МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

**РОГАВА ІРМА ВОЛОДИМИРІВНА**

УДК 618.3-06:[616.8-009.24-036.4-005.98:616.12-008.331.1:616.633.96]-037-084-06:618.177-089.888.11

# ДИСЕРТАЦІЯ

# ПРОГНОЗУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКА ПРЕЕКЛАМПСІЇ ПРИ ВАГІТНОСТІ ПІСЛЯ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

22 – Охорона здоров'я за спеціальністю

222 Медицина

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ І. В. Рогава

Науковий керівник: Савченко С. Є., доктор медичних наук, професор

Київ – 2021

# АНОТАЦІЯ

*І. В. Рогава* Прогнозування і профілактика прееклампсії при вагітності після допоміжних репродуктивних технологій. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров’я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»). – Національний університет охорони здоров′я України імені П. Л. Шупика, Київ, 2021.

Дисертаційна робота присвячена вивченню особливостей анамнезу, перебігу вагітності та гомеостазу жінки, визначенню додаткових факторів ризику прееклампсії при вагітності після допоміжних репродуктивних технологій та розробці комплексу лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на усунення виявлених порушень з метою підвищення ефективності прогнозування та профілактики прееклампсії при вагітності після допоміжних репродуктивних технологій.

Комплексно обстежено 200 жінок: 150 жінок, вагітність яких настала після лікування безпліддя методами ДРТ (основна група) і 50 здорових жінок з неіндукованою вагітністю і необтяженим щодо прееклампсії анамнезом (контрольна група). Спостереження в динаміці вагітності показало, що у 48 (32,0 %) жінок основної групи розвинулась прееклампсія різного ступеня тяжкості ($p<0,05$): 31 випадок ранньої прееклампсії (з них 8 – тяжкого ступеня) і 17 випадків – пізньої (тяжкого перебігу не спостерігалось). У контрольній групі зафіксовано один (2,0 %) випадок пізньої прееклампсії помірного ступеня. Для подальшого розгляду основна група поділена на 2 підгрупи: 1 підгрупа – 48 жінок з прееклампсією, та 1 підгрупа – 102 жінки, вагітність яких не була ускладнена прееклампсією.

Встановлено, що частка жінок підгрупи з прееклампсією у віці 40 і більше років у 3 рази вища (16,7 проти 4,9 %, $p<0,05$). В анамнезі вища частота серцево-судинної патології (25,0 проти 12,7 %, $p<0,05$), захворювань сечовидільної системи (35,4 проти 21,6 %, $p<0,05$), метаболічного синдрому

(37,5 проти 23,5 %, p<0,05), при попередніх вагітностях частіше відмічена прееклампсія (10,4 проти 2,9 %, p<0,05) та гестаційний діабет (12,5 проти 3,9 % відповідно, p<0,05). При теперішній вагітності вища частота загрози переривання (56,3 % проти 32,4 %, p<0,05) та раннього гестозу (25,0 проти 6,0 %, p<0,05), плацентарної недостатності (81,3 % проти 8,0 %, p<0,05), дистресу (54,2 % проти 19,6 %, p<0,05) та затримки росту плода (35,4 % проти 19,6 %, p<0,05). PI маткових артерій у 11-14 тижнів гестації достовірно підвищений (2,72±0,36 проти 1,76±0,30 відповідно, <0,05). 70,8 % жінок з прееклампсією розроджені шляхом кесаревого розтину проти 45,1 % жінок без прееклампсії (p<0,05), у 25,0 % проти 9,8 % пологи були передчасними (p<0,05), у 35,4 % проти 15,7 % в пологах відмічався дистрес плода (p<0,05). Перинатальна смертність склала 29,4 ‰.

У жінок з прееклампсією 83,0 % дітей народились у стані асфіксії різного ступеня тяжкості (проти 33,4 % дітей від жінок без прееклампсії, p<0,05), при цьому кожна четверта дитина (19,1 %) – у асфіксії тяжкого ступеня (проти 5,9 % відповідно, p<0,05). Недоношеними було 21,3 % дітей, що в 2 рази перевищувало частку недоношених у підгрупі без прееклампсії, 34,0 % - мали ознаки гіпотрофії (проти 13,7 %, p<0,05). Більш ніж у половини (57,4 % проти 21,6 %, p<0,05) дітей від матерів з прееклампсією спостерігались різноманітні порушення періоду неонатальної адаптації.

Більшість вибраних показників у жінок з ранньою прееклампсію суттєво відрізнялись від показників пацієнток після ДРТ без прееклампсії, тоді як у жінок з пізньою прееклампсією лише відмічена тенденція до вищої частоти негативних факторів. Зроблено висновок, що і пізня, і рання преклампсія мають одні й ті ж фактори ризику, більш виражені при ранній прееклампсії, що підтверджує різні механізми їх виникнення у вагітних після ДРТ: рання прееклампсія обумовлена порушеннями плацентації, а пізня материнські причинами (зрив адаптації в кінці вагітності).

Для уточнення можливих механізмів та факторів розвитку прееклампсії проведено ретельне дослідження особливостей гомеостазу вагітних після

ДРТ асоційованих з прееклампсією. У жінок з прееклампсією підвищені рівні трансаміназ та показників ліпідограми (ТГ, ХС ЛПДНЩ, ЛПНЩ, ІА). Рівень в крові вітаміну D знижений (25,92±4,76 проти 38,42±5,12 нг/мл, p<0,05). Підвищений рівень IL-1 (8,9±0,62 проти 6,4±0,60 пг/мл, p<0,05), IL-8 (85,7±5,38 проти 72,8±5,72 пг/мл, p<0,05) та знижений IL-10 (2,3±0,81 проти 4,7±0,27 пг/мл, p<0,05). Встановлено підвищення агрегації тромбоцитів на тлі відносної тромбоцитопенії, вищий рівень Ф, РФМК, подовжений АЧТЧ, підвищений рівень D-димеру (328,1±23,6 проти 186,2±15,4, p<0,05) та фактору Віллебранда (1,48±0,21 проти 0,76±0,27, p<0,05). Отже, прееклампсія при вагітності після ДРТ виникає на тлі проатерогенних порушень ліпідного обміну, дефіциту вітаміну D, надмірної запальної реакції, протромботичних змін систему гемостазу.

Зміни гомеостазу вагітних після ДРТ з прееклампсією є проявом зриву системної адаптації організму, що підтверджують порушення стану нейро-вегетативної регуляції (51 [34-59] проти 34 [25-43] балів за опитувальником О.М. Вейна, p<0,05), рівня тривожності та якості життя (оцінка психологічного компоненту здоров'я 53 [44-70] проти 66 [50-75] балів, p<0,05) пацієнток. При пізній прееклампсії відмічено той самий вектор змін, але їх показники у І триместрі вагітності свідчать лише про певну напруженість систем адаптації.

Для жінок з прееклампсією характерні виражені дегенеративні зміни плаценти. Характерні прояви субтотального фібриноїдного некрозу ворсин на тлі порушень ліпідного обміну, явищ гіперплазії синцитіотрофобласту з формуванням вузликів та проявами порушення реології крові, в просвітах судин пристінкове утворення фібринових тромбів. В більшості (70 %) плацент відмічаються крововиливи, розташовані переважно навколо судин. Загальна картина відповідала в 60 % випадках (рання прееклампсія) декомпенсованій хронічній плацентарній недостатності; в 40 % випадках (пізня прееклампсія) відповідно субкомпенсованій.. Така морфологічна картина відповідає проявам тромботичної мікроангіопатії. При імуногістохімічному дослідженні відмічається зниження експресії CD31+ клітинами ендотелію, високий рівень

експресії фактору фон Віллебранду та VEGF, що вказує на ендотеліальну дисфункцію, тромботичні зміни тканини посліду, нестабільність судинної стінки та незбалансований ангіогенез. При ранньому розвитку прееклампсії зміни в плаценті були більш вираженими.

Розроблений двокроковий простий у використанні алгоритм прогнозування прееклампсії у вагітних після програм ДРТ з використанням додаткових факторів ризику (анамнестичні, медико-соціальні, допплерометричні, показники гомеостазу, нейро-вегетативної регуляції та особливості перебігу I триместру) дозволяє з високою точністю (85,0 %) відносити жінок до групи ризику та вчасно проводити відповідні профілактичні заходи для зниження частоти виникнення і тяжкості проявів прееклампсії.

Рекомендується застосування профілактичного комплексу, патогенетично спрямованого на корекцію виявлених порушень. Це призначення базової терапії – аспірин 100 мг на добу. При помірному ризику – продовження базової терапії, при високому ризику: корекція базової дози аспірину до 150 мг на добу, психопрофілактика (обгрунтовано високою частотою і вираженістю вегето-судинній дистонії), препарати вітаміну D (виявлено дефіцит вітаміну D), препаратів поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) ω3 (метаболічні порушення, підвищення тригліциридів). Надаються рекомендації по збалансованому харчуванню (обмеження вуглеводів та тваринних жирів, вживання морепродуктів, дробне харчування), корекції способу життя (відмова від шкідливих звичок, достатній сон, прогулянки на свіжому повітрі, збалансоване фізичне навантаження).

Застосування рекомендованого комплексу дозволило покращити показники гомеостазу жінки, збалансувати вегето-судинну регуляцію, знизити частоту прееклампсії на 43,8 % (з 26,7 до 15,0 %) переважно за рахунок ранньої прееклампсії (до 3,3 % проти 15,0 %, $p<0,05$), та інших ускладнень вагітності і пологів, покращити перинатальні наслідки, зменшити тривалість перебування в стаціонарі.

***Ключові слова:*** допоміжні репродуктивні технології, прееклампсія, ліпідний обмін, вітамін D, інтерлекіни, гемостаз, нейро-вегетативна регуляція, прогнозування, профілактика

**SUMMARY**

Rogava I. V. Prediction and prevention of preeclampsia in pregnancy after assisted reproductive technologies. ‑ Qualifying scientific work on the manuscript.

A thesis for a PhD degree in field of study 22 Healthcare by Program Subject Area 222 Medicine (Obstetrics and Gynecology). – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, 2021.

The thesis are devoted to the study of the anamnesis, course of pregnancy and homeostasis of women, identification of additional risk factors for preeclampsia during pregnancy after assisted reproductive technologies and development of a set of treatment and prevention measures to eliminate identified disorders to improve the prognosis and prevention of preeclampsia. .

A comprehensive examination of 200 women: 150 women who became pregnant after treatment for infertility by ART (main group) and 40 healthy women with uninduced pregnancy and unencumbered history of preeclampsia (control group). Observations in the dynamics of pregnancy showed that 48 (32.0%) women of the main group developed preeclampsia of varying severity ($p < 0.05$): 31 cases of early preeclampsia (of which 8 - severe) and 17 cases of late (severe flow was not observed). In the control group, one (2.5%) case of moderate moderate preeclampsia was recorded. For further consideration, the main group is divided into 2 subgroups: 1 subgroup - 48 women with preeclampsia, and 1 subgroup - 102 women whose pregnancy was not complicated by preeclampsia.

It was found that the share of women in the subgroup with preeclampsia aged 40 years and older is 3 times higher (16.7 vs. 4.9%, $p < 0.05$). In the anamnesis the highest frequency of cardiovascular pathology (25.0 vs. 12.7%, $p < 0.05$), diseases of the urinary system (35.4 vs. 21.6%, $p < 0.05$), metabolic syndrome (37, 5 vs. 23.5%, $p < 0.05$), preeclampsia (10.4 vs. 2.9%, $p < 0.05$) and gestational diabetes were more common in previous pregnancies, 12.5 vs. 3.9%, respectively. $p < 0.05$). At present

pregnancy the higher frequency of threat of termination (56,3% against 32,4%, p <0,05) and early gestosis (25,0 against 6,0%, p <0,05), placental insufficiency (81,3 % vs. 8.0%, p <0.05), distress (54.2% vs. 19.6%, p <0.05) and fetal growth retardation (35.4% vs. 19.6%, p <0 , 05). PI of uterine arteries at 11-14 weeks of gestation was significantly increased (2.72 ± 0.36 vs. 1.76 ± 0.30, respectively, <0.05). 70.8% of women with preeclampsia were born by cesarean section against 45.1% of women without preeclampsia (p <0.05). In 20.6% of women against 10.6%, respectively, childbirth was premature (p <0.05), in 47.1% there was fetal distress against 21.2% without preeclampsia (p <0.05). Perinatal mortality was 29.4 ‰.

In women with preeclampsia, 81.9% of children were born with asphyxia of varying severity (compared with 33.4% of children without preeclampsia, p <0.05), with one in four children (24.1%) in severe asphyxia. degree (against 6.1%, respectively, p <0,05). 21.3% of children were premature, which was 2 times higher than the share of premature infants in the subgroup without preeclampsia, 34.0% - had signs of malnutrition (against 13.7%, p <0.05). More than half (57.4% vs. 21.6%, p <0.05) of children from mothers with preeclampsia had various disorders of the neonatal adaptation period.

Most of the selected indicators in women with early preeclampsia differed significantly from those in patients after ART without preeclampsia, while in women with late preeclampsia there was only a tendency to a higher frequency of negative factors. It is concluded that both late and early preeclampsia have the same risk factors, more pronounced in early preeclampsia, which confirms the different mechanisms of their occurrence in pregnant women after ART: early preeclampsia due to placental disorders, and late maternal causes (failure of adaptation at the end pregnancy).

To clarify the possible mechanisms and factors of preeclampsia, a careful study of the features of homeostasis of pregnant women after ART associated with preeclampsia. In women with preeclampsia, elevated levels of transaminases and lipid profile (TG, LDL cholesterol, LDL, IA). The level of vitamin D in the blood is reduced (25.92 ± 4.76 vs. 38.42 ± 5.12 ng / ml, p <0.05). Elevated levels of IL-1 (8.9

± 0.62 vs. 6.4 ± 0.60 pg / ml, p <0.05), IL-8 (85.7 ± 5.38 vs. 72.8 ± 5, 72 pg / ml, p <0.05) and reduced IL-10 (2.3 ± 0.81 vs. 4.7 ± 0.27 pg / ml, p <0.05). Increased platelet aggregation on the background of relative thrombocytopenia, higher levels of F, RFMC, prolonged APTT, increased levels of D-dimer (328.1 ± 23.6 vs. 186.2 ± 15.4, p <0.05) and Willebrand factor 1.48 ± 0.21 vs. 0.76 ± 0.27, p <0.05). Therefore, Preeclampsia during pregnancy after ART occurs against the background of proatherogenic disorders of lipid metabolism, vitamin D deficiency, excessive inflammatory response, prothrombotic changes in the hemostasis system.

Changes in the homeostasis of pregnant women after ART with preeclampsia are a manifestation of disruption of systemic adaptation of the body, confirming a violation of neuro-autonomic regulation [51 [34-59] against 34 [25-43] points according to the questionnaire OM Wayne, p <0,05 ), the level of anxiety and quality of life (assessment of the psychological component of health 53] [44-70] vs. 66 [50-75] points, p <0.05) patients. In late preeclampsia, the same vector of changes is observed, but their indicators in the first trimester of pregnancy indicate only a certain intensity of adaptation systems.

Women with preeclampsia are characterized by severe degenerative changes of the placenta. Characteristic manifestations of subtotal fibrinoid necrosis of villi on the background of disorders of lipid metabolism, the phenomena of syncytiotrophoblast hyperplasia with nodule formation and manifestations of blood rheology, in the lumens of blood vessels parietal formation of fibrin clots. In most (70%) placentas there are hemorrhages, located mainly around the vessels. The general picture corresponded in 60% of cases (early preeclampsia) to decompensated chronic placental insufficiency: in 40% of cases (late preeclampsia) to subcompensated. This morphological picture corresponds to the manifestations of thrombotic microangiopathy. Immunohistochemical study showed a decrease in CD31 + expression by endothelial cells, high expression of von Willebrand factor and VEGF, indicating endothelial dysfunction, thrombotic changes in manure tissue, vascular wall instability and unbalanced angiogenesis. In the early development of preeclampsia, changes in the placenta were more pronounced.

Developed a two-step easy-to-use algorithm for predicting preeclampsia in pregnant women after ART programs using additional risk factors (anamnestic, medical and social, Doppler, homeostasis, neuro-vegetative regulation and features of the first trimester) allows with high accuracy (85.0%) put women at risk and take appropriate preventive measures in a timely manner to reduce the incidence and severity of preeclampsia.

It is recommended to use a prophylactic complex pathogenetically aimed at correcting the identified disorders. This is the purpose of basic therapy - aspirin 100 mg per day. At moderate risk - continuation of basic therapy, at high risk: correction of the basic dose of aspirin to 150 mg per day, psychoprophylaxis (justified by the high frequency and severity of vegetative-vascular dystonia), vitamin D drugs (vitamin D deficiency), polyunsaturated fatty acid drugs PUFA) ω3 (metabolic disorders, increased triglycerides). Recommendations for a balanced diet (restriction of carbohydrates and animal fats, consumption of seafood, small meals), lifestyle adjustments (rejection of bad habits, adequate sleep, walks in the fresh air, balanced exercise).

The use of the recommended complex allowed to improve the homeostasis of women, to balance the vegetative-vascular regulation, to reduce the incidence of preeclampsia by 43.8% (from 26.7 to 15.0%) mainly due to early preeclampsia (up to 3.3% vs. 15.0%). , $p < 0.05$), and other complications of pregnancy and childbirth, improve perinatal effects, reduce the length of hospital stay.

**Key words:** assisted reproductive technologies, preeclampsia, lipid metabolism, vitamin D, interlequins, hemostasis, neuro-vegetative regulation, prognosis, prevention.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Коломійченко Т.В., Яроцька Ю.О., Рогава І.В. Прогнозування прееклампсії у жінок після ДРТ. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України.* 2017; 1(39): 76-81 *(здобувач виконала підбір і аналіз*

*літератури, збір первиннного матеріалу, аналіз отриманих результатів, оформила статтю до друку)*.

2. Камінський А.В., Коломійченко Т.В., Рогава І.В. Комплексний підхід до лікування раннього токсикозу у вагітних після застосування ДРТ. *Здоровье женщины*. 2018; 3: 34-38 *(здобувач зібрала первинний матеріал та провела його статистичний аналіз, узагальнила результати, підготувала матеріали до друку)*.

3. Камінський В.В., Жданович О.І., Воробей Л.І., Коломійченко Т.В., Рогава І.В. Перинатальні втрати в анамнезі як фактор порушення адаптації плода. *Репродуктивна ендокринологія*. 2019; 3(47): 48-52 *(здобувач проведела набір та обробку клінічного матеріалу, оформила статтю до друку)*.

4. Савченко С.Є., Жданович О.І., Коломійченко Т.В., Рогава І.В. Стан плода і новонародженого у жінок з прееклампсією та вагітністю після ДРТ. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2019; 1(43): 89-95 *(здобувачем проведено аналіз літературних джерел, набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, оформлення і підготовка статті до друку)*.

5. Савченко С.Є., Дядик О.О., Коломійченко Т.В., Рогава І.В. Морфологічні та імуногістохімічні ознаки плацентарних порушень у жінок з прееклампсією при вагітності після ДРТ. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України.* 2019; 2(44): 111-120 *(здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, оформлення і підготовка статті до друку)*.

6. Камінський В.В., Коломійченко Т.В., Жданович О.І., Рогава І.В. Комплекс профілактичних заходів для вагітних після ДРТ з високим ризиком прееклампсії. *RS Global World Science*, 2020; 9(61): 16-21 *(здобувачем проведено аналіз літературних джерел, набір первинного матеріалу, узагальнення результатів, підготовка статті до друку)*.

7. Жданович О.І., Савченко С.Є., Рогава І.В., Шульгіна І.В., Портнягіна В.О. Вплив перенесеної прееклампсії при вагітності після ДРТ на стан новонародженого. *Матеріали наук.-практ. конф. «Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети», 21-22 лютого 2019 р.,* м. Чернівці, С.48-50 *(здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження).*

8. Коломійченко Т.В., Рогава І.В. Особливості гомеостазу вагітних після ДРТ асоційовані з прееклампсією. *Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику : зб. наук. праць Всеукр. міждисципл. наук.- практ. конф., 27-28 лютого 2020 р.* За ред. М. М. Корди, С. М. Геряк, М. І. Шведа. Тернопіль : Підручники і посібники, 2020. С.40-41 *(здобувачем проведено набір матеріалу, узагальнення результатів дослідження, підготовка до друку).*

9. Савченко С.Є., Коломійченко Т.В., Гервазюк О.І., Онищик Л.М., Рогава І.В. Спосіб профілактики розвитку плацентарної дисфункції у ВІЛ-інфікованих вагітних. Деклараційний патент на корисну модель 125540, МПК (2006) A61K 33/00, A61N 7/02 (2006.01), A61P 15/02 (2006.01), A61P 31/20 (2006.01). – № u201712772; Заявл. 22.12.2017; Опубл. 10.05.2018. Бюл. № 9 *(здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів).*

# ЗМІСТ

Перелік скорочень, умовних позначень, символів, одиниць та термінів 13
Вступ……...……..…... 14
Розділ 1 Сучасні погляди на проблему «прееклампсія після ДРТ» (огляд літератури) 20
1.1. Визначення прееклампсії, класифікація, термінологія, поширеність та наслідки ……..... 20
1.2. Патогенез прееклампсії …… 25
1.2.1. Ризик прееклампсії при вагітності після ДРТ …… 37
1.3. Сучасні підходи до прогнозування і профілактики прееклампсії …….. 39
Розділ 2 Матеріали і методи дослідження ……. 52
Розділ 3 Особливості перебігу вагітності, стану плода і новонародженого у жінок після ДРТ з прееклампсією …….. 60
Розділ 4 Зміни гомеостазу вагітних після ДРТ асоційовані з прееклампсією …….. 77
Розділ 5 Морфологічні та імуногістохімічні ознаки плацентарних порушень у жінок з прееклампсією при вагітності після ДРТ ……. 89
Розділ 6 Комплекс профілактичних заходів для вагітних після ДРТ з високим ризиком прееклампсії …… 119
6.1 Прогнозування прееклампсії у жінок після ДРТ …… 119
6.2 Профілактичні заходи для зниження частоти прееклампсії у вагітних після ДРТ …….. 127
6.3. Оцінка ефективності застосування рекомендованого профілактичного комплексу …… 133
Розділ 7. Аналіз і узагальнення результатів дослідження ..... 147
Висновки ..... 172
Практичні рекомендації ..... 179
Список використаних джерел ..... 180
Додатки 193

# ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ТА ТЕРМІНІВ

АГ – артеріальна гіпертензія
АЧТЧ – активований частковий тромбопластиновий час
АТ – артеріальний тиск
АФА – антифосфоліпідні антитіла
АФС – антифосфоліпідний синдром
АсТ – аспартатамінотрансфераза
БПП – біофізичний профіль плода
ДІ – довірчий інтервал
ДПТ – диференційно-прогностична таблиця
ДРТ – допоміжні репродуктивні технології
ЕКЗ – екстракорпоральне запліднення
ЗХС – загальний холестерин
ЗРП – затримка росту плода
ІЛ – інтерлейкін
ІР – індекс резистентності
ІА – індекс атерогенності(
МНО – міжнародне нормалізоване відношення
ПЕ – прееклампсія
ПІ – пульсаційний індекс
ПК – прогностичний  коефіцієнт
ПНЖК – поліненасичені жирні кислоти
РФМК – розчинні фібринмономерні комплекси
C/D – систоло-діастолічне співвідношення
ТГ – тригліцериди
ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності
ХС ЛПВЩ – Холестерин ліпопротеїдів низької щільності

# ВСТУП

**Актуальність теми.**

Незважаючи на постійний інтерес до проблеми гіпертензивних розладів в акушерстві, вона далека від свого остаточного вирішення адже частота прееклампсії висока і не має тенденції до зниження, а акушерські та перинатальні ускладнення дуже тяжкі [2, 6, 95, 145, 149].

За даними світової літератури в останні 10 років частота прееклампсії (ПЕ) у вагітних коливається від 5 до 10 % [55, 70], в Україні цей показник, за даними різних авторів складає 10 - 15 % [2, 6, 45].

У структурі ускладнень вагітності ПЕ займає одне з перших місць, є причиною настання передчасних пологів, передчасного відшарування нормально розташованої плаценти, розвитку плацентарної дисфункції, затримки росту плода, народження дітей з малою масою тіла [49, 96, 141]. Висока частота материнських (12,9%) і перинатальних (9,5-30,0%) втрат, негативних наслідків для здоров’я жінки та майбутньої дитини [12, 24, 39, 41, 62, 73, 97] перетворює ПЕ у важливу медико-соціальну проблему нашого часу.

Клінічна картина може варіювати від незначного підвищення артеріального тиску (АТ) до крововиливу в мозок, відшарування плаценти, инвалідизації і смерті; від гіпоксії до внутрішньоутробної загибелі плода [20, 72].

ПЕ – це синдром, хвороба адаптації, а не самостійне захворювання і розвивається в результаті нездатності адаптаційних систем материнського організму адекватно забезпечити потреби плода, що розвивається [64, 111].

З патофізіологічних позицій ПЕ (гестоз) - це синдром поліорганної функціональної недостатності, в основі якого лежить ендотеліальна дисфункція з розвитком периферичного спазму судин, який за типом хибного кола на певному етапі розвитку перетворюється на генералізований спазм, що реалізується у перфузійно-інфузійну недостатність плаценти [34, 36, 102, 114, 144].

Етіологія прееклампсії недостатньо вияснена. Безсумнівно, що синдром безпосередньо пов'язаний з вагітністю, адже її припинення до розвитку тяжких ускладнень завжди сприяє видужанню. Відомо більше 30 гіпотез, які намагаються пояснити причини і механізми розвитку прееклампсії, але всі вони висвітлюють лише окремі ланки процесу і не дають цілісної картини [1, 25, 38, 42, 63, 83, 111].

Поліетіологічністю та багатосимптомність цього тяжкого ускладнення гестації обумовлюють відсутність уніфікованих рекомендації до профілактики єдиного підходу до його профілактики прееклампсії та недостатню ефективність таких заходів. Методики профілактики ПЕ, розроблені у відповідності до різних теорій її патогенезу, спрямовані на окремі патогенетичні ланки [30, 57, 89, 93].

Значимість проблеми особливостей гестаційного процесу після лікування безпліддя методами ДРТ зростає, що обумовлено високою часткою безплідних пар у популяції, все більшим поширенням ДРТ, важливістю виносити таку бажану вагітність і зберегти при цьому здоров’я жінки та майбутньої дитини [170]. За даними різних авторів, вагітність, що наступила в результаті застосування ДРТ, відноситься до категорії високого ризику і відрізняється підвищеною частотою мимовільного переривання та акушерських ускладнень [170]. Багатьма дослідженнями показаний підвищений ризик саме виникнення прееклампсії після ДРТ [59, 185], зокрема при застосуванні кріоконсервації [136] та при донорстві ооцитів [58, 135, 161, 172].

Отже, оптимізація прогнозування, профілактики виникнення та прогресування прееклампсії після ДРТ є актуальним завданням сучасного акушерства.

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

Дослідження, результати яких наведено в дисертації, є фрагментом комплексної НДР «Зниження частоти великих акушерських синдромів при вагітності високого ризику з позицій єдиного генезу шляхом впровадження

патогенетично спрямованого комплексу профілактики та лікування» (№ держреєстрації 0118U001138), що виконується відповідно до плану науково-дослідних робіт кафедри акушерства, гінекології та репродуктології НУОЗ імені П.Л. Шупика.

**Мета дослідження** – підвищити ефективність прогнозування та профілактики прееклампсії при вагітності після допоміжних репродуктивних технологій шляхом виділення факторів ризику та терапевтичного впливу на патогенетичні ланки.

**Завдання:**

1. Встановити частоту виникнення прееклампсії після ДРТ, особливості перебігу вагітності, пологів та перинатальних наслідків при прееклампсії після ДРТ.
2. Дослідити функцію печінки, стан системи гемостазу, особливості імунітету, ліпідного обміну, рівень вітаміну D та їх роль у виникненні прееклампсії після ДРТ.
3. Визначити стан нейро-вегетативної регуляції, психологічний стан та якість життя вагітних після ДРТ, оцінити роль виявлених змін у виникненні прееклампсії.
4. Виявити морфологічні та імуногістохімічні ознаки плацентарних порушень у жінок з прееклампсією при вагітності після ДРТ
5. Визначити фактори ризику та розробити алгоритм прогнозування прееклампсії після ДРТ.
6. Розробити систему профілактичних заходів щодо попередження прееклампсії після ДРТ.

*Об'єкт дослідження* – прееклампсія при вагітності, що настала після застосування програм ДРТ.

*Предмет дослідження* – акушерський та соматичний анамнез, перебіг вагітності, морфологічні та імуногістохімічні особливості плаценти, цитокіновий профіль, система гемостазу, показники ліпідного обміну, нейро-вегетативної та психо-емоційної регуляції.

*Методи дослідження:* анамнестичні, загально-клінічні, анкетування, ультразвукові дослідження з доплерометрією, кардіотокографія, біохімічні, імунологічні, морфологічні, імуногістохімічні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.**

Вперше встановлена частота прееклампсії різної форми після допоміжних репродуктивних технологій.

На основі комплексних досліджень встановлені нові патогенетичні ланки та фактори ризику прееклампсії після ДРТ. Вперше показано, що при прееклампсії, особливо при ранніх її формах, відмічаються суттєві зміни гомеостазу організму жінки, це порушення ферментативної функції печінки (зростаня АлТ, АсТ), проатерогенні зміни ліпідного спектру (зростання тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів високої та дуже високої щільності, індексу атерогенності), субоптимальний рівень вітаміну D, надмірна запальна реакція (прозапальні зміни цитокінового профілю), протромботичні зміни системи гемостазу (підвищення агрегації тромбоцитів на тлі відносної тромбоцитопенії, вищий рівень Ф, РФМК, подовжений АЧТЧ, підвищення рівня фактору фон Віллебранда), ендотеліальна дисфункція (зростання D-димеру), порушення нейро-вегетативної регуляції, підвищення тривожності та зниження якості життя. При пізній прееклампсії відмічено той самий вектор змін, але їх показники у І триместрі вагітності свідчать лише про певну напруженість систем адаптації.

Такі зміни підтверджено морфологічними (загальна картина відповідає проявам тромботичної мікроангіопатії) та імуногістохімічним дослідженнями плаценти (зниження експресії CD31+, високий рівень експресії фактору фон Віллебранду та VEGF вказує на ендотеліальну дисфункцію, нестабільність судинної стінки та незбалансований ангіогенез). При ранньому розвитку прееклампсії зміни в плаценті були більш вираженими

Результати проведених досліджень створили теоретичні передумови для розробки нового двокрокового алгоритму прогнозування з оцінкою ступеня ризику прееклампсії та диференційованого відносно ступеня ризику

лікувально-профілактичного комплексу для вагітних після ДРТ, спрямованого на усунення виявлених порушень.

**Практичне значення одержаних результатів.**

Для впровадження в роботу жіночих консультацій та родопомічних закладів пропонуються додаткові фактори ризику (анамнестичні, медико-соціальні, допплерометричні, показники гомеостазу, нейро-вегетативної регуляції та особливості перебігу I триместру), простий у використанні алгоритм прогнозування та лікувально-профілактичний комплекс (включає базову профілактику аспірином та додатково психокорекцію, препарати вітаміну D, ω3, рекомендації по збалансованому харчуванню, корекції способу життя), що дозволить оптимізувати тактику ведення вагітних після ДРТ, знизити акушерську та перинатальну захворюваність та смертність

**Особистий внесок здобувача.**

Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням. Внесок автора в отримання наукових даних є основним. Автором особисто обрано і обґрунтовано тему досліджень, визначено мету і завдання, розроблено дизайн і план роботи, проведено інформаційно-патентний пошук. Особисто здійснено формування дослідних груп, проведено необхідне анкетування, анамнестичне та загально-клінічне обстеження пацієнтів. Всі необхідні лабораторні та інструментальні дослідження виконані автором або за його участю. Статистична обробка даних виконана з використанням спеціалізованих програм. Дисертантом особисто виконано аналіз, інтерпретація і узагальнення отриманих результатів, сформульовані висновки, розроблені практичні рекомендації, підготовлено до друку наукові роботи.

**Апробація результатів дисертації.**

Основні положення дисертації повідомлені й обговорені на науково-практичних конференціях: Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та науково–практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія та репродуктологія: освіта, клініка, наука» (м.Одеса, 21-22

вересня 2017 р.), Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та науково–практичній конференції з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я в Україні: тенденції, досягнення, виклики та пріоритети (до 90-річчя академіка Грищенка В.І.)» (м.Київ, 20-21 вересня 2018 р.), «Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання» (м.Київ, 3-4 жовтня 2019 р.), «Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети» (м.Чернівці, 21-22 лютого 2019 р.), Всеукраїнській міждисциплінарній науково-практичній конференції «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику» (м.Тернопіль, 27-28 лютого 2020 р.).

**Публікації.**

Матеріали дисертаційної роботи цілком відображені у 9 роботах, з них 4 статті у рекомендованих наукових фахових виданнях України, 1 – у виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз Scopus, 1 – фахових виданнях країн ЄС (Польща), 2 - в тезах наукової конференції, отриманий патент України на корисну модель.

**Обсяг і структура дисертації.**

Дисертація викладена на 197 сторінках тексту і складається з вступу, огляду літератури, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який включає 185 посилань, серед яких 47 кирилицею і 138 латиницею, займає 23 сторінки. Робота ілюстрована 35 таблицями, 46 рисунками, які займають 16 сторінок.

# Розділ 1
# СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОБЛЕМУ «ПРЕЕКЛАМПСІЯ ПІСЛЯ ДРТ» (огляд літератури)

## 1.1 Визначення ПЕ, класифікація, термінологія, поширеність та наслідки

Згідно доповіді Дослідницької групи ВООЗ [49] гіпертензивні розлади у вагітних – одна з найбільш значимих проблем охорони здоров'я у всьому світі, що обумовлено тяжкими наслідками для матері (материнська смертність у деяких країнах сягає 40 %) та незмінно високим рівнем перинаатальної захворюваності і смертності.

Артеріальна гіпертензія (АГ) у вагітних об'єднує різні типи гіпертензивних станів: від АГ, що передувала вагітності, до станів, коли стійке підвищення артеріального тиску (АТ) викликано самою вагітністю, тобто гестаційні форми АГ: гестаційна гіпертензія та прееклампсія/еклампсія. При цьому у структурі АГ при вагітності найбільша частку 77 % посідають саме на гестаційні форми [51, 55, 63].

За сучасними даними наукових літературних даних частота ПЕ коливається від 3 до 8 % [49, 70].

Частота вагітностей, ускладнених прееклампсією, в Україні за даними різних дослідників варіює від 10 до 15 % [2, 6]. При цьому, за статистичними даними у 2014 р. частота гестозів склала 5,87 %, але в деяких регіонах – від 7 до 9,7 % (у Чернівецькій. Вінницькій, Дніпропетровській. Київській, Одеській областях). Співвідношення гестозів і тяжких форм прееклампсій і еклампсій у 2014 р склало в середньому по Україні 2,93 (1,89 – 8,81 залежно від регіону) [45].

У структурі ускладнень вагітності ПЕ займає одне з перших місць, є причиною настання передчасних пологів, передчасного відшарування нормально розташованої плаценти, розвитку плацентарної дисфункції,

затримки росту плода, народження дітей з малою масою тіла [49, 96, 141]. Прееклампсія обумовлює надзвичайно високу частота материнських (біля 13 %) і перинатальних (до 30 %) втрат, призводить до порушень здоров’я у майбутньому для матері та дитини [12, 24, 39, 41, 62, 73, 97], що свідить про високу медико-соціальну актуальність цієї акушерської проблеми.

Клінічна картина може варіювати від незначного підвищення артеріального тиску (АТ) до крововиливу в мозок, відшарування плаценти, инвалідизації і смерті; від гіпоксії до внутрішньоутробної загибелі плода.

На сучасному етапі не існує єдиної концепції етіології і патогенезу прееклампсії, відсутні чіткі критерії для оцінки ступеня тяжкості прееклампсіі і прогнозування її перебігу, чітко не прописані фактори ризику. Не завжди результати загальноприйнятих клініко-лабораторних показників співвпадають з реальною тяжкістю процесу [31, 60, 132].

В даний час терміни «гестоз» і «прееклампсія» вітчизняними та зарубіжними фахівцями трактуються по-різному [2, 70]. В Україні продовжують використовувати розпливчасті поняття «гестоз легкого, середнього і тяжкого ступеня». Аналіз літературних даних показав, що принципових відмінностей між прийнятою в нашій країні і за кордоном термінології гестозу майже немає, але існує проблема в реєстрації статистичних показників в облікових формах акушерської служби, що обумовлено відсутністю уніфікації класифікації прееклампсії.

Згідно Міжнародної статистичної класифікації хвороб і пов'язаних з ними проблем здоров'я 10-го перегляду (МКБ-10) – ВООЗ, Версія 2016 [48] прееклампсія займає наступне місце у класифікації гіпертензивних розладів у вагітних.

глава XV, Вагітність, пологи і післяпологовий період (O00-O99)

блок Набряки, протеїнурія і гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та в післяпологовому періоді (O10-O16):

O11 Прееклампсія, що приєдналась до хронічної гіпертонії (в т.ч.: умови в O10.- ускладнені прееклампсією)

O14 Прееклампсія, виключаючи сполучену прееклампсію (O11)

O14.0 Легка та помірна прееклампсія

O14.1 Тяжка прееклампсія

O14.2 HELLP синдром (поєднання гемолізу, підвищеного рівня ферментів печінки і низької кількості тромбоцитів)

O14.9 Прееклампсія неуточнена

В Україні на сьогодні прийнята затверджена протоколом (наказ МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р.) класифікація гіпертензивних розладів у вагітних, що була рекомендована ще у 2000 р. Міжнародним товариством з вивчення гіпертензії у вагітних (ISSHP): O10 – хронічна гіпертензія; O13 – гестаційна гіпертензія: O14.0 – транзиторна, хронічна; прееклампсія/еклампсія легка і помірна, O14.1 – тяжка прееклампсія, O15 – еклампсія, O11 – поєднана прееклампсія; O16 – гіпертензія неуточнена []. Ця класифікація не охоплює найбільш небезпечних форм ПЕ (HELLP-синдром, гострий жировий гепатоз вагітних), веденню яких присвячено окремі клінічні протоколи.

Хронічна артеріальна гіпертензія (АГ) – це гіпертензія, що була у жінки до вагітності або виявлена вперше до 20 тижнів гестації, поділяють на первинну і вторинну. Після пологів не проходить.

Гестаційна гіпертензія (ГГ) виникає після 20 тижнів вагітності, при цьому не спостерігається протеїнурія, триває до пологів, після пологів відбувається нормалізація тиску протягом 6 тижнів. Необхідно пам’ятати, що ГГ може перейти в прееклампсію і тому потребує адекватного моніторування.

Згідно діючого клінічного протоколу, прееклампсія визначається як гіпертензія, що маніфестувала після 20 тижнів вагітності і супроводжується протеїнурією (концентрація білка 0,3 г/л у середній порції сечі, що була зібрана двічі через чотири години або екскреція білка за добу 0,3 г).

Прееклампсія згідно з сучасними поглядами – це полісимптомний синдром, обумовлений вагітністю, який проявляється підвищенням АТ, що

виникло після 20 тижнів вагітності, зазвичай у поєднанні з протеїнурією із залученням одного або кількох органів і систем. Підвищення АТ найчастіше, але не завжди є першим клінічним проявом. Протеінурія, на думку сучасних дослідників, яка знайшла відображення в американських клінічних настановах, - найбільш поширена, але не обов'язкова додаткова до підвищення АТ ознака для діагнозу "прееклампсія» (на відміну від діючого національного протоколу). Тобто діагноз «прееклампсія» може бути встановлений, коли виникає гіпертонія після 20 тижнів вагітності, що супроводжується однією або більше ознаками уражень органів або систем (нирок –протеінурія, олігурія; система гемостазу – тромбоцитопенія, гемоліз, ДВЗ-синром; печінки – підвищення трансаміназ; неврологічні розлади – судоми, гіперрефлексія, стійкий головний біль, стійкі порушення зору; набряк легенів; ЗРП).

Тяжка прееклампсія визначається як тяжка АГ і протеінурія або АГ будь-якого ступеня тяжкості з протеінурією і одним або більше додаткових симптомів (сильний головний біль, порушення зору, біль в епігастральній ділянці та/або нудота, блювота, судомна готовність, генералізовані набряки, олігурія, зниження кількості тромбоцитів, підвищення рівня трансаміназ, HELLP-синдром).

Поєднана прееклампсія –протеїнурія після 20 тижнів гестаці на тлі хронічної гіпертензії.

Транзиторна гестаційна гіпертензія – нормалізація артеріального тиску перенесеної ГГ після пологів до 12 тижнів.

Хронічна гестаційна гіпертензія – гіпертензія, яка маніфестувала після 20 тижнів гестації і не пройшла за 12 тижнів після пологів.

Гіпертензія неуточнена – гіпертензія, виявлена після 20 тижнів вагітності, за умови відсутності інформації щодо артеріального тиску (АТ) до 20 тижнів вагітності.

Еклампсія – поява у пацієнток з прееклампсією однієї або більше судом, не пов'язаних з іншими формами патологій мозку (інсульт, епілепсія).

HELLP-синдром, що асоціюється з найтяжчою формою прееклапсії/еклампсії, характеризується тріадою симптомів: гемоліз еритроцитів, підвищення рівня печінкових ферментів,

Помірні набряки спостерігаються у половини і більше вагітних. Прееклампсія без набряків визнана більш прогностично небезпечно, з іншого боку, генералізовані набряки, що швидко наростають, особливо в ділянці попереку, є поганою прогностичною ознакою.

Діагностику та визначення ступеня тяжкості ПЕ загальноприйнято проводять за оцінкою рівня діастолічного тиску, який краще, ніж систолічний, відображає периферійний судинний опір і менше зазнає впливу від емоційного стану жінки, та виникненням масивної протиінурії. Однак, підвищення як систолічного, так і діастолічного тиску пов’язано з несприятливими наслідками для матері і плода, а тому обидва повинні враховуватись при діагностиці та оцінці тяжкості прееклампсії.

Визначення стану, який зараз найчастіше називають «прееклампсія» зазнало історичних змін. Раніше досить довго використовували термін «пізній токсикоз», який у 1980 році зміненили на «гестоз» від латинського слова Gestatio, що означає виношувати, що вказує на притаманність даного патологічного стану лише вагітним. Пізніше у відповідності до основної тріади симптомів стали додавати скорочення EPH (E - edema, P - proteinuria, H – hypertonia): «EPH-гестоз» [2].

Ще недавно на пострадянському просторі акушери використовували класифікацію: прегестоз, нефропатія легкого, середнього, тяжкого ступеня, прееклампсія, еклампсія, яка відображає послідовність розвитку ПЕ, включаючи доклінічну стадію, під час якої використання профілактичних заходів могло б перешкодити виникненню тяжких клінічни форм ускладнення.

Хоча певні патофізіологічні зміни (порушення плацентації) виникають ще на початку вагітності, прееклампсія зазвичай клінічно проявляється у II-ій

половині вагітності, може маніфестувати в в пологах, і навіть у післяпологовому періоді [19, 29].

У сучасній літератури особливий наголос робиться на «ранній» прееклампсії, яка виникає до від 20 до 32 тижнів гестації, протікає більш тяжко і обумовлює більш суттєві акушерські і перинатальні ускладнення. Вважається, що рання ПЕ викликана материнськими причинами, найчастіше екстрагенітальною (цукровий діабет, метаболічні та аутоімунні розлади, нефропатії, гіпертонічна хвороба та інші) або гінекологічною патологією жінки, . Такі форми прееклампсії раніше називали «поєднаними».

Важливим напрямком профілактики ПЕ вважають своєчасне виявлення та ефективну терапію патології, що може викликати це небезпечне акушерське ускладнення [30].

## 1.2 Патогенез прееклампсії

У даний час накопичено інформацію про молекулярні, клітинні та системні механізми, що беруть участь у патофізіології прееклампсії. Загальновизнано, що для для нормально розвитку вагітності необхідна адаптивна зміна імунної системи матері, взаємодія між матір'ю та плодом та адаптація органічних функцій матері. Порушення будь-якого з цих факторів призводить до порушення каскаду подій, необхідних для нормального перебігу вагітності. Дезадаптивні процеси, спочатку спрямовані на захист вагітності, не враховують поступово зростаючого навантаження на серцево-судинну систему під час вагітності. Як наслідок, множинні дисфункції органів розвиваються поступово і в кінцевому підсумку досягають стану, коли мати та/або плід мають ризик серйозної захворюваності або навіть смертності, що може призвести до переривання вагітності. Отже етіологія прееклампсії не може бути зведена до одного єдиного механізму, але її слід розглядати як каскад послідовних подій, не всі з яких унікальні для вагітності. [103].

Точна етіологія прееклампсії ще повинна бути визначена, і через незліченну кількість гіпотез, постульованих з часом, ПЕ навіть визначають як «захворювання теорій». Обговорювалося оригінальне походження прееклампсії, але епідеміологічні та генетичні асоціації, а також запальні, вазоактивні, ендокринні та метаболічні порушення, вказують на ключову участь плаценти та серцево-судинної системи в патофізіології прееклампсії [177]. В даний час триває дискусія щодо того, чи є ініціюючий процес порушення функції плаценти при прееклампсії причиною чи наслідком серцево-судинної дисфункції матері [177]. Гіпотеза плацентарного походження підтверджується доказами ролі плацентарно опосередкованих вазоактивних факторів у патофізіології прееклампсії, тоді як гемодинамічна модель підтверджується даними про субклінічну серцево-судинну дисфункцію матері як до вагітності, так і після пологів у жінок, у яких розвинулася прееклампсія [95, 103].

Сьогодні загальновизнано, що існує два різні типи ПЕ: ранній або плацентарний тип та пізній або материнський [155]. У латентній фазі перший характеризується низький викидом / високим опором циркуляції крові, що в результаті призводить до кінця II або початку третього III триместру до інтенсивного з гострим початком системного розладу з важливим впливом на смертність та захворюваність матері та новонародженого; другий тип спочатку представляється як циркуляція з великим обсягом / низьким опором, поступово переростаючи в стан декомпенсації кровообігу, як правило, на пізніх стадіях вагітності, з менш вираженим впливом на результат для матері та новонароджених. Для обох типів повідомляється про численні взаємопов’язані розлади серця, нирок, артерій, вен та систем, причому більшість із яких проявляються раніше і важче в ранній, ніж у пізній стадії ПЕ; проте є деякі специфічні порушення для обох типів [103].

Отже, патогенез прееклампсії можна вважати таким, що включає дві стадії: аномальна плацентація та розвиток материнського синдрому.

Ремоделювання спіральної артерії при нормальній вагітності та ПЕ. Нормальні та патологічні процеси ремоделювання маткових артерій на ранніх термінах вагітності описані в основних підручниках з акушерства як одне з основних понять гестаційної фізіології. Нормальна плацентація відбувається в двоступеневому процесі, коли спіральні артерії в центрі плацентарного русла порушуються, інвазуються і переробляються трофобластами між 8 і 14 тижнями, після чого в подальшому відбувається інвазія судинних сегментів міометрія судинної зони. Кінцевим результатом є помітне збільшення кисневого тиску плацентарного русла з 10 тижнів і далі. Неадекватне ремоделювання спіральної артерії частіше спостерігалося в біопсіях плацентарного русла після ПЕ, ніж після нормальної вагітності, що виявляється як неглибоке розширення просвіту артерій, менш масштабна інвазія сегментів міометрія та ознаки гіперпластичного артеріосклерозу та атеросклерозу [69]. Кінцевим результатом є зменшення надходження кисню до плацентарного русла, що призводить до локального окисного стресу, який поступово поширюється по всій глобальній серцево-судинній системі при настанні вагітності. Спостереження, що симптоми ПЕ швидше зникають після раннього післяпологового кюретажу порожнини матки, свідчить про те, що плацента виступає головним рушієм серцево-судинних дисфункцій при ПЕ [66].

ПЕ розвивається у 2 стадії: аномальна плацентація на початку першого триместру, за якою слідує «материнський синдром у пізньому другому та третьому триместрах, що характеризується надлишком антиангіогенних факторів [156]. Хоча механізм аномальної плацентації суперечливий, тваринні моделі продемонстрували, що матково-плацентарна ішемія обумовлює гіпертонічну реакцію поліорганної недостатності, яка спостерігається при преекламптичному синдромі матері [138] (стадія 2). Було запропоновано ряд теорій щодо дисфункції плаценти, що спостерігається на стадії 1, включаючи окислювальний стрес, аномальні природні клітини-кілери (NK) на межі материнсько-фетальної площі та генетичні та екологічні

фактори, хоча жодна з них не має переконливих доказів у людей. Однак суттєві докази підтверджують ідею, що хвора плацента призводить до вивільнення розчинних токсичних факторів у материнському кровообігу, що призводить до запалення, дисфункції ендотелію та системних захворювань матері [138. 156].

Під час нормальної імплантації плаценти цитотрофобласти мігрують у материнські маточні спіральні артерії, утворюючи судинні пазухи на внутрішньоутробній поверхні плода, щоб забезпечити харчування плода. При нормальній вагітності ця інвазія глибоко прогресує у спіральну артерію до рівня міометрія, [69], що призводить до значного перероблення материнських спіральних артеріол у велику ємність, судини з великим потоком. У плацентах, що асоційовані з розвитком прееклампсії, цитотрофобласти недостатньо трансформується з проліферативного підтипу епітелію на інвазивний ендотеліальний підтип, що спричиняє неповну перебудову спіральної артерії. Неадекватне спіральне артеріолярне ремоделювання призводить до вузьких материнських судин і відносної ішемії плаценти. Вузькі спіральні артерії схильні до атерозу - характеризується наявність макрофагів, насичених ліпідами, у просвіті, фібриноїдний некроз артеріальної стінки та мононуклеарний периваскулярний інфільтрат, що призводить до подальших порушень в плацентарному потоці. Ішемія плаценти може бути неінвазивно ідентифікована за допомогою доплерівських досліджень маткових артерій. Під час нормальної вагітності доплерографічні дослідження маткових артерій підтвердили стійкі систолічні та діастолічні потоки маткових артерій; на відміну від цього у жінок з прееклампсією спостерігається значне порушення діастолічного потоку з характерною виємкою, що викликає клінічні ознаки та симптоми прееклампсії. Ці дані свідчать про те, що аномалія самих трофобластів можуть до недостатньої плацентації та неадекватної трансформації спіральні артерії, що ведуть до плацентарної ішемії та материнського синдрому ПЕ [148].

Прееклампсія пов’язана з плацентою, а її початкові стадії можна розуміти як плацентарний синдром. Наявність плаценти, на відміну від плода, має важливе значення для розвитку прееклампсії. Загальні патологічні знахідки в доеклампсичних плацентах включають атероз, склеротичне звуження артерій та артеріол, відкладення фібрину та інфаркти, що узгоджується з гіпоперфузією плаценти та ішемією і корелює з тяжкістю прееклампсії [105]. Крім того, повідомляється про помітну гіпертрофію середовища в децидуальних судинах, відому як гіпертрофічна децидуальна васкулопатія. Прееклампсія - це захворювання людини, яке, схоже, не зустрічається у інших видів. Причиною такої специфічності вважається неоднаково високе співвідношення мозку і маси тіла плоду людини, що вимагає 60% обміну поживними речовинами від матері у третьому триместрі порівняно з лише 20% обміну поживних речовин у інших ссавців16. Нормальна плацентація характеризується структурними змінами та адаптацією материнських судин для забезпечення необхідного кровотоку до плоду, що розвивається. Променеві артерії матки діляться на дві або більше гілок, які або закінчуються міометрієм або децидуєю (базальні артерії), або відкриваються в міжворсинчастий простір (спіральні артерії). На відкриття в міжворсинковий простір впливають цитотрофобласти, які на ранньому етапі вагітності проникають у спіральні артерії та індукують фібриноїдний некроз стінок судин. Ближче до кінця, ці спіральні артерії демонструють відсутність м’язової та еластичної тканини, не мають суцільної ендотеліальної оболонки і часто містять пристінні тромби. Передбачається, що трансформація спіральних артерій з малих м'язових артерій у великі звивисті судини вимагає для задоволення величезних потреб крові в плаценті та заміни вазомоторного контролю материнських артерій [105, 143].

Відхилення в диференціації цитотрофобластів у плацентах жінок з прееклампсією дозволяють припустити, що механізми, що сприяють ішемії плаценти, запускаються в ранній період вагітності. Таким чином, концепція

дефектної плацентації та відсутності трансформації спіральних маткових артерій виявилася центральною у патогенезі прееклампсії.

