

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ ТА НАУКИ УКРАЇНИ  
ДВНЗ «УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**ЛЕМІШ НАТАЛІЯ ЮРІЇВНА**

УДК: 618.3-008.6-06-037-084

ДИСЕРТАЦІЯ  
**ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА ВЕЛИКИХ  
АКУШЕРСЬКИХ СИНДРОМІВ**

в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»  
(наукова спеціальність 14.01.01 «Акушерство та гінекологія»)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

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



Наталія ЛЕМІШ

Науковий консультант: Міцода Роман Миронович, доктор медичних наук,  
професор, завідувач кафедри охорони материнства та дитинства  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

Київ – 2024

## АНОТАЦІЯ

**Леміш Н. Ю. Прогнозування та профілактика великих акушерських синдромів.** Кваліфікаційна наукова робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціальність 14.01.01 «Акушерство та гінекологія»). – Ужгород: ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН України; Київ: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика; 2024.

Дисертаційна робота присвячена дослідженню аспектів зниження частоти та тяжкості великих акушерських синдромів на підставі дослідження взаємозв'язку системних змін материнського організму та з'ясування патогенетичних механізмів адаптаційних змін у системі мати-плацента-плід шляхом розробки та впровадження в практику нових сучасних технологій прогнозування, профілактики та комплексу медико-соціальних заходів на всіх етапах спостереження за цими вагітними.

Для вирішення поставленої мети були визначені такі завдання: провести клініко-статистичний аналіз структури та частоти екстрагенітальної патології у вагітних, які мешкають у Закарпатській області (2011-2020 рр.); дослідити особливості соматичного, репродуктивного анамнезу та акушерської патології у вагітних, які мали ускладнення із групи великих акушерських синдромів, та з'ясувати фактори ризику їхнього розвитку; оцінити функціональний стан системи мати-плацента-плід у вагітних із великими акушерськими синдромами; проаналізувати стан новонароджених та перебіг раннього неонатального періоду в дітей від матерів, які мали ускладнення із групи великих акушерських синдромів; вивчити особливості ендокринної системи та імуногенезу у вагітних із великими акушерськими синдромами; оцінити адаптаційні можливості гемокоагуляційної системи в цього контингенту вагітних; з'ясувати патоморфологічні особливості взаємин у системі мати-плацента-плід в обстежених вагітних; провести аналіз комбінованого пренатального скри-

нінгу I триместру вагітності як прогностичного маркера розвитку ВАС; визначити нові аспекти патогенезу розвитку ВАС у системі мати-плацента-плід в обстежених вагітних на підставі дослідження взаємозв'язку адаптаційних системних змін материнського організму; розробити та впровадити методику прогнозування в системі мати-плацента-плід у жінок із групи ризику щодо розвитку ВАС з використанням математичного моделювання їхніх основних клініко-патогенетичних аспектів; науково обґрунтувати та впровадити медико-організаційні алгоритми профілактики ВАС і довести її клінічну ефективність.

На I етапі дослідження проведений клініко-статистичний аналіз 159 367 пологів, серед яких 473 випадки перинатальних втрат за даними останніх 10 років (2011-2020 рр.) у Закарпатській області. Дані були отримані в Центрі медичної статистики МОЗ України та Центрі медичної статистики м. Ужгорода, а саме, дані форми № 21 «Звіт про медичну допомогу вагітним, роділлям та породіллям з 2011 по 2020 рр.». У жінок Закарпатської області за останні десять років спостерігалось зменшення кількості пологів з 18 168 в 2011 році до 13 150 в 2020 році, частота екстрагенітальної патології (ЕГП) у вагітних збільшилася в середньому на 10,0%, значний підйом відбувся в період 2017-2018 рр. (з 53,2% в 2011 році до 57,5% в 2017 та 62,2% в 2018 р.). Структура ЕГП, на тлі якої спостерігається розвиток плацентарної дисфункції (ПД) у цих вагітних, виглядає так: достовірне збільшення частоти серцево-судинних захворювань – із 22,1% в 2011 р. до 29,8% в 2020 році, анемії – із 38,5 до 42,6%, ендокринної патології (патології щитовидної залози та цукрового діабету) – із 12,1% в 2011 р. до 23,6% в 2020 році.

На II етапі проведено ретроспективний клініко-статистичний аналіз соматичного та репродуктивного анамнезу, перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених у 239 вагітних жінок (I група) з ВАС, з них Ia підгрупа (n=103) – тяжка ПЕ, Ib підгрупа (n=67) – ПД; Iv підгрупа (n=69) – ПП в терміні гестації 24-34 тижні. КГ – 56 здорових вагітних жінок.

Клініко-статистичний ретроспективний аналіз анамнезу жінок, які мали ВАС в анамнезі, динаміки структури ускладнень вагітності, пологів, післяпологового та раннього неонатального періодів дав змогу встановити, що на стан цих вагітних впливає три провідних фактори. Одним із факторів стала напружена соціально-економічна ситуація в країні. Під впливом цього фактора у вагітних проявилися загальні, односпрямовані тенденції: різке зниження народжуваності, зростання екстрагенітальної патології, збільшення частоти гінекологічної патології, підвищення частоти загрози переривання вагітності й оперативного розродження, підвищення перинатальної захворюваності та смертності. Другим фактором були особливості способу життя, виробничі й побутові шкідливості та інші санітарно-гігієнічні показники. Головним фактором, характерним для вагітних із ВАС, була екстремальна стресова ситуація, пов'язана із тривалим воєнним станом в Україні та майже три роки активної фази війни. Під впливом комплексу цих факторів у вагітних сформувався загальний адаптаційний синдром. Після лютого 2022 р. почався третій період адаптаційного синдрому, який продовжується дотепер та позначений напруженням захисно-приспосувальних механізмів організму вагітних, зривами адаптації та наростанням показників екстрагенітальної та гінекологічної патології, підвищенням частоти ускладнень вагітності, пологів, післяпологового та неонатального періодів у формі ВАС.

На III етапі дослідження була розроблена методика прогнозування ВАС. Проведено ретроспективний статистичний аналіз пренатального скринінгу I триместру 156 вагітних жінок, які мали ускладнення з групи ВАС, за даними обмінних карт спостереження за вагітністю. Під час проведення стандартного комплексу пренатальної діагностики значні відмінності відзначалися за рівнем PAPP-A (MoM). Результати, отримані при аналізі PAPP-A, є перспективними з позицій використання цього параметра як елемента прогностичної моделі ВАС для сприятливого завершення вагітності й народження дитини з нормальною масою тіла.

Виявлені особливості соматичного, репродуктивного анамнезу та акушерської патології у 572 вагітних, які мали ускладнення із групи ВАС, надали можливість виявити такі фактори ризику щодо їхнього розвитку: молодий репродуктивний вік, значна частота соціально-гігієнічних, медико-демографічних та соціально-психологічних проблем, обтяжений соматичний, гінекологічний анамнез та репродуктивний анамнез, ці фактори ризику є клінічними ознаками для оцінки ступеня індивідуального ризику щодо прогнозування розвитку ВАС. На підставі виявлених факторів ризику щодо розвитку ВАС була розроблена методика прогнозування розвитку ВАС. Клінічне випробування бального методу прогнозування показало його високу чутливість (91,8%) та специфічність (85,6%).

На IV етапі дослідження з метою з'ясування особливостей патогенетичних механізмів адаптаційних змін функціонального стану системи мати-плацента-плід, які є патогенетичною основою розвитку ВАС, проведено комплексне клініко-лабораторне дослідження 120 вагітних з групи ризику щодо розвитку ВАС та з'ясовані особливості акушерської та перинатальної патології, у 99 із них проведена оцінка функціонального стану плаценти, гормонального та імунологічного гомеостазу та стану гемокоагуляційної системи протягом вагітності, морфологічне дослідження послідів.

Особливості перебігу вагітності та пологів у них позначені високою частотою загрози передчасних пологів – 32,5% випадків, передчасних пологів – 10,8% випадків, гестаційної анемії – 29,2% випадків; преєклампсії – 13,3% випадків; ПД із синдромом ЗРП – 14,2% випадків; порушення мікробіоцинозу статевих шляхів – 24,2% випадків; без тенденції зниження частоти цих ускладнень за роками. Наслідком таких ускладнень було збільшення частоти кесаревого розтину до 30,1% випадків.

Динамічне УЗД та спостереження за функціональним станом фето-плацентарного комплексу (ФПК) у вагітних з ВАС виявило, що вже з ранніх термінів гестації відбувається порушення плацентогенезу, що супроводжується функціональною неспроможністю ФПК, а існуючі адаптаційні пору-

шення плацентарної архітектоніки та гемоперфузії призводять до раннього виснаження компенсаторних можливостей ФПК, що в подальшому проявляється розладами плодово-плацентарної гемодинаміки. Отримані результати дослідження свідчать, що у 69 (69,7%) вагітних з проявами ПД виявлено гемодинамічні порушення: у 39 (39,4%) пацієнток спостерігається порушення матково-плацентарного кровообігу при збереженні плодово-плацентарного; у 23 (23,2%) вагітних мало місце порушення плодово-плацентарного кровотоку при збереженні матково-плацентарного; у 7 (7,1%) вагітних виявлено одночасне порушення матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровотоку.

У дітей, народжених від матерів із клінічними проявами ВАС (передчасними пологами, ПД, преєклампсією), спостерігається достовірно висока частота ускладнень антенатального та раннього неонатального періоду: синдрому ЗРП – у 24 (24,2%) випадках, дистресу в пологах – у 37 (37,4%) випадках, асфіксії – у 81 (33,9%), ішемічно-гіпоксичного ураження ЦНС – у 54 (22,5%) випадках, кон'югаційної жовтяниці – у 58 (24,3%) випадках, респіраторного дистрес-синдрому – у 37 (15,5%) випадках, втрати маси новонароджених –  $269,1 \pm 110,90$  г.

Дослідження гормонального балансу виявило, що з ранніх термінів вагітності спостерігається помірна гормональна дисфункція як достовірне зниження рівнів ПЛ, ПГ, Е2 та ХГЛ; у II триместрі вагітності в них спостерігається нестійкий стан гормональної функції ФПК, який супроводжувався зменшенням синтезу Е2 та ХГЛ, спостерігається виснаження адаптаційних резервів системи мати-плацента-плід у вигляді порушення синтезу ключових регуляторних гормонів, що відповідають за сприятливий перебіг вагітності, розвиток та функціонування систем внутрішньоутробного життєзабезпечення; у III триместрі спостерігається вірогідне зниження темпу зростання концентрації ПЛ ( $4,143 \pm 0,712$  мг/л), ПГ ( $148,2 \pm 2,26$  нмоль/л), Е2 ( $26,46 \pm 1,42$  нмоль/л) у зіставленні з даними КГ ( $8,648 \pm 0,834$ ;  $434,6 \pm 56,7$  та  $58,86 \pm 6,12$  нмоль/л), що свідчить про виснаження адаптаційних можливостей ФПК. Починаючи

з III триместру вагітності, концентрація гормонів знижується до 40% від фізіологічного рівня, що є критичним для подальшого росту та розвитку плода.

У вагітних із ВАС наявна імунна дезадаптація, що прогресивно збільшується в динаміці гестації і характеризується достовірною активацією природних кілерів (CD56+), збільшенням імунорегуляторного коефіцієнта (CD4+/CD8+), підвищенням відсоткового вмісту В-лімфоцитів (CD19+), дисімуноглобулінемією, яка супроводжується високими показниками загальної гемолітичної активності класичного шляху активації комплементу (CH50), наявністю АФА. Наявність порушень у гемокоагуляційній системі, зокрема в її ендотеліально-тромбоцитарній ланці, та збільшення загального коагуляційного потенціалу крові позначені достовірним підвищенням індексу тромбодинамічного потенціалу, відносним подовженням АЧР на фоні помірного скорочення АЧТЧ, зростанням концентрації ПДФФ, тромбоксану та продуктів його метаболізму, порушенням балансу між простацикліном та тромбоксаном, що загалом є ознакою субклінічного перебігу синдрому дисемінованого внутрішньоклітинного згортання (ДВЗ), який призводить до раннього розвитку перфузійних розладів у системі мати-плацента-плід.

Патоморфологічні зміни в плацентах відповідають ознакам ранньої ПД, поєднанню материнської та плодової мальперфузії з облітераційною ангіопатією якірних ворсин; звуження просвіту артерій якірних ворсин поєднувалося з вираженою ектазією вен, тромбозом відповідних венул судинної сітки ворсин, повним замуруванням проміжних і термінальних ворсин у фібриноід з проліферацією клітин цитотрофобласту. Це вказує на недостатність компенсаторно-приспосувальних реакцій, порушення функціонування мікроциркуляторного русла в плацентах, на розвиток ендотеліальної дисфункції, яка є патогенетичною основою для виникнення ВАС.

На V етапі дослідження проведено впровадження комплексної моделі корекції адаптаційних порушень у системі мати-плацента-плід, за власною методикою, у жінок, що складають групи високого ризику ВАС. Проведено клініко-статистичний аналіз соматичного, репродуктивного анамнезу та пере-

бігу вагітності, власні комплексні клініко-лабораторні дослідження у 155 вагітних жінок із групи високого ризику щодо розвитку ВАС, які були поділені методом випадкового вибору на дві групи: I (основна) група – 99 вагітних, що підлягали прегравідарній підготовці, акушерському та перинатальному супроводженню відповідно до розроблених нами медико-організаційних алгоритмів, прогностичної методики та лікувально-профілактичних схем; II група – 56 вагітних, профілактику й лікування порушень у системі мати-плацента-плід у групі порівняння проводили за загальноприйнятою методикою згідно з Наказами МОЗ України. Стандарти доказової медицини підтвердили ефективність усіх апробованих методів профілактики ускладненого перебігу в групах високого ризику щодо розвитку ВАС при вивченні персоналізованого та предикторного значення, що уможливило їхній розподіл у порядку від більш ефективних до менш ефективних: перше місце посів метод із призначенням низьких доз ацетилсаліцилової кислоти (АСК); на другому місці опинилося профілактичне призначення мікронізованого вагінального прогестерону; на третьому – використання препарату магнію. Динамічна об'єктивізація провідних механізмів розвитку порушень у ФПК при ВАС дає змогу за 6-8 днів до клінічних проявів цих ускладнень виявити їхні предиктори, що обґрунтовує призначення профілактичних заходів. Перспективним напрямком профілактики ВАС у групі високого ризику є послідовне, з ранніми термінами гестації, призначення низьких доз АСК з ранніми термінами гестації, за розробленим методом, є перспективним методом профілактики ВАС у групах високого ризику, що показує найбільшу ефективність, яка включає достовірне зниження частоти прееклампсії, ПД з ЗРП, передчасних пологів за відсутності ПВНРП, тяжких форм прееклампсії і ПД та оптимістичні стандарти доказової медицини: 95% ДІ 1,2-1,6; ВШ=5,2; 95% ДІ 4,6-5,9.

На заключному етапі була доведена клінічна ефективність розробленого та впровадженого медико-організаційного алгоритму, прогностичної методики та лікувально-профілактичних схем у вагітних групи ризику щодо розвитку ВАС. Упровадження розробленої комплексної корекції адаптаційних порушень



у системі мати-плацента-плід обстежених вагітних сприяє нормалізації функціональних та лабораторних показників ендокринної, імунної та гемокоагуляційної систем, покращенню морфо-функціонального стану ФПК, достовірному зменшенню ступеня вираженості інволютивно-дистрофічних змін у плаценті і, як наслідок, достовірному зниженню частоти розвитку ПД у 3,7 рази, прееклампсії – у 4,7 рази, синдрому ЗРП – у 4,7 рази, передчасних пологів – у 2,2 рази, гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС – у 2,8 рази, порушення адаптації у новонароджених – у 3,2 рази. Загальна частота реалізації ВАС у вагітних, які отримували запропонований алгоритм, була в 3,5 рази меншою проти групи порівняння.

**Ключові слова:** вагітність, синдром патологічної вагітності, екстрагенітальні захворювання, великі акушерські синдроми, прееклампсія, плацентарна дисфункція, синдром затримки росту плода, передчасні пологи, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, адаптаційні зміни, прегравідарна підготовка, прогнозування та профілактика акушерських та перинатальних ускладнень.

## ANNOTATION

Lemish N. Yu. Prediction and prevention of Great obstetrical syndromes. Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Medical Sciences in the field of study 22 «Healthcare» by Program Subject Area 222 «Medicine» (14.01.01 Obstetrics and Gynecology). SHEI «Uzhgorod National University» of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Uzhgorod; Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; 2024.

The dissertation is devoted to reduce the incidence and severity of great obstetrical syndromes (GOS), based on the study of the interrelationship of systemic changes in the maternal organism and the clarification of pathogenetic mechanisms of adaptation disorders in the mother-placenta-fetus system, through the development and implementation of new modern technologies of forecasting, prevention and

complex of medical and social measures at all stages of monitoring these pregnant women.

To solve the set goal, the following tasks were defined: to conduct a clinical and statistical analysis of the structure and incidence of extragenital pathology in pregnant women living in the Transcarpathian region (2011-2020); to investigate the peculiarities of somatic, reproductive history and obstetric pathology in pregnant women who had complications from the group of great obstetrical syndromes and to find out the risk factors for their development; to assess the functional state of the mother-placenta-fetus system in pregnant women with great obstetrical syndromes; to analyze the condition of newborns and the course of the early neonatal period in children from mothers who had complications from the group of great obstetrical syndromes; to study the peculiarities of the endocrine system and immunogenesis in pregnant women with great obstetrical syndromes; to study the peculiarities of the endocrine system and immunogenesis in pregnant women with great obstetrical syndromes; evaluate the adaptive capabilities of the hemocoagulation system in this contingent of pregnant women; to find out the pathomorphological features of the relationship in the mother-placenta-fetus system in the examined pregnant women; conduct an analysis of the combined prenatal screening of the first trimester of pregnancy as a prognostic marker for the development of vasculitis; to determine new aspects of the pathogenesis of GOS development in the mother-placenta-fetus system in the examined pregnant women based on the study of the interrelationship of adaptive systemic changes of the maternal organism; to develop and implement a method of prediction in the mother-placenta-fetus system in women from the risk group regarding the development of GOS using mathematical modeling of their main clinical and pathogenetic aspects; to scientifically justify and implement a medical and organizational algorithm for the prevention of GOS and to prove its clinical effectiveness.

At the first stage of the study, a clinical and statistical analysis of 159,367 births was performed, including 473 cases of perinatal losses according to the data of the last 10 years (2011-2020) in Transcarpathian region. The data were obtained from the

Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine and the Center for Medical Statistics of the city of Uzhgorod, namely the data of form No. 21 – Report on medical care for pregnant women, women in labor and women in labor from 2011 to 2020. Over the past 10 years in Transcarpathian region there was a decrease in the number of births from 18 168 in 2011 to 13 150 in 2020, the incidence of extragenital pathology (EGP) in pregnant women increased by an average of 10.0%, a significant rise occurred in the period 2017-2018 (from 53.2% in 2011 to 57.5% in 2017 and 62.2% in 2018). The structure of the EGP, against the background of which the development of placental insufficiency (PI) in these pregnant women is observed, is as follows: a significant increase in the frequency of cardiovascular diseases from 22.1% in 2011 to 29.8% in 2020, anemia from 38.5% to 42.6%, endocrine pathology (thyroid pathology and diabetes) from 12.1% in 2011 to 23.6% in 2020.

On the second stage a retrospective clinical statistical analyses of somatic and reproductive history, course of pregnancy, labour and neonatal state was performed in 239 pregnant patients (I group) with GOS, Ia subgroup was formed by pregnant patients with severe preeclampsia (103 patients), Ib subgroup (n=67) with placental insufficiency, Ic subgroup (n=69) preterm delivery in gestational term 24-34 weeks. Control group – 56 healthy pregnant patients.

Clinical statistical retrospective analyses of patients history of patients, who had GOS in history, dynamics of structure of pregnancy, labour, postpartum period and early neonatal period complications made it possible to identify that three main factors influence the state of these pregnant patients. One of these factors is a tense socio-economic situation in the country. Due to the impact of this factor the pregnant patients had manifestation of general, one direction tendency, such as a rapid decrease of birth rate, increase of extragenital pathology, increase of incidence of gynecological pathology, increase of threatened abortion, operative delivery, increase of perinatal morbidity and mortality. The second factor was peculiarities of lifestyle, working and living hazards and other sanitary and hygienic indexes. The main factor that was present in pregnant patients with GOS was extreme stress situation due to the prolonged war state in Ukraine and 2,5 years of active phase of

war. Due to the influence of complex of these factors, the pregnant have formed a general adaptational syndrome. After February 2022, the third period of adaptational syndrome started, which is lasting till now and is characterized by straining the protective and adaptive mechanisms of the body of pregnant women, disruptions in adaptation and increasing indicators of extragenital and gynecological pathology, an increase in the frequency of complications of pregnancy, childbirth, postpartum and neonatal periods in the form of GOS.

At the 3rd stage of the study, a technique for predicting GOS was developed. A retrospective statistical analysis of the prenatal screening of the 1st trimester of 156 pregnant women who had complications from the GOS group was carried out, according to the data of exchange charts for pregnancy monitoring. During the standard complex of prenatal diagnostics, the most significant differences were noted in the level of PAPP-A (MoM). The results obtained in the analysis of PAPP-A are promising from the point of view of using this parameter as an element of the prognostic model of GOS for the favorable termination of pregnancy and the birth of a child with a normal body weight.

Identified features of somatic, reproductive anamnesis and obstetric pathology in 572 pregnant women who had complications from the GOS group made it possible to identify the following risk factors for their development: young reproductive age, a significant frequency of socio-hygienic, medico-demographic and socio-psychological problems, burdened somatic, gynecological history and reproductive history, these risk factors are clinical signs for assessing the degree of individual risk in predicting the development of GOS. Based on the identified risk factors for the development of vasculitis, a technique for predicting the development of vasculitis was developed. Clinical testing of the scoring method of prediction showed its high sensitivity (91.8%) and specificity (85.6%).

At the IV stage of the study, with the aim of elucidating the features of the pathogenetic mechanisms of adaptive disorders of the functional state of the mother-placenta-fetus system, which are the pathogenetic basis of the development of GOS, a comprehensive clinical and laboratory study of 120 pregnant women from the risk

group for the development of GOS was conducted, in 99 of them, an assessment of the functional state of the placenta, hormonal and immunological homeostasis and the state of the hemocoagulation system during pregnancy, and a morphological study of the placenta was carried out.

Peculiarities of the course of pregnancy and childbirth in them are characterized by a high frequency of the threat of premature birth – 32.5% of cases, premature birth – 10.8% of cases, gestational anemia – 29.2% of cases; preeclampsia – 13.3% of cases; PI with FGR syndrome – 14.2% of cases; violation of microbiocinosis of the genital tract – 24.2% of cases; without a tendency to decrease the frequency of these complications over the years. The consequence of these complications was an increase in the frequency of cesarean sections to 30.1% of cases.

Dynamic ultrasound and observation of the functional state of the placenta in pregnant women with GOS revealed that already from the early stages of gestation there is a violation of placentagenesis, which is accompanied by functional failure of the placenta, and the existing adaptive disorders of placental architecture and hemoperfusion lead to early exhaustion of the compensatory capabilities of the placenta, which in the future manifested by fetal-placental hemodynamic disorders. The results of the study show that 69 (69.7%) pregnant women with manifestations of PI have hemodynamic disorders: in 39 (39.4%) patients, there is a violation of the uteroplacental blood circulation with preservation of fetal-placental blood circulation; in 23 (23.2%) pregnant women there was a violation of fetal-placental blood flow while preserving the utero-placental blood flow; in 7 (7.1%) pregnant women, a simultaneous violation of utero-placental and fetoplacental blood flow was detected.

In children born to mothers with clinical manifestations of GOS (premature birth, placental dysfunction, preeclampsia), a significantly high frequency of complications in the antenatal and early neonatal period is observed: the FGR syndrome in 24 (24.2%) cases, distress in childbirth in 37 (37.4%) of cases, asphyxia in 81 (33.9%), ischemic-hypoxic impression of the central nervous system – in 54 (22.5%) cases, conjugated jaundice – 58 (24.3%) cases, respiratory distress syndrome – 37 (15.5%) of cases, weight loss of newborns –  $269.1 \pm 110.90$  g.

The study of the hormonal balance revealed that from the early stages of pregnancy, a moderate hormonal dysfunction is observed in the form of a significant decrease in the levels of PL, PG, E2 and human chorionic gonadotropin (HCG); in the II trimester of pregnancy in them, there is an unstable state of the hormonal function of the fetoplacental complex (FPC), which was accompanied by a decrease in the synthesis of E2 and HCG, there is a depletion of the adaptive reserves of the mother-placenta-fetus system in the form of a violation of the synthesis of key regulatory hormones responsible for the favorable course of pregnancy, development and functioning of intrauterine life support systems; in the III trimester, there is a probable decrease in the growth rate of the concentration of PL ( $4.143 \pm 0.712$  mg/l), PD ( $148.2 \pm 2.26$  nmol/l), E2 ( $26.46 \pm 1.42$  nmol/l) in comparison with the data CG ( $8.648 \pm 0.834$ ;  $434.6 \pm 56.7$  and  $58.86 \pm 6.12$  nmol/l), which indicates the exhaustion of the adaptation capabilities of the FPC. Starting from the III trimester of pregnancy, the concentration of hormones decreases to 40% of the physiological level, which is critical for further growth and development of the fetus.

In pregnant women with GOS, there is immune maladaptation, which progressively increases in the dynamics of gestation and is characterized by reliable activation of natural killers (CD56+), an increase in the immunoregulatory coefficient (CD4+/CD8+), an increase in the percentage of B-lymphocytes (CD19+), dysimmunoglobulinemia, which is accompanied by high indicators of the total hemolytic activity of the classical pathway of complement activation (CH50), the presence of antiphospholipid antibodies (APA). The presence of disorders in the hemocoagulation system, in particular in its endothelial-platelet link, and an increase in the total coagulation potential of the blood, is characterized by a significant increase in the thrombodynamic potential index, a relative prolongation of the ACR – activated recalcification time against the background of a moderate reduction in activated partial thromboplastin time, an increase in the concentration of degradation products fibrin/fibrinogens, thromboxane and the products of its metabolism, a violation of the balance between prostacyclin and thromboxane, which in general is a sign of the subclinical course of the syndrome of disseminated intracellular

coagulation (DIC), which leads to the early development of perfusion disorders in the mother-placenta-fetus system.

Pathomorphological changes in placentas correspond to signs of early PI, a combination of maternal and fetal malperfusion with obliterative angiopathy of anchor villi; the narrowing of the lumen of the arteries of the anchor villi was combined with pronounced ectasia of veins, thrombosis of the corresponding venules of the villus vascular network, complete walling of intermediate and terminal villi into fibrinoid with proliferation of cytotrophoblast cells. This indicates the insufficiency of compensatory and adaptive reactions, impaired functioning of the microcirculatory channel in placentas, the development of endothelial dysfunction, which is the pathogenetic basis for the development of GOS.

At the V stage of the study, a complex model for the correction of adaptive disorders in the mother-placenta-fetus system was implemented according to own methodology in women who are at high risk of GOS. A clinical-statistical analysis of somatic, reproductive history and the course of pregnancy, own comprehensive clinical and laboratory studies were carried out in 155 pregnant women from the high-risk group for the development of GOS, who were divided into two groups by the method of random selection: I group – 99 pregnant women, that were subject to pre-gravid preparation, obstetric and perinatal support according to the medical and organizational algorithms, prognostic methods and treatment and prevention schemes developed by us; II group – 56 pregnant women, prevention and treatment of disorders in the mother-placenta-fetus system in the comparison group were carried out according to the generally accepted methodology according to the Orders of the Ministry of Health of Ukraine. The standards of evidence-based medicine confirmed the effectiveness of all tested methods for the prevention of a complicated course in high-risk groups for the development of vasculitis when studying personalized and predictive value, which made it possible to divide them in order from more effective to less effective: the method with the appointment of low doses of acetylsalicylic acid (ASA) was in first place ); on second – prophylactic appointment of micronized vaginal progesterone; on third – use of magnesium drug.

The dynamic objectification of the leading mechanisms of the development of disorders in the FPC in GOS allows to identify their predictors 6-8 days before the clinical manifestations of these complications. which justifies the appointment of preventive measures. A promising direction for the prevention of GOS in the high-risk group is the consistent, with early gestational dates, the appointment of low doses of acetylsalicylic acid according to the developed method, which shows the greatest effectiveness, which includes a significant reduction in the frequency of preeclampsia, PI with FGR, premature birth, severe forms of preeclampsia and PI and optimistic standards of evidence-based medicine: 95% confidence interval (CI): 1,2-1,6; odds ratio (OR) 5,2; 95% CI: 4,6-5,9.

At the final stage, the clinical effectiveness of the developed and implemented medical-organizational algorithm, prognostic methodology and treatment-prophylactic schemes in pregnant women at risk for the development of GOS was proven. Implementation of the developed complex correction of adaptation disorders in the mother-placenta-fetus system of examined pregnant women contributes to the normalization of functional and laboratory indicators of the endocrine, immune and hemocoagulation systems, improvement of morph the functional state of the FPS, a reliable reduction in the degree of severity of involutinal-dystrophic changes in the placenta and, as a result, a reliable reduction in the frequency of development of PI by 3.7 times, preeclampsia by 4.7 times, FGR syndrome by 4.7 times, premature birth by 2 times, 2 times, hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system 2.8 times, adaptation disorders in newborns 3.2 times. The overall incidence of GOS implementation in pregnant women who received the proposed algorithm was 3.5 times lower compared to the comparison group.

**Key words:** pregnancy, pathological pregnancy syndrome, extragenital pathology, great obstetric syndromes, preeclampsia, placental insufficiency, fetal growth retardation syndrome, premature birth, premature detachment of a normally located placenta, adaptation disorders, pre-gravid preparation, prognosis and prevention of obstetric and perinatal complications.



**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

*Наукові праці, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації:*

1. Lemish NY. Modern methods of great obstetrical syndromes prognosis. *Wiad Lek.* 2019;72(4):702–6.
2. Леміш НЮ. Клінічна характеристика жінок із високим ризиком щодо розвитку великих акушерських синдромів. *Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]*. 2021;1(3):25–34. DOI: 10.52705/2788-6190-2021-3-3
3. Леміш НЮ. Соматичний та репродуктивний анамнез вагітних, які мали ускладнення із групи великих акушерських синдромів. *Український журнал «Здоров'я жінки»*. 2022;1(158):18–24. DOI: 10.15574/HW.2022.158.18
4. Леміш НЮ. Особливості акушерської та перинатальної патології у вагітних, які мали ускладнення із групи великих акушерських синдромів. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2022;2:59–65. DOI: 10.30841/2708-8731.2.2022.261811
5. Леміш НЮ. Комбінований пренатальний скринінг I триместру вагітності як прогностичний маркер розвитку «великих акушерських синдромів». *Український журнал «Здоров'я жінки»*. 2022;3(160):36–41. DOI: 10.15574/HW.2022.160.36
6. Леміш НЮ. Фетоплацентарний комплекс і «великі акушерські синдроми». *Український журнал «Здоров'я жінки»*. 2022;6(163):26–31. DOI: 10.15574/HW.2022.163.26
7. Lemish NY. Peculiarities of clinical characteristics of pregnant with symptoms of Great obstetrical syndromes. *REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN*. 2022;7:47–52. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.7.2022.272472>
8. Lemish NY. Basic principles and structure of risk assessment of Great obstetrical syndromes. *REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN*. 2022;8:32–40. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.8.2022.273294>

9. Lemish NY, Mitsoda RM. Analyses of structure and incidence of extra-genital pathology of pregnant (2011 to 2020 years). *Wiad Lek.* 2022;75(10):2379–85. DOI: 10.36740/WLek202210111 (Особистий внесок автора полягає в аналізі літературних даних з проблеми, розробці дизайну дослідження, зборі даних, їхньому аналізі та статистичній обробці, формулюванню висновків та рекомендацій, підготовці матеріалів до публікації).

10. Леміш НЮ. Перебіг вагітності та пологів у жінок із прееклампсією. *Український журнал «Здоров'я жінки».* 2023;1(164):39–44. DOI: 10.15574/HW.2023.164.39

11. Леміш НЮ. Особливості перебігу вагітності та пологів у жінок із ранньою та пізньою формами затримки росту плода. *Український журнал «Здоров'я жінки».* 2023;2(165):16–21. DOI: 10.15574/HW.2023.165.16

12. Леміш НЮ. Гістоморфологічні параметри плаценти при вагітності, ускладненою великими акушерськими синдромами, що клінічно проявлялися прееклампсією. *Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика].* 2023;3(3):14–21. DOI: 10.52705/2788-6190-2023-03-2

13. Леміш НЮ. Особливості перебігу вагітності у жінок з передчасними пологами. *Український журнал Перинатологія і Педіатрія.* 2023;3(95):21–7. DOI: 10.15574/PP.2023.95.21

14. Леміш НЮ. Особливості морфології плаценти жінок із передчасними пологами. *Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика].* 2023;3(4):5–12. DOI: 10.52705/2788-6190-2023-04-1

15. Леміш НЮ. Акушерська та перинатальна патології у вагітних із великими акушерськими синдромами. *Український журнал «Здоров'я жінки».* 2023;4(167):15–9. DOI: 10.15574/HW.2023.167.15

16. Леміш НЮ. Особливості гемодинаміки в системі мати-плацента-плід у жінок, які мали ускладнення із групи великих акушерських синдромів, що клінічно проявлялися плацентарною недостатністю. *Український журнал «Здоров'я жінки».* 2023;6(169):20–5. DOI: 10.15574/HW.2023.169.20

17. Леміш НЮ. Особливості гормональної функції плаценти у жінок, які мали ускладнення із групи великих акушерських синдромів, що клінічно проявлялися плацентарною недостатністю. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2024;1(97):38–44. DOI: 10.15574/PP.2024.97.38

18. Леміш НЮ. Морфологічні особливості посліду у жінок групи високого ризику щодо розвитку великих акушерських синдромів після прегравідарної підготовки. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2024;4(2):7–15. DOI: 10.52705/2788-6190-2024-02-01

19. Леміш НЮ. Адаптаційні можливості гемокоагуляційної системи у вагітних, які мали ускладнення із групи великих акушерських синдромів. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2024;2(98):23–30. DOI: 10.15574/PP.2024.98.23

20. Леміш НЮ. Імунологічні особливості у вагітних із великими акушерськими синдромами. Український журнал «Здоров'я жінки». 2024;2(171):45–50. DOI: 10.15574/HW.2024.171.45

21. Леміш НЮ. Методологія профілактики великих акушерських синдромів. Український журнал «Здоров'я жінки». 2024;3(172):43–8. DOI: 10.15574/HW.2024.172.43

22. Леміш НЮ. Клінічна ефективність профілактики великих акушерських синдромів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2024;4:76–81. DOI: 10.30841/2708-8731.4.2024.308998

23. Леміш НЮ, Бобік ЮЮ. Стан новонароджених та перебіг раннього неонатального періоду у дітей від матерів, які мали ускладнення із групи великих акушерських синдромів. Сучасна ПЕДІАТРІЯ. Україна. 2024;4(140):18–22. DOI: 10.15574/SP.2024.140.18 (Особистий внесок автора полягає в розробці дизайну дослідження, зборі даних, їх аналізі та статистичній обробці, формулюванню висновків та рекомендацій, підготовці матеріалів до публікації).

*Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

24. Леміш НЮ. Особливості акушерської та перинатальної патології у вагітних, які мали ускладнення із групи ВАС. В: Матеріали Пленуму

Асоціації акушерів-гінекологів України та Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: нові реалії» (2022 Жовт 27-28, м. Київ). с. 25–26.

25. Леміш НЮ. Особливості перебігу вагітності та пологів у жінок із ранньою та пізньою формами затримки росту плода. В: Матеріали Пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України та Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодення та перспективи» (2023 Жовт 5-6, м. Ужгород). с. 24–25.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ .....	23
ВСТУП.....	25
<b>РОЗДІЛ 1</b>	
СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЕТІОПАТОГЕНЕЗ, ПРОГНОЗУВАННЯ, ДІАГНОСТИКУ ТА ПРОФІЛАКТИКУ ВЕЛИКИХ АКУШЕРСЬКИХ СИНДРОМІВ .....	32
1.1 Етіопатогенез «великих акушерських синдромів».....	32
1.2 Прогнозування, діагностика та профілактика плацентарної дисфункції та синдрому затримки росту плода.....	49
1.3 Прогнозування, діагностика та профілактика преєклампсії .....	55
1.4 Прогнозування, діагностика та профілактика передчасних пологів.....	65
<b>РОЗДІЛ 2</b>	
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	71
2.1 Матеріали дослідження .....	71
2.2 Методи дослідження.....	80
<b>РОЗДІЛ 3</b>	
СТРУКТУРА ТА ЧАСТОТА ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ВАГІТНИХ, ЯКІ МЕШКАЮТЬ У ЗАКАРПАТСЬКІЙ ОБЛАСТІ (2011-2020 рр.) .....	85
<b>РОЗДІЛ 4</b>	
КЛІНІКО-СТАТИСТИЧНИЙ РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ АНАМНЕЗУ ЖІНОК, ЯКІ МАЛИ ВЕЛИКІ АКУШЕРСЬКІ СИНДРОМИ В АНАМНЕЗІ .....	8
4.1 Аналіз соматичного та репродуктивного анамнезу у вагітних із ВАС.....	98
4.2 Функціональний стан системи мати-плаценти-плід у вагітних із ВАС .....	105
4.3 Перебіг вагітності та пологів у вагітних із преєклампсією .....	108
4.4 Перинатальні наслідки розродження та ранній неонатальний період новонароджених від матерів з клінічними проявами ВАС.....	114

## РОЗДІЛ 5

## ПРОГНОЗУВАННЯ ВЕЛИКИХ АКУШЕРСЬКИХ СИНДРОМІВ ..... 119

5.1 Комбінований пренатальний скринінг I триместру вагітності  
як прогностичний маркер розвитку ВАС..... 119

5.2 Клінічна характеристика ретроспективної групи  
(групи прогнозування ВАС) ..... 126

5.3 Основні принципи і структура оцінки ступеня ризику розвитку ВАС ..... 134

## РОЗДІЛ 6

## МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ АДАПТАЦІЙНИХ ПОРУШЕНЬ

## У ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОМУ КОМПЛЕКСІ У ВАГІТНИХ

ІЗ ВЕЛИКИМИ АКУШЕРСЬКИМИ СИНДРОМАМИ..... 147

6.1 Клінічний перебіг вагітності та пологів в обстежених вагітних ..... 147

6.2 Перебіг вагітності та пологів на тлі ЗРП в обстежених вагітних ..... 152

6.3 Гормональна функція плаценти в обстежених вагітних..... 158

6.4 Гемодинаміка у фетоплацентарному комплексі в обстежених вагітних..... 162

6.5 Стан імунологічної системи в обстежених вагітних ..... 165

6.6 Стан гемокоагуляційної системи в обстежених вагітних..... 173

## РОЗДІЛ 7

## ПРОФІЛАКТИКА ВЕЛИКИХ АКУШЕРСЬКИХ СИНДРОМІВ ..... 179

7.1 Методологія профілактики великих акушерських синдромів..... 179

7.2 Клінічна ефективність у запобіганні великим акушерським синдромам.... 186

7.3 Морфологічні особливості посліду в обстежених жінок..... 193

## РОЗДІЛ 8

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ..... 200

ВИСНОВКИ..... 250

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ..... 255

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ..... 256

ДОДАТКИ..... 282

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЧР – активований час рекальцифікації

АЧТЧ – активований частковий тромбопластиновий час

ВАС – великі акушерські синдроми

ВШ – відношення шансів

ГЦД – гестаційний цукровий діабет

ДІ – довірчий інтервал

ЗРП – затримка росту плода

E<sub>2</sub> – естрадіол

E<sub>3</sub> – естріол

ЕГП – екстрагенітальна патологія

ІА – індекс алергізації

ІПЛК – індекс підвищення лейкоцитів крові

ІР – індекс резистентності

ІТП – індекс тромбодинамічного потенціалу

ЛСD95+ – лімфоцити з фенотипом CD95

МААТ – максимальна амплітуда агрегації тромбоцитів

МСЗ – маткова сполучна зона

ПАМГ – плацентарного альфа-мікроглобуліну

ПВНРП – передчасне відшарування нормально розташованої плаценти

ПД – плацентарна дисфункція

ПДФФ – продукти деградації фібрину/фібриногену

ПІ – пульсаційний індекс

ПСП – показник страждання плода

РАРР-А – плацентарний білок А

CD19+ – В-лімфоцити

ФН – фібронектин

ФПК – фетоплацентарний комплекс

ФРП – фактор росту плаценти

ХГЛ – хоріонічний гонадотропін людини

ЦЕК – циркулюючі ендотеліальні клітини

CD3+ – загальна популяція Т-лімфоцитів

CD4+ – Т-лімфоцити хелпери

CD56+ – природні кілери

CD8+ – Т-лімфоцити супресори

CH50 – загальна гемолітична активність класичного шляху активації  
компліменту

PgI<sub>2</sub> – простациклін



## ВСТУП

**Актуальність теми.** Акушерські ускладнення, детерміновані морфофункціональними порушеннями у фетоплацентарній системі, мають тенденцію до зростання, незважаючи на постійний пошук можливості прогнозування та профілактики великих акушерських синдромів (ВАС, Great Obstetric Syndromes). Об'єднавши дане поняття, R. Romero та G.C. Di Renzo запропонували розглянути концепцію акушерських захворювань та визначити стани з наступними характеристиками: мультиетіологічністю, тривалим доклінічним періодом, адаптативним характером клінічних проявів, високою частотою залучення плода, результатом складних відносин між геном матері/плода та навколишнім середовищем [1-7].

