metformin and sulfasalazine additively reduces the secretion of antiangiogenic factors from the placenta: Implications for the treatment of preeclampsia. *Placenta*. 2020 Jun;95:78-83. doi: 10.1016/j.placenta.2020.04.010.

231. Brownfoot FC, Tong S, Hannan NJ, Hastie R, Cannon P, Tuohey L, Kaitu'u-Lino TJ. YC-1 reduces placental sFlt-1 and soluble endoglin production and decreases endothelial dysfunction: A possible therapeutic for preeclampsia. *Mol Cell Endocrinol*. 2015 Sep 15;413:202-8. doi: 10.1016/j.mce.2015.06.033.]

ДОДАТКИ

Додаток А 1

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Dmitro G. Konkov, Alina O. Piskun, Oksana A. Taran, Galyna V. Kostur. Specialties of hystomorphometrical changes in placenta of women with early and late preeclampsia / D. G. Konkov, A. O. Piskun, O. A. Taran, G. V. Kostur // Wiadomości Lekarskie. - 2020. - Vol.73 (1). - P. 151-155. DOI: 10.36740/WLek202001129 <https://dspace.vnmu.edu.ua/123456789/4443>.
(Дисертантка виконала практичну частину, статистично проаналізувала та узагальнила отримані результати, брала участь у формулюванні висновків, підготувала статтю до друку).
2. Piskun A.O. Specialties of course of early and late preeclampsia in women in Vinnitsya region / A. Piskun // Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2021. - Т. 25, № 2. - С. 247-251. <https://dspace.vnmu.edu.ua/123456789/5645>. *(Дисертантка виконала практичну частину, статистично проаналізувала та узагальнила отримані результати, сформулювала висновки, підготувала статтю до друку).*
3. Piskun A.O. Aspirin and calcium as a preventive therapy of early and late preeclampsia / A. Piskun // Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2022. - Т. 26, № 1. - С. 82-85. <https://dspace.vnmu.edu.ua/123456789/5646>. *(Дисертантка виконала практичну частину, статистично проаналізувала та узагальнила отримані результати, сформулювала висновки, підготувала статтю до друку).*
4. Alina Piskun, Konkov Dmytro, Oksana Honcharenko, Victor Rud, Larisa Klimas / Placental biomarkers: PP13, VEGF in diagnostics of early and late preeclampsia / Piskun A., Konkov D., Honcharenko O., Rud V., Klimas L. // Wiadomosci Lekarskie. - 2022. - Vol. 75, № 12. - P. 341-345. - DOI: 10.36740/WLek202212125 <https://dspace.vnmu.edu.ua/123456789/6015>.

(Дисертантка виконала практичну частину, статистично проаналізувала та узагальнила отримані результати, брала участь у формулюванні висновків, підготувала статтю до друку).

Список наукових праць, які додатково відображають наукові результати дисертації:

5. D. G. Konkov, A. O. Piskun. The features of placental angiogenesis in early preeclampsia / D. G. Konkov, A. O. Piskun // Actual questions of modern gynecology and perinatology. - 2018. - №4. - P. 25-29. <https://dspace.vnmu.edu.ua/123456789/3225>. *(Дисертантка виконала практичну частину, брала участь в аналізі результатів та формулюванні висновків, підготувала статтю до друку).*
6. Д. Г. Коньков, Г. В. Бевз, А. О. Піскун, О. В. Боднарчук. Перспективні напрямки для створення стратегії ефективної медикаментозної профілактики прееклампсії : (огляд літератури) / Д. Г. Коньков, Г. В. Бевз, А. О. Піскун, О. В. Боднарчук // Репродуктивне здоров'я жінки. - 2022. - № 3 (58). - С. 49-61. - DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2022.262376>. *(Дисертантка аналізувала наукову літературу з проблеми, брала участь у формулюванні висновків).*
7. Dmytro Konkov, George Belkania, Levon Dilenyanyan, Victor Rud, Liana Puchalska, Alina Piskun and Larisa Klimas. Gestational Endotheliopathy as Trigger Disorder of Haemodynamics Pregnancy Supply / D. Konkov, G. Belkania, L. Dilenyanyan [et al.] // Preeclampsia [Internet] / ed. H. Abduljabbar. - London : IntechOpen, 2022. - [cited 2022 Feb 17]. - Available from : <https://www.intechopen.com/chapters/79595>. - doi: 10.5772/intechopen.100737. *(Дисертантка виконала корекцію розділу монографії, підготувала розділ до друку).*
8. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №116795 від 6 березня 2023р.: «Пізня прееклампсія: особливості патогенезу, предиктивної діагностики та прогнозування з урахуванням плацентарного статусу».