Окислювальний стрес також виникає на межі материнсько-фетальної площини і вважається, що він відіграє ключову роль у нормальному та дефектному розвитку плаценти. Нормальна регресія периферичних ворсин (там, де починається плацентарний кровотік) на початку гестації відбувається через механізм, що включає окислювальний стрес та апоптоз [72]. При прееклампсії існує дисбаланс між антиоксидантним та прооксидантним механізмами. Цей дисбаланс може бути обумовлений дефектом ремоделювання спіральної артерії, який спостерігається при перенесених вагітностях, що, як вважають, призводить до повторюваних ішемічно-реперфузійних травм.

У класичній двоступеневій моделі стрес плаценти призводить до дисфункції периферичних ендотеліальних клітин матері, системної запальної реакції [152] та клінічного синдрому прееклампсії. Приплив крові до материнських органів зменшується, а фізіологічна оцінка вказує на спазм судин, активацію каскаду згортання крові та зменшення обсягу плазми до клінічного захворювання [145].

Друга стадія ПЕ – це материнська відповідь на фактори, що виділяються у кров при дисфункції плаценти у вигляді системної ендотеліальної активації, синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ), гіперкоагуляції, інсулінорезистентності, гіперліпедемії, клінічної симптоматики [36].

Вивчення феномену плодово-плацентарного трансплантату допоможе в розумінні патогенезу плацент-асоційованих ускладнень, які останнім часом об’єднують терміном «великі акушерські синдроми», до яких відносять ПЕ, синдром затримки росту плода (ЗРП), передчасні пологи, звичне невиношування вагітності, відшарування плаценти [36].

Клітини позаворсинчатого трофобласта, що мають чужорідний аллотип, стикаються з децидуальною оболонкою. Децидуа на 30-40%

складається з імунокомпетентних клітин, більшість з яких NK-клітини (70%), макрофаги (20%), Т-клітини. Однак це особливі децидуальні NK-клітини (dNK), які відрізняються від периферичних NK-клітин як фенотипом, так і функціями. Відсутність експресії CD16 у dNK-клітин обумовлює відсутність у них цитотоксичності, трансформуючи і їх функції в сторону продукції цитокінів і вазоактивних факторів. Переважна більшість dNK-клітин локалізована в місці інвазії трофобласта [71].

Позаворсинчатий трофобласт експресує на своїй поверхні головний комплекс гістосумісності HLA-C. dNK клітини мають на своїй поверхні KIR-рецептор (killer immunoglobulinlike рецептор). Молекула HLA-C трофобласта розпізнається KIR-рецептором dNK-клітин. Зв'язуючись з KIR-рецептором dNK, пригнічує цитоліз і стимулює секрецію цими клітинами ангіогенних і ростових факторів, які сприяють ремоделюванню спіральних артерій, запущеному цитотрофобластом [150].

Рецептор KIR має два гаплотипи - A і B. Гаплотип A пов'язаний тільки з інгібіторним типом рецептора KIR, а гаплотип B - як з інгібіторним, так і з активуючим типом. HLA-комплекс також має аллотипи - C1 і C2. В даний час відомо, що певна комбінація KIR і HLA-C призводить до розвитку ПЕ. Саме жінки з інгібіторним типом KIR-AA в поєднанні з HLA-C2- комплексом у плода мають високий ризик розвитку ПЕ, так як комплекс HLA-C2 на трофобласті зв'язується тільки з інгібіторним типом рецептора KIR. В результаті чого продукція dNK-клітинами ангіогенних факторів і промоутерів інвазії трофобласта (у-інтерферону), інтерлейкіну-10 (ІЛ) -10) значно знижується. Внаслідок неадекватного ремоделювання і гестаційної перебудови спіральних артерій надалі розвивається ПЕ [78].

На думку Макацарія і співавт. [16], відкриття останніх років, пов'язані з вивченням молекулярних механізмів тромботичної мікроангіопатії, дозволяють зробити висновок про те, що ця патологія є більш поширеною, ніж вважали раніше. Найважливішим тригером до розвитку різних варіантів тромботичної мікроангіопатії є вагітність. Причинами можуть бути

фізіологічне підвищення рівнів фактора фон Віллебранда, характерне для вагітності, активне споживання і виснаження запасів ADAMTS-13, що може посилювати раніше прихований, помірний генетично обумовлений дефіцит цього ферменту. Крім того, останні дані вказують на взаємозв'язок між циркуляцією антифосфоліпідних антитіл і набутим дефіцитом ADAMTS-13. Зокрема, такі механізми можуть відігравати важливу роль в патогенезі тяжких плацентарних ускладнень вагітності, зокрема прееклампсії та HELLP-синдрому. В даний час критерії для встановлення діагнозу тромботичної мікроангіопатії значно розширені. Цю патологію слід виключати у всіх пацієнтів, у яких виявляється тромбоцитопенія в поєднанні з гемолітичною анемією. Своєчасна діагностика тромботичної мікроангіопатії має суттєве значення для вибору тактики лікування, зокрема може повністю змінити підхід до терапії пацієнток з тяжкими формами прееклампсії і HELLP-синдромом та специфічної профілактики під час наступних вагітностей.

Циркуляція антифосфоліпідних антитіл (АФА) підвищує ризик великих акушерських синдромів оскільки: АФА не тільки підсилюють протромботичні механізми і тому десінхронізіують процеси фібринолізу, а й можуть змінювати поверхневі передімплантаційні характеристики плодового яйця; АФА блокують продукцію ХГЧ трофобластом і виявляють ендокринні ефекти [1].

Гістологічні дослідження плаценти пацієнток з антифосфоліпідним синдромом (АФС) демонструють безперечну роль тромбоутворення в патогенезі прееклампсії: тромбоз спіральних судин, надлишкове відкладення фібрину на поверхні трофобласта і в межворсінчатому просторі, тромбоз основних судин плода і хоріона. Тромботична складова АФС є наслідком важкого ураження природних антикоагулянтних механізмів системи гемостазу.

Гіпоксія є одним з важливих етіопатогенетичних факторів виділення великої кількості мікрочастинок (МЧ), роль яких в даний час активно вивчається як в патогенезі ПЕ, так і інших патологічних станів. Плацента є

джерелом мікрочастинок, а оскільки ПЕ - «плацентарна хвороба», то і МЧ розглядаються як один з можливих інших плацентарних чинників розвитку ПЕ. З іншого боку, МЧ з циркулюючих клітин крові і ендотелію беруть участь в патогенезі ключових порушень при ПЕ, включаючи запалення, активацію коагуляції і ендотеліальну дисфункцію. Концентрація МЧ плацентарного походження, які складають малу фракцію серед усіх МЧ в материнському кровотоці, значно підвищується в умовах ПЕ в порівнянні з фізіологічним перебігом вагітності. Цікаво, що при розвитку прееклампсії в пізні терміни вагітності або при ЗРП рівень плацентарних мікрочастинок не підвищується. Можливо, плацентарна гіпоксія і подальший апоптоз є причиною підвищення концентрації МЧ плацентарного походження при ПЕ. Таким чином, МЧ можуть модулювати ендотеліальну дисфункцію, запалення, гемостаз і ангіогенез [1, 16].

Згідно клініко-генетичних досліджень, в патогенезі прееклампсії важлива роль належить спадковый схильності [93, 144]. за останніми даними роль генетичного фактора в патогенезі прееклампсії може досягати 50%, причому остання успадковується як по лінії матері, так і батька. Імовірність цього ускладнення достовірно вище, якщо обоє батьків з'явилися на світ в результаті ускладненою прееклампсією вагітності.

Протягом останніх років вивчали широкий спектр генів, асоційованих з розвитком фетоматерінского комплексу, при цьому найбільш вивченими є гени, які контролюють реакцію імунної системи в процесах імплантації та плацентації (IL10, IL6, IL6R), що регулюють формування судинної мережі плаценти (VEGFA), метаболічну функцію плаценти (PPARG, IGF II), а також гени, що обумовлюють порушення системи згортання крові (F2, F5, FGB, ITGA2, ITGB3, SERPINE1). Наводяться дані про роль генів системи детоксикації (GSTPI, GSTMI, GSTTI,GPXI, EPHXI, SOD;2, SOD;3, CYPIAL, MTHER, MTR) [8, 43].

Становить інтерес можливість розрахунку індивідуального ризику розвитку ПЕ на підставі даних про наявність сполучень різних поліморфізмів у генотипі жінки. Питання щодо ранньої діагностики ПЕ залишається дискутабельним і до кінця не вивченим. Необхідно проводити подальше поглиблене розширене дослідження даної проблеми.

Особливістю прееклампсії як патологічного стану є розвиток хибного кола змін, які сприяють виникненню низки нових патологічних змін, що в свою чергу сприяють підтриманню та погіршенню попередніх змін [1].

Висловлюються гіпотези про інфекційні фактори у розвитку ПЕ [47], згідно з якими багато бактерій, включаючи Helicobacter pylori, Chlamidia pneumonia, також і ті, які беруть участь у розвитку пародонтозу або інфекції сечовивідних шляхів, деякі віруси (цитомегаловірус, вірус простого герпесу типу-2, вірус імунодефіциту людини), і деякі паразити, особливо Plasmodium spp. і Toxoplasma gondii, можуть відігравати провідну роль у розвитку ПЕ. Зроблено висновок про те, що реактивне протиінфекційне запалення запускає патогенез ПЕ. Зміна імунологічного цитокінового профілю, переважання Th1 в порівнянні з Th2 і високі рівні прозапальних цитокінів (TNF-a, IL-12, IFN-γ і ін.), Посилення оксидативного стресу, збільшення рівня антиангіогенних білків, рецептора-1 судинного ендотеліального фактора росту ( sVEGFR1) і C5a комплементу є основними потенційними механізмами, пов'язаними з інфекційно-обумовленим розвитком ПЕ. Автори вважають, що рання діагностика і лікування бактеріальних, вірусних і паразитарних інфекцій може стати ефективною стратегією зниження захворюваності ПЕ [133].

Також інші автори підтверджують цю гіпотезу [183], демонструють роль інтерлейкіну-11 (IL-11) в регуляції ПЕ і ініціації запалення. Так, в період формування плаценти в I триместрі вагітності локальні запальні цитокіни відіграють певну роль у розвитку ПЕ. Представлені докази того, що IL-11 є дизрегулятором і ініціатором патогенезу ПЕ шляхом впливу на процеси плацентації. Обговорюються переваги і недоліки таргет-IL-11 терапії як нового варіанту лікування ПЕ. Автори [83] також відзначають асоціацію

запальних процесів з імунорегуляцією при ПЕ. Дійсно, ПЕ асоціюється з артеріальною гіпертензією після 20-го тижня вагітності з протеїнурією або без неї в поєднанні з затримкою росту плода, дисфункцією ендотелію матері і хронічною активацією імунітету. Незважаючи на те, що механізми патогенезу ПЕ до кінця неясні, вважається, що неглибока інвазія трофобласта і недостатнє ремоделювання маткових спіральних артерій призводять до ішемії плаценти. Отже, імунний дисбаланс характеризується збільшенням прозапальних CD4 + Т-клітин і цитокінів поряд зі зниженням регуляторних Т-клітин і прозапальних цитокінів. Цей дисбаланс призводить до хронічного запалення і подальшого окисного стресу, вироблення прозапальних цитокінів і аутоантитіл. Ці експерементальні дослідження, проведені [83] з використанням моделі ішемії плаценти щурів зі зниженим перфузійним маточним тиском, продемонстрували роль імунного дисбалансу при імітації патогенезу ПЕ і виявили потенційні механізми іммунорегуляції, які можуть бути ефективні при лікуванні ПЕ.

Сучасні дослідники відводять значну роль мікро-РНК в генезі ПЕ. [66]. Відомості про те, яку роль відіграють мікроРНК при пов'язаних з вагітністю гіпертензивних розладах, ПЕ в тому числі, тільки починають з’являтися. Вважається, що несприятливі наслідки вагітності пов'язані з аберантно. експресією декількох мікро-РНК, робляться зусилля по вивченню біологічної функції плацентарних мікро-РНК. Становить інтерес використання мікро-РНК як біомаркерів ПЕ. Сьогодні особлива увага приділяється ролі ключових молекул мікроРНК, таких як мікроРНК -210 і мікроРНК -155 у патогенезі ПЕ.

З огляду на зв'язок ПЕ з ендотеліальною дисфункцією, системним вазоспазмом, запаленням і окислювальним стресом, вивчали мітохондріальну дисфункцію при ПЕ, продемонстрували підвищення вироблення ними активних форм кисню. Так, мітохондрії є основним джерелом активних форм кисню, які грають роль в пошкодженні ДНК і РНК, загибелі клітин і ендотеліальної дисфункція. Автори [125] встановили, що сироватка жінок з ПЕ містить циркулюючі в крові речовини, що сприяють мітохондріальній

дисфункції і збільшенню рівня реактивного виду кисню в культивованих людських судинних ендотеліальних клітинах. Передбачається, що посилений оксидативний стрес може сприяти ендотеліальної дисфункції та іншим патофізіологічним механізмам ПЕ.

Автори нещодавно опублікованого огляду, вважають, що ПЕ має кардіоваскулярну - природу ПЕ [111]. Ця гіпотеза альтернативна тій, що зараз вважається основною, згідно якої причиною раннього початку ПЕ вважається неповноцінна плацентація, пізню ПЕ відносять до «материнської» преекламсії. Автори вважають, що плацентарна дисфункція вторинна відносно до серцево-судинної дисфункції у матері при вагітності. На їхню думку концепція вторинності плацентарної дисфункції відносно до порушень в материнському організмі не нова, якщо врахувати клінічну схожість між ПЕ і гестаційним цукровим діабетом - обидва стани, специфічні для вагітності, минають після пологів. Очевидно, що вагітність справляє значне навантаження на серцево-судинну систему матері, і серцево-судинна дисфункція передує ПЕ, переважає в її клінічній маніфестації і зберігається після пологів. Нездатність серцево-судинної системи адаптуватися до вагітності цілком може бути первинним механізмом, який призводить до вторинної плацентарної дисфункції при ПЕ. Кілька інших оглядів розвивають дану гіпотезу [103, 162] і відносять ПЕ до кардіоренального синдрому, відзначаючи, що ПЕ як системне захворювання характеризується запаленням, окислювальним стресом, особливостями метаболічного синдрому і гіперкоагуляції, посиленням активності деяких медіаторів ендотеліальної клітинної дисфункції. Автори вважають, що до теперішнього часу відсутні надійні ранні маркери (предиктори) ПЕ. Важкі форми ПЕ характеризуються нирковою недостатністю і набряком легень, а лікування жінок полягає в ранньому перериванні вагітності, що обумовлює високу неонатальну захворюваність. З огляду на системний характер ПЕ, ураження нирок і серця, припускають, що ПЕ є кардіоренальним синдром вагітності, і

що кардіальні, і ренальні порушення, і їх поєднання дають підстави прогнозувати прогнозовані у матері як негайні, так і віддалені ускладнення.

### 1.2.1 Ризик прееклампсії при вагітності після ДРТ

З моменту великого прориву у лікуванні безпліддя з використанням допоміжних репродуктивних технологій галузь репродуктивної ендокринології швидко прогресувала, і зараз екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ) становить 1,6% та 4,5% усіх живонароджених у США та Європі відповідно. Спочатку розроблений як спосіб лікування трубної непрохідності, ЕКЗ зараз широко застосовується для лікування безпліддя з різних причин, включаючи ендометріоз, чоловічий фактор та ідіопатичне безпліддя. Жінки, які не можуть використовувати власні ооцити через первинну недостатність яєчників або вікове зменшення кількості ооцитів, тепер можуть успішно завагітніти, використовуючи ЕКО донорських ооцитів [79, 88, 131].

Хоча абсолютні ризики виглядають незначними, дані проспективних та ретроспективних досліджень вказують на підвищений ризик несприятливих наслідків для матері та перинатального періоду після ДРТ порівняно зі спонтанним зачаттям [75]. Недавні дослідження показують, що основні материнські фактори відіграють важливу роль у деяких з цих результатів, а не сама процедура ДРТ. Значним ризиком допоміжного зачаття є багатоплідна вагітність, але навіть одноплідні вагітності, досягнуті за допомогою ДРТ, мають більш високий ризик розвитку гіпертонічної хвороби, діабету, недоношеності, низької ваги при народженні та перинатальної смертності [112]. Парам, які проходять процедури ДРТ, слід заздалегідь проконсультуватися щодо підвищеного ризику ускладнень вагітності та більш високих показників акушерських втручань [121]. Хоча існують суперечливі дані, дослідження дітей, народжених від ДРТ, свідчать про збільшення частоти вроджених вад розвитку, порушень імпринтингу

(синдром Беквіта-Відемана та синдрому Ангельмана) та незначно підвищений ризик раку [97, 108]. Однак поточні дані є недостатніми, і необхідні перспективні довгострокові дослідження, щоб врахувати дію незрозумілих факторів та зробити чіткі висновки щодо довгострокових результатів після ДРТ. Абсолютний ризик порушення імпринтингу залишається невеликим, і в даний час рутинний скринінг не рекомендується. Довгострокові результати після ДРТ важко оцінити через мінливість методів ДРТ та звітування даних, і існує потреба у стандартизованій методології подальшого спостереження після ДРТ [4, 59].

Pandey et al. [139] встановлено, що одноплідна ЕКО вагітність пов'язана з підвищеним ризиком гіпертонічних розладів вагітності, передчасними пологами, а також гестаційним діабетом, передпологовим крововиливом, вродженими відхиленнями, кесаревим розтином, низькою вагою при народженні, малою для гестаційного віку та перинатальною смертністю.

Однак, незважаючи на постійну увагу до проблеми ведення і перебігу вагітності після ДРТ, залишаються невирішеними багато питань.

Більшість досліджень перебігу та результатів вагітності після ДРТ присвячені проблемі невиношування і порушень здоров'я дітей. Є думка, що відхилення в стані здоров'я дітей, народжених за допомогою ДРТ, обумовлена обтяжливими факторами анамнезу матерів, а також патологічним перебігом даної вагітності у вигляді преєклампсії (55,5%), загрози переривання вагітності (48,3%), багатоплідності (11,1%) [168].

Деякі дослідження вказують на збільшення частоти ускладнень вагітності після ДРТ (багатоплідність, загроза переривання, передчастні пологи, плацентарна дисфункція, затримка росту та дистрес плода [4, 121]. Однак інтерпретація подібних даних затруднена в зв'язку з відсутністю поправок на ряд важливих факторів, таких як вік і наявність супутньої соматичної та репродуктивної патології матері. Так, після поправки на вік матері і число плодів виявили частоту самовільних викиднів після ЕКЗ і

перенесення свіжих ембріонів, аналогічну з такою серед репрезентативної вибірки жінок США, включених до національного реєстру [121, 170].

У І триместрі індукованої вагітності основним ускладненням є невиношування вагітності. За різними даними, загальний ризик невиношування при одноплідної вагітності після екстракорпорального запліднення становить від 18,5 до 21,8% [170].

За клінічними даними [4], хронічна плацентарна недостатність була виявлена у 29,3% вагітних. Відмічено дуже ранній розвиток клінічних проявів плацентарної недостатності. За гістологічними даними, відсоток плацентарної недостатності виявився майже в 2 рази вище, досягаючи 43,8%, а в групі багатоплідної вагітності 66,3%. Найбільш значущою виявилася частота прееклампсії, яка була приблизно однаковою при багатоплідній і одноплідній вагітності і склала 64,4%, що в 3 рази вище, ніж в популяції. У 7% випадків спостерігалася прееклампсія тяжкого ступеня.

Багатьма дослідженнями показаний підвищений ризик саме виникнення прееклампсії після ДРТ [59, 185], зокрема при застосуванні кріоконсервації [136] та при донорстві ооцитів [172].

З огляду на значну частоту прееклампсії і високий ризик акушерських і перинатальних ускладнень, важливим є прогнозування, профілактика та своєчасне виявлення і терапія даного ускладнення у вагітних після ДРТ.

## 1.3 Сучасні підходи до прогнозування і профілактики прееклампсії

Діагностика прееклампсії найчастіше не викликає ускладнень, але вона часто буває запізнілою. Тому в даний час пошук ранніх предикторів розвитку даного ускладнення вагітності залишається актуальним і, не дивлячись на велику кількість досліджень, присвячених прогнозуванню прееклампсії, до сих пір жодна модель не довела своєї ефективності [144, 149].

З одного боку прогнозування ризику несприятливого результату має незаперечне значення, як для матері, так і для плода з клінічної точки зору, з

іншого боку - це великий потенціал для зниження витрат акушерських стаціонарів, тому що спрямоване на виявлення тих пацієнтів, кому додаткові діагностичні та лікувальні заходи дійсно необхідні, а кому - ні [80].

Важливо розрізняти поняття фактор ризику і прогностичний фактор, які часто використовуються в медичній літературі як взаємозамінні. Фактори ризику даються у вигляді співвідношень шансів або відносних ризиків і описують причинний зв'язок між несприятливим результатом і наявністю або відсутністю лабораторної або клінічної ознаки. Прогностичні фактори дають інформацію про ймовірність результату з урахуванням наявності або відсутності предиктора, незалежно від причинно-наслідкового зв'язку. При багатьох захворюваннях і прееклампсії зокрема найбільш вивченими прогностичними факторами є біомаркери [107].

Прогностична (математична) модель містить широкий спектр інформації для оцінки майбутніх результатів патологічних станів для пацієнта і дозволяє своєчасно виробити стратегію і застосувати медико-організаційні заходи для покращення результатів. Крім того такі моделі дозволяють стратифікувати ризики, визначити економічні показники ведення конткретного пацієнта без втручання і при застосування лікувальних стратегій [ 84, 154, 165].

Не дивлячись на велику кількість опублікованих робіт, присвячених прогнозуванню прееклампсії, ефективність більшості моделей не достатньо висока, не завжди зрозумілі можливості їх застосування та якість даних, що використані при їх побудові, з точки зору доказової медицини.

В даний час високопріоритетним напрямком стає вивчення взаємозв'язків «ген-ген», «ген-навколишнє середовище» і епігенетичних механізмів, що лежать у їхній основі [36], пов'язаних з програмуванням клітин, в тому числі плацентарного ложа. Ці знання дозволять в подальшому прогнозувати конкретні клінічні прояви генних, геномних, протеомних порушень на рівні плаценти, стратифікувати жінок за ступенем ризику і визначати профілактичні та лікувальні заходи в периконцепційному періоді і

в ранні терміни вагітності для поліпшення перинатальних наслідків та зниження ризику віддалених ускладнень. Такий підхід відповідає сучасній концепції персонифікованої медицини.

До теперішнього часу не існує жодного достовірного тесту для надійної ранньої діагностики прееклампсії, що обумовлено поліетіологічністю та мультисимптомністю даного патологічного стану.

На сьогоднішній відомо багато маркерів ризику прееклампсії [49, 60, 90]. Не всі фактори спільні для різних підтипів ПЕ. Узагальнивши літературні джерела можна виділити:

- вік матері> 40 років
- сімейна схильність:
  - прееклампсія у матері або сестри
  - ранній початок серцево-судинних захворювань у близьких родичів
- медико-акушерський анамнез:
  - прееклампсія в анамнезі
  - антифосфоліпідний синдром
  - гіпертонічна хвороба
  - хвороби нирок
  - протеїнурія до вагітності
  - цукровий діабет
  - спадкові тромбофілії
  - мала вага при народженні
  - передчасні пологи в анамнезі
  - використання наркотичних речовин
  - попередній викидень в терміні <10 тижнів
- поточна вагітність – I триместр
  - багатоплiддя
  - перша вагітність
  - новий партнер
  - застосування ДРТ

- ожиріння
- вагінальна кровотеча
- інтергенетичний проміжок більше 10 років (за деякими даними <1 або > 6 років)
- підвищення АТ (САТ більше 130 / ДАТ більше 80 мм рт.ст.)
- лабораторні маркери (PAPP-A та вільна β-субодиниця ХГЛ)

• поточна вагітність – II або III триместри
- значний набір маси тіла протягом вагітності
- гестаційна гіпертензія
- патологічні біомаркери
- інфекційні або запальні під час вагітності
- використання наркотичних речовин
- використання репродуктивних технологій
- затримка росту плода

Ризик прееклампсії вищий при першій вагітності (біля 4%), а при наступній вагітності спостерігається захисний ефект нормальної першої вагітності з меншим ризиком (біля 2%). Ризик рецидиву високий за результатами спостережень у когорті з майже 800 000 вагітностей у Швеції; біля 15% після однієї вагітності з ПЕ та біля 32% після двох вагітностей, з незрозумілим ефектом через довший інтервал між пологами [106].

Публікації щодо прогнозування і прееклампсії можна умовно поділити на [23]:

- прогнозування прееклампсії;

- прогнозування акушерських і перинатальних ускладнень при прееклампсії;

- прогнозування прееклампсії та її ускладнень (материнських та або перинатальних).

Перевагою прогнозування прееклампсії в I триместрі є неоціненна допомога в індивідуальному плануванні антенатального догляду та своєчасному призначенні профілактики прееклампсії. Для побудови

прогностичної моделі використовують материнські фактори ризику, біохімічні маркери і параметри доплерографії: середній артеріальний тиск (САТ), індекс маси тіла (ІМТ), PAPP-A, PIGF, sFlt-1, VEGF, PIGF, ліпокалін2/NGAL, PP13, β-ХГЧ, sENG, інгібін-А, показники доплерографії [56, 85, 98, 100].

Прогнозування прееклампсії протягом всієї вагітності: багатоцентрове (Нова Зеландія, Австралія, Великобританія, Ірландія) проспективне когортне дослідження за участю 3529 родили вагітних показало при використанні прогностичних параметрів: вік, САТ, ІМТ, сімейна історія прееклампсії, сімейний анамнез ішемічної хвороби серця коефіцієнт відносного ризику ROC склав 0,71. Додавання показників доплерографії, проведене в 14-16 тижнів не покращувало прогностичної здатності моделі [132].

Зручним у застосуванні є безкоштовний онлайн-калькулятор (Fetal Medicine Foundation), який дозволяє оцінювати ризик розвитку ранньої прееклампсії (до 32 тижнів), дотермінової-ПЕ (до 37 тижнів), термінової ПЕ (37 тижнів і більше). У застосунку використовуються материнські характеристики і фактори ризику: ріст, вага, раса, метод зачаття, куріння, сімейний анамнез прееклампсії, наявність захворювань (хронічна артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, червоний вовчак, антифосфолюпідний синдром), САТ, УЗД та біохімічні тести (PIGF, PAP-A, sFLT- 1), відношення sFlt-1/PlGF [13, 100, 167]. Прогнозуюча ефективність цього застосунку була оцінена в проспективному когортному дослідженні (617 вагітних жінок) в Бразилії. Найкраща прогнозуюча здатність зареєстрована в групі вагітних з раннім початком прееклампсії ROC 0,946 (95% ДІ 0,199-0,973) [120].

Нещодавно опублікувані результати дослідження PREDO (Prediction and Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction - прогнозування і профілактика ПЕ і внутрішньоутробної затримки росту плода), у яке включались вагітні з факторами ризику ПЕ в терміні вагітності 12-13 тижнів [181]. Застосували Байєсівський алгоритм кластеризації для класифікації учасників дослідження по кластерам на основі комбінації

чинників ризику. Для кожного кластера розрахували відношення ризику кожного результату захворювання до ризику в загальній популяції. Виявилося, що ризик ПЕ зростав експоненціально по відношенню до числа факторів ризику. Було виявлено 25 кластерів. ПЕ при попередній вагітності збільшувала ризик розвитку в 8,1 разу (95% довірчий інтервал ДІ 5,7-11,2) в порівнянні із загальною популяцією вагітних. Наявність при попередній вагітності низької для гестаційного віку ваги плода збільшувало ризик розвитку ранньої прееклампсії в 17,5 разу (95% ДІ 2,1-60,5). Кластер з цих двох чинників ризику одночасно підвищував ризик важкої ПЕ в 23,8 разу (95% ДІ 5,1-60,6), ранній дебют ПЕ з розродженням у 34-36 тижнів гестації в 25,1 рази (95% ДІ 3,1-79,9). ІМТ понад 30 кг/м2 збільшив ризик прееклампсії в 2,1 разу (95% ДІ 1,1-3,6). Хронічна артеріальна гіпертензія збільшила ризик розвитку ПЕ в 5,3 разу (95% ДІ 2,4-9,8), важкої ПЕ в 22,2 разу (95% ДІ 9,9-41,0) і ризик розвитку ранньої ПЕ в 16,7 рази (95% ДІ 2,0-57,6). При поєднанні хронічної артеріальної гіпертензії, ожиріння, гестаційного діабету і більш раннього дебюту ПЕ, ризик розвитку термінальної ПЕ збільшився в 4,8 разу (95% ДІ 0,1-21,7). Таким чином, рання ПЕ і важка ПЕ мають різний профіль ризику від ПЕ в доношенном терміні вагітності.

Останнім часом з'явилися докази, що ПЕ проявляється двома фенотипами: ранній (до 34 тижнів), або плацентарний, і пізній (до 34 тижнів), або материнського походження, що видається вкрай важливим з точки зору прогнозування та розробки клінічних стратегій [36].

Частота ранньої ПЕ варіює від 5 до 20% всіх спостережень ПЕ. Наслідки для плода і матері обумовлені пошкодженням плаценти. Це найтяжчі клінічні варіанти перебігу захворювання, пов'язані з дезадаптацією імунної системи, порушенням плацентації і характеризуються такими проявами, як рання активація симпатоадреналової системи, підвищення рівня маркерів ендотеліальної дисфункції, недостатня інвазія трофобласта і незавершена трансформація спіральних маткових артерій. Даний фенотип асоціюється із ЗРП, що виявляється при ультразвуковій біометрії,

недостатньою перфузією плаценти, що реєструється при допплерометрії кровотоку в маткових артеріях і проявляється аномальною формою кривої з наявністю дикротичної виїмки і підвищеним пульсаційним індексом [13], патологічним кровотоком в артеріях пуповини, ступінь порушення якого корелює з тяжкістю ураження плаценти [41, 163], а також малим розміром плаценти на момент пологів з характерними гістопатологічними порушеннями [5]. Перебіг вагітності ускладнюється тяжкою гіпертензією і протеїнурією, ЗРП і завершується індукованими передчасними пологами. Фактично, на ранніх термінах вагітності будь-який гіпертензивний розлад, пов'язаний з ЗРП, відповідає критеріям ПЕ [60].

Пізня ПЕ зустрічається найчастіше (більше 80% всіх випадків ПЕ) і зазвичай пов'язана з «материнським внеском»: метаболічним синдромом (порушення толерантності до глюкози, дисліпідемія, ожиріння), хронічною гіпертензією або хворобою нирок і рідко супроводжується ЗРП [85]. Маса і площа поверхні плаценти при розвитку пізньої ПЕ збільшені. При допплерометричному дослідженні маткових артерій особливих змін не відзначається [41, 119, 145].

При епідеміологічному дослідженні першовагітних жінок співвідношення ранньої та пізньої ПЕ склало 15:1, пізня ПЕ на відміну від ранньої ПЕ корелювала з підвищеним індексом маси тіла (ІМТ) матері [41. 113]. Доказами наявності двох фенотипів ПЕ також є дослідження, які показали, що вісцеральне ожиріння визначає прозапальний стан з ендотеліальною дисфункцією, підсилює прозапальні стимули з плаценти в пізні терміни вагітності [123].

Рання ПЕ характеризується більш високою концентрацією в крові розчинної форми рецептора СЕФР першого типу (рСЕФР-1, sFlt-1); зниженою концентрацією в крові ангіогенних факторів, ФРП або низьким співвідношенням ФРП і розчинного ендогліна (sEng) у II триместрі вагітності; підвищенням співвідношення sFlt-1/ФРП, збільшенням

концентрації в крові PP13 - білка, що виділяється в основному сінцітіотрофобластом [30, 31, 35].

Для ранньої ПЕ більш характерно пошкодження плаценти, пов'язане з недостатньою материнською перфузією і матково-плацентарною судинною патологією, а також хронічне запалення. Крім того, відзначається значне зниження обсягу плаценти і площі поверхні термінальних ворсин, а також частіше мають місце інфаркти плаценти, артеріопатія децидуальної оболонки і передчасне дозрівання ворсин. При вивченні плацент вагітних з пізньої ПЕ не було виявлено виражених змін [163].

Ефективний метод, який передбачає повне запобігання ПЕ, до останнього часу не розроблений. Ймовірно, це можна пояснити тим, що формування патогенетичних ланок захворювання відбувається протягом тижнів до того моменту, коли у пацієнтки починається маніфестація симптомів [89]. Тому профілактичні заходи слід проводити до терміну 16 тижнів, коли відбувається гестационная перебудова спіральних артерій матки. Подібні ранні втручання мають найбільший потенціал щодо зниження ризику розвитку ранньої ПЕ. Перелік рекомендацій по профілактиці ПЕ має ряд нюансів в залежності від категорії ризику [176].

Загальна профілактика несприятливих ускладнень: утримання від вживання алкоголю для профілактики впливу алкоголю на плід (рівень доказовості II-2E, низький); фізичні вправи для підтримки форми (I-A, помірний); застосування полівітамінів з вмістом фолієвої кислоти в період зачаття для профілактики дефектів нервової трубки (I-A, помірний); припинення куріння для профілактики низької маси тіла при народженні і передчасних пологів (I-E, високий / потужний)

Профілактика ПЕ і її ускладнень у жінок з низьким ризиком Харчові добавки, що містять Ca2 + (≥1 г / добу всередину) у жінок з низьким споживанням Ca2 + з їжею (<600 мг / добу) (I-A, високий); обмеження кухонної солі при вагітності (I-D, помірний) Обмеження кухонної солі в дієті не впливає на частоту гестаційної гіпертензії або ПЕ (ВР - 1,11; 95% ДІ -

0,46-2,66); обмеження калорійності їжі при вагітності при надмірній масі тіла (I-D, помірний / потужний); вітаміни C і E (I-E, високий); тіазидні діуретики (I-E, помірний); аспірин в низьких дозах (I-E, помірний / слабкий). Аспірин в низьких дозах не знижує частоту ПЕ у вагітних жінок з низьким ризиком (ВР - 0,93; 95% ДІ - 0,81-1,08).

Профілактика ПЕ і її ускладнень у жінок з підвищеним ризиком. Аспірин в низьких дозах (I-A, висока). Аспірин слід застосовувати в низьких дозах (75-160 мг / добу) (III-B, низький), приймати на ніч (IB, помірний) У жінок з підвищеним ризиком ПЕ аспірин в низьких дозах призводить до невеликого зниження ризику ПЕ (ВР - 0 , 83, 95% ДІ - 0,77-0,89); передчасних пологів (ВР - 0,92, 95% ДІ - 0,88-0,97); низької маси тіла для гестаційного віку (ВР - 0,90, 95% ДІ - 0,83-0,98) і перинатальної смерті (ВР - 0,86, 95% ДІ - 0,76-0,98) без підвищення ризику кровотеч. Харчові добавки, що містять Ca2 + (≥1 г / добу) у жінок з низьким споживанням Ca2 + (IA, високий / потужний) Харчові добавки, що містять Ca2 + (≥1 г / добу), знижують частоту ПЕ (ВР - 0,22, 95% ДІ - 0,12-0,42), гестаційної гіпертензії (ВР - 0,47, 95% ДІ - 0,22-0,97) і передчасних пологів (ВР - 0,45, 95% ДІ - 0,24- 0,83). Застосування профілактичних доз низькомолекулярних гепаринів (НМГ) при наявності плацента-опосередкованих ускладнень в анамнезі для профілактики рецидиву важкої або ранньої ПЕ, передчасних пологів і / або низької маси тіла для гестаційного віку (I-B, помірний). НМГ для профілактики ПЕ слід призначати з обережністю Антигіпертензивна терапія, спрямована на профілактику ПЕ (ID, помірний) Антигіпертензивна терапія не запобігає розвиток ПЕ (ВР - 0,99; 95% ДІ - 0,84-1,18) або несприятливі наслідки, але в 2 рази знижує ризик важкої гіпертензії (ВР - 0,52; ДІ - 0,41-0,64). Вітаміни C і E (I-E, високий / потужний) Вітаміни C і E не знижують ризик ПЕ, скоріше, вони частіше пов'язані з масою тіла при народженні <2,5 кг і несприятливими перинатальними наслідками.

Корекція дози аспірину на основі аналізів функції тромбоцитів може поліпшити його ефективність щодо профілактики ПЕ у жінок групи

підвищеного ризику. Низькомолекулярні гепарини (НМГ) в профілактичних дозах пов'язані з мінімальним ризиком для матері і теоретично для плода, так як вони не проникають через плацентарний бар'єр. Виражені алергічні реакції відзначаються рідко (1,2%), не виявлено викликаної гепарином тромбоцитопенії. Профілактичне застосування НМГ було рідко пов'язано з анте- (0,42%) і інтранатального кровотечами (0,92%), а також з гематомою рани після кесаревого розтину або вагінальних пологів (0,65%). Прийом НМГ можна припинити в 34-36 тижнів, щоб уникнути інтра- і постнатального ризику [116]. Незалежна роль супутнього застосування аспірину вимагає уточнення. Особливого підходу заслуговують пацієнтки з невиношуванням в анамнезі. У цих випадках мета превентивних заходів полягає в попередженні повторного розвитку плацента-опосередкованих ускладнень вагітності.

Для впевненості в тому, що матері виявляється оптимальний обсяг допомоги, важливо спрогнозувати, чи буде ускладнена еклампсією конкретна вагітність чи ні. Оскільки прогнозу ризику розвитку ПЕ і обсягу профілактичних заходів може бути недостатньо, при розвитку і прогресуванні ПЕ необхідні ретельний моніторинг вагітних з гіпертензією і постійна оптимізація терапії прогресуючої гіпертензії поряд з прагненням до зниження ступеня тяжкості захворювання.

FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) визнав ефективним та економічно обґрунтованим алгоритм раннього прогнозування і профілактики пре-еклампсії, розроблений і апробований Fetal Medicine Foundation. FIGO рекомендує усім країнам впровадження універсального скринінгу всіх вагітних жінок на ранню ПЕ в 11-13+4 тижні вагітності шляхом додавання розрахунку такого ризику як складової частини традиційного комбінованого пренатального скринінгу 1-го триместру. Обов’язкова оцінка ризику проводиться одностадійно на підставі материнського анамнезу і чотирьох біомаркерів – середній артеріальний тиск (САТ), пульсаційний індекс в маткових артеріях, рівні фактору росту плаценти (PLGF) та PAPP-A в сироватці крові. Підвищеним вважається

ризик, що перевищує 1/100. Таким жінкам рекомендують приймати аспірин у дозі приблизно 150 мг однократно на ніч – початок профілактики, не пізніше ніж, у 11-14+6 тижнів і до 36 тижнів вагітності. У разі обмежених ресурсів можливі варіанти скринінгового протоколу (не повне обстеження), але базові параметри – анамнез та САТ, повинні бути оцінені і враховані для кожної жінки [128, 144].

Нещодавнє Кокранівське дослідження підтвердило ефективність застосування антиагрегантної терапії, аспірину [92].

Препарати кальцію від 1,5 до 2 г щодня в умовах з низьким споживанням кальцію зменшують тяжкість артеріального тиску та несприятливі наслідки, а також можуть зменшити частоту прееклампсії або передчасних пологів. В даний час Всесвітня організація охорони здоров’я рекомендує цю терапію жінкам у тих умовах, де споживання кальцію низьке [72].

Центральна роль плацентарного окисного стресу в патофізіології забезпечила обгрунтування введення антиоксидантних вітамінів. Клінічні випробування антиоксидантних вітамінів (С і Е) виявились неефективними в кількох великих інтервенційних дослідженнях, 158 можливо тому, що лікування розпочато між 10 і 20 тижнями гестації після перетворення трофобластів спіральних артерій. В якості альтернативи ці вітаміни можуть не бути відповідними антиоксидантами, і слід враховувати інші. 1596160161 Чи ефективна терапія вітамінами або харчовими добавками до або на початку вагітності162163 вимагає ретельного клінічного тестування. Профілактична терапія прееклампсії була успішною в невеликих випробуваннях, в яких брали участь однорідні популяції, але не була підтримана більшими багатоцентровими дослідженнями [81].

Розвиток судом та / або коми є характеристикою еклампсії та збільшує ризик материнської та перинатальної смерті, а також інших ускладнень (таких як дисемінована внутрішньосудинна коагуляція, набряк легенів, гостра ниркова недостатність та серцево-легенева зупинка).Препаратом

вибору для профілактики нападів або повторних епізодів нападів при еклампсії є сульфат магнію, який зменшує частоту нападів на 52% у порівнянні з діазепамом та на 67% у порівнянні з фенітоїном. Однак, чи потрібен цей засіб для лікування прееклампсії без важких особливостей в даний час невідомо. Лікування сульфатом магнію пов'язано зі зниженням частоти еклампсії (RR 0,4) і відшарування плаценти (RR 0,64), але збільшенням частоти кесаревого розтину (RR 1,05) у порівнянні з плацебо або відсутністю протисудомних препаратів [76].

Рекомендують дієти, обмеження вживання солі, різні режими фізичної активності (як обмеження, так і дозоване фізичне навантаження) [30, 36]. Важко розробити раціональні заходи профілактики гестозу. Не дивлячись на значну кількість досліджень доказова база не достатня для переконливих висновків призначення тих чи інших клінічних рекомендацій.

Таким чином, проведений огляд сучасних літературних джерел щодо діагностики, прогнозування та профілактики прееклампсії показав наступне. Проблема прееклампсії не втрачає своєї актуальності і постійно привертає інтерес дослідників, на що вказує велика кількість публікації на цю тему, що виходять щороку. При цьому, хоча багато нових аспектів даної акушерської патології вдкрито, цілісної картини патогенезу поки що немає, існуючі теорії висвітлюють лише окремі ланки процесу.

Поліетіологічність та мультисимптомність даного патологічного стану обумовлюють відсутність уніфікованих рекомендації до скринінгу, прогнозування, профілактики та терапії ПЕ. Відповідно до різних етіологічних теорій дослідники пропонують різні схеми профілактики, спрямовані на окремі патогенетичні ланки.

Значимість проблеми особливостей гестаційного процесу після лікування безпліддя методами ДРТ зростає, що обумовлено високою часткою безплідних пар у популяції, все більшим поширенням ДРТ, важливістю виносити таку бажану вагітність і зберегти при цьому здоров'я жінки та майбутньої дитини. Вагітність після ДРТ, відноситься до категорії високого

ризику, багатьма дослідженнями показаний підвищений ризик саме виникнення прееклампсії після ДРТ, при цьому окремих рекомендацій щодо прогнозування і профілактики ПЕ після ДРТ у доступній літературі ми не зустріли.

Отже, оптимізація прогнозування, профілактики виникнення та прогресування прееклампсії після ДРТ є актуальним завданням сучасного акушерства.

# Розділ 2
# МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота виконана на базі кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Українського державного інституту репродуктології НУОЗ імені П. Л. Шупика (завідувач - член-кор. НАМН України, д.м.н., проф. Камінський В.В.), клінічна база – Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини (КМЦРПМ).

Лабораторні дослідження проводились у лабораторії КМЦРПМ, дослідження плаценти – на кафедрі патологічної та топографічної анатомії (завідувач – д.м.н., проф. Дядик О.О.), медичних лабораторіях «ДІЛА» та «Неолаб».

Клінічне дослідження відповідає чинному законодавству України, сучасним етичним нормам та принципам проведення клінічних досліджень (висновок комісії з питань етики НМАПО № 3 від 06.02.2017 р., голова Комітету д.філос.н., проф. Пустовіт С.В.).

Робоча гіпотеза даного дослідження полягає в наступному: у вагітних після ДРТ з прееклампсію є особливості анамнезу та зміни гомеостазу організму, порушення фето-плацентарного комплексу, що дозволить розробити спосіб прогнозування та профілактики прееклампсії у таких жінок з І триместру вагітності, застосування якого дозволить знизити частоту та тяжкість прееклампсії, інших ускладнень вагітності, перинатальні втрати, зберегти здоров'я матері та дитини.

Критерії включення пацієнток у дослідження: вагітність після ДРТ.

Критерії невключення у досліджування: відмова пацієнтки від участі в дослідженні, вагітні з відомими тяжкими екстрагенітальними захворюваннями, антифосфоліпідним синдромом, захворюваннями системи гемостазу, вагітні ВІЛ-інфекцією, туберкульозом, гострими гепатитами або з загостренням хронічного гепатиту, застосування при ЕКЗ донорських ооцитів, методів кріоконсервації.

Критерії виключення досліджуваних із дослідження: відмова пацієнтки від продовження досліджування; не дотримання рекомендацій лікаря; неявка на контрольний візит.

Було розроблено дизайн досліджень, які проводили у 4 етапи.

І етап – аналіз і узагальнення літературних даних з питання «Прееклампсія при вагітності після ДРТ», патентно-інформаційний пошук, визначення напрямку і завдань дослідження.

ІІ етап - визначення у жінок з вагітністю, що настала після ДРТ та була ускладнена преклампсією, особливостей перебігу вагітності, пологів, стану плода і новонародженого.

Комплексно обстежено 200 жінок: 150 жінок, вагітних після лікування безпліддя методами ДРТ (основна група) і 50 здорових жінок з неіндукованою вагітністю і необтяженим щодо прееклампсії анамнезом (контрольна група). Спостереження в динаміці вагітності показало, що у 48 (32,0 %) жінок основної групи розвинулась прееклампсія різного ступеня тяжкості ($p<0,05$): 31 випадок ранньої прееклампсії (з них 8 тяжкого ступеня) і 17 випадків - пізньої. У контрольній групі зафіксовано один (2,0 %) випадок пізньої прееклампсії помірного ступеня. Для подальшого розгляду основна група поділена на 2 підгрупи: 48 жінки з прееклампсією, та 102 жінки, вагітність яких не була ускладнена прееклампсією.

Визначення особливостей гомеостазу організму жінки (ферментативна функція печінки, ліпідний та цитокіновий профіль, стан системи гемостазу), стану нейро-вегетативної регуляції, рівня тривожності, оцінка якості життя залежно від наявності та терміну виявлення прееклампсії. Оцінка ролі виявлених змін у виникненні прееклампсії.

Проведення патоморфологічних та імуногістохімічних досліджень плаценти.

ІІІ етапом дослідження була побудова алгоритму прогнозування можливості виникнення прееклампсії у вагітних після ДРТ.

IV етап дослідження присвячено розробці комплексу лікувально-профілактичних заходів по попередженню прееклампсії у вагітних після ДРТ.

Для дослідження допплерівських показників використовували ультразвуковий сканер Aloka 3500 з використанням лінійного (7,5 МГц) і конвексного датчиків (3,5 МГц) в В-режимі і режимі колірного доплерівського картування.

Використовуючи колірне доплерівське картування в режимі реального часу, маткова артерія виявляється в області з'єднанні шийки і тіла матки. Вимірювання допплеровских швидкостей кровотоку зазвичай проводиться в позиції трансабдоминально або трансвагинально. Вимірювання слід проводити окремо для правої і лівої маткової артерії, крім того необхідно відзначати наявність дикротичної виїмки.

Трансабдоминально виводиться серединно-сагітальній площині перетину матки і візуалізується хід цервікального каналу. Важливо, щоб сечовий міхур матері був порожнім.

Датчик зміщується латерально до моменту, коли починає визуализироваться судинне сплетіння в парацервікальній області.

Включається режим колірної доплерографії і маткова артерія візуалізується в області її повороту в краніальному напрямку, де вона починає підйом до тіла матки.

Вимірювання проводяться в сегменті перед початком розгалуження маткових артерій. Цей же процес повторюється на протилежній стороні. Враховуються середня арифметична між показниками.

Проводилось доплерівське кровотоку маткової артерії з визначенням систоло-діастолічного співвідношення (C/D), пульсаційного індексу (ПІ) та індексу резистентності (ІР).

Загальний аналіз крові проводився на автоматичному гематологічному апараті Mindray BC-3200 фотометричним і кондуктометричним методами, реагентами «Mindray». Проводили лабораторне дослідження фібриногену

(Ф), активованого часткового тромбінового часу (АЧТЧ), розчинних фібринмономерних комплексів (РФМК) та D-димеру на коагулометрі полуавтоматичному Helena C-2 реагентами виробника «Helena».. Дослідження активності фактору Віллебранда (ФВ) та індукованої аденезиндифосфорною кислотою (АДФ) агрегаційної функції тромбоцитів проводили на агрегометрі Chronolog 490-4D (США).

На автоматичному біохімічному аналізаторі «Cobas Integra 400» («Roche Diagnostics», Швейцарія) визначали вміст аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та тригліцеридів (ТГ).

Холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховувався за формулою Friedewald W.T. et al. (1972):

ХС ЛПНЩ = ЗХС –ХСЛПВЩ – ТГ/2,18 (ммоль/л).

Холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) визначали вирахуванням з ТГ за формулою: ХС ЛПДНЩ= ТГ/2,18 ммоль/л.

Індекс атерогенності (ІА) розраховували за формулою А. М. Клімова (1976).

ІА = (ЗХС –ХСЛПВЩ)/ХСЛПВЩ.

З використанням тест систем ТОВ «Вектор - Бест Україна методом імуноферментного аналізу вивчено рівень цитокінів в периферичній крові: інтерлейкін-1 (IL-1), інтерлейкін-2 (IL-2), інтерлейкін-6 (IL-6), інтерлейкін-8 (IL-8), інтерлейкін-10 (IL-10), фактор некрозу пухлин (TNF).

Дослідження 25-гідроксивітаміну D, 25-(OH)D проводилось імуноферментним методом. Аналізатор и тест-система EUROIMMUN (Германія)

Проведено дослідження 30 плацент: 20 плацент жінок основної групи, вагітність яких настала після застосування ДРТ: 10 плацент жінок з прееклампсією (підгрупа 1) та 10 плацент – без прееклампсії (підгрупа 2), 10 плацент здорових жінок зі спонтанною фізіологічною вагітністю (контрольна

група).

Макроскопічне та мікроскопічне дослідження посліду проводилось згідно стандартного протоколу опису та сучасних вимог до дослідження (наказ МОЗ України «Про удосконалення дитячої патологоанатомічної служби» від 19 серпня 2004 р. №417).

При патоморфологічному досліджені вивчалися фрагменти пуповини, оболонок та плаценти, які фіксували в 10%-му розчині нейтрального забуференого формаліну (pH 7,4) протягом 24-36 годин. З парафінових блоків на ротаційному мікротомі HM 325 (ThermoShandon, Англія) виготовляли серійні гістологічні зрізи завтовшки 4-5 мкм, які потім забарвлювали гематоксиліном та еозином, для виявлення ступеня склерозу за за Ван Гізоном.

Проводили імуногістохімічне дослідження (ІГХД). Для високотемпературної обробки епітопів антигенів застосовували цитратний буфер з pH6, EDTA буфер, pH8. Для оцінки судинного компоненту, стану ендотелію судин застосовано моноклональні антитіла (МАТ) до фактору VEGF (Clone RB-9031-PO) та CD31+ (Clone JC/70A). Для оцінки коагуляційного стану та ступеня синтетичної активності фактору фон Віллебранда синцитієм ворсин застосовано МАТ до фактору фон Віллебранда (FactorVIII Ab-2; Clone F8/86). Використано систему детекції UltraVisionQuanto HRP, хромоген ДАБ Quanto (ThermoFisherScientific, США). Позитивною реакцією вважали забарвлення депозитів коричневого кольору з різною інтенсивністю від «0» (відсутня) до «+++» (виражена) за візуально-аналоговою шкалою.

Мікроскопічне дослідження та фотоархівування проводили із використанням світлооптичних мікроскопів «ZEISS» (Німеччина) з системою обробки даних «AxioImager. A2» при збільшені об’єктивів 5х, 10х, 20х, 40х, бінокулярної насадки 1,5 та окулярів 10 з камерою ERc 5s.

Синдром вегетативної дисфункції (СВД) діагностувався за допомогою опитувальника О.М. Вейна (1998) з оцінкою в балах (від 1 до 10) (11

показників). При загальній сумі балів 11 вегетативних симптомів 15 і вище, діагностують СВД.

Для самооцінки рівня тривожності в даний момент (реактивна або ситуаційна тривожність, як стан) та особистісної тривожності (як стійка характеристика людини) проводили тестування за допомогою методики Ч. Д. Спілбергерера, Ю.Л. Ханіна (1976).

Якість життя у вигляді психологічного, емоційного і соціального статусу респонденток оцінювали за допомогою опитувальника SF-36, що включає десять шкал: вісім основних і дві інтегральних.

Для розробки алгоритму прогнозування прееклампсії використана патометрична процедура розпізнавання (Є.В.Гублер та співавт., 1987). Прогностична інформативність кожного показника проведена за формулою С.Кульбака [7].