У патогенезі більшості ускладнень вагітності, що включені в групу ВАС – невиношування вагітності, токсикози, передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО), плацентарна дисфункція (ПД), затримка розвитку плода (ЗРП), мертвородження, прееклампсія (ПЕ), передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (ПВНRP), передчасні пологи (ПП) – функціональний стан плаценти має вирішальне значення. Порушення формування та розвитку фетоплацентарного комплексу є раннім та вирішальним етапом формування вищевказаних гестаційних ускладнень [2, 4, 8-11].

R. Romero приділяє особливу увагу тому, що саме перинатальний період є найважливішим у формуванні подальшого здоров'я людини протягом усього життя. Щоб зрозуміти вплив цих станів, слід зазначити, що передчасні пологи ускладнюють 5-18% вагітностей, це є провідною причиною смерті новонароджених та займає друге місце серед причин смерті у дітей до п'яти років [1, 3, 6]. Щорічно близько 15 млн дітей народжуються передчасно. Синдром патологічної вагітності або ВАС ускладнюють більше 15% вагітностей. ВАС – це ті патологічні зміни вагітності, які є причиною захворюваності та смерті як матері, так і перинатальної смертності. Саме тому вони потребують надзвичайної уваги, постійного моніторингу, лікування і профілактики. Перед-

часно народжені діти піддаються підвищеному ризику ускладнень, зумовлених незрілістю органів та систем, основні порушення стосуються розвитку нервової системи, такі, як церебральний параліч, інтелектуальні порушення, порушення зору та слуху [2, 8-12].

За останніми даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), внаслідок ускладнень під час вагітності, пологів та післяпологовому періоді у світі помирає близько 303 000 жінок, а з 133 мільйонів живонароджених дітей 2,8 мільйона помирають протягом перших семи діб [13, 14].

ВАС – поліетіологічні стани, які ґрунтуються на гормональній дисрегуляції, сенсibiliзації до статевих гормонів, імунологічним порушенням, стресі, генетичних та епігенетичних факторах, запаленні інфекційного та неінфекційного генезу, оксидативному стресі, дисбалансу між ангіогенними та антиангіогенними факторами, що в сукупності призводить до дефективної глибокої плацентації та раннього розвитку гестаційних ускладнень [2, 4, 7].

Погіршення екологічної ситуації, наявність хронічного стресу на тлі третього року війни, нераціональне харчування, шкідливі звички в поєднанні з наявними у вагітних хронічними захворюваннями й використанням медикаментів без урахування та обліку їхнього можливого впливу на плацентарний гомеостаз призводить до розвитку синдрому плацентарної дисфункції, що, своєю чергою, є причиною чисельних порушень у функціональній системі мати-плацента-плід [15-19].

Недостатність плаценти, обумовлена порушеннями її адаптаційно-гомеостатичних реакцій, і є або ускладненням, пов'язаним із патологічним плином вагітності на тлі екстрагенітальної патології, або самостійною нозологічною одиницею [20-23].

Зростаюча кількість доказів пов'язує патологію судин плаценти з в'ялим зростанням плода та несприятливим перебігом вагітності та пологів, а натомість ендотеліальна дисфункція і дефективна глибока плацентація є основою розвитку основних акушерських ускладнень (ВАС) або плаценти-асоційованих захворювань вагітності [1, 22, 23].

Саме тому прогнозування і корекції виявлених порушень – важливий резерв зниження акушерської і перинатальної патології, неонатальної захворюваності і смертності. Це визначає не тільки медичну, але й соціальну значущість і актуальність дослідження основної системи життєзабезпечення плода – фетоплацентарного комплексу (ФПК), що інтегрує численні взаємини між плодом і матір'ю [24, 25].

Продовжується вивчення та пошук ефективних методів прогнозування та можливої профілактики у разі порушення процесів мікроциркуляції та дисфункції плаценти у вагітних жінок з ВАС для зменшення частоти ускладнень вагітності, збільшуючи адаптивні можливості плода та покращуючи перинатальні результати [5-9, 15, 19].

Тому розробка ефективної методики прогнозування та профілактики розвитку ВАС набуває великої актуальності та своєчасності. Алгоритм ведення вагітності високого ризику, з прогнозованим розвитком ВАС, сприяє своєчасному прийняттю рішень тактики ведення, цілеспрямованому призначенню профілактичних заходів і, як наслідок, покращенню акушерських та перинатальних результатів.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація є фрагментом комплексної НДР кафедри охорони материнства та дитинства ДВНЗ «Ужгородський національний університет» «Репродуктивне здоров'я та розвиток дітей в умовах природного йододефіциту» (номер державної реєстрації 0121U110917, термін виконання 2021-2025 рр.). Автор є співвиконавцем теми.

**Мета роботи** – зниження частоти та тяжкості великих акушерських синдромів, на підставі дослідження взаємозв'язку системних змін материнського організму та з'ясування патогенетичних механізмів адаптаційних змін у системі мати-плацента-плід, шляхом розробки та впровадження в практику нових сучасних технологій прогнозування, профілактики та комплексу медико-соціальних заходів на всіх етапах спостереження за цими вагітними.

Для вирішення поставленої мети були визначені наступні завдання.

1. Провести клініко-статистичний аналіз структури та частоти екстрагенітальної патології у вагітних, які мешкають у Закарпатській області (2011-2020 рр.)
  2. Дослідити особливості соматичного, репродуктивного анамнезу у вагітних з клінічними проявами великих акушерських синдромів та з'ясувати фактори ризику їх розвитку.
  3. Оцінити функціональний стан системи мати-плаценти-плід у вагітних із великими акушерськими синдромами.
  4. Проаналізувати стан новонароджених та перебіг раннього неонатального періоду дітей від досліджуваних жінок.
  5. Вивчити особливості ендокринної системи та імуногенезу у вагітних із великими акушерськими синдромами.
  6. Оцінити стан гемокоагуляційної системи обстежених жінок.
  7. З'ясувати патоморфологічні особливості в плацентах обстежених вагітних.
  8. Провести аналіз комбінованого пренатального скринінгу I триместру вагітності як прогностичний маркер розвитку великих акушерських синдромів.
  9. Визначити нові аспекти патогенезу розвитку великих акушерських синдромів у обстежених вагітних на підставі дослідження взаємозв'язку адаптаційних системних змін материнського організму.
  10. Розробити та впровадити метод прогнозування розвитку великих акушерських синдромів у жінок групи високого ризику щодо їх розвитку з використанням математичного моделювання їхніх основних клініко-патогенетичних аспектів.
  11. Науково обґрунтувати, впровадити та довести клінічну ефективність медико-організаційного алгоритму профілактики великих акушерських синдромів.
- Об'єкт дослідження* – плацентарна дисфункція, затримка росту плода, прееклампсія, передчасні пологи.
- Предмет дослідження* – стан фетоплацентарного комплексу, ендокринної, імунної, гемокоагуляційної систем та їх динаміка під час вагітності, стан

плода та новонародженого на тлі розвитку великих акушерських синдромів та впровадженій комплексної профілактики.

*Методи дослідження* – медико-статистичні, клінічні, ендокринологічні, імунологічні, інструментальні, гістологічні, морфологічні, статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Уперше проведено клініко-статистичний аналіз структури і частоти екстрагенітальної патології у вагітних, які мешкають у Закарпатській області (2011-2020 рр.). Автором уперше з'ясовані анамnestичні фактори ризику розвитку ВАС на тлі дослідження особливостей соматичного, репродуктивного анамнезу та акушерської патології у вагітних. Уперше визначені нові ланки патогенезу адаптаційних порушень у ФПК на тлі ВАС на основі взаємозв'язку клініко-функціональних, ендокринних, імунних та коагуляційних змін у вагітних.

Визначені особливості перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених у вагітних із клінічними проявами великих акушерських синдромів (плацентарної дисфункції, синдрому затримки росту плода, прееклампсією, передчасними пологами).

Проаналізовано зміни в ендокринній, імунній та гемокоагуляційній системах у вагітних із клінічними проявами великих акушерських синдромів. Уперше проведено аналіз комбінованого пренатального скринінгу I триместру вагітності як прогностичний маркер розвитку ВАС.

Уперше представлена концепція розвитку адаптаційних порушень у фето-плацентарному комплексі у вагітних із великими акушерськими синдромами. Автором розроблена, впроваджена методика прогнозування адаптаційних порушень у ФПК на тлі математичного моделювання у досліджуваних групах.

Автором розроблено та запропоновано алгоритм профілактики розвитку ВАС та доведена його клінічна ефективність.

**Практичне значення отриманих результатів.** Автором рекомендовано проводити комбінований пренатальний скринінг I триместру вагітності, як прогностичний маркер розвитку ВАС. Для до клінічної діагностики розвитку дезадаптаційних розладів у ФПК жінок, із групи високого ризику розвитку

ВАС, запропоновано використання лабораторних та інструментальних показників, на підставі яких розроблено та впроваджено метод прогнозування розвитку ВАС.

Доведено ефективність розробленого алгоритму профілактики порушень у ФПК у жінок високого ризику щодо розвитку ВАС.

Результати дослідження впроваджені в практичну діяльність пологодопоміжних закладів Закарпатської області.

**Особистий внесок здобувача.** Наукові дослідження проведені за період із 2020 по 2024 рр. Дисертаційна робота виконана особисто здобувачем під консультуванням доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри охорони материнства та дитинства ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН України Міцоди Р.М.

Автором самостійно проведений клініко-статистичний аналіз 159 367 пологів, серед яких 473 випадки перинатальних втрат за даними останніх 10 років (2011-2020 рр.) у Закарпатській області. Дані для цього етапу дослідження були взяті з Центру медичної статистики МОЗ України та центру медичної статистики м. Ужгорода, а саме, дані форми № 21 «Звіт про медичну допомогу вагітним, роділлям та породіллям з 2011 по 2020 роки».

Особисто проведено ретроспективне дослідження 811 вагітних із клінічними проявами ВАС, детальне проспективне клініко-лабораторне та функціональне обстеження 275 жінок із групи ризику щодо розвитку ВАС і планували вагітність та 50 жінок без значної соматичної патології, з фізіологічним перебігом вагітності та пологів. Автор розробила та впровадила методiku прогнозування порушень в ФПК у жінок із групи ризику щодо розвитку ВАС із використанням математичного моделювання їхніх основних клініко-патогенетичних аспектів, науково обґрунтувала та впровадила медико-організаційні алгоритми профілактики ВАС та довела її клінічну ефективність.

**Апробація результатів роботи.** Основні положення роботи були презентовані на XV з'їзді Асоціації акушерів-гінекологів України «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: актуальні та дискусійні питання» (21-22.10.2021,

м. Київ), Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: нові реалії» (27-28.10.2022, м. Київ), Семінарі для акушерів-гінекологів «Жіноче здоров'я від А до Я. РИЗИК-МЕНЕДЖМЕНТ В АКУШЕРСТВІ ТА ГІНЕКОЛОГІЇ» (24-25.11.2022, м. Київ), Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодення та перспективи» (5-6.10.2023, м. Ужгород), 28<sup>th</sup> EBCOG CONGRESS (18-20.05.2023, Krakow, Poland); Internatiol Conference on NURSING AND MIDWIFERY (13-14.05.2023, Dubai, UAE).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 23 наукові роботи, із яких усі статті в наукових виданнях, рекомендованих МОН України, 10 з них включено до міжнародної наукометричної бази Scopus, 21 робота одноосібна, 2 тез доповідей.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 286 сторінках друкованого тексту (основний текст на 255 сторінках), складається з анотацій українською та англійською мовами, вступу, аналізу сучасного погляду на етіопатогенез, прогнозування, діагностику та профілактику великих акушерських синдромів, розділу матеріалів та методів дослідження, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел і додатків. Робота ілюстрована 31 таблицею та 55 рисунками. Список використаних літературних джерел включає 236 посилань, з них 36 – кирилицею, 200 – латиною, додатки займають 5 сторінок.

# РОЗДІЛ 1

## СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЕТІОПАТОГЕНЕЗ, ПРОГНОЗУВАННЯ, ДІАГНОСТИКУ ТА ПРОФІЛАКТИКУ ВЕЛИКИХ АКУШЕРСЬКИХ СИНДРОМІВ

### 1.1 Етіопатогенез «великих акушерських синдромів»

Великі акушерські синдроми (ВАС) – це ті патологічні зміни вагітності, які є причиною материнської та перинатальної захворюваності та смертності, тому їх ще називають синдромом патологічної вагітності, об'єднує всі ці синдроми патогенез та зміни у фетоплацентарній системі. ВАС супроводжують понад 15% вагітностей, піддаючи матір та плід високому ризику несприятливих наслідків вагітності. Ці ускладнення вагітності можуть вплинути на короткострокові та довгострокові результати для здоров'я як матері, так і плода [2, 6, 15, 16, 17, 20].

R. Romero и G.C. Di Renzo запропонували по-іншому подивитися на основні акушерські патологічні стани, об'єднавши їх не як самостійні нозологічні форми, а як загальні за етіопатогенетичним фактором ускладнення вагітності. Звичайно, причини, що призводять до виникнення цих синдромів, різні, але етіопатогенез загальний [1, 2]. R. Romero звертає особливу увагу на те, що саме перинатальний період є найважливішим у формуванні подальшого здоров'я людини протягом усього життя [1, 3, 6].

Хоча великі акушерські синдроми описуються як окремі стани, вони можуть виникати разом, збільшуючи ризик несприятливих наслідків для матері та плода/новонародженого під час вагітності та післяпологового періоду. Ці синдроми є клінічно кінцевою точкою декількох основних механізмів, включаючи внутрішньоутробну або системну інфекцію/запалення у матері, ішемію матки, ураження судин плаценти, аномальну реакцію ало-трансплантату та інші [19-23]. Крім того, багато акушерських синдромів пов'язані зі подібним підвищеним виробленням тромбіну [26, 31].



Основними етіологічними факторами ВАС є дефекти плацентації, оксидативний та нітрозативний стрес, запалення специфічної та неспецифічної етіології, імунологічна дизреактивність, гормональні відхилення, генетичні та епігенетичні фактори [2, 6, 8, 11, 16, 21, 25, 27-33].

Унікальною основою плацентації є ремоделювання маткових судин під час вагітності. А саме порушення глибокої плацентації є при всіх ВАС. При порівнянні кровоносних судини з ділянок імплантації ембріона на ранніх термінах вагітності із зразками, у яких трофобласт відсутній, підтверджено, що справжня фізіологічна трансформація спіральних артерій відбувається лише у присутності трофобласту [2, 35-40].

«Ендометриально-міометральний інтерфейс» є окремим гормонозалежним компартментом матки, що складається з базального шару ендометрію і маткової сполучної зони (МСЗ). МСЗ – внутрішня частина міометрія (перехідна зона), що має функціональні відмінності із зовнішнім міометрієм та функціональні схожості з ендометрієм. При магнітно-резонансній томографії здорової матки МСЗ визначається як темний шар товщиною приблизно 5 мм. Потовщення МСЗ при аденоміозі обумовлює підвищення частоти невиношування вагітності, передчасних пологів та інших великих акушерських синдромів [15, 37-48].

В даний час з'являється все більше свідчень того, що порушення морфофункціональних властивостей ендо-міометрію призводить до акушерських ускладнень. Стан спіральних артерій у МСЗ за нормальної вагітності значно відрізняється від таких при великих акушерських синдромах. При нормальній вагітності відбувається повне ремоделювання стінки судини, тобто в результаті інвазії трофобласта втрачаються м'язово-еластичні властивості та відбувається фіброзно-фібриноїдне переродження судинної стінки. При великих акушерських синдромах м'язово-еластична стінка зберігається, розвиваються явища артеріосклерозу або гострого атерозу [37, 43].

Таким чином, при нормальній вагітності ремоделювання спіральної артерії відбувається і в децидуальній оболонці, і в міометрії. При прееклампсії, ЗРП та інших великих акушерських синдромах цей процес редукований,

в результаті глибокої плацентациї не відбувається. Нормальна глибока плацентация включає майже повну трансформацію приблизно 120-150 спіральних артерій децидуа і міометрія, що забезпечує постійний приплив материнської крові, багатой на кисень, в міжворсинчастий простір. Дефектна глибока плацентация характеризується відсутністю або неповним ремоделюванням спіральних артерій у МСЗ, зниженням току крові та недостатнім надходженням кисню. Ремоделювання спіральних артерій при нормальній вагітності в середньому становить 88%, тоді як при великих акушерських синдромах (зокрема при преєклампсії) – 27%. Інвазія трофобласту і супутні процеси суворо регулюються прогестероном і прогестерон-індукованим блокуючим фактором (progesterone induced blocking factor, PIBF) [2, 15, 16, 37, 39, 40-43, 48].

Нині доведено, що СПКЯ асоціюється із високим ризиком розвитку гестаційного цукрового діабету; артеріальної гіпертензії, індукованої вагітністю; преєклампсії та передчасних пологів. Наявність аденоміозу у вагітних асоціюється з підвищеним ризиком передчасних пологів, так і передчасного розриву плодових оболонок [4, 7, 18, 23, 43].

В даний час доведено асоціацію розвитку великих акушерських синдромів з дисбалансом ангіогенних та антиангіогенних факторів. Для підтримки функціонування плаценти та розвитку плода має збільшитися постачання крові з материнського організму. Тому розвиток нових кровоносних судин є вкрай важливим для матері та плода [6, 11, 19, 22, 28, 36, 43].

Цікава концепція патологічного стану, який несприятливо взаємодіє з ФПК, ініціюючи субклінічну патологію, яка прогресує до клінічних проявів [45]. Ця концепція була запропонована і для гестаційного цукрового діабету (ГЦД), який також включений до великих акушерських синдромів. Патогенез цього описується в такий спосіб: плацента є сполучною ланкою між матір'ю і плодом, і в першому триместрі материнська адаптація, опосередкована плацентою, забезпечує переважне постачання плаценти і плода поживними речовинами. Це досягається за рахунок метаболічного стану, який характеризується

відносним підвищенням резистентності до інсуліну та анаболізмом, що пов'язано з підвищенням рівня хоріонічного гонадотропіну людини та плацентарного лактогену людини. Це принципова зміна у метаболічному засвоєнні поживних речовин призводить до підвищення рівня глюкози після прийому їжі та збільшення утилізації глюкози плацентою, сприяючи швидкому зниженню рівня глюкози натще, що супроводжується підвищенням вмісту вільних жирних кислот [49-51].

Незважаючи на компенсаторне посилення реакції  $\beta$ -клітин підшлункової залози та секреції інсуліну, на метаболізм залишаються прогресуючими та переважними таким чином, щоб підтримка живлення плаценти/плода переважала за рахунок контролю глікемії у матері. Визнання того, що вагітність є діабетогенним станом, засноване на цих метаболічних змінах, які можуть перевищувати поріг, що прискорює розвиток явного гестаційного діабету – метаболічного захворювання, при якому материнська схильність та плацентарні фактори призводять до прогресуючого порушення толерантності до глюкози, що призводить вторинним наслідкам для матері та плода, які зазвичай проявляються у третьому триместрі. Гестаційний діабет пов'язаний з короткостроковими та довгостроковими ускладненнями у матері та плода. Добре відомими ускладненнями є підвищений ризик розвитку діабету 2 типу у матері, прискорене зростання плода та багатоводдя. Менш поширеними, але не менш важливими є несприятливі наслідки для плода, такі як його загибель, ускладнення при пологах, пов'язані з макросомією, та метаболічні ускладнення у новонароджених. Пізні метаболічні ускладнення у потомства пов'язані з ендотеліальною/судинною дисфункцією, яка згодом може призвести до ожиріння, гіпертонії, цукрового діабету 2 типу та метаболічного синдрому. Принаймні деякі з цих ускладнень можуть бути пов'язані з відхиленнями в структурі або функції плаценти, викликаними метаболічним середовищем матері, що страждає на діабет [49, 50]. Діагностичні та терапевтичні рекомендації з приводу ГЦД засновані на даних про короткострокові ризики, пов'язані з ГЦД, для потомства (наприклад, у 3,5 рази більш високий ризик макросомії,

підвищений ризик дистоції плечиків та гіпоглікемії) та підвищені ризики для матері (наприклад, кесарів розтин), багатоводдя, гестаційна гіпертензія, пре-еклампсія) [50, 51].

Виявлення та забезпечення належного догляду за жінками з ГЦД може вплинути на здоров'я населення як у країнах з високим, так і з низьким рівнем доходу. На додаток до цих клінічних міркувань слід проаналізувати плацентарні ефекти порушення метаболізму глюкози у жінок із ГЦД, хоча взаємозв'язок між ступенем контролю глікемії та змінами у плаценті залишається незрозумілим. У той час як деякі дослідження підтверджують концепцію про те, що ступінь ушкодження пропорційний ступеню гіперглікемії, інші показали, що навіть при жорсткому контролі глікемії все ще існують гістологічні відмінності в діабетичних плацентах порівняно з недіабетичними. Макроскопічно діабетична плацента характеризується збільшеними розмірами та вагою, що призводить до збільшення співвідношення маси плаценти та плода. Мікроскопічно в ній є ряд відхилень, що частіше зустрічається в плацентах жінок, які страждають на діабет, порівняно зі здоровими. Спостерігається фібриноїдний некроз ворсинок – стан, при якому строма ворсинок заміщається фібриноїдним матеріалом, та незрілість ворсинок зі зниженим утворенням термінальних ворсинок. Ці зміни можуть вплинути на доставку поживних речовин матері та плода та газообмін, будучи потенційними попередниками непередбачених ускладнень у плода, таких як його загибель, у той час як втручання в ангиогенез створює підґрунтя для гіпертензивних розладів у матері [52].

В результаті вищевказаних механізмів плацента пацієнтки з діабетом піддається впливу протилежних стимулів прискорення росту, опосередкованого глюкозою, та порушеного розвитку судин з підвищеним ризиком локальних ішемічних змін, а також невідповідності, яка може призводити до порушення газообміну та обміну поживних речовин [50, 52]. Враховуючи все перераховане вище, а саме плацентарні та клінічні наслідки, що потенційно впливають на вагітність, ГЦД може бути з повною підставою включений до стану, названих великими акушерськими синдромами [49].

Вирішальне значення розвитку ВАС має оцінка чинників ризику їх розвитку. Було виявлено низку факторів, таких як низький соціально-економічний статус, вік матері, гіпертензія, ГЦД, споживання алкоголю/наркотиків, автоімунні захворювання, порушення функції щитовидної залози, імунодефіциті стани, інфекції під час вагітності, аномалії плаценти/пуповини, генетичні захворювання або схильність, багатоплідна вагітність, низька вага матері та аномальне збільшення ваги під час вагітності, а також інші причини, такі як короткі інтервали між вагітностями та рівень фізичної активності матері – всі ці фактори є факторами для розвитку великих акушерських синдромів [11, 20, 38, 40, 42, 49].

Циклічна децидуалізація, що супроводжується менструацією, є механізмом для попередньої підготовки матки до глибокої плацентації. Поява циклічних менструацій відіграє вирішальну роль у захисті тканин матки від глибокого запального та окисного стресу. Цей процес відомий як попередня підготовка. Відсутністю адекватної попередньої підготовки можна пояснити, чому вагітність у ранньому підлітковому віці асоціюється зі значним підвищенням ризику великих акушерських синдромів порівняно з вперше вагітними жінками віком 20 років, у яких відбувається регулярна циклічна попередня підготовка ендометрію. Вагітні підлітки внаслідок біологічної незрілості мають підвищений ризик великих акушерських синдромів, обернено пропорційний їх віку [9, 38, 40, 42, 45].

Наявність есенціальної артеріальної гіпертензії або перенесеної преєклампсії в анамнезі обумовлює порушення глибокої плацентації внаслідок вже наявних атеросклерозу та атерозу спіральних артерій. Наявність атерозу в сегменті МСЗ міометрію пов'язана з тяжкою формою та більш раннім початком преєклампсії. Гострий атероз базальних артерій, асоційований з атеросклерозом матково-плацентарних спіральних артерій, у жінок з нормальним рівнем артеріального тиску спостерігається в 3,5% випадків, у той час як при есенціальній гіпертензії – 20%, а при її поєднанні з преєклампсією – 100% випадків [2, 15, 16, 42, 45, 50-61].

При передчасних пологах та прееклампсії відсоток нетрансформованих артерій вищий у міометріальному сегменті децидуально-міометріального інтерфейсу. На сьогодні однією з причин передчасних пологів визнано децидуальне старіння. Амніохоріальні мембрани захищають плід під час вагітності, але тривалість їхнього життя обмежена періодом вагітності. Їх передчасне старіння та втрата потенціалу поділу клітин в наслідок стресу призводить до дисфункції плацентарної мембрани та включає механізм пологів [36, 50, 52, 59-61].

Кардіоваскулярні захворювання матері є фактором ризику дефекту плацентації внаслідок вже наявного гострого атероза та дифузній жировій інфільтрації плацентарної площадки. Гемодинамічні порушення, що визначають недостатність плаценти, можуть мати наступний характер: недостатній розвиток матково-плацентарної судинної системи, звуження судин плаценти під впливом різних вазопресорних факторів, уповільнення кровообігу в міжворсинчастому просторі, виключення з гемодинаміки певних ділянок плаценти (крововиливи та ін.) [19, 27, 36, 47, 52].

Як наслідок зазначених змін, розвивається дефіцит кровопостачання плаценти, що веде до обмеження живлення та дихання плода. У зв'язку з цим виникає недостатність синтезу плацентарних гормонів, знижується активність ферментів, що здійснюють процеси живлення плода, при вираженій та тривалій недостатності гемодинаміки відбуваються дистрофічні зміни в епітеліальному покриві та інших структурах ворсин. Гемодинамічні розлади належать до основних причин порушення проникності плаценти (недостатність мембран плаценти). Розрізняють гостру та хронічну недостатність плаценти. Виділяють також субхронічну форму недостатності плаценти, але межі її з нормою визначити важко. Гостра форма плацентарної дисфункції виникає переважно під час пологів (набагато рідше під час вагітності). Причинами її є аномалії пологових сил, передчасне відшарування нормально розташованої та передлежання плаценти, еклампсія, стану шоку (больового, геморагічного, анафілактичного, наркозного та ін.), колапсу та інші патоло-

гічні процеси, пов'язані з різкими змінами артеріального тиску та перерозподілом крові [2, 34, 48, 50, 57].

Запропоновано багато факторів ризику, що ведуть до розвитку великих акушерських синдромів. Один із них – запалення. Запалення є фактором, який вважається одним з основних з клінічної та академічної точок зору, пропонуючи ряд аспектів, що вимагають оцінки, через складність цього процесу, а також вплив на імунну систему та її фізіологічні та патологічні зміни під час вагітності. Цей процес був вивчений як у стерильних умовах, так і за наявності патогенів, а також за інших станів, таких як ожиріння, що є ще однією надзвичайно актуальною проблемою систем охорони здоров'я. Справді, починаючи від процесу імплантації і до пологів, запалення разом із функцією імунної системи грає значну роль протягом нормальної вагітності. Більше того, запалення необхідно строго контролювати, оскільки загострення цього процесу може негативно вплинути на функцію тканин, що призведе до розвитку ускладнень вагітності [4, 7, 22, 29, 31, 47, 55, 67].

У зв'язку з цим останніми роками приділяється велике значення імунній системі та її дисбалансу при вагітності. Імунітет, запалення та мікробіом у розвитку великих акушерських синдромів. Вагітність є серйозною проблемою для імунної системи матері. Напівалогенні плід, плацента і хоріоамніотичні мембрани безперервно взаємодіють з материнськими імунними клітинами в матці і з клітинами в руслі материнського кровообігу, визначаючи ділянку, що має імунні привілеї. Під час імплантації та плацентації відбувається безперервне імунне розпізнавання та модуляція імунної системи матері трофобластами на межі розділу мати-плід. Більше того, відбувається безперервне перенесення клітин плода та залишків трофобластів у кровотік матері, що призводить до збільшення системного запалення у матері під час вагітності. Отже, нормальна вагітність асоціює з легким запальним станом. Цей статус значно виражений при гіпертензивних розладах, де рівень активації нейтрофілів навіть вище, ніж при сепсисі. Явно активовані нейтрофіли також причетні до повторної втрати плода або абортів, викликаних бактеріями [38, 44, 47, 52].

Результати запалення також пов'язані з гестаційним цукровим діабетом і цей синдром необхідно оцінювати відповідно до наявності ожиріння, через вплив цього фактора ризику на розвиток великих акушерських синдромів. Жінки з ГЦД зазнають підвищеного ризику материнських та перинатальних ускладнень. Перинатальні ускладнення включають макросомію, дистоцію плечиків, родові травми, параліч нервів, жовтяницю та гіпоглікемію новонароджених. Діти, народжені від цих жінок, схильні до підвищеного ризику розвитку довгострокової непереносимості глюкози, ожиріння та розумової відсталості. Жінки з ГСД піддаються підвищеному ризику розвитку діабету 2 типу та прояви симптомів, пов'язаних з метаболічним синдромом, таких як гіпертонія, дисліпідемія, мікроальбумінурія та ендотеліальна дисфункція [49, 50-56].

Підвищена кількість лейкоцитів, як маркер запалення, пов'язана з розвитком діабету 2 типу. Однак, не зовсім ясно, як запалення збільшує ризик розвитку ГЦД. Підвищена кількість лейкоцитів на ранніх термінах вагітності незалежно пов'язана з результатами скринінгових тестів на ГЦД у третьому триместрі та ризиком ГЦД, що вказує на зв'язок між запаленням та цими акушерськими синдромами. Цей ефект не залежав від відомих факторів ризику розвитку ГЦД, таких як вік матері, раса, ожиріння, гіпертонія та багатоплідна вагітність. Змінений вуглеводний обмін при ГЦД призводить до пошкодження судин та дисфункції клубочкової фільтрації, що сприяє розвитку прееклампсії. Гіперглікемія погіршує інвазивну та проліферативну здатність клітин цитотрофобласта в першому триместрі вагітності. Ці зміни необхідні для створення оптимального плину крові до плаценти та ремоделювання артерій [21, 35, 50-60].

Крім того, гіперглікемія порушує функцію цитотрофобластів, що спричиняє окислювальний стрес, що призводить до гіпоксії плаценти. Всі ці зміни призводять до аномальної плацентації та розвитку прееклампсії. Індукована цитокінами резистентність до інсуліну є основним механізмом, що пов'язує запалення та непереносимість глюкози один з одним, і як жирова тканина, так і плацента є важливими джерелами цих цитокінів. Вважається, що субклінічне



запалення, що є при нормальній вагітності, посилюється при ГЦД. IL-6 і TNF- $\alpha$  можуть безпосередньо пригнічувати стимульоване інсуліном фосфорилування тирозину в рецепторі інсуліну. Запальні цитокіни стимулюють секрецію кортизолу, гормону росту та контррегуляторних гормонів, які сприяють резистентності до інсуліну та гіперглікемії. Жирові клітини відіграють важливу роль у регуляції чутливості до інсуліну шляхом секреції адипокінів, які беруть участь у патогенезі інсулінорезистентності під час вагітності, особливо у жінок з ожирінням. Фактично, ожиріння відіграє певну роль розвитку ГЦД у вигляді хронічного субклінічного запалення, низькорівневої активації реакції гострої фази і порушення регуляції адипокінів [31, 47, 49, 51, 55].

Ендотеліальна дисфункція часто зустрічається при ГЦД, хоча вплив цитокінів, що продукуються при ГЦД, на ендотелій неясно [28, 30, 31]. С. Mrizak та співавтори визначили зниження кровоплину в шкірі передпліччя у жінок, які не страждають на ГЦД, з негативною кореляцією з TNF- $\alpha$  та IL-6 та позитивною кореляцією з адипонектином, що вказує на деякий ступінь ендотеліальної дисфункції при вагітності без ожиріння, ускладненої ГЦД є прямим результатом впливу медіаторів запального процесу. Окислювальне фосфорилування мітохондрій субстратне окислення є основним джерелом енергії для функціонування плаценти. Отже, функція мітохондрій відіграє важливу роль у метаболічному здоров'ї та долі клітин [43, 51, 52]. У плаценті людини гіпоксичний стрес може змінювати біогенез, функцію та морфологію мітохондрій, призводячи до її дисфункції [40]. Зміни у плаценті можуть вплинути на метаболізм та розвиток плода, що призведе до більш високого ризику розвитку захворювань у майбутньої дорослої людини. Однак молекулярні механізми, що лежать в основі програмних ефектів, були лише частково виявлені. Повідомлялося про порушення плацентарного перенесення та метаболізму енергетичних субстратів при ожирінні матері та/або цукровому діабеті. Ліпотоксичне середовище плаценти дійсно проявляється при ожирінні матері, зі зміненим профілем метаболома, посиленням запалення та окисного стресу,

а також зниженням регуляторів ангиогенезу при менш ефективному співвідношенні плід/плацента [26, 41, 52]. Це може змінити функцію мітохондрій, що призведе до надмірного вироблення активних форм кисню та окислювального стресу, утворюючи хибне коло, що веде до дисфункції плаценти та погіршення наслідків вагітності.

У дослідженні С. Mando та співавторів (2018) вплив індексу маси тіла (ІМТ) матері до вагітності та рівня глікемії на мітохондрії плаценти оцінювався шляхом вимірювання вмісту та морфології мітохондрій у доношених плацентах, відібраних при плановому кесарському розтині [62]. У це дослідження були включені жінки європеїдної раси, з одноплідною фізіологічною вагітністю і народили в строк шляхом планового кесаревого розтину. Значно нижчий вміст мтДНК у тканині плаценти було виявлено у жінок з нормальною вагою порівняно з жінками, які страждають на ожиріння без ГЦД. Крім того, спостерігалася зворотна кореляція між ІМТ до вагітності та вмістом мтДНК. Ця кореляція була значущою серед жінок з нормальною вагою порівняно з жінками, які страждають на ожиріння без ГЦД. Ці два аналізу не були значущими при порівнянні жінок з нормальною вагою та жінок з ожирінням із ГЦД. Великий інтерес становлять плацентарні мітохондрії з плацент жінок з ожирінням та ГЦД, які при електронно-мікроскопічному аналізі показали морфологічні відхилення [10, 15, 17, 24, 32, 45, 50].

Висновки цього дослідження підтверджують гіпотезу про те, що мітохондрії плаценти можуть бути змінені підвищеним ІМТ матері та/або метаболічними змінами, що відбуваються при гестаційному цукровому діабеті. Компенсаторне збільшення мітохондріального біогенезу може бути пояснено ендокринними стимулами, зумовленими високим внутрішньоклітинним рівнем жирних кислот і окислювальним стресом, що виникає в ліпотоксичному середовищі плаценти у жінок з ожирінням [5, 34, 36, 46]. Дійсно, у попередніх дослідженнях повідомлялося про змінені рівні мтДНК, а також про порушення систем транспорту поживних речовин у тканині плаценти при різних патологіях вагітності, що характеризуються підвищеним рівнем окислювального

стресу та запалення, таких як обмеження внутрішньоутробного росту та преекламсія [40, 41, 42].

Що стосується впливу ГЦД на плаценту, то він пов'язаний з порушенням розвитку плаценти, що проявляється незрілістю ворсинок або змінами у розгалуженні ворсинок, а також порушенням ангиогенезу плаценти, судинної мережі ворсинок і судинної мережі ворсинок перфузії [32, 38, 41]. Деякі автори висунули гіпотезу про те, що резистентність до інсуліну впливає на експресію білків, задіяних у метилюванні ДНК, впливаючи на експресію генів, що беруть участь у реплікації мтДНК, що призводить до зниження мітохондріального біогенезу [43, 46]. Однак, взаємозв'язок між мітохондріями та дією інсуліну дуже складний, і в цій галузі ще багато чого належить вивчити. Центральне місце в імунній адаптації займають зміни у виробленні цитокінів. Структурно цитокіни можна розділити на чотири групи: члени сімейства 4 $\alpha$ -спіралей (інтерлейкіни IL-2 та IL-10, інтерферон гамма IFN- $\gamma$  та), сімейства IL-1 та IL-17 і хемокіни. Однак, більш зручним поділом, яке використовувалося в минулому, є функціональне угруповання на ті, що беруть участь у реакціях Th1 (клітинно-опосередкований імунітет), та ті, які беруть участь у реакціях Th2 (гуморальний імунітет). Т-лімфоцити (CD4+) відіграють ключову роль у регуляції імунологічної відповіді, продукуючи цитокіни: (1) клітини Th1 продукують головним чином IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18 і фактором некрозу пухлини  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), вони стимулюють сильні клітинно-опосередковані реакції, а також Th2-клітини є джерелом IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 і беруть участь головним чином в регуляції гуморальної відповіді. Місцеві Т-клітини продукують цитокіни, але основними ділянками вироблення цитокінів Th2, мабуть, є нелімфоїдні тканини, включаючи плацентарні/децидуальні тканини, особливо трофобласт.

При нормальній вагітності баланс активності Th1/Th2 сильно зміщений у бік активності Th2 (так званий феномен Th2), який відіграє потенційну захисну роль у відносинах плода та матері. Запальні/інфекційні процеси змінюють баланс цитокінів Th1 і Th2, викликаючи зсув у бік переважання Th1,

що ініціює та посилює каскад продукції запальних цитокінів, що беруть участь у передчасних пологах, преєклампсії та ЗРП [28, 30, 63]. Більше того, є уявлення про запальний дисбаланс при великих акушерських синдромах, що оцінюють систему Т-клітин як регулятор Th1/Th2/Th17/T. На додаток до попередньої функціональної оцінки функції Т-клітин це підкреслює про-запальний ефект ІЛ-17, що визначається як індуктор запалення. На ранніх термінах вагітності вироблення ІЛ-17 обмежено CD4+ Т-клітинами як на периферії, так і в децидуальній оболонці. Кількість клітин Th17 зазвичай знижується за здорової вагітності [64].

Нормальна вагітність пов'язана з підвищеним рівнем Т-регуляторних клітин на периферії та на межі розділу мати-плід, тоді як зниження кількості Т-регуляторних клітин спостерігається при преєклампсії. Трофобласт експресує рецептори розпізнавання патернів (PRRs), які розпізнають присутність бактерій, вірусів, клітин, що відмирають, і пошкоджених тканин. Клітини трофобласту ідентифікують патогени та реагують на них за допомогою TLR (Toll-like receptor, toll-подібні рецептори). Усі десять TLR експресуються у плаценті. Варіабельність експресії toll-подібних рецепторів (TLRs) має важливий вплив на те, коли мікроорганізми становлять найбільшу загрозу для плода, що розвивається. Мікроорганізм становить загрозу для плода, якщо шар синцитіотрофобласта, позбавлений TLRs, порушений, і мікроорганізм проникає в децидуальні або ворсинчасті відділи плаценти.