Праці, які засвідчують апробацію дисертації:

9. Коньков Д. Г., Піскун А. О. Особливості трансформації ендометріальних сегментів спіральних артерій при гестаційній ендотеліопатії / Д. Г. Коньков, А. О. Піскун // Тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. «Актуальні питання акушерства, гінекології і репродуктивної медицини», 1 листоп. 2017 р., Запоріжжя. - Запоріжжя, 2017. - С. 56-58. <https://dspace.vnmu.edu.ua/123456789/1481>. *(Дисертантка аналізувала наукову літературу, брала участь у формулюванні висновки, підготувала тези до друку).*
10. Konkov D. G., Belkaniya G. S., Piskun Alina. The hemodynamic pregnancy supporting in early and late preeclampsia / D. G. Konkov, G. S., I. V. Vorzenko, A. Piskun // Тези доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки», 10-11 трав. 2018 р., Вінниця. - Вінниця, 2018. - С. 3-5. <https://dspace.vnmu.edu.ua/123456789/2476>. *(Дисертантка виконала практичну частину, брала участь в аналізі результатів та формулюванні висновки, підготувала статтю до друку).*
11. Alina Piskun, Dmytro Konkov, Oksana Lastovetska. Patomorphological changes in placenta in women with early and late preeclampsia / A. Piskun, D. Konkov, O. Lastovetska // The proceedings of the 27th biannual European Congress of Obstetrics and Gynaecology EBCOG, (Bergen, 14-16 of May 2020). – Bergen (Norway), 2020. - ID 26495. <https://dspace.vnmu.edu.ua/123456789/4584>. *(Дисертантка аналізувала наукову літературу з проблеми, брала участь у формулюванні висновків, підготувала тези до друку).*
12. Konkov D.G., Piskun A. O., Litvinov S. K. The characteristics of placental angiogenesis-related markers in early and late preeclampsia [Електронний ресурс] : poster review / A. Piskun, D. G. Konkov, S. Litvinov // The proceedings of the e-posters of XXVIII European Congress of Perinatal Medicine, 22-25 June 2022, Lisbon (Portugal), 2022. – 1 p. – ID 73. <https://dspace.vnmu.edu.ua/123456789/5679>. *(Дисертантка виконала*

практичну частину, статистично проаналізувала та узагальнила отримані результати, сформулювала висновків, підготувала постер до друку).

13. Konkov D. G., Belkania G. S., Piskun A.O., Adamchuk N. The features of hemodynamic pregnancy support with gestational endotheliopathy / Konkov D. G., Belkania G. S., Piskun A. O., Adamchuk N. V. // The proceedings of the 28th European Congress of Perinatal Medicine ECPM, (Lisbon, 22-25 of June 2022). – Lisbon (Portugal), 2022. - P. 64-67. DOI: 10.13140/RG.2.2.15134.20802. <https://dspace.vnmu.edu.ua/123456789/5684>. *(Дисертантка аналізувала наукову літературу з проблеми, брала участь у формулюванні висновків, підготувала тези до друку).*
15. Науково-практична конференція з міжнародною участю “Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки”, Вінниця 11-12 травня, 2017: Особливості трансформації ендометріальних сегментів спіральних артерій при гестаційній ендотеліопатії. Стендова доповідь.
15. Науково-практична конференція з міжнародною участю “Актуальні питання сучасного акушерства та гінекології”, Тернопіль 8-9 квітня, 2019: Сучасні аспекти патогенезу та профілактики пізньої прееклампсії. Усна доповідь.
16. Міжнародний медичний конгрес “Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки”, Вінниця 10-11 травня, 2019: Сучасні аспекти патогенезу та профілактики пізньої прееклампсії. Усна доповідь.
17. Пленум асоціації акушер-гінекологів України “Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання”, Київ 3-4 жовтня, 2019: Early and late preeclampsia. Placental content. Усна доповідь.
18. XI Всеукраїнська науково-практична конференція за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології «Клінічні протоколи та персоналізована медицина: як знайти золоту середину», Вінниця 12-13 листопада, 2021: Оптимізація предикції, превенції та терапії гіпертензивних розладів під час вагітності. Імплементация клінічної настанови України 2021. Усна доповідь.