Розрахунки проводили на 2-х групах пацієнтів (аналіз історій пологів) : 1 – 48 жінок, у яких була прееклампсія при вагітності після ДРТ, 2 –102 жінки, у яких вагітність після ДРТ не ускладнилась прееклампсією. Для перевірки точності роботи алгоритму прогнозування проведено комплексне обстеження 30 вагітних після ДРТ.

Зідно програми дослідження останнім етапом була перевірка ефективності запропонованого комплексу організаційних та лікувально-профілактичних заходів, для чого методом рандомізації сформували 2 групи вагітних жінок: 30 жінок (основна група), яким застосували рекомендовану терапію і група порівняння - 30 жінок, ведення вагітності у яких здійснювали згідно наказу МОЗ № 417 від 15.07.2011 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні», аспірин 75 мг з 16 тижнів вагітності до народження дитини призначається вагітним при наявності факторів ризику (гіпертензивні розлади при попередніх вагітностях, хронічні захворювання нирок, аутоімунні захворювання, цукровий діабет, хронічна артеріальна гіпертензія, збільшений індекс маси тіла, прееклампсія у матері жінки). Групи були порівнюваними між собою.

50 жінок з неіндукованою вагітністю склали контрольну групу. Жінки обох груп отримували базовий догляд згідно рекомендацій протоколів МОЗ України.

Після проведення необхідних досліджень і кроків прогнозування прееклампсії при веденні вагітних основної групи застосовували рекомендований лікувально-профілактичний комплекс, патогенетично спрямований на корекцію виявлених порушень.

Це призначення базової терапії – з 11 – 14 тижнів гестації аспірин 100 мг на добу. Після проведення необхідних досліджень і кроків прогнозування: при помірному ризику – продовження базової терапії, при високому ризику: корекція базової дози аспірину до 150 мг на добу, психопрофілактика (музикотерапія 10 сеансів двічі щодня та кататимно-імагінативна психотерапія 5-8 сеансів), препарати вітаміну D (400 МО протягом щонайменше 1 місяць, в разі вираженого дефіциту доза та тривалість прийому повинні бути скориговані), препаратів поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) ω3 (500-800 мг на добу протягом 1-3 місяців). Надаються рекомендації по збалансованому харчуванню (обмеження вуглеводів та тваринних жирів, вживання морепродуктів, дробне харчування), корекції способу життя (відмова від шкідливих звичок, достатній сон, прогулянки на свіжому повітрі, збалансоване фізичне навантаження).

Для посилення антистресорного захисту і покращення психологічного стану вагітних як метод психологічної адаптації використовували рекомендований німецьким психотерапевтом професором Льойнером метод символдрами (кататимно-імагінативна психотерапія). Проводили 5-8 сеансів.

При нетяжких формах тошноти і блювоти (раннього токсикозу) вагітних застосовували препарат, капсула якого містить 150 мг екстракту імбиру та 6 мг піридоксину від 1 до 3 капсул на добу в залежності від вираженості симптомів.

Критеріями ефективності були зниження частоти прееклампсії, інших ускладнень вагітності, покращення гомеостазу організму жінки, стану нейро-

вегетативної регуляції, зниження тривожності, покращення якості життя, перинатальних наслідків.

Первинні дані оброблено методами варіаційної статистики з використанням стандартних і спеціалізованих програм, різниця між групами оцінювалась з використанням критерію Стьюдента, Фішера, Манна-Уїтні (рівень значущості приймали $p < 0,05$).

# Розділ 3
# ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ, СТАНУ ПЛОДА І НОВОНАРОДЖЕНОГО У ЖІНОК ПІСЛЯ ДРТ З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ

Комплексно обстежено 200 жінок: 150 жінок, вагітність яких настала після лікування безпліддя методами ДРТ (основна група) і 50 здорових жінок з неіндукованою вагітністю і необтяженим щодо прееклампсії анамнезом (контрольна група). Спостереження в динаміці вагітності показало, що у 48 (32,0 %) жінок основної групи розвинулась прееклампсія різного ступеня тяжкості ($p<0,05$): 31 випадок ранньої прееклампсії (з них 8 – тяжкого ступеня) і 17 випадків – пізньої (тяжкого перебігу не спостерігалось). У контрольній групі зафіксовано один (2,0 %) випадок пізньої прееклампсії помірного ступеня. Для подальшого розгляду основна група поділена на 2 підгрупи: 1 підгрупа – 48 жінок з прееклампсією, та 1 підгрупа – 102 жінки, вагітність яких не була ускладнена прееклампсією.

Для аналізу отриманих даних застосовувались методи параметричної та непараметричної статистики, прийняті в медицині.

Розподіл обстежених жінок за віком дещо відрізнявся (табл. 3.1). У основній групі суттєво меншою виявилась частка жінок у віці до 25 років (3,3 проти 30,0 % серед жінок контрольної групи, $p<0,05$) і більшою частка жінок старших вікових груп (30-39 та старших за 40 років), що природньо для жінок включених до програм ДРТ. При цьому, частка жінок у віці 40 і більше серед жінок підгрупи з прееклампсією у 3 рази перевищила відповідну частку підгрупи без цього ускладнення вагітності (16,7 проти 4,9 % відповідно, $p<0,05$).

Аналіз загальносоматичної захворюваності жінок обстежених груп також виявив достовірні відмінності (табл. 3.2).

Таблиця 3.1 - Розподіл обстежених жінок за віком, абс.ч. (%)

| Вік, років | Основна група, n = 150 | | | | Контрольна група, n = 50 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 підгрупа, n = 48 | | 2 підгрупа, n = 102 | | | |
| | абс.ч. | % | абс.ч. | % | абс.ч. | % |
| < 20 | - | - | - | - | 3 | 6,0 |
| 20 24 | 2 | 4,2* | 3 | 2,9* | 12 | 24,0 |
| 25 – 29 | 7 | 14,6 | 20 | 19,6 | 14 | 28,0 |
| 30 – 34 | 22 | 45,8* | 55 | 53,9* | 15 | 30,0 |
| 35 -39 | 9 | 18,8 | 19 | 18,6 | 4 | 8,0 |
| 40 і більше | 8 | 16,7*# | 5 | 4,9 | 2 | 4,0 |

Примітки: * - достовірність різниці у показниках відносно контрольної групи (p<0,05);

# - достовірність різниці у показниках відносно підгрупи 2 (p<0,05).

Таблиця 3.2 - Частота екстрагенітальної патології обстежених жінок, абс.ч. (%)

| Захворювання | Основна група, n = 150 | | | | Контрольна група, n = 50 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 підгрупа, n = 48 | | 2 підгрупа, n = 102 | | | |
| | абс.ч. | % | абс.ч. | % | абс.ч. | % |
| Серцево-судинна патологія | 12 | 25,0*# | 13 | 12,7 | 3 | 6,0 |
| Патологія сечовидільної системи | 17 | 35,4*# | 22 | 21,6 | 8 | 16,0 |
| Патологія ЩЗ | 9 | 18,8* | 11 | 10,8 | 3 | 6,0 |
| Захворювання ШКТ | 13 | 27,1* | 16 | 15,7 | 4 | 8,0 |
| Захворювання печінки | 10 | 20,8* | 13 | 12,7 | 4 | 8,0 |
| Метаболічний синдром | 18 | 37,5*# | 24 | 23,5 | 7 | 14,0 |
| Анемія | 16 | 33,3*# | 15 | 14,7 | 5 | 10,0 |

Примітки: * - достовірність різниці у показниках відносно контрольної групи (p<0,05);

# - достовірність різниці у показниках відносно підгрупи 2 (p<0,05).

Так, частота всіх видів виявленої екстрагенітальної патології у жінок підгрупи 1 (після ДРТ з прееклампсією) була достовірно вища по відношенню до показників вагітних контрольної групи (p<0,05), тоді як показники підгрупи 2 хоч і мали тенденцію до підвищення відносно жінок контрольної групи, але достовірної різниці не встановлено. При цьому у вагітних з прееклампсією відносно підгрупи 2 виявлена достовірно вища частота серцево-судинної патології (25,0 проти 12,7 %, p<0,05), захворювань сечовидільної системи (35,4 проти 21,6 %, p<0,05), метаболічного синдрому (37,5 проти 23,5 %, p<0,05) та анемії (33,3 проти 14,7 % відповідно p<0,05).

Аналіз показників акушерсько-гінекологічного анамнезу жінок показав наступне (табл. 3.3). Що стосується гравідності та паритету, то в основній групі менше було першовагітних (43,3 проти 58,0 % в контрольній групі, p<0,05) і більше тих, що народжували вперше (81,3 проти 68,0 %, p<0,05), при чому відмінностей між підгрупами основної групи за цими показниками не виявлено. У жінок обох підгруп основної групи значно частіше ніж в контролі зустрічались запальні гінекологічні захворювання, що є одним основних факторів безпліддя. При попередніх вагітностях у жінок підгрупи 1 достовірно частіше ніж в підгрупі 2 відмічена прееклампсія (10,4 проти 2,9 %, p<0,05) та гестаційний діабет (12,5 проти 3,9 % відповідно, p<0,05), що може бути фактором ризику прееклампсії. Частіше ніж в контролі у жінок підгрупи 1 були передчасні пологи в анамнезі.

У жінок основної групи, у яких пізніше діагностували симптоми прееклампсії, вже у першій половині теперішньої вагітності спостерігалась висока частота ускладнень (табл. 3.4), що свідчить про те, що підгрунтя для цього ускладнення (особливо у випадку ранньої прееклампсії) формується з ранніх термінів гестації. Так, достовірно вище була частота загрози переривання (56,3 % проти 32,4 та 4,0 % жінок після ДРТ без прееклампсії та контрольної групи відповідно, p<0,05) та раннього гестозу (25,0 проти 8,8 та 6,0 %, p<0,05).

Таблиця 3.3 – Характеристика акушерсько-гінекологічного анамнезу обстежених жінок

абс.ч. (%)

| | Основна група, n = 150 | | | | Контрольна група, n = 50 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 підгрупа, n = 48 | | 2 підгрупа, n = 102 | | | |
| | абс.ч. | % | абс.ч. | % | абс.ч. | % |
| Перша вагітність | 23 | 47,9 | 42 | 41,2* | 24 | 58,0 |
| Перші пологи | 39 | 81,3 | 77 | 75,5 | 34 | 68,0 |
| Запальні гінекологічні захворювання | 18 | 37,5* | 26 | 25,5* | 4 | 8,0 |
| Прееклампсія в анамнезі | 5 | 10,4*# | 3 | 2,9 | 1 | 2,0 |
| Гестаційний діабет в анамнезі | 6 | 12,5# | 4 | 3,9 | - | - |
| Мертвонародження в анамнезі | 1 | 2,1 | 1 | 1,0 | - | - |
| Артифіційні аборти | 6 | 12,5 | 8 | 7,8 | 3 | 6,0 |
| Самовільні викидні | 5 | 10,4 | 4 | 3,9 | - | - |
| Позаматкова вагітність | 12 | 25,0 | 20 | 19,6 | - | - |
| Передчасні пологи в анамнезі | 6 | 12,5* | 7 | 6,9 | 2 | 4,0 |

Примітки: * - достовірність різниці у показниках відносно контрольної групи ($p<0,05$);

# - достовірність різниці у показниках відносно підгрупи 2 ($p<0,05$).

Порушення перебігу І половини вагітності пізніше проявився високою частотою плацентарної недостатності, яка відмічена у переважної більшості жінок з прееклампсією (81,3 % проти 41,2 та 8,0 % відповідно, $p<0,05$), що обумовило високу частоту дистресу (54,2 % проти 19,6 % без прееклампсії, $p<0,05$) та затримки росту плода (35,4 % проти 19,6 % відповідно, $p<0,05$). У

жінок підгрупи 1 частота анемії вагітності виявилась у 2 рази вищою відносно показника жінок контрольної групи.

Таблиця 3.4 – Характеристика перебігу вагітності обстежених жінок

абс.ч. (%)

| | Основна група, n = 150 | | | | Контрольна група, n = 50 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 підгрупа, n = 48 | | 2 підгрупа, n = 102 | | | |
| | абс.ч. | % | абс.ч. | % | абс.ч. | % |
| Загроза переривання | 27 | 56,3*# | 33 | 32,4* | 2 | 4,0 |
| Ранній гестоз | 12 | 25,0*# | 9 | 8,8 | 3 | 6,0 |
| Гестаційний діабет | 4 | 8,3 | 4 | 3,9 | - | - |
| Загроза передчасних пологів | 19 | 39,6* | 32 | 31,4* | 2 | 4,0 |
| Плацентарна недостатність | 39 | 81,3*# | 42 | 41,2* | 4 | 8,0 |
| Дистрес плода | 26 | 54,2*# | 27 | 26,5* | 3 | 6,0 |
| Затримка росту плода | 17 | 35,4*# | 20 | 19,6* | 2 | 4,0 |
| Анемія вагітних | 12 | 25,0* | 18 | 17,6 | 6 | 12,0 |

Примітки: * - достовірність різниці у показниках відносно контрольної групи ($p<0,05$);

# - достовірність різниці у показниках відносно підгрупи 2 ($p<0,05$).

Загальноприйнято, що оцінка біофізичного профілю плода (БПП) є «золотим стандартом» оцінки його загального стану. У жінок основної групи з прееклампсією (підгрупа 1) оцінка БПП була найнижчою (7,3±0,37 проти 8,4±0,32 у жінок основної групи без преклампсії та 9,3±0,40 балу у жінок контрольної групи).

На сучасному етапі розвитку акушерської науки та практики велика увага в плані прогнозування прееклампсії приділяється раннім термінам

гестації, зокрема доплерометричним показникам кровоплину у маткових артеріях.

Проведене дослідження допплерометричних показників у термінах гестації від 11 тижнів 4 дні до 14 тижнів (табл. 3.5).

Таблиця 3.5 – Доплерометричні показники маткових артерій у пацієнток обстежених груп

| Доплерометричний показник | Основна група, n = 150 | | Контрольна група, n = 50 |
|---|---|---|---|
| | 1 підгрупа, n = 48 | 2 підгрупа, n = 102 | |
| C/D | 3,15±0,38* | 2,32±0,27 | 1,99±0,11 |
| PI | 2,72 ±0,36*# | 1,76 ±0,30 | 1,64±0,34 |
| IR | 1,84±0,18* | 1,25±0,24 | 1,22±0,16 |

Примітки: * - достовірність різниці у показниках відносно контрольної групи (p<0,05);

# - достовірність різниці у показниках відносно підгрупи 2 (p<0,05).

Як видно з наведених даних у пацієнток підгрупи 1 (у яких в подальшому діагностована прееклампсія) відмічені найвищі доплерометричні показники, які достовірно перевищують відповідні значення жінок контрольної групи, що вказує на підвищення резистентності кровообігу у маткових артеріях. При цьому лише значення PI достовірно відрізнялось і від показника жінок підгрупи 1 (2,72±0,36 проти 1,76±0,30 відповідно, <0,05), а у частини вагітних його значення перевищувало 95 перцентиль (від 2,7 в 11 тижнів до 2,24 у 14 тижнів вагітності), відомий з літературних даних [99], що відповідає сучасним рекомендаціям по використанню даного показника у сукупності з вимірюванням середнього артеріального тиску та біохімічними показниками для раннього скринінгу прееклампсії [144].

На рисунках 3.1, 3.2 приведені дані показників маткових артерій у пацієнтів 2 підгрупи.

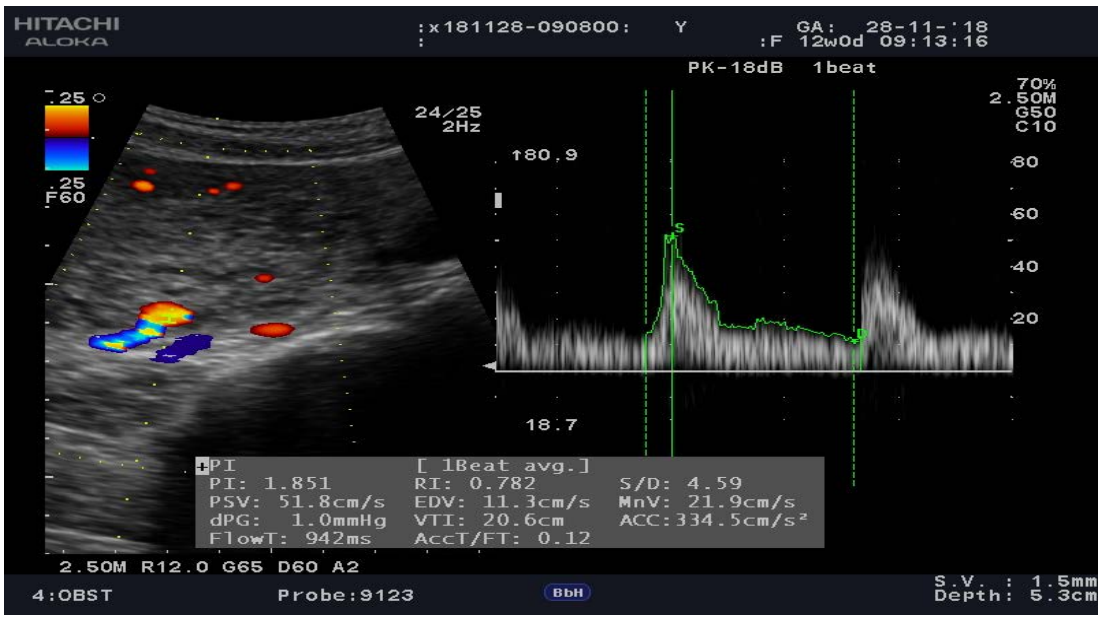



Рисунок 3.1 – Вагітна С. Термін гестації 11 тижнів 5 днів. Доплерометричні показники маткових артерій.

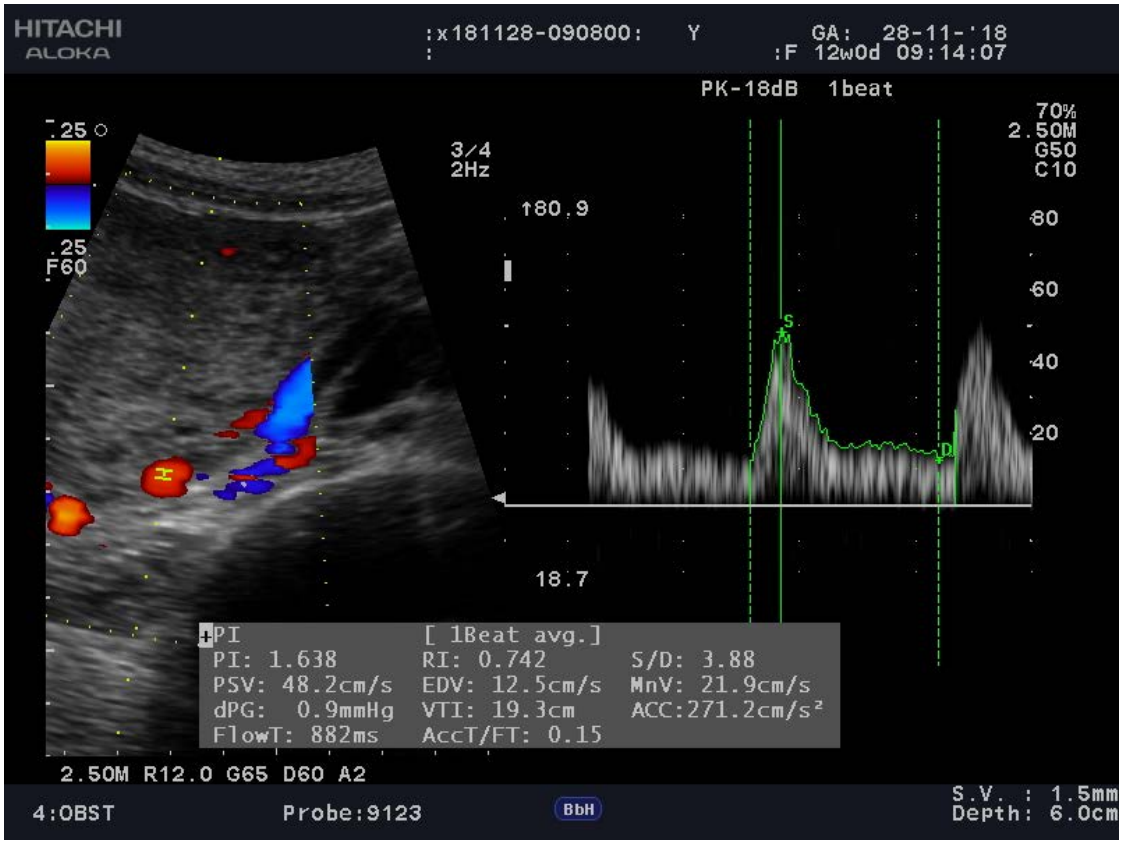



Рисунок 3.2 – Вагітна М. Термін гестації 12 тижнів 3 дні. Доплерометричні показники маткових артерій .

При проведені доплерометричних досліджень фіксували кровоплин у венозній протоці та позитивну а- хвилю у всіх вагітних (рисунок 3.3).

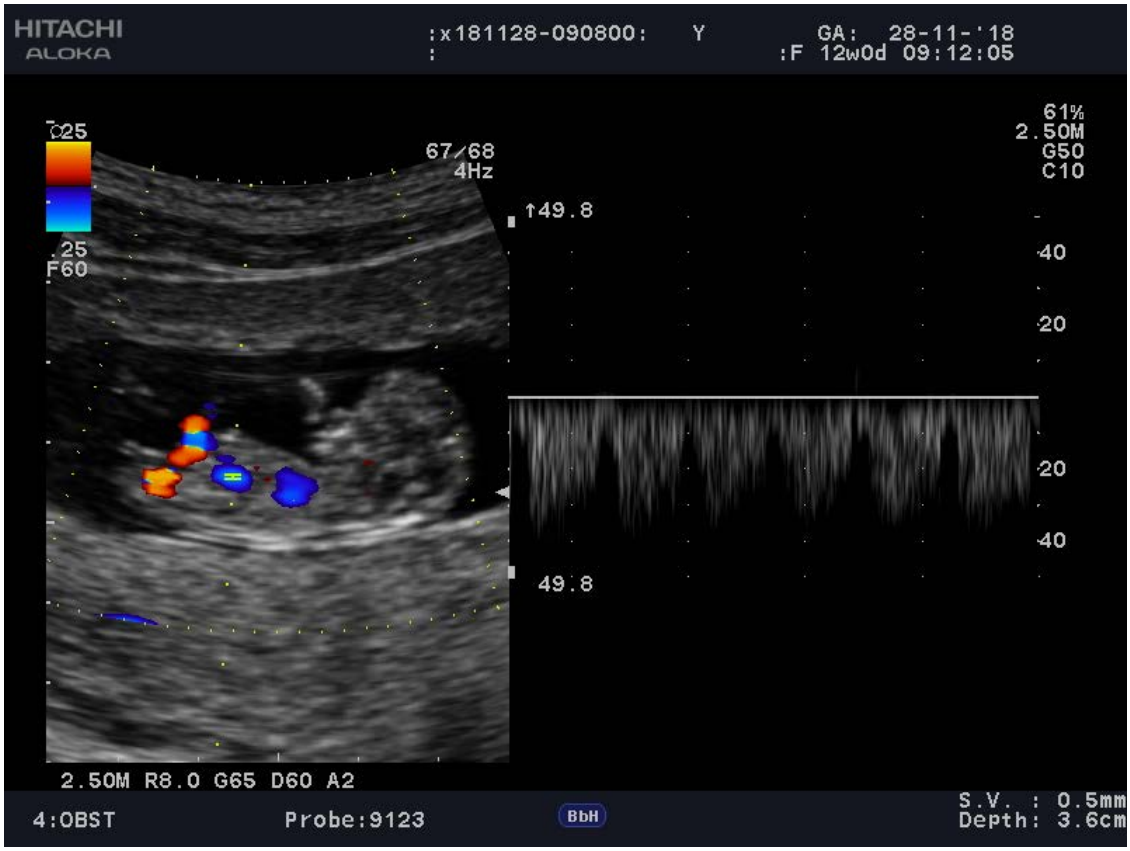



Рисунок 3.3 – Вагітна М. Термін гестації 12 тижнів 3 дні. Доплерометричні показники маткових артерій. Позитивна а- хвиля венозної протоки.

Клінічний перебіг прееклампсії у жінок після ДРТ характеризувався раннім визначенням симптомів ускладнення, швидким прогресування, недостатньою ефективністю терапії.

При наростанні систолічного АТ більше 160 чи діастолічного АТ вище 110 мм.р.ст., появі несприятливих клінічних симптомів (порушення зору, тяжкий наростаючий головний біль, біль у епігастральній ділянці або правому підребер'ї, генералізований набряк, набряк легенів) та/або біохімічних показників (тромбоцитопенія, підвищення трансаміназ, креатиніну, порушення згортуючої системи крові) пацієнтці виставлявся діагноз «тяжка прееклампсія», розпочиналась інтенсивна терапія, проводилась оцінка ступеня ризику вагітності для матері і плода та вирішувалось питання про термінове розродження.

Наявність ускладнень вагітності у жінок з прееклампсією негативно позначилась на перебігу пологів (табл. 3.6). 24 (70,8 %) жінки основної групи з прееклампсією розроджені шляхом кесаревого розтину проти 45,1 % жінок без прееклампсії та 6,0 % у контрольній групі (p<0,05).

Таблиця 3.6 – Характеристика перебігу пологів обстежених жінок, абс.ч. (%)

| | Основна група, n = 150 | | | | Контрольна група, n = 50 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 підгрупа, n = 48 | | 2 підгрупа, n = 102 | | | |
| | абс.ч. | % | абс.ч. | % | абс.ч. | % |
| Кесарів розтин | 34 | 70,8*# | 46 | 45,1* | 3 | 6,0 |
| Передчасні пологи | 12 | 25,0*# | 10 | 9,8 | 2 | 4,0 |
| Передчасний вилив навколоплодових вод | 9 | 18,8* | 16 | 15,7* | 2 | 4,0 |
| Тривалість безводного проміжку більше 8 годин | 6 | 12,5* | 10 | 9,8* | 1 | 2,0 |
| Слабкість пологової діяльності | 8 | 16,7 | 15 | 14,7 | 4 | 8,0 |
| Швидкі (стрімкі) пологи | 2 | 4,2 | 2 | 2,0 | 3 | 6,0 |
| Епізіотомія | 6 | 12,5 | 14 | 13,7 | 6 | 12,0 |
| Дистрес плода в пологах | 17 | 35,4*# | 16 | 15,7* | 2 | 4,0 |
| Кровотеча > 0,5 % маси тіла | 5 | 10,4 | 8 | 7,8 | 2 | 4,0 |
| Оповиття пуповиною | 12 | 25,0* | 12 | 11,8 | 3 | 6,0 |

Примітки: * - достовірність різниці у показниках відносно контрольної групи (p<0,05);

# - достовірність різниці у показниках відносно підгрупи 2 (p<0,05).

У 25,0 % жінок проти 9,8 та 4,0 % відповідно пологи були передчасними (p<0,05). У 35,4 % жінок з прееклампсією в пологах відмічався дистрес плода (15,7 % та 4,0 % відповідно без прееклампсії та в контрольній

групі, p<0,05). Передчасне народження та дистрес плода в пологах є несприятливими факторами фетального програмування (підвищений ризик серцево-судинних та інших захворювань та порушень розвитку дитини в подальшому житті).

У післяпологовому періоді у жінок після перенесеної прееклампсії також відмічена підвищена частота ускладнень (табл. 3.7). Достовірно підвищеною відносно жінок контрольної групи була частота порушень інволюції матки (12,5 проти 2,0 %, p<0,05), у 2 рази частіше відмічались порушення лактації та гнійно-септичні ускладнення, у 7 жінок (14,6 %) сталась пізня кровотеча, яка в контролі не відмічалась. У жінок підгрупи 2 частота відмічених ускладнень була нижчою і суттєво не відрізнялась від контролю.

Таблиця 3.7 – Характеристика перебігу післяпологового періоду обстежених жінок, абс.ч. (%)

| | Основна група, n = 150 | | | | Контрольна група, n = 50 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 підгрупа, n = 48 | | 2 підгрупа, n = 102 | | | |
| | абс.ч. | % | абс.ч. | % | абс.ч. | % |
| Порушення інволюції матки | 6 | 12,5* | 5 | 4,9 | 1 | 2,0 |
| Порушення лактації | 8 | 16,7 | 10 | 9,8 | 4 | 8,0 |
| Гнійно-септичні ускладнення | 4 | 8,0 | 7 | 6,9 | 2 | 4,0 |
| Пізня кровотеча | 7 | 14,6 | 7 | 6,9 | - | - |

Примітки: * - достовірність різниці у показниках відносно контрольної групи (p<0,05).

У частини жінок (20,8 %) з прееклампсією після розродження зберігався підвищений артеріальний тиск (більше 140/95 мм рт.ст.) та/або протеінурія, відсутність позитивної динаміки неврологічного статусу, що обумовило більш тривале їх перебування в стаціонарі (8,3±2,3 після

прееклампсії проти 3,2±1,3 у підгрупі без прееклампсії та 2,2±0,54 доби в контрольній групі).

У 150 жінок основних груп спостереження живими народилось 149 дітей. Відмічено 1 випадок антенатальної смерті у жінок з прееклампсією, тобто перинатальна смертність при прееклампсії після ДРТ склала 20,8 ‰.

Як видно з рисунку 3.4 переважна більшість дітей у жінок без прееклампсії та контрольної групи народились у задовільному стані (66,7 % та 82,0 % відповідно). Тоді як у жінок з прееклампсією 83,0 % дітей народились у стані асфіксії різного ступеня тяжкості. При цьому кожна четверта дитина (19,1 %) народились у асфіксії тяжкого ступеня (проти 5,9 % дітей від жінок з вагітністю після ДРТ без прееклампсії, $p<0,05$).

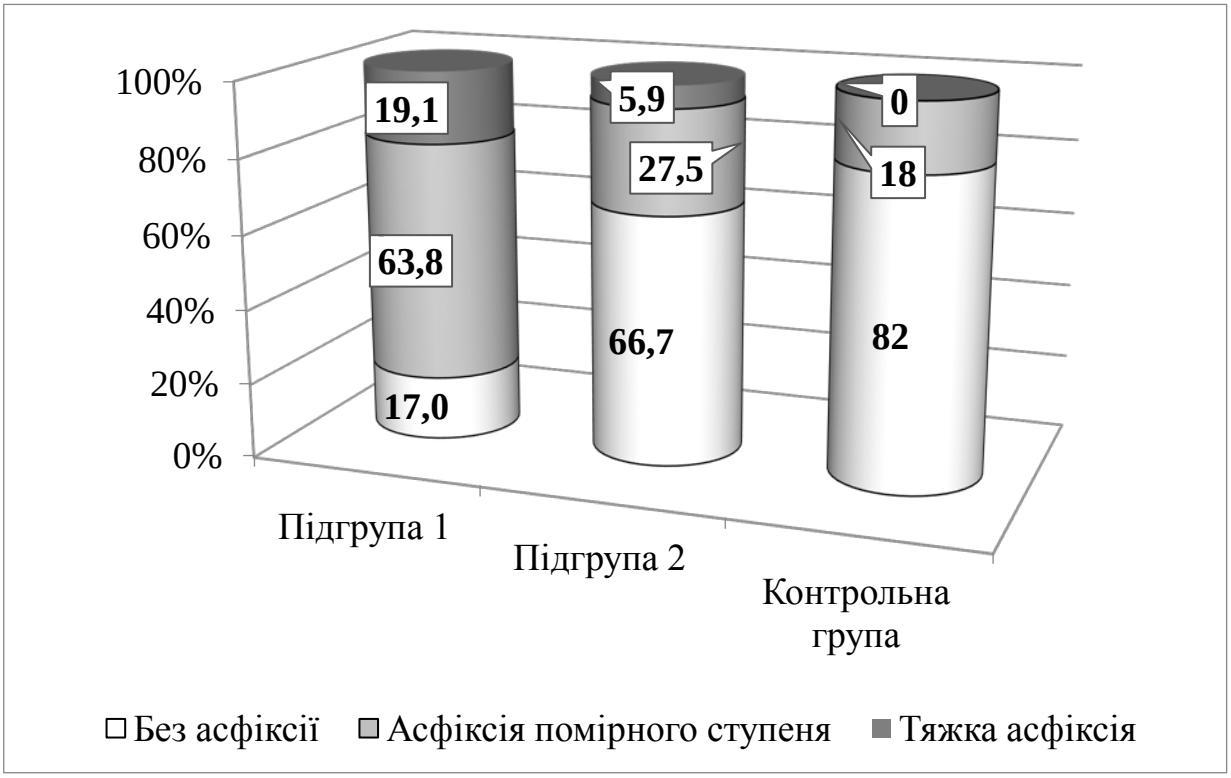



Рисунок 3.4 – Розподіл новонароджених за оцінкою стану при народженні (наявність та ступінь тяжкості асфіксії), %

Недоношеними було 21,3 % дітей жінок основної групи з прееклампсією (табл. 3.8), що в 2 рази перевищувало частку недоношених у підгрупі без прееклампсії і в 5 разів – контрольної групи (10,8 та 4,0 % відповідно, $p<0,05$). Ще більша частина дітей від жінок з прееклампсією мала

ознаки гіпотрофії (34,0 % проти 13,7 та 6,0 % відповідно по групах, p<0,05), що обумовлено як недоношеністю так і затримкою розвитку плода, як наслідок, 21,3 % дітей від матерів групи з прееклампсією пізно прикладались до грудей.

Таблиця 3.8 – Показники стану новонароджених залежно від наявності прееклампсії у матері

| Ускладнення | Група новонароджених | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 підгрупа, n = 47 | | 2 підгрупа, n = 102 | | Контроль, n = 50 | |
| | абс.ч. | % | абс.ч. | % | абс.ч. | % |
| Недоношеність | 10 | 21,3*# | 11 | 10,8 | 2 | 4,0 |
| Гіпотрофія | 16 | 34,0*# | 14 | 13,7 | 3 | 6,0 |
| Втрата маси тіла більше 10% | 7 | 14,9* | 8 | 7,8 | 2 | 4,0 |
| Пізнє прикладання до грудей | 10 | 21,3* | 12 | 11,8 | 3 | 6,0 |
| Порушення періоду адаптації | 27 | 57,4*# | 22 | 21,6* | 5 | 10,0 |

Примітки: * - різниця достовірна щодо показника дітей контрольної групи (p<0,05);

# - різниця достовірна щодо показника дітей підгрупи 2 (p<0,05).

Аналіз показників, що характеризують стан новонароджених, показав суттєве його погіршення у дітей від жінок з прееклампсією. Більш ніж у половини (57,6 %) цих дітей мали місце різноманітні порушення періоду неонатальної адаптації (проти 21,2 та 10,0 %, p<0,05). Найчастіше відмічали синдром дихальних розладів, різноманітні неврологічні порушення, які можна пояснити високою частотою дистресу плода, незрілістю та асфіксією при народженні.

Враховуючи сучасні уявлення про різне походження пізньої та ранньої прееклампсії, для аналізу цих особливостей у вагітних після ДРТ, проаналізовано залежність від терміну виникнення прееклампсії найбільш

значимих показників, що суттєво відрізняли підгрупу з прееклампсією від жінок 2 підгрупи (табл. 3.9).

Таблиця 3.9 – Особливості анамнезу, перебігу вагітності та пологів у вагітних після ДРТ з прееклмапсією залежно від терміну розвитку, абс.ч. (%)

| Показник | 1 підгрупа з прееклампсією | | | | 2 підгрупа, n = 102 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | ранньою, n = 31 | | пізньою, n = 17 | | | |
| Вік 40 і більше років | 6 | 19,4* | 2 | 11,8 | 5 | 4,9 |
| Серцево-судинна патологія | 9 | 29,0* | 3 | 17,6 | 13 | 12,7 |
| Патологія сечовидільної системи | 13 | 41,9* | 4 | 23,5 | 22 | 21,6 |
| Метаболічний синдром | 14 | 45,2* | 4 | 23,5 | 24 | 23,5 |
| Прееклампсія в анамнезі | 4 | 12,9* | 1 | 5,9 | 3 | 2,9 |
| Гестаційний діабет в анамнезі | 5 | 16,1* | 1 | 5,9 | 4 | 3,9 |
| Загроза переривання вагітності | 21 | 67,7*# | 6 | 35,3 | 33 | 32,4 |
| Ранній гестоз | 10 | 32,3* | 2 | 11,8 | 9 | 8,8 |
| Плацентарна недостатність | 30 | 96,8*# | 9 | 52,9 | 42 | 41,2 |
| Дистрес плода | 21 | 67,7*# | 5 | 29,4 | 27 | 26,5 |
| Затримка росту плода | 13 | 41,9* | 4 | 23,5 | 20 | 19,6 |
| РІ маткових артерій | 3,12 ±0,46*# | | 1,91±0,26 | | 1,78 ±0,32 | |
| Передчасні пологи | 10 | 32,3*# | 2 | 11,8 | 10 | 9,8 |
| Кесарів розтин | 25 | 80,6*# | 9 | 52,9 | 46 | 45,1 |
| Дистрес плода в пологах | 12 | 38,7* | 5 | 29,4 | 16 | 15,7 |

Примітки: * - достовірність різниці у показниках відносно 2 підгрупи ($p<0,05$);

# - достовірність різниці у показниках відносно з пізньою прееклампсією ($p<0,05$).

Аналіз даних показав, що всі вибрані показники у жінок з ранньою прееклампсію суттєво відрізнялись від показників пацієнток після ДРТ без прееклампсії, тоді у жінок з пізньою прееклампсією лише відмічена тенденція до вищої частоти негативних факторів. А такі фактори як загроза переривання вагітності (66,7 проти 35,3 %, $p<0,05$) та підвищений рівень PI маткових артерій (3,12±0,46 проти 1,91±0,26, $p<0,05$) достовірно відрізнялись і від показника жінок з пізньою прееклампсією, що обумовлено плацентарними порушеннями з ранніх термінів і майже стовідсотковою частотою плацентарної недостатності (96,8 проти 52,9 % відповідно, $p<0,05$). Отже, і пізня, і рання преклампсія мають одні й ті ж фактори ризику, більш виражені при ранній прееклампсії, що підтверджує різні механізми їх виникнення у вагітних після ДРТ: рання прееклампсія обумовлена порушеннями плацентації, а пізня материнські причинами (зрив адаптації в кінці вагітності). Подібних поглядів на природу пізньої і ранньої прееклямсії дотримуються і інші дослідники.

Отже, дослідження особливостей анамнезу, перебігу вагітності та пологів у вагітних після ДРТ показало наступне.

Встановлена висока частота (32,0 %) прееклампсії у жінок, вагітність яких настала після лікування безпліддя методами ДРТ, причому переважала рання прееклампсія (64,6 %), яка у чверті випадків (25,8 %) набувала тяжкого перебігу.

Виявлено певні зміни досліджуваних показників у обстежених жінок після ДРТ, які більш виражені у пацієнток з прееклампсією.

Так, частка жінок у віці 40 і більше серед жінок підгрупи з прееклампсією у 3 рази перевищила відповідну частку підгрупи без цього ускладнення вагітності (16,7 проти 4,9 % відповідно, $p<0,05$).

При цьому у вагітних з прееклампсією відносно підгрупи 2 виявлена достовірно вища частота серцево-судинної патології (25,0 проти 12,7 %, $p<0,05$), захворювань сечовидільної системи (35,4 проти 21,6 %, $p<0,05$), метаболічного синдрому (37,5 проти 23,5 %, $p<0,05$) та анемії (33,3 проти

14,7 % відповідно p<0,05).

При попередніх вагітностях у жінок підгрупи 1 достовірно частіше ніж в підгрупі 2 відмічена прееклампсія (10,4 проти 2,9 %, p<0,05) та гестаційний діабет (12,5 проти 3,9 % відповідно, p<0,05), що може бути фактором ризику прееклампсії. Частіше ніж в контролі у жінок підгрупи 1 були передчасні пологи в анамнезі.

Вагітність, що настала після застосування ДРТ і була обтяжена прееклампсією, мала і інші ускладнення як I, так і II половини, що свідчить про те, що підгрунтя для цього ускладнення (особливо у випадку ранньої прееклампсії) формується з ранніх термінів гестації. Так, достовірно вище була частота загрози переривання (56,3 % проти 32,4 % жінок при відсутності прееклампсії, p<0,05) та раннього гестозу (25,0 проти 6,0 %, p<0,05). У переважної більшості жінок з прееклампсією відмічена плацентарна недостатність (81,3 % проти 8,0 % відповідно, p<0,05), що обумовило високу частоту дистресу (54,2 % проти 19,6 %, p<0,05) та затримки росту плода (35,4 % проти 19,6 % відповідно, p<0,05). У жінок підгрупи 1 частота анемії вагітності виявилась у 2 рази вищою відносно показника жінок контрольної групи.

У жінок основної групи з прееклампсією оцінка БПП була найнижчою (7,3±0,37 проти 8,4±0,32 у жінок основної групи без преклампсії та 9,3±0,40 балу у жінок контрольної групи). Проведене дослідження допплерометричних показників у термінах гестації від 11 тижнів 4 дні до 14 тижнів показало, значення PI маткових артерій достовірно відрізнялось від показника жінок без прееклампсії (2,72±0,36 проти 1,76±0,30 відповідно, <0,05), а у частини вагітних його значення перевищувало 95 перцентиль (від 2,7 в 11 тижнів до 2,24 у 14 тижнів вагітності), відомий з літературних даних, що відповідає сучасним рекомендаціям по використанню даного показника у сукупності з вимірюванням середнього артеріального тиску та біохімічними показниками для раннього скринінгу прееклампсії.

Наявність ускладнень вагітності у жінок з прееклампсією негативно позначилась на перебігу пологів. 70,8 % жінок з прееклампсією розроджені шляхом кесаревого розтину проти 45,1 % жінок без прееклампсії (p<0,05).

У 25,0 % жінок проти 9,8 % відповідно пологи були передчасними (p<0,05), у 35,4 % - в пологах відмічався дистрес плода (проти 15,7 % без прееклампсії, p<0,05), що є несприятливими факторами фетального програмування (підвищений ризик серцево-судинних та інших захворювань та порушень розвитку дитини в подальшому житті).

У післяпологовому періоді у жінок після перенесеної прееклампсії також відмічена підвищена частота ускладнень. Достовірно підвищена відносно жінок контрольної групи частота порушень інволюції матки (12,5 проти 2,0 %, p<0,05), у 2 рази вища - порушень лактації та гнійно-септичних ускладнень, у 14,6 % пацієнток сталась пізня кровотеча, яка в контролі не відмічалась. У частини жінок (20,8 %) з прееклампсією після розродження зберігався підвищений артеріальний тиск (більше 140/95 мм рт.ст.) та/або протеінурія, відсутність позитивної динаміки неврологічного статусу, що обумовило більш тривале їх перебування в стаціонарі (8,3±2,3 після прееклампсії проти 3,2±1,3 у підгрупі без прееклампсії та 2,2±0,54 доби в контрольній групі, p<0,05), що збільшує економічне навантаження на систему охорони здоров’я.

Перинатальна смертність при прееклампсії після ДРТ склала 29,4 ‰.

У жінок з прееклампсією 83,0 % дітей народились у стані асфіксії різного ступеня тяжкості (проти 33,4 % дітей від жінок без прееклампсії, p<0,05), при цьому кожна четверта дитина (19,1 %) – у асфіксії тяжкого ступеня (проти 5,9 % відповідно, p<0,05). Недоношеними було 21,3 % дітей, що в 2 рази перевищувало частку недоношених у підгрупі без прееклампсії, 34,0 % - мали ознаки гіпотрофії (проти 13,7 % відповідно, p<0,05). Більш ніж у половини (57,4 % проти 21,6 %, p<0,05) дітей від матерів з прееклампсією спостерігались різноманітні порушення періоду неонатальної адаптації.

Отже, висока частота перинатальних ускладнень у жінок вагітність, яких настала після застосування ДРТ і була обтяжена прееклампсією, свідчить про актуальність пошуку додаткових критеріїв ризику виникнення прееклампсії та удосконалення методів її профілактики.

Проаналізовано залежність від терміну виникнення прееклмапсії найбільш значимих показників, що суттєво відрізняли підгрупу з прееклампсією. всі вибрані показники у жінок з ранньою прееклампсію суттєво відрізнялись від показників пацієнток після ДРТ без прееклампсії, тоді у жінок з пізньою прееклампсією лише відмічена тенденція до вищої частоти негативних факторів.

А такі фактори як загроза переривання вагітності (66,7 проти 35,3 %, $p<0,05$) та підвищений рівень PI маткових артерій (3,12±0,46 проти 1,91±0,26, $p<0,05$) достовірно відрізнялись і від показника жінок з пізньою прееклампсією, що обумовлено плацентарними порушеннями з ранніх термінів і майже стовідсотковою частотою плацентарної недостатності (96,8 проти 52,9 % відповідно, $p<0,05$). Отже, і пізня, і рання прееклампсія мають одні й ті ж фактори ризику, більш виражені при ранній прееклампсії, що підтверджує різні механізми їх виникнення у вагітних після ДРТ: рання прееклампсія обумовлена порушеннями плацентації, а пізня – материнські причинами (зрив адаптації в кінці вагітності).

# Розділ 4

# ЗМІНИ ГОМЕОСТАЗУ ВАГІТНИХ ПІСЛЯ ДРТ АСОЦІЙОВАНІ З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ

Етіологія прееклампсії на сьогодні до кінця не визначена. Існують десятки теорій, що тією чи іншою мірою пояснюють механізми виникнення ускладнення. Однак єдиної загальновизначеної цілісної картини патогенезу поки що не досягнуто.

Багато дослідників вважає, що прееклампсія  це результат патологічних імунних та гормональних реакцій, які прогресують протягом гестації, відбувається неповне ремоделювання судин матки, розвивається ендотеліальна дисфункція. Ендотеліальна дисфункція може включати розпад ендотеліального моношару та втрату судинної цілісності, що клінічно проявляється протеїнурією [72].

Серед чинників, що провокують прееклампсію, виділяють запальні захворювання матки (ендометрит), порушення менструального функції (викликані ендокринними порушеннями), екстрагенітальну патологію, аутоімунні та імунні порушення, ендокринні захворювання, психологічну дезадаптацію жінки, метаболічний синдром, нейро-вегетативні порушення та інше [10, 25, 54, 77, 104].

Для уточнення можливих механізмів та факторів розвитку прееклампсії проведено ретельне дослідження особливостей гомеостазу вагітних після ДРТ асоційованих з прееклампсією.

У жінок з прееклампсією виявлено порушення ферментативної функції печінки, про що свідчать підвищені рівні трансаміназ (табл. 4.1), та ліпідного обміну, спостерігались суттєві зміни показників ліпідограми (підвищення ТГ, ХС ЛПДНЩ, ЛПНЩ та ІА), що вказує на переважання проатерогенних фракцій холестерину і відповідає високий частоті ожиріння та метаболічного синдрому.

Таблиця 4.1

Показники трансаміназ та ліпідограми жінок у І триместрі вагітності після ДРТ

| Показник | Група жінок | | Контрольна група, n = 50 |
|---|---|---|---|
| | 1 підгрупа, n = 48 | 2 підгрупа, n = 102 | |
| АлАТ (Од/л) | 43,4±5,3*^ | 19,4±6,2 | 12,4±3,7 |
| АсАТ (Од/л) | 40,8±5,1*^ | 21,0±5,3 | 15,8±3,6 |
| ЗХС, ммоль / л | 4,82±0,43* | 4,0±0,34 | 3,4±0,31 |
| ХС-ЛПВЩ, ммоль /л | 0,94±0,10* | 1,12±0,06 | 1,36±0,08 |
| ТГ, ммоль/л | 2,52±0,21*^ | 1,50±0,16* | 1,19±0,13 |
| ХС-ЛПНЩ, ммоль / л | 3,81±0,31*^ | 2,54±0,20 | 2,17±0,18 |
| ХС ЛПДНЩ, ммоль /л | 1,08±0,16*^ | 0,53±0,14 | 0,46±0,11 |
| ІА | 3,25±0,13*^ | 1,74±0,25* | 1,13±0,18 |

Примітки: * - достовірність різниці у показниках відносно контрольної групи (p<0,05);

^ - достовірність різниці у показниках відносно групи без прееклампсії (p<0,05).

Враховуючи сучасні уявлення про різне походження пізньої та ранньої прееклампсії, для аналізу цих особливостей у вагітних після ДРТ, проаналізовано залежність показників від терміну виникнення прееклампсії (табл. 4.2). Аналіз даних показав, що всі показники у жінок з ранньою прееклампсію суттєво відрізнялись від показників пацієнток після ДРТ без прееклампсії, тоді у жінок з пізньою прееклампсією відмічена подібна тенденція, але суттєва різниця спостерігалась лише АлАТ, ТГ, ХС-ЛПНЩ та ІА. При цьому суттєва різниця між групами з ранньою та пізньою прееклампсією була відмічена за рівнем трансаміназ, ХС-ЛПНЩ (4,02±0,35 проти 3,34±0,28 ммоль / л, p<0,05) та ІА (3,4±0,16 проти 2,91±0,22, p<0,05).

Таблиця 4.2

Показники трансаміназ та ліпідограми жінок у І триместрі вагітності після ДРТ залежно від терміну розвитку прееклампсії

| Показник | 1 підгрупа з прееклампсією | | 2 підгрупа, n = 102 |
|---|---|---|---|
| | ранньою, n = 31 | пізньою, n = 17 | |
| АлАТ (Од/л) | 51,6±6,2*^ | 34,5±5,8* | 19,4±6,2 |
| АсАТ (Од/л) | 46,7±5,7*^ | 29,3±5,4 | 21,0±5,3 |
| ЗХС, ммоль / л | 5,42±0,37* | 4,28±0,33 | 4,0±0,34 |
| ХС-ЛПВЩ, ммоль /л | 0,86±0,1*6 | 1,18±0,21 | 1,12±0,06 |
| ТГ, ммоль/л | 2,97±0,21* | 2,17±0,31* | 1,50±0,16 |
| ХС-ЛПНЩ, ммоль / л | 4,02±0,35*^ | 3,34±0,28* | 2,54±0,20 |
| ХС ЛПДНЩ, ммоль /л | 1,25±0,18* | 0,87±0,15 | 0,53±0,14 |
| ІА | 3,4±0,16*^ | 2,91±0,22* | 1,74±0,25 |

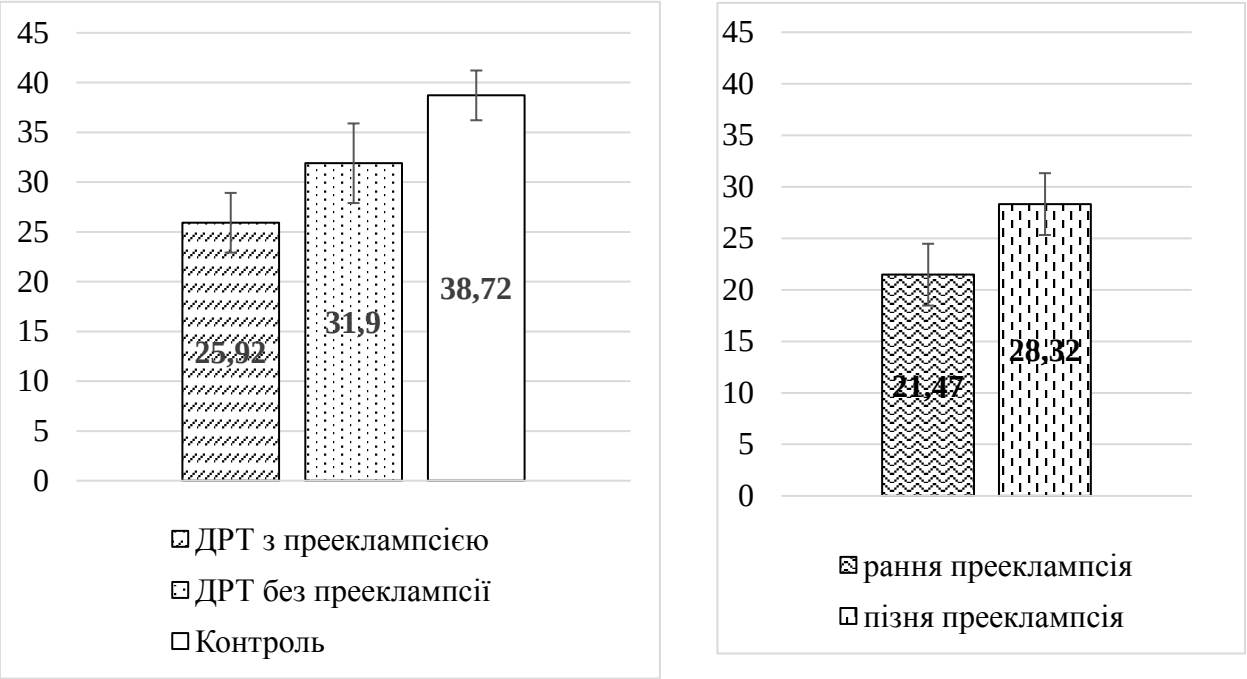
Примітки: * - достовірність різниці у показниках відносно 2 підгрупи ($p<0,05$);

# - достовірність різниці у показниках відносно з пізньою прееклампсією ($p<0,05$).

Дослідженнями останніх років показано, вагітні та новонародженні становлять групу ризику гіповітамінозних станів по вітаміну D [158]. Окрім того, деякі дослідники [126, 159] вказують на те, у вагітних з дефіцитом цього вітаміну частіше виявляється саме прееклампсія, що можливо пов’язано з його роллю як універсального модулятора імунної системи [86].