При розпізнаванні трофобласт виділяє специфічні цитокіни, які діють децидуальні імунні клітини. Залежно від гестаційного віку та стадії розвитку трофобласту експресуються різні TLRs, та їх активація викликає різні клітинні реакції. Наприклад, TLR-6 експресується протягом третього триместру замість першого. TLR-2 та TLR-4 експресуються ворсинчастим цитотрофобластом та позаборсинчастими трофобластними клітинами, але не синцитіотрофобластом у першому триместрі. При доношеній вагітності плацента експресує TLR-2 та TLR-4 у цитоплазмі синцитіотрофобласту. У плацентах жінок, у яких розвинулася преєклампсія, була виявлена експресія TLR-2, TLR-4, TLR-5 та TLR-6,

причому TLR-2, TLR-4, TLR-5 та TLR-6 були значно підвищені з боку матері, а TLR-2 – у плода [65-67].

На підтвердження цього спостереження дослідження *in vitro* продемонстрували, що активація TLR-4 сприяє виробленню цитокінів, тоді як активація TLR-2 призводить до апоптозу клітин трофобласту у першому триместрі вагітності, що вказує на те, що загибель клітин трофобласту може бути безпосередньо індукована патогенами TLR-2, такі показники були виявлені при декількох ускладненнях вагітності, включаючи мимовільний аборт, пре-еклампсію [46, 60, 64]. В даний час накопичуються докази зв'язку мікроорганізмів з етіологією різних станів матері та плода та з деякими з БАС (наприклад, передчасні пологи, ПВНРП, ГСД та загибель плода). Впровадження методів дослідження, заснованих на визначенні мікробіоти (не залежать від культури) дозволяє охарактеризувати і виявити велику різноманітність мікробіомів репродуктивного тракту, ставлячи під сумнів концепцію норми, розширюючи розуміння ролі мікробіома матки в несприятливих акушерських результатах. Крім того, показано, що передача материнського мікробіома новонародженому в результаті природних пологів або кесаревого розтину впливає на здоров'я від народження до повноліття [49, 67].

У вагітних жінок види *Lactobacillus* більш поширені, і група бактеріальної спільноти, в якій не домінують *Lactobacillus*, менш поширена. Незважаючи на відносну стабільність вагінальної мікробіоти вагітних жінок, спільноти, як правило, переходили від домінування одного виду лактобацил до іншого. Дослідники припустили, що підвищена стабільність може підвищити опірність і, таким чином, захистити від висхідної інфекції та її наслідків, хоча механізм такого захисту ще потрібно з'ясувати. Довгий час матка традиційно вважалася стерильною. Документально підтверджені в 1927 році позитивні бактеріальні культури в амніотичній рідині жінок, які перенесли кесарів розтин або народжували більше шести годин, вважалися ознакою інфекції або захворювання [65-67].

В одному дослідженні, яке спростувало парадигму стерильної матки,

проведеному з метою виявлення можливого існування бактерій верхніх відділів репродуктивного тракту у безсимптомних жінок без попередньої інфекції органів малого таза в анамнезі та при звичайному гінекологічному обстеженні, лише в шести культурах, виділених з 55 біопсій ендометрію у позитивних культурах, було виявлено 231 видів бактерій [49, 65].

Дослідження мікробіома матки при здорових доношених вагітності залишаються мізерними, навіть за наявності методів, які не залежать від бактеріологічного посіву. Було ідентифіковано дев'ять видів бактерій, які були майже в половині зразків амніотичної рідини, які дали позитивний результат за допомогою ПЛР, але не були культивовані. Порівняно з культурально-залежними методами, культурно-незалежні методи, за оцінками, збільшили виявлення бактерій в амніотичній порожнині приблизно на 30-50% і збільшили кількість видів, що виявляються, в п'ять разів. Серед них анаеробні бактерії, що належать до сімейства *Fusobacteriaceae*, нині визнані звичайними мешканцями амніотичної рідини. Виявлення бактерій у внутрішньоматковій порожнині методом ПЛР за відсутності ознак інфекції підтверджує припущення про нестерильну порожнину матки. Крім того, дані, накопичені на тваринних моделях, вказують на універсальність мікробної передачі від матерів новонародженим, умовно патогенних бактерій, а не лише патогенів. Таким чином, необхідні додаткові дослідження, щоб охарактеризувати представників здорового мікробіома матки, а також його впливу на несприятливі акушерські наслідки. Вогнищами материнської інфекції, які можуть вступати в безпосередній контакт із плодом, є амніотична рідина, плацента, плодові оболонки та пуповина. Крім того, гематогенна передача від матері плода може включати мікробіоми, які не знаходяться в безпосередньому контакті з плодом, такі як мікробіоми шлунково-кишкового тракту, дихальних шляхів і ротонозального тракту. Культивовані бактеріальні патогени з амніотичної порожнини були пов'язані з викиднем, хоріоамніонітом, передчасним розривом плідних оболонок (ПРПО) та передчасними пологами. Культурально-незалежні методи зробили значний внесок у наше розуміння зв'язку

між інфекцією, запаленням та несприятливими акушерськими наслідками. Вони виявили бактеріальні послідовності в плодових оболонках при передчасних пологах і доношених пологах. а також майже у 70% жінок, які перенесли планове кесарів розтин у термін, що вказує на зараження бактеріями само по собі не викликає передчасних пологів [27, 46, 50, 67].

Виявлення підвищених рівнів прозапальних цитокінів в амніотичній рідині жінок, що народили до 34 тижнів вагітності, підтвердило етіологію внутрішньоамніотичної інфекції при передчасних пологах. Однак прозапальні цитокіни були також виявлені в навколоплідних водах при негативному посіві. Хоча це може бути результатом лікування антибіотиками, культурально-незалежні методи виявили присутність бактерій та їх види, які не були ідентифіковані шляхом культивування та можуть викликати запальні реакції [64-67].

Ще раніше С. Gardella та співавтори виявили 16 S-рибосомної ДНК (рДНК) в 36% зразках амніотичної рідини жінок під час передчасних пологів, у яких був підвищений рівень прозапального цитокіну інтерлейкіну-6 (ІЛ-6). У культурально-негативних зразках амніотичної рідини, що містили 16S рДНК *Leptotrichia* або *Fusobacterium*, були особливо високі рівні ІЛ-6. Близько двох третин видів бактерій, виявлених в амніотичній рідині культурально-незалежними методами, не було виділено культуральним шляхом. Крім того, ПЛР-позитивна бактеріальна ідентифікація сама по собі була пов'язана з підвищеним рівнем ІЛ-6 в амніотичній рідині, а також гістологічним хоріоамніонітом та раннім початком неонатального сепсису. У систематичному огляді А. Tetu та співавторів (2022) передчасних пологів культурально-незалежні методи виявили внутрішньоутробні бактеріальні інфекції в 349/761 випадку (46%) [68]. Можливість виявлення більшої кількості та видів бактерій в амніотичній рідині підвищує очікування виявлення асоціацій між мікроорганізмами в амніотичній рідині та несприятливими перинатальними наслідками. Мікробна інвазія в амніотичну порожнину оцінили як полімікробну в 24-67% випадків. Клінічне значення позитивної ПЛР амніотичної рідини еквівалентне значенню позитивного бактеріологічного дослідження [23, 68, 69].

Присутність бактерій може призвести до витончення хоріону і до передчасного розриву плодових оболонок. Численні наукові дослідження вказують на можливість негативного впливу на плід захворювань серцево-судинної, ендокринної, видільної (нирки, сечовивідні шляхи), гепатобіліарної та інших систем, що виникають до вагітності або проявляються протягом гестаційного періоду. Відомий шкідливий ефект гострих інфекційних захворювань матері, а також нелікованих (або недостатньо лікованих) форм туберкульозу легень, ревматизму, тонзилітогенної інфекції. Існує реальна загроза інфікування плодових оболонок, навколоплідних вод та плода не тільки при загальних інфекційних захворюваннях, але також при пієлонефриті, цервіциті, вульвовагініті та, особливо, за наявності істміко-цервікальної недостатності. Інфікування здійснюється гематогенним шляхом (через плаценту) або висхідним шляхом з вогнищ інфекції, що утворилися в статевих органах (вульвіт, кольпіт, цервіцит). Розповсюдження патогенної флори зі статевих шляхів сприяють істміко-цервікальна недостатність, порушення гігієни статевого життя, недоречні маніпуляції (спринцювання та ін.) [24, 35, 54, 60, 67, 68, 70, 71].

Таким чином, одним з найважливіших завдань дослідників, які займаються проблемами ускладнень вагітності, є з'ясування механізмів, що призводять до розвитку великих акушерських синдромів. Це необхідно не тільки для створення скринінгових програм ранньої діагностики ускладнень вагітності, особливо з початком їхньої клінічної маніфестації, коли втручання часто бувають запізненими і вплинути на результати вагітності вже неможливо, але й для розробки стратегії профілактики ВАС на етапі прегравідарної підготовки. Необхідність у профілактичних стратегіях зниження частоти великих акушерських синдромів має надзвичайне значення. Незважаючи на наявність доступних інструментів для проведення адекватної вторинної профілактики у жінок з високим ризиком розвитку цих синдромів, як і раніше, не вистачає ефективних інструментів для проведення первинної профілактики. У зв'язку із зазначеним необхідні зусилля, спрямовані на прегравідарну підготовку жінок із великими акушерськими синдромами в анамнезі.



## **1.2 Прогнозування, діагностика та профілактика плацентарної дисфункції та синдрому затримки росту плода**

Останніми роками намітилася постійна тенденція до збільшення кількості захворювань, пов'язаних із порушеннями у фетоплацентарній системі [18-20]. Серед них провідне значення належить плацентарній дисфункції, що супроводжується гіпоксією та затримкою розвитку плода. Ця проблема є актуальною для акушерства та неонатології, оскільки дана патологія відіграє важливу роль у несприятливому перебігу раннього неонатального періоду, а також у структурі перинатальної захворюваності та смертності як одного з основних якісних показників здоров'я покоління, що характеризує стан неонатальної та акушерської допомоги [20, 72, 73]. Наслідками тривалого страждання плода при ЗРП в постнатальному періоді стають порушення адаптації, зниження опору організму, відхилення у фізичному, соматичному та нервово-психічному розвитку дитини [73].

Діти із ЗРП перебувають у групі підвищеного ризику ускладнень неонатального періоду. Дослідженнями останніх років показано, що у дітей, народжених із затримкою росту плода, формуються особливості морфології та функції внутрішніх органів, що схильні до розвитку серцево-судинних захворювань [18, 72, 74]. У дослідженнях А. Seghal у 2013 році виявлено порушення серцевої функції та артеріальних біофізичних властивостей у дітей, народжених із ЗРП, порівняно з новонародженими, що відповідають гестаційному віку [76, 77].

Існують різні методи прогнозування та ранньої діагностики ЗРП, що ґрунтуються на ранньому виявленні факторів ризику [19, 71, 78], а також різних генетичних [76, 77], лабораторних та ультразвукових маркерах [78, 79, 80], що у комплексі забезпечує отримання максимальної інформації про стан плода. На жаль, діагностувати ЗРП зі 100% ймовірністю на сьогодні можна лише після народження дитини на підставі комплексних даних, що враховують довжину та масу тіла новонародженого, відповідність морфологічної зрілості

гестаційному віку, тобто, пропорційність статури, ознаки гіпотрофії та трофічних порушень шкіри та слизових оболонок [20, 81, 82].

ЗРП є багатофакторним захворюванням [18, 20]. Виділяють материнські та плодові фактори ризику розвитку. Аналізуючи клініко-анамнестичні материнські фактори ризику, більшість авторів виділяють екстрагенітальні фактори, до яких належать артеріальна гіпертензія, перенесена під час вагітності, гостра респіраторна інфекція [85, 86], наявність хронічних захворювань носоглотки, таких як риніт, фарингіт, тонзиліт [87], хронічний гломерулонефрит, хронічний пієлонефрит, трахеобронхіт, пневмонія [88], а також фактори, пов'язані зі способом життя: нікотинова інтоксикація [25, 74], алкоголізм, нарко- та токсикоманії [84]. Акушерсько-гінекологічними факторами вважають першу вагітність, вагітність плодом жіночої статі, запальні захворювання органів малого тазу, шийки матки, звичне невиношування, дворогу матку, передчасні пологи та антенатальну загибель плода в анамнезі, маловоддя, прееклампсію, хронічну гіпоксію плода [18-20]. Плодовими факторами ризику розвитку ЗРП є: анеуплоїдії (трисомії 13, 18 і 21), вроджені вади розвитку плода та трансплацентарні інфекції (краснуха, цитомегаловірусна інфекція, токсоплазмоз та ін.), багатопліддя [85-90].

Вивчаючи патофізіологічні процеси, що відбуваються на клітинному та молекулярному рівнях при ЗРП, автори одностайно вважають, що в основі плацентарної дисфункції будь-якої етіології лежать порушення гемодинаміки, мікроциркуляції та обмінних процесів у системі мати-плацента-плід, які тісно пов'язані між собою, а також порушення проникності плацентарного бар'єру. Останнє може бути обумовлено гіпоплазією плаценти, недостатністю інвазії цитотрофобласту у стінки матково-плацентарних судин, ранньою незрілістю ворсин та розвитком склерозу з редукцією просвіту судин [35, 36, 71, 77, 84]. При морфологічному дослідженні посліду у вагітних з діагнозом затримки росту плода у 60% випадків виявляється плацентит (у вигляді базального децидуїту, мембраніту, інтервілузиту), що, як відомо, характерно для всіх антенальних інфекцій та призводить до розвитку фетоплацентарної дисфункції

та ЗРП [37, 38, 67, 78, 89]. При гістологічному дослідженні плаценти виявляються патологічні зміни у вигляді гіпоплазії плаценти, хронічної плацентарної дисфункції, облітеруючої ангіопатії [38].

Ще одним важливим фактором формування вагітності, ускладненої затримкою росту плода, є модифікація складу та властивостей білків плазми та навколоплідних вод, яким належить важливе значення у її формуванні [20, 39, 40, 89, 90]. Динаміка протеомного спектру навколоплідних вод є наслідком негативних впливів у процесі перебігу патологічної вагітності, що виражається у модифікації експресії генів на транскрипційному, трансляційному та пост-трансляційному рівнях, а також у зміні секреції та активності різноманітних білків. Всі ці процеси зумовлюють виникнення метаболічного дисбалансу в організмах матері та плода [41, 56, 72, 76]. Дослідження, що використовують протеомний аналіз навколоплідних вод для вивчення дисбалансу білків, що диференціально експресуються при ЗРП, дуже нечисленні, і результати їх суперечливі, що обмежує можливості своєчасного прогнозування даної патології на підставі такого аналізу [40, 90].

Проте, при ЗРП виявлено відсутність шести білків у навколоплідних водах у II та III триместрах вагітності, а також появу п'яти білків, відсутніх при нормальній вагітності, таких як цинк- $\alpha$ 2-глікопротеїн,  $\beta$ -ланцюг фібриногену, фрагмент білка-1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (insulin-like growth factor-binding protein-1), CDC37-подібний білок та NKG2D ліганда. Найбільш інформативним є визначення методом імуноферментного аналізу цинк- $\alpha$ 2-глікопротеїну, оскільки його вміст збільшується практично в 2 рази при вагітності з діагнозом затримки росту плода порівняно з вагітністю з нормальним перебігом. Тому цей показник автори рекомендують як інформативний маркер затримки росту плода [41, 88, 89].

Для оцінки функціонального стану фетоплацентарної системи застосовують кардіотокографію, ультразвукове дослідження та доплерометрію судин ФПК, визначення біофізичного профілю плода. Антенатальна ультразвукова діагностика є ефективним методом дослідження в акушерстві [37, 42, 90]. При

ультразвуковому дослідженні оцінюються серцева діяльність, рухова активність, дихальні рухи, м'язовий тонус плода, об'єм навколоплідних вод та стан плаценти. До основних фетометричних параметрів плода відносяться: біпарі-етальний розмір голівки плода, коло живота та довжина стегна; до параметрів розширеної фетометрії – обвід голови, різниця між головою і животом, довжиною стегна і обвід живота [90]. Прогностично несприятливими ознаками при ультразвуковому дослідженні вважаються: передлежання плаценти та низька плацентація, розширення міжворсинчастого простору, інфаркти, множинні кальцинати, маловоддя або багатоводдя. Визначення біофізичного профілю плода [43, 91] є комплексною оцінкою даних кардіотокографії та ультразвукового дослідження і широко використовується в сучасному акушерстві. Допплерометрія судин ФПК має високу інформативність і дозволяє оцінити гемодинамічні зміни фетоплацентарного комплексу [92].

В даний час для підвищення інформативності прогнозування та ранньої діагностики ЗРП більшість авторів досліджують взаємозв'язок ультразвукових та біохімічних методів дослідження, що зумовлено суперечливістю робіт, присвячених оцінці ризику ускладнень вагітності у пацієнток із зміненими показниками біохімічного скринінгу. Це підтверджує низьку чутливість та специфічність будь-якого ізольованого показника для прогнозу того чи іншого ускладнення [92].

Дане обстеження включає ультразвукове дослідження з визначенням товщини комірцевого простору, пульсаційного індексу маткових артерій, а також визначення вмісту асоційованої з вагітністю плацентарного протеїну-А плазми (РАРР-А) та вільної фракції (ХГЛ) на термінах гестації 11-14 тижнів. Активно проводяться дослідження з використання даних першого скринінгу не тільки для раннього виявлення генетичної патології плода, а й для прогнозування акушерських ускладнень, таких як хронічна плацентарна дисфункція, передчасні пологи, затримка росту плода [1, 29, 46, 90, 92]. У патогенезі ЗРП важливу роль відіграють імунні механізми, пов'язані з імунітетом матері [28, 48, 49, 77, 79, 91]. Аналізуючи показники вродженого та адаптивного імунітету

вагітних, автори відзначили збільшення експресії Fas-рецептора на Т-хелперах та цитотоксичних Т-лімфоцитах у 1,6 та 6,3 рази відповідно, а також зниження абсолютного вмісту клітин CD3+CD4+ і CD3+CD8+, підвищення вмісту клітин CD3+CD95+ порівняно з фізіологічним перебігом вагітності. Як вважають автори, дані показники можуть бути лабораторним критерієм розвитку затримки росту плода [92, 93]. Відомо, що функціональна активність різних типів клітин опосередковується цитокінами. Показано роль цитокінів у процесах імплантації бластоцисти у ранні терміни вагітності, у регулюванні росту трофобласту та ангіогенезу у плаценті, у патогенезі розвитку прееклампсії. Більшість дослідників вважають провідною причиною виникнення ускладнень вагітності порушення у роботі імунної системи, обумовлені зміною рівня та співвідношення цитокінів, у тому числі зниження концентрації протизапального цитокіну інтерлейкіну-10 (IL-10) [52, 65, 73, 78, 84, 93]. При дослідженні внутрішньоклітинної продукції IL-10 моноцитами периферичної крові у жінок із затримкою росту плода відзначалося достовірне зниження його рівня порівняно з показниками у жінок з фізіологічною вагітністю [53, 94].

Інформативним для діагностики затримки росту плода, на думку дослідників, є метод визначення плацентарних білків, що становить велику цінність у діагностиці порушень станів плода. Відомо, що такі білки, як плацентарний лактоген і трофобластичний  $\beta$ 1-глікопротеїн, синтезуються в плаценті і зміна їх рівня є прямим показником стану плаценти [54, 55, 90, 95]. Плацентарний лактоген – особливий пептидний гормон, який виробляється тільки плацентою плода. За амінокислотною послідовністю цей білок близький до соматотропного гормону передньої частки гіпофізу та пролактину. Він має як соматотропну, так і лактотропну властивість. Відомо, що зниження рівня плацентарного лактогену може свідчити про дисфункцію та дистрофічну зміну плаценти та бути предиктором затримки росту плода. У літературі є дані про те, що зниження концентрації плацентарного лактогену більш ніж на 50% призводить до антенатальної загибелі плода [55, 95]. Трофобластичний  $\beta$ 1-глікопротеїн є імуносупресорним агентом, що впливає на зрілі лімфоцити та

макрофаги, і, таким чином, захищає плодово-плацентарний комплекс від несприятливого впливу клітинних та гуморальних компонентів імунної системи матері. Передбачається, що, не маючи гормональної та ферментативної активності, трофобластичний  $\beta 1$ -глікопротеїн бере участь в утилізації глюкози і, отже, у регуляції росту плода. У літературі є дані про зв'язок між низькою концентрацією зазначеного глікопротеїну в сироватці крові та розвитком затримки росту плода [54, 55, 96]. Також для визначення білково-синтетичної функції плаценти має значення зміна рівня плацентарного  $\alpha 1$ -мікроглобуліну, одного з основних секреторних білків децидуальної частини плаценти, ідентичного сімейству білків, що пов'язують інсуліноподібні фактори росту. Встановлено, що основною функцією плацентарного  $\alpha 1$ -мікроглобуліну є регуляція мітогенної та метаболічної активності інсуліноподібних факторів зростання [55, 77, 80, 90-95]. При вивченні змін вмісту плацентарних білків було виявлено, що у жінок з діагнозом затримки росту плода рівень плацентарного  $\alpha 1$ -мікроглобуліну був у 2,4 рази вищим, а рівень трофобластичного  $\beta 1$ -глікопротеїну та плацентарного лактогену – значно нижчий (у 3 та 2 рази відповідно) порівняно з показниками у жінок з нормальною вагітністю [20, 21, 97].

Особливу роль у генезі розвитку плацентарної дисфункції та затримки росту плода відводять недостатньому виробленню плацентою білка PP-13. Дослідження у цьому напрямку, що призводять до виявлення позаклітинних агрегатів PP-13 навколо децидуальної вени, дозволили припустити, що PP-13 виділяється у міжклітинний простір і бере участь у створенні певної зони, яка полегшує вторгнення трофобласту та перетворення материнської спіральної артеріоли. Також було встановлено кореляційний зв'язок між наростанням ступеня тяжкості затримки росту плода та зниженням експресії плацентарного білка PP-13 з мінімальними значеннями 1,02-2,0 пг/мл при затримці росту плода III ступеня [56, 93, 95]. В останнє десятиліття низка досліджень була присвячена вивченню змін у продукції та функціонуванні факторів росту та їх рецепторів. Фактори росту є біологічно активними сполуками, що впливають

на ріст та розвиток плаценти. Беручи участь у процесах формування плаценти, вони сприяють нормальному функціонуванню маточно-плацентарного комплексу [58, 97, 98, 99]. Затримка росту плода асоціюється з дисбалансом у виробленні та циркуляції ангіогенних факторів росту, таких як фактор росту плаценти (Placental Growth Factor), судинно-ендотеліальний фактор росту (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF), а також антиангіогенних факторів росту – розчинного рецептора VEGF-R1 та розчинного ендогліну [100].

При дослідженні фактора росту плаценти у вагітних із ЗРП відмічено зниження його продукції протягом усього періоду гестації з мінімальними значеннями на 73% нижче за норму при розвитку ЗРП III ступеня. Визначався кореляційний зв'язок між зниженням рівня інсуліноподібного фактору росту у жінок, вагітність яких згодом ускладнилася затримкою росту плода, та ступенем тяжкості затримки росту плода. У дослідженнях вітчизняних учених виявлено кореляційний зв'язок між підвищенням рівня судинно-ендотеліального фактора росту та ступенем тяжкості затримки росту плода у вагітних. Вже на терміні 16-22 тижнів гестації його середні значення на 90,46% перевищували фізіологічні, і в III триместрі його концентрація досягала своїх максимальних значень і перевищувала фізіологічні показники більш ніж у 10 разів [18, 76, 85, 91, 99].

Резюмуючи вищевикладене, очевидно, що для прогнозування та ранньої діагностики затримки росту плода, для виявлення дітей групи ризику можливої згодом патології [100, 101] необхідна комплексна оцінка інструментальних та імуно-біохімічних даних, пошук найбільш інформативних критеріїв та їх поєднань.

### **1.3 Прогнозування, діагностика та профілактика прееклампсії**

Прееклампсія (ПЕ) залишається однією з головних причин материнської та перинатальної захворюваності та смертності, що визначає медичне та соціальне значення даної проблеми. ПЕ щороку спричиняє понад 70 000 материнських та 500 000 неонатальних смертей [9, 22, 27, 53]. Більш поглиблене

розуміння патогенезу може сприяти можливості раннього прогнозування ризику розвитку ПЕ, розробці методів ранньої її діагностики та профілактики [19, 33, 37, 41, 102, 104].

Важливість їх диференціювання полягає в доцільності призначення препаратів ацетилсаліцилової кислоти (АСК) як профілактуючого агента за конкретних умов. АСК затримує початок гіпертензивних розладів вагітності у першонароджуючих жінок: вторинний аналіз дослідження АСК, щоб оцінити вплив низьких доз на затримку передчасних гіпертензивних розладів вагітності (ГРВ) у даних жінок низького ризику. Дослідження проводилося серед жінок у шести країнах з низьким та середнім рівнем доходів, які брали участь у дослідженні АСК. Пацієнти отримували 81 мг АСК щодня або плацебо з 6 по 36 тиждень вагітності. Загальна частота ГРВ не відрізнялася між групами LDA та плацебо (ВШ=1,08; 95% ДІ 0,94-1,25). Однак, у жінок, які отримували LDA, ГРВ з'являлися рідше до 34 тижнів (ВШ=0,37; 95% ДІ 0,17-0,81) та до 37 тижнів (ВШ=0,66; 95% ДІ 0,49-0,90). Серед вагітностей з ГРВ, LDA була пов'язана з меншою частотою маловагових новонароджених (LBW < 2500 г, ВШ=0,70; 95% ДІ 0,57-0,87) та дуже маловагових новонароджених (ELBW < 1500 г, ВШ=0,13; 95% ДІ 0,03-0,55). Частота перинатальної смертності була нижчою серед жінок, які отримували LDA (ВШ=0,55; 95% ДІ 0,33-0,92). Жінки, які отримували LDA, народжували на пізніших термінах у порівнянні з тими, хто отримував плацебо (середній термін 38,5 проти 37,9 тижнів,  $p=0,022$ ). Вживання низьких доз АСК в ранніх термінах вагітності не знижує загальну частоту ГРВ, але затримує їхній початок, дозволяючи досягнути пізніших термінів пологів, що покращує результати вагітності [27, 41, 47, 65, 67, 102-105].

Для нормального розвитку плідного яйця на ранніх термінах вагітності необхідне середовище з відносно низьким напруженням кисню, яке пов'язане з утворенням trophoblast plug спіральних артерій матки, що обмежує потік насиченої киснем материнської крові до плаценти [9, 37, 45, 48, 102, 103]. Крім того, такий гіпоксичний стан до 9-10 тижнів вагітності, пов'язаний з високою



експресією гіпоксин-індукованого фактора  $1\alpha$  (HIF- $1\alpha$ ), який через збільшення синтезу еритропоетину (ЕПО), стимуляцію еритропоезу та ангіогенезу сприяє транспорту кисню до плаценти [102-106].

Міжворсинчастий кровоплин збільшується в період вагітності 9-10 тижнів, це зумовлено структурними змінами trophoblast plug і збігається з моментом максимальної інвазії трофобласту у стінки спіральних артерій міометрію [102, 104].

Трансформація спіральних артерій характеризується втратою клітин гладкої мускулатури та вегетативною іннервацією, що, в свою чергу, призводить до функціональних змін реакційної здатності артеріальної стінки та зниження судинного опору матки [9, 41, 47, 67, 108]. Якщо концентрація кисню не підвищується або трофобласт залишається нечутливим до гіпероксії, експресія HIF-1 та ЕПО в плаценті залишається високою, що призводить до недостатньої інвазії цитотрофобласту [45, 48, 53, 106, 107].

При розвитку ПЕ, ранньої або тяжкої, зафіксовано значне збільшення експресії плаценти ЕПО в ендотелії капілярів, макрофагах строми ворсин, і особливо, в синцитіотрофобласті. У той же час в ендотелії капілярів та макрофагах строми плаценти переважають маркери клітинної проліферації ki-67 та антиапоптозу bcl-2, а в симпластотрофобласті були активовані процеси апоптозу із збільшенням експресії p53, а кількість маркерів антиапоптозу виявилась вкрай низькою [48, 53, 65, 107, 108].

Варто зазначити, що сучасні дослідження відкидають гіпотезу про наявність двох хвиль інвазії трофобласту, оскільки існує теорія про безперервну ендоваскулярну міграцію із децидуальних артерій в міометральні [22, 27, 33, 65, 109-111].

Результатом порушення ремоделювання спіральних артерій міометрію є дисфункціональна перфузія плаценти, вивільнення запальних плацентарних факторів, які запускають генералізовану ендотеліальну дисфункцію. Ці запальні фактори визначені не повністю, але включають синцитіотрофобластні мікровезикули і про- та антиангіогенні фактори (наприклад, збільшення вмісту

розчинної fms-подібної тиросинази, низькі показники плацентарного фактору росту (PLGF) та фактор росту ендотелію судин (VEGF) [104, 105]. VEGF є селективним фактором росту для ендотеліальних клітин, бере участь в регуляції васкуло- та ангиогенезу. PLGF виділяють ендотеліальні клітини судин та клітини цитрофобластів. Встановлено, що VEGF та PLGF беруть участь у інвазії трофобласту, ремоделюванні маткових судин, диференціації плацентарних судин. Рівні PLGF та VEGF у сироватці крові при ПЕ значно нижчі порівняно з рівнями при розвитку фізіологічної вагітності. Надлишок циркулюючого антиангіогенного протеїну fms-подібного тирозинкінази 1 (sFlt-1) при ПЕ зв'язує проангіогенні білки PLGF та VEGF, що призводить до порушення імплантації та плацентації [104, 112], а також до пошкодження ендотелію клітини з утворенням ендотеліальної дисфункції.

Антиангіогенний ефект трансформуючого фактора росту  $\beta$  (TGF $\beta$ ) інгібується зв'язуванням розчинним ендогліном (sEng) з рецептором TGF $\beta$  із зниженням вироблення оксиду азоту (NO), який відповідає за вазодилатацію та має антиагрегатну та протизапальну дії. До пошкодженого ендотелію адгезуються моноцити та нейтрофіли, що індукують експресію ФНО- $\alpha$  та протизапального IL-6, які в свою чергу знижують біодоступність NO та активуючих експресію ендогліну-1 з продукцією активних форм кисню [37, 48, 113, 114].

Вазоконстриктори (ангіотензин II, ендоглін-1 і тромбоксан A2) збільшують рівень Ca<sup>2+</sup> в м'язових клітинах судин, підвищує активність протеїнкінази C, що призводить до вазоконстрикції, підвищення судинного опору та гіпертонічним розладів [37, 111, 114, 115, 116].

Пошкоджені ендотеліальні клітини при ПЕ індукують згортання крові та оклюзію судин, що сприяє підвищенню вмісту тканинного фактору decidua basalis, плаценті та навколоплідних водах, активації тромбоцитів з експресією рецепторів фібриногену, фактору Віллебранта, тромбоцитарного фактору-4,  $\beta$ -тромбоглобуліну, тромбоксану B2 та P-селектину. Агрегація тромбоцитів ініціюється підвищенням тромбоксану A2 і зниженням простагладину-2 та

NO. Системна ендотеліальна дисфункція та дисемінована коагуляція можуть призвести до тяжкої тромботичної мікроангіопатії з ураженням органів-мішеней [115, 117, 118].

Останніми роками накопичились багато доказів, що аномальні імунні реакції беруть участь у розвитку ПЕ, включаючи як адаптаційний так і вроджений імунітет. Переважання Т-хелперів 1 лімфоцитів (Th1) під час вагітності може сприяти порушенню плацентації, запаленню та ендотеліальній дисфункції.

Крім того, при ПЕ реєструється дисфункція та зменшення кількості та Treg-клітин, що призводить до диференціації Th1 і Th17 та надмірної системної запальної реакції. Дефіцит протизапального цитокіну ІЛ-10, що секретується Treg-клітинами, який здатний інгібувати прозапальну функцію клітин CD4+ Т-клітин та покращувати функцію судин, призводить до ендотеліальної дисфункції при ПЕ [45, 67, 115].

Регуляторні В-клітини (Breg) також можуть відігравати певну роль у патогенезі цієї патології через регуляцію балансу Th1/Th2 та Th17/Treg-клітин, проте конкретні механізми регуляції залишаються невідомими. Переважна індукція природних кілерних Т-клітин (NKT-клітин), які можуть модулювати імунну відповідь через продукцію цитокінів Th-типу (ІФН- $\gamma$ ) та Th2-типу (ІЛ-4, ІЛ-10) у периферичній крові, сприяє розвитку ПЕ [116].

В даний час активно обговорюється значення кальцію в механізмах формування ПЕ. Доведено, що підвищення внутрішньоклітинного вмісту кальцію в ендотеліальних клітинах – необхідний тригер для виробництва ендотелію NO, який дифундує з ендотелію в гладкий м'яз судин, сприяючи синтезу циклічного гуанозинмонофосфату, що призводить до розслаблення гладкої мускулатури. При ПЕ зареєстровано значне зниження продукції ендотеліальними клітинами NO або його біодоступності, що безпосередньо пов'язане з дефіцитом кальцію. Зазначені зміни поширюються як на маткові судини, а й у материнську системну артеріальну і венозну судинну систему [19, 33, 48, 110-115].

Передбачається, що кальцій-залежна сигналізація всередині клітин і між клітинами може регулювати продукцію простацикліну, який є потужним дилататором судин. Зниження рівня простацикліну відбувається ще до розвитку ПЕ, є одним з основних механізмів зміни вмісту вазодилатора, що порушує продукцію простациклін-синтетази, яка тісно пов'язана з внутрішньоклітинною концентрацією кальцію [27, 37, 66, 111, 115, 116].

Обговорюється і значення дефіциту вітаміну D у розвитку ПЕ, його пов'язують з імуномодулюючою роллю кальцитріолу в контролі ефektorних Т-клітин, з регуляцією проліферації ендотеліальних і судинних гладком'язових клітин через стимуляцію власних рецепторів у промоторі VEGF, вплив на поглинання холестерину макрофагами і клітинами судин стінок артерій [119-122]. Справді, Кокрейнівський огляд (2016) показав, що використання вітаміну D незначно знижує ризик ПЕ (ВШ=0,52; 95% ДІ 0,25-1,05), при цьому комбіновані добавки вітаміну D і кальцію значно зменшують частоту даної патології (ВШ=0,51; 95% ДІ 0,32-0,80) [120].

При ПЕ у стінках спіральних артерій описано специфічне ушкодження – гострий атероз, який характеризується периваскулярним інфільтратом, фібриноїдним некрозом серединної оболонки та наявністю пінистих клітин ПЕ [123]. Імуногістохімічною ознакою гострого атерозу є виявлення CD68-позитивних субендотеліальних клітин, заповнених окисленими ЛПНЩ (пінчасті клітини) [124, 125].

Гострий атероз зазвичай виникає осередково в кінцевих відділах неадекватно перебудованих спіральних артерій в *decidua basalis*, не обов'язково торкається всіх спіральних артерій, усього кола однієї артерії або всієї її довжини [22]. Атерозні ураження пов'язані з підвищеною частотою локального артеріального тромбозу і, отже, ризик наступної ішемізації плаценти та інфарктів [19, 47, 53, 65, 119, 122].

Гострий атероз не є обов'язковим гістологічним маркером при ПЕ, може зустрічатися, наприклад, при затримці росту плода (ЗРП) або ЦД. У ряді випадків патологія спостерігається вже в першому триместрі у жінок з хронічними аутоімунними захворюваннями [19, 37, 48, 110, 115, 117, 120].

Таким чином, порушення імунного статусу та запалення, які відіграють ключову роль у патогенезі артеріальних захворювань, можуть призводити до пошкодження стінки спіральних артерій з ранніх термінів вагітності, що стає основою для гострого атерозу та плацентарних порушень [110-115, 121].

Неповне ремоделювання спіральних артерій та плацентарна дисфункція не є унікальними для ПЕ, а пов'язані з цілим спектром плацента-асоційованих захворювань (звичним невиношуванням, ЗРП, внутрішньоутробною загибеллю плода та відшаруванням плаценти). Доведено, що патологічне ремоделювання спіральних артерій не є обов'язковою умовою для всіх форм ПЕ та ЗРП, а інші плацентарні синдроми можуть виникати за відсутності дисфункції ремоделювання спіральних артерій [27, 33, 41, 112, 113].

Передбачається, що неповне ремоделювання спіральних артерій поряд з іншими факторами, що сприяють патологічній плацентації, – це один із кількох факторів, що підвищують ризик розвитку ранньої ПЕ із супутньою ЗРП [113]. Пізня прееклампсія без ознак неповноцінного ремоделювання спіральних артерій та ЗРП може бути викликана переповненням термінальних ворсинок у великій за розміром плаценті, а також старінням плаценти [19, 27, 33, 45, 133, 114].

Таким чином, шляхи розвитку ранньої та пізньої ПЕ можуть відрізнитися за часом і з причин, що лежать в їх основі, але всі шляхи викликають плацентарний стрес у синцитіотрофобласті та подібні материнські реакції (гіпертонію, протеїнурію, інші органні дисфункції) [48, 53, 45, 112, 117, 118].

Кровотік у маткових артеріях матері є одним з найважливіших факторів, що сприяють збереженню внутрішньоутробного середовища, яке дозволяє нормальній плаценті підтримувати ріст та розвиток плода. Тому активно вивчаються особливості плацентації на ранніх термінах при вагітності, асоційованій з високими індексами доплерорезистентності маткових артерій, які стають предикторами плацентарних ускладнень, таких як ПЕ, ЗРП та метрвонародження [48, 53, 67, 110, 111].

Однак піддається сумніву теорія про те, що опір у маточних артеріях при нормальній вагітності знижується вдруге лише після завершення трансформації спіральних артерій міометрію [110-115].

J. Binder та співавтори (2021) виявили, що наприкінці третього триместру у третини пацієток, які раніше мали нормальні доплерометричні показники в маткових артеріях, *de novo* збільшувався опір у цих судинах, що супроводжувалося підвищенням частоти ПЕ [126-128]. Ймовірно, такі зміни доплерографії маткових артерій можуть фактично відображати зміни системного судинного опору у матері [128].

Дійсно, низка систематичних оглядів результатів доплерівської оцінки променевої та очної артерій під час вагітності показала, що ці судини також знижують свою резистентність з настанням вагітності та демонструють стійку високу резистентність у першому триместрі вагітності при підвищеному ризику розвитку ПЕ [22, 105, 110, 112, 126].

Таким чином, первинно змінені серцево-судинні характеристики матері з підвищеною резистентністю маткових судин та зниженою перфузією матки, ймовірно, можуть згодом призвести до порушення інвазії та функції трофобласту, тобто системні та маткові судинні порушення у матері, мабуть, передують порушенню розвитку плаценти.

Сьогодні піддається сумніву абсолютна асоціація ПЕ із судинною мальперфузією плацентарного ложа, що обумовлена ураженням міометрію/децидуальних судин або зміною ворсин плаценти. Так, у систематичному огляді M.L. Falco та співавторів (2017) оцінювалася поширеність судинних та ворсинчастих уражень при ПЕ та нормальній вагітності. Показано, що ураження ворсин та судин плаценти не спостерігалися в більшості випадків ПЕ (загальна поширеність – 45,2 та 38,2% у всіх дослідженнях відповідно), а також мали місце при 10-20% нормальних вагітностей. Ці дані показують, що гістологічні судинні та ворсинчасті ураження плаценти, які раніше вважалися характерними для ПЕ, не є ні специфічними, ні чутливими маркерами цієї патології [129].