19. Онлайн конференція «Вибрані питання гінекології та онкогінекології» Тернопіль, 15-18 листопада, 2021: Нові шляхи для оптимізації профілактики та терапії преєклампсії. Українські реалії. Усна доповідь.
20. Piskun A.O. The characteristics of placental angiogenesis related markers in early and late preeclampsia / Piskun A.O., Konkov D.G., Litvinov S.K. // XXVIII European Congress of Perinatal Medicine. – Lisbon, 22-25 June, 2022. Усна доповідь.
21. Науково-практична конференція «Клінічні керівництва для акушера-гінеколога» Київ-Вінниця-Житомир, 7 липня 2022: Використання низьких доз аспірину для профілактики перинатальної патології у жінок групи ризику. Метааналіз. Усна доповідь.

ДОДАТОКА А 2**Бібліографічний перелік наукових публікацій (за матеріалами досліджень за період виконання НДР)****1. У виданнях, що індексуються наукометричними базами Web of Science та/або Scopus:**

1. Dmitro G. Konkov, Alina O. Piskun, Oksana A. Taran, Galyna V. Kostur. Specialties of hystomorphometrical changes in placenta of women with early and late preeclampsia / D. G. Konkov, A. O. Piskun, O. A. Taran, G. V. Kostur // Wiadomości Lekarskie. - 2020. - Vol.73 (1). - P. 151-155. Doi: 10.36740/WLek202001129 <https://dspace.vnmnu.edu.ua/123456789/4443>.

2. Alina Piskun, Konkov Dmytro, Oksana Honcharenko, Victor Rud, Larisa Klimas / Placental biomarkers: PP13, VEGF in diagnostics of early and late preeclampsia / Piskun A., Konkov D., Honcharenko O., Rud V., Klimas L. // Wiadomosci Lekarskie. - 2022. - Vol. 75, № 12. - P. 341-345. - DOI: 10.36740/WLek202212125 <https://dspace.vnmnu.edu.ua/123456789/6015>.

2. У виданнях, що включені до переліку наукових фахових видань України:

3. Piskun A.O. Specialties of course of early and late preeclampsia in women in Vinnitsya region / A. Piskun // Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2021. - Т. 25, № 2. - С. 247-251. <https://dspace.vnmnu.edu.ua/123456789/5645>.

4. Piskun A.O. Aspirin and Calcium as a preventive therapy of early and late preeclampsia / A. Piskun // Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2022. - Т. 26, № 1. - С. 82-85. <https://dspace.vnmnu.edu.ua/123456789/5646>.

5. Д. Г. Коньков, Г. В. Бевз, А. О. Піскун, О. В. Боднарчук. Перспективні напрямки для створення стратегії ефективної медикаментозної профілактики преєклампсії : (огляд літератури) / Д. Г. Коньков, Г. В. Бевз, А. О. Піскун, О. В. Боднарчук // Репродуктивне здоров'я жінки. - 2022. - № 3 (58). - С. 49-61. - DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2022.262376>.

3. У інших наукових періодичних виданнях:

6. D. G. Konkov, A. O. Piskun. The features of placental angiogenesis in early preeclampsia / D. G. Konkov, A. O. Piskun // Actual questions of modern gynecology and perinatology. - 2018. - №4. - P. 25-29. <https://dspace.vnmu.edu.ua/123456789/3225>.

4. Публікації у матеріалах з'їздів, конгресів, симпозиумів та науково-практичних конференцій:

7. Науково-практична конференція з міжнародною участю “Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки”, Вінниця 11-12 травня, 2017: Особливості трансформації ендометріальних сегментів спіральних артерій при гестаційній ендотеліопатії. Стендова доповідь.

8. Науково-практична конференція з міжнародною участю “Актуальні питання сучасного акушерства та гінекології”, Тернопіль 8-9 квітня, 2019: Сучасні аспекти патогенезу та профілактики пізньої прееклампсії. Усна доповідь.

9. Міжнародний медичний конгрес “Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки”, Вінниця 10-11 травня, 2019: Сучасні аспекти патогенезу та профілактики пізньої прееклампсії. Усна доповідь.

10. Пленум асоціації акушер-гінекологів України “Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання”, Київ 3-4 жовтня, 2019: Early and late preeclampsia. Placental content. Усна доповідь.