Проведені дослідження середнього рівня в крові 25-гідроксикальциферол (кальцидіол, 25(OH)D) показали (рис. 4.1а), що, за нашими даними, у жінок з прееклампсією показник суттєво знижений у порівнянні зі значеннями жінок контрольної групи (25,92±4,76 проти 38,42±5,12 нг/мл, $p<0,05$), такий рівень (менше 30 нг/мл) за класифікацією для країн Центральної Європи (Варшава, 2012) вважається субоптимальним.

У деяких пацієнток цієї групи рівень кальцидіолу становив менше 20 нг/мл, що вказує на дефіцит вітаміну D. При чому, як видно з рисунку 4.1б, середній рівень 25(OH)D при ранній прееклампсії практично на нижній межі субоптимального діапазону (21,47±4,85 проти 31,90±4,33 нг/мл у жінок без прееклампсії, $p<0,05$), тоді як значення у групі з пізньою прееклампсію не було достовірно зниженим.




а) б)

Рисунок 4.1 – Концентрація вітаміну D в крові вагітних після ДРТ залежно від наявності прееклампсії (а) та терміну її виникнення (б), нг/мл

Вплив вітаміну D на продукцію та дію цитокінів інтенсивно досліджується в останні роки. У зв'язку з цим дефіцит вітаміну D пов'язаний з аутоімунними захворюваннями, включаючи антифосфоліпідний синдром (АФС) [9, 52, 86]

Прееклампсія - тяжке ускладнення вагітності, що характеризується надмірною системною запальною реакцією у матері з активацією імунної системи. Цитокіни, хемокіни та молекули адгезії є центральними для імунних процесів. Про- та протизапальні цитокіни відіграють вирішальну роль у розвитку та функції плаценти. Будь-які зміни цих цитокінів, дизбаланс співвідношення про- та протизапальних цитокінів можуть бути пов'язані з

багатьма порушеннями, пов’язаними з вагітністю, зокрема з прееклампсією [53].

Самі по собі системні маркери імунітету не можуть бути корисними для прогнозування гестозу [173].

Нами вивчено рівень в периферичній крові основних прозапальних (ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП) та протизапальних (ІЛ-10) цитокінів.

Як видно з даних табл. 4.3, вивчення стану цитокінового профілю у І триместрі вагітності після ДРТ показало, що у жінок з прееклампсією рівень прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП) достовірно підвищений відносно показника жінок контрольної групи і вище референтних значень лабораторії, а рівень протизапального цитокіна з протективними властивостями ІЛ-10 суттєво знижений.

Таблиця 4.3

Цитокіновий профіль жінок у І половині вагітності після ДРТ, пг/мл

| Показник | Референтні значення лабораторії | Основна група | | Контрольна група, n = 50 |
|---|---|---|---|---|
| | | 1 підгрупа, n = 48 | 2 підгрупа, n = 102 | |
| ІЛ-1 | до 5 | 8,9±0,62* # | 6,4±0,60 | 6,8±0,31 |
| ІЛ-2 | до 9,7 | 12,2±1,24* | 9,3±1,23 | 8,3±1,40 |
| ІЛ-6 | 1,5-7,0 | 10,3±1,23* | 8,5±0,75 | 6,7±1,01 |
| ІЛ-8 | до 62 | 85,7±5,38* # | 72,8±5,72* | 61,4±3,45 |
| ФНП | до 8,1 | 9,5±1,66* | 7,8±1,94 | 7,2±0,18 |
| ІЛ-10 | до 9,1 | 2,3±0,81* # | 4,7±0,27 | 5,8±0,72 |

Примітки: * - достовірність різниці у показниках відносно контрольної групи ($p<0,05$);

^ - достовірність різниці у показниках відносно групи без прееклампсії ($p<0,05$).

Встановлена суттєва суттєва різниця між групами пацієнток після ДРТ з прееклмпсією і жінок без прееклампсії за показниками ІЛ-1 (8,9±0,62 проти

6,4±0,60 пг/мл, p<0,05), ІЛ-8 (85,7±5,38 проти 72,8±5,72 пг/мл, p<0,05) та ІЛ-10 (2,3±0,81 проти 4,7±0,27 пг/мл відповідно, p<0,05). Тобто прееклампсія розвивається у жінок, І-й триместр гестації яких проходить в умовах надмірної запальної реакції, на що вказує зростання рівня прозапальних цитокінів і зменшення протизапальних протективних інтерлейкінів, що призводить до ендотеліальної дисфункції.

Аналіз цитокінового профілю обстежених жінок з вагітністю після ДРТ залежно від терміну виникнення прееклампсії (табл. 4.4) показав найглибші його порушення (зсув балансу у бік прозапальних цитокінів) у пацієнток з ранньою прееклампсією, зміни у вагітних, у яких прееклампсія діагностована в пізньому терміні мали ту ж векторну спрямованість, але достовірної різниці відносно показників жінок 2 підгрупи не виявлено.

Таблиця 4.4

Цитокіновий профіль жінок у І триместрі вагітності після ДРТ залежно від терміну розвитку прееклампсії

| Показник | 1 підгрупа з прееклампсією | | 2 підгрупа, n = 102 |
|---|---|---|---|
| | ранньою, n = 31 | пізньою, n = 17 | |
| ІЛ-1 | 9,2±0,69 | 8,7±0,73 | 6,4±0,60 |
| ІЛ-2 | 12,8±1,26 | 10,3±1,15 | 9,3±1,23 |
| ІЛ-6 | 11,3±1,18 | 8,9±1,05 | 8,5±0,75 |
| ІЛ-8 | 88,3±4,21* | 79,5±5,14 | 72,8±5,72 |
| ФНП | 10,2±1,63* | 7,8±1,37 | 7,8±1,94 |
| ІЛ-10 | 1,9±0,81* | 2,7±0,45 | 4,7±0,27 |

Примітки: * - достовірність різниці у показниках відносно 2 підгрупи (p<0,05);

Система імунітету тісно пов’язана з системою гемостаза. Багато факторів згортання синтезуються у лейкоцитах, моноцитах та макрофагах. Імунокомпетентні клітини здатні переключати імунну відповідь на активацію згортання крові для локалізації формування судинних тромбів. Один з

цитокінів, що утворюються при активації імунної відповіді, ІЛ-1 здатний суттєво знижувати антитромбогенні властивості судинного ендотелію, а вивільнння інгібіторів фібрінолізу при цьому запускає дисеміноване внутрішньосудинне згортання.

Дослідження системи гемостазу (табл. 4.5) виявило у пацієнток з прееклампсією підвищення агрегації тромбоцитів на тлі відносної тромбоцитопенії, достовірно вищий рівень фібриногену, розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК), суттєво вкорочений АЧТЧ, що вказує на прокоагуляційну спрямованість змін системи гемостазу у жінок даної групи порівняно з пацієнтками без прееклампсії та вагітними контрольної групи.

Таблиця 4.5

Показники системи гемостазу жінок у І триместрі вагітності після ДРТ

| Показник | Група жінок | | Контрольна група, n = 50 |
|---|---|---|---|
| | 1 підгрупа, n = 48 | 2 підгрупа, n = 102 | |
| Кількість тромбоцитів, $10^9$/л | (244,7±13,9)*# | (282,2±16,1)* | 341,3±18,4 |
| Індекс АДФ-індукованої агрегації, % | (58,8±4,6)* | 48,3±6,2 | 39,7±-6,8 |
| Фібриноген, г/л | (4,2±0,26)*# | 3,0±0,21 | 2,8±0,40 |
| Протромбіновий індекс, % | 107,4±13,6 | 92,2±8,5 | 85,1±6,7 |
| АЧТЧ, с | (26,3±1,2)*# | 29,2±1,0 | 34,9±1,2 |
| РФМК-тест, мг/мл | (8,4±1,2)* # | 4,8±0,76 | 3,7±0,32 |
| D-димер, нг/мл | (328,1±23,6)*# | 186,2±15,4 | 158,3±18,4 |
| ФВ, МО/мл | (1,48±0,21)*# | 0,76±0,27 | 0,52±0,16 |

Примітки: * - достовірність різниці у показниках відносно контрольної групи ($p<0,05$);

# - достовірність різниці у показниках відносно підгрупи 2 ($p<0,05$).

Звертає на себе увагу достовірно підвищений рівень D-димеру (328,1±23,6 проти 186,2±15,4 та 158,3±18,4 нг/мл відповідно у жінок

підгрупи 2 та контрольної групи, p<0,05), що відповідає зростанню прокоагуляційного потенціалу. Виявлене зростання фактору Віллебранда (1,48±0,21 проти 0,76±0,27 та 0,52±0,16 МО/мл відповідно, p<0,05), вказує на більш виражене пошкодження ендотелію на початкових термінах гестації у тих жінок, у яких пізніше було діагностовано прееклампсію.

Аналіз показників системи гемостазу залежно від терміну виникнення прееклампсії (табл. 4.6) показав, що напрямок змін у бік прокоагуляції характерний для пацієнток обох підгруп з прееклмпсією, проте у жінок з ранньою прееклампсією порушення більш суттєві.

Таблиця 4.6

Показники системи гемостазу жінок у І триместрі вагітності після ДРТ залежно від терміну розвитку прееклампсії

| Показник | 1 підгрупа з прееклампсією | | 2 підгрупа, n = 102 |
|---|---|---|---|
| | ранньою, n = 31 | пізньою, n = 17 | |
| Кількість тромбоцитів, $10^9$/л | (232,5±15,1)* | 258,1±16,0 | 282,2±16,1 |
| Індекс АДФ-індукованої агрегації, % | (63,1±5,3)* | 52,4±6,7 | 48,3±6,2 |
| Фібриноген, г/л | (4,8±0,26)*# | 4,0±0,31 | 3,0±0,21 |
| Протромбіновий індекс, % | 116,4±14,0 | 102,6±17,3 | 92,2±8,5 |
| АЧТЧ, с | (29,2±1,0)* | 32,2±1,5 | 35,6±1,4 |
| РФМК-тест, мг/мл | (8,9±1,3)* | 6,7±1,0 | 4,8±0,76 |
| D-димер, нг/мл | (314,5±27,0)*# | (251,3±17,2)* | 186,2±15,4 |
| ФВ, МО/мл | (1,64±0,25)* | 1,31±0,20 | 0,76±0,27 |

Примітки: * - достовірність різниці у показниках відносно 2 підгрупи (p<0,05);

# - достовірність різниці у показниках відносно з пізньою прееклампсією (p<0,05).

Середні рівні всіх досліджуваних показників достовірно відрізняються від відповідних значень жінок без прееклампсії, а рівень фібриногену та D-димеру достовірно вищий і відносно значення у жінок з пізньою прееклампсією, що підтверджує тенденції виявлені нами при дослідженні інших систем організму вагітних жінок залежно від терміну виникнення прееклампсії.

Для підтвердження гіпотези, що прееклампсія завжди є проявом зриву адаптації на системному рівні, а також враховуючи певний психотравмуючий досвід безпліддя та його лікування [164], ми дослідили також вегетативний статус та психоемоційний стан обстежених жінок за стандартними методиками тестування (опитувальник для виявлення синдрому вегетативної дисфункції О.М.Вейна, рівень тривожності за методикою Ч. Д. Спілбергера, Ю. Л. Ханіна, опитувальник якості життя SF-36).

Хоча наявність СВД характерна для вагітних (лише у 18 % жінок контрольної групи сумарна кількість балів за опитувальником О.М.Вейна була нижче граничних 15 балів), вираженість симптомів вегетативної дисфункції була значно вища у вагітних після ДРТ з прееклампсією (табл.4.7): медіана сумарної бальної оцінки склала 48 (інтерквартильний розмах 32-56) проти 32 (23-39) та 21 (14-26) балів ($p < 0,05$) у жінок підгрупи 2 та контрольної групи (різниця відносно контрольної групи достовірна).

Проведене тестування за допомогою методики Ч. Д. Спілбергера, Ю.Л.Ханіна виявило у жінок з прееклампсією суттєве зростання рівня тривожності (особливо ситуативної) відносно показників вагітних контрольної групи.

Самооцінка якості життя за опитувальником SF-36 показала суттєве зниження у жінок з прееклампсією розрахункових балів за обома інтегральними шкалами (фізичного і психологічного компоненту здоров'я).

Таблиця 4.7

Характеристика нейро-вегетативного, психологічного стану та якості життя обстежених жінок, бали, медіана [інтерквартильний розмах]

| Показник | Група жінок | | Контрольна група, n = 50 |
|---|---|---|---|
| | 1 підгрупа, n = 48 | 2 підгрупа, n = 102 | |
| Кількість балів за опитувальником О.М. Вейна | 48 *# [32-56] | 32 [23-39] | 21 [14-26] |
| Рівень особистісної тривожності | 59 * [51-68] | 50 [42-57] | 44 [36-54] |
| Рівень ситуативної тривожності | 66 * [52-75] | 58 [43-63] | 46 [36-54] |
| Фізичний компонент здоров'я | 67 * [60-80] | 72 [64-83] | 87 [77-95] |
| Психологічний компонент здоров'я | 62 * [50-77] | 70 [63-81] | 85 [74-94] |

Примітки: * - достовірність різниці у показниках відносно контрольної групи ($p<0,05$);

# - достовірність різниці у показниках відносно підгрупи 2 ($p<0,05$).

Встановлено, що у жінок з ранньою прееклампсією негативні зміни показників нейро-вегетативного, психологічного стану та якості життя були найбільш вираженими, медіани бальних оцінок достовірно відрізнялись відносно оцінок жінок підгрупи 2 без прееклампсії (табл. 4.8).

Кількість балів за опитувальником О.М. Вейна була суттєво вища і відносно показника пацієнток з пізньою прееклампсією (51 [34-59] проти 34 [25-43] балів, $p<0,05$), а інтегральна оцінка психологічного компоненту здоров'я за опитувальником SF-36 – достовірно знижена (53 [44-70] проти 66 [50-75] балів, $p<0,05$).

Таким чином, прееклампсія при вагітності після ДРТ виникає у жінок з суттєвими порушеннями гомеостазу у І триместрі гестації. Це проатерогенні порушення ліпідного обміну, дефіцит вітаміну D, надмірна запальна реакція (зсув цитокінового профілю в бік прозапальних цитокінів), протромботичні зміни систему гемостазу зі зростанням D-димеру та фактору Віллебранда, що призводить до пошкодження ендотеліальних клітин, порушення мікроциркуляції судин при формуванні фетоплацентарного комплексу, що і є основою розвитку прееклампсії. Ці процеси є проявом зриву системної адаптації організму, що підтверджено дослідженням стану нейро-вегетативної регуляції, рівня тривожності та якості життя пацієнток.

Таблиця 4.8

Характеристика нейро-вегетативного, психологічного стану та якості життя жінок залежно від терміну розвитку прееклампсії, бали, медіана [інтерквартильний розмах]

| Показник | 1 підгрупа з прееклампсією | | 2 підгрупа, n = 102 |
|---|---|---|---|
| | ранньою, n = 31 | пізньою, n = 17 | |
| Кількість балів за опитувальником О.М. Вейна | 51 *# [34-59] | 34 [25-43] | 32 [23-39] |
| Рівень особистісної тривожності | 64 * [51-68] | 50 [44-62] | 50 [42-57] |
| Рівень ситуативної тривожності | 70 * [61-78] | 62 [53-72] | 58 [43-63] |
| Фізичний компонент здоров'я | 62 * [56-75] | 70 [63-80] | 72 [64-83] |
| Психологічний компонент здоров'я | 53 *# [44-70] | 66 [50-75] | 70 [63-81] |

Примітки: * - достовірність різниці у показниках відносно контрольної групи ($p<0,05$);

# - достовірність різниці у показниках відносно підгрупи 2 ($p<0,05$).

Виявлені порушення найбільш виражені у тих вагітних, у яких пізніше розвинулась рання прееклампсія. При пізній прееклампсії відмічено той самий вектор змін, але їх показники у І триместрі вагітності свідчать лише про певну напруженість систем адаптації.

Виявлені зміни досліджуваних показників можуть бути використанні як ранні маркери можливого виникнення прееклампсії у жінок після ДРТ.

# Розділ 5
# МОРФОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ОЗНАКИ ПЛАЦЕНТАРНИХ ПОРУШЕНЬ У ЖІНОК З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ ПРИ ВАГІТНОСТІ ПІСЛЯ ДРТ

За даними різних авторів, вагітність, що наступила в результаті застосування ДРТ, відноситься до категорії високого ризику і відрізняється підвищеною частотою мимовільного переривання та акушерських ускладнень, зокрема плацентарної дисфункції та прееклампсії [112].

З патофізіологічних позицій ПЕ (гестоз) - це синдром поліорганної функціональної недостатності, в основі якого лежить ендотеліальна дисфункція з розвитком периферичного спазму судин, який за типом хибного кола на певному етапі розвитку перетворюється на генералізований спазм, що реалізується у перфузійно-інфузійну недостатність плаценти [72].

При дисфункції ендотелію відбувається прискорене злущування ендотелію капілярів, послаблення міжклітинних з’єднань, порушення синтезу білків, а також експресії і утворення глікопротеідів адгезії на ендотеліоцитах (CD-31) [146]. Фактор адгезії тромбоцитів до ендотелію CD-31 , PECAM, EndoCAM) – адгезивна молекула, яка експресується на усіх клітинах судин і є імуногістохімічним маркером кровоносних судин, особливо у вогнищах ангіогенезу, що опосередковує цілісність ендотелію та інші функції, включаючи проникність судин, регуляцію біодоступності оксиду азоту і ангіогенез.

Стимуляторами ангіогенезу є фактори росту. Найбільш вивчений на сьогодні ендотелій-специфічний стимулятор ангіогенезу - судинно-ендотеліальний фактор росту (VEGF), мультифункціональний цитокін, який приймає участь в фізіологічному та патологічному неоангіогенезі за рахунок стимуляції проліферації ендотеліальних клітин і утворення нових судин. Встановлено, що у третьому триместрі експресія VEGF зменшується [35]. Оптимальна концентрація VEGF має вирішальне значення для нормальної

ендотеліальної функції, а будь-яке відхилення, як підвищення, так і зниження вільного VEGF, може спричинити зміни в ендотеліальній функції, подібні до тих, що спостерігаються при преекласмпсії [64].

Фактор фон Віллебранда (vWF) - мультимерний глікопротеїн, присутній у плазмі крові, субендотеліальний матриці, а також накопичується в ендотеліальних клітинах (тільцях Weibel-Palade) і тромбоцитах (α-гранулах). Даний протеїн в основному відомий своїм внеском у гемостатичний процес: він опосередковує адгезію та агрегацію тромбоцитів у місцях ураження судин.

Ультрависокомолекулярні мультімери vWF (ULVWF) секретуються активованими ендотеліоцитами. У нормі «стрічки» високомолекуляних комплексів vWF відразу ж після експресії на плазматичній мембрані розпадаються на фрагменти під дією плазматичної металопротеази ADAMTS 13 і, отже, в циркулюючій крові не виявляються [185]. Фізіологічна роль мультимера vWF полягає в забезпеченні адгезії тромбоцитів до субендотеліального матриксу в умовах пошкодження судини. В умовах відносного або абсолютного дефіциту ADAMTS 13 мікросудини перекриваються гігантськими ультрависокомолекулярними vWF, на яких осідає зростаюча кількість тромбоцитів, що утворюють блокуючий мікросудинне русло тромбоцитарний тромб. Одними з чинників, які стимулюють викид ULVWF з ендотеліальних клітин, є прозапальні цитокіни TNF-альфа та ІЛ-6. Стани, що супроводжуються активацією процесів системного запалення, зокрема прееклампсія, можуть бути стимулом до розвитку тромботичної мікроангіопатії [16, 142]

Отже, імуногістохімічне дослідження експресії в плаценті різних ендотелій залежних факторів  при прееклампсії, допоможе доповнити уявлення про патогенетичні механізми розвитку цього тяжкого ускладнення вагітності.

Проведено дослідження 30 плацент: 20 плацент жінок основної групи, вагітність яких настала після застосування ДРТ: 10 плацент жінок з

прееклампсією (підгрупа 1) та 10 плацент – без прееклампсії (підгрупа 2), 10 плацент здорових жінок зі спонтанною фізіологічною вагітністю (контрольна група).

При патоморфологічному дослідженні плацент жінок контрольної групи (фізіологічна вагітність) отримані наступні результати.

Органометрично. Маса в середньому становила 480±14,2 г.

У плодових оболонках відмічається помірний набряк та дрібні вогнища склеротично-дегенеративних змін. Тканина пуповини з незначним набряком вартонієвого студню та незначними проявами склеротичних змін у 20,0 % спостережень (рис. 5.1). У деяких випадках у просвітах судин відмічається повнокрів'я та прояви еритростазів. (рис. 5.2).

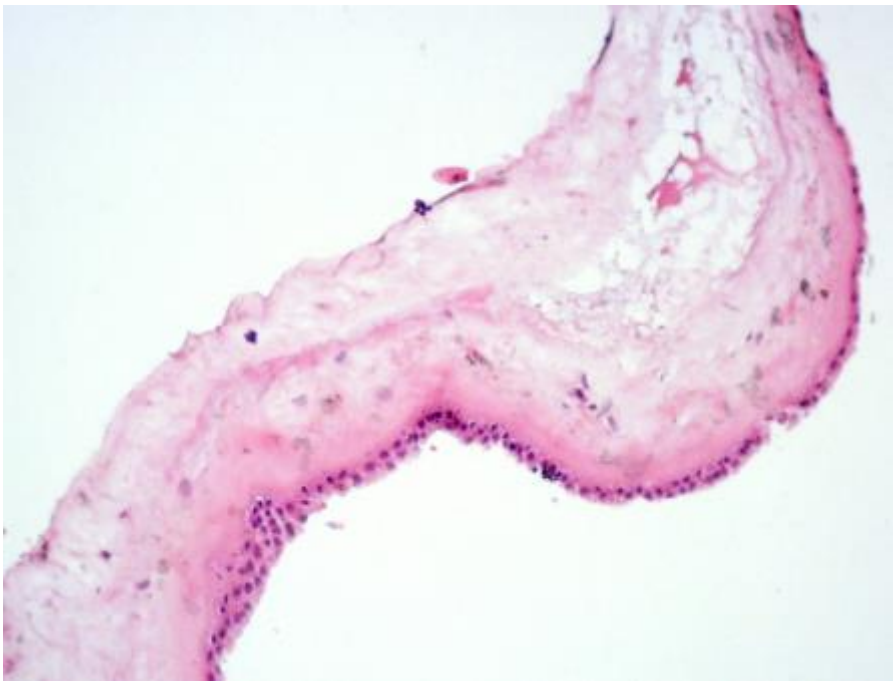


Рисунок 5.1. Контрольна група. Тканина оболонок посліду з помірним набряком та незначними проявами дисмукоїдозу. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення х100.

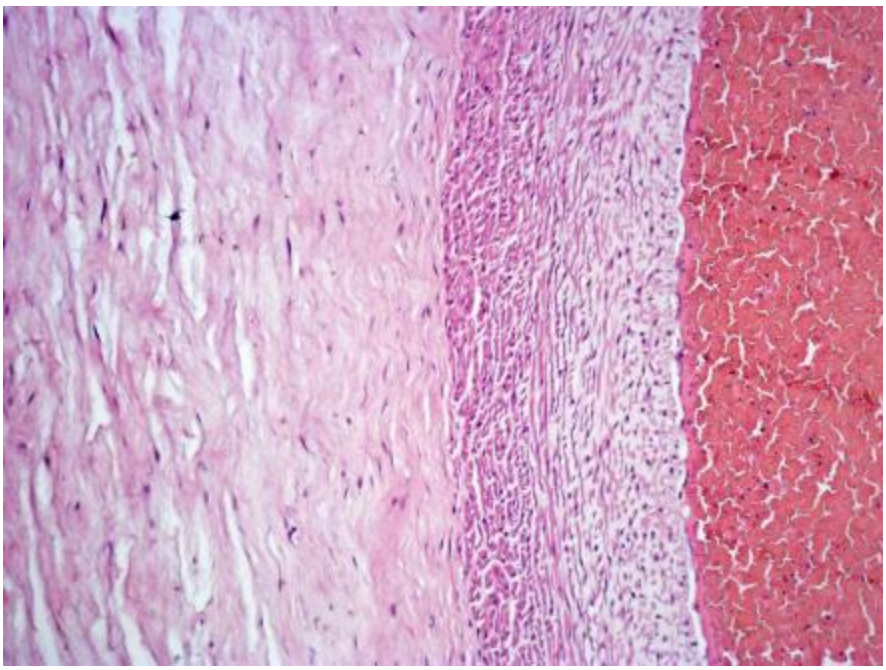


Рисунок 5.2. Контрольна група. Тканина пуповини з вираженим повнокрів'ям та набряком вартонієвого студню. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення х100.

У тканині зрілої плаценти відмічається помірне повнокрів'я судин та міжворсинчастого простору (рис. 5.3). Ворсини плаценти компактно розташовані з розвиненим судинним компонентом. У різних полях зору відмічаються поодинокі ділянки гіперплазії синцитіотрофобласту та незначні ділянки фібриноїдного некрозу (рис. 5.4, 5.5). У ворсинах крупного калібру незначні ділянки фібриноїдного некрозу локалізуються переважно в перивазальних ділянках (рис. 5.6).

При гістохімічному забарвлені за Ван Гізоном відмічаються тоненькі прожилки фіброзної тканини в товщі ворсин, що утворюють фіброзний каркас плацентарної тканини (рис. 5.7).

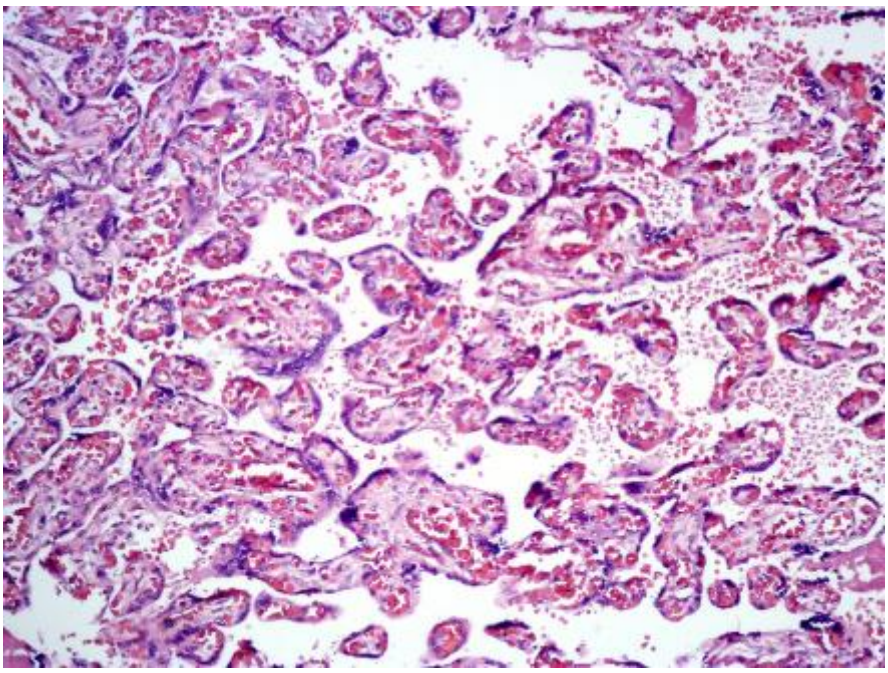


Рисунок 5.3. Контрольна група. Тканина зрілої плаценти з вираженим повнокров’ям судин та міжворсинчастого простору. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення х100.

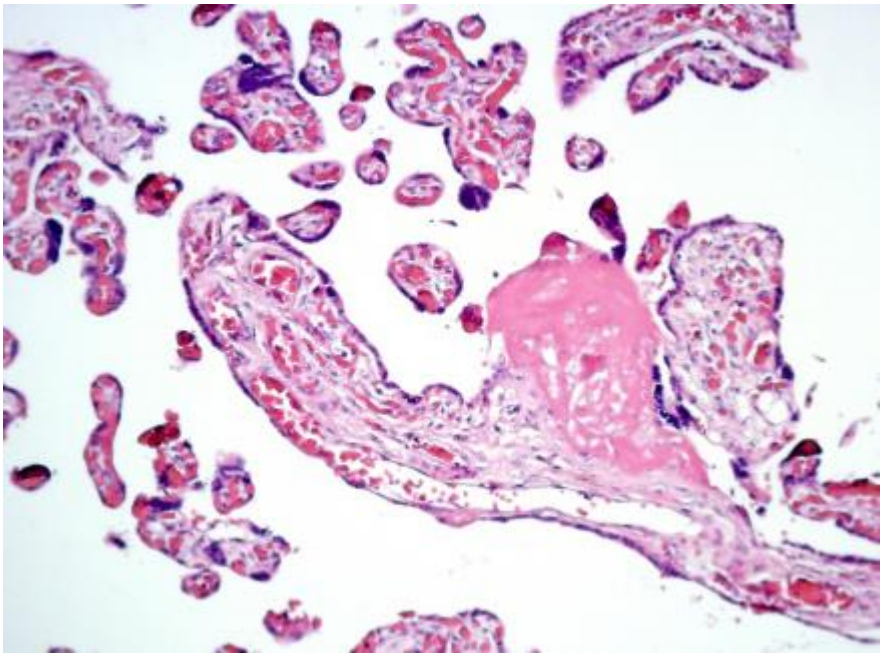


Рисунок 5.4. Контрольна група. Ворсина зрілої плаценти з проявами інволютивно-дегенеративних змін у вигляді ділянок фибриноїдного некрозу. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення х100.

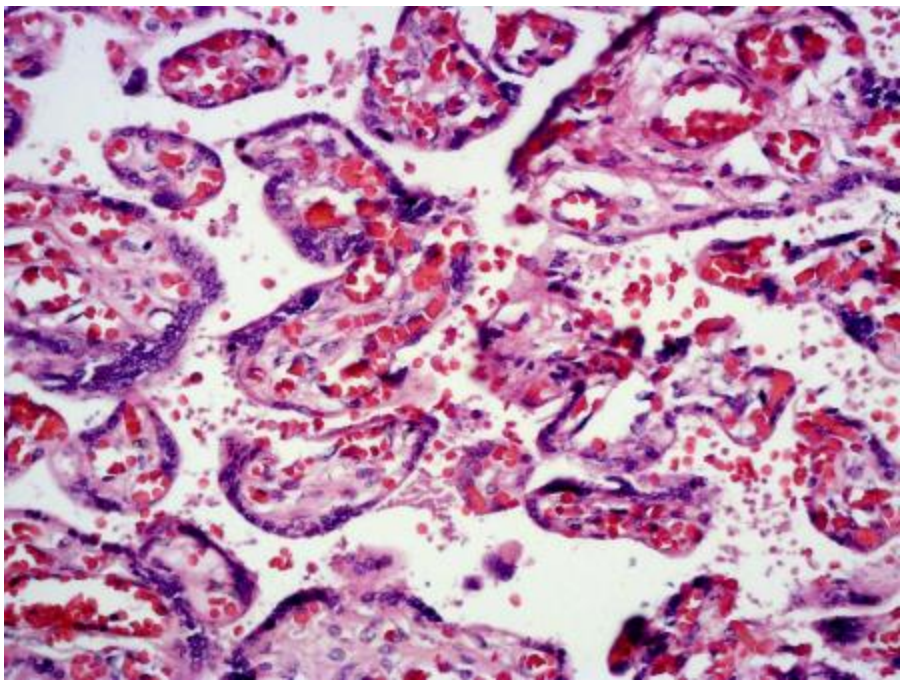


Рисунок 5.5. Контрольна група. Виражене повнокрів’я судин ворсин плаценти з ділянками помірної гіперплазії синцитіотрофобласту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення х200.

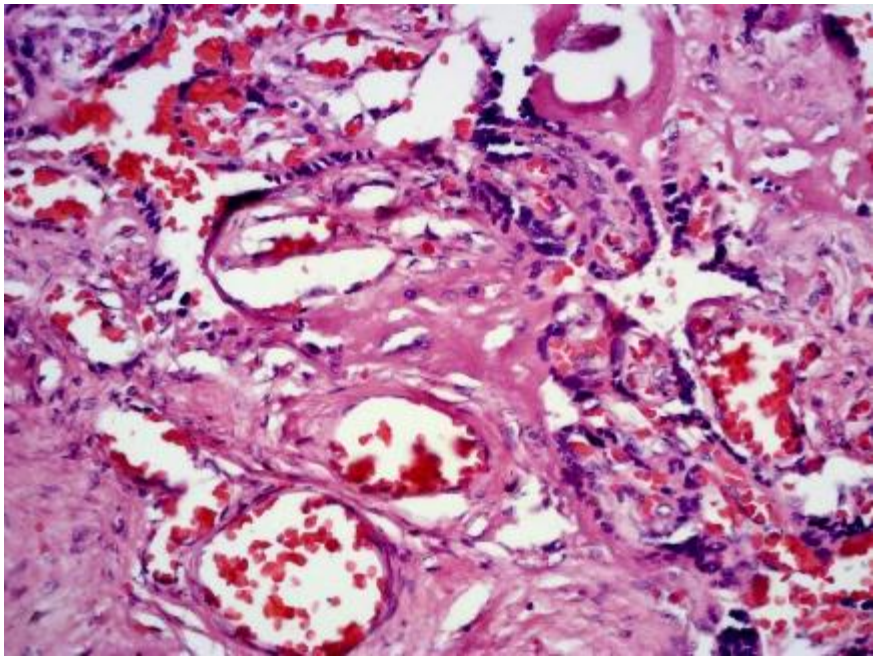


Рисунок 5.6. Контрольна група. Тканина зрілої плаценти з явищами периваскулярного фібриноїдного некрозу та дрібними вогнищами крововиливів, з зонами відкладання солей калію. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення х200.

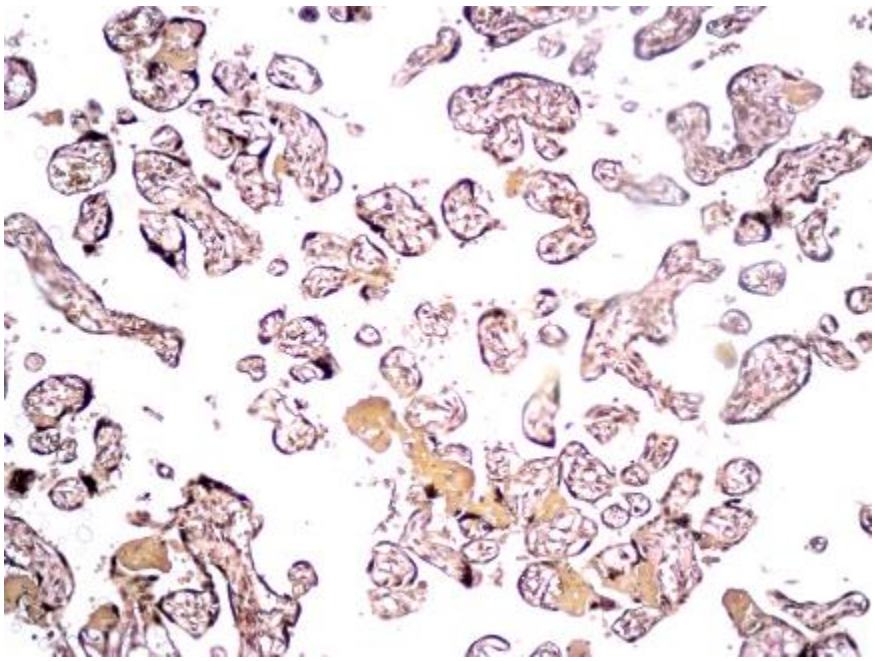


Рисунок 5.7. Контрольна група. Ворсини тканини плаценти з ніжними прошарками фіброзної тканини. Забарвлення за Ван Гізоном. Збільшення х100.

Патоморфологічні дослідження послідів жінок підгрупи 1 основної групи (вагітність після ДРТ з прееклампсією) показали наступне.

Органометрично, в 50,0 % плацент жінок з прееклемпсією відмічено зменшення товщини, маси плаценти та її розмірів. Маса в середньому становила 440±12,8 г, товщина – від 1,5 до 2,0 см. У 50 % органометрічні показники не відрізнялися від групи контролю

Макроскопічно тканина плаценти темно-червоного кольору, борозни переважно глибокі, відмічалося повнокров'я. На материнський поверхні плацент спостерігаються дрібні згортки крові та ішемічні інфаркти.

У плодових оболонках відмічаються виражені прояви склеротичних та дистрофічних змін на тлі порушень ліпідного обміну, що проявляються інтрацелюлярним набряком та утворенням глибок хроматину ядерного компоненту. Такі зміни вказують на пошкодження ендотелію, при якому відбувається накопичення в інтимі білків плазми і кислих глікозамінгліканів, починається проникнення в стінку судини ліпопротеїдів низької і дуже низької щільності, холестерину [22]. На плодовій поверхні оболонок

відмічається нашарування фібрину з домішками лімфогістіоцитарної запальної інфільтрації (рис. 5.8).

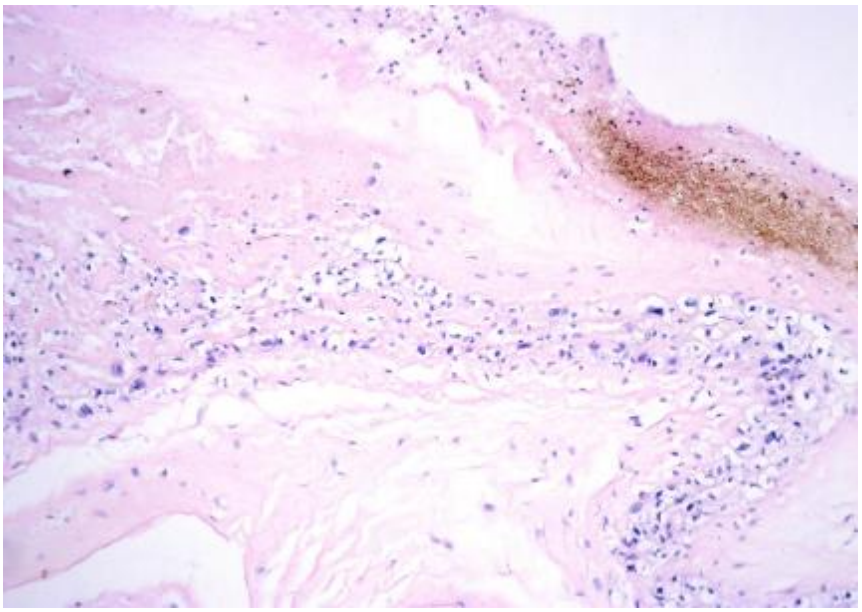


Рисунок 5.8. Основна група, підгрупа 1. Тканина оболонок плаценти з вираженими дистрофічними проявами, нашаруванням фібрину з дрібними крововиливами та домішками лімфоцитів. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення х100.

Тканина пуповини з вираженим набряком вартонієвого студню, проявами склеротичних змін. В просвітах судин відмічається пристінкове утворення фібринових тромбів з явищами еритролімфостазів (рис. 5.9).

В більшості (70 %) плацент відмічено крововиливи, розташовані переважно навколо судин.

У 40 % плацент спостерігається неоднорідна гістологічна зрілість ворсинчастого дерева. На тлі ворсин, які відповідають терміну гестації, є вогнища патологічної незрілості по типу хаотично склерозованих ворсин з нерівномірним розташуванням дрібних, гіповаскуляризованих ворсинок з щільною стромою з великою кількістю фібробластів

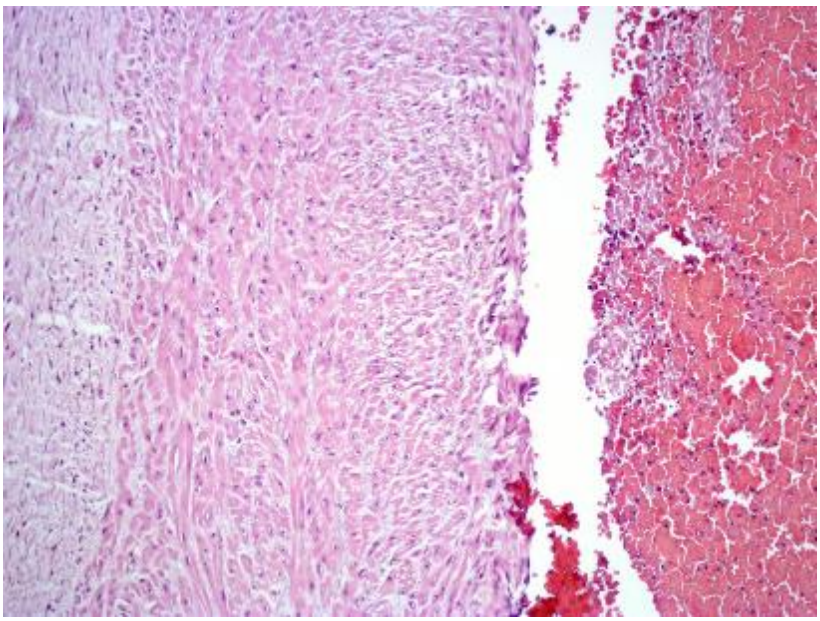


Рисунок 9. Основна група, підгрупа 1. Тканина пуповини з вираженим повнокрів'ям судин, дисмукоїдозом, пристінковим утворенням фібринового тромбу та частковим гемолізом еритроцитів. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення х100.

При забарвленні гематоксиліном і еозином в тканині зрілої плаценти відмічається переважання ворсин дрібного калібру з розширенням міжворсинчастого простору. У 20 % плацент спостерігався варіант незрілості по типу дисоційованого розвитку котиледонів, коли, поряд із нормальними термінальними ворсинами зустрічались зони проміжних диференційованих чи незрілих ворсин, але переважали ворсини, які відповідали гестаційному віку. Значна частина ворсин аваскулярної будови, зустрічаються ворсини з тотальними та субтотальними проявами фібриноїдного некрозу та проявами виражених склеротичних та дистрофічних змін (рис. 5.10). у ворсинах з вираженими дистрофічними змінами спостерігаються виражені ділянки гіперплазії клітин синцитіотрофобласту з формування синцитіальних вузликів на їх поверхні (рис. 5.11, 5.12).

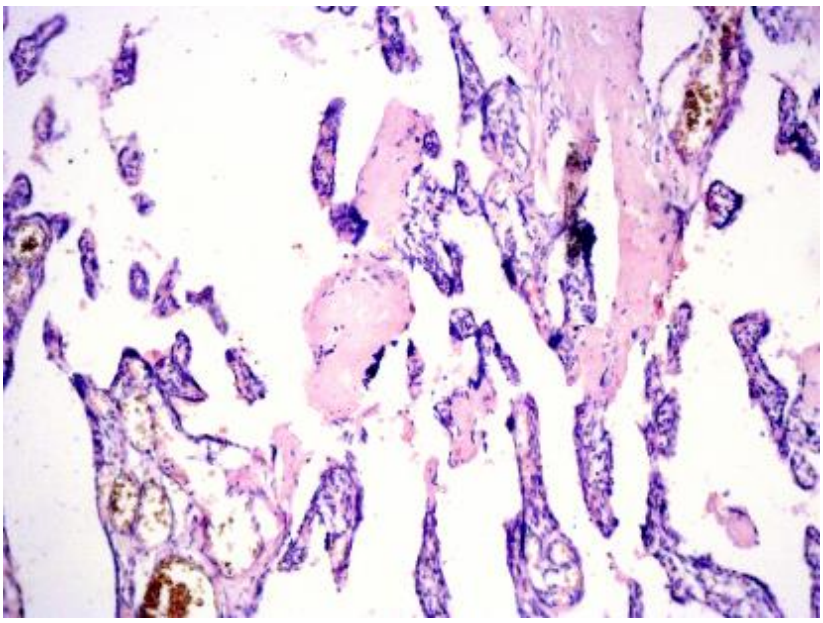


Рисунок 5.10. Основна група, підгрупа 1. Тканина плаценти з проявами еритростазів в просвіті судин, ділянками фібриноїдного некрозу та ділянками клітин позаворсинчастого синцитіотрофобласту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення х100.

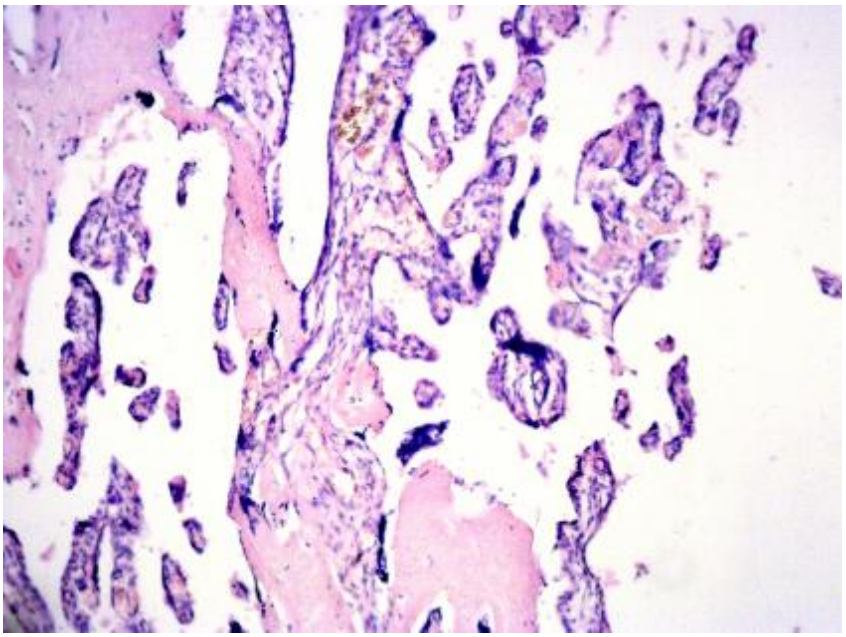


Рисунок 5.11. Основна група, підгрупа 1. Тканина плаценти з формуванням синцитіальних вузликів на поверхні ворсин. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення х100.

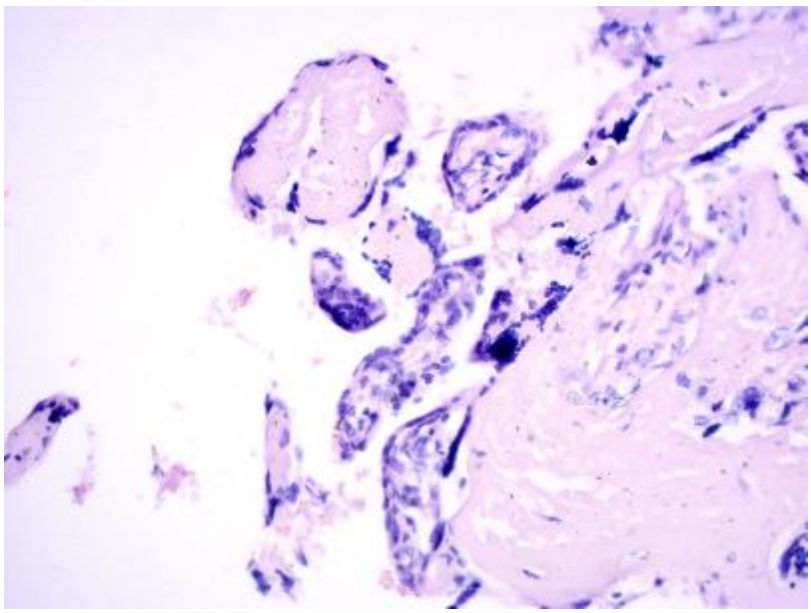


Рисунок 5.12. Основна група, підгрупа 1. Субтотальні прояви фібриноїдного некрозу ворсин з ділянками гіперплазії синцитіотрофобласту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення х200.

У просвітах судин різного калібру відмічаються прояви еритростазів з частковим гемолізом еритроцитів та формуванням пристінкового тромбоутворення (рис. 5.13). У частині полів зору в міжворсинчастому просторі відмічаються ділянки скупчення фібрину з домішками еритроцитів та поодиноких лімфоцитів.

При гістохімічному забарвлені за Ван-Гізоном відмічається виражене розростання сполучної тканини переважно у ворсинах середнього та крупного калібру в периваскулярних зонах (рис.5.14).

Загальна картина відповідала в 60 % випадках (рання прееклампсія) декомпенсованій хронічній плацентарній недостатності;, в 40 % випадках (пізня прееклампсія) відповідно субкомпенсованій.

При патоморфологічному дослідженні послідів жінок основної групи, вагітність яких настала в результаті застосування ДРТ і не була ускладнена преаклампсією (підгрупа 2), у плодових оболонках відмічаються помірні прояви дегенеративно-склероротичних змін та помірний набряк (рис. 5.15).

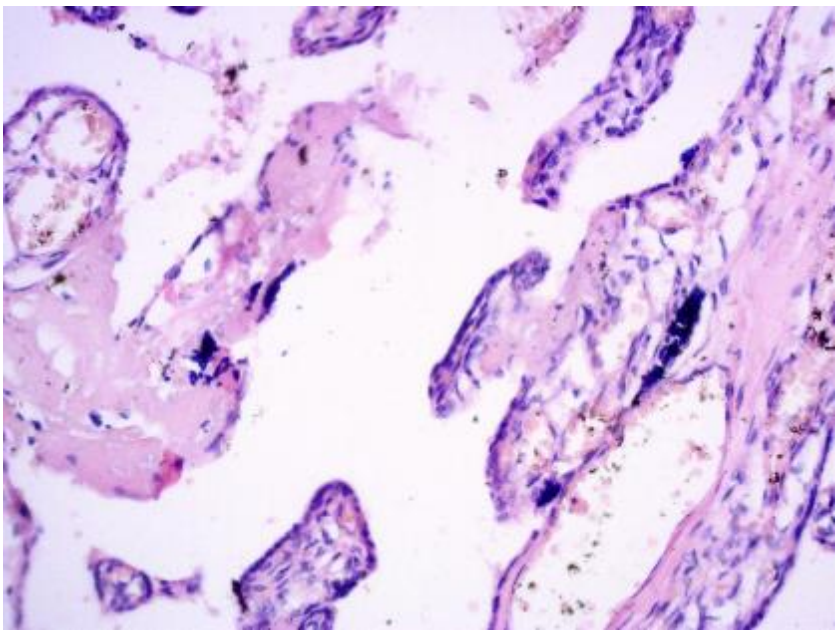


Рисунок 5.13. Основна група, підгрупа 1. Тканина плаценти з масивними зонами фібриноїдного некрозу та частковою руйнацією стінки судини ворсин крупного калібру. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення х200.