Безумовно, симптоми ПЕ регресують протягом кількох днів після розродження, проте це не покращує материнське здоров'я. Ризик розвитку хронічної гіпертензії значно збільшується та досягає 30% протягом першого року після такої вагітності [27, 45, 47, 65, 117, 120]. Передбачається, що підвищений післяпологовий серцево-судинний ризик після ПЕ, швидше за все, може бути викликаний вже існуючими факторами ризику, а не виключно згубним впливом ПЕ на серцево-судинну систему матері [117-122].

F.L. Foo та співавтори (2018) встановили, що змінений до вагітності гемодинамічний фенотип (низький серцевий викид, підвищений системний судинний опір) пов'язаний з подальшим розвитком ПЕ та/або ЗРП [130]. Більш складна ехокардіографічна оцінка показала ремоделювання серця, порушення гемодинаміки та діастолічну дисфункцію як у першому триместрі, так і в середині гестації у жінок, вагітність яких ускладнилася надалі ПЕ [111, 113].

При ПЕ порівняно з нормотензивною вагітністю в тканині плаценти в 5 разів вища експресія децидуальних рецепторів до ангіотензину II типу 1 [19, 117, 120].

Таким чином, ключова роль плаценти та продукуванні нею речовин у виникненні дисфункції ендотелію матері під час вагітності безсумнівна, проте схильність жінок із серцево-судинною дисфункцією до розвитку ПЕ підтверджує теорію про те, що ПЕ може бути вторинним проявом серцево-судинної патології [130-133].

Нині одним із пріоритетних напрямків в акушерстві залишається пошук надійних предикторів ПЕ, що дозволить проводити профілактичні заходи для зниження її ризику та ступеня тяжкості, усунення термінів маніфестації патології [19, 22, 27, 33, 41, 47, 110]. Однак, на сьогоднішній день не існує жодного тесту, який забезпечує ранню предикцію цієї патології. Ефективність прогнозу ПЕ на підставі анамнестичних параметрів [112, 113, 115, 121, 122] визнана недостатньо високою [19, 22, 27, 33, 41, 47, 100, 101, 103, 105, 110, 112, 113, 115, 121, 122].

Найбільшу чутливість для прогнозування ранньої ПЕ показали результати доплерографії маткових артерій. Однак моделі, що поєднують кілька біомаркерів, у тому числі пульсаційний індекс у маточних судинах, підвищений ІМТ, PlGF і плацентарний білок 13 (PP13), є більш перспективними для прогнозування ПЕ [47, 103, 104, 107-118, 123, 126].

International Federation of Gynecology and Obstetrics (2019) в умовах обмеження ресурсів пропонує двохетапну стратегію скринінгу, коли на першому етапі проводиться рутинний скринінг ризиків прееклампсії за материнськими факторами та середнього артеріального тиску серед усіх вагітних, а на другому етапі для підгрупи. ризику використовуються сироваткові маркери PlGF та PP13. У результаті двохетапного скринінгу виявлено 71% правильно класифікованих випадків ПЕ [134, 135].

Більшість дослідників вважає, що прееклампсія має цілу низку генів схильності (гени білків ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, ген ендотеліальної NO-синтази eNOS, гени протромбіну FII-20210GA, V фактора FVL-1691GA THF-метилредуктаза R, інгібітора активатора плазміногену PAI-1, ген VEGF, ген лептину) [10, 34-37]. Аналогічні гени представлені у пацієнтів із низкою соматичних захворювань, зокрема метаболічним синдромом, вони одночасно є безперечними факторами ризику формування ПЕ [136, 137].

В результаті мета аналізу виявлено асоціацію між поліморфізмом гена VEGF +936C/T та ризиком розвитку прееклампсії в загальній досліджуваній популяції [103, 137].

На сьогодні з метою профілактики прееклампсії у групі високого ризику її розвитку регламентується застосування ацетилсаліцилової кислоти в низьких дозах (до 150 мг на добу) з 11-12 тижнів [4, 6]. Загальновизнаними механізмами дії ацетилсаліцилової кислоти є пригнічення синтезу простагландинів через інгібування ключового ферменту метаболізму арахідонової кислоти циклооксигенази з порушенням наступних етапів перетворень і пригніченням синтезу простагландинів (G2, H2, E2, I2) у тромбоцитах, що забезпечує тривалий дезагрегантний ефект [138-141].



#### 1.4 Прогнозування, діагностика та профілактика передчасних пологів

До факторів ризику передчасних пологів, причому як спонтанних, так і індукованих, варто віднести ускладнення попередньої вагітності у вигляді преєклампсії, фетоплацентарної дисфункції, затримки росту плода [3, 8, 9, 20, 30, 142-144].

З анамнестичних факторів ризику все більшого поширення набувають операції на шийці матки, до них відносяться конізація (хірургічна або із застосуванням різного виду енергій) та ампутація. Дія цього фактора пов'язана з укороченням шийки матки, а також порушенням імунологічних механізмів захисту від висхідного інфікування [8, 20, 30, 140-150].

Вишкрібання стінок порожнини матки також відноситься до факторів ризику невиношування вагітності. По-перше, через травмування ендометрію можливе формування внутрішньоматкових синехій і рубців, по-друге, через можливість розвитку вторинної істміко-цервікальної недостатності. Істміко-цервікальна недостатність, тобто неспроможність замикання шийки матки, може носити як первинний, так і вторинний характер. Первинна істміко-цервікальна недостатність пов'язана з дисплазією сполучної тканини, дисбалансом гормонів (прогестеронова недостатність, гіперестрогенія, гіперандрогенія), аномаліями розвитку матки. Вторинна ІЦН (органічна, травматична) формується внаслідок ушкодження шийки матки при пологах великим плодом, стрімких пологах, розривах шийки матки під час пологів, штучному перериванні вагітності, операціях на шийці матки. Свою роль у достроковому перериванні вагітності можуть відіграти аномалії розвитку матки – дворога, однорога, сідлоподібна матка, матка з перегородкою або рудиментарним рогом, повне подвоєння матки. Механізм впливу цих факторів на передчасні пологи пов'язаний зі зниженою здатністю аномальної матки до розтягування, що збільшується в міру зростання плода, а також з первинною істміко-цервікальною недостатністю. Подібний механізм дострокового переривання вагітності спостерігається при пухлинах матки – лейоміомі, вузловій формі аденоміозу [3, 8, 30, 141, 143, 149].

Дискутабельним є вплив тромбофілій на виношування вагітності. Найбільше значення мають мутація Лейдена (V фактора – проакцелерину), гена протромбіну (II фактора), дефіцит антитромбіну III, протеїнів C та S. Реалізація ефектів зазначених генетичних аномалій пов'язана з недостатньою глибиною імплантації, неповноцінною плацентацією та, як наслідок, порушенням кровообігу в системі «мати-плацента-плід» [30, 140, 141].

Для урогенітальної інфекції можливі висхідний (найчастіший) та гематогенний шляхи поширення. Інфекційний агент може бути представлений вірусом, бактерією, грибами або найпростішим мікроорганізмом. Віруси та бактерії, що вражають генітальний тракт, поділяються на абсолютні патогени та умовно-патогенні мікроорганізми. До вірусів з абсолютно патогенними властивостями у статевих шляхах відноситься вірус простого герпесу, віруси папіломи людини, до бактерій – *Ch. trachomatis*, *M. genitalium*, *N. gonorrhoeae*, *Str. agalactiae*. До умовно-патогенних мікроорганізмів, що виявляються в генітальному тракті, належать цитомегаловірус, *E. coli*, *E. faecalis* та інша фекально-оральна флора, лептотрикс, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* та інші мікроорганізми, асоційовані з. Найпростіше – *T. vaginalis*, яке може бути виявлено у мікрофлорі піхви, є абсолютним патогеном. Гриби, що виявляються у вологу, можуть бути абсолютно (*Actynomyces*) або умовно (*Candida*) патогенними. Але за даними літератури, моноінфекція зустрічається рідко (не більше 10% випадків), частіше має значення мікст-інфекція у вигляді вірусно-бактеріальних або бактеріально-мікотичних асоціацій [151-153].

Але не тільки особливості анамнезу та захворювання матері сприяють передчасним пологам. Особливу групу факторів ризику становлять плодові причини, до них відносяться хромосомні аномалії (порушення числа та структури хромосом) та генетичні порушення, а також уроджені вади розвитку [154-156].

Наступна група факторів ризику передчасних пологів включає поєднані причини. Насамперед, це ускладнення вагітності у вигляді плацентарної дисфункції, затримки росту плода, прееклампсії, гестаційного цукрового діабету, передчасного відшарування нормально розташованої та передлежання

плаценти. Вони нерідко призводять до передчасних пологів, головним чином індукованих. Переростання матки за рахунок багатоводдя, макросомії, при багатоплідній вагітності сприяє передчасному перериванню вагітності [9, 20, 149, 152, 155].

До факторів ризику передчасних пологів також належать застосування допоміжних репродуктивних технологій – екстракорпорального запліднення.

Ятрогенними факторами ризику є амніоцентез, кордоцентез за рахунок можливості поранення плода, інфікування навколоплідних вод, відшарування плаценти. Тому показання до виконання даних маніпуляцій мають бути суворо обґрунтовані [145, 148, 151, 156].

Традиційно діагностика передчасних пологів ґрунтується на скаргах пацієнтки (болі внизу живота та в попереку), підвищення тонуусу матки, що виявляється пальпаторно та при кардіотокографії, даних вагінального огляду (зміна характеристик шийки матки та розташування передлеглої частини). Але ці ознаки відрізняються вираженою суб'єктивністю і, як наслідок, низькою достовірністю результатів [8, 30, 152, 157].

Насамперед, необхідно сформулювати групи ризику розвитку передчасних пологів з урахуванням чинників ризику, оскільки ці пацієнтки потребують до клінічної діагностики [20, 142, 144, 148, 152, 155].

Поширеним методом, що дозволяє виявити жінок із ризиком розвитку передчасних пологів ще на до клінічному етапі, є трансвагінальна цервікометрія. Причому дослідження повинно проводитися з дотриманням ряду правил, що забезпечують відтворюваність методу: положення пацієнтки на спині з випорожненим сечовим міхуром, датчик розташований у передньому зводі без тиску на шийку матки таким чином, що цервікальний канал локується повністю, передня і задня губа мають однакову довжину. Вимірюють довжину зімкнутої частини шийки матки, за наявності дилатації внутрішнього зіву, оцінюють її форму. За даними Фонду медицини плода, пороговим значенням довжини шийки матки, після якого ризик передчасних пологів значно підвищується, є 25 мм. Вимірювання довжини шийки матки у всіх вагітних

входить до протоколу другого скринінгу. Що стосується жінок високої групи ризику, то трансвагінальна цервікометрія повинна проводитись кожні два тижні з 14 по 24 тиждень вагітності. Значним ультразвуковим фактором ризику у поєднанні з укороченням шийки матки є лійкоподібне розширення внутрішнього зіва. Це тим фактом, що рахунок дилатації внутрішнього зіва цервікальний канал коротшає. З цієї причини «коротка» шийка матки без лійкоподібного розширення не може розглядатися як ознака загрози передчасних пологів. Слід пам'ятати, що довжина шийки матки залежить від особливостей жінки, наявності в анамнезі операцій на шийці. Тому ультразвукова цервікометрія повинна супроводжуватись об'єктивним бімануальним дослідженням довжини та консистенції шийки матки. Це необхідно для диференціальної діагностики загрози передчасних пологів та конституційно «короткої» шийки матки, оцінки стану оперованої шийки матки, а також для своєчасного виявлення істміко-цервікальної недостатності, для якої характерно, насамперед, розм'якшення, а вже в подальшому – скорочення [157-162].

Ультразвукова діагностика стану шийки матки має високу прогностичну цінність тільки в групах високого ризику розвитку передчасних пологів, тому пошуки універсального доклінічного маркера продовжуються. Було запропоновано кілька біохімічних тестів: визначення у піхвовому секреті фетального фібронектину, фосфорильованої форми протеїну, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту-1, плацентарного альфа-мікроглобуліну-1. Усі зазначені вище тести мають загальне протипоказання до застосування – передчасний розрив плодових оболонок, тому перед проведенням будь-якого їх необхідно проведення дослідження підтікання навколоплідних вод [159, 161, 162].

Фосфорильована форма протеїну, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту-1 продукується децидуальними клітинами (25,3 кДа), тому з'являється у цервікальному вмісті при відшаруванні децидуальної оболонки від амніотичної. Крім того, нефосфорильовані та фосфорильовані форми містяться в навколоплідних водах, сироватці крові людини, що обумовлює обмеження

застосування тіста за наявності кров'янистих виділень, передчасного розриву плодових оболонок. У той же час тест не втрачає своєї значущості у присутності сперми та сечі. В основі методики лежить метод імунохроматографії. Пороговим значенням є концентрація 10 мкг/л – оцінюється як слабо позитивний, при 30 мкг/л тест стає явно позитивним [161, 162, 165].

Прогностична значущість негативного результату висока – близько 90%. Цей тест проводиться лише *in vitro* за участю кваліфікованого медичного персоналу, результат оцінюється через 5 хвилин. Як було зазначено вище, нефосфорильований IGFBP-1 в нормі відсутній у вагінальному вмісті, але його концентрація висока в навколоплідних водах і сироватці крові, тому його виявлення у вагінальному секреті використовується як тест на підтікання вод. Однак, він має свої недоліки: неінформативний при кровотечі, для його проведення необхідні гінекологічні дзеркала, якщо розрив плодових оболонок стався більше 12 годин тому, і на момент проведення тесту навколоплідні води не течуть, то може давати помилково-негативні результати за рахунок руйнування ПСІФР-1 протеазами [165-167].

Основна фізіологічна роль цієї сполуки при вагітності – регуляція інвазії трофобласту та зростання плода. РАМГ-1 у високих концентраціях присутня у навколоплідних водах і практично відсутня у шийно-піхвовому секреті. Його поява у піхві, що відокремлюється, обумовлена транссудацією через пори амніотичної оболонки при маткових скороченнях або при підвищенні проникності амніону за рахунок запального процесу. Порогове значення концентрації РАМГ-1 у тесті – 4 нг/мл. Цей тест може застосовуватися з 20 до 37 тижнів вагітності, відразу після піхвового огляду, для його виконання не потрібні гінекологічні дзеркала та спеціальна підготовка персоналу. А головне, він має високу прогностичну значущість як позитивного, так і негативного результату: за даними А. Nikolova та співавторів (2021), для позитивного тесту прогностичне значення – 60%, для негативного – 98%; за даними А. Lou та співавторів (2016), 100 та 100% відповідно [116]. Обмеженням до застосування є рясна кровотеча. На думку G.C. Di Renzo, цей тест є найкращим предиктором

передчасних пологів і може використовуватися як монометод, однак у нашій країні він не зареєстрований. Тест на виявлення у піхвовому РАМГ-1, що відокремлюється, може використовуватися без застосування вагінальних дзеркал, навіть самою пацієнткою. Інформативний у широкому діапазоні термінів вагітності: від 11 до 42 тижнів, навіть за кровотечі [168-170].

Таким чином, матеріали світової літератури свідчать, що в основі ВАС лежить дефективна глибока плацентація внаслідок відсутності, часткової трансформації, а також обструкції спіральних артерій децидуо-міометрального інтерфейсу, обумовлена гормональними причинами; з огляду на це перспективним напрямом профілактики ВАС є призначення препаратів, які можуть мати модулюючий ефект на вказані вище фактори.

Отримані у даному розділі результати відображено у наступних публікаціях:

1. Lemish NY. Modern methods of great obstetrical syndromes prognostication. Wiad Lek. 2019;72(4):702–6.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Матеріали дослідження

Дані анамнезу, становлення менструальної функції, перебіг та наслідки вагітностей, рівень соматичної та генітальної патології вивчали за даними амбулаторних карток та історій пологів. Результати динамічного клініко-лабораторного моніторингу за перебігом вагітності, формуванням та функціональним станом ФПК, випадки ускладнень під час вагітності, пологів та післяпологового періоду, так само, як і стан новонароджених в ранньому неонатальному періоді, реєстрували в індивідуально розроблених картках спостереження.

Для реалізації поставленої мети і задач дослідження було застосовано принцип поетапності. I етап (рис. 2.1) – ретроспективний аналіз 159 367 пологів, з них 473 випадки перинатальних втрат (2011-2020 рр.) в Закарпатській області. Дані для цього етапу дослідження були взято з Центру медичної статистики МОЗ України та центру медичної статистики м. Ужгорода, а саме: дані форми № 21 – Звіт про медичну допомогу вагітним, роділлям та породіллям з 2011 р по 2020 рр. Усі ускладнення вагітності було поділено на 6 підгруп залежно від наявної акушерської класифікації (пreekлампсія, плацентарна дисфункція та синдром ЗРП, передчасні пологи, дистрес плода, гестаційна анемія) та екстрагенітальної патології. Найбільший відсоток займає екстрагенітальна патологія 85 528 випадків (53,6%), кожна друга вагітна жінка в Закарпатській області мала соматичну патологію. Під час аналізу особливостей перинатальних втрат у жінок з екстрагенітальною патологією був використаний методологічний підхід, відповідно до якого виокремлювалася група жінок з поєднаною соматичною захворюваністю та ПД. На наш погляд, такий підхід дає змогу встановити низку закономірностей і взаємозв'язків у патогенезі виникнення ВАС.

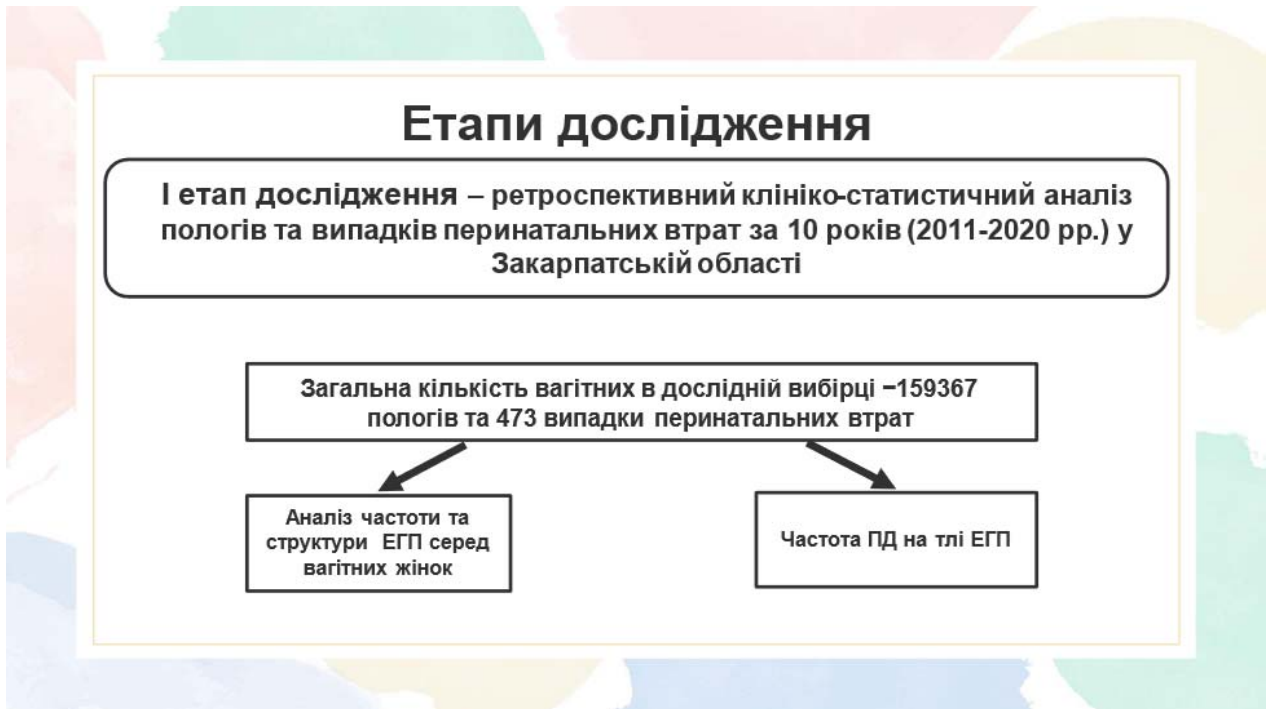


Рис. 2.1. I етап дослідження.

На II етапі (рис. 2.2) дослідження на базі КНП «Ужгородський міський пологовий будинок» за період с 2017-2021 рр. (клінічна база кафедри акушерства та гінекології медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет») у 239 вагітних (I група), з клінічними проявами ВАС, проведено ретроспективний аналіз соматичного, акушерсько-гінекологічного анамнезу, перебігу вагітності, пологів та перинатальних наслідків розродження та ранній неонатальний період новонароджених. Ia підгрупа (n=103) – вагітні з преєклапсією, Ib підгрупа (n=67) – з ПД на тлі ЗРП; Ів підгрупа (n=69) – з ПП в терміні гестації 24-34 тижня. Контрольна група (КГ) – 56 вагітних без ускладнень гестації.

На III етапі (рис. 2.3) була розроблена методика прогнозування, проведено ретроспективний статистичний аналіз пренатального скринінгу I триместру. Із 239 вагітних 156 вагітним, за даними обмінних карт спостереження за вагітністю, проведено комбінований пренатальний скринінг I триместру (65,3%), поділених на три підгрупи: IA (n=74) – з преєклапсією; IB (n=40) – з ПД та синдромом ЗРП; IB (n=42) – з ПП в терміні гестації 24-36 тижнів.





Рис. 2.2. II етап дослідження.

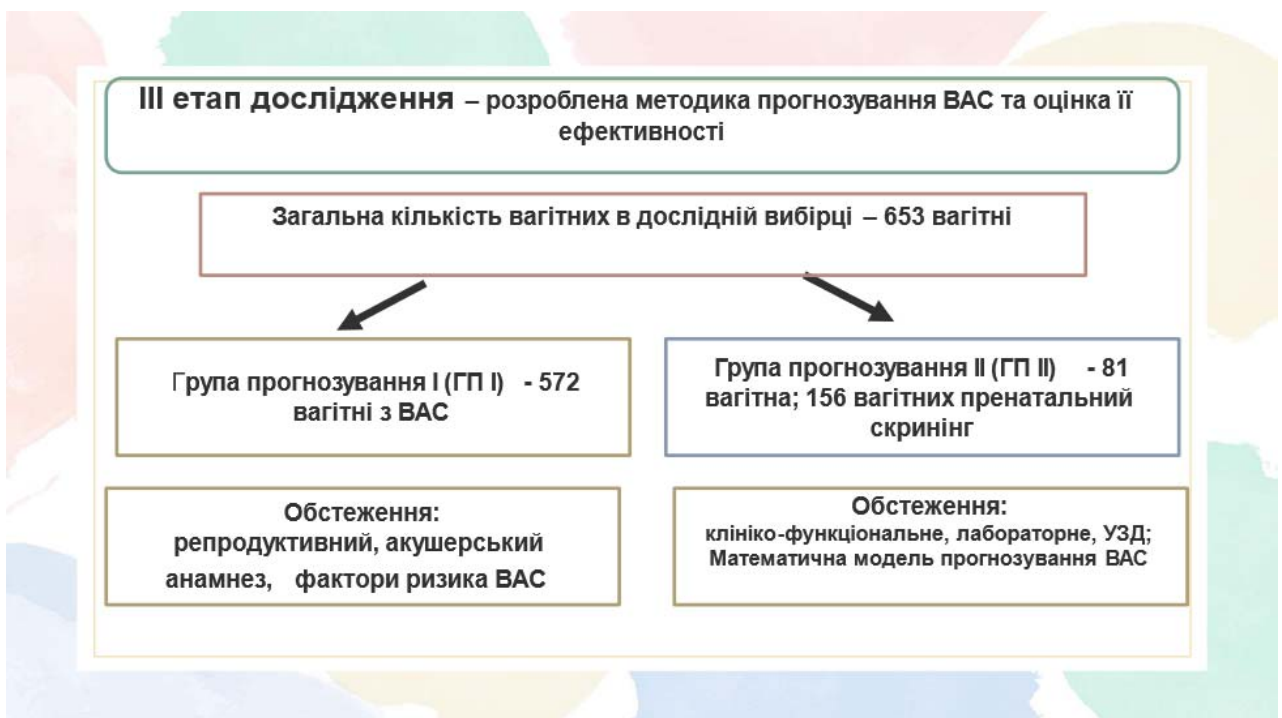


Рис. 2.3. III етап дослідження.

Для розробки медичного алгоритму визначення ступеня індивідуального ризику розвитку ВАС були поставлені дві основні задачі: виявити статистичну залежність показників клініко-лабораторних та інструментальних методів

обстеження у вагітних даної групи, від наявних клінічних проявів ВАС; розробити метод прогнозування ступеня індивідуального ризику ВАС з використанням високоефективних інформаційно-прогностичних критеріїв.

Для розробки ефективної системи прогнозування ВАС ми провели ретроспективний аналіз 572 пологів у пологовому будинку м. Ужгород в 2021 р. Ми назвали цю групу – «група прогнозування I (ГП I)», оскільки на підставі виявлених факторів ризику щодо розвитку ВАС надалі буде розроблена методика прогнозування розвитку ВАС, що є одним із важливих завдань нашої наукової праці.

У подальшому ми провели проспективний аналіз перебігу вагітності та пологів у 81 жінки, які спостерігалися та були розроджені протягом 2022 р. в пологовому будинку м. Ужгород. У них на підставі клініко-функціональних, лабораторних, ультразвукових досліджень були встановлені клінічні ознаки плацентарної дисфункції. Ми назвали цю групу – Група прогнозування II (ГП II), тому що на підставі виявлених факторів ризику щодо розвитку ВАС ми розробили методику прогнозування розвитку ВАС. Контрольна група (КГ) – 50 вагітних без ускладнень гестації.

На IV етапі (рис. 2.4) дослідження, з метою з'ясування особливостей патогенетичних механізмів адапційних порушень функціонального стану ФПК, які є патогенетичною основою розвитку ВАС, проведено клініко-лабораторне дослідження 120 вагітних з групи ризику щодо розвитку ВАС.

Усі пацієнтки отримували під час даної вагітності загальноприйняті діагностичні та лікувально-профілактичні заходи протягом 2019-2022 рр. згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 15.07.2011 № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні».

99 вагітним з цієї групи (I групи) була проведена оцінка функціонального стану плаценти, гормонального та імунологічного гомеостазу та стану гемокоагуляційної системи протягом вагітності. Контрольна група (КГ) – 56 вагітних жінок з фізіологічною вагітністю.

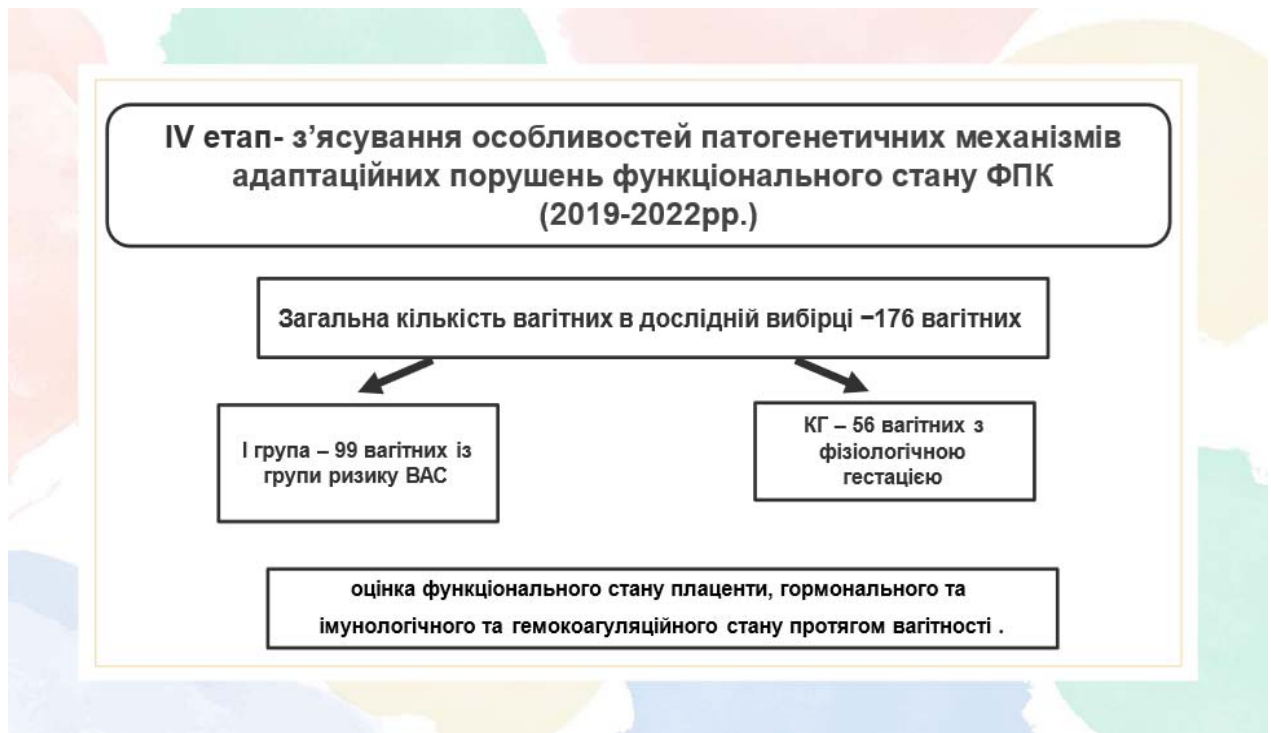


Рис. 2.4. IV етап дослідження.

На V етапі (рис. 2.5) дослідження проведено впровадження розробленої автором, комплексної моделі корекції адаптаційних порушень у ФПК у жінок, що складають групи високого ризику ВАС, та проведена оцінка клінічної ефективності запропонованого алгоритму.

Для вирішення цього завдання проведені власні комплексні клініко-лабораторні дослідження в 155 вагітних жінок:

I (основна) група – 99 вагітних, які отримували розроблену нами пре-гравідарну підготовку;

II (порівняння) група – 56 вагітних, профілактику і лікування порушень у системі мати-плацента-плід проводили за загальноприйнятою методикою відповідно до наказів МОЗ України;

КГ (контрольна) – 50 практично здорових вагітних жінок.

На заключному етапі було доведена клінічна ефективність розробленого та впровадженого медико-організаційного алгоритму, прогностичної методики та лікувально-профілактичних схем у вагітних групи ризику щодо розвитку ВАС (I група дослідження).

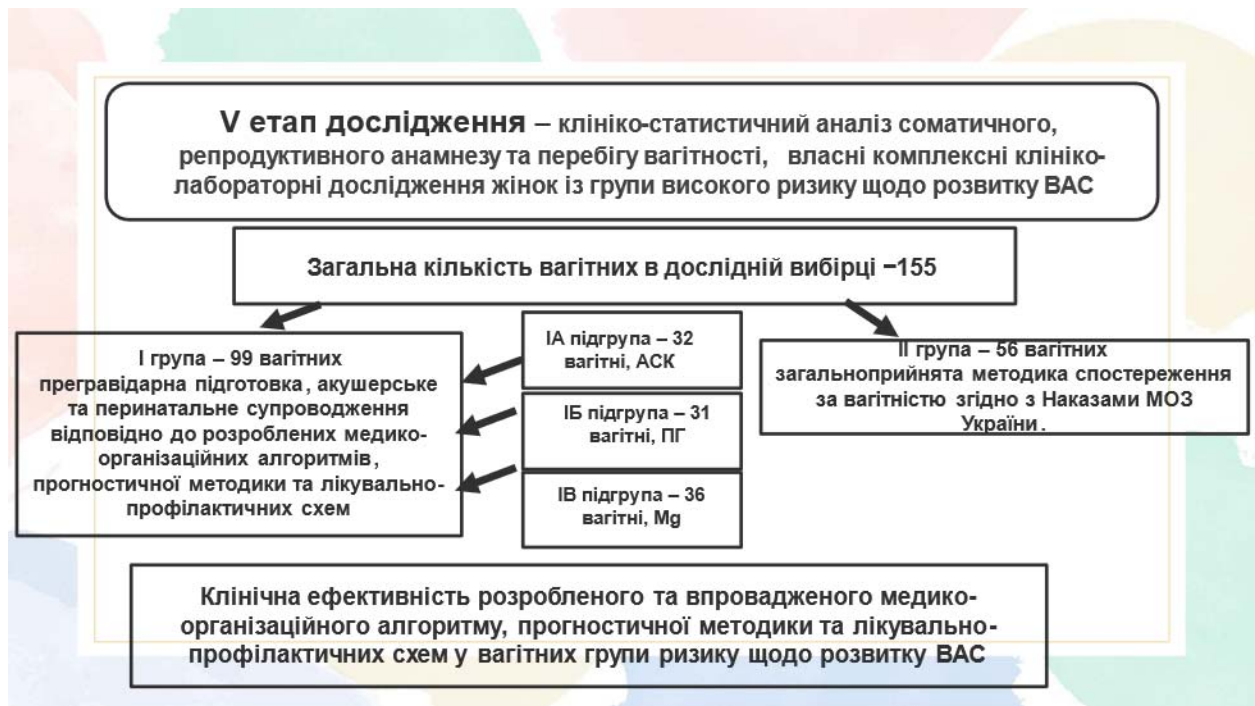


Рис. 2.5. V етап дослідження.

Критерії включення в групу обстежених:

- жінки репродуктивного віку, які планують вагітність та належать до групи ризику розвитку ВАС;
- відсутність тяжкої екстрагенітальної патології, яка є протипоказанням до вагітності та пологів;
- відсутність декомпенсованої екстрагенітальної патології;
- відсутність психічних розладів та прийому психотропних препаратів за рік до та під час вагітності;
- відсутність наркотичної та алкогольної залежності;
- інформована згода жінки.

Критерії невключення:

- пацієнтки, які відмовились прийняти участь у дослідженні;
- пери- та постменопаузальний вік пацієнток;
- наявність важкої (інвалідизуючої) соматичної патології.

Критерії виключення:

- хронічна соматична патологія в стадії загострення, субкомпенсації і декомпенсації протягом року;
- наявність психічних розладів, наркотичної та алкогольної залежності.

Процес розподілу суб'єктів за основними і контрольними групами проводився випадково, з урахуванням критеріїв включення і виключення, що дозволило звести до мінімуму систематичну помилку та упередженість.

Удосконалений алгоритм отримували вагітні I групи, який включав прегравідарну підготовку та профілактику й комплекс медико-соціальних заходів на всіх етапах спостереження. Так, основними завданнями у веденні пацієнтів із групи ризику щодо розвитку ВАС є зменшення впливу факторів ризику, аналіз акушерського анамнезу та покращення материнського здоров'я в прекоцепційному періоді. Такі цілі можуть бути досягнуті завдяки формуванню раціонального підходу, який включає в себе раннє допологове консультування, збільшення кількості візитів до лікаря ЖК для моніторингу перебігу вагітності та своєчасне розродження. Ведення цих пацієнток повинно починатися до зачаття для проведення оцінки факторів ризику розвитку клінічних проявів ВАС. Потрібно оцінити материнські фактори ризику, як-от: безпліддя, ожиріння, гіпертонічна хвороба, хвороби нирок, цукровий діабет, захворювання сполучної тканини та набуті тромбофілії. Акушерський анамнез повинен включати детальні дані про материнські й перинатальні наслідки від попередньої вагітності. Насамперед дані про наявність прееклампсії, передчасних пологів, ПД під час попередньої вагітності, материнські ускладнення (HELLP-синдром, еклампсія, набряк легень, ниркова недостатність, відшарування плаценти), перинатальні ускладнення (синдром ЗРП, перинатальна захворюваність, респіраторний дистрес-синдром плода, перинатальна смерть) та лабораторні дослідження, у тому числі оцінка гормональної функції плаценти, гемостазу та імунологічного статусу жінки.

Хронічна ЕГП повинна бути пролікована та введена в ремісію в період планування вагітності. Пацієнти з надмірною масою тіла/ожирінням повинні бути проконсультовані з приводу раціонального підходу до втрати ваги та нормалізації харчування. Втрата ваги знижує імовірність хронічної гіпертонічної хвороби та інсулін-незалежного цукрового діабету. Ризик розвитку ВАС корелює з важкістю материнської гіпертензії і рівнем глікемії,

відповідно, рівень артеріального тиску (АТ) і глікемії мають бути приведені в норму до зачаття. Також необхідно звернути увагу на те, які саме препарати приймає пацієнтка для корекції АТ, і зробити акцент на препаратах, які потрібно вилучити з лікування гіпертензії (інгібітори АПФ, сартани).

Ранні допологові консультації є ключем до успішного результату вагітності у жінок з ризиком розвитку ВАС. Лабораторні дослідження, отримані для оцінки функції органів і систем, які можуть бути при ВАС, є основою для майбутньої оцінки. Ці дослідження включали: аналіз сечі, добову оцінку сечі на кліренс креатиніну і протеїнурію, індекс маси тіла, загальний аналіз крові, тест на толерантність до глюкози, коагулограму, тромбоеластографію. Додаткові тести, такі як антикардіоліпінові антитіла, вовчаковий антикоагулянт та гормони щитовидної залози, можуть бути отримані в обраній групі пацієнток відповідно до клінічної ситуації. Надалі лабораторні методи діагностики виконуються залежно від клінічного перебігу вагітності.

Для профілактики розвитку ВАС пацієнтки І групи дослідження були розподілені на підгрупи: ІА – 32 вагітні, яким профілактичні заходи проводилися ацетилсаліциловою кислотою (АСК) по 100-150 мг per os 1 раз на день протягом дня, з 12 по 36 тиждень вагітності; ІБ підгрупа – 31 вагітна, яким проводили профілактичні заходи з ранніх термінів гестації прогестатеном (мікронізованим вагінальним прогестероном); ІВ підгрупа – 36 вагітних, які отримували профілактичну монотерапію, що складається з прийому препарату магнію в комплексі з вітаміном В6 трьома курсами по 6 тижнів: І курс у 8-13 тижнів (перші 2 тижні по 6 пігулок/добу, потім по 2 пігулки/добу per os під час їжі), ІІ та ІІІ курс – в 18-23 та 28-33 тижня по 2 пігулки/добу per os під час їжі.

Заходи щодо прогнозування ризику розвитку ВАС, профілактики їхнього розвитку та лікувально-профілактичні заходи у групах ризику повинні проводитися поетапно, починаючи з проведення прегравідарної підготовки та планування вагітності та протягом усього процесу вагітності, починаючи з її ранніх термінів.

Медико-організаційний алгоритм прогностичної методики та лікувально-профілактичних схем у вагітних групи ризику щодо розвитку ВАС включав наступні етапи.

#### I. Прегравідарний етап:

- комплексна оцінка соматичного статусу із консультацією суміжних фахівців; лікування екстрагенітальної патології;
- комплекс вітамінів та мінералів (фолієва кислота 800 мг, вітамін D 10 мкг, препарати Ca, Fe та Mg за індивідуальним дозуванням);
- консультація перинатального психолога.

#### II. Під час вагітності:

##### I триместр гестації –

- 1) раннє (6-8 тижнів) взяття жінки на диспансерний облік у зв'язку з вагітністю, всебічна оцінка її соціально-біологічних факторів, даних акушерсько-гінекологічного анамнезу та наявності екстрагенітальної патології;
- 2) виявлення факторів ризику загрози невиношування вагітності та проведення її профілактики; оцінка стану біоценозу піхви з його корекцією та контролем результатів;
- 3) виокремлення груп ризику розвитку плацентарної дисфункції згідно з моделлю прогнозування ступеня ризику розвитку ВАС;
- 4) при середньому та високому ризику розвитку ПД – проведення комплексного обстеження, що включає ультразвукове дослідження у 6-8 тижнів гестації з оцінкою параметрів ембріона, плодового мішка та жовтого тіла вагітності, з доплерометричним дослідженням у маткових, спіральних артеріях; а також оцінку вмісту ПЛ, ПГ, ХГЛ та РАРР у сироватці крові з повторною оцінкою ступеня ризику розвитку ПД;
- 5) низькі дози АСК (100-150 мг) з 12 по 36 тиждень вагітності; мікронізований вагінальний прогестерон 200 мг 1 раз per vaginam на добу до 16 тижня; прийом препарату магнію в комплексі з вітаміном В6 трьома курсами по 6 тижнів: I курс в 8-13 тижнів, II та III курс – в 18-23 та 28-33 тижня.