11. XI Всеукраїнська науково-практична конференція за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології «Клінічні протоколи та персоналізована медицина: як знайти золоту середину», Вінниця 12-13 листопада, 2021: Оптимізація предикції, превенції та терапії гіпертензивних розладів під час вагітності. Імплементация клінічної настанови України 2021. Усна доповідь.

12. Онлайн конференція «Вибрані питання гінекології та онкогінекології» Тернопіль, 15-18 листопада, 2021: Нові шляхи для оптимізації профілактики та терапії прееклампсії. Українські реалії. Усна доповідь.

13. Piskun A.O. The characteristics of placental angiogenesis related markers in early and late preeclampsia / Piskun A.O., Konkov D.G., Litvinov S.K. // XXVIII European Congress of Perinatal Medicine. – Lisbon, 22-25 June, 2022. Усна доповідь
14. Науково-практична конференція «Клінічні керівництва для акушера-гінеколога» Київ-Вінниця-Житомир, 7 липня 2022: Використання низьких доз аспірину для профілактики перинатальної патології у жінок групи ризику. Метааналіз. Усна доповідь.
15. Piskun A., Konkov D., Lastovetska O. Patomorphological changes in placenta in women with early and late preeclampsia. The proceedings of the 27th biannual European Congress of Obstetrics and Gynaecology EBCOG, (Bergen, 14-16 of May 2020). – Bergen (Norway), 2020. ID 26495. Коньков Д. Г., Піскун А. О. Особливості трансформації ендометріальних сегментів спіральних артерій при гестаційній ендотеліопатії / Д.Г. Коньков, А. О. Піскун // Тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. «Актуальні питання акушерства, гінекології і репродуктивної медицини», 1 листоп. 2017 р., Запоріжжя. - Запоріжжя, 2017. - С. 56-58. <https://dspace.vnmu.edu.ua/123456789/1481>.
16. Konkov D. G., Belkaniya G. S., . Piskun Alina. The hemodynamic pregnancy supporting in early and late preeclampsia / D. G. Konkov, G. S., I. V. Borzenko, A. Piskun // Тези доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки», 10-11 трав. 2018 р., Вінниця. - Вінниця, 2018. - С. 3-5. <https://dspace.vnmu.edu.ua/123456789/2476>.
17. Konkov D.G., Piskun A. O., Litvinov S. K. The characteristics of placental angiogenesis-related markers in early and late preeclampsia [Електронний ресурс] : poster review / A. Piskun, D. G. Konkov, S. Litvinov // The proceedings of the e-posters of XXVIII European Congress of Perinatal Medicine, 22-25 June 2022, Lisbon (Portugal), 2022. – 1 p. – ID 73. <https://dspace.vnmu.edu.ua/123456789/5679>.
18. Dmytro Konkov, George Belkania, Levon Dilenyanyan, Victor Rud, Liana Puchalska, Alina Piskun and Larisa Klimas. Gestational Endotheliopathy as Trigger Disorder of Haemodynamics Pregnancy Supply / D. Konkov, G. Belkania, L. Dilenyanyan [et al.] // Preeclampsia [Internet] / ed. H. Abduljabbar. - London : IntechOpen, 2022. - [cited

2022 Feb 17]. - Available from : <https://www.intechopen.com/chapters/79595>. - doi: 10.5772/intechopen.100737.

19. Коньков Д. Г., Піскун А. О. Особливості трансформації ендометріальних сегментів спіральних артерій при гестаційній ендотеліопатії / Д.Г. Коньков, А. О. Піскун // Тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. «Актуальні питання акушерства, гінекології і репродуктивної медицини», 1 листоп. 2017 р., Запоріжжя. - Запоріжжя, 2017. - С. 56-58. <https://dspace.vnmu.edu.ua/123456789/1481>.

20. Konkov D. G., Belkania G. S., Piskun A.O., Adamchuk N. The features of hemodynamic pregnancy support with gestational endotheliopathy / Konkov D. G., Belkania G. S., Piskun A. O., Adamchuk N. V. // The proceedings of the 28th European Congress of Perinatal Medicine ECPM, (Lisbon, 22-25 of June 2022). – Lisbon (Portugal), 2022. - P. 64-67. DOI: 10.13140/RG.2.2.15134.20802. <https://dspace.vnmu.edu.ua/123456789/5684>.

5. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір

21. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №116795 від 6 березня 2023р.: «Пізня преєклампсія: особливості патогенезу, предиктивної діагностики та прогнозування з урахуванням плацентарного статусу».