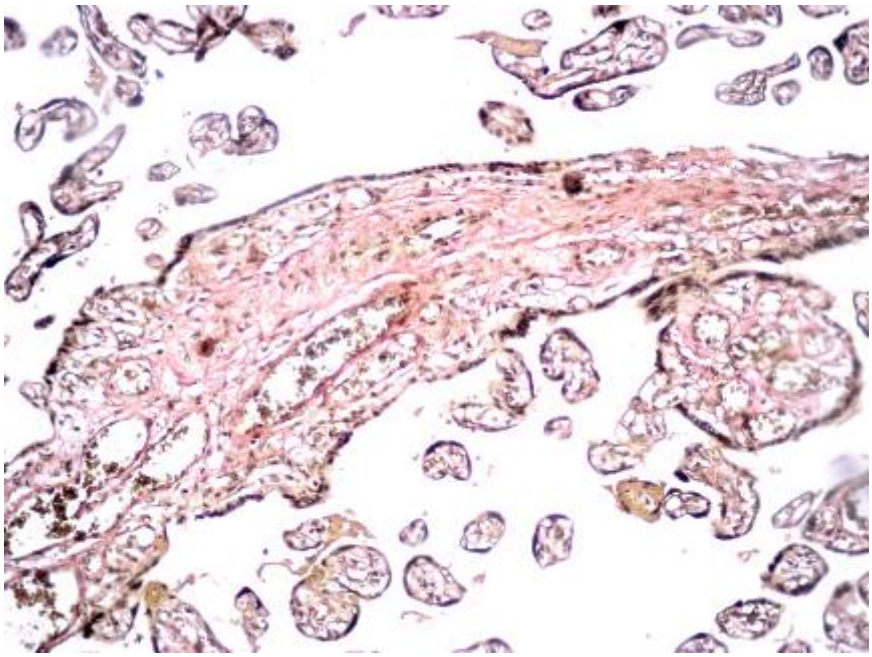


Рисунок 5.14. Основна група, підгрупа 1. Виражені фіброзні зміни тканини ворсин. Забарвлення за Ван Гізоном. Збільшення х100

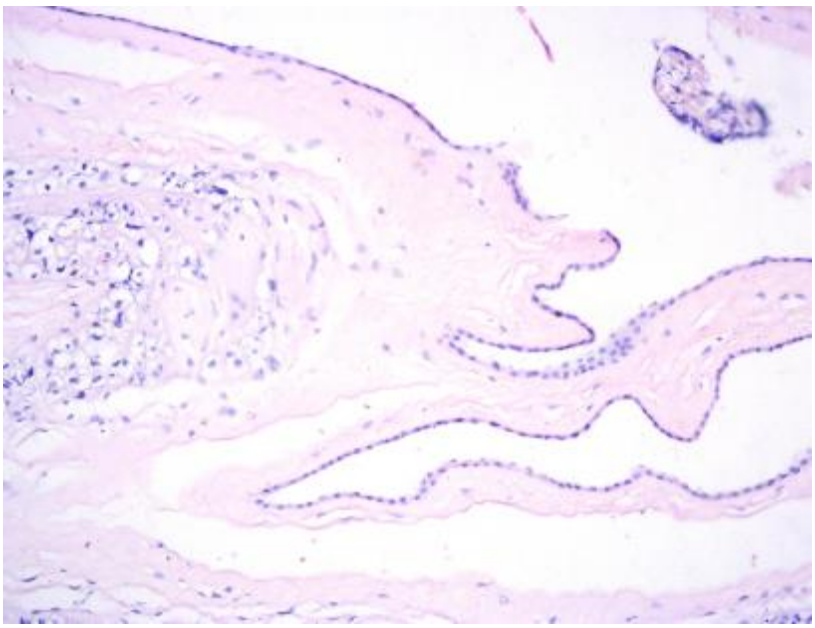


Рисунок 5.15. Основна група, підгрупа 2. Тканина оболонок плаценти з помірними проявами дисмукоїдозу та інтрацелюлярним набряком. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення х100.

Тканина пуповини без виражених патологічних змін з помірними проявами набряку вартонієвого студню та поодинокими полями еритростазів в просвіті судин (рис.5.16).

При патоморфологічному дослідженні тканини плаценти даної групи відмічається нерівномірна щільність розташування ворсин та ділянки зменшення міжворсинчастого простору. Переважають ворсини дрібного калібру, що з’єднуються між собою клітинами синцитію трофобласта та утворюють афункціональні ділянки. Порівняно з контрольною групою дистрофічні зміни у зрілій плаценті більш виражені, що проявляється більш поширеними полями фібриноїдного некрозу та вираженими склеротичними явищами, дрібними зонами відкладання солей кальцію (рис. 5.17, 5.18). В окремих ворсинах спостерігаються ділянки гіперплазії синцитіотрофобласту у вигляді продовгуватих ділянок потовщення епітеліального компоненту на поверхні ворсин та ділянок формування синцитіальних вузликів.

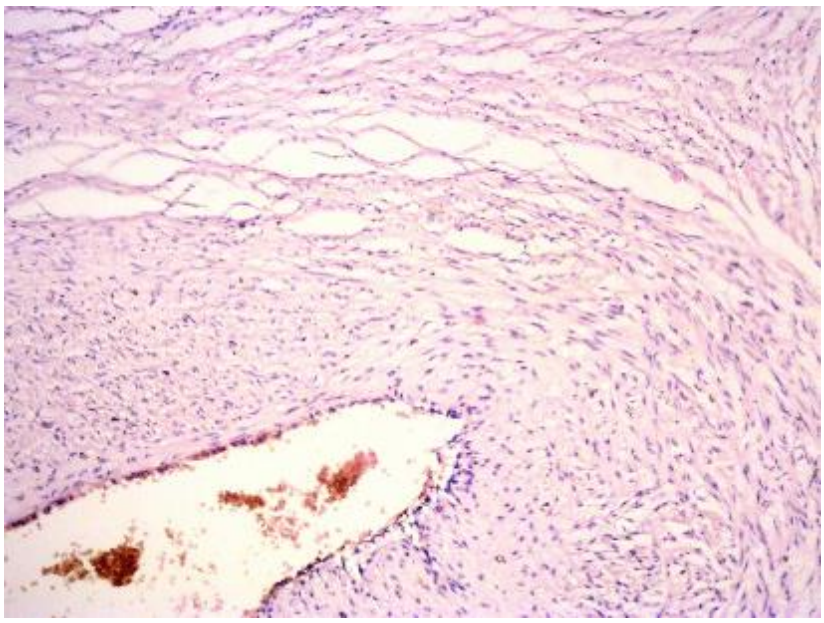


Рисунок 5.16. Основна група, підгрупа 2. Тканина пуповини з помірним набряком та явищами еритростазів. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення х100.

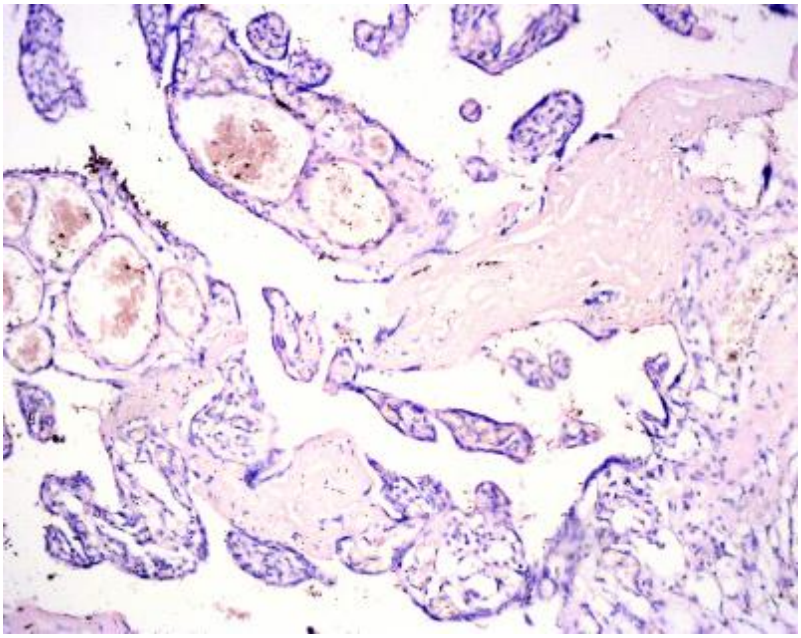


Рисунок 5.17. Основна група, підгрупа 2.Тканина плаценти з ділянками фібриноїдного некрозу та повнокровними судинами крупного калібру. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення х100

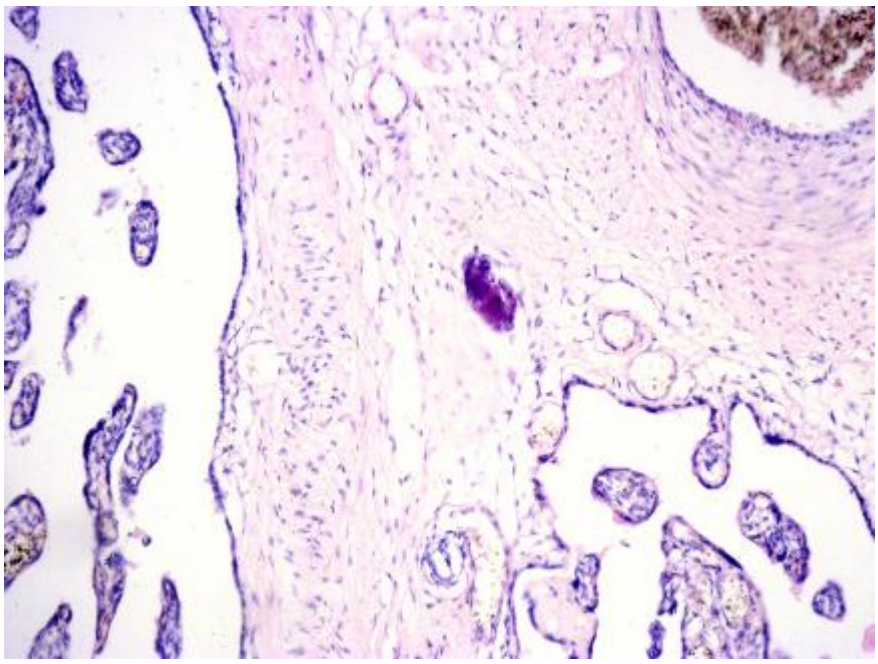


Рисунок 5.18. Основна група, підгрупа 2. Тканина плаценти з ділянками відкладання солей кальцію - петріфікація. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення х100

У частині ворсин середнього та крупного калібру можна спостерігати розвиток капілярів великого діаметру з витоншеною ендотеліальною стінкою (рис. 5.19, 5.20).

При гістохімічному забарвлені за Ван Гізоном відмічається помірне розростання сполучної тканини по типу «замуровування» ворсин плаценти, помірно виражений склероз строми (рис. 5.21).

Морфологічні зміни при ДРТ без прееклампсії у більшості (80,0 %) випадків відповідали компенсованій хронічній плацентарній недостатності, а в 20,0 % - дегенеративно-інволютивним змінам, притаманним тканині зрілої плаценти.

Отже, у плаценті жінок без прееклампсії ІГХД також виявили певні, хоча і менш виражені, зміни, що вказують на наявність ендотеліальної дисфункції, склеротичні та тромботичні зміни, нестабільність судинної стінки та незбалансований ангіогенез, на що вказували і інші автори [77, 85, 156].

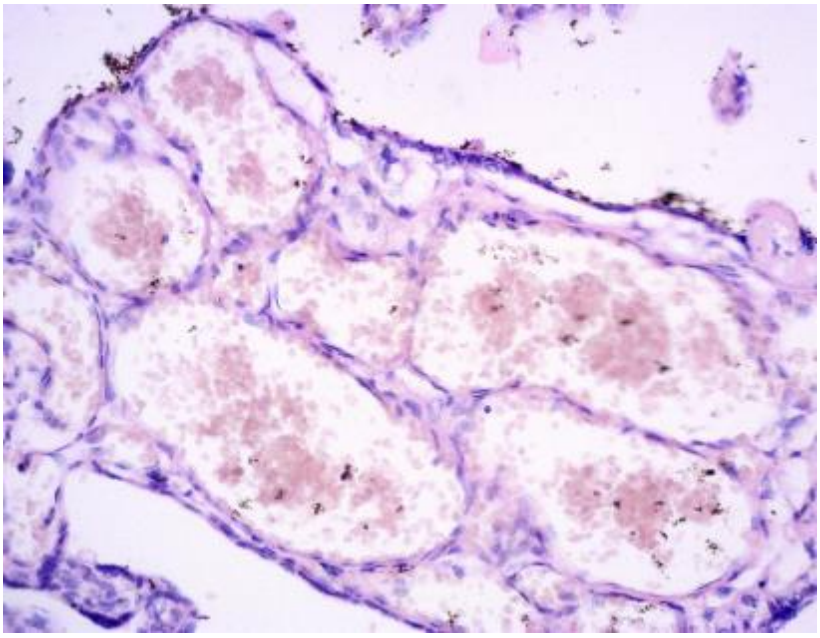


Рисунок 5.19. Основна група, підгрупа 2. Тканина плаценти з проявами вираженого ангіоматозу ворсин крупного калібру та проявами еритростазів. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення х200

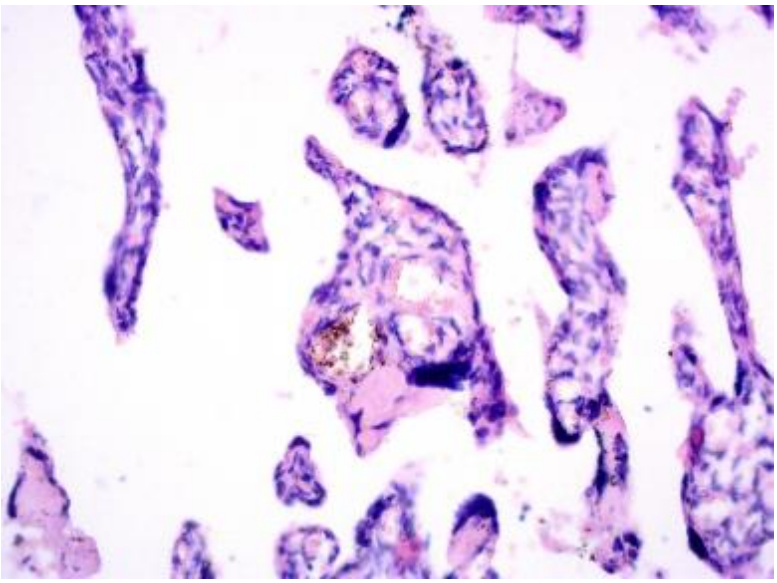


Рисунок 5.20. Основна група, підгрупа 2. Комплекс аваскулярних ворсин та ворсин з формуванням синцитіального вузлика. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення х200

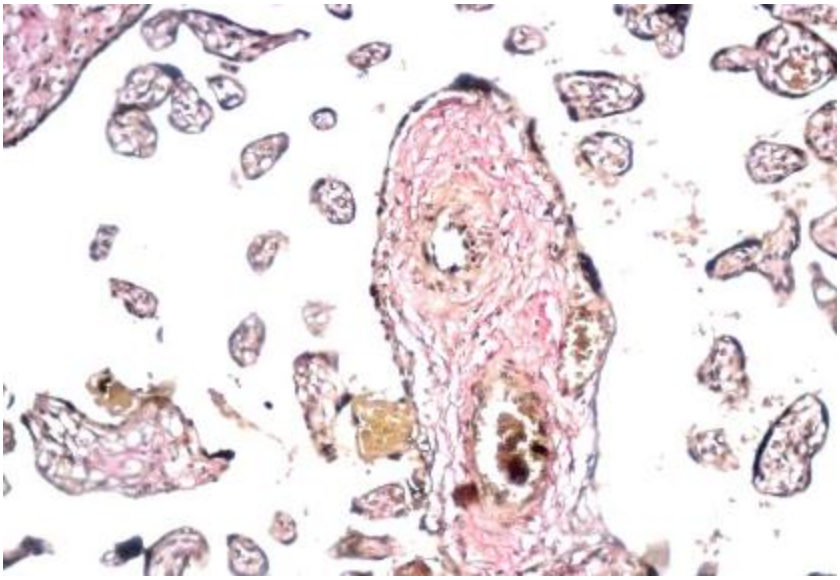


Рисунок 5.21. Основна група, підгрупа 2. Поперечний зріз ворсини з помірно вираженими фіброзними змінами навколо судин, вогнищевий склероз строми ворсин. Забарвлення за Ван Гізоном. Збільшення х100

При проведені імуногістохімічного дослідження з використанням МАТ до CD31 у плацентах жінок контрольної групи відмічається виражена позитивна експресія клітинами ендотелію судин з інтенсивністю забарвлення до «+++», що утворюють безперервні ланцюжки позитивних клітин (рис. 5.22).

В окремих ворсинах відмічаються поодинокі позитивні клітини в позасудинному просторі в товщі тканини ворсини з інтенсивністю забарвлення «++»-«+++» (рис. 5.23).

Дослідження з МАТ антитілами до фактору фон Віллебранду виявляє поодинокі слабкопозитивні до «+» комплекси депозитів, що являють собою дрібні позитивно забарвлені ділянки синцитіотрофобласту та невеликі позитивні ділянки ендотелію (рис.5.24, 5.25).

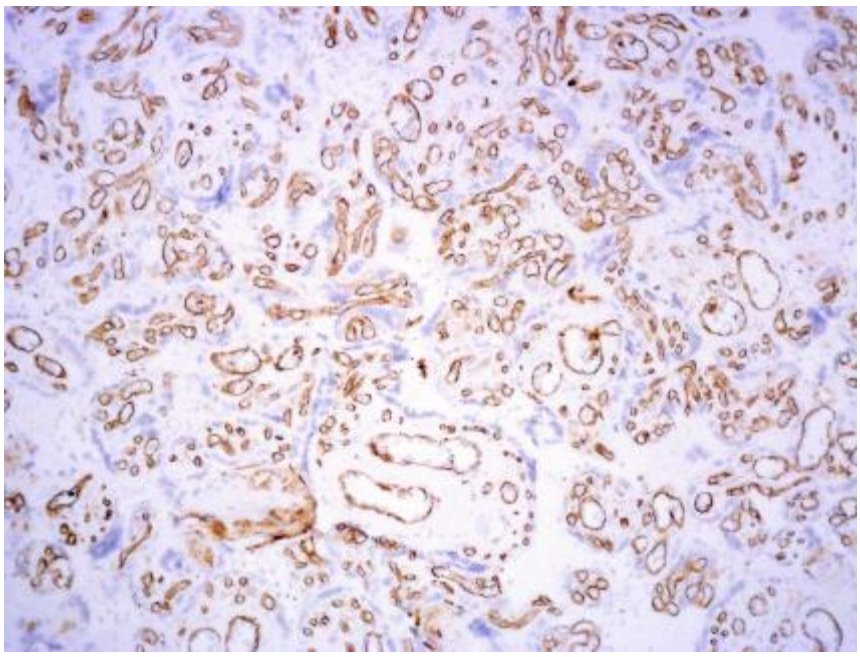


Рисунок 5.22. Контрольна група. Тканина зрілої плаценти з вираженою експресією ендотелію судин. ІГХД з МАТ до CD31+. Збільшення х100

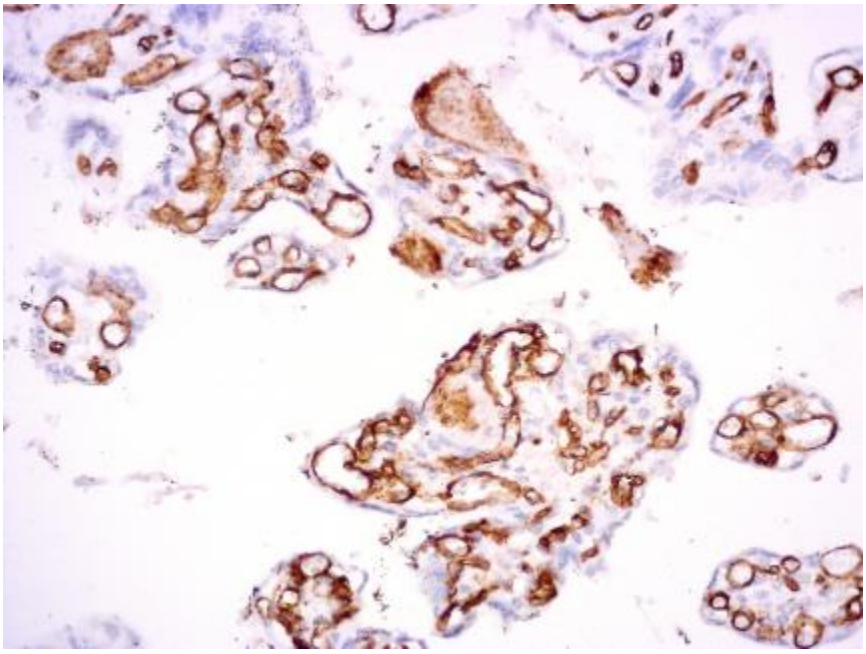


Рисунок 5.23. Контрольна група. Експресія клітинами ендотелію судин з інтенсивністю забарвлення «+++», позасудинні комплекси позитивних клітин. ІГХД з МАТ до CD31+. Збільшення х200

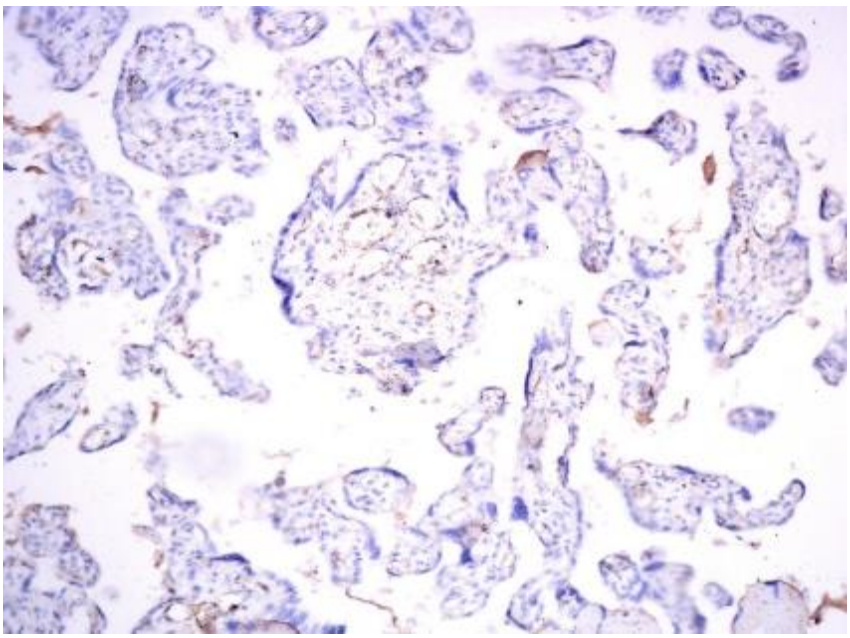


Рисунок 5.24. Контрольна група. Поодинокі депозити переважно на поверхні ворсин зі слабкою інтенсивністю забарвлення. ІГХД з МАТ до фактору Віллебранду. Збільшення х100

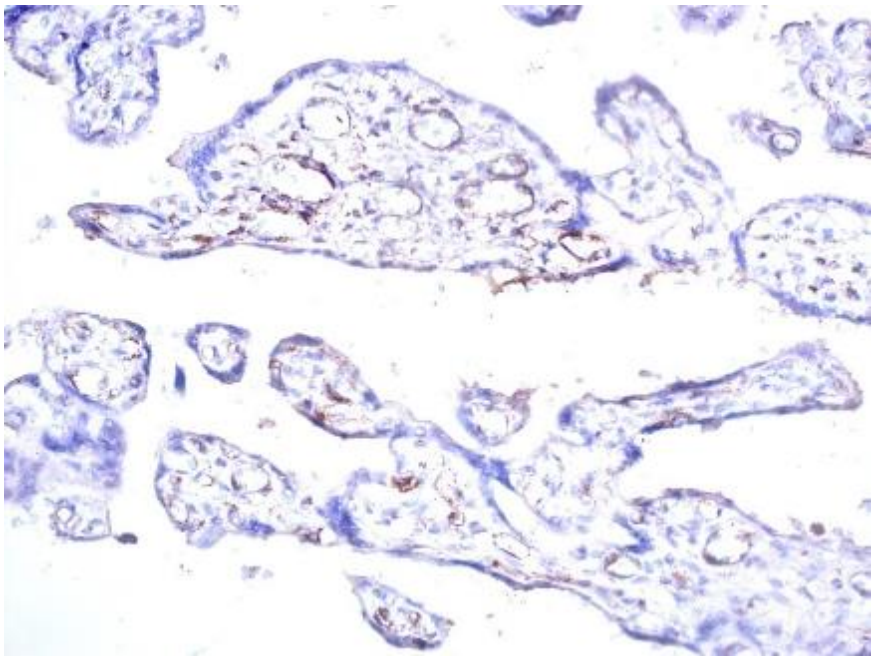


Рисунок 5.25. Контрольна група. Окремі депозити дрібних розмірів у ворсинах з проявами помірного неоагіоматозу. ІГХД з МАТ до фактору Віллебранду. Збільшення х200

При дослідженні тканини плаценти з МАТ до судинного-ендотеліального фактору росту (VEGF) відмічається слабо виражена до «+» позитивна реакція переважно в клітинах синцитіотрофобласту (рис.5.26), яка представлена поодинокими клітинами на поверхні ворсин та поодинокими клітинами ендотелію (рис. 5.27), що відповідає даним літератури про зниження експресії VEGF клітинами синцитіотрофобласту та ендотеліальними клітинами судин ворсин наприкінці вагітності [35].

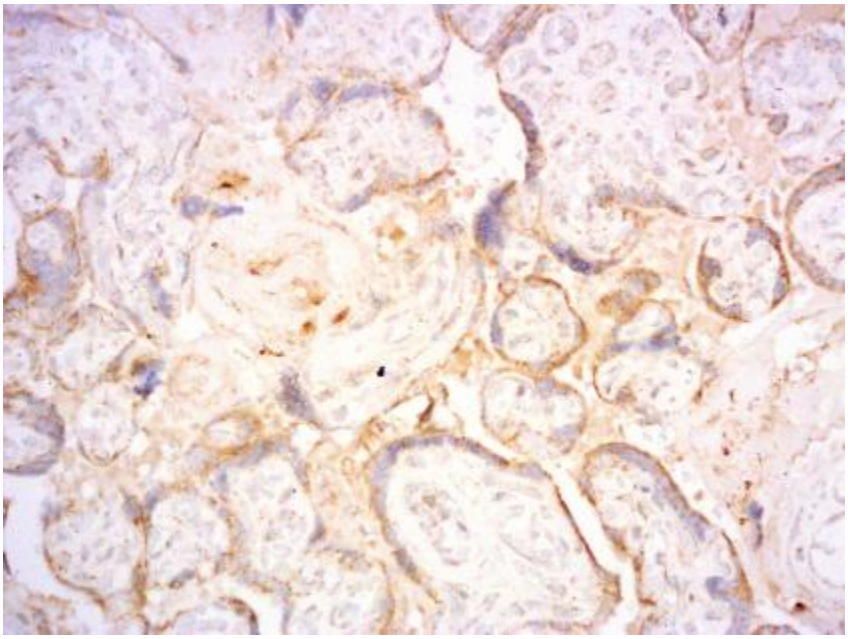


Рисунок 5.26. Контрольна група. Окремі позитивні депозити слабкої інтенсивності експресії, які розташовуються окремими групами переважно в зонах виражених дегенеративних змін. ІГХД з МАТ до VEGF. Збільшення х100.

При проведені ІГХД з використанням МАТ до CD31 у плацентах жінок підгрупи 1 основної групи (вагітність після ДРТ з прееклампсією) відмічається позитивна експресія клітинами ендотелію судин з інтенсивністю забарвлення до «+», що місцями має переривчастий характер (рис. 5.28). У

ділянках фібриноїдного некрозу також наявна слабкопозитивна експресія «+» в клітинах синцитіотрофобласту (рис. 5.29).

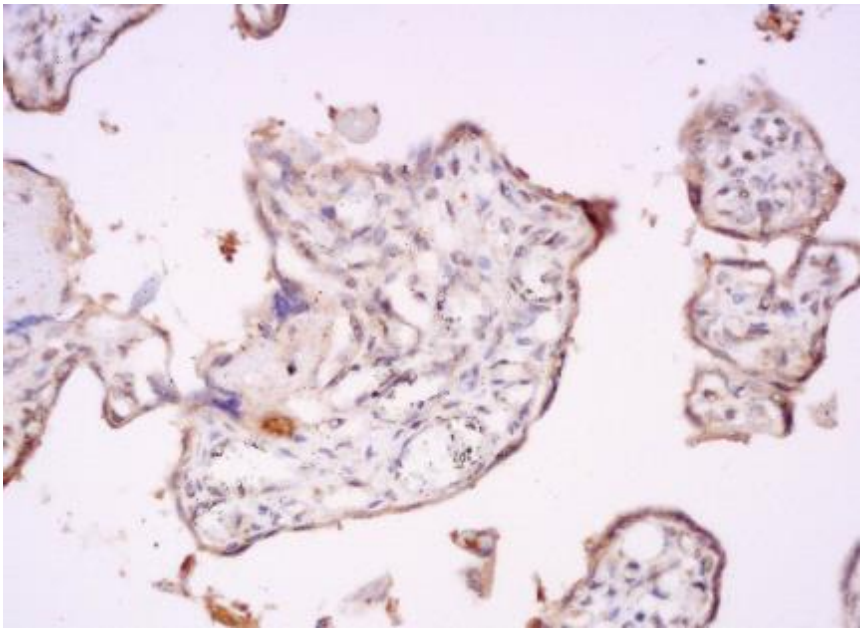


Рисунок 5.27. Контрольна група. Поодинокі депозити слабкої інтенсивності забарвлення на поверхні ворсин середнього калібру. ІГХД з МАТ до VEGF. Збільшення х200

Зниження рівня експресії CD31 в структурах плаценти жінок після ДРТ з прееклампсією можливо пов'язано з дисфункцією ендотелію судин, в результаті чого виникає послаблення міжклітинних поєднань та посилення компенсаторного ангіоматозу, а також утворення факторів адгезії на ендотеліоцитах.

Дослідження з МАТ до фактору фон Віллебранду виявляє групи позитивнозабарвлених депозитів на поверхні ворсин та стінках судин з інтенсивністю забарвлення «+++» (рис. 5.30). На окремих ворсинах клітини, що експресують фактор, утворюють вузликоподібні структури. Також наявні депозити з інтенсивністю забарвлення «++» в товщі тканини ворсин з периваскулярною локалізацією та збільшенням оптичної щільності в зоні фібриноїдної деструкції (рис. 5.31).

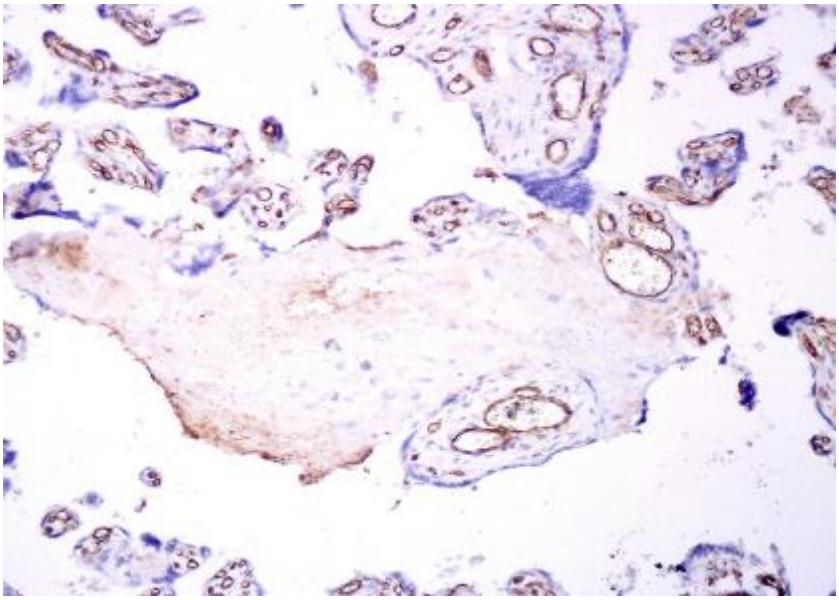


Рисунок 5.28. Основна група, підгрупа 1. Слабко виражена експресія клітинами судин ендотелію з інтенсивністю забарвлення «+» та ділянками судин з переривистим контуром. ІГХД з МАТ до CD31+. Збільшення х100

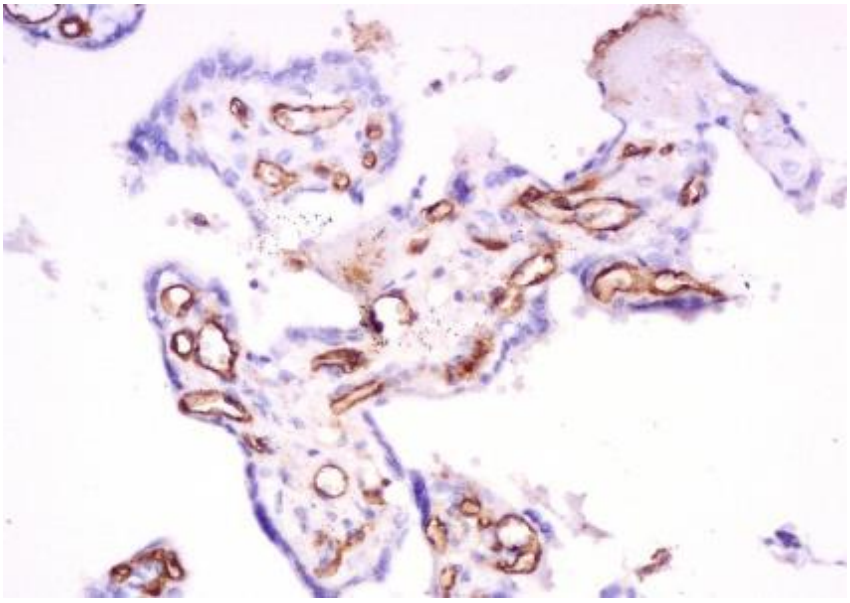


Рисунок 5.29. Основна група, підгрупа 1. Нерівномірна, переважно слабка інтенсивність забарвлення ендотелію судин та слабко позитивними позасудинними клітинами в зонах фібринозного некрозу. ІГХД з МАТ до CD31+. Збільшення х200

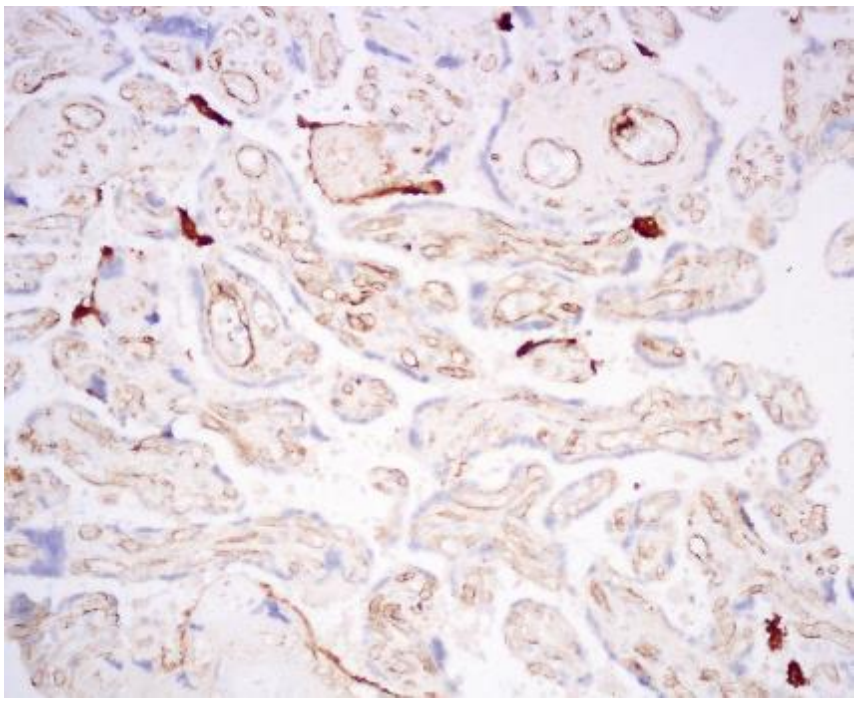


Рисунок 5.30. Основна група, підгрупа 1. Виявлення позитивних депозитів з помірною інтенсивністю забарвлення в стінках судин та позитивна реакція синцитіальних вузликів з інтенсивністю забарвлення «+++». ІГХД з МАТ до фактору фон Віллебранду. Збільшення х100

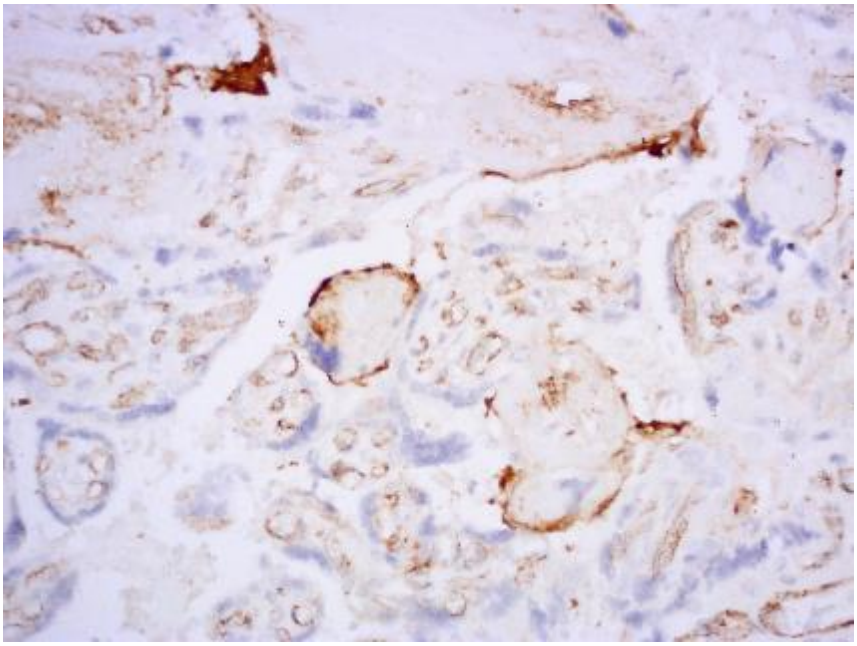


Рисунок 5.31. Основна група, підгрупа 1. Позитивні комплекси комплементу на поверхні ворсин та виявлення позитивних комплексів в зонах фібриноїдного некрозу. ІГХД з МАТ до фактору Віллебранду. Збільшення х200

При дослідженні тканини плаценти з антитілами до судинного-ендотеліального фактору росту (VEGF) відмічається виражена експресія з інтенсивністю забарвлення від «++» до «+++» на поверхні ворсин середнього та крупного калібру, а також виражена позитивна реакція ендотелію судин (рис. 5.32, 5.33). Можна припустити, що підвищений окислювальний стрес і VEGF сприяють посиленню порушення перфузії плаценти [67]. Більш ранні спостереження сходились на думці про патогенетичне значення для акушерських ускладнень порущення балансу ангіогенез-апоптоз у бік апоптозу з відповідним зниженням експресії проангіогенного фактору VEGF, однак останні повідомлення піддають це твердження сумнівам і наводять результати про його зростання, зокрема при прееклампсії [44].

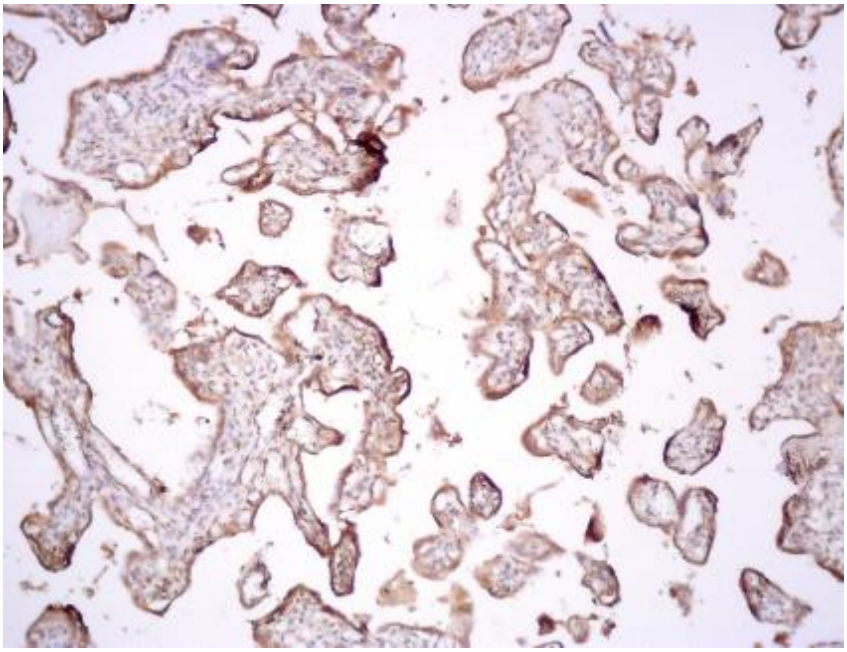


Рисунок 5.32. Основна група, підгрупа 1. Виражена експресія депозитів з інтенсивністю забарвлення «+++» у стінках судин та на поверхнях ворсин. ІГХД з МАТ до VEGF. Збільшення х100

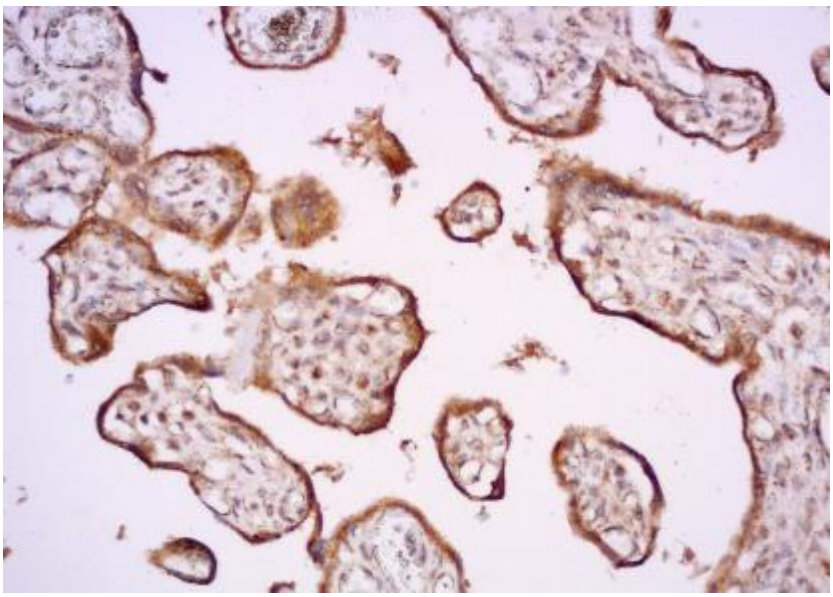


Рисунок 5.33. Основна група, підгрупа 1. Позитивні комплекси з вираженою інтенсивністю забарвлення, що утворюють безперервні комплекси на поверхні ворсин та поодинокі комплекси в товщі ворсин. ІГХД з МАТ до VEGF. Збільшення х200

При проведені ІГХД з використанням МАТ до CD31 у плацентах жінок основної групи, вагітність яких настала в результаті застосування ДРТ і не була ускладнена прееклампсією (підгрупа 2) відмічається помірна експресія клітинами ендотелію судин ворсин плаценти з інтенсивністю забарвлення до «++» (рис. 5.34), переважання судин дрібного калібру та наявні ділянки підвищенного ангіоматозу (рис. 5.35).

ІГХД з МАТ до фактору фон Віллебранду виявляє поодинокі групи депозитів з помірною експресією до «++» (рис. 5.36) на поверхні переважно ворсин з більш вираженими дистрофічними змінами та в стінках судин середнього та крупного калібру (рис. 5.37).

При дослідженні тканини плаценти з МАТ до судинного-ендотеліального фактору росту (VEGF) відмічається переважно позитивна експресія клітинами синцитію з інтенсивністю забарвлення до «++» (рис.38 25.), та лише в поодиноких ворсинах можна спостерігати позитивну реакцію

в клітинах ендотелію судин зі слабкою інтенсивністю забарвлення до «+» (рис. 5.39, 5.26.).

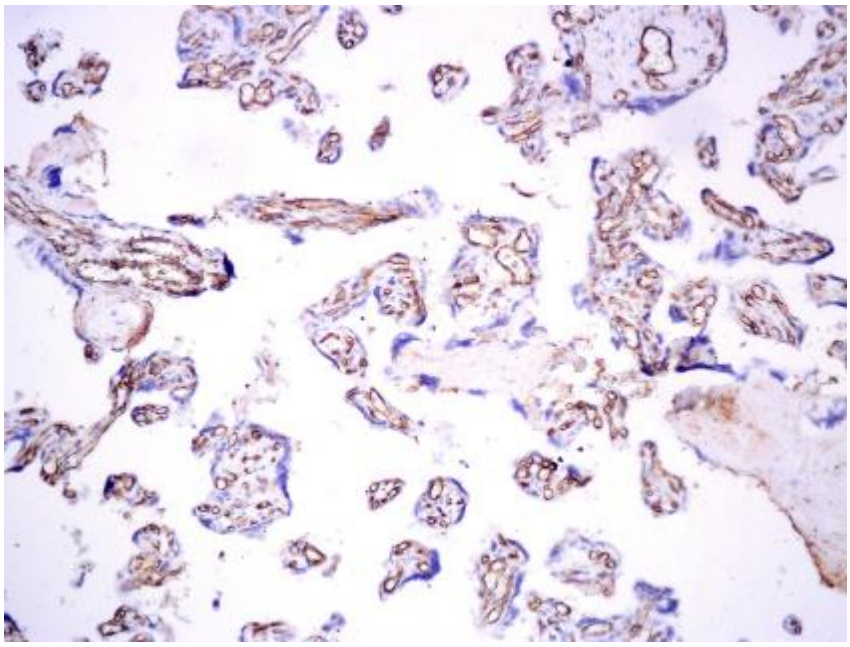


Рисунок 5.34. Основна група, підгрупа 2. Інтенсивність забарвлення експресуючих клітин ендотелію «++». ІГХД з МАТ до CD31+. Збільшення х100.

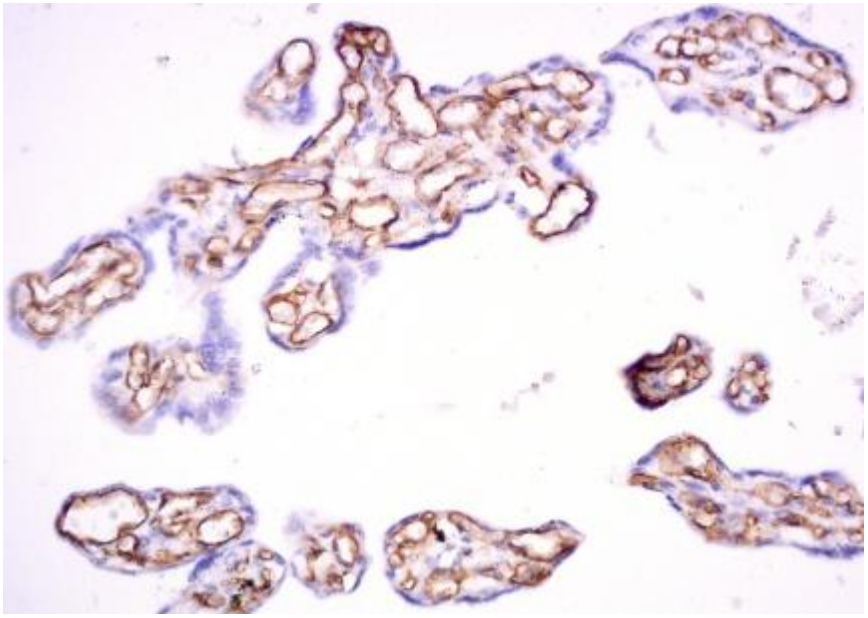


Рисунок 5.35. Основна група, підгрупа 2. Ділянка тканини плаценти з вираженими проявами неоангіоматозу ворсин. ІГХД з МАТ до CD31+. Збільшення х200.

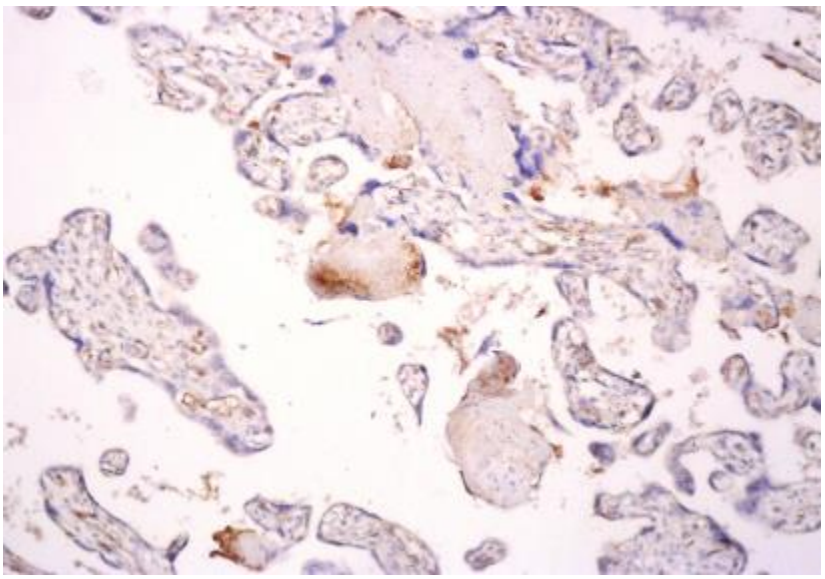


Рисунок 5.36. Основна група, підгрупа 2. Переважне виявлення депозитів з помірною інтенсивністю забарвлення в зонах дегенеративних змін у тканині плаценти. ІГХД з МАТ до фактору фон Віллебранду. Збільшення х100.

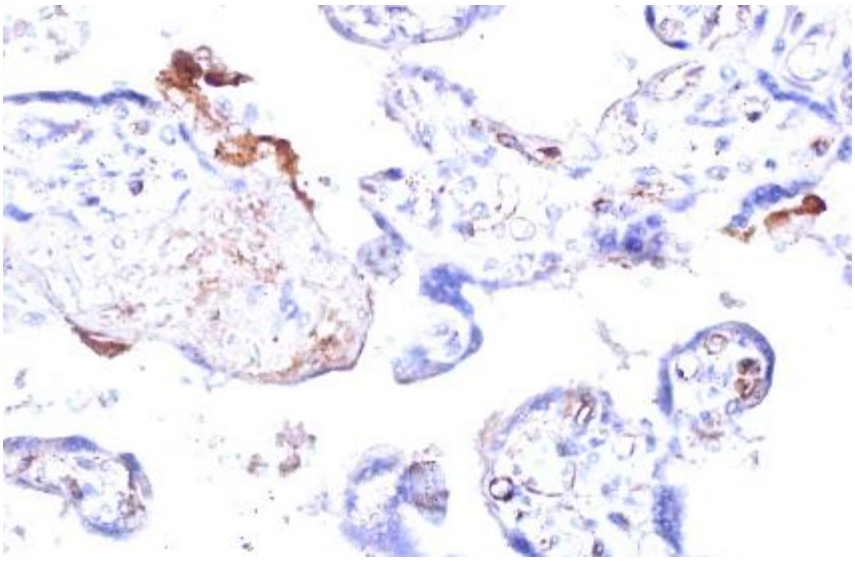


Рисунок 5.37. Основна група, підгрупа 2. Комплекси депозитів на поверхнях ворсин з дегенеративними проявами та у міжворсинчастому просторі. ІГХД з МАТ до фактору фон Віллебранду. Збільшення х200.

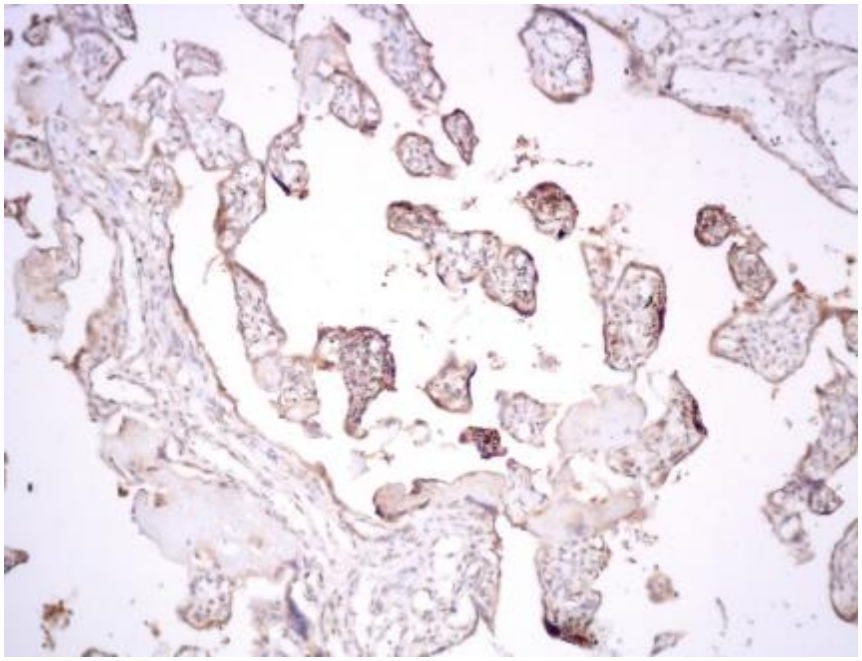


Рисунок 5.38. Основна група, підгрупа 2. Помірна експресія депозитів переважно на поверхні ворсин дрібного калібру з інтенсивністю забарвлення «++». ІГХД з МАТ до VEGF. Збільшення х100.