II та III триместри гестації –

- 1) оцінка перебігу вагітності, а також нововиявленої екстрагенітальної патології з консультацією суміжних фахівців;
- 2) у 20-22 та у 34-36 тижнів гестації – проведення ультразвукового та доплерографічного досліджень з оцінкою параметрів фетометрії, плаценти, навколоплідних вод, довжини шийки матки, а також показників матково-плацентарно-плодового кровотоку;
- 3) повторний розрахунок ризику розвитку плацентарної дисфункції;
- 4) при середньому та високому ризику розвитку ПД – дослідження сироваткових рівнів ПГ, ХГЛ із повторною оцінкою ступеня ризику розвитку ПД у 20-22 та 34-36 тижнів гестації;
- 5) консультація перинатального психолога;
- 6) план ведення пологів та метод розродження.

Дані анамнезу, становлення менструальної функції, перебіг та наслідки вагітностей, рівень соматичної та генітальної патології вивчали за даними амбулаторних карток та історій пологів. Результати динамічного клініко-лабораторного моніторингу за плином гестації, формуванням та функціональним станом ФПК, випадки ускладнень під час вагітності, пологів та післяпологового періоду, стан новонароджених, реєстрували в індивідуально розроблених картках спостереження.

## **2.2 Методи дослідження**

Загальноклінічні методи дослідження. У всіх пацієнток, що брали участь у дослідженні, проводився аналіз даних соматичного та акушерсько-гінекологічного анамнезу. Особлива увага приділялася перебігу попередніх вагітностей (присутність в анамнезі плацентарної дисфункції, синдрому ЗРП, преєклампсії, передчасних пологів, наявність перинатальних втрат). Особлива увага приділялася збору анамнезу, виявленню факторів ризику виникнення ВАС.

Оцінка функціонального стану фетоплацентарного комплексу (ФПК). Оцінку гормон-синтетичної функції ФПК проводили за дослідженням рівнів



ключових регуляторних гормонів – прогестерону (ПГ), естрадіолу (E2), естріолу (E3), альфафетопротеїну (АФП), кортизолу (Кр), плацентарного лактогену (ПЛ) та хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) імунорадіометричним методом. Визначення гормонів імунорадіометричним методом на автоматичному гамалічильнику «CEA-IRE SORY» (Франція) з використанням наборів моноклональних антитіл мічених  $^{125}\text{I}$  виробництва фірми «IMMUNOTECH» (Чехія). Забір крові з кубітальної вени пацієнок здійснювали натще. Отримана в результаті центрифугування сироватка запаювалась в ампули та зберігалась за  $t -20^{\circ}\text{C}$  до використання.

Допплерометричні дослідження були виконані на апараті УЗД Voluson<sup>TM</sup> E8/E8 Expert General Electric (США). При скануванні кровотоку в артерії пуповини він визначався в безпосередній близькості від пупкового кільця плода (за можливості). Також встановлювалася крива швидкостей кровотоку (КШК) у дугових маткових артеріях при різних площинах сканування матки в зоні нижнього маткового сегмента, на межі середньої третини та зовнішньої зони міометрія. На рівні перехрестя зорових шляхів і ніжок мозку проводилося визначення кровотоку в середній мозковій артерії плода при горизонтальному скануванні головки плода. Також у ході оцінки КШК визначалися: систоло/діастолічне співвідношення (СДС), пульсаційний індекс (ПІ) та індекс резистентності (ІР). СДС визначається при відношенні максимальної систолічної швидкості кровотоку. ІР вираховується в тому випадку, коли за даними доплерометрії виявлялися випадки нульових та негативних значення кровотоку. Розрахунок плацентарного коефіцієнта (ПК) обчислюється для синхронного аналізу змін кровотоку в матково-плодовій та плодо-плацентарній ланках.

Імунологічні методи. Визначали абсолютну ( $\times 10^9/\text{л}$ ) та відносну (%) кількість субпопуляцій лімфоцитів CD3+, CD4+, CD8+, CD56+, CD19+, наявність антифосфоліпідних антитіл (АФА). СН50 оцінювали за модифікованим методом Л.В. Козлова та співавторів. Кров для дослідження в кількості 5 мл (на антикоагулянт) забиралася натще від 10 до 12 години ранку шляхом

пункції сухою голкою ліктьової вени після госпіталізації в стаціонар в термінах 5-8, 18-22 та 32-36 тижнів гестації. Для виділення лімфоцитів з гепаринізованої крові використовували метод градієнтного центрифугування за A. Вуш.

Дослідження системи гемостазу. Визначали рівень Фг, АЧР, АЧТЧ, ППТ. Визначали концентрацію продуктів деградації фібрину та Фг (ПДФФ), концентрацію простацикліну ( $\text{Pgl}_2$ ) та тромбоксану ( $\text{TxA}_2$ ) визначали по більш стабільним, але менш біологічно активним метаболітам – 6-кето- $\text{Pgf}_{1\alpha}$  та  $\text{TxB}_2$ . Всі дослідження (імунологічні та гемостазу) виконувалися у лабораторіях «Сінева» та «Діла» за загальноприйнятими методами.

Морфологічні дослідження. Дослідження посліду проводилося відповідно до стандартного протоколу (наказ МОЗ України «Про удосконалення дитячої патологоанатомічної служби» від 19.08.2004 № 417) в патологоанатомічному відділенні «Закарпатського протипухлинного центру» Закарпатської обласної ради.

Комбінований пренатальний скринінг I триместру. Комбінований пренатальний скринінг складається зі специфічного математичного алгоритму визначення ризику найбільш відомих анеуплоїдій, який включає оцінку ультразвукових показників (у тому числі вимірювання товщини комірцевого простору (ТКП) та візуалізацію носової кістки (НК), характеристику акушерського анамнезу (кількість вагітностей, пологів, абортів і викиднів), а також біохімічних змінних – PAPP-A,  $\beta$ -ХГЛ. Комбінований пренатальний скринінг I триместру проведено в кабінетах пренатальної діагностики КНП «Ужгородський міський пологовий будинок» Ужгородської міської ради, які мають сертифікат Фонду медицини плода (англ. *Fetal Medicine Foundation*, Велика Британія), аналіз біохімічних показників проведено в лабораторіях «Астра-Діа», «Гемомедика», «Діла». Ризик хромосомних анеуплоїдій у плода визначено як високий при рівні ризику 1:100 та більше, розрахунок ризику здійснено за допомогою програми «Astraya».

Методика прогнозування. Для проведення багатоаспектного клініко-лабораторного аналізу кількісної оцінки прогностичної вагомості окремих ознак і методів дослідження розроблені уніфіковані формалізовані карти обстеження. Обстеження містило в собі збір анамнестичних даних, огляд терапевтом, окулістом, ендокринологом. Дані обстеження вагітних, породілей і немовлят заносилися в уніфіковані карти з наступним перенесенням даних у комп'ютер типу IBM PC-AT для автоматизованої обробки. Усі результати клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень піддані математичному статистичному аналізу з використанням стандартних пакетів програм. Обчислювалися такі показники: середнє значення ознак, відбитих у картах обстеження (частота зустрічальності діагностичного інтервалу, кількісної ознаки або частота повторювання якісної ознаки). Обчислювалися основні характеристики варіаційного ряду кількісних ознак: середні величини, мода та медіана. Оцінка вірогідності отриманих результатів здійснювалася за допомогою критеріїв розходження (критерій Стюдента). Інформаційна цінність ознак обчислювалася за формулою Шенона або Кульбака.

Методологія профілактики ВАС. У крові вагітних в терміни 6-8 тижні та 28-34 тижні вагітності методами імуноферментного, імунофлуоресцентного, біохімічного аналізів визначали вміст маркерів ендотеліально-гемостазіологічної дисфункції – загального IgE, циркулюючих ендотеліальних клітин (ЦЕК), кількості тромбоцитів та їхньої максимальної амплітуди агрегації (МААТ), фібронектину (ФН); апоптозу та запальної відповіді – лімфоцити з фенотипом L<sub>CD95+</sub> та фактор некрозу пухлини альфа (ФНП- $\alpha$ ); плацентарного альфамікроглобуліну (ПАМГ); клітинної проліферації (ангіогенезу); фактор росту плаценти (ФРП); плацентарний білок (РАРР-А). Проведено загальний аналіз крові з підрахунком лейкоцитарних індексів для оцінки загального реактивного потенціалу організму (ІПЛК – індекс підвищення лейкоцитів крові, ІА – індекс алергізації). Концентрацію магнію в сировотці крові визначали колориметричним способом (реактиви Magnesium XB, Biosom, Німеччина), внутрішньоеритроцитарного магнію – за методом Н. J. Holtmeiera.

Статистичні методи дослідження. Для бінарних ознак обчислювали відношення шансів (ВШ) та 95% довірчий інтервал (95% ДІ). Критичний рівень вагомості відмінностей ( $p$ ), у якому нульова гіпотеза про відсутність відмінностей відкидалася і приймалася альтернативна, встановлювали рівним  $p < 0,05$ . Визначення достовірності відмінностей між порівнюваними групами або підгрупами за частотами генотипів та алелей проводили за допомогою критерію  $\chi^2$  Пірсона. Силу асоціації оцінювали у значеннях показника співвідношення шансів (ВШ); проводили аналіз часток ( $p\%$ ), стандартної похибки частки ( $sp\%$ ), одностороннього критерію Фішера ( $p$ ), при порівнянні двох груп застосовувався критерій Манна-Уїтні та коефіцієнт кількісних рангових кореляцій Спірмена (RS). Кількісні ознаки представлені як  $M \pm m$ , де  $M$  – середнє значення,  $m$  – стандартне відхилення [171].

### РОЗДІЛ 3

## СТРУКТУРА ТА ЧАСТОТА ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ВАГІТНИХ, ЯКІ МЕШКАЮТЬ У ЗАКАРПАТСЬКІЙ ОБЛАСТІ (2011 – 2020 рр.)

Ідея, що з'явилася кілька років тому, про спільність патогенетичних процесів, асоційованих із виникненням найбільш типових і при цьому найбільш небезпечних з погляду акушерської та перинатології захворюваності, сприяла виникненню зовсім нового вектора у вивченні фундаментальних основ онтогенезу, змусила по-новому оцінити роль провізорних органів, зокрема плаценти, у генезі так званих «великих акушерських синдромів», до яких відносять прееклампсію, плацентарну дисфункцію, що супроводжується затримкою зростання плода, передчасні пологи та невиношування вагітності загалом [170]. Перерахована патологія дає левову частку перинатальних втрат, материнської та перинатальної захворюваності та смертності [2, 171-177].

Україна є найбільшою за своєю територією країною Європи і займає п'яте місце на континенті за чисельністю населення. Проте в даний час наша країна переживає глибоку економічну кризу на тлі війни, що негативно вплинула на всі галузі життя суспільства. Демографічну ситуацію в Україні, що склалася в останнє десятиліття, більшість спеціалістів розцінюють як критичну [178]. Складні екологічні й соціальні проблеми, прогресуюче зниження життєвого рівня більшості населення, зсув понять про життєві пріоритети, відсутність реальної соціальної захищеності сімей і дітей спричинили цілу низку негативних тенденцій. Головна з них – це зниження народжуваності [178-180].

Сучасний рівень народжуваності найменший, порівняно з показниками у всіх країнах радянського союзу, і найнижчий за весь час існування України [178]. В Україні перевищена межа зниження народжуваності, за яким впливає втрата сприятливих демографічних перспектив. Зменшення народжуваності супроводжується досить високим рівнем перинатальної смертності, що більше ніж у два рази перевищує відповідний показник в економічно розвинених країнах [178-180].

Однією з причин критичного демографічного балансу, як зазначено багатьма вітчизняними і зарубіжними дослідниками [181], є погіршення здоров'я жінок репродуктивного віку. Тим часом, кінець минулого сторіччя позначений зниженням рівня загального здоров'я жінок навіть у країнах із високорозвиненою економікою. В Україні ця тенденція особливо чітко виражена, у тому числі, – і серед вагітних. Частота екстрагенітальних захворювань загалом складає біля 40 на 100 вагітних, причому просліджується помітна тенденція до її росту. В останнє десятиліття значно зросла захворюваність на анемію (майже в 6 разів), серцево-судинна патологія, патологія нирок та ендокринної системи. Така ситуація призвела до підвищення ускладнень вагітності і пологів, різкого підвищення числа оперативних втручань у пологах, що відбивається й на рівні перинатальних втрат, оскільки відомо, що мертворожденість і дитяча смертність у більшості випадків обумовлена несприятливим впливом на плід з боку материнського організму [182].

Прогнозування та профілактика ВАС та перинатальних втрат на тлі екстрагенітальної патології (ЕГП) є істотним складником зниження показників відтворення населення. Багато аспектів цієї проблеми тепер потребують поглибленого аналізу й вивчення.

На I етапі дослідження проведений клініко-статистичний аналіз 159 367 пологів, серед яких 473 випадки перинатальних втрат, за даними останніх 10 років (2011-2020 рр.) в Закарпатській області. Дані для цього етапу дослідження були взяті з Центру медичної статистики МОЗ України та центру медичної статистики м. Ужгорода, а саме: дані форми № 21 – Звіт про медичну допомогу вагітним, роділлям та породіллям з 2011 по 2020 рр.

Усі ускладнення вагітності було поділено на 6 підгруп залежно від наявної акушерської (пreekлампсія, плацентарна дисфункція та синдром затримку росту плода, передчасні пологи, дистрес плода, гестаційна анемія) та ЕГП. Найбільший відсоток займає ЕГП – 85 528 випадків (53,6%), кожна друга вагітна жінка в Закарпатській області мала соматичну патологію.

З урахуванням основних особливостей перинатальних втрат у жінок з ЕГП був використаний методологічний підхід, відповідно до якого виокрем-

лювалася група жінок з поєднаною соматичною захворюваністю і плацентарною дисфункцією (ПД). На наш погляд, такий підхід дає змогу встановити низку закономірностей і взаємозв'язків в патогенезі виникнення ВАС.

Дані рис. 3.1 свідчать, що частота ЕГП серед вагітних жінок, мешканок Закарпатської області за останні 10 років зростала за роками на 6,0-10,0%. Найбільший підйом патології спостерігався з 2017 по 2018 рр. (з 53,2% в 2011 році до 57,5% в 2018 та 62,2% в 2018 р.).

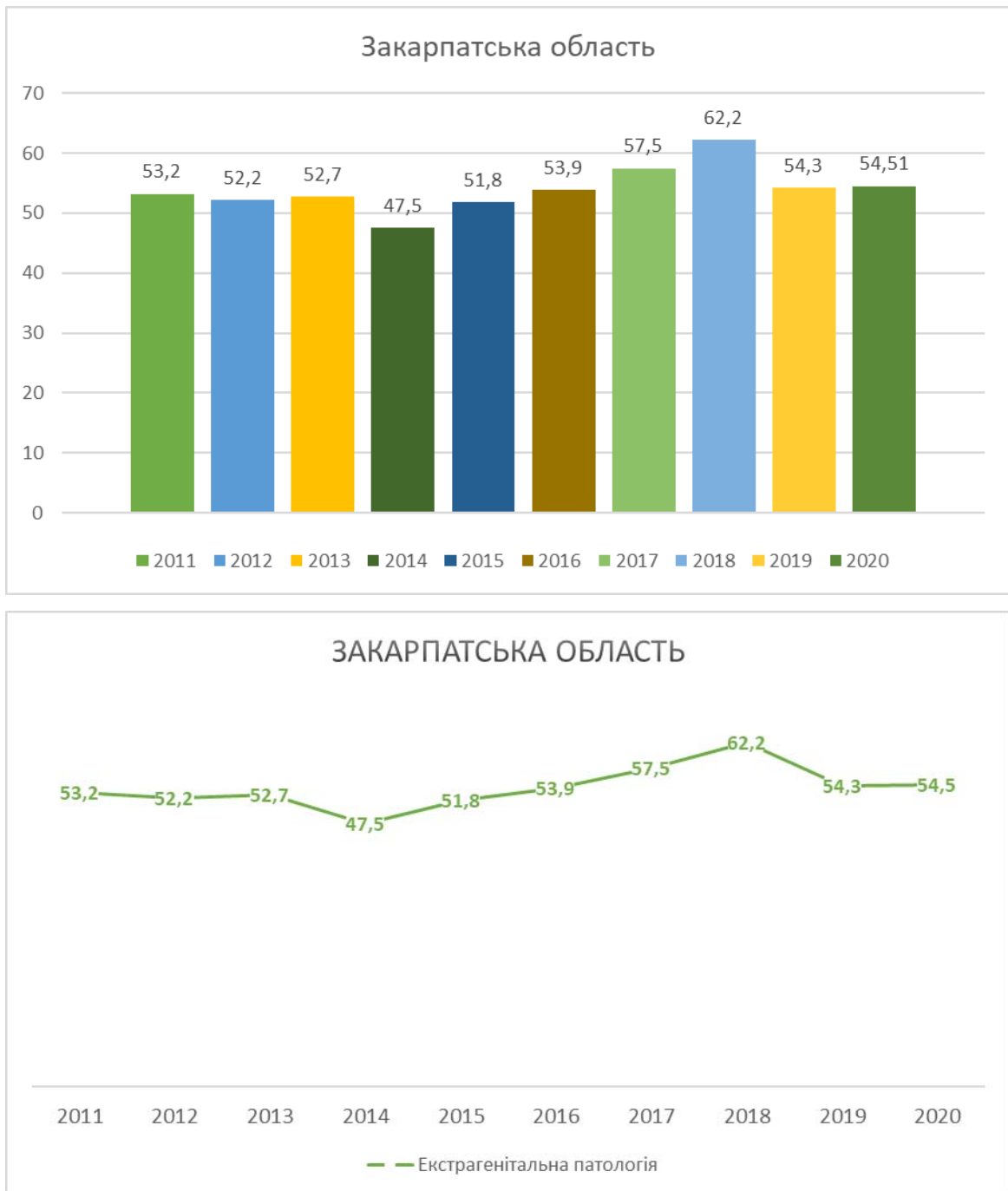


Рис. 3.1. Частота ЕГП у вагітних Закарпатської області з 2011 по 2020 рр. (%).

По Закарпатській області (див. рис. 3.1) збільшення рівня ЕГП було доволі помітним, проте в окремих часових проміжках темпи росту були практично однакові.

Як свідчать дані рис. 3.2, частота ЕГП з 2011 по 2020 попологовому будинку м. Ужгорода зросла у середньому на 10,0%. Найбільша частота ЕГП спостерігалася з 2013 по 2019 рр. ( з 43,2% в 2013р до 46,4% в 2019 р.).

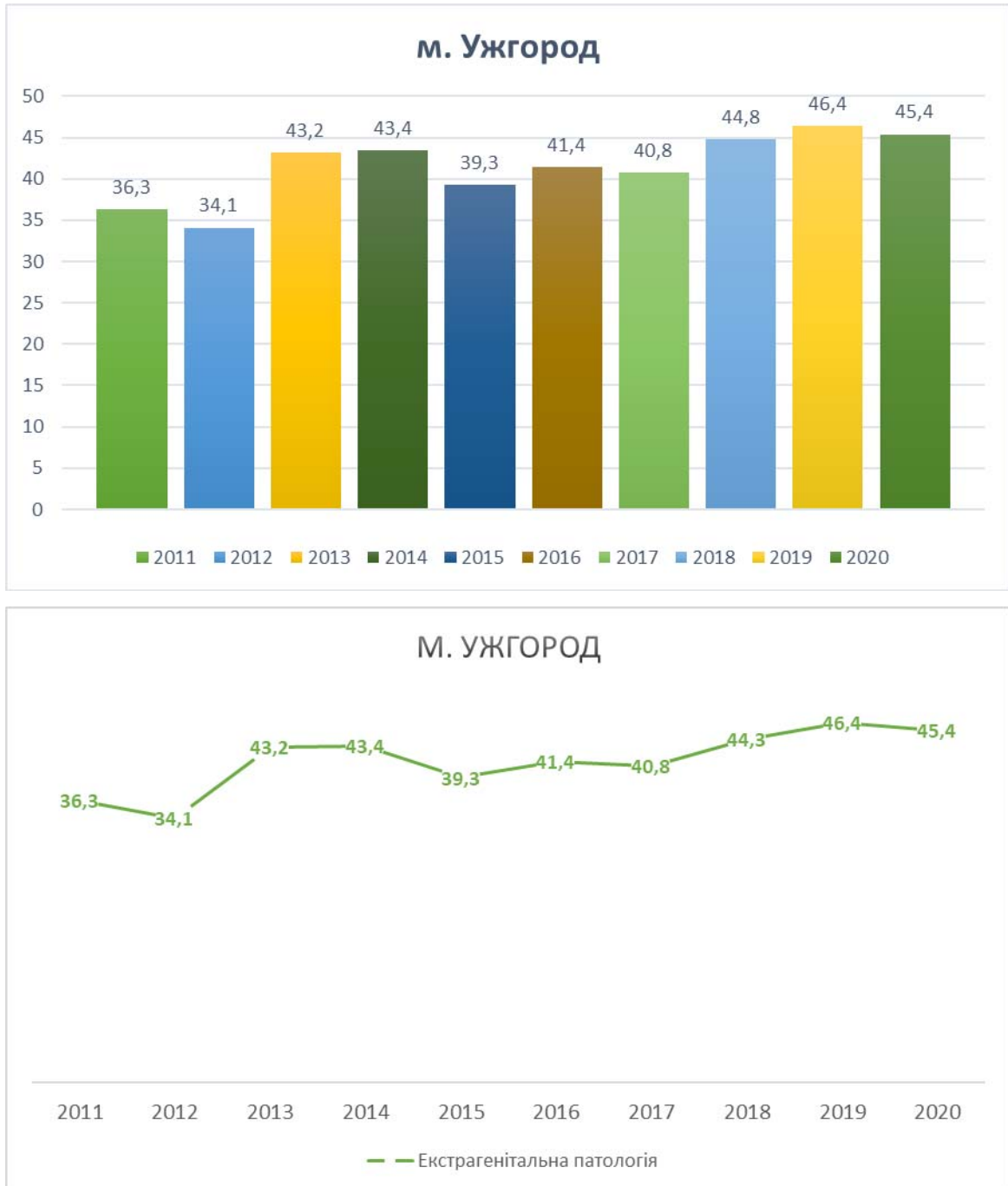


Рис. 3.2. Частота ЕГП у вагітних, які народили в пологовому будинку м. Ужгород у 2011-2020 рр. (%)



Динаміка частоти виникнення ПД на тлі соматичної захворюваності по пологовому будинку м. Ужгород (рис. 3.3) зростала упродовж досліджуваного періоду від 6,1% (2011 р.) до 10,9% (2020 р.).

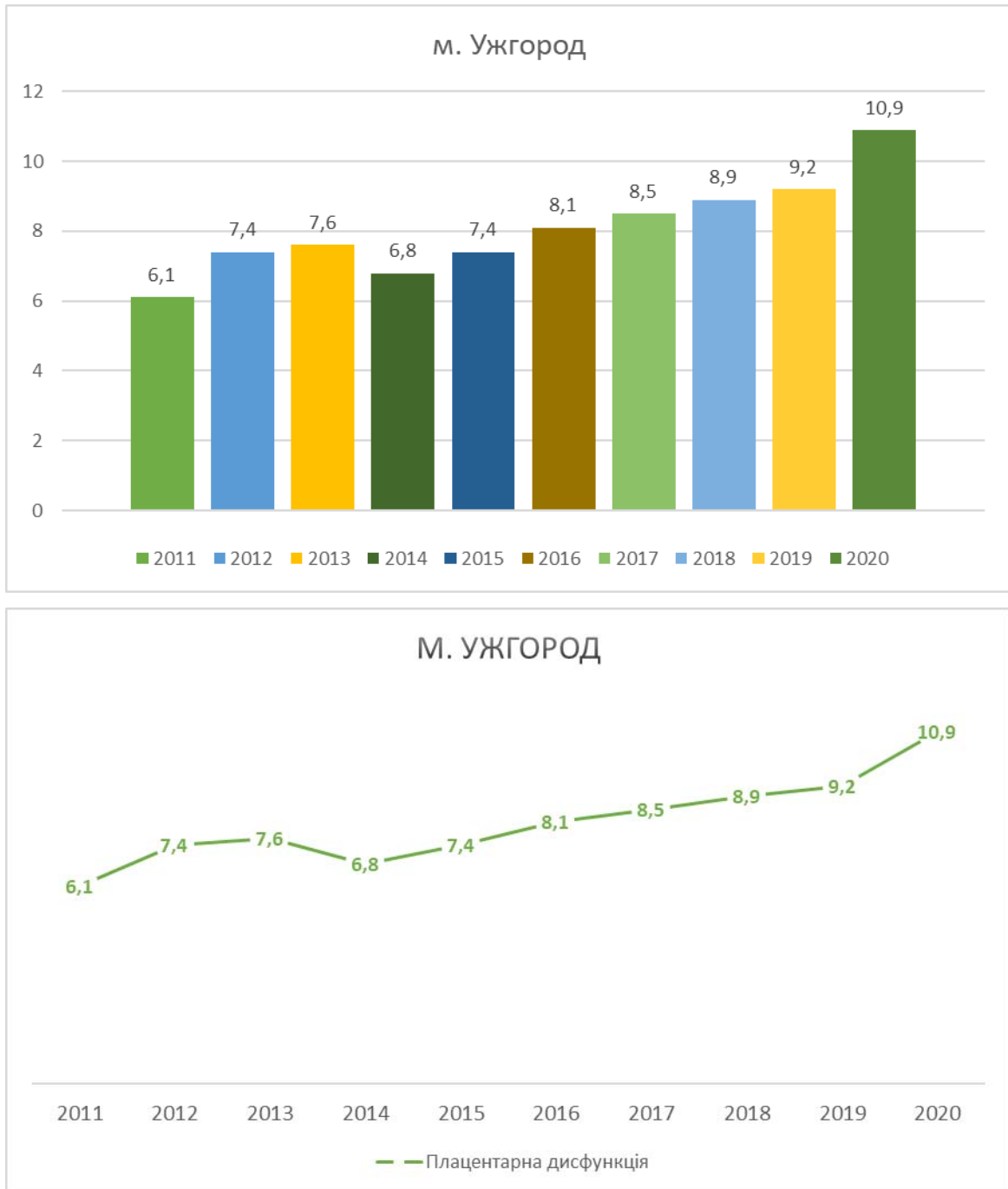
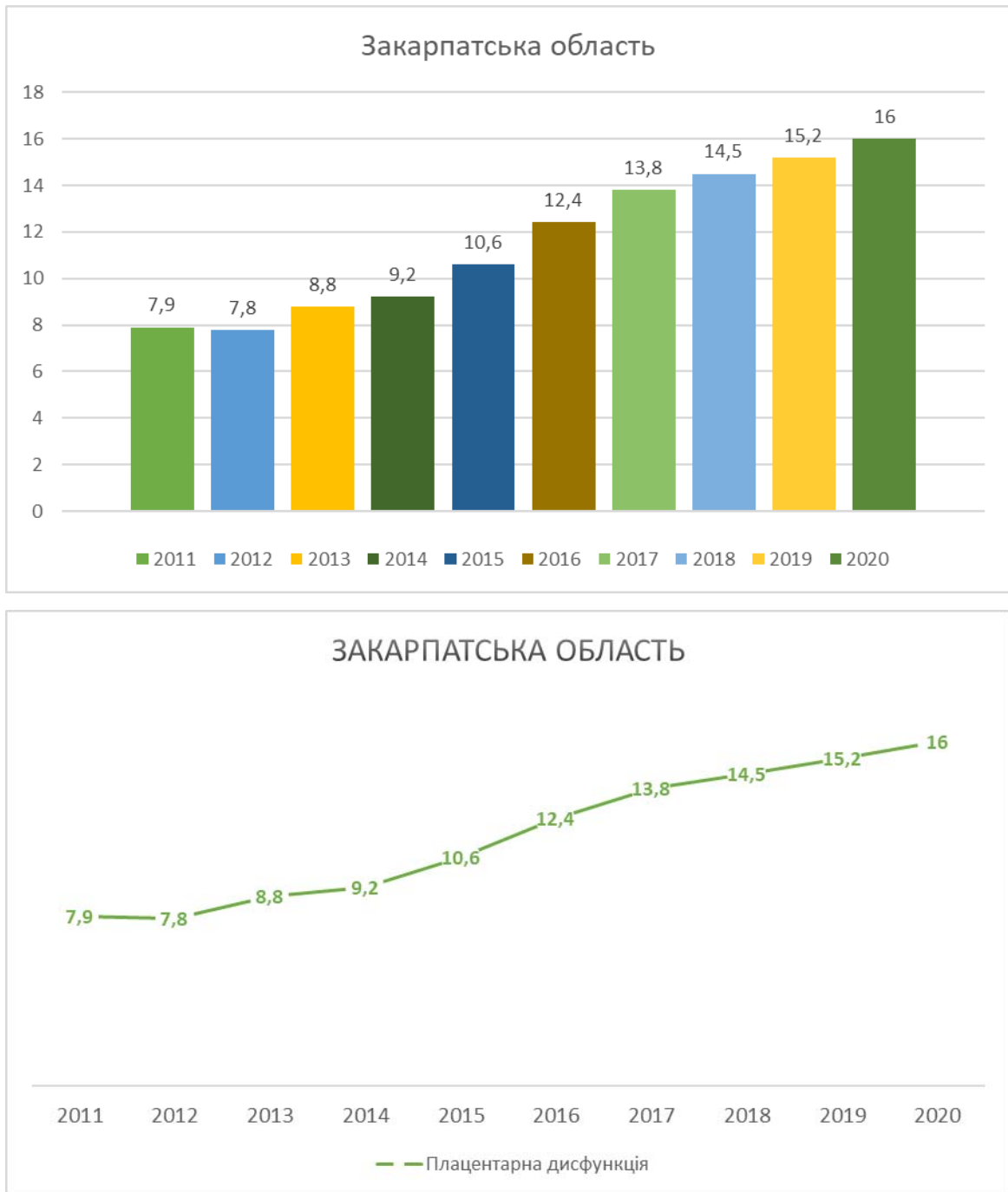


Рис. 3.3. Частота ПД на тлі ЕГП в пологовому будинку м. Ужгород (%).

На відміну від цього, динаміка змін досліджуваного показника по Закарпатській області (рис. 3.4) мала стійку тенденцію до зростання, особливо в останні 4 роки, коли його величина складала 13,8% в 2017 році до 16,0% в 2020 році.



**Рис. 3.4. Частота ПД тлі ЕГП у вагітних мешканок  
Закарпатської області (%).**

Отже, спостерігається стійка тенденція зростання частоти ЕГП у вагітних, а також зростання частоти ПД на тлі соматичної патології. З метою зниження частоти ПД на тлі ЕГП, питання прогнозування, діагностики та тактики ведення таких вагітних легше вирішувати за окремо взятим регіоном проживання (Закарпатська область).

Структура ЕГП представлена в таблиці 3.1 відповідно до отриманих даних, ми спостерігаємо істотні зміни за останні 10 років у вагітних мешканок Закарпатської області: поступове зменшення кількості пологів з 18 168 в 2011 році до 13 150 в 2020 році; зростання поєднаної соматичної патології з 10,4% в 2011 р. до 23,8% в 2020 р. ( $p < 0,001$ ). Варто також вказати на достовірне збільшення частоти, протягом 10 років, а саме: захворювань системи кровообігу із 3,3% до 7,2% ( $p < 0,01$ ), варикозної хвороби нижніх кінцівок із 3,4% до 4,3% ( $p < 0,05$ ), захворювань шлунково-кишкового тракту із 7,3% до 17,8% ( $p < 0,01$ ), при одночасному зменшенні рівня ендокринної патології із 34,7% до 23,7% ( $p < 0,01$ ) й анемії із 34,6% до 28,8%;  $p < 0,05$ ).

Стабільними показниками останніх 10 років є захворювання нирок (з 12,2% до 11,4%;  $p > 0,05$ ). Усі інші нозологічні форми траплялися в поодиноких випадках і виявляли себе без достовірних коливань ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 3.1

**Структура ЕГП патології вагітних, які мешкають у Закарпатській області  
(2011-2020 рр.) (абс.ч., %)**

Вид патології	Роки									
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Кількість пологів	18168	18737	18222	18127	16424	15628	14467	13680	12764	13150
Інфекція сечостатевої системи	1180 (12,2)	970 (9,9)	1181 (12,3)	963 (11,2)	1088 (12,8)	1127 (13,3)	1207 (14,5)	936 (10,9)	832 (11,9)	815 (11,4)
Хвороби системи кровообігу	318 (3,3)	391 (3,9)	552 (5,7)	481 (5,6)	448 (5,3)	535 (6,3) *	486 (5,8)*	614 (7,2) **	474 (6,8) **	401 (5,6) *
Цукровий діабет	12 (0,1)	20 (0,2)	16 (0,2)	31 (0,4)	27 (0,3)	28 (0,3)	21 (0,3)	26 (0,3)	19 (0,3)	37 (0,5)
Хвороби щитовидної залози	3338 (34,6)	3212 (32,8)	3170 (33,1)	2283 (26,5)	2212 (25,9) *	2124 (25,2) *	1974 (23,7) **	2136 (25,1)	1624 (23,4) **	1666 (23,2) **
Анемія	3335 (34,6)	3572 (36,4)	2936 (30,5)	2967 (34,5)	2987 (35,1)	2759 (32,7)	2729 (32,8)	2763 (32,5)	2038 (29,4) *	2064 (28,8) *

Продовження табл. 3.1

Вид патології	Роки									
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Варикозна хвороба	328 (3,4)	382 (3,9)	328 (3,4)	430 (4,9)	372 (4,4)	467 (5,5) *	445 (5,4) *	422 (4,9) *	309 (4,5) *	289 (4,3) *
Хвороби ШКТ	712 (7,3)	812 (8,3)	921 (9,6)	943 (10,9)	898 (10,5)	912 (10,8) *	948 (11,4) *	1012 (11,9) **	1026 (14,8) **	1276 (17,8) **
Хвороби легень	411 (4,3)	432 (4,4)	495 (5,1)	512 (5,9)	489 (5,7)	486 (5,8)	512 (6,2)	601 (7,1)	612 (8,8)	621 (8,7)
Поєднана патологія	1006 (10,4)	13601 (13,9)	1452 (15,1) *	1587 (18,4) *	1831 (21,4) **	1786 (21,1) **	1894 (22,7) **	1911 (22,4) **	1699 (24,5) **	1712 (23,8) **
Всього	9634 (53,2)	9791 (52,2)	9599 (52,7)	8610 (47,5)	8521 (51,8)	8438 (53,9)	8322 (57,5)	8510 (62,2)	6934 (54,3)	7169 (54,5)

Примітка. Достовірність р відносно 2011 року \* < 0,05; \*\* < 0,01.

Структура ЕГП у вагітних, які були розроджені в пологовому будинку м. Ужгород (з 2011 по 2020 рр.), представлена в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

**Структура ЕГП по пологовому будинку м. Ужгород  
(2011-2020 рр.) (абс.ч., %)**

Вид патології	Роки									
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Кількість пологів	3546	3919	1599	4018	3831	3838	3771	3633	3555	3581
Інфекція сечостатевої системи	154 (11,9)	172 (12,8)	85 (12,3)	257 (14,7)	196 (12,9)	204 (12,8)	221 (14,3) *	216 (13,4)	236 (14,2) *	228 (14,0) *
Хвороби системи кровообігу	72 (5,6)	86 (6,4)	39 (5,7)	102 (5,8)	83 (5,5)	101 (6,3) *	106 (6,8) *	108 (6,7) *	104 (6,3) *	102 (6,3) *
Цукровий діабет	8 (0,6)	10 (0,7)	12 (1,7)	18 (1,1)	16 (1,1)	19 (1,2)	21 (1,3)	24 (1,5)	18 (1,1)	34 (2,1)
Хвороби щитовидної залози	435 (33,7)	468 (34,9)	235 (33,9)	591 (33,8)	505 (33,4)	462 (29,1)	458 (29,8)	471 (29,3)	483 (29,3)	494 (30,3)

Продовження табл. 3.2

Вид патології	Роки									
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Анемія	498 (38,6)	501 (37,4)	267 (38,5)	645 (36,9)	580 (38,4)	602 (37,8)	645 (41,9)	637 (39,5)	646 (39,1)	653 (40,1)
Варикозна хвороба	48 (3,7)	51 (3,8)	21 (3,0)	56 (4,9)	51 (3,4)	87 (5,4) *	35 (2,4) *	66 (4,1) *	70 (4,2) *	27 (1,7) *
Хвороби ШКТ	43 (3,4)	39 (2,9)	22 (3,2)	52 (2,9)	53 (3,5)	79 (5,0)	29 (1,9)	61 (3,8)	59 (3,6)	58 (3,6)
Хвороби легень	31 (2,4)	12 (0,9)	11 (1,6)	24 (1,4)	25 (1,7)	38 (2,4)	24 (1,6)	28 (1,7)	36 (2,2)	32 (1,9)
Поєднана патологія	123 (9,5)	159 (11,8)	103 (14,8) *	279 (15,9) *	246 (16,3) **	267 (16,8) **	271 (17,6) **	289 (17,9) **	295 (17,8) **	299 (18,3) **
Всього	1289 (36,3)	1339 (34,1)	692 (43,2)	1745 (43,4)	1509 (39,3)	1592 (41,4)	1539 (40,8)	1611 (44,3)	1652 (46,4)	1628 (45,4)

Примітка. Достовірність р відносно 2011 року \* < 0,05; \*\* < 0,01.

Ми спостерігали достовірне зростання поєднаної патології у вагітних із 9,5% до 18,3% ( $p < 0,01$ ), інфекції сечостатевої системи із 11,9% до 14,0% ( $p < 0,05$ ), захворювань системи кровообігу із 5,6% до 6,8% ( $p < 0,05$ ) на тлі одночасного зменшення частоти варикозної хвороби і стабільно високої частоти анемії (38,6% та 40,1%), і патології щитовидної залози (33,7% та 30,3%). Частота захворювань легень і шлунково-кишкового тракту була без достовірних відмінностей ( $p > 0,05$ ).

Статистичний аналіз структури ЕГП у вагітних, на тлі ПД по пологовому будинку м. Ужгорода (табл. 3.3), ілюструє відсутність достовірних змін з боку показника поєднаної патології (20,5%-20,6%). Привертає увагу зростання питомої ваги серцево-судинних захворювань із 29,5% до 35,8% ( $p < 0,05$ ) та анемії з 30,7% до 32,9% ( $p < 0,05$ ) на тлі розвитку ПД, ендокринна патологія, навпаки, достовірно знизилася на тлі ПД з 19,2% до 9,5% ( $p < 0,05$ ). Показник ниркової патології перебував у межах 15,3% до 15,6% за досліджуваний період ( $p > 0,05$ ) та поодинокі випадки розвитку ПД мали місце на тлі варикозної хвороби, захворювань шлунково-кишкового тракту та легень ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 3.3

**Структура ЕГП на тлі ПД по пологовому будинку м. Ужгорода (%)**

Вид патології	Роки									
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Серцево-судинні захворювання	29,5	31,3	33,9	33,1	34,2	32,6*	35,1*	36,4*	36,8*	35,8*
Ендокринна патологія	19,2	18,2	17,8	17,0	17,2	16,7	11,6*	9,8*	13,2*	9,5*
Захворювання нирок	15,3	14,1	15,1	15,3	14,4	13,1	14,5	16,7	13,8	15,6
Патологія шлунково-кишкового тракту	2,5	4,1	3,7	4,2	3,6	2,3	3,1	2,1	1,3	3,9
Захворювання легень	-	2,0	-	0,8	-	2,0	2,1	2,1	-	1,1
Анемія	30,7	28,3	28,3	27,9	27,9	30,2	32,1	30,2	33,6*	32,9*
Варикозна хвороба	2,8	2,0	1,9	1,7	2,7	3,1	1,5	0,7	1,3	1,1
Поєднана патологія	20,5	18,2	15,1	17,8	18,0	17,8	18,3	18,1	19,7	20,6

Примітка. Достовірність р відносно 2011 року \* < 0,05.

Таблиця 3.4 представляє структуру ЕГП, на тлі якої спостерігався розвиток ПД, у вагітних, які мешкають у Закарпатській області: помітним є достовірне збільшення частоти серцево-судинних захворювань із 22,1% в 2011 р. до 29,8% в 2020 році ( $p < 0,05$ ), частота анемії зросла з 38,5% до 42,6% ( $p < 0,05$ ),

Таблиця 3.4

**Структура ЕГП на тлі ПД у вагітних, які мешкають у Закарпатській області (%)**

Вид патології	Роки									
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Серцево-судинні захворювання	22,1	22,9	24,5	23,2	22,9	24,3	25,2*	26,4*	28,0*	29,8*
Ендокринна патологія	12,1	14,5	13,3	14,6	15,5	14,9	17,9*	21,2*	22,7*	23,6*
Захворювання нирок	21,5	21,2	20,4	21,3	21,1	22,7	22,8	22,2	23,8	23,6

Продовження табл. 3.4

Вид патології	Роки									
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Патологія ШКТ	2,6	4,5	4,2	3,5	3,5	3,6	3,7	4,1	6,5	6,2
Захворювання легень	1,1	0,9	0,7	1,1	1,2	1,3	1,3	1,4	1,1	1,4
Анемія	38,5	36,0	39,1	38,4	39,9	41,3	42,2*	41,9*	41,6*	42,6*
Варикозна хвороба	2,1	1,9	2,1	2,0	1,9	1,8	1,8	1,5	1,7	1,8
Поєднана патологія	10,5	10,7	13,0	12,3	10,7	13,9	15,5	17,5	19,2*	20,6*

Примітка. Достовірність р відносно 2011 року \* < 0,05.

Також достовірно збільшилася частота ендокринної патології (патологія щитовидної залози та цукровий діабет) з 12,1% в 2011 р. до 23,6% в 2020 році ( $p < 0,05$ ). Показник ниркової патології перебував у межах 21,5% до 23,6% за досліджуваний період ( $p > 0,05$ ) та поодинокі випадки розвитку ПД спостерігалися на фоні варикозної хвороби, захворювань шлунково-кишкового тракту та легень ( $p > 0,05$ ). Привертає увагу зростання рівня поєднаної патології з 10,5% (2011 р.) до 20,6% (2020 р.) ( $p < 0,05$ ).

Частота акушерських ускладнень у вагітних з ЕГП з 2011 по 2020 рр. представлена в таблиці 3.5. Результати засвідчують той факт, що рівень акушерських ускладнень вагітності, які обумовлені розвитком ВАС на тлі наявної ЕГП, достовірно зростали ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3.5

### Основні ускладнення вагітності у жінок з екстрагенітальною патологією (%)

Клінічні прояви	Закарпатська область, 2011-2020 рр.
Загроза передчасних пологів	8,9% – 18,1%*
Плацентарна дисфункція, ЗРП	7,8% – 16,0%*
Дистрес плода	5,6% – 12,1%*
Прееклампсія	11,9% – 16,9%**
Гестаційна анемія	33,9% – 57,9%*

Примітка. Достовірність р відносно 2011 року \* < 0,05; \*\* < 0,01.

Отримані дані свідчать, що за 10 років у вагітних з ЕГП, які проживають у Закарпатській області, достовірно зросла частота загрози передчасних пологів з 8,9% – 18,1% випадків ( $p<0,05$ ); ПД з синдром затримки росту плода (ЗРП) – з 7,8% до 16,0% випадків ( $p<0,05$ ); гестаційної анемії з 33,9% – 57,9% випадків ( $p<0,05$ ) та прееклампсії – з 11,9% до 16,9% випадків ( $p<0,01$ ). Усі ці ускладнення вагітності обумовлені одним патогенетичним моментом, а саме: всі вони є проявом розвитку ВАС. Отримані результати збігаються із загальною тенденцією зростання розвитку ВАС за останнє десятиліття в країні загалом.

Аналіз структури та частоти ЕГП у вагітних, мешканок Закарпатської області, за період 2011-2020 рр. демонструє зростання ЕГП, в середньому, на 10,0%, що підтверджується і даними сучасної літератури. Аналіз структури ЕГП, на тлі ПД у вагітних, мешканок Закарпатської області, ілюструє достовірне збільшення частоти серцево-судинних захворювань, анемії, ендокринної патології (патології щитовидної залози та цукрового діабету).

Основними акушерськими ускладненнями у вагітних з ЕГП є такі: загроза передчасних пологів, ПД с синдромом ЗРП, гестаційна анемія, дистрес плода та прееклампсія. Згідно з проведеним статистичним аналізом, розв'язання проблеми зниження ризику розвитку ВАС у вагітних з ЕГП потребує удосконалення діагностичних та профілактичних заходів.

## **Висновки**

1. За останні 10 років у Закарпатській області спостерігається зменшення кількості пологів з 18 тисяч 168 в 2011 році до 13 тисяч 150 в 2020 році, частота ЕГП у вагітних збільшилася в середньому на 6-10,0% й істотний підйом відбувся в період 2017-2018 рр. (з 53,2% в 2011 році до 57,5% в 2017 та 62,2% в 2018 р.).

2. Помітним є значний ріст поєднаної соматичної патології з 10,4% в 2011 р. до 23,8% в 2020р. ( $p<0,001$ ), достовірне збільшення протягом 10 років частоти захворювань системи кровообігу із 3,3% до 7,2% ( $p<0,01$ ), захворювань шлунково-кишкового тракту із 7,3% до 17,8% ( $p<0,01$ ).



3. Структура ЕГП, на тлі якої спостерігається розвиток ПД у вагітних, які мешкають у Закарпатській області, така: достовірне збільшення частоти серцево-судинних захворювань із 22,1% в 2011 р. до 29,8% в 2020 році ( $p<0,05$ ), анемії з 38,5% до 42,6% ( $p<0,05$ ), ендокринної патології (патології щитовидної залози та цукрового діабету) з 12,1% в 2011 р. до 23,6% в 2020 році ( $p<0,05$ ).

4. Структура акушерських ускладнень у вагітних з ЕГП, які мешкають у Закарпатській області, показує, що достовірно зросла частота загрози передчасних пологів ( $p<0,05$ ); ПД із синдромом ЗРП ( $p<0,05$ ); гестаційної анемії ( $p<0,05$ ) та преєклампсії ( $p<0,01$ ).

Аналіз частоти та структури ЕГП у вагітних, які мешкають у Закарпатській області за 10 років (з 2011 по 2020рр) довів, що потрібно розробляти комплексні сучасні заходи профілактики акушерських та перинатальних ускладнень у цій групі вагітних, що дасть змогу істотно знизити частоту та ступінь тяжкості розвитку ПД, яка і є патогенетичною основою розвитку ВАС, і, найголовніше, – призведе до зниження перинатальних втрат у жінок з високим ризиком акушерських та перинатальних ускладнень.

Отримані у даному розділі результати відображено у наступних публікаціях:

1. Lemish NY, Mitsoda RM. Analyses of structure and incidence of extra-genital pathology of pregnant (2011 to 2020 years). *Wiad Lek.* 2022;75(10):2379–85. DOI: 10.36740/WLek202210111

## РОЗДІЛ 4

### КЛІНІКО-СТАТИСТИЧНИЙ РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ АНАМНЕЗУ ЖІНОК, ЯКІ МАЛИ ВЕЛИКІ АКУШЕРСЬКІ СИНДРОМИ В АНАМНЕЗИ

Для розробки алгоритму прогнозування та профілактики розвитку ВАС ми провели клініко-статистичний ретроспективний аналіз соматичного, репродуктивного анамнезу; функціонального стану ФПК у вагітних із ВАС; перебігу вагітності, пологів і перинатальних наслідків розродження та раннього неонатального періоду новонароджених у цих пацієнток, від матерів з клінічними проявами ВАС у них.

#### 4.1 Аналіз соматичного та репродуктивного анамнезу у вагітних із ВАС

Згідно отриманих даних середній вік вагітних представлено в таблиці 4.1. В I групі та КГ середній вік пацієнток був однаковим і склав  $30,2 \pm 5,36$  років та  $30,4 \pm 5,26$  років.

Таблиця 4.1

#### Вік обстежених вагітних ( $M \pm m$ )

Групи	Середній вік	p
I група (n=239)	$30,2 \pm 5,36$	0,93
Ia підгрупа (n=103)	$28,2 \pm 3,88$	0,11
Iб підгрупа (n=67)	$28,3 \pm 5,12$	0,40
Iв підгрупа (n=69)	$31,2 \pm 4,12$	0,35
КГ (n=56)	$30,4 \pm 5,26$	-

Примітка.  $p < 0,05$  статистична значимість відмінностей між I та КГ.

Далі проаналізовано соціальний статус пацієнток досліджуваних груп. Дані представлені на рис. 4.1. Статистично вагомих відмінностей за соціальними характеристиками обстежених пацієнток I групи та КГ не зазначено. У підгрупі Iв виявлено достовірно більш високу частку домогосподарок, порів-

няно з I групою – 24 (34,8%) (у КГ – 12 (21,4%),  $p=0,04$ ,  $\chi^2=4,13$ ). У підгрупі Ia виявилася найвища частка студенток – 5 (4,8%), у КГ студенток не було.

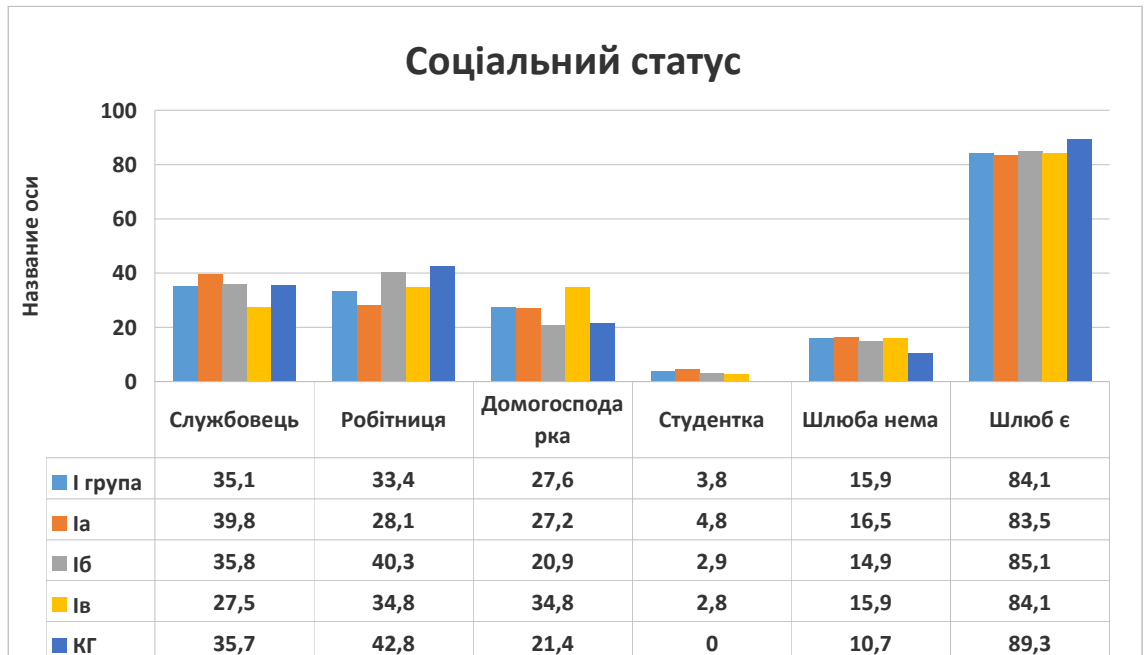


Рис. 4.1. Соціальний та сімейний стан обстежених вагітних (%).

Оскільки ВАС оцінюються як патологія із генетичною схильністю [5, 10, 33-35, 110, 145], важливо було оцінити спадковість серед пацієнток досліджуваних груп. Кількість пацієнток з обтяженою спадковістю в досліджуваних групах представлена на рис. 4.2.

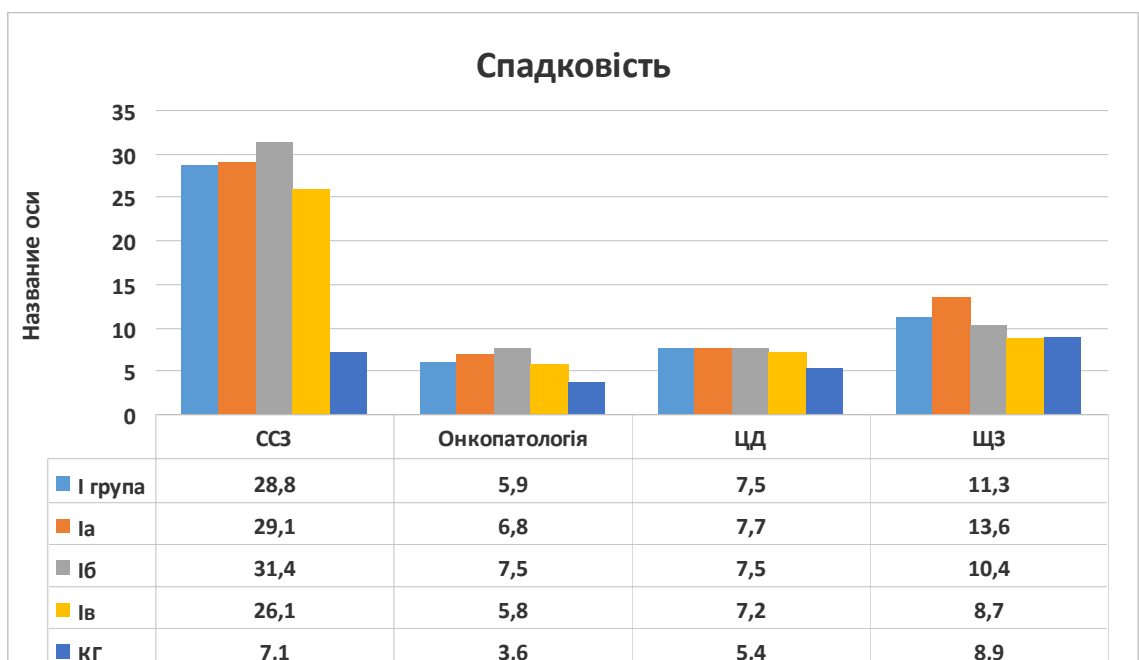


Рис. 4.2. Спадковість у обстежених вагітних (%).

Найчастіше пацієнтки вказували на спадковість, обтяжену серцево-судинною патологією (гіпертонічна хвороба, інфаркти, інсульты, тромбоемболічні ускладнення), онкологічними захворюваннями, захворюваннями щитовидної залози й цукровим діабетом. За іншими станами (зокрема ускладненнями вагітності) у всіх групах були лише поодинокі повідомлення щодо обтяженої спадковості. У пацієток I групи, у Ia та Ib підгрупах спадковість обтяжена: 69 (28,8%) у I групі ( $\chi^2=5,46$ ,  $p=0,03$ , ВШ=2,79; 95% ДІ 1,14-6,79), 30 (29,1%), у підгрупі Ia ( $\chi^2=8,94$ ,  $p<0,01$ , ВШ=4,2 95% ДІ 1,53-10,45), 21 (31,1%) у підгрупі Ib ( $\chi^2=4,71$ ,  $p=0,03$ , ВШ=3,1, 95% ДІ 1,07-8,96) серцево-судинною патологією (ССП), у КГ цей фактор виявлено лише у 4 (7,1%) пацієток. На рис. 4.3 та 4.4 наведено результати аналізу репродуктивного та акушерського анамнезу пацієток досліджуваних груп.

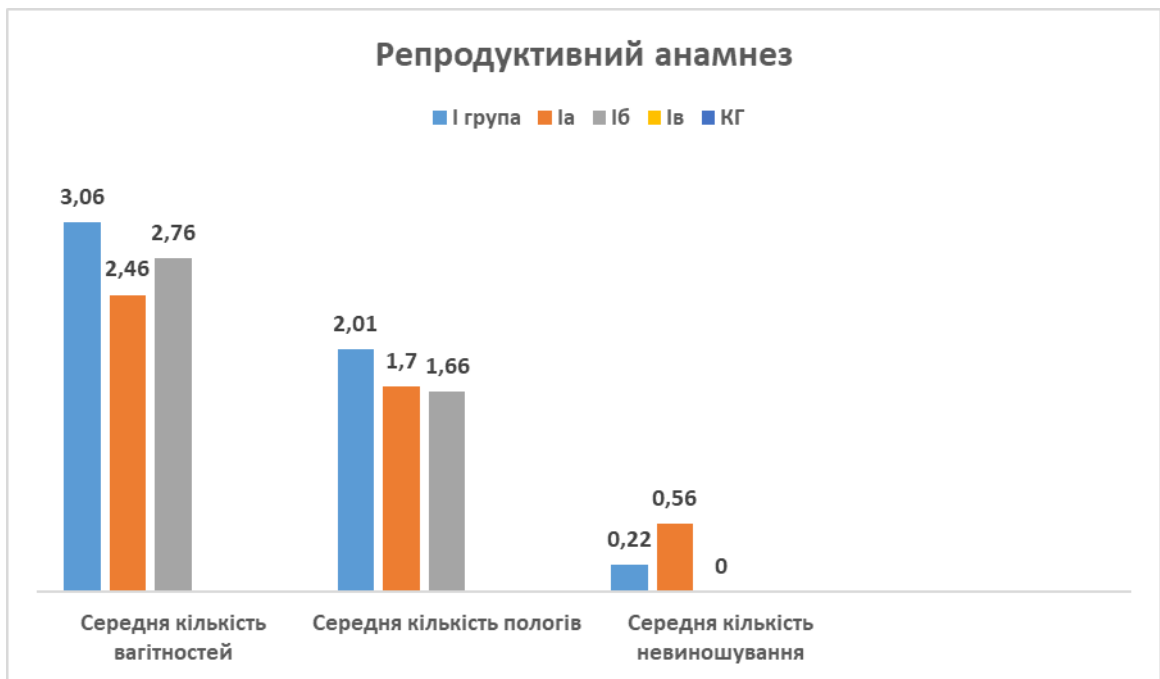


Рис. 4.3. Репродуктивний анамнез у обстежених вагітних (%).

Між пацієнтками досліджуваних груп виявлено істотні відмінності за деякими ключовими параметрами. Так, у I групі значно більше, ніж у КГ, було число пацієток, які мають артифіційний аборт в анамнезі – у 63 пацієток (26,3%) порівняно з 6 (10,7%) ( $\chi^2=8,24$ ,  $p<0,01$ , ВШ=2,05, 95% ДІ 1,24-3,36).

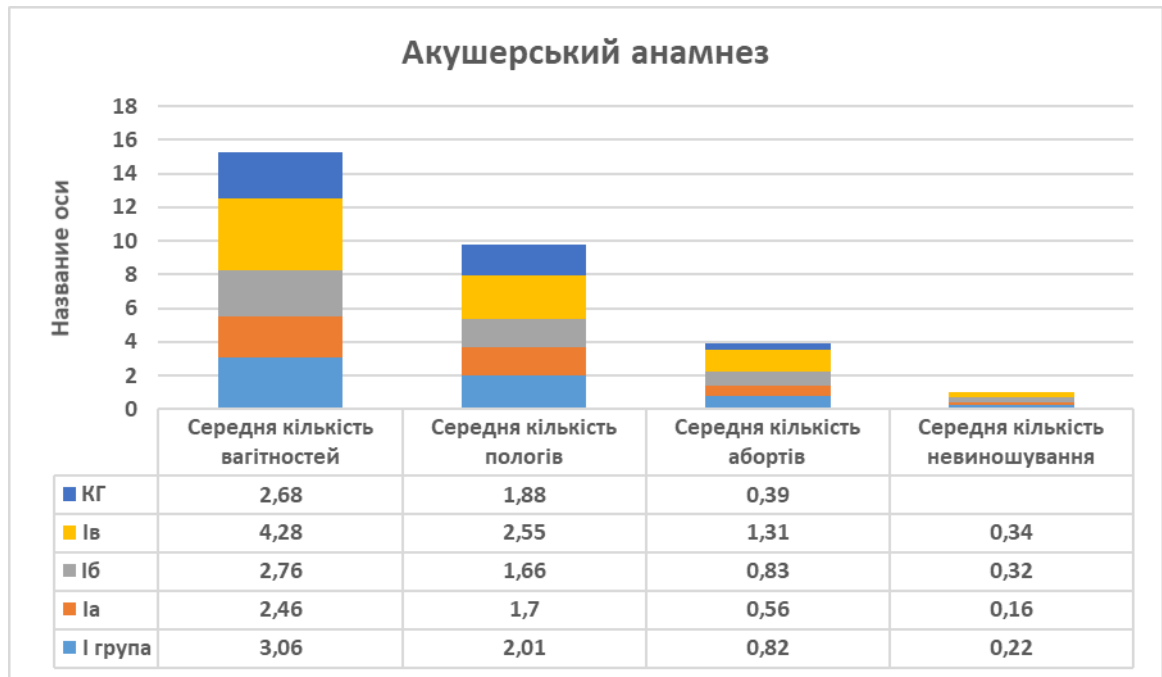


Рис. 4.4. Акушерський анамнез у обстежених вагітних.

Також у І групі була більшою середня кількість абортів на одну пацієнтку – 0,82 (1,45) у І групі та 0,19 (0,85) у КГ ( $p < 0,01$ ), та середня кількість випадків невиношування вагітності в анамнезі – 0,22 (0,59) та 0,07 (0,42) випадку ( $p < 0,01$ ). У підгрупі Іа (пацієнтки з тяжкою ПЕ) були виявлені такі досить вагомі відмінності порівняно з КГ: частіше зустрічалися пацієнтки, які завагітніли вперше, – 36 (34,9%) порівняно з 12 (21,4), – і, відповідно, рідше, які завагітніли повторно, – 67 (65,1%) та 44 (78,6%) ( $\chi^2 = 4,18$ ,  $p = 0,04$ ).

Середня кількість абортів і випадків невиношування: у підгрупі Іб ці показники були: 0,83 (1,37) і 0,32 (0,59), проти – 0,19 (0,85) та 0,07 (0,42) в КГ ( $p < 0,05$ ). Найбільш значні відмінності порівняно з КГ виявлені у пацієнток підгрупи Ів (пацієнтки із спонтанними ПП). У цій підгрупі відмінності за всіма показниками, наведеними на рис. 4.4, виявилися статистично достовірними. 63 (91,3%) пацієнтки у цій групі завагітніли повторно, 59 (85,5%) – народжували повторно, 18 (26,1%) – пацієнтки, які часто народжують ( $p < 0,01$ ). Це значно перевищує аналогічні параметри як в КГ, так і в інших підгрупах І групи. Частка пацієнток, які мають в анамнезі аборти та втрати вагітності, також у цій групі виявилася найбільшою – відповідно 24 (34,8%) та 14 (20,3%).

Середня кількість вагітностей, пологів, артифіційних абортів та випадків невиношування вагітності в анамнезі в цій групі була достовірно вищою, ніж у КГ. Ми припускаємо, що в цій групі була найбільша кількість домогосподарок саме тому, що в анамнезі в пацієнок було більше пологів, отже, вони мали більше дітей, і це вплинуло на їхній соціальний статус. У підгрупі Ів була, навпаки, істотно менша кількість пологів, ніж у КГ – відповідно 1,66 (0,91) та 0,94 (0,9) ( $p=0,04$ ). Важливими показниками здоров'я жінки є менструальна функція та гінекологічна захворюваність. Значних відмінностей за характеристиками менструальної функції та частотою наявності гінекологічної патології не виявлено.

На рис. 4.5 подано дані маси тіла обстежених жінок. У І групі середній зріст пацієнок був достовірно меншим, ніж у КГ, відповідно, 162,55 (6,55) см та 166,3 (5,37) см. Аналогічна тенденція спостерігалася у всіх підгрупах І групи. За середньою масою тіла принципових відмінностей між І групою та КГ немає, проте в підгрупі Ів цей показник виявився найнижчим – 59,4 (12,4).

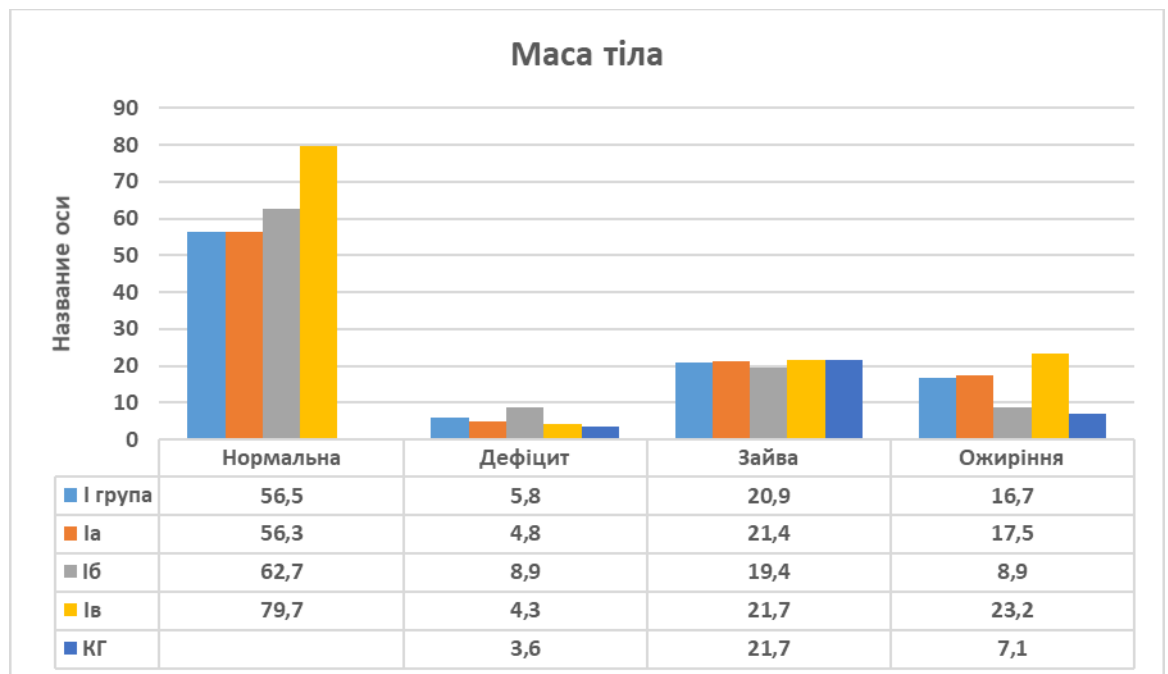


Рис. 4.5. Маса тіла обстежених вагітних (%).

Найвища маса тіла спостерігалася у підгрупі Ia – вона становила 68,4 (14,95) кг, хоча значних відмінностей порівняно з КГ не отримано ( $p=0,23$ ).

При цьому в цій підгрупі виявився значно вищим за ІМТ – 25,8 (5,6) кг/м<sup>2</sup>, у КГ середній ІМТ – 23,9 (4,3) (p<0,01). Найнижчий ІМТ очікувано опинився у підгрупі Іб, у якій була найнижча середня маса тіла пацієнток, вона склала 22,8 (4,51) кг/м<sup>2</sup>. Частка пацієнток із нормальною масою тіла у підгрупах І групи та КГ склала, відповідно, 56,5% (n=135) та 62,5% (n=35) ( $\chi^2=1,14$ ; p=0,32). Найменша кількість пацієнток із нормальною масою тіла була у підгрупі Ів – всього 35 (50,7%) ( $\chi^2=3,01$ , p=0,08). А от кількість пацієнток з ожирінням, навпаки, у І групі істотно випереджала КГ – 40 (16,7%), у І групі – всього 4,0 (7,1%), у КГ ( $\chi^2=8,53$ , p<0,01, ВШ=3,05; 95% ДІ 1,41-6,64). Найбільше пацієнток з ожирінням спостерігалось в підгрупах Іа, та Ів – по 18 (17,5%) та 16 (23,2%), відмінності порівняно з КГ статистично вагомі (p<0,01). У підгрупі Іб таких пацієнток було 6 (6,9%), що не відрізнялося від КГ (p=0,76). Пацієнток з дефіцитом маси тіла було набагато менше, ніж з ожирінням, лише 14 (5,8%) у І групі, 2 (3,6%) у КГ (p>0,05). Найбільше пацієнток з ІМТ (менше 18) при постановці на облік було у підгрупі Іб – 6 (8,9%), але відмінності порівняно з КГ статистично незначні (p=0,06;  $\chi^2=3,44$ ).

При аналізі соматичної патології в досліджуваних групах ми спостерігали, що до і під час вагітності всі хронічні захворювання у пацієнток перебували на стадії стійкої ремісії, за винятком захворювань крові та гіпертонічної хвороби. Результати аналізу представлені на рис. 4.6.

Привертає увагу широке поширення анемії серед вагітних, особливо серед пацієнток, у яких розвинулися ускладнення вагітності, – у І групі анемія була більше ніж у половини пацієнток – у 179 (74,8%), у КГ – у кожної третьої – у 18 (32,1%) ( $\chi^2=21,48$ , p<0,01, ВШ=2,95; 95% ДІ 1,85-4,71). Дані КГ приблизно відповідають рівню цієї патології в популяції вагітних жінок в Україні. Частота анемії в підгрупах Іа, Іб, Ів склала 66,9% (n=69), 71,6% (n=48) та 63,8% (n=44) (p<0,01 для всіх підгруп). За частотою патології ендокринної системи – хвороби щитовидної залози, цукровий діабет, достовірних відмінностей між пацієнтками досліджуваних груп та підгруп не отримано.

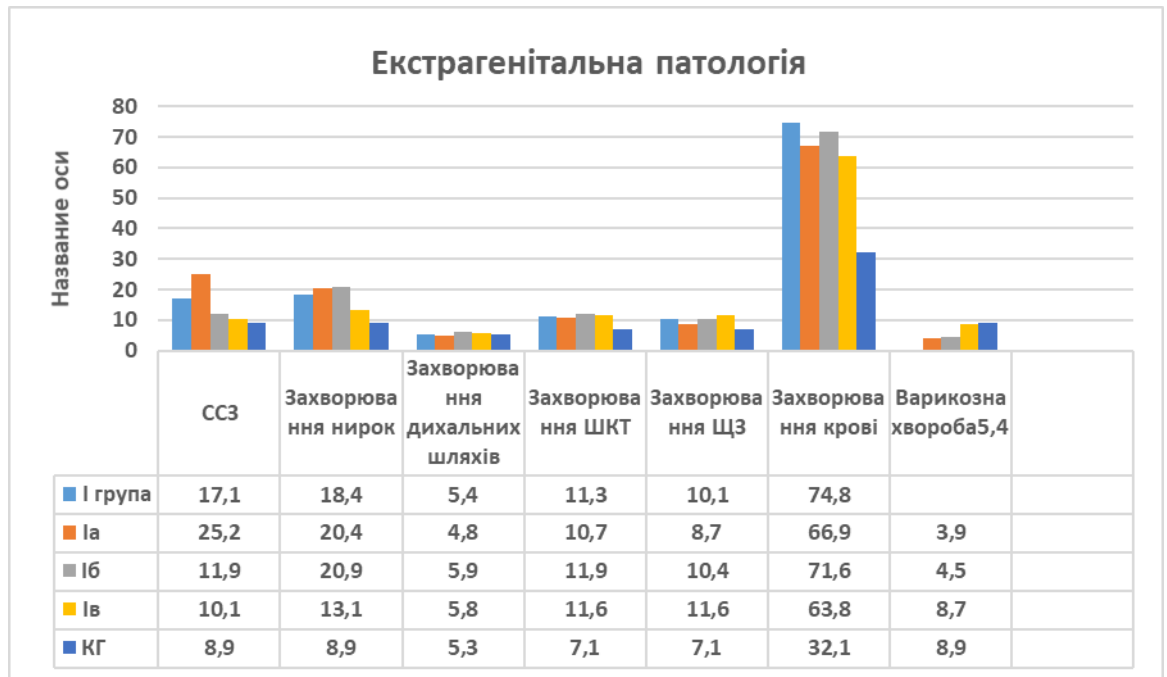


Рис. 4.6. Екстрагенітальна патологія в обстежених вагітних (%).

Хвороби, що супроводжуються підвищеним кров'яним тиском, у I групі зустрічалися у кілька разів частіше, ніж у КГ – 41 (17,1%) порівняно з 5 (8,9%) ( $\chi^2=11,1$ ,  $p<0,01$ , ВШ=6,08, 95% ДІ 1,84-20,1). У підгрупі Ia частка пацієнток, що мають цю патологію, була найбільшою – 25,2% ( $n=26$ ) ( $\chi^2=20,78$ ,  $p<0,01$ , ВШ=11,03, 95% ДІ 3,21-37,9). Статистично значні відмінності, порівняно з групою I, також були виявлені в пацієнток підгрупи Ib, у них хвороби цього класу виявлено у 7 (10,1%) випадках ( $\chi^2=5,95$ ,  $p=0,014$ , ВШ=4,77; 95% ДІ 1,21-18,6). Значні відмінності виявлені також за частотою хвороб сечостатевої системи. Кількість пацієнток із цими захворюваннями в I групі склала 44 (18,4%), а в КГ – 5 (8,9%) ( $\chi^2=4,65$ ,  $p=0,031$ , ВШ=2,10; 95% ДІ 1,02-4,33). Але серед окремих підгруп статистично вагомі відмінності, порівняно з КГ, виявлені лише в пацієнток групи Ia, де частота хвороб сечостатевої системи була найбільшою, – 20,4% ( $n=21$ ) ( $\chi^2=7,42$ ,  $p<0,01$ , ВШ=2,85; 95% ДІ 1,28-6,32).

На підставі проведеного дослідження були виявлені фактори ризику виникнення ускладнень вагітності з групи ВАС. Зауважимо, що визначення особливостей соматичного та репродуктивного анамнезу в жінок із розвитком ВАС є базою для зниження материнської та перинатальної захворюваності та смертності в цій групі вагітних.



## Висновки

1. Загальними анамнестичними факторами ризику розвитку ВАС є такі: спадковість, обтяжена серцево-судинною патологією, наявність артифіційних абортів в анамнезі, невиношування вагітності в анамнезі.

2. У пацієток з ускладненим перебігом вагітності нижче зріст у зіставленні з пацієтками з фізіологічним перебігом вагітності ( $p < 0,01$ ), вони частіше мають ожиріння (16,7%) за порівняно з 7,1%, ( $p < 0,01$ ), соматичну патологію (анемія, хвороби, що супроводжуються підвищеним артеріальним тиском, захворювання сечостатевої системи).

Отже, виявлені особливості соматичного та репродуктивного анамнезу у вагітних, які мали ускладнення, (із групи ВАС), можуть бути факторами високого ризику розвитку ВАС.

## 4.2 Функціональний стан системи мати-плаценти-плід у вагітних із ВАС

Для вивчення особливостей функціонального стану ФПК у досліджуваних вагітних ми провели ретроспективний аналіз ультразвукового дослідження протягом вагітності у 239 вагітних (І група) з клінічними проявами ВАС: з прееклампсією –  $n=103$  вагітних, з передчасними пологамі –  $n=69$  вагітних та з плацентарною дисфункцією –  $n=67$  вагітних. Контрольну групу (КГ) склали 56 практично здорових вагітних.

Аналіз даних УЗД формування ФПК в обстежених жінок (рис. 4.7) виявив певні достовірні відмінності між обстеженими вагітними.

Частіше ( $p < 0,05$ ) у вагітних І групи діагностували гіпоплазію хоріону 45 (18,8%) та потовщення 41 (17,1) проти КГ відповідно – 3 (5,3%) та 5 (8,9%) випадків. Патологічні зміни ембріону та тонус ендометрію також в достовірно більшому відсотку спостережень виявлялися серед вагітних І групи – 44 (18,4%) та 58 (24,2%), ніж серед жінок КГ – 4 (7,1%) випадки та 7 (12,5%) випадків відповідно. Причому, у першому випадку з достовірністю  $p < 0,05$ , а в другому –  $p < 0,01$ .

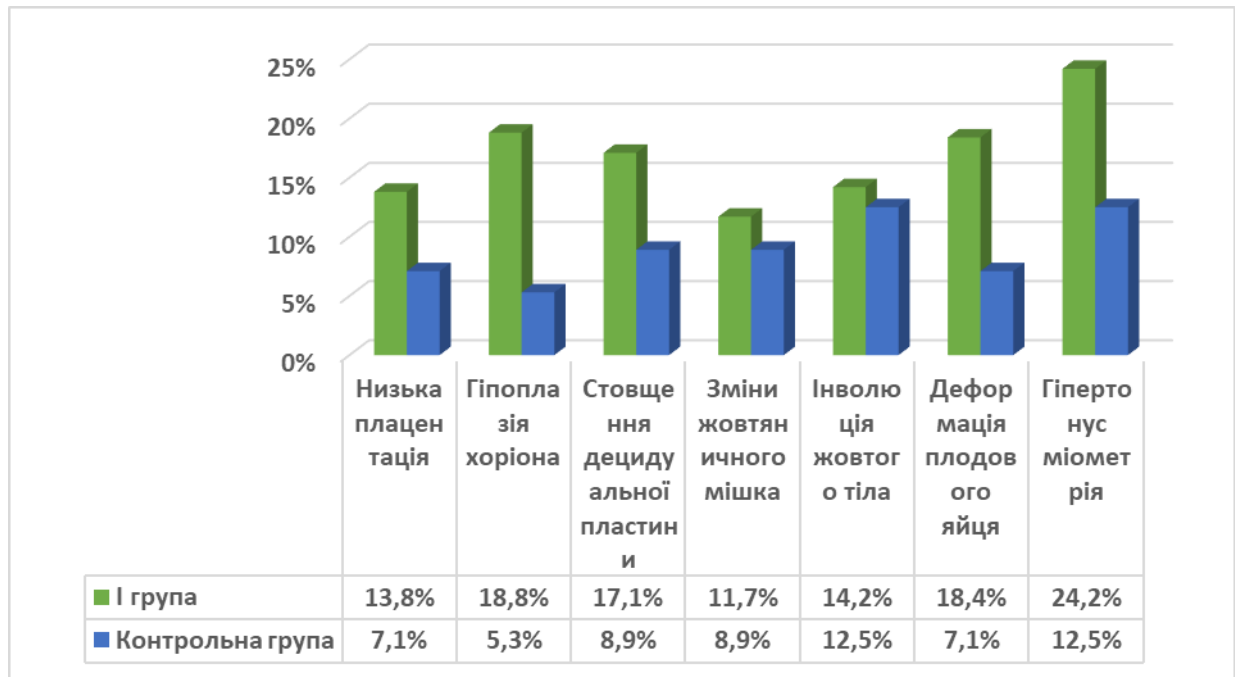


Рис. 4.7. Ультразвукові особливості формування ФПК у досліджуваних групах у I триместрі (%).

Низька імплантація хоріону мала місце у 33 (13,8%) вагітних I групи та 4 (7,1%) вагітних КГ відповідно, але істотно не відрізнялася між групами ( $p > 0,05$ ). Передчасна інволюція жовтого тіла та зміни жовтяничного мішка у 28 (11,7%) вагітних I групи проти 5 (8,9%) випадків в КГ, тобто у 5-8 тижнів у I групі була більша частота гіпоплазії хоріону та потовщення, яка свідчить про неприйнятну тенденцію у локалізації майбутньої плацентажії внаслідок патологічної активації прозапальних та автоімунних процесів.

Згідно з даними рис. 4.8, при УЗД за розвитком ФПК в II триместрі вагітності, також були виявлені певні розбіжності між групами дослідження. Розташування плаценти в нижньоматковому сегменті мало місце в 16 (6,7%) вагітних I групи проти 3 (5,3%) у вагітних КГ та достовірно не відрізнялося.