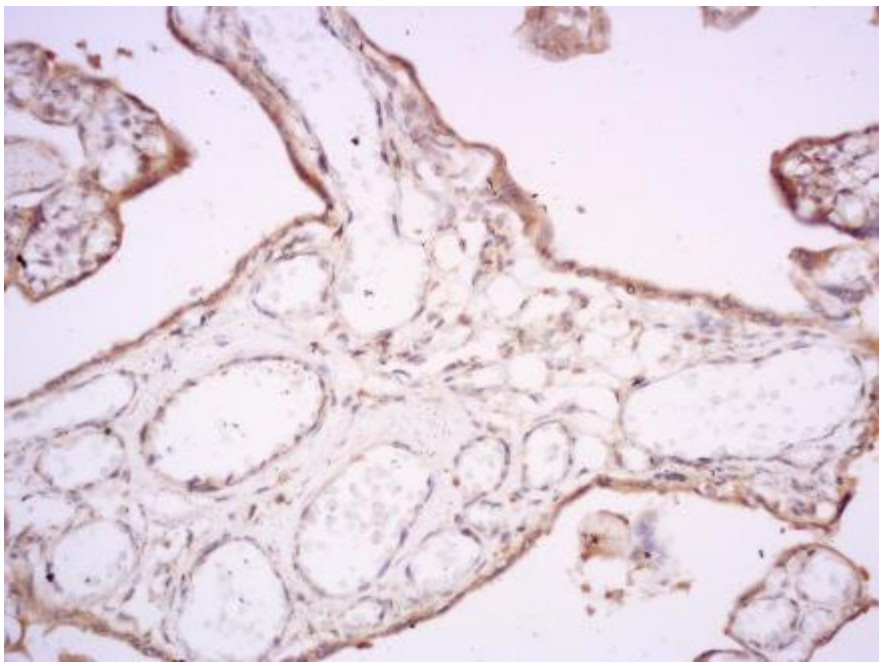


Рисунок 5.39. Основна група, підгрупа 2. Помірна експресія депозитів на поверхні ворсин переривистого характеру. ІГХД з МАТ до VEGF. Збільшення х200.

У тканинах посліду жінок, вагітність яких настала після застосування допоміжних репродуктивних технологій, спостерігаються певні патоморфологічні зміни, які відрізняються від морфологічної картини інволютивно-пристосувальних змін посліду при фізіологічній вагітності.

При цьому для жінок з прееклампсією характерні найбільш виражені явища дегенеративних змін у тканині оболонок посліду та тканині плаценти. Спостерігалися випадки з помірною запальною інфільтрацією, що, як правило, виявлялися в плацентарних оболонках. Характерними ознаками були прояви вираженого субтотального фібриноїдного некрозу ворсин з вираженими проявами дегенеративно-склеротичних змін на тлі порушень ліпідного обміну, явищами гіперплазії синцитіотрофобласту з формуванням вузликів та проявами порушення реології крові різного ступеня вираженості. На плодовій поверхні оболонок відмічається нашарування фібрину з домішками лімфогістіоцитарної запальної інфільтрації. В просвітах судин відмічається пристінкове утворення фібринових тромбів з явищами еритролімфостазів. В більшості (70 %) плацент відмічено крововиливи, розташовані переважно навколо судин. Загальна картина відповідала в 60 % випадках (рання прееклампсія) декомпенсованій хронічній плацентарній недостатності, в 40 % випадках (пізня прееклампсія) відповідно субкомпенсованій.

Така морфологічна картина відповідає проявам тромботичної мікроангіопатії, якій деякі автори відводять провідне місце у патогенезі прееклампсії.

Морфологічні зміни при ДРТ без прееклампсії у більшості (80,0 %) випадків відповідали компенсованій хронічній плацентарній недостатності, а в 20,0 % - дегенеративно-інволютивним змінам, притаманним тканині зрілої плаценти.

При імуногістохімічному дослідженні плацент з моноклональними антитілами до CD31+ - відмічалося виражене зниження експресії клітинами

ендотелію в групі після ДРТ з прееклампсією, помірне зниження експресії в групі після ДРТ без прееклампсії відносно високого рівня експресії в при фізіологічній вагітності, що можливо пов’язано з дисфункцією ендотелію судин, в результаті чого виникає послаблення міжклітинних з'єднань.

Високий та підвищений рівень експресії фактору фон Віллебранду у плацентах жінок після ДРТ з преклампсією та без прееклампсії відповідає вираженості склеротичних та тромботичних змін тканини посліду.

Подібна тенденція спостерігалась і при визначенні експресії VEGF: високий рівень при прееклампсії та підвищений після ДРТ без прееклампсії у порівнянні з незначною експресією при фізіологічній вагітності, що може призводити до нестабільності судинної стінки та незбалансованого ангіогенезу.

Як патоморфологічні, так і імуногістохімічні зміни в плаценті були більш виражені при ранньому розвитку прееклампсії, що відповідає сучасним поглядам про плацентарне походження ранньої прееклампссії та неплацентарне – пізньої.

# Розділ 6
# КОМПЛЕКС ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ ДЛЯ ВАГІТНИХ ПІСЛЯ ДРТ З ВИСОКИМ РИЗИКОМ ПРЕЕКЛАМПСІЇ

Прееклампсія є однією з провідних причин материнської та перинатальної смертності і обумовлює цілу низку коло медичних проблем: передчасні пологи, захворювання у матері та дитини в майбутньому та інші [65, 96]. Доведено, що вагітні після ДРТ входять до групи високого ризику виникнення прееклампсії.

Для медичної практики принципово важливим є визначення вагітних групи високого ризику розвитку прееклампсії та своєчасне профілактичне лікування таких жінок. Тобто, розробка нових ефективних методів прогнозування та профілактики прееклампсії лишається надзвичайно актуальним завданням сучасного акушерства та перинатології.

Отже, першим етапом створення комплексу профілактичних заходів для вагітних після ДРТ є розробка способу прогнозування для оцінки ризику прееклампсії у цієї категорії вагітних.

## 6.1 Прогнозування прееклампсії у жінок після ДРТ

Для розробки алгоритму прогнозування використовували 2 навчаючі вибірки : вибірка 1-ша вибірка – 48 жінок після ДРТ з прееклампсією при вагітності, 2-га вибірка –102 жінки, після ДРТ без прееклампсієї.

За результатами, проведеного аналізу анамнестичних та медико-соціальних показників виділили 15 факторів ризику (табл. 6.1), які можуть бути потенціними факторами високого ризику прееклампсії і оцінюються при першому зверненні пацієнтки з приводу вагітності у жіночу консультацію (І крок прогнозування).

Таблиця 6.1 – Фактори ризику прееклампсії за анамнестичними і загальносоматичними даними

| Показник | Значення | Р1 | Р2 | І |
|---|---|---|---|---|
| 1. Вік | 20 24 | 4,2 | 2,9 | 38,53 |
| | 25 – 29 | 14,6 | 19,6 | |
| | 30 – 34 | 45,8 | 53,9 | |
| | 35 -39 | 18,8 | 18,6 | |
| | 40 і більше | 16,7 | 4,9 * | |
| 2. Серцево-судинна патологія | так | 25,0 | 12,7 * | 22,15 |
| | ні | 75,0 | 87,3 * | |
| 3. Патологія сечовидільної системи | так | 35,4 | 21,6 * | 20,61 |
| | ні | 64,6 | 78,4 * | |
| 4. Патологія ЩЗ | так | 18,8 | 10,8 | 11,26 |
| | ні | 81,2 | 89,2 | |
| 5. Захворювання ШКТ | так | 27,1 | 15,7 | 17,11 |
| | ні | 72,9 | 84,3 | |
| 6. Захворювання печінки | так | 20,8 | 12,7 | 10,39 |
| | ні | 79,2 | 87,3 | |
| 7. Метаболічний синдром | так | 37,5 | 23,5 * | 20,35 |
| | ні | 62,5 | 76,5 * | |
| 8. Анемія | так | 33,3 | 21,7 | 14,83 |
| | ні | 66,7 | 78,3 | |
| 9. Сімейний анамнез прееклампсії (мати, сестра) | так | 8,3 | 3,9 | 7,66 |
| | ні | 91,7 | 96,1 | |
| 10. Перша вагітність | так | 47,9 | 41,2 | 3,95 |
| | ні | 52,1 | 58,8 | |
| 11. Запальні гінекологічні захворювання | так | 37,5 | 25,5 | 14,63 |
| | ні | 62,5 | 74,5 | |
| 12. Прееклампсія в анамнезі | так | 10,4 | 2,9 * | 22,11 |
| | ні | 89,6 | 97,1 * | |
| 13. Гестаційний діабет в анамнезі | так | 12,5 | 3,9 * | 23,50 |
| | ні | 87,5 | 96,1 * | |
| 14. Самовільні викидні | так | 10,4 | 3,9 | 14,83 |
| | ні | 89,6 | 96,1 | |
| 15. Передчасні пологи в анамнезі | так | 12,5 | 6,9 | 7,98 |
| | ні | 87,5 | 93,1 | |

Примітки: Р1 – частота зустрічання фактору у вибірці 1;

Р2 – частота зустрічання фактору у вибірці 2;

І – інформативність показника;

* – достовірність різниці відносно вибірки 2.

Для усіх факторів ризику підрахували частотту зустрічання можливих значень та інформативність (формула Кульбака) - див.табл. 6.1). Після чого , обрали 10 факторів з навищою інформативністю (більше 12), які будуть використані для I кроку прогнозування прееклампсії. За отриманими даними, для даної категорії вагітних найвищу інформативність (> 15) мали показники «Вік» (I = 38,5), як інтегральний показник, що відображає накопичення загальносоматичних проблем, «Гестаційний діабет в анамнезі», «Серцево-судинна патологія», «Ожиріння», «Прееклампсія в анамнезі», «Патологія сечовидільної системи», «Метаболічний синдром». Найменшу інформативність (< 10) неочікувано отримали 2 показника, які загальновизнано є факторами ризику прееклампсії «Сімейний анамнез прееклампсії (мати, сестра)», «Перша вагітність», можливо для вагітних після ДРТ на перший план виходить загальносоматична захворюваність.

Основою побудови алгоритму прогнозування обрана послідовна процедура Вальда (модифікація Генкіна), відповідно до якої розраховували прогностичні коефіцієнти (ПК) для обраних факторів, які згрупували за зменшенням інформативності у диференційно-прогностичну таблицю (ДПТ), яка є інформаційною основою роботи алгоритму прогнозування (табл. 6.2).

Експерементально встановили емпіричні пороги $a_1 = 9$, $a_2 = -2$.

Алгоритм роботи 1-го кроку алгоритму прогнозування високого ризику після ДРТ викладено нижче.

1. На початку сума ПК S вважається рівною нулю
2. На кожному крочі послідовної процедури до суми S додається ПК конкретного значення, яке має відповідний параметр у даної жінки).
3. Отриману на цьому кроці суму порівнюєтмо з порогами $a_1$ та $a_2$
4. Якщо досягнула порога $a_1$, то висновок "Високий ризик прееклампсії". Роботу алгоритму закінчено.

Таблиця 6.2 – Диференційно-прогностична таблиця для визначення групи високого ризику прееклампсії (І крок)

| Показник | Значення | ПК |
|---|---|---|
| 1. Вік | 20 – 24 | 0,80 |
| | 25 – 29 | -0,64 |
| | 30 – 34 | -0,35 |
| | 35 -39 | 0,02 |
| | 40 і більше | 2,66 |
| 2. Гестаційний діабет в анамнезі | так | 2,53 |
| | ні | -0,20 |
| 3. Серцево-судинна патологія | так | 1,47 |
| | ні | -0,33 |
| 4. Прееклампсія в анамнезі | так | 2,77 |
| | ні | -0,17 |
| 5. Патологія сечовидільної системи | так | 1,07 |
| | ні | -0,42 |
| 6. Метаболічний синдром | так | 1,01 |
| | ні | -0,44 |
| 7. Захворювання ШКТ | так | 1,19 |
| | ні | -0,32 |
| 8. Самовільні викидні | так | 2,13 |
| | ні | -0,15 |
| 9. Анемія | так | 0,93 |
| | ні | -0,35 |
| 10. Запальні гінекологічні захворювання | так | 0,84 |
| | ні | -0,38 |

5. Якщо S досягла порога $a_2$, то рішення "Помірний ризик прееклампсії ".

6. Якщо порогів не досягнуто, послідовно розглядаємо наступні показники з ДПТ (п.2-6).
7. Якщо показник закінчились, а сума не досягла порогів, прогноз невизначений.

Даний алгоритм може бути використаний, як при ручному обчисленні прогнозу за ДПТ, так і за допомогою спеціального додатку для електронного гаджету.

Для розробки 2 кроку алгоритму прогнозування ми взяли показники, що характеризують перебіг даної вагітності (ускладнення загрозою переривання та раннім гестозом), результати доплерометрії (PI маткових артерій), наявність вегетосудинної дистонії (оцінка за опитувальником О.М.Вейна > балів 40) та показники порушення гомеостазу жінки у I триместрі гестації (проатерогенні порушення ліпідного обміну, дефіцит вітаміну D, зсув цитокінового профілю в бік прозапальних цитокінів, протромботичні зміни систему гемостазу зі зростанням D-димеру та фактору Віллебранда). Всі відібрані показники з розрахованою інформативністю представлені у таблиці 6.3.

Очікувано найвищу інформативність, яка у 4-10 разів вища відносно інших показників, отримав фактор «PI маткових артерій > 2.7», який рекомендовано для скринінгової оцінки ризику прееклампсії у загальній популяції, тому ми не будемо включати його до ДПТ на 2 кроці, а виділимо окремо, оскільки при його виявлені відразу виноситься рішення про високий ризик прееклампсії і подальша робота алгоритму не потрібна.

Серед останніх показників найвища оцінка інформативності у показників «Тригліцириди > 2 ммоль/л» та «Рівень вітаміну D < 30 нг/мл», що відповідає даним цілої низки сучасних дослідників про високу прогностичну цінність цих показників. Загалом, всі відібрані показники мали інформативність вище 25, тому вони всі включені до результуючої ДПТ для 2 кроку прогнозування (табл. 6.4).

Послідовність роботи алгоритму 2 кроку прогнозування прееклампсії у жінок після ДРТ подібна до вищеописаної з використанням відповідної ДПТ. Експериментально розраховані емпіричні пороги $a_1 = 5$, $a_2 = -3$.

Таблиця 6.3 – Фактори ризику прееклампсії для 2 кроку прогнозування

| Показник | Значення | P1 | P2 | I |
|---|---|---|---|---|
| 1. Загроза переривання | так | 56,3 | 32,4 * | 51,32 |
| | ні | 43,7 | 67,6 * | |
| 2. Ранній гестоз | так | 25,0 | 8,8 * | 43,61 |
| | ні | 75,0 | 91,2 * | |
| 3. Виражена вегетативна дисфункція (кількість балів > 40) | так | 64,6 | 44,1 * | 37,33 |
| | ні | 35,4 | 55,9 * | |
| 4. PI маткових артерій > 2,7 | так | 45,8 | 4,9 * | 248,44 |
| | ні | 54,2 | 95,1 * | |
| 5. Тригліциріди > 2 ммоль/л | так | 41,7 | 17,6 * | 63,25 |
| | ні | 58,3 | 82,4 * | |
| 6. Рівень вітаміну D < 30 нг/мл | так | 45,8 | 21,6 * | 58,89 |
| | ні | 54,2 | 78,4 * | |
| 7. Зсув цитокінового профілю у прозапальний бік | так | 25,0 | 11,8 * | 26,17 |
| | ні | 75,0 | 88,2 * | |
| 8. D-димер > 300 нг/мл | так | 45,8 | 28,4 * | 28,58 |
| | ні | 54,2 | 71,6 * | |
| 9. ФВ > 1,6 МО/мл | так | 31,3 | 16,7 * | 26,03 |
| | ні | 68,7 | 83,3 * | |

Примітки: P1 – частота зустрічання фактору у вибірці 1;
P2 – частота зустрічання фактору у вибірці 2;
I – інформативність показника;
* – достовірність різниці відносно вибірки 2.

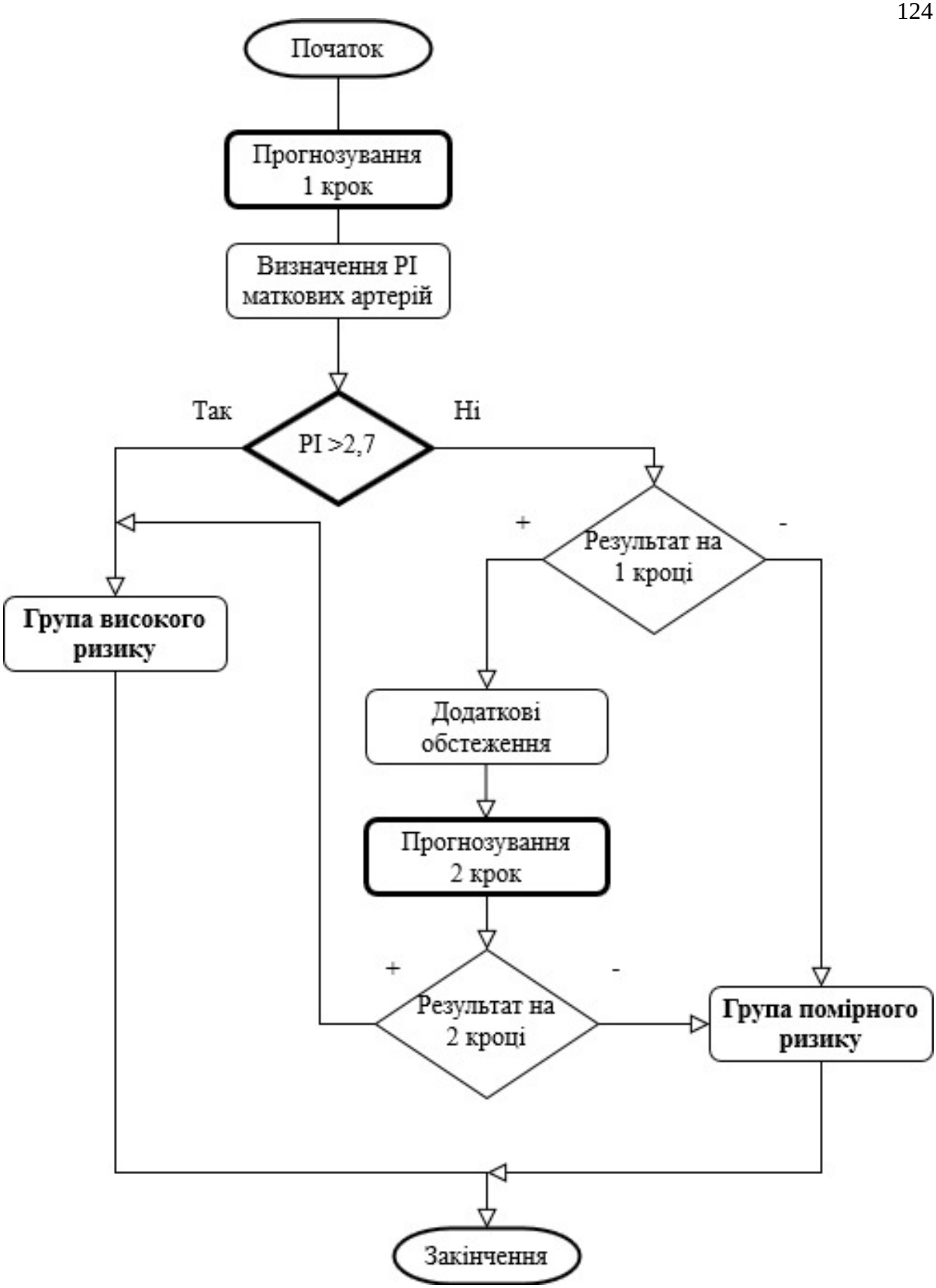
Загальна схема прогнозування прееклампсії представлена на рис.6.1. При першому звертанні жінки, вагітної в результаті застосування ДРТ, відбувається збір анамнестичних та медико-соціальних даних і здійснюється перший крок прогнозування. Далі проводять допплерометричне дослідження кровотоку. Якщо PI маткових артерій > 2,7, 2 крок прогнозування не проводиться, жінка відноситься до групи високого ризику виникнення

прееклампсії і потребує проведення додаткових профілактичних заходів. Якщо PI маткових артерій < 2,7 і результат 1 кроку прогнозування «високий ризик прееклампсії» проводяться додаткові обстеження і 2 крок прогнозування, по результатам якого виноситься остаточне рішення про ступінь ризику прееклампсії і відповідні заходи по її профілактиці.

Таблиця 6.4 – Диференційно-прогностична таблиця для 2-го кроку оцінки ризику прееклампсії

| Показник | Значення | ПК |
|---|---|---|
| 1. Тригліциріди > 2 ммоль/л | так | 1,87 |
| | ні | -0,75 |
| 2. Рівень вітаміну D < 30 нг/мл | так | 1,63 |
| | ні | -0,80 |
| 3. Загроза переривання | так | 1,20 |
| | ні | -0,95 |
| 4. Ранній гестоз | так | 2,27 |
| | ні | -0,42 |
| 5. Виражена вегетативна дисфункція (кількість балів > 40) | так | 0,83 |
| | ні | -0,99 |
| 6. D-димер > 300 нг/мл | так | 1,04 |
| | ні | -0,60 |
| 7. Зсув цитокінового профілю у прозапальний бік | так | 1,63 |
| | ні | -0,35 |
| 8. ФВ > 1,6 МО/мл | так | 1,36 |
| | ні | -0,42 |

Таким чином, прогнозування прееклампсії у жінок після ДРТ дозволяє здійснювати диференційоване ведення таких жінок. При низькому ризику прееклампсії ведення вагітності здійснює згідно протоколів МОЗ. Якщо результат "Високий ризик прееклампсії", жінці проводиться додатковий курс патогенетичного лікування. Застосування такої схеми дозволить знизити частоту виникнення і тяжкість проявів прееклампсії і відповідно зменшити частоту акушерських і перинатальних втрат, порушень стану плода і новонародженого у таких жінок.




«+» - результат на даному кроці прогнозування «високий ризик прееклампсії»

«-» - результат на даному кроці прогнозування «помірний ризик прееклампсії»

Рис. 6.1 – Схема проведення 2-х крокового прогнозування ризику прееклампсії

Для перевірки точності роботи алгоритму прогнозування проведено комплексне обстеження 20 вагітних після ДРТ. За прогнозом високий ризик прееклампсії був у 12 пацієнток (у 10 прогноз справдився), у інших 8 прогнозувався помірний ризик розвитку прееклампсії і у 7 прогноз справдився, а у 1 жінок діагностовано пізню прееклампсію помірного ступеня тяжкості, тобто результати прогнозування більш точно визначають ранню прееклампсію. Отже помилкових прогнозів було 3 (точність прогнозування склала – 85,0 %), причому всі випадки ранньої прееклампсії прогнозувались точно, про це говорять і інші дослідники [163].

Розроблений алгоритм прогнозування дозволяє з високою точністю (85,0 %) відносити жінок до групи ризику, що дозволить вчасно проводити відповідні профілактичні заходи, знизити частоту виникнення і тяжкість проявів прееклампсії і відповідно зменшити частоту акушерських і перинатальних втрат, порушень стану плода і новонародженого у таких жінок, захворюваність матері і дитини в майбутньому.

Запропонований алгоритм прогнозування є простим в застосуванні як при ручному обчисленні, так і з допомогою спеціалізованої програми і може бути рекомендований для використання у практичному акушерстві.

## 6.2 Профілактичні заходи для зниження частоти прееклампсії у вагітних після ДРТ

Оскільки патогенез прееклампсії залишається не до кінця визначеним, а існуючі методи її лікування не ефективні, не втрачає актуальності пошук високоефективних методів профілактики цього тяжкого і небезпечного ускладнення вагітності.

На сьогоднішній день єдиним загальновизнаним методом профілактики прееклампсії при високому її ризику є прийом аспірину з ранніх термінів до 36 тижнів тижнів вагітності. Дискутуються терміни, дози (75, 100 або 150 мг на добу) та контингенти жінок для призначення терапії.

Згідно діючого наказу МОЗ № 417 «Методичні рекомендації щодо надання амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги» , який застарів і повинен бути переглянутий відповідно до сучасних поглядів на профілактику прееклампсії, аспірин 75 мг з 16 тижнів вагітності до народження дитини призначається вагітним при наявності факторів ризику, до яких не включена вагітність після ДРТ.

Оскільки жінки після ДРТ загальновизнано відносяться до груп підвищеного ризику прееклампсії, тому ще до кількісної оцінки ступеня ризику ми рекомендуємо призначати ранню (з 11 – 14 тижнів гестації) профілактику з застосуванням аспірину – 100 мг один раз на добу перед сном.

Після проведення необхідних досліджень і кроків прогнозування при визначеному високому ризику прееклампсії рекомендується застосування профілактичного комплексу, патогенетично спрямованого на корекцію виявлених порушень.

Це вже згадане призначення базової терапії – аспірин 100 мг на добу. Після проведення необхідних досліджень і кроків прогнозування: при помірному ризику – продовження базової терапії, при високому ризику: корекція базової дози аспірину до 150 мг на добу, психопрофілактика (обгрунтовано високою частотою і вираженістю вегето-судинній дистонії), препарати вітаміну D (виявлено дефіцит вітаміну D), препаратів поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) ω3 (метаболічні порушення, підвищення тригліциридів). Надаються рекомендації по збалансованому харчуванню (обмеження вуглеводів та тваринних жирів, вживання морепродуктів, дробне харчування), корекції способу життя (відмова від шкідливих звичок, достатній сон, прогулянки на свіжому повітрі, збалансоване фізичне навантаження).

Вітамін D відіграє важливу роль в забезпеченні системи мати-плацента-плід, включаючи імплантацію, формування плаценти, ембріогенез, інтра- і постнатальний періоди. Високий ризик дефіциту вітаміну D зберігається

протягом усього гестації, що підтверджується численними епідеміологічними дослідженнями і високою поширеністю даного стану у вагітних жінок. Показаний негативний вплив низьких рівнів 25 (OH) D у жінки на перебіг вагітності, розвиток плода та здоров'я новонароджених. Потенційні механізми, що лежать в основі даних взаємозв'язків, включають метаболічні, імуномодулюючі та протизапальні ефекти вітаміну D. Окремий інтерес представляють епігенетичні модифікації і як наслідок фетальне програмування, асоційоване з рівнем 25 (OH) D [9, 180].

Обгрунтованість призначення вітаміну D базується на оновленому у 2019 р. Кокранівському огляді з цього питання [137], згідно якого докази, отримані з 22 випробувань за участю 3725 вагітних жінок, дозволяють припустити, що додаткове застосування вітаміну D під час вагітності, ймовірно, знижує ризик розвитку прееклампсії, не впливаючи на ризик передчасних пологів. Згідно іншого дослідження 2019 р. щодо схем призначення вітаміну D у вагітних більше рекомендованих схем 200-600 МО порівняно з рекомендованими дозами не знижує або незначно знижує ризик прееклампсії. Тому ми призначаємо 400 МО вітаміну D протягом щонайменше 1 місяць (в разі вираженого дефіциту доза та тривалість прийому повинні бути скориговані).

Слід зазначити певну перевагу застосування при вагітності препаратів ω3 ПНЖК перед споживанням різних видів морепродуктів, яке може бути небезпечним через високий вміст діоксину, токсичних сполук ртуті, поліхлорвінілових дифенілів.

Основні позитивні властивості ω3 ПНЖК (протизапальна, антитромботична дія, здатність регулювати метаболізм) забезпечуються наступними механізмами [21]:

- пригнічення синтезу прозапальних ейкозаноїдів;
- активізація синтезу протизапальних ейкозаноїдів;
- зменшення продукції фактора агрегації тромбоцитів, фактору некрозу пухлини й інтерлейкіну 1;

- пригнічуючий вплив щодо фактору росту еритроцитів, зменшення агрегації еритроцитів,
- вазодилятуючий ефект (покращення кровотоку, зниження тиску);
- нормалізація ліпідного обміну (зниження рівня тригліцеридів і ліпопротеїдів дуже низької щільності у плазмі крові, підвищенні рівня ліпопротеїдів високої щільності).

Показана ефективність препаратів ω3 ПНЖК у зниженні ризику передчасних пологів та гестаційного діабету, перинатальної смертності, позитивна роль у розвитку мозку плода й новонародженого, його когнітивних здатностей, функції зору, зниженню ризику розвитку алергійних станів і бронхіальної астми у дітей в майбутньому. Даних щодо вплив на прееклампсію недостатньо.

Зараз з’явилась низка досліджень доцільності призначення саме комбінації вітаміну D і ω3 ПНЖК [118, 151].

Існує ряд досліджень, які показують, що омега-3 виявляються дуже ефективними для лікування основних депресійних розладів та інших психічних розладів, зокрема післяпологової депресії, за рахунок позитивного впливу на метаболізм серотоніну [182] .

Підкреслюється, що омега-3 не мають жодних даних про побічні ефекти, що заслуговує уваги для подальших досліджень.

Призначаються препарати омега-3 у дозі 500-800 мг на добу протягом 1-3 місяців.

Для посилення антистресорного захисту і покращення психологічного стану вагітних як метод психологічної адаптації використовували музикотерапію та рекомендований німецьким психотерапевтом професором Льойнером метод символдрами (кататимно-імагінативна психотерапія). Проводили 5-8 сеансів.

Музикотерапія використовує музику в якості психотерапевтичного засобу. Пацієнтка займає зручну позу у комфортному приміщенні, розслабляється і спокійно слухає музику П. Хюбнера протягом 40 хв.

Проводиться 10 сеансів двічі щодня (після сніданку та ввечері). Музикотерапія має релаксуючий вплив, сприяє відновленню біоритмів, працездатності, підвищує захисні сили організму [3, 26, 33].

Символдрама (кататимно-імагинативна терапія), кататимне переживання образів як метод глибинно-психологічної психотерапії виявився високоефективним при короткостроковому лікуванні неврозів і психосоматичних захворювань. Метод, розроблений німецьким психотерапевтом Х.Льойнером, офіційно визнаний системою охорони здоров'я деяких європейських країн. У символдрамі поєдналися переваги цілого спектру психотерапевтичних технік (класичного і юнгіанского аналізу, поведінкової психотерапії, гуманістичної психології, аутотренінгу) [14, 15]. Висока ефективність методу доведена численними дослідженнями [11, 27, 166].

Сутність методики символдрами. Пацієнта вводять у стан розслаблення. і пропонують уявити образи на задану тему – стандартний мотив. Уявляючи образи, пацієнт розповідає про свої переживання лікарю, який супроводжує і направляє пацієнта у відповідності зі стратегією лікування. Тривалість уявлення образів становить близько 20 хв. Як основні мотиви символдрами використовують: луг, як вихідний образ кожного сеансу; підйом у гору, щоб побачити з її вершини панораму; проходження вздовж струмка вгору або вниз; обстеження будинку; спостереження лісу й очікування істоти, що вийде з нього вийде.

Використання при психотерапії вагітних мотивів основного ступеня символдрами (луг, струмок, квітка, будівництво будинку) дозволяє трансформувати підсвідомі страхи щодо перебігу та результатів вагітності, посилює відчуття гармонії, врівноваженості, підвищують стресостійкість, оптимізм, позитивно позначається на загальному самопочутті.

Одним з важливих моментів ведення початку вагітності у жінок після ДРТ, якому не завжди приділяється достатня увага, є наявність симптомів раннього токсикозу (у зарубіжній літературі «тошнота та блювота» вагітних.

Зростає кількість публікацій про негативні наслідки нудоти та блювоти вагітних, що при тяжких формах (hyperemesis gravidaru) супроводжуються загрозою відшарування хоріона і плаценти, важкими неврологічними ускладненнями, збільшенням частоти передчасних пологів, затримкою росту плода, розривом стравоходу у жінки, пневмотораксом, крововиливом в сітківку ока та ін. [102, 109, 124]. Популяційне когортне дослідження, проведене шведськими авторами з 1997 по 2009 рр., до якого входили понад 1 млн. вагітних, виявило, що при розвитку вираженої блювоти вагітних в 2 рази зростає частота прееклампсії [66].

При вагітності після ДРТ важливо вчасно застосовувати адекватні заходи по усуненню навіть легких проявів раннього токсикозу (РТ) для запобігання розвитку тяжкої форм, ускладнень вагітності, погіршення психологічного стану вагітних.

При незначних проявах РТ за рекомендаціями ВООЗ (2017) у першу чергу призначають рослинні препарати та вітаміни. Ефективними та безпечними є комплексні препарати, що містять екстракт імбиря з вітаміном В6. При своєчасній терапії у більшості випадків не потрібне призначення препаратів 2-3-ї лінії лікування, які можуть мати побічну дію.

Ми рекомендуємо при нетяжких формах тошноти і блювоти вагітних застосовувати препарат, капсула якого містить 150 мг екстракту імбиру та 6 мг піридоксину від 1 до 3 капсул на добу в залежності від вираженості симптомів.

## 6.3. Оцінка ефективності застосування рекомендованого профілактичного комплексу

Для перевірки ефективності запропонованого комплексу профілактичних заходів відібрано 60 вагітних жінок після ДРТ, які методом рандомізації розділені на 2 групи: 30 жінок, які отримали рекомендований комплекс (основна група) і 30 жінок (група порівняння), профілактику прееклампсії у яких здійснювали відповідно до наказу МОЗ № 417 «Методичні рекомендації щодо надання амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги», аспірин 75 мг з 16 тижнів вагітності до народження дитини призначається вагітним при наявності факторів ризику (гіпертензивні розлади при попередніх вагітностях, хронічні захворювання нирок, аутоімунні захворювання, цукровий діабет, хронічна артеріальна гіпертензія, збільшений індекс маси тіла, прееклампсія у матері жінки). Групи були порівнюваними між собою. 50 жінок з неіндукованою вагітністю склали контрольну групу.

Жінки обох груп отримували базовий догляд згідно рекомендацій протоколів МОЗ України.

12 жінок основної групи та 10 з групи порівняння відмічали різноманітні прояви РТ легкої форми у терміні вагітності 6-10 тижнів (табл. 6.5), найчастіше це нудота від 1 до 3 годин на добу, блювота – до 3 разів, більше половини жінок відмітили зниження апетиту, третина - спотворення відчуття смаку і запаху, головокружіння, слабкість та тахікардію, кілька випадків ацетонурії та зниження діурезу, зниження маси тіла від 1 до 4 кг.

Застосування рекомендованої терапії дозволило покращити стан жінок вже на 2-3 добу (див. табл. 6.5), тоді як жінки групи порівняння відмічали деяке полегшення лише на 5-6 добу. Після 2-х тижнів терапії переважна більшість жінок основної групи відмічала суттєве покращення стану аж до повного зникнення симптомів РТ: так, суттєво зменшилась частка жінок, що скаржились на нудоту (з 75,0 до 16,7 %, $p < 0,05$) зниження апетиту (з 58,3 до

16,7 %, p < 0,05) та слабкість (з 41,7 до 8,3 %, p < 0,05), не відмічалось блювоти та деяких інших проявів. У жінок групи порівняна також знизилась частота цих проявів, однак достовірне зниження відмічено лише для нудоти, інші показники були вищими ніж у жінок основної групи. У 1 (10,7 %) жінки групи порівняння тяжкість РТ збільшилась до проявів, що відповідають середньому ступеню тяжкості (нудота до 3-4 годин на добу, блювота до 4-5 разів, зниження маси тіла до 8 кг, виражена ацетонурія та олігурія), були застосовані заходи другої лінії втручань, а саме – антиеметичні препарати.

Таблиця 6.5 – Частота симптомів РТ в динаміці лікування, абс.ч. (%)

| Симптом | Основна група, n = 12 | | Група порівняння? n = 10 | |
|---|---|---|---|---|
| | До лікування | В динаміці лікування | До лікування | В динаміці лікування |
| Нудота | 9 (75,0) | 2 (16,7)* | 8 (80,0) | 4 (40,0)* |
| Блювота | 5 (41,7) | - ( | 4 (40,0) | 1 (10,0) |
| Зниження апетиту | 7 (58,3) | 2 (16,7)* | 6 (60,0) | 4 (40,0) |
| Салівація | 1 (8,3) | - | 2 (20,0) | 1 (10,0) |
| Спотворена реакція на смак і запах | 4 (33,3) | - | 5 (50,0) | 2 (20,0) |
| Слабкість | 5 (41,7) | 1 (8,3)*# | 5 (50,0) | 4 (40,0) |
| Головокружіння | 3 (25,0) | - | 2 (20,0) | 2 (20,0) |
| Тахікардія | 4 (33,3) | 1 (8,3) | 3 (30,0) | 2 (20,0) |
| Ацетонурія | 1 (8,3) | - | - | - |
| Знижений діурез | 1 (8,3) | - | 2 (20,0) | 1 (10,0) |
| Зниження маси тіла | 2 (16,7) | - | 3 (30,0) | 2 (20,0) |

Примітка. * - різниця достовірна відносно показника до лікування (p <0,05);

# - різниця достовірна відносно показника групи порівняння (p <0,05)

За період лікування препаратом імбиря з піродиксином не відмічено жодного випадку побічних ефектів, алергічних реакцій, змін загального аналізу крові. Всі жінки відмічали добру переносимість препарату.

Контроль лабораторних показників проводили в динаміці застосування лікувально-профілактичних заходів (19-21 тижнів гестації).

Застосування комплексної патогенетично обгрунтованої профілактики прееклампсії дозволило покращити показники ферментативної функції печінки та ліпідного обміну, які у вагітних після ДРТ були порушені до застосування терапії (табл. 6.6).

Таблиця 6.6 – Показники трансаміназ та ліпідограми жінок в динаміці лікування

| Показник | Група жінок | | | | Контрольна група, n = 50 |
|---|---|---|---|---|---|
| | Основна група, n = 30 | | Група порівняння, n = 30 | | |
| | До лікування | В динаміці лікування | До лікування | В динаміці лікування | |
| АлАТ (Од/л) | 31,2±5,1[1] | 21,8±7,5 | 28,9±4,8[1] | 25,3±5,6[1] | 12,4±3,7 |
| АсАТ (Од/л) | 36,3±4,7[1] | 26,6±5,9 | 35,4±5,6[1] | 30,2±5,1[1] | 15,8±3,6 |
| ЗХС, ммоль/л | 4,2±0,40 | 3,7±0,38 | 4,4±0,4[1] | 4,5±0,43 | 3,4±0,31 |
| ХС-ЛПВЩ, ммоль /л | 0,98±0,10[1] | 1,16±0,08[2] | 0,96±0,07[1] | 0,91±0,07[1] | 1,36±0,08 |
| ТГ, ммоль/л | 2,14±0,22[1] | 1,45±0,19[23] | 2,11±0,30[1] | 2,16±0,23[1] | 1,19±0,13 |
| ХС-ЛПНЩ, ммоль / л | 3,46±0,33[1] | 2,61±0,27[23] | 3,41±0,24[1] | 3,35±0,31[1] | 2,17±0,18 |
| ХС ЛПДНЩ, ммоль /л | 0,98±0,12[1] | 0,58±0,14[23] | 1,01±0,13[1] | 0,94±0,22 | 0,46±0,11 |
| ІА | 2,86±0,14[1] | 1,82±0,23[123] | 2,88±0,16[1] | 2,81±0,18[1] | 1,13±0,18 |

Примітки: [1] - достовірність різниці у показниках відносно контрольної групи ($p<0,05$);

[2] - різниця достовірна щодо показника до лікування ($p<0,05$);

[3] - достовірність різниці у показниках відносно групи порівняння ($p<0,05$)

В динаміці лікування у жінок основної групи встановлено достовірне зростання ХС-ЛПВЩ, зниження ХС-ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ та ІА, практично всі показники досягли рівня контрольної групи, тоді як у групі порівняння не спостерігалось позитивної динаміки досліджуваних показників.

Використання препаратів вітаміну D у комплексі з ω3 ПНЖК дозволило усунити дефіцит даного вітаміну у пацієнток основної групи (зростання концентрації з 27,3±2,1 до лікування до 35,6±2,4 нг/мл в динаміці лікування, $p<0,05$). У жінок групи порівняння середній рівень вітаміну D суттєво не змінився (рис. 6.2).

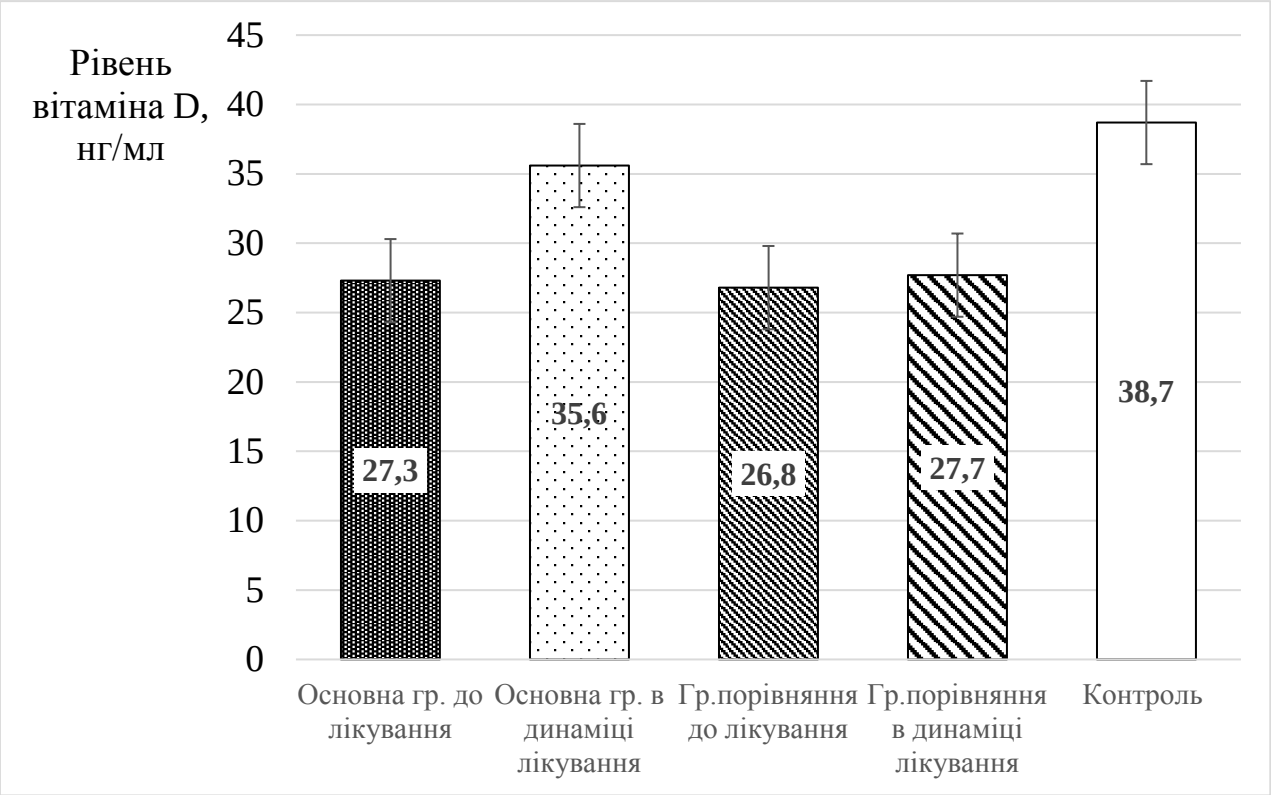



Рисунок 6.2 – Концентрація вітаміну D в крові вагітних після ДРТ залежно від методу терапії, нг/мл

За рахунок імуномоделюючої та протизапальної дії рекомендованого лікувально-профілактичного комплексу відмічені також позитивні зміни цитокінового профілю, спостерігається достовірне зниження прозапальних цитокін ІЛ-1 і ФПН та підвищення протизапального цитокіну ІЛ-10 (табл.

6.7). У вагітних групи порівняння зберігався дизбаланс цитокінів у прозапальний бік.

Таблиця 6.7 – Цитокіновий профіль жінок в динаміці лікування, пг/мл

| Показник | Група жінок | | | | Контрольна група, n = 50 |
|---|---|---|---|---|---|
| | Основна група, n = 30 | | Група порівняння, n = 30 | | |
| | До лікування | В динаміці лікування | До лікування | В динаміці лікування | |
| ІЛ-1 | 8,2±0,36[1] | 7,1±0,41[23] | 7,9±0,34[1] | 7,8±0,43 | 6,8±0,31 |
| ІЛ-2 | 11,5±1,17 | 9,4±1,33 | 10,6±1,10 | 11,0±1,23 | 8,3±1,40 |
| ІЛ-6 | 9,6±1,21[1] | 7,5±1,08 | 9,7±1,06[1] | 9,4±1,12[1] | 6,7±1,01 |
| ІЛ-8 | 78,7±5,24[1] | 67,3±4,89 | 80,3±4,68[1] | 77,4±4,73[1] | 61,4±3,45 |
| ФНП | 9,1±0,46[1] | 7,5±0,41[2] | 8,9±0,80[1] | 8,7±0,65[1] | 7,2±0,18 |
| ІЛ-10 | 3,0±0,64[1] | 4,6±0,54[2] | 3,2±0,59[1] | 3,4±0,70[1] | 5,8±0,72 |

Примітки: [1] - достовірність різниці у показниках відносно контрольної групи ($p<0,05$);

[2] - різниця достовірна щодо показника до лікування ($p<0,05$);

[3] - достовірність різниці у показниках відносно групи порівняння ($p<0,05$)

Застосування комплексу терапії дозволило знизити протромботичний потенціал системи гемостазу (табл. 6.8). На тлі достовірного зростання кількості тромбоцитів, достовірно знизився індекс їх АДФ-індукованої агрегації, концентрація фіфібріногену, скоротився АЧТЧ та знизилось значення РФМК-тесту. Слід відмітити суттєве зниження вмісту в крові D-димеру (з 295,4±20,2 до 210,7±24,1 нг/мл, $p<0,05$), який вважають маркером тромбоутворення і фібринолізу, та маркеру пошкодження ендотелію – фактору фон Віллебранта (з 1,34±0,22 до 0,58±0,33 МО/мл, $p<0,05$). У пацієнток, які не отримали рекомендованого патогенетично спрямованого лікувально-профілактичного комплексу, позитивних змін стану системи гемостазу не спостерігалось.

Таблиця 6.8 – Показники системи гемостазу в динаміці лікування

| Показник | Група жінок | | | | Контрольна група, n = 50 |
|---|---|---|---|---|---|
| | Основна група, n = 30 | | Група порівняння, n = 30 | | |
| | До лікування | В динаміці лікування | До лікування | В динаміці лікування | |
| Кількість тромбоцитів, $10^9$/л | 256,4±12,4[1] | 295,3±14,2[12] | 250,3±15,4[1] | 270,2±20,1 | 341,3±18,4 |
| Індекс АДФ-індукованої агрегації, % | 53,5±4,2[1] | 42,4±5,0[2] | 56,3±5,7[1] | 51,2±6,4 | 39,7±6,8 |
| Фібриноген, г/л | 4,0±0,21[1] | 3,1±0,32 | 3,7±0,34[1] | 3,4±0,28 | 2,8±0,40 |
| Протромбіновий індекс, % | 102,4±13,1 | 91,4±11,5 | 100,5±12,7 | 96,7±10,6 | 85,1±6,7 |
| АЧТЧ, с | 32,8±1,1[1] | 27,3±1,4[23] | 33,7±1,5[1] | 31,2±1,3[1] | 26,3±1,2 |
| РФМК-тест, мг/мл | 7,6±0,71[1] | 4,5±0,68[23] | 7,5±0,58[1] | 6,7±0,55[1] | 3,7±0,32 |
| D-димер, нг/мл | 295,4±20,2[1] | 210,7±24,1[123] | 301,2±22,5[1] | 288,3±24,1[1] | 158,3±18,4 |
| ФВ, МО/мл | 1,34±0,22[1] | 0,58±0,33[23] | 1,36±0,25[1] | 1,24±0,28[1] | 0,52±0,16 |

Примітки: [1] - достовірність різниці у показниках відносно контрольної групи ($p<0,05$);

[2] - різниця достовірна щодо показника до лікування ($p<0,05$);

[3] - достовірність різниці у показниках відносно групи порівняння ($p<0,05$)

Покращення загального стану жінок основної групи та застосування психотерапії позитивно позначились на їхньому нейро-вегетативному та психо-емоційному статусі, якості життя (табл. 6.9).

Проведене тестування за опитувальником О.М. Вейна встановило достовірне зниження медіани кількості балів у жінок, які отримували рекомендований комплекс, з 42 (інтерквартильний розмах 29-57) до 20 (9-27)

балів (p < 0,05), у жінок групи порівняння не відмічено достовірного зниження показника.

Таблиця 6.9 – Характеристика нейро-вегетативного, психологічного стану та якості життя обстежених жінок в динаміці лікування, бали, медіана [інтерквартильний розмах]

| Показник | Група жінок | | | | Контрольна група, n = 50 |
|---|---|---|---|---|---|
| | Основна група, n = 30 | | Група порівняння, n = 30 | | |
| | До лікування | В динаміці лікування | До лікування | В динаміці лікування | |
| Кількість балів за опитувальником О.М. Вейна | 42[1] [29-57] | 20 [2] [9-27] | 39[1] [28-45] | 34 [28-46] | 21 [14-26] |
| Рівень особистісної тривожності | 56 [51-65] | 38 [2] [29-42] | 57 [53-65] | 54 [48-62] | 44 [36-54] |
| Рівень ситуативної тривожності | 62[1] [50-73] | 37[23] [29-45] | 63[1] [55-75] | 60[1] [58-73] | 46 [36-54] |
| Фізичний компонент здоров'я | 67[1] [60-82] | 85[23] [76-95] | 69[1] [60-81] | 64[1] [57-75] | 87 [77-95] |
| Психологічний компонент здоров'я | 68[1] [51-78] | 82[23] [67-91] | 65[1] [50-76] | 62[1] [54-71] | 85 [74-94] |

Примітки: [1] - достовірність різниці у показниках відносно контрольної групи (p<0,05);

[2] - різниця достовірна щодо показника до лікування (p<0,05);

[3] - достовірність різниці у показниках відносно групи порівняння (p<0,05)

Проведена в динаміці терапії оцінка тривожності за допомогою методикою Спілбергерера-Ханіна продемонструвала суттєве зменшення як рівня особистісної, так і більш виражене – ситуативної тривожності у пацієнток основної групи. Повторне проведення опитування для оцінки якості життя (опитувальник SF-36) показало суттєве зростання бальної

оцінки пацієнток основної групи за обома інтегральними шкалами (фізичний і психологічний компоненти здоров'я). Опитування пацієнток групи не продемонструвало позитивних змін їхнього нейро-вегетативного та психо-емоційного статусу, підвищення якості життя.

Подальше спостереження за обстеженими жінками в динаміці вагітності показало, що ознаки прееклампсії спостерігались лише у 5 (15,0 %) жінок основної групи, у 1 (3,3 %) жінки відмічена рання прееклампсія (26 тижнів вагітності), у 4-х (11,7 %) – пізня прееклампсія, діагноз «тяжка прееклампсія» не виставлявся. У групі порівняння прееклампсія виникла у 8 (26,7 %) пацієнток, причому у 5 випадках – ознаки прееклампсії зафіксовано до 34 тижнів (рання прееклампсія), з них у 2 жінок розвинулась тяжка прееклампсія. Тобто зафіксовано зниження частоти прееклампсії при застосуванні рекомендованого комплексу на 43,8 %, причому переважно за рахунок ранньої прееклампсії (3,3 % у основній групі проти 15,0 % у групі порівняння, $p<0,05$), частота якої знизилась на 78 %, що відповідає сучасним уявленням про те, що профілактика ефективна лише для ранньої прееклампсії.

Завдяки створенню більш сприятливих умов для розвитку гестації, покращанню загального стану організму жінки вагітність при застосуванні рекомендованого лікувально-профілактичного комплексу проходила з меншою частотою ускладнень та порушень стану плода (табл. 6.10). Достовірно знижена частота плацентарної недостатності (30,0 проти 56,7 % у групі порівняння, $p<0,05$), у 2 рази нижча частота дистресу плода та затримки його росту.

Позитивна направленість змін у жінок основної групи зберіглась і в пологах (табл. 6.11). На 30 % знизилась частота розродження шляхом кесаревого розтину, у 2 рази – передчасних пологів, у 3 рази – дистресу плода (13,3 проти 33,3 % у жінок групи порівняння, $p<0,05$), кровотеч та оповиття пуповиною.

У післяпологовому періоді у жінок після рекомендованого лікування спостерігалось зниження відносно групи порівняння у 2,7 разу частоти порушень інволюції матки та у 4,7 разу - пізніх кровотеч (табл. 6.12).