Гіперплазія плаценти (31,4 – 34,2 мм) з дифузною гіперехогенністю виявлено у 34 (14,2%) вагітних I групи порівняно з 5 (8,9%) випадків в КГ,  $p < 0,05$ . Це стало наслідком активації гіперпластичних процесів хоріальних ворсин та компенсаторно-адаптаційних реакцій у плаценті у вагітних з ВАС.

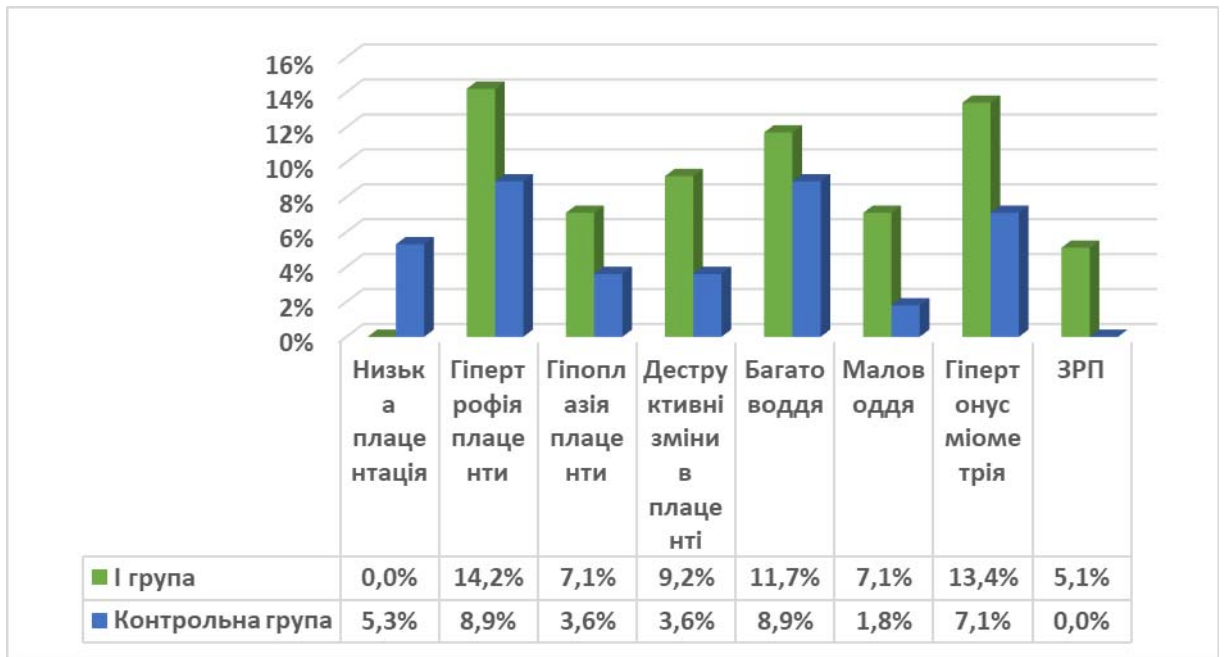


Рис. 4.8. Ультразвукові особливості ФПК в II триместрі у досліджуваних групах (%).

Функціональна гіпертрофія плацентарної тканини супроводжувалася ознаками багатоводдя в 28 (11,7%) випадках у вагітних I групи проти 5 (8,9%) випадків у вагітних КГ,  $p < 0,05$ . Зазначимо також, що серед вагітних I групи кількість навколоплідних вод в достовірно більшому відсотку випадків складала 79-89 мм, водночас як в КГ переважно 65-75 мм.

Спостерігається переважання випадків гіпоплазії плаценти серед вагітних I групи – 17 (7,1%) проти 2 (3,5%) в КГ вагітних. Маловоддя було в 17 (7,1%) вагітних I групи проти 1 (1,8%) випадку в КГ,  $p < 0,05$ .

Варто відзначити (рис. 4.9) що наприкінці вагітності, спостерігається ( $p < 0,05$ ) збільшення гіперплазії плаценти – в 39 (14,2%) в I групі проти 4 (7,1%) випадки у вагітних КГ (в 2 рази), гіпоплазії плаценти – 26 (7,1%) проти 2 (3,5%); патологія плаценти – в 1,7 рази ( $p < 0,05$ ); в 19 (7,1%) вагітних I групи відмічено зменшення навколоплідних вод, а в 68 (28,4%) – синдром ЗРП. Пондераловий індекс (ір) у випадках наявного синдрому ЗРП в КГ був 1,9-2,0, а в I групі дорівнював 1,6-1,8. Це значить, що серед жінок з ВАС у більшому відсотку випадків траплявся тяжкий синдром ЗРП. Наявні відмінності між групами дослідження були достовірними ( $p < 0,05$ ).

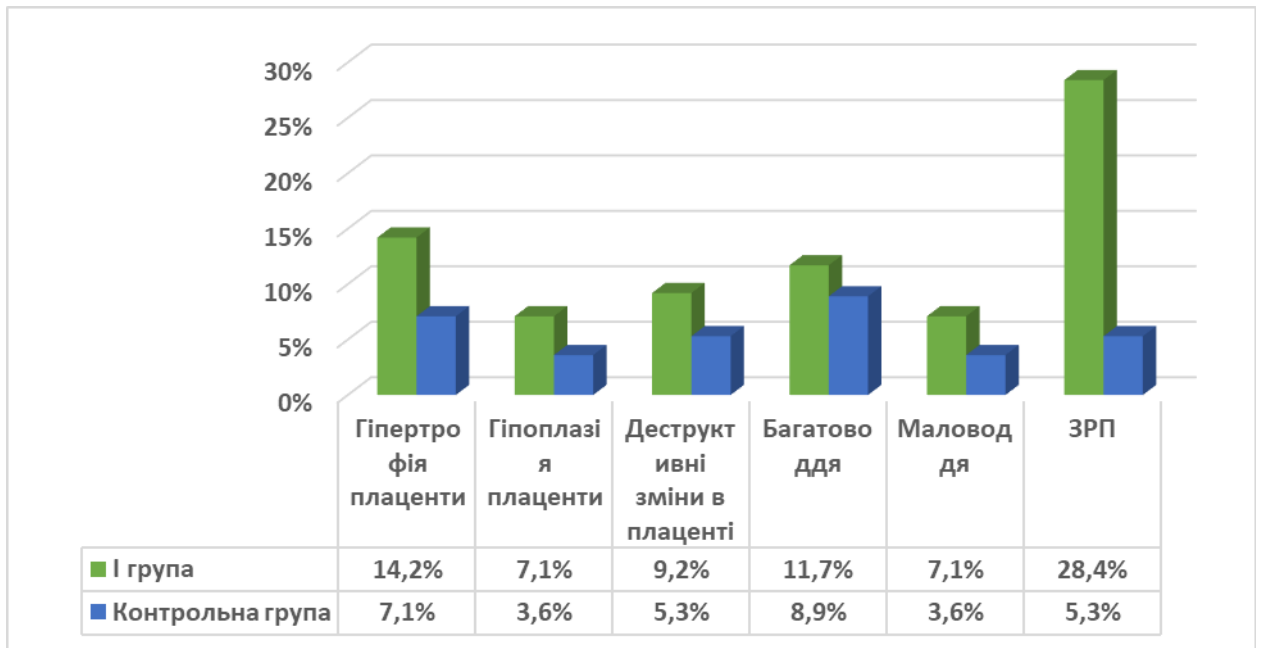


Рис. 4.9. Ультразвукові особливості ФПК в III триместрі вагітності у досліджуваних групах (%).

Порушення в ФПК в III триместрі гестації діагностувалися в 212 (88,7%) випадках у вагітних I групи проти 20 (35,7%) випадків у КГ,  $p < 0,05$ . На особливу увагу заслуговує питання про зміни ехографічної структури плаценти протягом вагітності. Процес зміни структури плаценти відбувається нерівномірно, частіше від периферичних відділів плаценти до центру.

### Висновки

З ранніх термінів гестації у вагітних з ВАС спостерігаються порушення формування плаценти, що в подальшому призводить до порушення адаптаційних можливостей в системі мати-плацента плід та проявляється розладами гемодинаміки в ФПК.

### 4.3 Перебіг вагітності та пологів у вагітних із прееклампсією

Клінічний перебіг I триместру вагітності серед вагітних обстежуваних груп наведено в таблиці 4.2. Ранній гестоз спостерігався у 16 (15,5%) вагітних Ia підгрупи проти 4 (7,1%) жінок КГ, тобто в 2,2 рази частіше ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 4.2

**Перебіг I триместру в обстежених групах (абс. ч,%)**

Показник	Група	
	Ia підгрупа (n=103)	КГ (n=56)
Ранній гестоз	16 (15,5)*	4 (7,1)
Загроза переривання	21 (20,4)*	6 (10,7)
Гестаційна анемія	28 (27,1)*	8 (14,2)
Бактеріальний вагіноз	18 (17,4)*	3 (5,4)
Загострення соматичної патології	14 (13,5)	-
Респіраторна вірусна інфекція	8 (7,7)	4 (7,1)

Примітка. \* – статистично достовірна різниця  $p < 0,05$  до КГ.

За даними таблиці 4.2, клінічні ознаки загрози переривання (відчуття дискомфорту в нижніх відділах живота, больовий синдром, гіпертонус матки) були у 21 (20,4%) вагітної Ia підгрупи, що статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) відрізнялося від аналогічного показника у жінок КГ – 6 (10,7%). Причому серед жінок КГ загроза переривання вагітності діагностувалася без виражених клінічних проявів. Таке ускладнення як гестаційна анемія у 3,5 рази достовірно ( $p < 0,05$ ) переважало у вагітних Ia підгрупи – 28 (27,1%) випадків проти 8 (14,2%) випадків у КГ. Зазначимо, що спостерігалось достовірне збільшення частоти порушень мікробіоценозу статевих шляхів до 18 (17,4%) випадків в Ia підгрупі проти 3 (5,4%) випадків у КГ.

Клінічні особливості II триместру вагітності наведено в таблиці 4.3. Гестаційна анемія вагітних спостерігалася в 2,8 рази достовірно частіше у вагітних Ia підгрупи – 34 (33,0%) випадки проти 12 (21,4%) випадків у КГ ( $p < 0,05$ ). У II триместрі зберігалася достовірна різниця в частоті виникнення загрози переривання між досліджуваними групами. Так, клінічні ознаки цього ускладнення вагітності спостерігалися у 28 (27,2%) випадках в Ia підгрупі проти 8 (14,2%) випадків у КГ, що свідчило про недостатню ефективність вжитих медикаментозних заходів протягом вагітності.

Таблиця 4.3

**Перебіг II триместру в обстежених групах (абс.ч., %)**

Показник	Група	
	Ia підгрупа (n=103)	КГ (n=56)
Гестаційна анемія	34 (33,0)*	12 (21,4)
Загроза переривання	28 (27,2)*	8 (14,2)
Рання преєклампсія	4 (3,9)	-
Плацентарна дисфункція	6 (5,8)	-
Синдром затримки росту плода	2 (1,8)	-
Ранні передчасні пологи	1 (0,9)	-
Бактеріальний вагіноз	26 (25,2)*	7 (12,5)
Загострення соматичної патології	16 (15,5) *	2 (3,6)
Респіраторна вірусна інфекція	12 (11,5)	6 (10,7)

Примітка. \* – статистично достовірна різниця  $p < 0,05$  до КГ.

У вагітних Ia підгрупи відзначалося достовірне збільшення гестаційної анемії – 34 (33,0%) випадки проти 12 (21,4%) випадків у КГ, порушень мікробіоценозу статевих шляхів – 26 (25,2%) проти 7 (12,5%) випадків, відповідно ( $p < 0,05$ ); загострення соматичної патології – 16 (15,5%) проти 2 (3,6%) випадків, відповідно ( $p < 0,05$ ).

У II триместрі вагітності в Ia підгрупі був 1 (0,9%) випадок ранніх ПП у 26 тижнів вагітності на тлі ранньої ПЕ, тяжкої ПД і синдрому ЗРП. Клінічні ознаки ранньої ПЕ спостерігалися в 4 (3,9%) випадках в Ia підгрупі, також було 6 (5,8%) випадків ранньої ПД, за даними УЗД та доплерографії, та 2 (1,8%) випадки синдрому ЗРП.

Особливості клінічного перебігу III триместру вагітності в обстежених групах наведено в таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

## Перебіг III триместру в обстежених групах (абс. ч.,%)

Показник	Група	
	Ia підгрупа (n=103)	КГ (n=56)
Загроза передчасних пологів	16 (15,6)*	4 (7,1)
Прееклампсія	102 (100,0)*	2 (3,5)
Гестаційна анемія	38 (37,2)*	14 (25,0)
Плацентарна дисфункція	33 (32,1)*	2(3,5)
Синдром затримки росту плода	10 (9,7)	-
Передчасні пологи	12 (11,7)	-
Бактеріальний вагіноз	31 (30,3*)*	9 (16,0)
Погіршення соматичної патології	18 (17,6)*	3 (5,3)
Респіраторна вірусна інфекція	16 (15,6)	8 (14,2)

Примітка. \* – статистично достовірна різниця  $p < 0,05$  до КГ.

У всіх вагітних Ia підгрупи в III триместрі спостерігався (рис. 4.10) розвиток ПЕ – 102 (100,0%) проти 2 (3,5%) у КГ ( $p < 0,05$ ). Структуру тяжкості ПЕ в Ia підгрупі наведено на рисунку 4.10. У вагітних Ia підгрупи переважала помірна ПЕ – 71 (69,6%) проти 2 (3,5%) у КГ ( $p < 0,05$ ). Тяжка ПЕ спостерігалася майже в кожній третій вагітній Ia підгрупі – 31 (30,4%) випадок. У вагітних КГ тяжкої ПЕ не спостерігалось.



Рис. 4.10. Структура прееклампсії у пацієток в Ia підгрупі (%).

У вагітних Іа підгрупи гестаційна анемія становила 38 (37,2%) випадків проти 14 (25,0%) випадків у КГ ( $p<0,05$ ). ПД достовірно частіше спостерігалася в Іа підгрупі – 33 (32,1%) випадки проти 2 (3,5%) випадків у КГ ( $p<0,05$ ); яка призвела до розвитку синдрому ЗРП у 10 (9,7%) випадках в Іа підгрупі. Загроза ПП спостерігалася в 16 (15,6%) вагітних Іа підгрупи проти 4 (7,1%) жінок КГ ( $p<0,05$ ), а ПП – у 12 (11,7%) випадках в Іа підгрупі, при цьому ПП не було в КГ.

За даними таблиці 4.5, термінові пологи на 37-41 тижні відбулися у 90 (87,3%) пацієток Іа підгрупи та в 56 (100,0%) випадках у КГ. У 13 (12,6%) пацієток Іа підгрупи відбулися ПП за відсутності таких у жінок КГ. ПВНРП під час вагітності та в пологах спостерігалася у 6 (5,8%) вагітних Іа підгрупи проти 1 (1,7%) випадку в КГ, стійка тенденція до зростання кількості ПВНРП у вагітних з ПЕ викликає занепокоєння ( $p<0,05$ ).

Таблиця 4.5

### Перебіг пологів в обстежених групах (абс.ч., %)

Показник	Група	
	основна (n=103)	контрольна (n=56)
Пологи в 37-41 тиж.	90 (87,3)	56 (100,0)
Передчасні пологи	13 (12,6)	-
Передчасний розрив плодових оболонок	18 (17,5)*	4 (7,1)
Аномалії родової діяльності	8 (7,8)	2 (3,6)
Дистрес плода	12 (11,6)*	2 (3,6)
Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти	6 (5,8)*	1 (1,7)
Кесарів розтин	32 (31,1)*	5 (8,9)

Примітка. \* – статистично достовірна різниця  $p<0,05$  до КГ.

Серед провідних особливостей клінічного перебігу пологів у вагітних з ПЕ встановлено високий рівень передчасного розриву плодових оболонок (ПРПО) – 18 (17,5%), що стало причиною зростання частоти порушення



пологової діяльності – 8 (7,8%) у Іа підгрупі проти 2 (3,6%) випадків у КГ. Можливо, велика частота ПРПО пов'язана зі зниженням імунного статусу організму та високою частотою бактеріального вагінозу у вагітних із ПЕ. Дистрес плода в пологах спостерігався в 12 (11,6%) випадках в Іа підгрупі і був достовірно вищим порівняно з 2 (3,6%) випадками в КГ ( $p < 0,05$ ). Частота патологічної крововтрати в пологах (понад 400,0 мл) була вірогідно більшою у вагітних з ПЕ ( $6,8 \pm 0,5\%$ ) порівняно з цим показником у жінок КГ ( $3,2 \pm 0,3\%$ ;  $p < 0,05$ ). Масивні крововтрати в досліджуваних групах не спостерігалися. Середня крововтрата в Іа підгрупі дорівнювала  $390,0 \pm 50,0$  проти  $320,0 \pm 60,0$  мл у вагітних КГ. У всіх випадках розбіжності між досліджуваними групами були достовірними ( $p < 0,05$ ).

На тлі високого ступеня перинатального ризику та вищого відсотка ускладнень у пологах серед вагітних з ПЕ достовірно збільшився показник оперативного втручання, який становив 32 (31,1%) випадки проти 5 (8,9%) випадків у КГ ( $p < 0,05$ ) і був у 3,4 рази вищим.

Основним ускладненням післяпологового періоду в Іа підгрупі була анемія, яка вірогідно становила 54 (52,4%) випадки проти 9 (16,0%) випадків у КГ ( $p < 0,05$ ). На особливу увагу заслуговує, на наш погляд, значне збільшення первинної гіпогалакції: до 38 (36,8%) проти 5 (8,9%) жінок КГ ( $p < 0,05$ ). На зниження лактації в жінок із ПЕ вказують і дані наукової літератури [37, 53, 101, 183-185].

### **Висновки**

Особливості перебігу вагітності в жінок із ВАС, що клінічно проявляються розвитком ПЕ, позначені достовірно високою частотою загрози переривання вагітності, гестаційною анемією, бактеріальним вагінозом, ПД, синдромом ЗРП.

Перебіг пологів у цій групі вагітних ускладнюється достовірно високою частотою ПРПО, ПП, ПВНРП, дистресом плода і, як наслідок цих ускладнень, зростанням частоти кесаревого розтину до 31,1%.

#### 4.4 Перинатальні наслідки розродження та ранній неонатальний період новонароджених від матерів з клінічними проявами ВАС

Ми провели ретроспективний клініко-статистичний аналіз вивчення особливостей перебігу антенатального та раннього постнатального періоду в дітей від 239 вагітних (І група), які мали ускладнення з групи ВАС.

У 69 (28,8%) породіль І групи ППІ відбулися в середньому в 26-34 тижні ( $p=0,0015$ ). ПРПО мало місце у 38 (15,9%) випадках ( $p=0,5657$ ). Кесарський розтин (КР) проведений в 99 (41,4%) жінок із І групи ( $p<0,0001$ ): у 31 (31,3%) – планово та у 68 (68,7%) – в ургентному порядку ( $p=0,0025$ ).

У І групі народилося 133 (55,6%) дівчаток та 106 (44,4%) хлопчиків, у КГ, відповідно, 30 (53,6%) та 26 (46,4%),  $p=0,8416$ .

Маса тіла в новонароджених ОГ коливалася в межах 2000-4000 г. При цьому із 69 (28,9%) дітей, що народилися в терміні до 37 тижнів ( $p=0,0015$ ), у 9 новонароджених вона була  $<2000$  г, що склало 13,0% випадків.

Антропометрична характеристика новонароджених наведена в таблиці 4.6.

Таблиця 4.6

##### Антропометрична характеристика новонароджених ( $M\pm m$ )

Показник	І група (n=239)	КГ (n=56)
Маса тіла, г	3233 $\pm$ 623,4*	3433 $\pm$ 245,2
Довжина тіла, см	50,1 $\pm$ 1,90*	54,0 $\pm$ 1,45
Обвід голови, см	33,9 $\pm$ 2,15*	34,6 $\pm$ 2,10
Обвід грудей, см	33,76 $\pm$ 2,09*	34,8 $\pm$ 1,75

Примітка. \* – статистично достовірна різниця до КГ  $p<0,001$ .

Новонароджені І групи були меншими за всіма антропометричними показниками порівняно з новонародженими КГ,  $p<0,0001$ , синдром ЗРП спостерігався в І групі у 41 (17,2%) новонароджених, при відсутності в КГ ( $p<0,01$ ).

Перша оцінка за шкалою Апгар в 180 (75,3%) дітей ОГ становила 5-7 балів, >7 – у 59 (24,7%), в середньому  $6,8 \pm 0,91$ , у КГ –  $7,9 \pm 0,73$ , ( $p < 0,0001$ ), на 5-й хвилині у 212 (88,7%) новонароджених I групи складала >7 балів, проти 53 (94,6%) випадків в КГ.

В I групі дослідження 81 (33,9%) дітей народилося в асфіксії ( $p = 0,0006$ ), що підтверджуються даними сучасної літератури для групи вагітних із ВАС [186-190]. Асфіксія при народженні призвела до ішемічно-гіпоксичного ураження центральної нервової системи (ЦНС) у 54 (22,5%) новонароджених ( $p = 0,0024$ ).

Аntenатальні та постнатальні ускладнення в групах дослідження показані в таблиці 4.7.

Таблиця 4.7

**Перинатальні ускладнення в досліджуваних групах (абс. ч.,%)**

Ускладнення	I група (n=239)	КГ (n=56)
Асфіксія	81 (33,9%)*	3 (5,4%)
Затримка росту плода	58 (24,2%)*	0
Кон'югаційна жовтяниця	58 (24,3%)*	4 (7,2%)
Респіраторний дистрес-синдром	37 (15,5%)*	2 (3,6%)
Порушення в ЦНС	54 (22,5%)*	1 (1,8%)
Зниження маси, г	$269,1 \pm 110,90$	$112,2 \pm 24,6$

Примітки. Статистична достовірність порівняно із КГ: \* –  $< 0,05$ , \*\* –  $< 0,01$ , \*\*\* –  $< 0,001$ .

Зниження маси тіла новонароджених в I групі коливалася від 110 до 520 г (в середньому  $269,1 \pm 110,90$ , у КГ –  $112,2 \pm 24,6$ ,  $p < 0,001$ ), однак більше 8% – у 68 (28,4%) дітей I групи,  $p < 0,001$ .

Отримані результати вказують на необхідність покращення антенатального моніторингу за станом плода та додаткове обстеження вагітних із групи високого ризику розвитку ВАС.

## Висновки

Перинатальні наслідки розродження та ранній неонатальний період новонароджених, від матерів з клінічними проявами ВАС, ускладнюється високою частотою синдрому ЗРП, дистресу в пологах, асфіксії, ішемічно-гіпоксичного враження ЦНС, РДС та патологічне зниження маси новонароджених. Ці ускладнення можуть слугувати факторами високого ризику значного зростання акушерських та перинатальних ускладнень з боку матері та плода в наступній вагітності.

Клініко-статистичний ретроспективний аналіз анамнезу жінок, які мали ВАС в анамнезі, динаміки структури ускладнень вагітності, пологів, післяпологового та раннього неонатального періодів дав змогу встановити, що на стан цих вагітних впливає три провідних фактори.

Одним із факторів стала напружена соціально-економічна ситуація в країні. Під впливом цього фактора у вагітних проявилися загальні, односпрямовані тенденції, як-от: різке зниження народжуваності, зростання екстрагенітальної патології, збільшення частоти гінекологічної патології, підвищення частоти загрози переривання вагітності, оперативного розродження, підвищення перинатальної захворюваності та смертності.

Другим фактором були особливості способу життя, виробничі й побутові шкідливості та інші санітарно-гігієнічні показники.

Головним фактором, характерним для вагітних із ВАС, була екстремальна стресова ситуація, пов'язана із тривалим воєнним станом в Україні та 2,5 роки активної фази війни.

Під впливом комплексу цих факторів у вагітних сформувався загальний адаптаційний синдром, який складався з трьох періодів: латентного, гострого та стійкого пристосування. Під адаптаційним синдромом слід розуміти сукупність патологічних процесів і компенсаторних реакцій організму та їхнє співвідношення. У перший час спостерігалися виражені функціональні зміни за рахунок стресових факторів та недостатньо компенсованих дій. У наступ-

ний період відбувається пристосування до нових умов життя і встановлюється нормальний фізіологічний стан на новому рівні життєдіяльності (рис. 4.11).

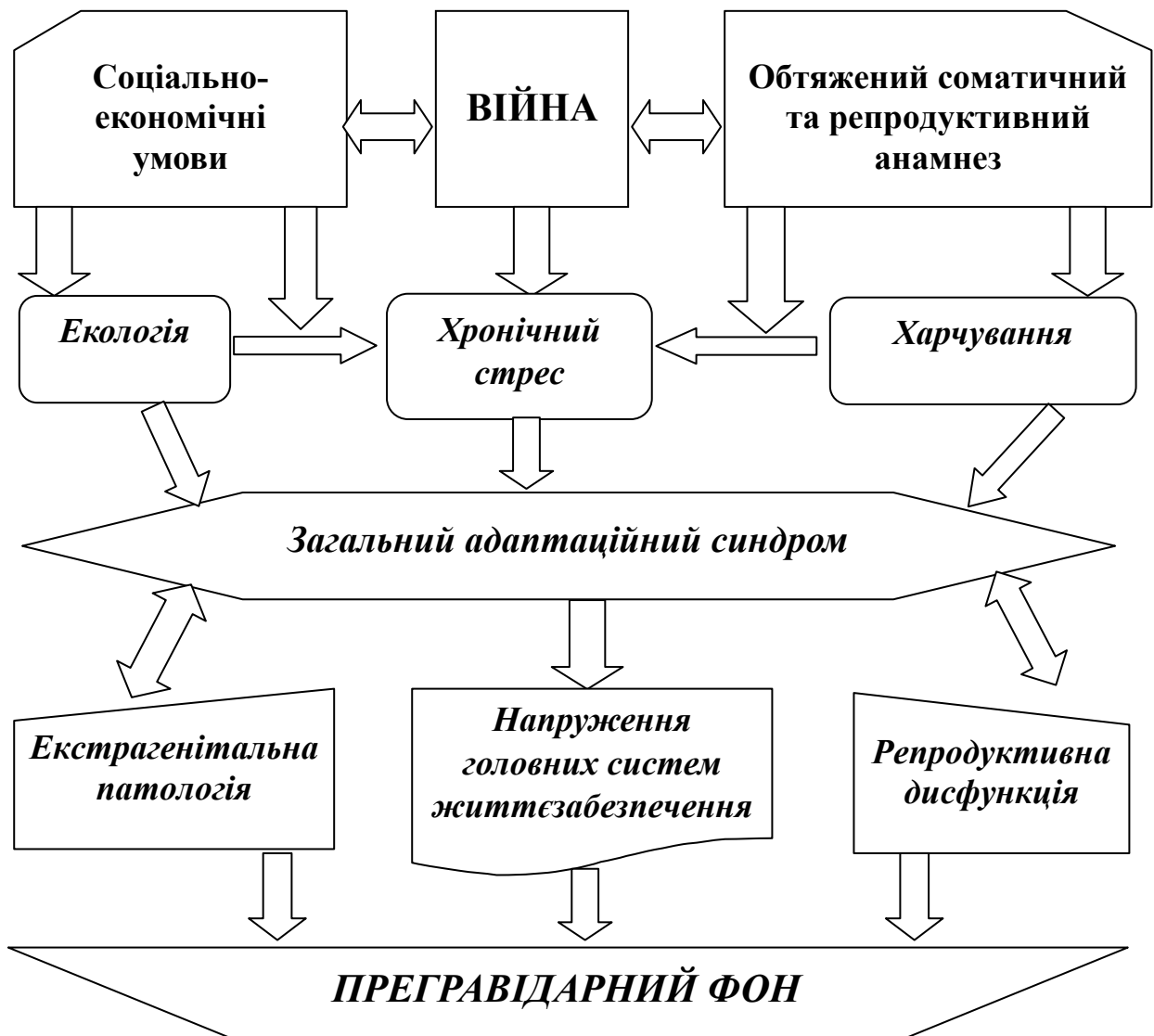


Рис. 4.11. Формування загального адаптаційного синдрому у досліджуваних вагітних.

Після лютого 2022 р. почався третій період адаптаційного синдрому, який продовжується дотепер та позначений напруженням захисно-приспосувальних механізмів організму вагітних, зривами адаптації та наростанням показників екстрагенітальної та гінекологічної патології, підвищенням частоти ускладнень вагітності, пологів, післяпологового та неонатального періодів у формі ВАС.

Аналізуючи дані, отримані в цьому розділі, ми вирішили присвятити наші дослідження вивченню патогенетичних механізмів адаптаційних порушень у системі мати-плацента-плід у вагітних із клінічними проявами ВАС та пошуку нових ефективних методів їхньої діагностики, прогнозування та корекції.

Отримані у даному розділі результати відображено у наступних публікаціях:

1. Леміш НЮ. Особливості акушерської та перинатальної патології у вагітних, які мали ускладнення із групи великих акушерських синдромів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;2:59–65. DOI: 10.30841/2708-8731.2.2022.261811

2. Леміш НЮ. Клінічна характеристика жінок із високим ризиком щодо розвитку великих акушерських синдромів. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2021;1(3):25–34. DOI: 10.52705/2788-6190-2021-3-3

3. Леміш НЮ. Соматичний та репродуктивний анамнез вагітних, які мали ускладнення із групи великих акушерських синдромів. Український журнал «Здоров'я жінки». 2022;1(158):18–24. DOI: 10.15574/HW.2022.158.18

4. Леміш НЮ. Фетоплацентарний комплекс і «великі акушерські синдроми». Український журнал «Здоров'я жінки». 2022;6(163):26–31. DOI: 10.15574/HW.2022.163.26

5. Леміш НЮ. Перебіг вагітності та пологів у жінок із преeklampsією. Український журнал «Здоров'я жінки». 2023;1(164):39–44. DOI: 10.15574/HW.2023.164.39

6. Леміш НЮ, Бобік ЮЮ. Стан новонароджених та перебіг раннього неонатального періоду у дітей від матерів, які мали ускладнення із групи великих акушерських синдромів. Сучасна ПЕДІАТРІЯ. Україна. 2024;4(140):18–22. DOI: 10.15574/SP.2024.140.18

## РОЗДІЛ 5

### ПРОГНОЗУВАННЯ ВЕЛИКИХ АКУШЕРСЬКИХ СИНДРОМІВ

#### 5.1 Комбінований пренатальний скринінг I триместру вагітності як прогностичний маркер розвитку ВАС

Ще на початку 2000-х років виявлено, що низькі величини маркерних сироваткових білків – PAPP-A (англ. *Pregnancy associated plasma protein-A*, асоційований з вагітністю протеїн-A плазми) та низькі/високі значення бета-субодиниці хоріонічного гонадотропіну людини ( $\beta$ -ХГЛ), що виявляються у крові вагітної на термінах 11<sup>+0</sup>-13<sup>+6</sup> тижнів гестації, з імовірністю до 72% визначають наявність хромосомних патологій плода та ускладнень вагітності [3, 4, 21, 60, 111, 134, 158, 164, 175, 190-194]. Пренатальний скринінг I триместру включає як ультразвукове дослідження (УЗД), так і оцінювання PAPP-A і  $\beta$ -ХГЛ. Зростання та розвиток плаценти залежить від інсуліноподібного фактора, біологічна активність якого підвищується за рахунок відкріплення білкових фрагментів PAPP-A і дуже впливає на формування імунної відповіді вагітної. Рівень PAPP-A підвищується протягом усієї вагітності та різко знижується після пологів [13, 21, 46, 53, 100, 112]. Низькі рівні PAPP-A пов'язані не тільки з такими хромосомними патологіями, як трисомії по 21, 18, 13 хромосомах, синдромом Корнелії де Ланге, але й з такими ускладненнями вагітності, як вагітність, що не розвивається; затримка росту плода, прееклампсія, ускладнення вагітності, які становлять групу так званих ВАСів» [16]. Зниження PAPP-A на ранніх термінах до 50% може бути предиктором спонтанного абортів, але рівень ХГЛ має вищу прогностичну значимість [191, 194]. Екстремально низькі значення PAPP-A визначаються також при позаматковій вагітності [19,43,190]. Оцінка цих маркерних білків наприкінці I триместру втрачає прогностичну цінність, оскільки визначається їхня нормальна кількість навіть при вагітності, ускладненій хромосомною патологією [13, 22, 45, 92].  $\beta$ -ХГЛ – вільна бета-субодиниця ХГЛ, синтез якої відбувається у синцитіотрофобласті та становить приблизно 1-3% від його загального вмісту. Збільшення рівня ХГЛ при біохімічному скринінгу характерне для таких

станів, як цукровий діабет або неправильно встановлений термін вагітності, трисомії 21 хромосоми, резус-конфлікт, багатоплідність, прееклампсія, тромфобластична хвороба, також вищі рівні визначаються при екстракорпоральному заплідненні. Зниження ХГЛ при біохімічному скринінгу характерне для таких синдромів, як Едвардса і Патау у плода, при ектопічній вагітності, загрози переривання вагітності, вагітності, що не розвивається; плацентарній дисфункції, синдромі затримки росту плода [13, 25, 55, 67, 87, 93, 145]. Результати маркерів пренатального скринінгу виражаються в абсолютних числах, а МоМ (англ. *multiples of median*) – значення, кратне медіані, тобто показник того, наскільки індивідуальний результат тесту відхиляється від медіани. Для цього введено відносну величину рівня маркера, що дорівнює виміряній концентрації маркера, поділеній на медіану (норму) для цього терміну вагітності. Орієнтовними референсними значеннями для медіан є показники від 0,5 до 20,0 МоМ. Відповідно до практичних рекомендацій Міжнародного товариства ультразвукової діагностики в акушерстві та гінекології (ISUOG), проведення комбінованого скринінгу має лімітований період 11<sup>+0</sup>-13<sup>+6</sup> тиждень гестації. При цьому, згідно з рекомендаціями Фонду медицини плода (Fetal Medicine Foundation, Велика Британія), враховуються показники УЗД, вік матері, спосіб зачаття, етнічні та анамнестичні дані [9, 10, 37, 119, 123, 145, 156]. У цей час пренатальна діагностика є галуззю медичної науки, що бурхливо розвивається. Сучасні особливості пренатальної діагностики – це акцент на I триместрі вагітності. Прогнозування несприятливого перебігу вагітності за результатами ранніх скринінгових обстежень є актуальною та складною проблемою перинатального періоду. Впровадження в практику специфічних і чутливих методів, одним з яких є перший комбінований біохімічний скринінг, дають змогу прогнозувати розвиток деяких ускладнень під час вагітності [22, 23, 194]. Згідно з рекомендаціями Міністерства охорони здоров'я України, у термін вагітності 11<sup>+0</sup>-13<sup>+6</sup> тижнів доцільно проводити пренатальний скринінг куприково-тім'яного розміру (КТР) плода, забір венозної крові вагітної для дослідження рівнів біохімічних маркерів (вільного  $\beta$ -ХГЛ, РАРР-А, фактора росту плаценти) для розрахунку індивідуального ризику жінки щодо виявлення наяв-



ності поширеної хромосомної патології плода (трисомії 21, 18, 13 хромосом) і прогнозування ризику прееклампсії.

На сьогодні чутливість і специфічність комплексу пренатальної діагностики I триместру в Україні становлять відповідно 85-90% і 95%. За дотримання всієї методології скринінгу він є досить ефективним. Існуючі методи діагностики та лікування кардинально не знижують частоту акушерських і перинатальних ускладнень, що розвинулися. Важливим напрямом є розроблення та впровадження в практику специфічних і чутливих методів, що дають змогу прогнозувати ризики розвитку плацентарної дисфункції, прееклампсії, передчасних пологів, затримки росту плода [2, 8, 20, 24, 25, 33, 37, 44, 48, 68, 99, 123, 157, 187]. Тому доцільно провести дослідження щодо вивчення прогностичної значимості маркерів скринінгу на формування груп ризику під час вагітності. Важливо вирішити, як впливають високі ризики розвитку хромосомних аномалій, прееклампсії, затримки росту плода, передчасних пологів, розраховані при пренатальному скринінгу I триместру, на реальний перебіг вагітності, а також на можливість зниження частоти і вираженості ускладнень. Кореляції цих показників із можливими ускладненнями вагітності вже описані в літературі [11, 15, 17, 20, 119, 167, 178, 195, 196]. Завдяки аналізу наукової літератури з'ясовано, що результати комбінованого пренатального скринінгу I триместру можуть різнитися між собою в різних популяціях, а кількість якісних досліджень, присвячених взаємозв'язку показників комплексу пренатальної діагностики I триместру з ризиком ускладнень вагітності та проведених в українській популяції, у край обмежена.

Тому вважаємо за доцільне оцінити взаємозв'язок біохімічних і ультразвукових показників комплексу пренатальної діагностики I триместру з ризиком ускладнень вагітності з групи ВАС та проаналізувати комбінований пренатальний скринінг I триместру вагітності в цих пацієнток.

Із 239 вагітних жінок з ВАС, за даними обмінних карт спостереження за вагітністю, комбінований пренатальний скринінг I триместру проведено у 156 вагітних (I група), що становило 65,3%. КГ – 56 вагітних без ускладнення гестації.