Таблиця 6.10 – Характеристика перебігу вагітності обстежених жінок залежно від застосування лікувально-профілактичних заходів, абс.ч. (%)

| Показник | Група жінок після ДРТ | | | | Контрольна група, n = 50 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Основна група, n = 30 | | Група порівняння, n = 30 | | | |
| | абс.ч. | % | абс.ч. | % | абс.ч. | % |
| Гестаційний діабет | 1 | 3,3 | 3 | 10,0 | - | - |
| Загроза передчасних пологів | 7 | 23,3* | 10 | 33,3* | 2 | 4,0 |
| Плацентарна недостатність | 9 | 30,0*# | 17 | 56,7* | 4 | 8,0 |
| Дистрес плода | 7 | 23,3* | 12 | 40,0* | 3 | 6,0 |
| Затримка росту плода | 3 | 10,0 | 7 | 23,3* | 2 | 4,0 |
| Анемія вагітних | 5 | 16,7 | 8 | 26,7 | 6 | 12,0 |

Примітки: * - достовірність різниці у показниках відносно контрольної групи ($p<0,05$);

# - достовірність різниці у показниках відносно групи порівняння ($p<0,05$).

У 1 (3,3 %) жінки основної групи та у 5 (16,6 %) пацієнток групи порівняння ($p<0,05$), що перенесли прееклампсію, після розродження зберігався підвищений артеріальний тиск (більше 140/95 мм рт.ст.) та/або протеінурія, відсутність позитивної динаміки неврологічного статусу, що обумовило більш тривале перебування жінок групи порівняння в стаціонарі

(6,3±2,1 проти 4,2±1,7 у основній групі), що свідчить не тільки про медичну, а й про економічну ефективність рекомендованого лікування.

У 6 (24,0 %) пацієнток групи порівняння та 1 (3,3 %) основної групи (p<0,05) відмічались деякі ознаки депресивного стану.

Таблиця 6.11 – Характеристика перебігу пологів обстежених жінок залежно від застосування лікувально-профілактичних заходів, абс.ч. (%)

| Показник | Група жінок після ДРТ | | | | Контрольна група, n = 50 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Основна група, n = 30 | | Група порівняння, n = 30 | | | |
| | абс.ч. | % | абс.ч. | % | абс.ч. | % |
| Кесарів розтин | 12 | 40,0* | 18 | 60,0* | 3 | 6,0 |
| Передчасні пологи | 4 | 13,3 | 8 | 26,7* | 2 | 4,0 |
| Дистрес плода в пологах | 4 | 13,3*# | 10 | 33,3* | 2 | 4,0 |
| Кровотеча > 0,5 % маси тіла | 1 | 3,3 | 3 | 10,0 | 2 | 4,0 |
| Оповиття пуповиною | 2 | 6,7 | 6 | 20,0* | 3 | 6,0 |

Примітки: * - достовірність різниці у показниках відносно контрольної групи (p<0,05);

# - різниця достовірна щодо показника пацієнток групи порівняння (p<0,05).

Всі жінки обстежених груп народили живих дітей, проте найвища частота порушень стану новонороджених спостерігалась в групі порівняння (табл. 6.13). Майже половина дітей народилось в стані асфіксії (46,7 % проти 20,0 та 18,0 % в основній групі та в контролі відповідно, p<0,05), причому у 2 (6,6 %) з них діагностована тяжка асфіксія, чого не відмічено у інших групах. На третину знизилась частота недоношеності та гіпотрофічності. Достовірно нижчою виявилась і частота порушень періоду неонатальної адаптації (30,0 проти 53,3 % у жінок групи порівняння, p<0,05).

Таблиця 6.12 – Характеристика перебігу післяпологового періоду обстежених жінок залежно від застосування лікувально-профілактичних заходів, абс.ч. (%)

| | Група жінок після ДРТ | | | | Контрольна група, n = 50 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Основна група, n = 30 | | Група порівняння, n = 30 | | | |
| | абс.ч. | % | абс.ч. | % | абс.ч. | % |
| Порушення інволюції матки | 2 | 4,2 | 11 | 10,8 | 1 | 2,0 |
| Порушення лактації | 4 | 8,3 | 14 | 13,7 | 4 | 8,0 |
| Гнійно-септичні ускладнення | 3 | 6,3 | 9 | 8,8 | 2 | 4,0 |
| Пізня кровотеча | 1 | 2,1 | 10 | 9,8 | - | - |

Таблиця 6.13 – Показники стану новонароджених залежно від застосування лікувально-профілактичних заходів у матері при вагітності, абс.ч. (%)

| Ускладнення | Група новонароджених | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Основна група, n = 30 | | Група порівняння, n = 30 | | Контроль, n = 50 | |
| | абс.ч. | % | абс.ч. | % | абс.ч. | % |
| Асфіксія при народженні | 6 | 20,0*# | 14 | 46,6* | 9 | 18,0 |
| Недоношеність | 6 | 20,0* | 9 | 30,0* | 2 | 4,0 |
| Гіпотрофія | 7 | 23,3* | 10 | 33,3* | 3 | 6,0 |
| Втрата маси тіла більше 10% | 4 | 13,3 | 9 | 30,0* | 2 | 4,0 |
| Пізнє прикладання до грудей | 6 | 20,0* | 11 | 36,7* | 3 | 6,0 |
| Порушення періоду адаптації | 9 | 30,0*# | 16 | 53,3* | 5 | 10,0 |

Примітки: * - різниця достовірна щодо показника дітей контрольної групи ($p<0,05$);

# - різниця достовірна щодо показника дітей групи порівняння ($p<0,05$).

Таким чином, можна зробити наступні висновки. За результатами проведених досліджень виділили показники (анамнестичні, медико-соціальні, допплерометричні, показники гомеостазу), які можуть бути використані при виділенні групи високого ризику прееклампсії. Після проведення необхідних математичних розрахунків розроблено двокроковий алгоритм прогнозування. При першому звертанні жінки, вагітної в результаті застосування ДРТ, відбувається збір анамнестичних та медико-соціальних даних і здійснюється перший крок прогнозування. Далі проводять допплерометричне дослідження кровотоку. Якщо PI маткових артерій > 2,7, 2-й крок прогнозування не проводиться, жінка відноситься до групи високого ризику виникнення прееклампсії і потребує проведення додаткових профілактичних заходів. Якщо PI маткових артерій < 2,7 і результат 1 кроку прогнозування «високий ризик прееклампсії» проводяться додаткові обстеження і 2 крок прогнозування, по результатам якого виноситься остаточне рішення про ступінь ризику прееклампсії і відповідні заходи по її профілактиці.

Розроблений алгоритм прогнозування є простим в застосуванні і дозволяє з високою точністю (85,0 %) відносити жінок до групи ризику, що дозволить вчасно проводити відповідні профілактичні заходи, знизити частоту виникнення і тяжкість проявів прееклампсії і відповідно зменшити частоту акушерських і перинатальних втрат, порушень стану плода і новонародженого у таких жінок, захворюваність матері і дитини в майбутньому.

Після проведення необхідних досліджень і кроків прогнозування при визначеному високому ризику прееклампсії рекомендується застосування профілактичного комплексу, патогенетично спрямованого на корекцію виявлених порушень. Це призначення базової терапії – аспірин 100 мг на добу. При помірному ризику – продовження базової терапії, при високому ризику: корекція базової дози аспірину до 150 мг на добу, психопрофілактика (обгрунтовано високою частотою і вираженістю вегето-судинній дистонії), препарати вітаміну D (виявлено дефіцит вітаміну D), препаратів

поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) ω3 (метаболічні порушення, підвищення тригліциридів). Надаються рекомендації по збалансованому харчуванню (обмеження вуглеводів та тваринних жирів, вживання морепродуктів, дробне харчування), корекції способу життя (відмова від шкідливих звичок, достатній сон, прогулянки на свіжому повітрі, збалансоване фізичне навантаження).

Проведена перевірка ефективності запропонованого комплексу лікувально-профілактичних заходів показало, що його застосування дозволило в динаміці лікування покращити показники ферментативної функції печінки та ліпідного обміну (достовірне зниження рівня тригліцеридів та ХС ЛПДНЩ), усунути дефіцит вітаміну D, збалансувати цитокіновий профіль (зниження прозапальної спрямованості), знизити протромботичний потенціал системи гемостазу (зниження D-димеру та маркеру пошкодження ендотелію – фактору фон Віллебранта). Покращення загального стану жінок основної групи та застосування психотерапії дозволило знизити прояви ВСД, тривожність та покращити якість життя.

Такі зміни забезпечили більш сприятливий фон для розвитку гестації. Зафіксовано зниження частоти прееклампсії при застосуванні рекомендованого комплексу на 43,8 % (з 26,7 до 15,0 %), причому переважно за рахунок ранньої прееклампсії (3,3 % у основній групі проти 15,0 % у групі порівняння, $p<0,05$), частота якої знизилась на 78 %, що відповідає сучасним уявленням про те, що профілактика ефективна лише для ранньої прееклампсії. 2 (6,7 %) випадки тяжкої прееклампсії відмічені лише у групі порівняння.

Достовірно знижена частота плацентарної недостатності, у 2 рази нижча частота дистресу плода та затримки його росту. На 30 % знизилась частота розродження шляхом кесаревого розтину, у 2 рази – передчасних пологів, у 3 рази – дистресу плода. У післяпологовому періоді у жінок після рекомендованого лікування спостерігалось зниження відносно групи

порівняння у 2,7 разу частоти порушень інволюції матки та у 4,7 разу - пізніх кровотеч.

Збережений підвищений артеріальний тиск (більше 140/95 мм рт.ст.) та/або протеінурія, відсутність позитивної динаміки неврологічного статусу у частини жінок (16,6 %) групи порівняння обумовили більш тривале перебування жінок групи порівняння в стаціонарі (6,3±2,1 проти 4,2±1,7 доби у основній групі), що свідчить не тільки про медичну, а й про економічну ефективність рекомендованого лікування.

У 2 рази знизилась частота народження дітей в стані асфіксії (до 20,0 проти 46,7 %, $p<0,05$), тяжкої асфіксії не відмічено. На третину знизилась частота недоношеності та гіпотрофічності. Достовірно нижчою виявилась і частота порушень періоду неонатальної адаптації (30,0 проти 53,3 % у жінок групи порівняння, $p<0,05$).

Отже, доведена висока медико-соціальна та економічна ефективність запропонованого лікувально-профілактичного комплексу для попередження прееклмапсії у вагітних після ДРТ дозволяє рекомендувати його для впровадження в медичну практику.

# Розділ 7

# АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) все ширше використовуються для вирішення проблеми безпліддя [170]. Перебіг вагітності у пацієнток після ЕКЗ характеризується високою частотою розвитку акушерської і перинатальної патології (загроза переривання і передчасні пологи, патологія плацентації, недоношеність, ЗРП, гіпоксія плода) [112, 168]. Cavoretto P Багато дослідників наголошують на високому ризику виникнення саме прееклампсії при індукованій вагітності, який зростає щонайменше у 2 рази, особливо при вагітності двійнею та при кріоконсервації ембріонів [58, 135, 161].

Поряд з тим, що прееклампсія є однією з провідних причин материнської та перинатальної смертності, це захворювання та його ускладнення обумовлюють коло медичних проблем: індуковані передчасні пологи, захворювання у матері та дитини в майбутньому. Новонароджені страждають від перенесеного дистресу та затримки внутрішньоутробного росту, відстають у фізичному та нервово-психічному розвитку [65].

Етіологія прееклапмсії недостатньо з'ясована. Визначення ПЕ як хвороби адаптації відповідає загальним уявленням і дозволяє пояснити певні аспекти захворювання [94]. Однак єдиної теорії, що дає цілісну картину патогенезу і задовольняє запитам практики, і досі немає [54, 148].

Багато дослідників вважає, що прееклапмсія це результат патологічних імунних та гормональних реакцій, які прогресують протягом гестації, відбувається неповне ремоделювання судин матки, розвивається ендотеліальна дисфункція. [72]. При цьому пускові механізми лишаються не до кінця визначеними, продовжуються пошуки нових біомаркерів прееклампсії [114, 157, 173].

Поліетіологічність та мультисимптомність даного патологічного стану обумовлюють відсутність єдиного підходу до профілактики прееклампсії.

Відповідно до різних етіологічних теорій дослідники пропонують різні схеми профілактики, спрямовані на окремі патогенетичні ланки.

Тому метою дослідження було – підвищити ефективність прогнозування та профілактики прееклампсії при вагітності після допоміжних репродуктивних технологій шляхом виділення факторів ризику та терапевтичного впливу на патогенетичні ланки.

Відповідно до мети виконані наступні завдання: встановити частоту виникнення прееклампсії після ДРТ, особливості перебігу вагітності, пологів та перинатальних наслідків при прееклампсії після ДРТ; дослідити функцію печінки, стан системи гемостазу, особливості імунітету, ліпідного обміну, рівень вітаміну D; визначити стан нейро-вегетативної регуляції, психологічний стан та якість життя вагітних після ДРТ; оцінити роль виявлених змін у виникненні прееклампсії; виявити морфологічні та імуногістохімічні ознаки плацентарних порушень у жінок з прееклампсією при вагітності після ДРТ; визначити фактори ризику та розробити алгоритм прогнозування прееклампсії після ДРТ; розробити систему профілактичних заходів щодо попередження прееклампсії після ДРТ.

Комплексно обстежено 200 жінок: 150 жінок, вагітність яких настала після лікування безпліддя методами ДРТ (основна група) і 50 здорових жінок з неіндукованою вагітністю і необтяженим щодо прееклампсії анамнезом (контрольна група). Спостереження в динаміці вагітності показало, що у 48 (32,0 %) жінок основної групи розвинулась прееклампсія різного ступеня тяжкості ($p<0,05$): 31 випадок ранньої прееклампсії (з них 8 – тяжкого ступеня) і 17 випадків – пізньої (тяжкого перебігу не спостерігалось). У контрольній групі зафіксовано один (2,0 %) випадок пізньої прееклампсії помірного ступеня. Для подальшого розгляду основна група поділена на 2 підгрупи: 1 підгрупа – 48 жінок з прееклампсією, та 1 підгрупа – 102 жінки, вагітність яких не була ускладнена прееклампсією.

Дослідження особливостей анамнезу, перебігу вагітності та пологів у вагітних після ДРТ показало наступне.

Встановлена висока частота (32,0 %) прееклампсії у жінок, вагітність яких настала після лікування безпліддя методами ДРТ, причому переважала рання прееклампсія (64,6 %), яка у чверті випадків (25,8 %) набувала тяжкого перебігу.

Виявлено певні зміни досліджуваних показників у обстежених жінок після ДРТ, які більш виражені у пацієнток з прееклампсією.

Так, частка жінок у віці 40 і більше серед жінок підгрупи з прееклампсією у 3 рази перевищила відповідну частку підгрупи без цього ускладнення вагітності (16,7 проти 4,9 % відповідно, $p<0,05$).

При цьому у вагітних з прееклампсією відносно підгрупи 2 виявлена достовірно вища частота серцево-судинної патології (25,0 проти 12,7 %, $p<0,05$), захворювань сечовидільної системи (35,4 проти 21,6 %, $p<0,05$), метаболічного синдрому (37,5 проти 23,5 %, $p<0,05$) та анемії (33,3 проти 14,7 % відповідно $p<0,05$).

При попередніх вагітностях у жінок підгрупи 1 достовірно частіше ніж в підгрупі 2 відмічена прееклампсія (10,4 проти 2,9 %, $p<0,05$) та гестаційний діабет (12,5 проти 3,9 % відповідно, $p<0,05$), що може бути фактором ризику прееклампсії. Частіше ніж в контролі у жінок підгрупи 1 були передчасні пологи в анамнезі.

Вагітність, що настала після застосування ДРТ і була обтяжена прееклампсією, мала і інші ускладнення як I, так і II половини, що свідчить про те, що підгрунтя для цього ускладнення (особливо у випадку ранньої прееклампсії) формується з ранніх термінів гестації. Так, достовірно вище була частота загрози переривання (56,3 % проти 32,4 % жінок при відсутності прееклампсії, $p<0,05$) та раннього гестозу (25,0 проти 6,0 %, $p<0,05$). У переважної більшості жінок з прееклампсією відмічена висока частота плацентарної недостатності (81,3 % проти 8,0 % відповідно, $p<0,05$), що обумовило високу частоту дистресу (54,2 % проти 19,6 %, $p<0,05$) та затримки росту плода (35,4 % проти 19,6 % відповідно, $p<0,05$). У жінок підгрупи 1 частота анемії вагітності виявилась у 2 рази вищою відносно

показника жінок контрольної групи.

У жінок основної групи з прееклампсією оцінка БПП була найнижчою (7,3±0,37 проти 8,4±0,32 у жінок основної групи без преклампсії та 9,3±0,40 балу у жінок контрольної групи). Проведене дослідження допплерометричних показників у термінах гестації від 11 тижнів 4 дні до 14 тижнів показало, значення PI маткових артерій достовірно відрізнялось і від показника жінок без прееклампсії (2,72±0,36 проти 1,76±0,30 відповідно, <0,05), а у частини вагітних його значення перевищувало 95 перцентиль (від 2,7 в 11 тижнів до 2,24 у 14 тижнів вагітності), відомий з літературних даних, що відповідає сучасним рекомендаціям по використанні даного показника у сукупності з вимірюванням середнього артеріального тиску та біохімічними показниками для раннього скринінгу прееклампсії.

Наявність ускладнень вагітності у жінок з прееклампсією негативно позначилась на перебігу пологів. 70,8 % жінок з прееклампсією розроджені шляхом кесаревого розтину проти 45,1 % жінок без прееклампсії (p<0,05). У 25,0 % жінок проти 9,8 % відповідно пологи були передчасними (p<0,05), у 35,4 % - в пологах відмічався дистрес плода (проти 15,7 % без прееклампсії, p<0,05), що є несприятливими факторами фетального програмування (підвищений ризик серцево-судинних та інших захворювань та порушень розвитку дитини в подальшому житті).

У післяпологовому періоді у жінок після перенесеної прееклампсії також відмічена підвищена частота ускладнень. Достовірно підвищена відносно жінок контрольної групи частота порушень інволюції матки (12,5 проти 2,0 %, p<0,05), у 2 рази вища - порушень лактації та гнійно-септичних ускладнень, у 14,6 % пацієнток сталась пізня кровотеча, яка в контролі не відмічалась. У частини жінок (20,8 %) з прееклампсією після розродження зберігався підвищений артеріальний тиск (більше 140/95 мм рт.ст.) та/або протеінурія, відсутність позитивної динаміки неврологічного статусу, що обумовило більш тривале їх перебування в стаціонарі (8,3±2,3 після прееклампсії проти 3,2±1,3 у підгрупі без прееклампсії та 2,2±0,54 доби в

контрольній групі, p<0,05), що збільшує економічне навантаження на систему охорони здоров'я.

Перинатальна смертність при прееклампсії після ДРТ склала 29,4 ‰.

У жінок з прееклампсією 83,0 % дітей народились у стані асфіксії різного ступеня тяжкості (проти 33,4 % дітей від жінок без прееклампсії, p<0,05), при цьому кожна четверта дитина (19,1 %) – у асфіксії тяжкого ступеня (проти 5,9 % відповідно, p<0,05). Недоношеними було 21,3 % дітей, що в 2 рази перевищувало частку недоношених у підгрупі без прееклампсії, 34,0 % - мали ознаки гіпотрофії (проти 13,7 % відповідно, p<0,05). Більш ніж у половини (57,4 % проти 21,6 %, p<0,05) дітей від матерів з прееклампсією спостерігались різноманітні порушення періоду неонатальної адаптації.

Отже, висока частота перинатальних ускладнень у жінок вагітність, яких настала після застосування ДРТ і була обтяжена прееклампсією, свідчить про актуальність пошуку додаткових критеріїв ризику виникнення прееклампсії та удосконалення методів її профілактики.

Проаналізовано залежність від терміну виникнення прееклампсії найбільш значимих показників, що суттєво відрізняли підгрупу з прееклампсією.

Усі вибрані показники у жінок з ранньою прееклампсію суттєво відрізнялись від показників пацієнток після ДРТ без прееклампсії, тоді у жінок з пізньою прееклампсією лише відмічена тенденція до вищої частоти негативних факторів. А такі фактори як загроза переривання вагітності (66,7 проти 35,3 %, p<0,05) та підвищений рівень PI маткових артерій (3,12±0,46 проти 1,91±0,26, p<0,05) достовірно відрізнялись і від показника жінок з пізньою прееклампсією, що обумовлено плацентарними порушеннями з ранніх термінів і майже стовідсотковою частотою плацентарної недостатності (96,8 проти 52,9 % відповідно, p<0,05). Отже, і пізня, і рання преклампсія мають одні й ті ж фактори ризику, більш виражені при ранній прееклампсії, що підтверджує різні механізми їх виникнення у вагітних після

ДРТ: рання прееклампсія обумовлена порушеннями плацентації, а пізня материнські причинами (зрив адаптації в кінці вагітності).

Для уточнення можливих механізмів та факторів розвитку прееклампсії проведено ретельне дослідження особливостей гомеостазу вагітних після ДРТ асоційованих з прееклампсією.

У жінок з прееклампсією виявлено порушення ферментативної функції печінки, про що свідчать підвищені рівні трансаміназ, та ліпідного обміну, спостерігались суттєві зміни показників ліпідограми (підвищення ТГ, ХС ЛПДНЩ, ЛПНЩ та ІА), що вказує на переважання проатерогенних фракцій холестерину і відповідає високий частоті ожиріння та метаболічного синдрому. При цьому суттєва різниця між групами з ранньою та пізньою прееклампсією була відмічена за рівнем трансаміназ, ХС-ЛПНЩ (4,02±0,35 проти 3,34±0,28 ммоль / л, $p<0,05$) та ІА (3,4±0,16 проти 2,91±0,22, $p<0,05$).

Деякі дослідники [160] навіть розглядають тригліцериди як потенційний простий для виконання і не коштовний біомаркер для прогнозування прееклампсії, хоча змін інших фракцій холестерину у цьому дослідженні не виявлено. При цьому, у нещодавньому дослідженні в США [169] встановлено суттєві зміни ліпідного профілю з залученням всіх фракцій холестерину у вагітних після ДРТ у порівнянні зі спонтанними вагітностями, що асоціювалось з акушерською і перинат Boeldt альною патологією (прееклампсія, ЗРП та інш.).

За нашими даними середній рівень в крові 25-гідроксикальциферолу (вітамін D) у жінок з прееклампсією достовірно знижений відносно показника жінок контрольної групи (25,92±4,76 проти 38,42±5,12 нг/мл, $p<0,05$), при чому згідно класифікації для країн Центральної Європи (Варшава, 2012) такий рівень (нижче 30 нг/мл) є субоптимальним, а у частини пацієнток навіть нижче 20 нг/мл, що розцінюється як дефіцит вітаміну D. При чому, середній рівень 25(OH)D при ранній прееклампсії практично на нижній межі субоптимального діапазону (21,47±4,85 проти

31,90±4,33 нг/мл у жінок без прееклампсії, $p<0,05$), тоді як значення у групі з пізньою прееклампсію не було достовірно зниженим.

Отримані нами дані щодо зниженого рівня вітаміну D при індукованій вагітності відповідає даним досліджень останніх років, згідно яких вагітні та новонароджені становлять групу ризику гіповітамінозних станів по вітаміну D [158], а його дефіцит обумовлює акушерські і перинатальні ризики [9]. Є дані, що дефіцит вітаміну D впливає на негативні результати вагітності після ДРТ [184]. Хоча є й протилежні дані, так у клінічному дослідженні не виявлено впливу зимового дефіциту вітаміну D у подружніх пар, які здійснюють запліднення in vitro, на показники фертильності або результати вагітності [130].

Окрім того, деякі дослідники [126, 159] вказують на те, у вагітних з дефіцитом цього вітаміну частіше виявляється саме прееклампсія, що можливо пов’язано з його роллю як універсального модулятора імунної системи [53, 86], що має вплив на продукцію та дію цитокінів. Дефіцит вітаміну D пов'язують з аутоімунними захворюваннями, включаючи антифосфоліпідний синдром (АФС), який відносять до протромбогенних станів [86].

Прееклампсія - тяжке ускладнення вагітності, що характеризується надмірною системною запальною реакцією у матері з активацією імунної системи. Цитокіни, хемокіни та молекули адгезії є центральними для імунних процесів. Про- та протизапальні цитокіни відіграють вирішальну роль у розвитку та функції плаценти. Будь-які зміни цих цитокінів, дизбаланс співвідношення про- та протизапальних цитокінів можуть бути пов'язані з багатьма порушеннями, пов’язаними з вагітністю, зокрема з прееклампсією [53].

Вивчення стану цитокінового профілю у I триместрі вагітності після ДРТ показало, що у жінок з прееклампсією рівень прозапальних цитокінів (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF) достовірно підвищений відносно показника жінок контрольної групи і вище референтних значень лабораторії, а рівень

протизапального цитокіна з протективними властивостями IL-10 суттєво знижений. При цьому виявлена достовірна різниця між групами вагітних після ДРТ з прееклмпсією і жінок без цього акушерського ускладнення за показниками IL-1 (8,9±0,62 проти 6,4±0,60 пг/мл, $p<0,05$), IL-8 (85,7±5,38 проти 72,8±5,72 пг/мл, $p<0,05$) та IL-10 (2,3±0,81 проти 4,7±0,27 пг/мл відповідно, $p<0,05$). Тобто прееклампсія розвивається у жінок, І-й триместр гестації яких проходить в умовах надмірної запальної реакції, на що вказує зростання рівня прозапальних цитокінів і зменшення протизапальних протективних інтерлейкінів, що призводить до пошкодження ендотеліальних клітин. Самі по собі системні маркери імунітету не можуть бути корисними для прогнозування гестозу [173]. Подібні результати про зв’язок дизбалансу співвідношення про- та протизапальних цитокінів з прееклампсією отримані і іншими дослідниками [53].

Аналіз цитокінового профілю обстежених жінок з вагітністю після ДРТ залежно від терміну виникнення прееклампсії показав найглибші його порушення (зсув балансу у бік прозапальних цитокінів) у пацієнток з ранньою прееклампсією, зміни у вагітних, у яких прееклампсія діагностована в пізньому терміні мали ту ж векторну спрямованість, але достовірної різниці відносно показників жінок 2 підгрупи не виявлено.

Система імунітету тісно пов’язана з системою гемостаза. Багато факторів згортання синтезуються у лейкоцитах, моноцитах та макрофагах. Імунокомпетентні клітини здатні переключати імунну відповідь на активацію згортання крові для локалізації формування судинних тромбів. Один з цитокінів, що утворюються при активації імунної відповіді, IL-1 здатний суттєво знижувати антитромбогенні властивості судинного ендотелію, а вивільнення інгібіторів фібрінолізу при цьому запускає дисеміноване внутрішньосудинне згортання.

Дослідження системи гемостазу виявило у пацієнток з прееклампсією підвищення агрегації тромбоцитів на тлі відносної тромбоцитопенії, достовірно вищий рівень фібриногену, розчинних фібрин-мономерних

комплексів (РФМК), суттєво подовжений АЧТЧ, що вказує на прокоагуляційну спрямованість змін системи гемостазу у жінок даної групи порівняно з пацієнтками без прееклампсії та вагітними контрольної групи. Звертає на себе увагу достовірно підвищений рівень D-димеру (328,1±23,6 проти 186,2±15,4 та 158,3±18,4 нг/мл відповідно у жінок підгрупи 2 та контрольної групи, $p<0,05$), що відповідає зростанню прокоагуляційного потенціалу. Виявлене зростання фактору Віллебранда (1,48±0,21 проти 0,76±0,27 та 0,52±0,16 МО/мл відповідно, $p<0,05$), вказує на більш виражене пошкодження ендотелію на початкових термінах гестації у тих жінок, у яких пізніше було діагностовано прееклампсію.

Аналіз показників системи гемостазу залежно від терміну виникнення прееклампсії показав, що напрямок змін у бік прокоагуляції характерний для пацієнток обох підгруп з прееклмпсією, проте у жінок з ранньою прееклампсією порушення більш суттєві. Середні рівні всіх досліджуваних показники достовірно відрізняються від відповідних значень жінок без прееклампсії, а рівень фібриногену та D-димеру достовірно вищий і відносно значення у жінок з пізньою прееклампсією, що підтверджує тенденції виявлені нами при дослідженні інших систем організму вагітних жінок залежно від терміну виникнення прееклампсії.

Відомо, що лікування безпліддя з використанням ДРТ само по собі суттєво підвищує ризик тромбоемболізму [115, 117]. Наші результати підтверджують асоціацію з прееклампсією протромбогенних станів системи гемостазу (зростання рівня фібриногену, розчинних фібрин-мономерних комплексів, суттєво подовжений АЧТЧ, достовірно підвищений рівень D-димеру), що згідно огляду [101] відповідає висновкам інших дослідників про роль активації системи гемостазу у виникненні плацентзалежних ускладнень вагітності, зокрема прееклампсії.

Звертає на себе увагу зростання фактора фон Віллебранда, який зараз вважається маркером ушкодження ендотелію. Пілотне дослідження також встановило суттєве підвищення рівня фактора фон Віллебранда у вагітних з

гестозом та ультрасонографічними ознаками плацентарної недостатності [171].

Для підтвердження гіпотези, що прееклампсія завжди є проявом зриву адаптації на системному рівні, а також враховуючи певний психотравмуючий досвід безпліддя та його лікування [164], ми дослідили також вегетативний статус та психоемоційний стан обстежених жінок за стандартними методиками тестування (опитувальник для виявлення синдрому вегетативної дисфункції О.М.Вейна, рівень тривожності за методикою Ч. Д. Спілбергера, Ю.Л. Ханіна, опитувальник якості життя SF-36).

Хоча наявність СВД характерна для вагітних (лише у 18 % жінок контрольної групи сумарна кількість балів за опитувальником О.М.Вейна була нижче граничних 15 балів), вираженість симптомів вегетативної дисфункції була значно вища у вагітних після ДРТ з прееклампсією: медіана сумарної бальної оцінки склала 48 (інтерквартильний розмах 32-56) проти 32 (23-39) та 21 (14-26) балів ($p < 0,05$) у жінок підгрупи 2 та контрольної групи (різниця відносно контрольної групи достовірна).

Проведене тестування за допомогою методики Ч. Д. Спілбергера, Ю.Л. Ханіна виявило у жінок з прееклампсією суттєве зростання рівня тривожності (особливо ситуативної) відносно показників вагітних контрольної групи.

Самооцінка якості життя за опитувальником SF-36 показала суттєве зниження у жінок з прееклампсією розрахункових балів за обома інтегральними шкалами (фізичного і психологічного компоненту здоров'я).

Встановлено, що у жінок з ранньою прееклампсією негативні зміни показників нейро-вегетативного, психологічного стану та якості життя були найбільш вираженими, медіани бальних оцінок достовірно відрізнялись відносно оцінок жінок підгрупи 2 без прееклампсії.

Кількість балів за опитувальником О.М. Вейна була суттєво вища і відносно показника пацієнток з пізньою прееклампсією (51 [34-59] проти 34 [25-43] балів, $p<0,05$), а інтегральна оцінка психологічного компоненту

здоров'я за опитувальником SF-36 – достовірно знижена (53 [44-70] проти 66 [50-75] балів, p<0,05).

Таким чином, прееклампсія при вагітності після ДРТ виникає у жінок з суттєвими порушеннями гомеостазу у I триместрі гестації. Це проатерогенні порушення ліпідного обміну, дефіцит вітаміну D, надмірна запальна реакція (зсув цитокінового профілю в бік прозапальних цитокінів), протромботичні зміни систему гемостазу зі зростанням D-димеру та фактору Віллебранда, що призводить до пошкодження ендотеліальних клітин, порушення мікроциркуляції судин при формуванні фетоплацентарного комплексу, що і є основою розвитку прееклампсії. Ці процеси є проявом зриву системної адаптації організму, що підтверджено дослідженням стану нейро-вегетативної регуляції, рівня тривожності та якості життя пацієнток.

Виявлені порушення найбільш виражені у тих вагітних, у яких пізніше розвинулась рання прееклампсія. При пізній прееклампсії відмічено той самий вектор змін, але їх показники у I триместрі вагітності свідчать лише про певну напруженість систем адаптації

Виявлені зміни досліджуваних показників можуть бути використанні як ранні маркери можливого виникнення прееклампсії у жінок після ДРТ.

З патофізіологічних позицій ПЕ (гестоз) - це синдром поліорганної функціональної недостатності, в основі якого лежить ендотеліальна дисфункція з розвитком периферичного спазму судин, який за типом хибного кола на певному етапі розвитку перетворюється на генералізований спазм, що реалізується у перфузійно-інфузійну недостатність плаценти [72].

При дисфункції ендотелію відбувається прискорене злущування ендотелію капілярів, послаблення міжклітинних з’єднань, порушення синтезу білків, а також експресії і утворення глікопротеідів адгезії на ендотеліоцитах (CD-31) [146]. Фактор адгезії тромбоцитів до ендотелію CD-31 , PECAM, EndoCAM) – адгезивна молекула, яка експресується на усіх клітинах судин і є імуногістохімічним маркером кровоносних судин, особливо у вогнищах ангіогенезу, що опосередковує цілісність ендотелію та інші функції,

включаючи проникність судин, регуляцію біодоступності оксиду азоту і ангіогенез.

Оптимальна концентрація VEGF має вирішальне значення для нормальної ендотеліальної функції, а будь-яке відхилення, як підвищення, так і зниження вільного VEGF, може спричинити зміни в ендотеліальній функції, подібні до тих, що спостерігаються при преекласмпсії [64].

Фізіологічна роль мультимера vWF полягає в забезпеченні адгезії тромбоцитів до субендотеліального матриксу в умовах пошкодження судини. В умовах відносного або абсолютного дефіциту ADAMTS 13 мікросудини перекриваються гігантськими ультрависокомолекулярними vWF, на яких осідає зростаюча кількість тромбоцитів, що утворюють блокуючий мікросудинне русло тромбоцитарний тромб. Одними з чинників, які стимулюють викид ULVWF з ендотеліальних клітин, є прозапальні цитокіни TNF-альфа та ІЛ-6. Стани, що супроводжуються активацією процесів системного запалення, зокрема прееклампсія, можуть бути стимулом до розвитку тромботичної мікроангіопатії [1, 142].

Отже, імуногістохімічне дослідження експресії в плаценті різних ендотелій залежних факторів  при прееклампсії, допоможе доповнити уявлення про патогенетичні механізми розвитку цього тяжкого ускладнення вагітності.

Проведено дослідження 30 плацент: 20 плацент жінок основної групи, вагітність яких настала після застосування ДРТ: 10 плацент жінок з прееклампсією (підгрупа 1) та 10 плацент – без прееклампсії (підгрупа 2), 10 плацент здорових жінок зі спонтанною фізіологічною вагітністю (контрольна група).

У тканинах посліду жінок, вагітність яких настала після застосування допоміжних репродуктивних технологій, спостерігаються певні патоморфологічні зміни, які відрізняються від морфологічної картини інволютивно-пристосувальних змін посліду при фізіологічній вагітності.

При цьому для жінок з прееклампсією характерні найбільш виражені явища дегенеративних змін у тканині оболонок посліду та тканині плаценти. Спостерігалися випадки з помірною запальною інфільтрацією, що, як правило, виявлялися в плацентарних оболонках. Характерними ознаками були прояви вираженого субтотального фібриноїдного некрозу ворсин з вираженими проявами дегенеративно-склеротичних змін на тлі порушень ліпідного обміну, явищами гіперплазії синцитіотрофобласту з формуванням вузликів та проявами порушення реології крові різного ступеня вираженості. На плодовій поверхні оболонок відмічається нашарування фібрину з домішками лімфогістіоцитарної запальної інфільтрації. В просвітах судин відмічається пристінкове утворення фібринових тромбів з явищами еритролімфостазів. В більшості (70 %) плацент відмічено крововиливи, розташовані переважно навколо судин. Загальна картина відповідала в 60 % випадках (рання прееклампсія) декомпенсованій хронічній плацентарній недостатності;, в 40 % випадках (пізня прееклампсія) відповідно субкомпенсованій.

Така морфологічна картина відповідає проявам тромботичної мікроангіопатії, якій відводять провідне місце у патогенезі прееклампсії.

Морфологічні зміни при ДРТ без прееклампсії у більшості (80,0 %) випадків відповідали компенсованій хронічній плацентарній недостатності, а в 20,0 % дегенеративно-інволютивним змінам, притаманним тканині зрілої плаценти.

При імуногістохімічному дослідженні плацент з моноклональними антитілами до CD31+ відмічалося виражене зниження експресії клітинами ендотелію в групі після ДРТ з прееклампсією, помірне зниження експресії в групі після ДРТ без прееклампсії відносно високого рівня експресії при фізіологічній вагітності, що можливо пов’язано з дисфункцією ендотелію судин, в результаті чого виникає послаблення міжклітинних з'єднань.

Високий та підвищений рівень експресії фактору фон Віллебранду у плацентах жінок після ДРТ з преклампсією та без прееклампсії відповідає вираженості склеротичних та тромботичних змін тканини посліду.

Подібна тенденція спостерігалась і при визначенні експресії VEGF: високий рівень при прееклампсії та підвищений після ДРТ без прееклампсії у порівнянні з незначною експресією при фізіологічній вагітності, що може призводити до нестабільності судинної стінки та незбалансованого ангіогенезу. Можна припустити, що підвищений окислювальний стрес і VEGF сприяють посиленню порушення перфузії плаценти [67]. Більш ранні спостереження сходились на думці про патогенетичне значення для акушерських ускладнень порущення балансу ангіогенез-апоптоз у бік апоптозу з відповідним зниженням експресії проангіогенного фактору VEGF, однак останні повідомлення піддають це твердження сумнівам і наводять результати про його зростання, зокрема при прееклампсії [44].

Як патоморфологічні, так і імуногістохімічні зміни в плаценті були більш виражені при ранньому розвитку прееклампсії, що відповідає сучасним поглядам про плацентарне походження ранньої прееклампсії та неплацентарне – пізньої.

Отже, у плаценті жінок без прееклампсії ІГХД також виявили певні, хоча і менш виражені, зміни, що вказують на наявність ендотеліальної дисфункції, склеротичні та тромботичні зміни, нестабільність судинної стінки та незбалансований ангіогенез, на що вказували і інші автори [50].

Для медичної практики принципово важливим є визначення вагітних групи високого ризику розвитку прееклампсії та своєчасне профілактичне лікування таких жінок. Тобто, розробка нових ефективних методів прогнозування та профілактики прееклампсії лишається надзвичайно актуальним завданням сучасного акушерства та перинатології.

Для розробки способу прогнозування з оцінкою ризику прееклампсії у вагітних після ДРТ розрахунки проводили на 2-х групах пацієнтів (аналіз історій пологів) : 1 – 48 жінок, у яких була прееклампсія при вагітності після

ДРТ, 2 – 102 жінки, у яких вагітність після ДРТ не ускладнилась прееклампсією.

За результатами, проведеного аналізу анамнестичних та медико-соціальних показників виділили 15 факторів ризику, які можуть бути використані при виділенні групи високого ризику прееклампсії вже при першому зверненні вагітної жінки до жіночої консультації (І крок програмування).

Для обох груп розрахована частота ознак всіх показників та за формулою дивергенцій Кульбака обчислена інформативність факторів, що дозволило виділити 10 найбільш інформативних (інформативність > 12), які можуть застосовуватись для І кроку прогнозування прееклампсії.

Основою побудови алгоритму прогнозування обрана послідовна процедура Вальда в модифікації Генкіна. Згідно даної процедури розраховані прогностичні коефіцієнти (ПК) для виділених показників і побудована прогностична таблиця (ДПТ), яка є інформаційною основою роботи алгоритму прогнозування. Показники в таблиці розташовані за зменшенням інформативності.

Даний алгоритм може бути використаний, як при ручному обчисленні прогнозу (підрахунок суми ПК і порівняння з пороговими значеннями) за диференційно-прогностичною таблицею, так і за допомогою спеціально розробленої програми для комп'ютера.

Для розробки 2 кроку алгоритму прогнозування ми взяли показники, що характеризують перебіг даної вагітності (ускладнення загрозою переривання та раннім гестозом), результати доплерометрії (PI маткових артерій), наявність вегетосудинної дистонії (оцінка за опитувальником О.М.Вейна > балів 40) та показники порушення гомеостазу жінки у І триместрі гестації (проатерогенні порушення ліпідного обміну, дефіцит вітаміну D, зсув цитокінового профілю в бік прозапальних цитокінів, протромботичні зміни систему гемостазу зі зростанням D-димеру та фактору Віллебранда).

Очіковано найвищу інформативність, яка у 4-10 разів вища відносно інших показників, отримав фактор «PI маткових артерій > 2.7», який рекомендовано для скринінгової оцінки ризику прееклампсії у загальній популяції, тому ми не будемо включати його до ДПТ на 2 кроці, а виділимо окремо, оскільки при його виявлені відразу виноситься рішення про високий ризик прееклампсії і подальша робота алгоритму не потрібна.

Серед останніх показників найвища оцінка інформативності у показників «Тригліцириди > 2 ммоль/л» та «Рівень вітаміну D < 30 нг/мл», що відповідає даним цілої низки сучасних дослідників про високу прогностичну цінність цих показників. Загалом, всі відібрані показники мали інформативність вище 25, тому вони всі включені до результуючої ДПТ для 2 кроку прогнозування.

Загальна схема прогнозування прееклампсії полягає в наступному. При першому звертанні жінки, вагітної в результаті застосування ДРТ, відбувається збір анамнестичних та медико-соціальних даних і здійснюється перший крок прогнозування. Далі проводять допплерометричне дослідження кровотоку. Якщо PI маткових артерій > 2,7, 2 крок прогнозування не проводиться, жінка відноситься до групи високого ризику виникнення прееклампсії і потребує проведення додаткових профілактичних заходів. Якщо PI маткових артерій < 2,7 і результат 1 кроку прогнозування «високий ризик прееклампсії» проводяться додаткові обстеження і 2 крок прогнозування, по результатам якого виноситься остаточне рішення про ступінь ризику прееклампсії і відповідні заходи по її профілактиці.

Таким чином, прогнозування прееклампсії у жінок після ДРТ дозволяє здійснювати диференційоване ведення таких жінок. Якщо отримано результат "Низький ризик прееклампсії", подальше ведення вагітності проводиться відповідно до протоколів МОЗ. Якщо результат "Високий ризик прееклампсії", жінці проводиться додатковий курс патогенетичного лікування. Застосування такої схеми дозволить знизити частоту виникнення і тяжкість проявів прееклампсії і відповідно зменшити частоту акушерських і

перинатальних втрат, порушень стану плода і новонародженого у таких жінок.

Для перевірки точності роботи алгоритму прогнозування проведено комплексне обстеження 20 вагітних після ДРТ. За прогнозом високий ризик прееклампсії був у 12 пацієнток (у 10 прогноз справдився), у інших 8 прогнозувався помірний ризик розвитку прееклампсії і у 7 прогноз справдився, а у 1 жінки діагностовано пізню прееклампсію помірного ступеня тяжкості, тобто результати прогнозування більш точно визначають ранню прееклампсію. Отже помилкових прогнозів було 3 (точність прогнозування склала – 85,0 %), причому всі випадки ранньої прееклампсії прогнозувались точно, про це говорять і інші дослідники [163].

Розроблений алгоритм прогнозування дозволяє з високою точністю (85,0 %) відносити жінок до групи ризику, що дозволить вчасно проводити відповідні профілактичні заходи, знизити частоту виникнення і тяжкість проявів прееклампсії і відповідно зменшити частоту акушерських і перинатальних втрат, порушень стану плода і новонародженого у таких жінок, захворюваність матері і дитини в майбутньому.

Запропонований алгоритм прогнозування є простим в застосуванні як при ручному обчисленні, так і з допомогою спеціалізованої програми і може бути рекомендований для використання у практичному акушерстві.

На сьогоднішній день єдиним загальновизнаним методом профілактики прееклампсії при високому її ризику є прийом аспірину з ранніх термінів до 36 тижнів тижнів вагітності. Дискутуються терміни, дози (75, 100 або 150 мг на добу) та контингенти жінок для призначення терапії.

Згідно діючого наказу МОЗ № 417 «Методичні рекомендації щодо надання амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги» , який застарів і повинен бути переглянутий відповідно до сучасних поглядів на профілактику прееклампсії, аспірин 75 мг з 16 тижнів вагітності до народження дитини призначається вагітним при наявності факторів ризику, до яких не включена вагітність після ДРТ.

Оскільки жінки після ДРТ загальновизнано відносяться до груп підвищеного ризику прееклампсії, тому ще до кількісної оцінки ступеня ризику ми рекомендуємо призначати ранню (з 11 – 14 тижнів гестації) профілактика з застосуванням аспірину – 100 мг один раз на добу перед сном.

Після проведення необхідних досліджень і кроків прогнозування при визначеному високому ризику прееклампсії рекомендується застосування профілактичного комплексу, патогенетично спрямованого на корекцію виявлених порушень.

Це вже згадане призначення базової терапії – аспірин 100 мг на добу. Після проведення необхідних досліджень і кроків прогнозування: при помірному ризику – продовження базової терапії, при високому ризику: корекція базової дози аспірину до 150 мг на добу, психопрофілактика (обгрунтовано високою частотою і вираженістю вегето-судинній дистонії), препарати вітаміну D (виявлено дефіцит вітаміну D), препаратів поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) ω3 (метаболічні порушення, підвищення тригліциридів). Надаються рекомендації по збалансованому харчуванню (обмеження вуглеводів та тваринних жирів, вживання морепродуктів, дробне харчування), корекції способу життя (відмова від шкідливих звичок, достатній сон, прогулянки на свіжому повітрі, збалансоване фізичне навантаження).

Обгрунтованість призначення вітаміну D базується на оновленому у 2019 р. Кокранівському огляді з цього питання [137], згідно якого докази, отримані з 22 випробувань за участю 3725 вагітних жінок, дозволяють припустити, що додаткове застосування вітаміну D під час вагітності, ймовірно, знижує ризик розвитку прееклампсії, не впливаючи на ризик передчасних пологів. Згідно іншого дослідження 2019 р. щодо схем призначення вітаміну D у вагітних більше рекомендованих схем 200-600 МО порівняно з рекомендованими дозами не знижує або незначно знижує ризик прееклмпсії. Тому ми призначаємо 400 МО вітаміну D протягом

щонайменше 1 місяць (в разі вираженого дефіциту доза та тривалість прийому повинні бути скориговані).

Слід зазначити певну перевагу застосування при вагітності препаратів ω3 ПНЖК перед споживанням різних видів морепродуктів, яке може бути небезпечним через високий вміст діоксину, токсичних сполук ртуті, поліхлорвінілових дифенілів.

Показана ефективність препаратів ω3 ПНЖК у зниженні ризику передчасних пологів та гестаційного діабету, перинатальної смертності, позитивна роль у розвитку мозку плода й новонародженого, його когнітивних здатностей, функції зору, зниженню ризику розвитку алергійних станів і бронхіальної астми у дітей в майбутньому. Даних щодо вплив на прееклампсію недостатньо.

Зараз з’явилась низка досліджень доцільності призначення саме комбінації вітаміну D і ω3 ПНЖК [118, 151].

Існує ряд досліджень, які показують, що омега-3 виявляються дуже ефективними для лікування основних депресійних розладів та інших психічних розладів, зокрема післяпологової депресії, за рахунок позитивного впливу на метаболізм серотоніну [182] .

Підкреслюється, що омега-3 не мають жодних даних про побічні ефекти, що заслуговує уваги для подальших досліджень.

Призначаються препарати омега-3 у дозі 500-800 мг на добу протягом 1-3 місяців.

Для посилення антистресорного захисту і покращення психологічного стану вагітних як метод психологічної адаптації використовували музикотерапію та рекомендований німецьким психотерапевтом професором Льойнером метод символдрами (кататимно-імагінативна психотерапія). Проводили 5-8 сеансів.

Музикотерапія використовує музику в якості психотерапевтичного засобу. Пацієнтка розслабляється і спокійно слухає музику П. Хюбнера протягом 40 хв. Проводиться 10 сеансів двічі щодня (після сніданку та

ввечері). Музиотерапія має релаксуючий вплив, сприяє відновленню біоритмів, працездатності, підвищує захисні сили організму [3, 26, 33].

Символдрама (кататимно-імагинативна терапія, кататимне переживання образів як метод глибинно-психологічної психотерапії є виявився високоефективним при короткостроковому лікуванні неврозів і психосоматичних захворювань. Метод, розроблений німецьким психотерапевтом Х.Льойнером, офіційно визнаний системою охорони здоров'я деяких європейських країн. У символдрамі поєдналися переваги цілого спектру психотерапевтичних технік (класичного і юнгіанского аналізу, поведінкової психотерапії, гуманістичної психології, аутотренінгу) [14, 15]. Висока ефективність методу доведена численними дослідженнями [11, 27, 166].

Одним з важливих моментів ведення початку вагітності у жінок після ДРТ, якому не завжди приділяється достатня увага, є наявність симптомів раннього токсикозу (у зарубіжній літературі «тошнота та блювота» вагітних. Зростає кількість публікацій про негативні наслідки нудоти та блювоти вагітних, що при тяжких формах (hyperemesis gravidaru) супроводжуються загрозою відшарування хоріона і плаценти, важкими неврологічними ускладненнями, збільшенням частоти передчасних пологів, затримкою росту плода, розривом стравоходу у жінки, пневмотораксом, крововиливом в сітківку ока та ін. [102, 109, 124]. Популяційне когортне дослідження, проведене шведськими авторами з 1997 по 2009 рр., до якого входили понад 1 млн. вагітних, виявило, що при розвитку вираженої блювоти вагітних в 2 рази зростає частота прееклампсії [66].

При вагітності після ДРТ важливо вчасно застосовувати адекватні заходи по усуненню навіть легких проявів раннього токсикозу (РТ) для запобігання розвитку тяжкої форм, ускладнень вагітності, погіршення психологічного стану вагітних.

При незначних проявах РТ за рекомендаціями ВООЗ (2017) у першу чергу призначають рослинні препарати та вітаміни. Ефективними та

безпечними є комплексні препарати, що містять екстракт імбиря з вітаміном В6. При своєчасній терапії у більшості випадків не потрібне призначення препаратів 2-3-ї лінії лікування, які можуть мати побічну дію.

Ми рекомендуємо при нетяжких формах тошноти і блювоти вагітних застосовувати препарат, капсула якого містить 150 мг екстракту імбиру та 6 мг піридоксину від 1 до 3 капсул на добу в залежності від вираженості симптомів.

Для перевірки ефективності запропонованого комплексу профілактичних заходів відібрано 60 вагітних жінок після ДРТ, які методом рандомізації розділені на 2 групи: 30 жінок, які отримали рекомендований комплекс (основна група) і 30 жінок (група порівняння), профілактику прееклампсії у яких здійснювали відповідно до наказу МОЗ № 417 «Методичні рекомендації щодо надання амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги», аспірин 75 мг з 16 тижнів вагітності до народження дитини призначається вагітним при наявності факторів ризику (гіпертензивні розлади при попередніх вагітностях, хронічні захворювання нирок, аутоімунні захворювання, цукровий діабет, хронічна артеріальна гіпертензія, збільшений індекс маси тіла, прееклампсія у матері жінки). Групи були порівнюваними між собою. 50 жінок з неіндукованою вагітністю склали контрольну групу.

Жінки обох груп отримували базовий догляд згідно рекомендацій протоколів МОЗ України.

12 жінок основної групи та 10 з групи порівняння відмічали різноманітні прояви РТ легкої форми у терміні вагітності 6-10 тижнів. Застосування рекомендованої терапії дозволило покращити стан жінок вже на 2-3 добу, тоді як жінки групи порівняння відмічали деяке полегшення лише на 5-6 добу. Після 2-х тижнів терапії переважна більшість жінок основної групи відмічала суттєве покращення стану аж до повного зникнення симптомів РТ: так, суттєво зменшилась частка жінок, що скаржились на нудоту (з 75,0 до 16,7 %, $p < 0,05$) зниження апетиту (з 58,3 до 16,7 %, $p <$

0,05) та слабкість (з 41,7 до 8,3 %, $p < 0,05$), не відмічалось блювоти та деяких інших проявів. У жінок групи порівняна також знизилась частота цих проявів, однак достовірне зниження відмічено лише для нудоти, інші показники були вищими ніж у жінок основної групи. У 1 (10,7 %) жінки групи порівняння тяжкість РТ збільшилась до проявів, що відповідають середньому ступеню тяжкості (нудота до 3-4 годин на добу, блювота до 4-5 разів, зниження маси тіла до 8 кг, виражена ацетонурія та олігурія), були застосовані заходи другої лінії втручань, а саме – антиеметичні препарати.

Застосування комплексної патогенетично обгрунтованої профілактики прееклампсії дозволило покращити показники ферментативної функції печінки та ліпідного обміну, які у вагітних після ДРТ були порушені до застосування терапії. В динаміці лікування у жінок основної групи встановлено достовірне зростання ХС-ЛПВЩ, зниження ХС-ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ та ІА, практично всі показники досягли рівня контрольної групи, тоді як у групі порівняння не спостерігалось позитивної динаміки досліджуваних показників.

Використання препаратів вітаміну D у комплексі з ω3 ПНЖК дозволило усунити дефіцит даного вітаміну у пацієнток основної групи (зростання концентрації з 27,3±2,1 до лікування до 35,6±2,4 нг/мл в динаміці лікування, $p<0,05$). У жінок групи порівняння середній рівень вітаміну D суттєво не змінився.

За рахунок імуномоделюючої та протизапальної дії рекомендованого лікувально-профілактичного комплексу відмічені також позитивні зміни цитокінового профілю, спостерігається достовірне зниження прозапальних цитокін ІЛ-1 і ФПН та підвищення протизапального цитокіну ІЛ-10. У вагітних групи порівняння зберігався дизбаланс цитокінів у прозапальний бік.

Застосування комплексу терапії дозволило знизити протромботичний потенціал системи гемостазу. На тлі достовірного зростання кількості тромбоцитів, достовірно знизився індекс їх АДФ-індукованої агрегації,

концентрація фіфібріногену, скоротився АЧТЧ та знизилось значення РФМК-тесту. Слід відмітити суттєве зниження вмісту в крові D-димеру (з 295,4±20,2 до 210,7±24,1 нг/мл, $p<0,05$), який вважають маркером тромбоутворення і фібринолізу, та маркеру пошкодження ендотелію – фактору фон Віллебранта (з 1,34±0,22 до 0,58±0,33 МО/мл, $p<0,05$). У пацієнток, які не отримали рекомендованого патогенетично спрямованого лікувально-профілактичного комплексу, позитивних змін стану системи гемостазу не спостерігалось.

Покращення загального стану жінок основної групи та застосування психотерапії позитивно позначились на їхньому нейро-вегетативному та психо-емоційному статусі, якості життя. Проведене тестування за опитувальником О.М. Вейна встановило достовірне зниження медіани кількості балів у жінок, які отримували рекомендований комплекс, з 42 (інтерквартильний розмах 29-57) до 20 (9-27) балів ($p < 0,05$), у жінок групи порівняння не відмічено достовірного зниження показника.

Проведена в динаміці терапії оцінка тривожності за допомогою методикою Спілбергера-Ханіна продемонструвала суттєве зменшення як рівня особистісної, так і більш виражене – ситуативної тривожності у пацієнток основної групи. Повторне проведення опитування для оцінки якості життя (опитувальник SF-36) показало суттєве зростання бальної оцінки пацієнток основної групи за обома інтегральними шкалами (фізичний і психологічний компоненти здоров’я). Опитування пацієнток групи не продемонструвало позитивних змін їхнього нейро-вегетативного та психо-емоційного статусу, підвищення якості життя.

Подальше спостереження за обстеженими жінками в динаміці вагітності показало, що ознаки прееклампсії спостерігались лише у 5 (15,0 %) жінок основної групи, у 1 (3,3 %) жінки відмічена рання прееклампсія (26 тижнів вагітності), у 4-х (11,7 %) – пізня прееклампсія, діагноз «тяжка прееклампсія» не виставлявся. У групі порівняння прееклампсія виникла у 8 (26,7 %) пацієнток, причому у 5 випадках – ознаки прееклампсії зафіксовано

до 34 тижнів (рання прееклампсія), з них у 2 жінок розвинулась тяжка прееклампсія. Тобто зафіксовано зниження частоти прееклампсії при застосуванні рекомендованого комплексу на 43,8 %, причому переважно за рахунок ранньої прееклампсії (3,3 % у основній групі проти 15,0 % у групі порівняння, $p<0,05$), частота якої знизилась на 78 %, що відповідає сучасним уявленням про те, що профілактика ефективна лише для ранньої прееклампсії.

Завдяки створенню більш сприятливих умов для розвитку гестації, покращанню загального стану організму жінки вагітність при застосуванні рекомендованого лікувально-профілактичного комплексу проходила з меншою частотою ускладнень та порушень стану плода. Достовірно знижена частота плацентарної недостатності (30,0 проти 56,7 % у групі порівняння, $p<0,05$), у 2 рази нижча частота дистресу плода та затримки його росту.

Позитивна направленість змін у жінок основної групи зберіглась і в пологах. На 30 % знизилась частота розродження шляхом кесаревого розтину, у 2 рази – передчасних пологів, у 3 рази – дистресу плода (13,3 проти 33,3 % у жінок групи порівняння, $p<0,05$), кровотеч та оповиття пуповиною.

У післяпологовому періоді у жінок після рекомендованого лікування спостерігалось зниження відносно групи порівняння у 2,7 разу частоти порушень інволюції матки та у 4,7 разу - пізніх кровотеч.

У 1 (3,3 %) жінки основної групи та у 5 (16,6 %) пацієнток групи порівняння ($p<0,05$), що перенесли прееклампсію, після розродження зберігався підвищений артеріальний тиск (більше 140/95 мм рт.ст.) та/або протеінурія, відсутність позитивної динаміки неврологічного статусу, що обумовило більш тривале перебування жінок групи порівняння в стаціонарі (6,3±2,1 проти 4,2±1,7 у основній групі), що свідчить не тільки про медичну, а й про економічну ефективність рекомендованого лікування.

У 6 (24,0 %) пацієнток групи порівняння та 1 (3,3 %) основної групи ($p<0,05$) відмічались деякі ознаки депресивного стану.

Всі жінки обстежених груп народили живих дітей, проте найвища частота порушень стану новонароджених спостерігалась в групі порівняння. Майже половина дітей народилось в стані асфіксії (46,7 % проти 20,0 та 18,0 % в основній групі та в контролі відповідно, $p<0,05$), причому у 2 (6,6 %) з них діагностована тяжка асфіксія, чого не відмічено у інших групах. На третину знизилась частота недоношеності та гіпотрофічності. Достовірно нижчою виявилась і частота порушень періоду неонатальної адаптації (30,0 проти 53,3 % у жінок групи порівняння, $p<0,05$).

Отже, доведена висока медико-соціальна та економічна ефективність запропонованого лікувально-профілактичного комплексу для попередження преекламсії у вагітних після ДРТ дозволяє рекомендувати його для впровадження в медичну практику.

# ВИСНОВКИ

1. Прееклампсія лишається однією з провідних причин материнської та перинатальної смертності, частота яких при прееклампсії складає 12,9 % та 9,5-30,0%. Це ускладнення вагітності обумовлює ціле коло медичних проблем: плацентарна дисфункція, передчасні пологи, дистрес плода та затримка його росту, народження дітей з малою масою тіла, захворювання у матері та дитини в майбутньому. Частота вагітностей, ускладнених прееклампсією, в Україні варіює від 10 до 15 %. Доведений підвищений ризик виникнення прееклампсії після допоміжних репродуктивних технологій. Етіологія та пускові механізми прееклампсії лишаються не до кінця визначеними, продовжуються пошуки її нових біомаркерів. Отже, оптимізація прогнозування та профілактики прееклампсії після ДРТ є актуальним завданням сучасного акушерства.

2. Встановлена висока частота (32,0 %) прееклампсії у жінок, вагітність яких настала після програм ДРТ, переважала рання прееклампсія (64,6 %), яка у чверті випадків (25,8 %) набувала тяжкого перебігу. Частка жінок підгрупи з прееклампсією у віці 40 і більше років у 3 рази вища (16,7 проти 4,9 %, $p<0,05$). В анамнезі вища частота серцево-судинної патології (25,0 проти 12,7 %, $p<0,05$), захворювань сечовидільної системи (35,4 проти 21,6 %, $p<0,05$), метаболічного синдрому (37,5 проти 23,5 %, $p<0,05$), при попередніх вагітностях частіше відмічена прееклампсія (10,4 проти 2,9 %, $p<0,05$) та гестаційний діабет (12,5 проти 3,9 % відповідно, $p<0,05$). При теперішній вагітності вища частота загрози переривання (56,3 % проти 32,4 %, $p<0,05$) та раннього гестозу (25,0 проти 6,0 %, $p<0,05$), плацентарної недостатності (81,3 % проти 8,0 %, $p<0,05$), дистресу (54,2 % проти 19,6 %, $p<0,05$) та затримки росту плода (35,4 % проти 19,6 %, $p<0,05$). PI маткових артерій у 11-14 тижнів гестації достовірно підвищений (2,72±0,36 проти 1,76±0,30 відповідно, <0,05). Перинатальна смертність склала 29,4 ‰. І пізня, і рання преклампсія мають одні й ті ж фактори ризику, більш виражені при ранній прееклампсії.

3. У жінок з прееклампсією підвищені рівні трансаміназ та показників ліпідограми (ТГ, ХС ЛПДНЩ, ЛПНЩ, ІА). Рівень в крові вітаміну D знижений (25,92±4,76 проти 38,42±5,12 нг/мл, p<0,05). Підвищений рівень IL-1 (8,9±0,62 проти 6,4±0,60 пг/мл, p<0,05), IL-8 (85,7±5,38 проти 72,8±5,72 пг/мл, p<0,05) та знижений IL-10 (2,3±0,81 проти 4,7±0,27 пг/мл, p<0,05). Встановлено підвищення агрегації тромбоцитів на тлі відносної тромбоцитопенії, вищий рівень Ф, РФМК, подовжений АЧТЧ, підвищений рівень D-димеру (328,1±23,6 проти 186,2±15,4, p<0,05) та фактору Віллебранда (1,48±0,21 проти 0,76±0,27, p<0,05). Прееклампсія при вагітності після ДРТ виникає на тлі проатерогенних порушень ліпідного обміну, дефіциту вітаміну D, надмірної запальної реакції, протромботичних змін систему гемостазу.

4. Зміни гомеостазу вагітних після ДРТ з прееклампсією є проявом зриву системної адаптації організму, що підтверджують порушення стану нейро-вегетативної регуляції (51 [34-59] проти 34 [25-43] балів за опитувальником О.М. Вейна, p<0,05), рівня тривожності та якості життя (оцінка психологічного компоненту здоров'я 53 [44-70] проти 66 [50-75] балів, p<0,05) пацієнток. При пізній прееклампсії відмічено той самий вектор змін, але їх показники у І триместрі вагітності свідчать лише про певну напруженість систем адаптації.

5. Для жінок з прееклампсією характерні виражені дегенеративні зміни плаценти. Характерні прояви субтотального фібриноїдного некрозу ворсин на тлі порушень ліпідного обміну, явищ гіперплазії синцитіотрофобласту з формуванням вузликів та проявами порушення реології крові, в просвітах судин пристінкове утворення фібринових тромбів. В більшості (70 %) плацент відмічаються крововиливи. Така морфологічна картина відповідає проявам тромботичної мікроангіопатії. При імуногістохімічному дослідженні відмічається зниження експресії CD31+ клітинами ендотелію, високий рівень експресії фактору фон Віллебранду та VEGF, що вказує на ендотеліальну дисфункцію, тромботичні зміни тканини

посліду, нестабільність судинної стінки та незбалансований ангіогенез. При ранньому розвитку прееклампсії зміни в плаценті були більш вираженими.

6. Розроблений двокроковий простий у використанні алгоритм прогнозування прееклампсії у вагітних після програм ДРТ з використанням додаткових факторів ризику (анамнестичні, медико-соціальні, допплерометричні, показники гомеостазу, нейро-вегетативної регуляції та особливості перебігу I триместру) дозволяє з високою точністю (85,0 %) відносити жінок до групи ризику та вчасно проводити відповідні профілактичні заходи для зниження частоти виникнення і тяжкості проявів прееклампсії.

7. Запропонований лікувально-профілактичний комплекс включає проведення додаткових обстежень, прогнозування та диференційовану відносно ступеня ризику терапію, яка спрямована на корекцію виявлених порушень і включає базову профілактику аспірином та додатково психокорекцію, препарати вітаміну D, ω3, рекомендації по збалансованому харчуванню, корекції способу життя. Застосування комплексу дозволило покращити показники гомеостазу жінки, збалансувати вегето-судинну регуляцію, знизити частоту прееклампсії на 43,8 % (з 26,7 до 15,0 %) переважно за рахунок ранньої прееклампсії (до 3,3 % проти 15,0 %, $p<0,05$), та інших ускладнень вагітності і пологів, покращити перинатальні наслідки, зменшити тривалість перебування в стаціонарі.

# ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Вагітні після застосування програм допоміжних репродуктивних технологій відносяться до групи ризику прееклампсії, тому ще до кількісної оцінки ступеня ризику рекомендовано призначати ранню (з 11 – 14 тижнів гестації) профілактику з застосуванням аспірину – 100 мг один раз на добу перед сном.

2. Для оцінки ступеня ризику прееклампсії рекомендовано проведення обстежень:

а) збір медико-соціального та акушерського-гінекологічного анамнезу;

б) допплерометрія з визначенням PI маткових артерій у 11-14 тижнів вагітності;

в) оцінка стану нейро-вегетативної регуляції (опитувальник О.М.Вейна);

г) додатково визначення ліпідного спектру крові (тригліцериди), рівню вітаміну D, цитокінового профілю (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП, ІЛ-10), D-димеру та фактору фон Віллебранда.

3. Для оцінки ступеня ризику прееклампсії рекомендовано застосовувати двокроковий алгоритм прогнозування з підрахунком суми прогностичних коефіцієнтів.

4. Залежно від ступеня ризику рекомендується застосування профілактичного комплексу. При помірному ризику – продовження базової терапії, при високому ризику: корекція базової дози аспірину до 150 мг на добу, психопрофілактика (музикотерапія 10 сеансів двічі щодня та кататимно-імагінативна психотерапія 5-8 сеансів), препарати вітаміну D (400 МО протягом щонайменше 1 місяць, в разі вираженого дефіциту доза та тривалість прийому повинні бути скориговані), препаратів поліненасичених жирних кислот ω3 (500-800 мг на добу протягом 1-3 місяців). Надаються рекомендації по збалансованому харчуванню (обмеження вуглеводів та тваринних жирів, вживання морепродуктів, дробне харчування), корекції способу життя (відмова від шкідливих звичок, достатній сон, прогулянки на свіжому повітрі, збалансоване фізичне навантаження).

# ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ


1. Акиньшина С.В., Бицадзе В.О., Гадаева З.К., Макацария А.Д. Значение тромботической микроангиопатии в патогенезе акушерских осложнений Акушерство, гинекология и репродукция. 2015; №2: С.62-71.
2. Акушерство та гінекологія: нац. підруч.: у 4-х. т. Т. 1 : Т. 1 : Акушерство. В. М. Запорожан, В. К. Чайка, Л. Б. Маркін та ін. Київ: Медицина, 2013. 1031 с.
3. Анисимов Б.Н., Кузнецов А.В. Музыко-резонансная терапия. *Элит клаб*, 2010. 172с.
4. Аржанова О.Н., Пайкачева Ю.М., Рулёва А.В., Капустин Р.В., Ничипорук Н.Г. Причины акушерских осложнений у пациенток после вспомогательных репродуктивных технологий. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017. № 66 (3). С.25-33.
5. Бадалова Л.М. (2020). Оценка возможности прогнозирования ранней преэклампсии у первородящих (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*, 14 (6), 30-36.
6. Венцківський Б.М., Запорожан В.М., Сенчук А.Я. Гестози вагітних: Навч. посібник. К.: Аконіт, 2012. 112 с.
7. Гублер Е.В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии. Л.: Медицина, 1990. 176 с.
8. Долгушина В.Ф., Чулков В.С., Вереина Н.К., Синицын С.П. Оценка взаимосвязи клинико-генетических факторов с осложнениями и исходами беременности у женщин с преэклампсией на фоне хронической артериальной гипертензии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2014;14(6):4-8
9. Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г., Пигарова Е.А., Мирная С.С. Витамин D: влияние на течение и исходы беременности, развитие плода и здоровье детей в постнатальном периоде. *Терапевтический архив*. 2018; 10: 115-127.

10. Жук С. І., Щуревська О. Д. Гестоз з точки зору перинатальної психології. *Здоровье женщины*. 2017. 5:5-37.
11. Кравченко Н.М., Мельничук І.В. Символдрама як засіб корекції під час конфлікту. *Наука і освіта*, 2015; 1: 98-104.
12. Курочка М. П. Анализ факторов риска преэклампсии и эклампсии в случаях материнских смертей. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2013. 2: 230-234.
13. Курцер М.А., Шаманова М.Б., Синицина О.В., Николаев А.А., Дедловская А.И., Самсонова М.А. Клиническое обоснование определения соотношения sFlt-1/PlGF с целью раннего выявления и оценки степени тяжести преэклампсии. *Акушерство и гинекология. 2018; 11: 114-20.*
14. Лазос Г.П., Кісарчук З.Г. Кататимно-імагінативна психотерапія: сучасний стан розвитку та перспективи застосування у вітчизняному психотерапевтичному просторі. *Актуальні проблеми психології*. 2013. .9: 5–32.
15. Лёйнер Х. Творческая составляющая символдрамы: развитие креативности и творческое решение проблем. *Символдрама.* 2010, 1 (4): 4-27.
16. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Акиньшина С.В. Тромботические микроангиопатии в акушерской практике. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
17. Малярська Н.В. Вегетативні симптоми – психосоматичні розлади. *Science and Education a New Dimension. Natural and Technical Sciences.* 2015. III (7). Issue: 58: 21–23.
18. Мальцева Л.И., Васильева Э.Н., Денисова Т.Г., Кравцова О.А. Полиморфизм генов, регулирующих витамин D гормональную систему, и оптимизация дозы витамина D у женщин с преэклампсией и высоким риском ее развития. *Акушерство и гинекология*. 2019; 9:67-74.

19. Медведь В.І., Жук С.І., Коньков Д. Г., Булавенко О. В., Ткаченко Р. О., Кукуруза І. Л. Тяжка прееклампсія. CALM DOWN – алгоритм дій медичного персоналу. *Здоровье женщины*. 2017. 10: 28-33.
20. Михалёва Л.М., Грачева Н.А., Бирюков А.Е. Клинико-анатомические аспекты преэклампсии: современные особенности течения. *Архив патологии*. 2018; 80(2): 11–7.
21. Назаренко Л.Г., Нестерцова Н.С. Омега 3 поліненасичені жирні кислоти в акушерстві та перинатології: актуальні та дискусійні питання (клінічна лекція). *Здоровье женщины*. 2016. 1 (107): 12-17.
22. Недзьведь, М. К., Черствый Е. Д. Патологическая анатомия : учеб пособие. Минск : Выш. шк., 2011. 640.
23. Нургалиева Г. Т., Танышева Г.А., Манабаева Г.К.. Современные возможности прогнозирования преэклампсии и её осложнений. Обзор литературы. *Наука и здравоохранение*, 2018 (4), 86-106.
24. Оленев А.С., Новикова В.А., Радзинский В.Е. Преэклампсия как угрожающее жизни состояние. *Акушерство и Гинекология*. 2020. 3: 48-57.
25. Передеряева Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Андреева М.Д., Макацария А.Д. Патогенетические механизмы развития преэклампсии у женщин с метаболическим синдромом. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015; 3: 54-65.
26. Петрушин В.И. Музыкальная психотерапия. Теория и практика. 2008. 216.
27. Пономарева И.М. Опыт использования метода символдрамы в процессе психологического консультирования клиентки при кризисе утраты отношений. *Ученые записки СПбГИПСР*. 2015; 1 (23): 31-37.
28. Пыхтина Л.А., Филькина О.М., Гаджимурадова Н.Д., Малышкина А.И., Назаров С.Б. Факторы риска и прогнозирование нарушений здоровья у детей первого года жизни, родившихся от одноплодной беременности

после экстракорпорального оплодотворения. Анализ риска здоровью, 2017; 1: 56-65.

29. Распопин Ю.С., Колесниченко А.П., Синявская Н.В. и др. Многоликая тромботическая микроангиопатия – «ожерелье смерти» осложнений беременности и родов. *Клиническая нефрология*. 2017; 2: 32-6.
30. Резник В. А. и др. Терапевтические стратегии профилактики и лечения преэклампсии. *Врач*. 2017. 3: 9-14.
31. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Коноплянников А.Г., Симухина М.А. Преэклампсия и эклампсия: новые подходы к диагностике и оценке степени тяжести. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2018; 6(4): 25–30.
32. Садекова А.А., Хачатрян З.В., Красный А.М., и др. Диагностическая значимость определения уровня внеклеточной фетальной ДНК у беременных с преэклампсией и задержкой роста плода. *Акушерство и гинекология*. 2019; 8:144-49.
33. Сидоренко, В.Н., Аринчина Н.Г., Дунай В.И. и др. Применение резонансной музыкотерапии для коррекции психоэмоционального состояния женщин накануне гинекологических операций. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2015; 4: 182-186.
34. Сидорова И.С., Никитина Н.А. Преэклампсия как гестационный иммунокомплексный комплементоопосредованный эндотелиоз. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2019; 19(1): 5–11.
35. Соколов Д.И., Колобок А.В., Лесничия М.В. Роль проангиогенных и антиангиогенных факторов в развитии плаценты. *Медицинская Иммунология*. 2008; 10 (4-5): 347-352.
36. Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Пицхелаури Е.Г., Белоусова В.С., Якушина Н.И. Преэклампсия сегодня: патогенез и возможности прогнозирования и лечения. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2016; 15(3): 24–31.

37. Стулёва Н. С. Беременность и роды после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона у женщины с многократными неудачами эко в анамнезе и с сочетанной формой тромбофилии (циркуляцией антифосфолипидных антител и генетической тромбофилией). *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015; 4:31-35.
38. Сюндюкова Е.Г., Медведев Б. И., Сашенков С.Л., и др. Показатели системы гемостаза и маркеры системного воспаления у беременных с преэклампсией. *Человек. Спорт. Медицина*. 2014. 1: 88-95.
39. Тимофеева Л.А., Караваева А.Л., Зубков В.В., Киртбая А.Р., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л. Роль преэклампсии в исходах беременности: взгляд неонатолога. *Акушерство и гинекология*. 2019: 4: 73-8.
40. Туманова Л. Е., Молчанова Е. А., Задорожная Т. Д. Морфологические и иммуногистохимические особенности структур плаценты у беременных после экстракорпорального оплодотворения. *Здоровье женщины*. 2014; 6: 163-165.
41. Хлестова Г. В. и др. Материнские и перинатальные исходы при ранней и поздней преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2017; 6: 41-46.
42. Цхай В.Б., Яметова Н.М., Домрачева М.Я. Современные теории патогенеза преэклампсии. Проблема функциональных нарушений гепатобилиарной системы у беременных. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017; 11 (1): 49-55.
43. Чайка В.К., Носенко О.М., Бешир М. Прогнозування та профілактика преекламсії у вагітних з генетично обумовленими формами тромбофілії. *Медико-социальные проблемы семьи*. 2012; 3-4 (17)
44. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Ляпин В.М. Нарушения структуры и васкуляризации ворсин плаценты при задержке роста плода // *Современные проблемы науки и образования*. 2018. 4; URL: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27921 (дата обращения: 01.08.2019).

45. Щорічна доповідь про стан здоров’я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров’я України. 2014 рік. МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України». К., 2015. 460 с.
46. Югина А.А., Новикова В.А., Захарова Е.С., Хачак С.Н. Особенности гестации у женщин после донорства ооцитов *Современные проблемы науки и образования*. 2017. 5.
47. Юсупова З.С., Новикова В.А., Оленев А.С. Современные представления о преэклампсии - патогенез, диагностика, прогнозирование. *Практическая медицина*, 2018. 16 (6), 45-51.
48. 11th Revision of the International Classification of Diseases (ICD- 11). Geneva: World Health Organization; 2018.
49. Abalos E., Cuesta C., Carroli G., Qureshi Z., Widmer M., Vogel J., Souza J. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization multicountry survey on maternal and newborn health. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynecology*. 2014. 121:14–24.
50. Abdel-Hamid AA, Firgany AE, Mesbah Y, Soliman MF. Pattern of adhesive molecules expression in placenta of non-complicated ART pregnancies. *Placenta*. 2016 Dec;48:126-132.
51. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet. Gynecol*. 2019; 133(1): e1-25.
52. Agarwal S, Kovilam O, Agrawal DK. Vitamin D and its impact on maternal-fetal outcomes in pregnancy: A critical review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018 Mar 24;58(5):755-769.
53. Aggarwal R, Jain AK, Mittal P, et al. Association of pro- and anti-inflammatory cytokines in preeclampsia. *J Clin Lab Anal*. 2019;33(4):e22834.
54. Ahmed A, Rezai H, Broadway-Stringer S. Evidence-Based Revised View of the Pathophysiology of Preeclampsia. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:355-374.
55. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and

Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet. Gynecol*. 2013. 122(5):1122-1131.

56. Antwi E., Klipstein-Grobush K., Browne J., Schielen P., Koram K., Agyepong I., Grobbee D. Improved prediction of gestational hypertension by inclusion of placental growth factor and pregnancy associated plasma proteina (PAPP-A) in a sample of Ghanaian women. *Reproductive Health*. 2018. 15 (1): 1–10.
57. Armaly Z., Jadaon J. E., Jabbour A, Zaid A. Abassi Preeclampsia: Novel Mechanisms and Potential Therapeutic Approaches *Front. Physiol*., 25 July 2018 | https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00973
58. Ballesta-Castillejos A, Gomez-Salgado J, Rodriguez-Almagro J, et al. Obstetric and perinatal complications associated with assisted reproductive treatment in Spain. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(12):2435-2445.
59. Barnhart KT. Assisted reproductive technologies and perinatal morbidity: interrogating the association. *Fertil Steril*. 2013. Feb;99(2):299-302.
60. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG, High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ* 2016;353:i1753.
61. Baschat A.A., Magder L.S., Doyle L.E., Atlas R.O., Jenkins C.B., Blitzer M.G. Prediction of Preeclampsia Utilizing the First Trimester Screening Examination. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2014. 211(5): 514–514.
62. Basit S., Wohlfahrt J., Boyd H.A. Pre-eclampsia and risk of dementia later in life: nationwide cohort study. *BMJ*. 2018; 363: k4109.
63. Berhan Y. No hypertensive disorder of pregnancy; No preeclampsia-eclampsia; No gestational hypertension; No hellp syndrome. Vascular disorder of pregnancy speaks for all. *Ethiop. J. Health Sci*. 2016; 26(2): 177–86.

64. Boeldt, D., Bird, I. Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia, *Journal of Endocrinology*, 2017; 232(1), R27-R44.

65. Bokslag A, van Weissenbruch M, Mol BW, de Groot CJ. Preeclampsia; short and long-term consequences for mother and neonate. *Early Hum Dev*. 2016 Nov;102:47-50.

66. Bolin M, Kerud H, Cnattingius S. Hyperemesis gravidarum and risks of placental dysfunction disorders: a population–based cohort study. *BJOG*. 2013. 120: 541–547.

67. Bosco C, González J, Gutiérrez R, Parra-Cordero M, Barja P, Rodrigo R. Oxidative damage to pre-eclamptic placenta: immunohistochemical expression of VEGF, nitrotyrosine residues and von Willebrand factor. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012; 25(11):2339-45.

68. Bounds K.R., Chiasson V.L., Pan L.J., et al. MicroRNAs: New Players in the Pathobiology of Preeclampsia. *Front Cardiovasc. Med*. 2017. 4: 60.

69. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L, Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 204:193–201.

70. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, Hall DR, Warren CE, Adoyi G, Ishaku S; International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension*. 2018 Jul;72(1):24-43.

71. Bulmer JN, Williams PJ, Lash GE. Immune cells in the placental bed. *Int J Dev Biol*. 2010; 54:281–294

72. Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ*. 2019 Jul 15;366:l2381.

73. Carty D.M., Delles C., Dominiczak A.F. Preeclampsia and future maternal health. *J.Hypertens*. 2010; 28: 1349-1355.

74. Cavalli RC, Cerdeira AS, Pernicone E, Korkes HA, Burke SD, Rajakumar A, Thadhani RI, Roberts DJ, Bhasin M, Karumanchi SA, Kopcow HD. Induced Human Decidual NK-Like Cells Improve Utero-Placental Perfusion in Mice. *PLoS One*. 2016 Oct 13;11(10):e0164353.
75. Cavoretto P, Candiani M, Giorgione V, et al. Risk of spontaneous preterm birth in singleton pregnancies conceived after IVF/ICSI treatment: meta-analysis of cohort studies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018 Jan;51(1):43-53.
76. Chaiworapongsa T, Chaemsaithong P, Korzeniewski SJ, Yeo L, Romero R. Pre-eclampsia part 2: prediction, prevention and management. *Nat Rev Nephrol*. 2014 Sep;10(9):531-40.
77. Chaiworapongsa T. Preeclampsia: a link between trophoblast dysregulation and an antiangiogenic state. *J Clin Invest*. 2013; 123:2775–2777.
78. Chazara O, Xiong S & Moffett A Maternal KIR and fetal HLA-C: a fine balance. *J. Leukoc. Biol* 2011. 90: 703–716.
79. Choe J, Archer JS, Shanks AL. In Vitro Fertilization. 2020 Sep 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 32965937.
80. Churchill D., Duley L., Thornton J.G., Jones L. Interventionist versus Expectant Care for Severe Pre-Eclampsia between 24 and 34 Weeks' Gestation. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013. 7: 1-44.
81. Cindrova-Davies T. The therapeutic potential of antioxidants, ER chaperones, NO and H2S donors, and statins for treatment of preeclampsia. *Front Pharmacol.* 2014;5:119.
82. Colin P. Sibley. Treating the dysfunctional placenta, *J Endocrinol*. 2017 Aug; 234 (2): R81–R97.
83. Cornelius D.C. Preeclampsia: From Inflammation to Immunoregulation. *Clin. Med. Insights Blood Disord.* 2018. 11:1179545X17752325.
84. Croft P., Altman D.G., Croft P., et al. The science of clinical practice: disease diagnosis or patient prognosis? Evidence about 'What is likely to happen' should shape clinical practice. *BMC Medicine*. 2015. №13(1) P.1–8.

85. Crovetto F., Figueras F., Truinfo S., Crispi F., Rodriguez-Sureda V., Dominguez C., Llurba E., Gratacos E. First trimester screening for early and late preeclampsia based on maternal characteristics, biophysical parameters, and angiogenic factors. *Prenatal Diagnosi*.2015. № 35(2). P.183–191.
86. Cyprian F, Lefkou E, Varoudi K, Girardi G.Immunomodulatory Effects of Vitamin D in Pregnancy and Beyond. *Front Immunol*. 2019 Nov 22;10:2739.
87. Davis E. F., L. Newton, A. J. Lewandowski [et al.] Preeclampsia and offspring cardiovascular health: mechanistic insights from experimental studies. *Clinical Science*. 2012.123(2): 53-72.
88. De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, et al. ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE. *Hum Reprod*. 2018;33(9):1586–601.
89. Dhariwal N.K., Lynde G.C. Update in the management of patients with preeclampsia. *Anesthesiol Clin*. 2017; 35: 95‑106.
90. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2005;330:565.
91. Dugátová M, Luha J, Korňanová E, Borovský M. Prediction of the pre-eclampsia in the first trimester - pilot study. *Ceska Gynekol*. 2019 Summer;84(4):276-282.
92. Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Oct 30;2019(10):CD004659.
93. English F.A., Kenny L.C., McCarthy F.P. Risk factors and effective management of preeclampsia. *Integr Blood Press Control*. 2015; 3 (8): 7-12.
94. Filipek A, Jurewicz E. Preeclampsia - a disease of pregnant women. *Postepy Biochem*. 2018 Dec 29;64(4):232-229.
95. Foo FL, Mahendru AA, Masini G, Fraser A, Cacciatore S, MacIntyre DA, McEniery CM, Wilkinson IB, Bennett PR, Lees CC (). Association between prepregnancy cardiovascular function and subsequent preeclampsia or fetal growth restriction. *Hypertension*. 2018. 72: 442–450.

96. Ghulmiyah L,. Sibai B., Ghulmiyah L. Maternal mortality from preeclampsia / eclampsia. *Semin. Perinatol*. 2012. 36(1): 56-59.

97. Giorgione V, Parazzini F, Fesslova V, et al. Congenital heart defects in IVF/ICSI pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018 Jan;51(1):33-42.

98. Goetzinger K.R., Tuuli M., Cahill A.G., Macones G., Odibo A. Development and validation of a risk factor scoring system for first trimester prediction of pre-eclampsia. *Am J Perinatol*. 2014. 31(12): 1049–1056.

99. Gomez O, Figueras F, Fernandez S, et al. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32(2): 128-32.

100. Gorman.N.O., Wright D., Poon L.C., Rolnik D.L., Sygelaki A., Akolekar R., Cicero S., Janga D., Jani J., Francisca S., Matallana C., Papantoniou N. Accuracy of competing risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 Weeks' Gestation. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecolog*y. 2017. 49(6):751–755.

101. Gris JC, Bouvier S, Cochery-Nouvellon É, Mercier É, Mousty È, Pérez-Martin A. The role of haemostasis in placenta-mediated complications. *Thromb Res.* 2019;181 (1):S10-S14.

102. Grooten IJ, Roseboom TJ, Painter RC. Barriers and Challenges in Hyperemesis Gravidarum Research. *Nutr. Metab. Insights*. 2015. 8 (1):33–39.

103. Gyselaers W, Thilaganathan B. Preeclampsia: a gestational cardiorenal syndrome. *J Physiol*. 2019;597(18):4695-4714.

104. Gyselaers W. Preeclampsia Is a Syndrome with a Cascade of Pathophysiologic Events. *J Clin Med*. 2020;9(7):2245.

105. Hecht JL, Zsengeller ZK, Spiel M, Karumanchi SA, Rosen S. Revisiting decidual vasculopathy. *Placenta*. 2016;42:37-43.

106. Hernández-Díaz S, Toh S, Cnattingius S. Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. *BMJ*. 2009;338:b2255.

107. Hingorani A.D., Van Der Windt D.A., Riley R.D et al. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 4: Stratified Medicine Research. *BMJ*. 2013. № 346 (2). P.1–9.

108. Hoorsan H, Mirmiran P, Chaichian S, et al. Congenital Malformations in Infants of Mothers Undergoing Assisted Reproductive Technologies: A Systematic Review and Meta-analysis Study. *J Prev Med Public Health*. 2017;50(6):347-360.

109. Jarraya A, Elleuch S, Zouari J. et al. Hyperemesis gravidarum with severe electrolyte disorders: report of a case. *Pan Afr Med J*. 2015. 20:264.

110. Jim, B., and Karumanchi, S. A. Preeclampsia: pathogenesis, prevention, and long-term complications. *Semin. Nephrol*. 2017; 37, 386–397.

111. Kalafat E., Thilaganathan B. Cardiovascular origins of preeclampsia. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2017. 29(6): 383-389.

112. Kawwass JF, Badell ML. Maternal and Fetal Risk Associated With Assisted Reproductive Technology. *Obstet Gynecol*. 2018 Sep;132(3):763-772

113. Kwiatkowski S., Dołegowska B., Kwiatkowska E., Rzepka R., Marczuk N., Loj B., Torbè A. Maternal endothelial damage as a disorder shared by early preeclampsia, late preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J Perinat Med*. 2017 Oct 26; 45 (7): 793-802.

114. Laššáková S., Korabečná M. New potential biomarkers for preeclampsia prediction : *Čes. Gynek*.2018, 83 (6): 458-463

115. Lattová V, Dostál J, Vodička J, Procházka M. The risk of thromboembolism in relation to in vitro fertilization. *Ceska Gynekol*. 2019;84(3):229-232.

116. Leaf R.K., Connors J.M. The role of anticoagulants in the prevention of pregnancy complications. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015. 1–8.

117. Levente, T., Szilárd-Leó, K., Lujza-Katalin, B., et al. The prognostic role of thrombophilia in the treatment of infertility, *Bulletin of Medical Sciences*, 2018. 91(1), 42-49.

118. Li F, Pei L, Huang G, Ye H. Influence of omega-3 fatty acid and vitamin co-supplementation on metabolic status in gestational diabetes: A meta-analysis

of randomized controlled studies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020 Feb 26;247:191-197.

119. Litwińska E, Litwińska M, Oszukowski P, Szaflik K, Kaczmarek P. Combined screening for early and late pre-eclampsia and intrauterine growth restriction by maternal history, uterine artery Doppler, mean arterial pressure and biochemical markers. *Adv Clin Exp Med*. 2017 26 (3):439-448.
120. Lobo G., Nowak P., Panigassi A., Lima A., Araujio J., Nardozza L., Pares D. Validation of Fetal Medicine Foundation Algorithm for prediction of pre-eclampsia in the first trimester in an unselected Brazilian population. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2017. 7058(9): 1–7.
121. Luke B. Pregnancy and birth outcomes in couples with infertility with and without assisted reproductive technology: with an emphasis on US population-based studies. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 217(3):270-281.
122. Maas M, Stapleton M, Bergom C, Mattson DL, Newman DK, Newman PJ. Endothelial cell PECAM-1 confers protection against endotoxic shock. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;288: H159–H164.
123. Markin L., Medvyedyeva O. Early-Versus Late-Onset Preeclampsia: Differences in Risk Factors and Birth Outcomes. *Lviv Clinical Bulletin*. 2017, 4(20): 30-34 https://doi.org/10.25040/lkv2017.04.030
124. McCarthy FP, Lutomski JE, Greene RA. Hyperemesis gravidarum: current perspectives. *Int. J. Womens. Health*. 2014. 6:719 –725.
125. McMaster K., Vaka V., LaMarca B. Mitochondrial dysfunction in preeclampsia demonstrated by increased reactive oxygen species production. Poster Session II (Poster 337). *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018. 218 (1): S209-S210.
126. Mirzakhani H, Litonjua AA, McElrath TF, et al. . Early pregnancy vitamin D status and risk of preeclampsia. *J Clin Invest*. 2016 Dec 1;126(12):4702-4715.
127. Mittal M., Kulkarni C.V., Panchonia A., Mittal R.K. Evaluation of serum lipid profile in cases of preeclampsia and eclampsia. *Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol*. 2014; 3(3):732-734.

128. Murtoniemi K, Villa PM, Matomäki J, Keikkala E, Vuorela P, Hämäläinen E, Kajantie E, Pesonen AK, Räikkönen K, Taipale P, Stenman UH, Laivuori H. Prediction of pre-eclampsia and its subtypes in high-risk cohort: hyperglycosylated human chorionic gonadotropin in multivariate models. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018 Jul 3;18(1):279.

129. Myatt L, Roberts JM. Preeclampsia: Syndrome or Disease? *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(11):83. doi: 10.1007/s11906-015-0595-4.

130. Neville G, Martyn F, Kilbane M, O'Riordan M, Wingfield M, McKenna M, McAuliffe FM. Vitamin D status and fertility outcomes during winter among couples undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016;135(2):172-176.

131. Niederberger C, Pellicer A, Cohen J, et al. Forty years of IVF. *Fertil Steril.* 2018 Jul 15;110(2):185-324.e5.

132. North R.A., McCowan L., Dekker G.A., Poston L., Chan E., Stewart A.W., Black M.A., Taylor R.S., Walker J.J., Baker P.N., Kenny L.C. Clinical risk prediction for pre-eclampsia in nulliparous women: development of model in International prospective cohort. *BMJ*. 2011. 342: 1-11.

133. Nourollahpour Shiadeh M., Behboodi Moghadam Z., Adam I., et al. Human infectious diseases and risk of preeclampsia: an updated review of the literature. *Infection*. 2017. 5 (5): 589-600

134. O'Gorman N., Wright D., Syngelaki A., Akolekar R., Wright A., Poon L.C., Nicolades K.H. Competing Risks Model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016. 214(1):103–114.

135. Okby R, Harlev A, Sacks KN, et al. Preeclampsia acts differently in in vitro fertilization versus spontaneous twins. *Arch Gynecol Obstet*. 2018 Mar;297(3):653-658.

136. Opdahl S, Henningsen AA, Tiitinen A et al., Risk of hypertensive disorders in pregnancies following assisted reproductive technology: a cohort study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod*. 2015 Jul;30(7):1724-31.

137. Palacios C, Kostiuk LK, Peña-Rosas J. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 7. Art. No.: CD008873.

138. Palei AC, Spradley FT, Warrington JP, George EM, Granger JP. Pathophysiology of hypertension in pre-eclampsia: a lesson in integrative physiology. *Acta Physiol (Oxf).* 2013; 208:224–233.

139. Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S, Maheshwari A. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012 Sep-Oct;18(5):485-503.

140. Pauli JM, Repke JT. Preeclampsia: Short-term and Long-term Implications. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2015 Jun;42(2):299-313.

141. Perry H, Lehmann H, Mantovani E, Thilaganathan B, Khalil A. Correlation between central and uterine haemodynamics in hypertensive disorders of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018. 54: 58–63.

142. Peter J. Lenting, Olivier D. Christophe and Cécile V. Denis von Willebrand factor biosynthesis, secretion, and clearance: connecting the far ends. *Blood* 2015 125:2019-2028.

143. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(5):275-289.

144. Poon L.C., Shennan A., Hyett J.A. et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first0trimester screening and prevention. *Int J Gynecol Obstet*, 2019, 145(1): 1-33.

145. Porto LB, Brandão AHF, Leite HV, Cabral ACV. Longitudinal evaluation of uterine perfusion, endothelial function and central blood flow in early onset pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2017;10:161-164.

146. Privratsky JR, Newman PJ. PECAM-1: regulator of endothelial junctional integrity. *Cell Tissue Res*. 2014;355(3):607–619.

147. Purswani JM, Gala P, Dwarkanath P, Larkin HM, Kurpad A, Mehta S. The role of vitamin D in pre-eclampsia: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17(1):231.

148. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res.* 2019 Mar 29;124(7):1094-1112.

149. Rath D., Schlembach W. Prediction of preeclampsia: claim, reality and clinical consequences // Geburtshilfe Neonatol. 2013. №8. P.117–118.

150. Rätsep MT, Felker AM, Kay VR, Tolusso L, Hofmann AP, Croy BA. Uterine natural killer cells: supervisors of vasculature construction in early decidua basalis. *Reproduction*. 2015 Feb;149(2):R91-102.

151. Razavi M, Jamilian M, Samimi M, et al. The effects of vitamin D and omega-3 fatty acids co-supplementation on biomarkers of inflammation, oxidative stress and pregnancy outcomes in patients with gestational diabetes. *Nutr Metab (Lond).* 2017;14:80.

152. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science.* 2005 Jun 10;308(5728):1592-4.

153. Regal J.F., Gilbert J.S., Burwick R.M. The complement system and adverse pregnancy outcomes. Mol. Immunol. 2015; 67(1): 56-70.

154. Riley R., Hayden J., Steyerberg E., et al. for the PROGRESS Group Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 2: Prognostic Factor Research. *PLoS Medicine*. 2013. 10(2):1-9.

155. Robillard PY, Dekker G, Iacobelli S, Chaouat G. An essay of reflection: Why does preeclampsia exist in humans, and why are there such huge geographical differences in epidemiology?. *J Reprod Immunol*. 2016;114:44-47.

156. Romero R, Chaiworapongsa T. Preeclampsia: a link between trophoblast dysregulation and an antiangiogenic state. *J Clin Invest.* 2013; 123:2775–2777.

157. Roubalová L, Vojtěch J, Feyereisl J, et al. First-trimester screening for preeclampsia. *Ceska Gynekol*. 2019 84(5):361-370.

158. Saraf R., Morton S.M., Camargo C.A.Jr., Grant C.C. (2015) Global summary of maternal and newborn vitamin D status - a systematic review. *Matern. Child Nutr*., Sept. 15.

159. Serrano-Díaz NC, Gamboa-Delgado EM, Domínguez-Urrego CL, Vesga-Varela AL, Serrano-Gómez SE, Quintero-Lesmes DC. Vitamin D and risk of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Biomedica*. 2018 May 1;38 Suppl 1:43-53.

160. Siddiqui Ia. Maternal Serum Lipids in Women with Pre-eclampsia. *Ann Med Health Sci Res.* 2014;4(4):638–641.

161. Sites CK, Wilson D, Barsky M, Bernson D, et al. Embryo cryopreservation and preeclampsia risk. *Fertil Steril*. 2017;108(5):784-790.

162. Smyth A., Ronco C., Garovic V.D. Preeclampsia: a Cardiorenal Syndrome in Pregnancy. *Curr. Hypertens. Rep.* 2017. 19 (2): 15.

163. Sonek J, Krantz D, Carmichael J, et al. First-trimester screening for early and late preeclampsia using maternal characteristics, biomarkers, and estimated placental volume. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Jan;218(1):126.e1-126.e13.

164. Stanhiser J, Steiner AZ. Psychosocial Aspects of Fertility and Assisted Reproductive Technology. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018; 45(3):563-574.

165. Steyerberg E et al. “Prognosis Research Strategy (PROGRESS) Series 3: Prognostic Model Research.” *PLoS Med* 2013. 10(2): 1–9.

166. Stigler, M; Pokorny, D. Eine Dekade der KIP-Forschung im Überblick. In: Ullmann H, Wilke E (Hrsg.) Handbuch Katathym-Imaginative *Psychotherapie, Hans Huber Verlag, Bern* 2012: 122-145.

167. Stolz M., Zeisler H., Heinzl F., Binder J., Farr A. An sFlt-1:PlGF ratio of 655 is not a reliable cut-off value for predicting perinatal outcomes in women with preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2018; 11: 54-60.

168. Sullivan-Pyke CS, Senapati S, Mainigi MA, Barnhart KT. In Vitro fertilization and adverse obstetric and perinatal outcomes. *Semin Perinatol.* 2017; 41(6): 345-353.

169. Sun T, Lee B, Kinchen J, , et al. Differences in First-Trimester Maternal Metabolomic Profiles in Pregnancies Conceived From Fertility Treatments. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(4):1005–1019.

170. Sunderam S, Kissin DM, Crawford SB, et al. Assisted reproductive technology surveillance-United States, 2015. *MMWR Surveill Summ* 2018;67(3):1–28.

171. Szpera-Gozdziewicz A1, Gozdziewicz T2, Boruczkowski M3, Dworacki G3, Breborowicz GH1. Relationship between the von Willebrand Factor Plasma Concentration and Ultrasonographic Doppler Findings in Pregnancies Complicated by Hypertensive Disorders: A Pilot Study. *Gynecol Obstet Invest.* 2018;83(3):252-258.

172. Tarlatzi TB, Romain Imbert R, Mercadal BA, et al. Does oocyte donation compared with autologous oocyte IVF pregnancies have a higher risk of preeclampsia? *Reprod Biomed Online*. 2016.

173. Taylor BD, Robert B, Ness RB, et al. First and second trimester immune biomarkers in preeclamptic and normotensive women. *Pregnancy Hypertens.* 2016; 6( 4): 388- 393.

174. Teirilä L, Heikkinen-Eloranta J, Kotimaa J, Meri S, Lokki AI Regulation of the complement system and immunological tolerance in pregnancy. Semin Immunol. 2019 Oct;45:101337.

175. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion No. 671: Perinatal risks associated with assisted reproductive technology. *Obstet. Gynecol.* 2016; 128(3): e61-8.

176. The FIGO Textbook of Pregnancy Hypertension. An evidence-based guide to monitoring, prevention and management. eds L.A. Magee, P. von Dadelszen, W. Stones, M. Mathai. The Global Library of Women’s Medicine, 2016: 456.

177. Thilaganathan B, Kalafat E. Cardiovascular system in preeclampsia and beyond. *Hypertension* 2019. 73, 522–531.

178. Tomimatsu T, Mimura K, Matsuzaki S, Endo M, Kumasawa K, Kimura T. Preeclampsia: Maternal Systemic Vascular Disorder Caused by Generalized

Endothelial Dysfunction Due to Placental Antiangiogenic Factors. *Int J Mol Sci*. 2019;20(17):4246.

179. Ukah V., De Silva D.A., Payne B. Prediction of adverse maternal outcomes from pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy: A systematic review. *Pregnancy Hypertens*. 2017; 11: 115-23.
180. Vijayendra CA, Hemalatha R, Seshacharyulu M, Vasudeva MM, Jayaprakash D, Dinesh KB. Vitamin D deficiency in pregnant women impairs regulatory T cell function. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;147:48-55.
181. Villa P.M., Marttinen P., Gillberg J., et al. Cluster analysis to estimate the risk of preeclampsia in the high-risk Prediction and Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction (PREDO) study. *PLoS One*. 2017. 12 (3): e0174399.
182. Wani AL, Bhat SA, Ara A. Omega-3 fatty acids and the treatment of depression: a review of scientific evidence. *Integr Med Res*. 2015;4(3):132–141.
183. Winship A., Dimitriadis E. Interleukin-11 is upregulated in preeclampsia and leads to inflammation and preeclampsia features in mice. J. Reprod. Immunol. 2018. 125: 32-38.
184. Zhao J, Huang X, Xu B, Yan Y, Zhang Q, Li Y Whether vitamin D was associated with clinical outcome after IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018; 16(1):13.
185. Zhu L, Zhang Y, Liu Y et al. Maternal and Live-birth Outcomes of Pregnancies following Assisted Reproductive Technology: A Retrospective Cohort Study. *Sci Rep*. 2016 Oct 20;6:35141.

**Додаток А**

# СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Коломійченко Т.В., Яроцька Ю.О., Рогава І.В. Прогнозування прееклампсії у жінок після ДРТ. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України.* 2017; 1(39): 76-81 *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, оформлення і підготовка статті до друку)*.

2. Камінський А.В., Коломійченко Т.В., Рогава І.В. Комплексний підхід до лікування раннього токсикозу у вагітних після застосування ДРТ. *Здоровье женщины*. 2018; 3: 34-38 *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, оформлення і підготовка статті до друку)*.

3. Камінський В.В., Жданович О.І., Воробей Л.І., Коломійченко Т.В., Рогава І.В. Перинатальні втрати в анамнезі як фактор порушення адаптації плода. *Репродуктивна ендокринологія*. 2019; 3(47): 48-52 *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, статистична обробка, оформлення і підготовка статті до друку)*.

4. Савченко С.Є., Жданович О.І., Коломійченко Т.В., Рогава І.В. Стан плода і новонародженого у жінок з прееклампсією та вагітністю після ДРТ. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2019; 1(43): 89-95 *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, оформлення і підготовка статті до друку)*.

5. Савченко С.Є., Дядик О.О., Коломійченко Т.В., Рогава І.В. Морфологічні та імуногістохімічні ознаки плацентарних порушень у жінок з прееклампсією при вагітності після ДРТ. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України.* 2019; 2(44): 111-120 *(Здобувачем проведено*

*аналіз літературних джерел, набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, оформлення і підготовка статті до друку)*.

6. Камінський В.В., Коломійченко Т.В., Жданович О.І., Рогава І.В. Комплекс профілактичних заходів для вагітних після ДРТ з високим ризиком прееклампсії. *RS Global World Science*, 2020; 9(61): 16-21 *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, оформлення і підготовка статті до друку)*.

7. Жданович О.І., Савченко С.Є., Рогава І.В., Шульгіна І.В., Портнягіна В.О. Вплив перенесеної прееклампсії при вагітності після ДРТ на стан новонародженого. *Матеріали наук.-практ. конф. «Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети», 21-22 лютого 2019 р.,* м. Чернівці, С.48-50 *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, оформлення і підготовка до друку)*.

8. Коломійченко Т.В., Рогава І.В. Особливості гомеостазу вагітних після ДРТ асоційовані з прееклампсією. *Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику : зб. наук. праць Всеукр. міждисципл. наук.- практ. конф., 27-28 лютого 2020 р.* За ред. М. М. Корди, С. М. Геряк, М. І. Шведа. Тернопіль : Підручники і посібники, 2020. С.40-41 *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, оформлення і підготовка до друку)*.

9. Савченко С.Є., Коломійченко Т.В., Гервазюк О.І., Онищик Л.М., Рогава І.В. Спосіб профілактики розвитку плацентарної дисфункції у ВІЛ-інфікованих вагітних. Деклараційний патент на корисну модель 125540, МПК (2006) A61K 33/00, A61N 7/02 (2006.01), A61P 15/02 (2006.01), A61P 31/20 (2006.01). – № u201712772; Заявл. 22.12.2017; Опубл. 10.05.2018. Бюл. № 9 *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження)*.

## Додаток Б

## ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Основні положення дисертації повідомлені й обговорені на науково-практичних конференціях: Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та науково–практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія та репродуктологія: освіта, клініка, наука» (м.Одеса, 21-22 вересня 2017 р.), Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та науково–практичній конференції з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я в Україні: тенденції, досягнення, виклики та пріоритети (до 90-річчя академіка Грищенка В.І.)» (м.Київ, 20-21 вересня 2018 р.), «Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання» (м.Київ, 3-4 жовтня 2019 р.), «Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети» (м.Чернівці, 21-22 лютого 2019 р.), Всеукраїнській міждисциплінарній науково-практичній конференції «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику» (м.Тернопіль, 27-28 лютого 2020 р.).