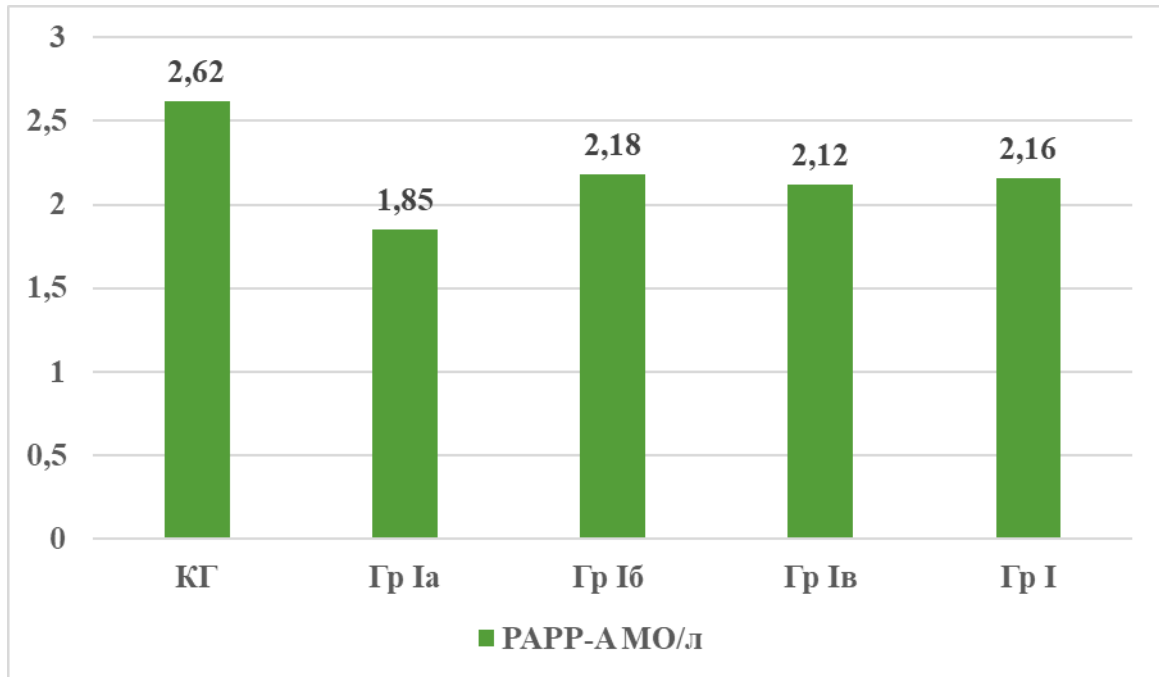
Оцінено показники комбінованого пренатального скринінгу ретроспективно у вагітних І групи та КГ. У І групі середній термін проведення скринінгу становив 12 тижнів  $3\pm 4$  дні, у КГ – 12 тижнів  $1\pm 3$  дні, різниця в терміні проведення скринінгу І триместру статистично незначна. Біохімічні показники комбінованого пренатального скринінгу І триместру в обстежених вагітних наведено в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

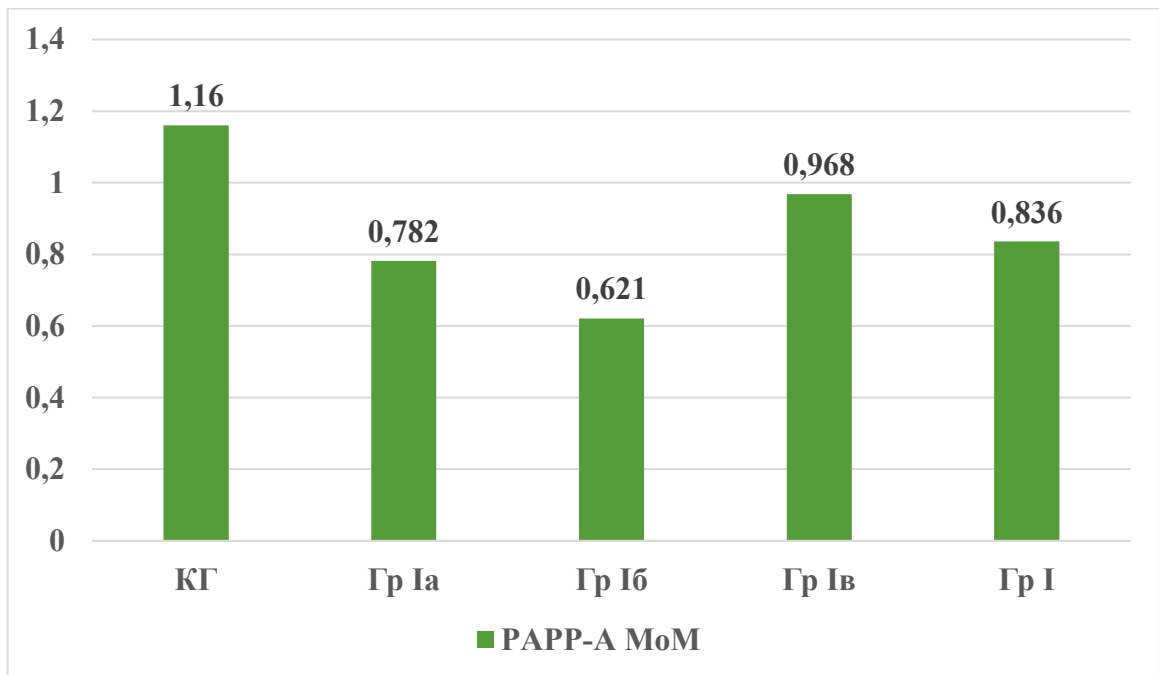
**Біохімічні показники комбінованого пренатального скринінгу  
І триместру в обстежених вагітних**

Показник	І група (n=156)	Підгрупа ІА (n=74)	Підгрупа ІБ (n=40)	Підгрупа ІВ (n=42)	КГ (n=56)	P <sub>1-5</sub>	P <sub>2-5</sub>	P <sub>3-5</sub>	P <sub>4-5</sub>
РАРР-А, МО/л	2,16 (1,35- 3,24)	1,85 (1,32- 3,56)	2,18 (1,27- 3,3)	2,12 (1,38- 3,41)	2,62 (1,82- 4,12)	<b>0,01</b>	0,275	0,285	0,581
РАРР-А, МоМ	0,836 (0,571- 1,14)	0,782 (0,564- 1,12)	0,621 (0,50- 1,32)	0,968 (0,728- 1,28)	1,16 (0,786- 1,7)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,002</b>	<b>0,026</b>	0,483
β-ХГЛ, МО/л	43,28 (25,1- 75,98)	42,62 (28,1- 83,74)	49,12 (31,52- 77,77)	42,56 (21,62- 63,16)	47,68 (27,56- 78,53)	0,486	0,781	0,802	0,425
β-ХГЛ, МоМ	1,18 (0,69- 1,98)	1,12 (0,761- 2,06)	1,24 (0,699- 1,91)	1,26 (0,708- 1,83)	1,09 (0,778- 1,88)	0,562	0,521	0,346	0,39
Кількість з РАРР-А <0,5 МоМ, абс. (%)	24 (15,4)	10 (13,5)	8 (20,0)	6 (14,2)	4 (7,14)	0,06	0,11	<b>0,01</b>	0,6
РАРР-А <0,3 МоМ, абс. (%)	11 (7,05)	1 (1,35)	6 (15,0)	2 (4,76)	1 (1,78)	<b>0,01</b>	0,51	<b>&lt;0,01</b>	0,11
РАРР-А >1,5 МоМ, абс. (%)	23 (14,7)	9 (12,2)	7 (17,5)	6 (14,2)	15 (26,8)	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>	0,37	0,11
β-ХГЛ <0,5 МоМ, абс.(%)	14 (8,9)	10 (13,5)	2 (5,0)	5 (11,9)	5 (8,9)	0,84	0,39	0,14	0,11
β-ХГЛ >1,5 МоМ абс.(%),	58 (37,2)	28 (37,8)	18 (45,0)	14 (33,3)	21 (37,5)	0,96	0,97	0,24	0,15

На рис. 5.1 графічно зображено рівень PAPP-A в досліджуваних групах.



**A**



**B**

Рис. 5.1. Рівень PAPP-A у досліджуваних групах: А – у МО/л; Б – у МоМ.

Достовірні відмінності між I групою та КГ отримано за рівнем PAPP-A. У I групі рівень PAPP-A в середньому становив 2,16 (1,35-3,24) МО/л і 0,836

(0,571-1,14) МоМ, а у КГ – 2,62 (1,82-4,12) МО/л та 1,16 (0,786-1,7) МоМ ( $p=0,01/p<0,001$ ).

Найнижчий рівень PAPP-A визначено в підгрупах IA та IB. У підгрупі IA він становив 1,85 (1,32-3,56) МО/л та 0,782 (0,564-1,12) МоМ, у підгрупі IB – 2,12 (1,38-3,41) МО/л та 0,968 (0,728-1,28) МоМ. Отримано статистично значимі відмінності за рівнем PAPP-A. На рисунку 5.1 графічно зображено рівень PAPP-A в досліджуваних групах.

Також проаналізовано частку пацієток із рівнем PAPP-A, нижчим або вищим за визначені порогові значення. За відносною кількістю пацієток із рівнем PAPP-A  $<0,5$  МоМ значних відмінностей між I групою та КГ не виявлено, але в підгрупі IB відсоток таких пацієток був найвищим – 8 (20,0%), що істотно вище, ніж у КГ – лише 4 (7,14%), ( $p=0,01$ ;  $\chi^2=6,19$ ; ВШ=3,02; 95% ДІ 1,23-7,44).

Більш вагомі відмінності виявлено, якщо пороговим значенням вважати рівень PAPP-A  $<0,3$  МоМ. У I групі було 11 (7,05%) пацієток із рівнем PAPP-A  $<0,3$  МоМ, а у КГ – тільки 1 (1,78%) ( $p<0,01$ ;  $\chi^2=6,19$ ; ВШ=8,57; 95% ДІ 1,14-64,7). Виявлено достовірні відмінності порівняно з КГ – 1 (1,78%) проти 6 (15,0%) у підгрупі IB ( $p<0,01$ ;  $\chi^2=6,19$ ; ВШ=6,42; 95% ДІ 1,21-54,7). Кількість пацієток із рівнем PAPP-A  $>1,5$  МоМ, навпаки, була найбільшою у КГ – 15 (26,8%) порівняно з 23 (14,7%) у I групі ( $p<0,01$ ;  $\chi^2=8,39$ ; ВШ=0,46; 95% ДІ 0,270,79). Статистично значимі відмінності за цим параметром встановлено також із підгрупою IA – 9 (12,2%) жінок проти 15 (26,8%) вагітних КГ ( $p<0,01$ ).

Що ж стосується рівня  $\beta$ -ХГЛ у досліджуваних групах, то статистично значимих відмінностей між досліджуваними групами й підгрупами не виявлено.

Далі проаналізовано ультразвукові показники комбінованого пренатального скринінгу I триметру (табл. 5.2). За куприко-тім'ячковим розміром (КТР) достовірних відмінностей між досліджуваними групами й підгрупами не встановлено. Це свідчить про те, що термін проведення комбінованого пре-

натального скринінгу I триместру в досліджуваних групах був порівнюваним.

Таблиця 5.2

**Ультразвукові показники комбінованого пренатального скринінгу  
I триместру в обстежених вагітних**

Показник	I група (n=156)	Підгрупа IA (n=74)	Підгрупа IB (n=40)	Підгрупа IB (n=42)	КГ (n=56)	P <sub>1-5</sub>	P <sub>2-5</sub>	P <sub>3-5</sub>	P <sub>4-5</sub>
КТР, мм	62,4 (56,9- 67,4)	63,2 (56,6- 69,3)	61,2 (54,5- 67,8)	62,6 (57,6-66)	63,6 (56,1- 66,4)	0,066	0,163	0,872	0,149
ТКП, мм	1,69 (1,6-2,2)	1,62 (1,4-2,1)	1,76 (1,3-2,2)	1,74 (1,5-1,9)	1,52 (1,4- 2,1)	0,183	0,884	0,659	0,353
Відсутність візуалізації НК, абс. (%)	5 (3,02)	1 (1,35)	2 (5,0)	1 (2,38)	1 (1,78)	0,54	0,611	0,13	0,78
Реверсний кровообіг у ВП, абс. (%)	3 (1,92)	1 (1,35)	1 (2,5)	1 (2,38)	1 (1,78)	0,658	0,953	0,712	0,444

За розміром товщини комірною простору (ТКП) статистично достовірної різниці не отримано, але в I групі цей показник був дещо вищим – 1,69 (1,6-2,2) мм порівняно з 1,52 (1,4-2,1) мм у КГ (p=0,183). Найбільша величина ТКП була в підгрупі IB – 1,76 (1,3-2,2) мм.

Під час проведення комбінованого пренатального скринінгу I триместру обов'язковій оцінці підлягає візуалізація носової кістки (НК). За частотою відсутності візуалізації НК при УЗД-скринінгу в I триместрі статистично достовірних відмінностей не отримано. Але не візуалізовано НК також у підгрупі IB – у 2 (5,0%) випадках, а у КГ – лише в одному випадку, що становило 1,78% випадків.

За частотою виявлення реверсного кровотоку у венозній протоці (ВП) також не виявлено статистично достовірних відмінностей. Ця ознака була лише в 3 (1,92%) пацієток I групи (по 1 пацієнтці в кожній підгрупі) та в 1 (1,78%) пацієнтки КГ.

Отже, під час проведення комбінованого пренатального скринінгу I триместру показник PAPP-A можна використовувати не тільки для оцінки ризику хромосомних аномалій у плода. Цей показник може бути прогностичним маркером для оцінки ризику розвитку ускладнень вагітності, зокрема з групи ВАС. За рівнем  $\beta$ -ХГЛ значимих відмінностей між досліджуваними групами не виявлено. Під час оцінювання УЗД-маркерів комбінованого пренатального скринінгу I триместру не встановлено значних розбіжностей у пацієток з ускладненим перебігом вагітності порівняно з фізіологічним перебігом.

Таким чином, у пацієток, в яких у подальшому розвивалися ускладнення перебігу вагітності, що належать до групи ВАС, у I триместрі низка показників пренатального скринінгу відрізнялася від таких у пацієток із фізіологічним перебігом вагітності.

Під час проведення стандартного комплексу пренатальної діагностики найбільш значимі відмінності відзначалися за рівнем PAPP-A (MoM). Результати, отримані при аналізі PAPP-A, є перспективними з позицій використання цього параметра як елемента прогностичної моделі ВАС для сприятливого завершення вагітності й народження дитини з нормальною масою тіла.

## **5.2 Клінічна характеристика ретроспективної групи (групи прогнозування ВАС)**

В основі перинатології як науки є гіпотеза, яка полягає в тому (та знаходить все більше підтвердження), що здоров'я людини, а отже, і її доля, закладається у внутрішньоутробному періоді. Саме ці 280 днів, а також два наступні роки життя визначають, що буде являти собою людина, чого врешті-решт вона досягне, як і скільки років вона проживе [1-7, 57, 76, 79, 118].

Профілактика та рання діагностика гестаційних ускладнень мають визначальне значення не тільки для зниження рівня материнської та дитячої смертності, але й для зниження рівня захворюваності протягом усього подаль-

шого життя людини. Наприклад, на сьогоднішній день є дані, що гіпертензивні розлади при вагітності в матері асоційовані з синдромом дефіциту уваги, розладами аутистичного спектра та порушенням розумового розвитку в дитини в майбутньому [8-13, 28, 32, 42, 56, 78, 89, 92, 110, 117, 119, 123, 156, 197].

Розвиток перинатології як науки про плід і немовля, визначення основних параметрів нормального й порушеного гомеостазу фетоплацентарного комплексу з наступною розробкою методів прогнозування і корекції виявлених порушень – важливий резерв зниження акушерської і перинатальної патології, неонатальної захворюваності й смертності. Це визначає не тільки медичну, але і соціальну значимість й актуальність дослідження основної системи життєзабезпечення плода – фетоплацентарного комплексу, що інтегрує численні взаємини між плодом і матір'ю. Погіршення екологічної ситуації, нераціональне харчування, шкідливі звички в поєднанні з наявними у вагітних хронічними захворюваннями й використанням медикаментів без урахування та обліку їхнього можливого впливу на плацентарний гомеостаз, призводить до розвитку синдрому плацентарної дисфункції, що, своєю чергою, є причиною чисельних порушень у функціональній системі мати-плацента-плід. Недостатність плаценти, обумовлена порушеннями її адаптаційно-гомеостатичних реакцій, і є або ускладненням, пов'язаним із патологічним плином вагітності на тлі екстрагенітальної патології, або самостійною нозологічною одиницею. Зростаюча кількість доказів пов'язує патологію судин плаценти з доволі в'ялим зростанням плода та несприятливим перебігом вагітності та пологів. А звідси, – ендотеліальна дисфункція і дефективна глибока плацентація є основою розвитку основних акушерських ускладнень (великих акушерських синдромів ВАС) або плацентоасоційованих захворювань вагітності [22, 23, 45, 67, 90].

Для розробки ефективної системи прогнозування ВАС ми провели ретроспективний аналіз 572 пологів у пологовому будинку м. Ужгород в 2021 р., у яких на підставі клініко-функціональних, лабораторних, ультразвукових, кардіотокографічних та патоморфологічних досліджень були встановлені такі

ускладнення: 21 – прееклампсія (ПЕ), 38 – передчасні пологи (ПП), 13 – ПВНРП, 457 – гестаційна анемія (ГА), 27 – синдром ЗРП, 16 – ДП.

Ми назвали цю групу – група прогнозування I (ГП I), тому що на підставі виявлених факторів ризику щодо розвитку ВАС буде в подальшому розроблена методика прогнозування розвитку ВАС, що є одним із важливих завдань нашої наукової праці. По Закарпатській області кількість пологів у 2021 році складала 12235, з них ускладнення як ВАС становили 3739 (30,6%) випадків. Із них кількість пологів в 2021 р. по м. Ужгород складала 3345, а ускладнення як ВАС спостерігалися у 572 (16,1%) випадків (рис. 5.2).

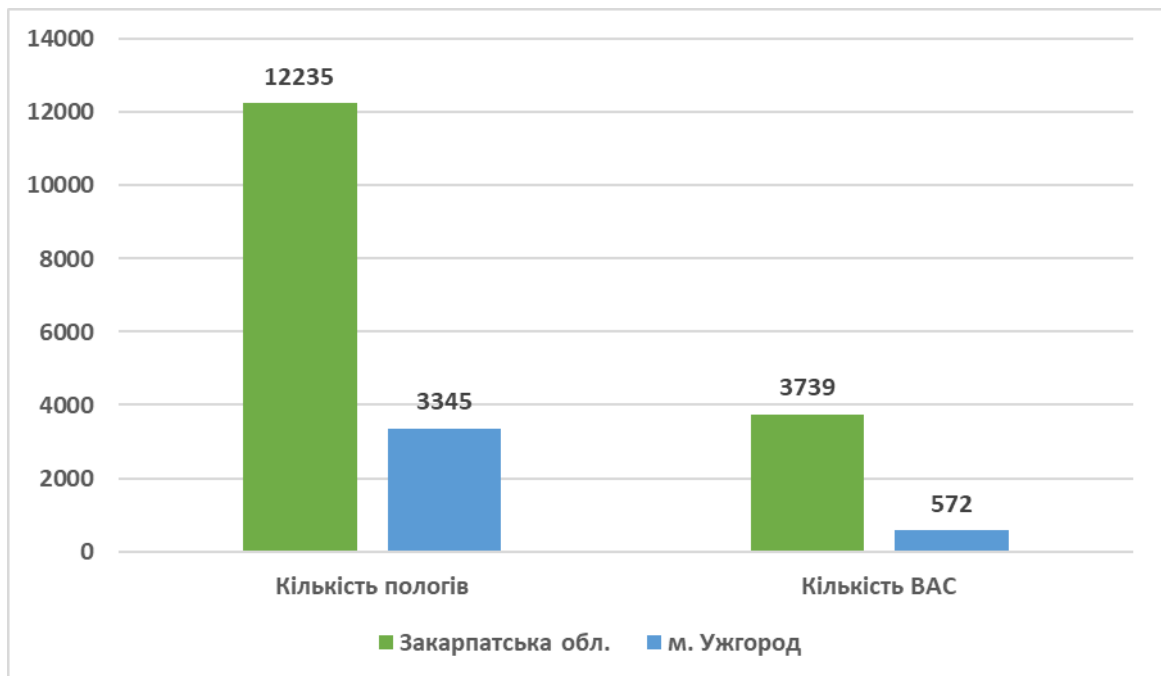


Рис. 5.2. Клінічні прояви ВАС у вагітних Закарпатської області в 2021 р. (%)

За віковим складом жінки розподілилися так: найбільша кількість жінок знаходилася у віковій групі 20-25 років (44,5%) та 26-30 років (34,6%), жінки до 20 років склали 4,9%, після 35 років – 7,4%. Середній вік обстежених вагітних складав  $26,5 \pm 2,3$  років. Отже, більшість з них були жінками молодого репродуктивного віку.

У таблиці 5.3 та на рис 5.3 відображена частота факторів ризику, які мали місце в обстежених нами вагітних.



Таблиця 5.3

**Фактори ризику виникнення ВАС в обстежених жінок (%)**

Показник	ГП I (n=572)	
	Абс. ч.	%
Соціально-гігієнічні	297	51,9%
Медико-демографічні	170	29,7%
Соціально-психологічні	102	17,8%
Відсутні фактори ризику	3	0,6%

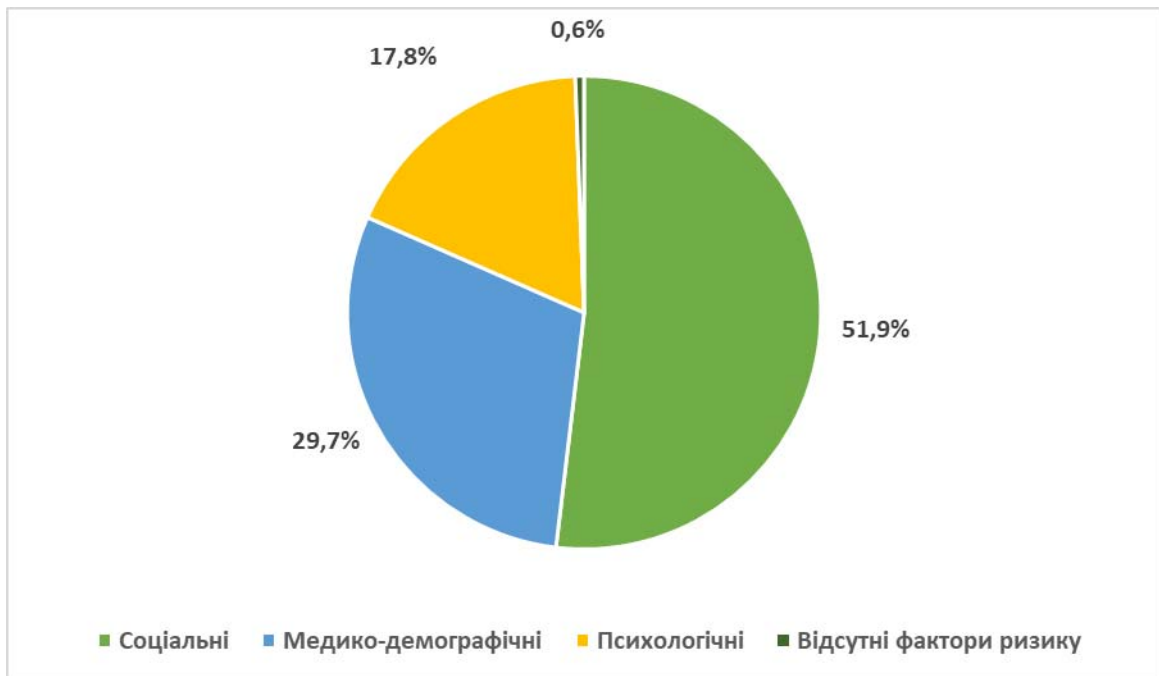


Рис. 5.3. Характеристика соціальних факторів ризику для розвитку ВАС (%).

Вивчення ЕГП продемонструвало досить високий рівень частоти та структури нозологічних форм соматичної захворюваності (рис. 5.4). Супутня ЕГП складала 2,7 нозологічних одиниць на кожну жінку й була позначена поєднанням декількох захворювань. Захворювання, які були найбільш поширені: щитовидної залози (ЩЗ) 395 (69,1%), анемії 212 (37,1%), артеріальної гіпертензії – 134 (23,4%), захворювання нирок 265 (46,32,1%) та шлунково-кишкового тракту (ШКТ) 187 (32,7%). Інші нозологічні форми екстрагенітальної патології спостерігалися в поодиноких випадках.



Рис. 5.4. Структура екстрагенітальної патології у обстежених пацієток (%).

Дані про особливості гінекологічного анамнезу представлені на рис. 5.5. відповідно отриманих даних у 142 жінок (24,8%) порушення МЦ в анамнезі, у 116 жінок (20,3%) були наявні запальні захворювання, у 128 жінки (22,4%) дисплазія шийки матки, у 312 жінок (54,5%) запальні процеси в піхві – 92 (16,1%) жінки мали в анамнезі клініку СПКЯ.

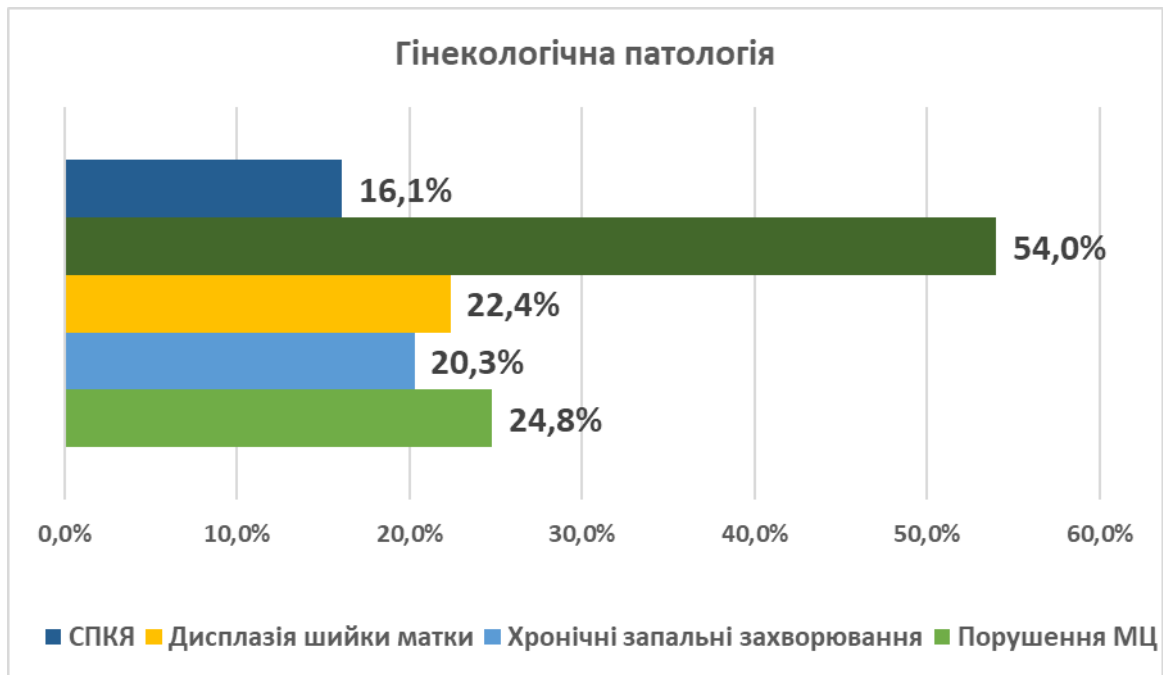


Рис. 5.5. Структура гінекологічної патології (%).

Відповідно до даних таблиці 5.4, жінки, які вагітні вперше, склали 25,2%, які вагітні повторно – 74,8%, ті, які народжують вперше, – 70,3%, ті, які народжують повторно – 29,7%, тобто в групі прогнозування переважали жінки, які завагітніли повторно, а народжують вперше.

Таблиця 5.4

### Паритет вагітності та пологів (абс.ч., %)

Показник	ГП I (n=572)	
	Абс.ч.	%
Вагітність перша	144	25,2%
Вагітність повторна	428	74,8%
Народжують вперше	402	70,3%
Народжують повторно	170	29,7%

Ускладнення перебігу вагітності в представленій групі розподілилися в такий спосіб (рис. 5.6): у 21 жінки встановлений діагноз – прееклампсія (3,7%), загроза переривання в різні терміни даної вагітності мала місце в кожній третій вагітній – 192 жінок (33,7%), анемія ж ускладнила перебіг гестації у 457 жінок групи прогнозування, що складало 79,9% випадків, передчасні

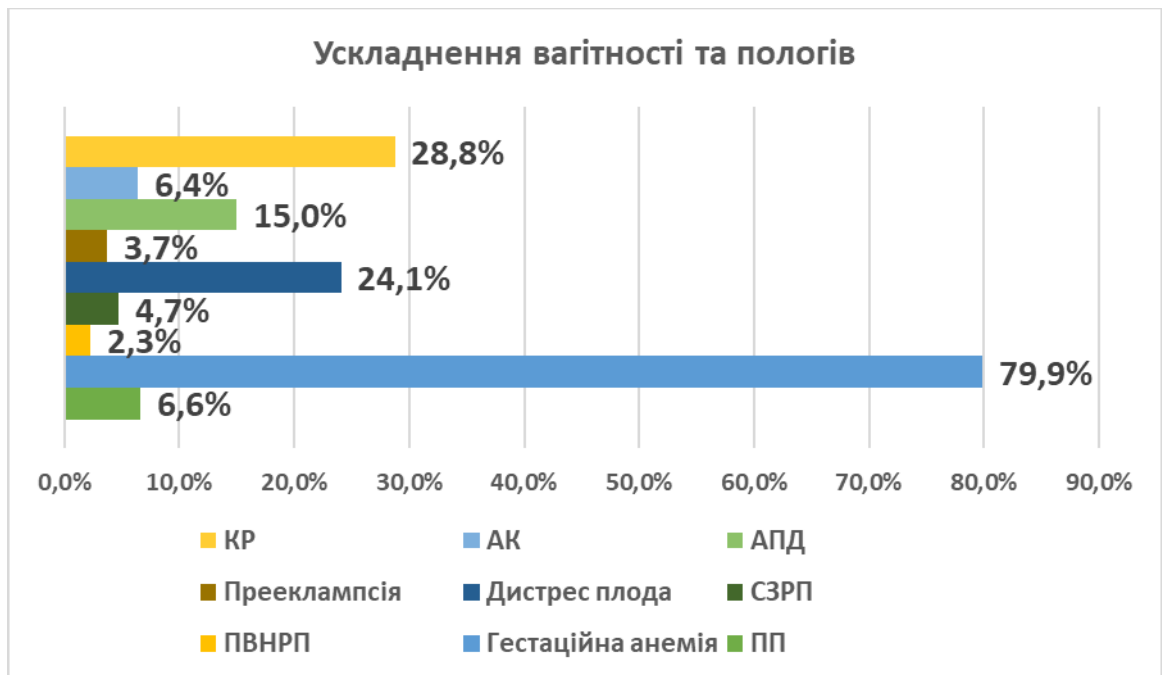


Рис. 5.6. Ускладнення гестації та пологів у вагітних ГП I (%).

пологи (ПП) – 38 жінок (6,6%), передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (ПВНРП) – 13 випадків (2,3%), синдром затримки росту плода (СЗРП) – 27 випадків (4,7%), дистрес плода – 16 (2,8%), частота кесаревого розтину (КР) в цій групі склала 28,8%.

Вагітність закінчилася пологами через природні статеві шляхи у 407 жінок, що становило 71,2%, а рівень оперативного розродження дорівнював 28,8%. Частота ускладнень у пологах склала 274 (47,9%). У її структурі переважали такі ускладнення: дистрес плода – 138 (24,1%), аномалії пологової діяльності (АПД) – 86 (15,0%), атонічні кровотечі (АК) в III періоді пологів – 37 (6,4%). Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти мало місце в 13 жінок з групи прогнозування (2,3%) (див. рис. 5.6).

У 572 жінок народилося живими 561 дитина (табл. 5.5), 11 дітей народилися мертвими (антенатальна загибель) і 2 дітей померли в ранньому неонатальному періоді, перинатальна смертність у цій групі жінок склала 23,2%. Відповідно до даних таблиці 5.5, практично здоровими народилося 124 дитини, що складає 22,1% випадків, у стані асфіксії народилося 437 дітей (77,9%). З них: у стані легкої асфіксії – 282 дитини (50,3%), у стані середньої та важкої асфіксії – 155 (27,6%) дітей, із яких 2 новонароджених померли в ранньому неонатальному періоді (одна дитина від гострої гіпоксії на фоні хронічної ПД при передчасному відшаруванні нормально розташованої плаценти, друга – на тлі респіраторного дистрес-синдрому, ЗРП і передчасних пологів).

Таблиця 5.5

**Стан новонароджених від жінок з ГП I (абс.ч., %)**

Показник	ГП I (n=561)	
	Абс.ч.	%
Здорові	124	22,1%
Асфіксія легка	282	50,3%
Асфіксія середнього і важкого ступенів	155	27,6%

Виявлені ускладнення є маркерами прогнозування розвитку ВАС в цих вагітних. На наш погляд, подальший аналіз функціональних, інструментальних та лабораторних показників у жінок групи прогнозування дасть змогу виявити найбільш інформативні прогностичні критерії щодо розвитку ВАС та уможливить розробку більш ефективної методики прогнозування акушерських і перинатальних ускладнень у цих жінок.

Результати ретельного багатоаспектного аналізу проведеної клінічної характеристики розвитку ВАС продемонстрували, що їхній розвиток залежить від наявності обтяженого соматичного та гінекологічного анамнезу, особливостей перебігу даної гестації. У групі прогнозування найбільшу кількість склали жінки молодого репродуктивного віку від 20 до 30 років зі значною частотою соціально-гігієнічних, медико-демографічних та соціально-психологічних проблем. Усі вагітні мали ЕГП, обтяжений гінекологічний анамнез (порушення менструального циклу, хронічний аднексит, полікістоз яєчників та кольпіт); ускладнений перебіг гестації (анемія, загроза переривання), тобто той доволі несприятливий фон, при якому існує висока ймовірність розвитку ВАС. Це призводить до порушення метаболічних реакцій та обмінних процесів у системі мати-плід, напруги, а в подальшому – до зриву адаптаційних резервів плода. У цій групі вагітних перинатальна смертність склала 23,2%. При цьому зауважимо, що в обстежуваних жінок не було важких форм ЕГП. На нашу думку, ці особливості можуть слугувати факторами прогнозування розвитку ВАС.

### **Висновки**

У вагітних із групи ВАС, були виявлені особливості соматичної, репродуктивної та акушерської патології.

Фактори ризику розвитку ВАС: молодий репродуктивний вік, значна частота соціально-гігієнічних, медико-демографічних та соціально-психологічних проблем, обтяжений соматичний, гінекологічний та репродуктивний анамнез.

Ці фактори будуть використані, як клінічні ознаки індивідуального ризику для прогнозування розвитку ВАС.

### 5.3 Основні принципи і структура оцінки ступеня ризику розвитку ВАС

Практика показує, що навіть докладніша клінічна оцінка факторів ризику розвитку ВАС, у поєднанні зі звичайними акушерськими методами обстеження, дає змогу виявити початкові форми ПД не більше ніж у третини вагітних. Найбільш використовуваним методом діагностики порушень у плацентарному комплексі на сьогодні є ультразвукове дослідження, яке широко використовується в практичній охороні здоров'я та є доволі ефективним. Науково обґрунтована програма ультразвукового обстеження вагітних, що набула досить широкого розповсюдження у всіх областях України, має за свою головну мету виявлення, передусім, вроджених вад розвитку плода [3]. Проте за сучасних умов є всі підстави більш широко практикувати проведення серійних УЗД, націлених на діагностику ранньої ПД. Як показує узагальнення літературних даних і наш власний клінічний досвід, для здійснення прогнозування і ранньої діагностики порушень у ФПК доцільно починати дослідження в I триместрі вагітності з 5-8 тижнів, на початку II триместру – в 15-19 тижнів, а повторні УЗД – в 24-27 і 33-36 тижнів гестації. Така програма ультразвукового моніторингу дає можливість своєчасно виявити не менше 80% порушень у ФПК.

Для розробки медичного алгоритму визначення ступеня індивідуального ризику розвитку адаптаційних порушень в ФПК у вагітних із ВАС були поставлені дві основні задачі:

1. Виявити статистичну залежність показників клініко-лабораторних та інструментальних методів обстеження у вагітних даної групи від наявних проявів ознак адаптаційних порушень у ФПК.

2. Розробити метод прогнозування ступеня індивідуального ризику адаптаційних порушень у ФПК в обстежених вагітних із використанням високо-ефективних інформаційно-прогностичних критеріїв.

Практика показує, що навіть детальна клінічна оцінка факторів ризику розвитку адаптаційних порушень у ФПК, у поєднанні зі звичайними акушерсь-

кими методами обстеження, дає змогу виявити початкові форми ПД не більше ніж у третини вагітних. Найбільш використовуваним методом діагностики порушень у ФПК сьогодні є УЗД, яким широко послуговуються в практичній охороні здоров'я та який має велику скринінгову здатність. Науково обґрунтована програма УЗД вагітних, що набула досить широкого розповсюдження у всіх областях України, має за свою головну мету виявлення, насамперед, уроджених вад розвитку плода.

Проте, за сучасних умов є всі підстави все ширше практикувати проведення серійних УЗД, націлених на ранню діагностику ПД. Як показує узагальнення літературних даних і наш власний клінічний досвід, для здійснення прогнозування й ранньої діагностики адаптаційних порушень у ФПК доцільно починати дослідження в I триместрі вагітності з 5-8 тижнів, на початку II триместру – в 15-19 тижнів, а повторні УЗД – в 24-27 та 33-36 тижнів гестації. Така програма ультразвукового моніторингу дає можливість своєчасно виявити не менше 80% порушень.

Для розробки ефективної системи прогнозування ВАС ми провели проспективний аналіз клініко-лабораторного, інструментального дослідження у 81 вагітної, які спостерігалися в ЖК та були розроджені в пологовому будинку м. Ужгород в 2022 р., та в яких на підставі клініко-функціональних, лабораторних, ультразвукових досліджень були встановлені ознаки плацентарної дисфункції. Ми назвали цю групу так: Група прогнозування II (ГП II), оскільки на підставі виявлених факторів ризику щодо розвитку ВАС ми розробили методику прогнозування розвитку ВАС. Контрольна група (КГ) – 50 практично здорових вагітних жінок.

При УЗД вагітних ГП II, порівняно з КГ вагітних, у I триместрі гестації (5-8 тижнів) було виявлено низку особливостей під час формування ФПК (рис. 5.7). Гіпоплазію хоріону діагностували в 45 (55,6%) випадках проти 34 (17%), потовщення «decidua basalis» – у 61 (75,3%) випадку проти 28 (14%), гіпертонус міометрію – у 28 (34,6%) випадків проти 24 (12%), зміни жовткового мішка – у 21 (25,9%) випадку проти 18 (9%) спостережень.

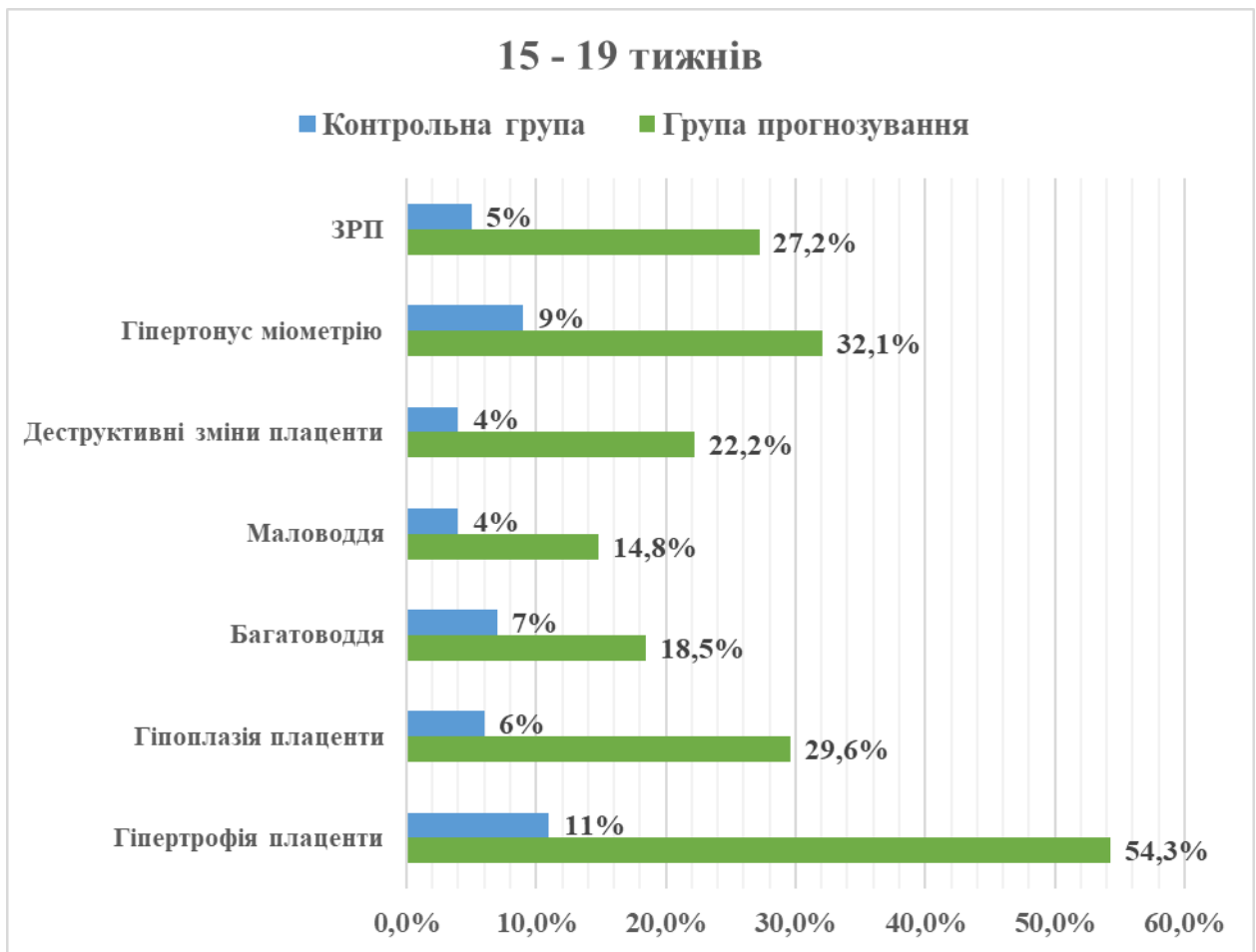
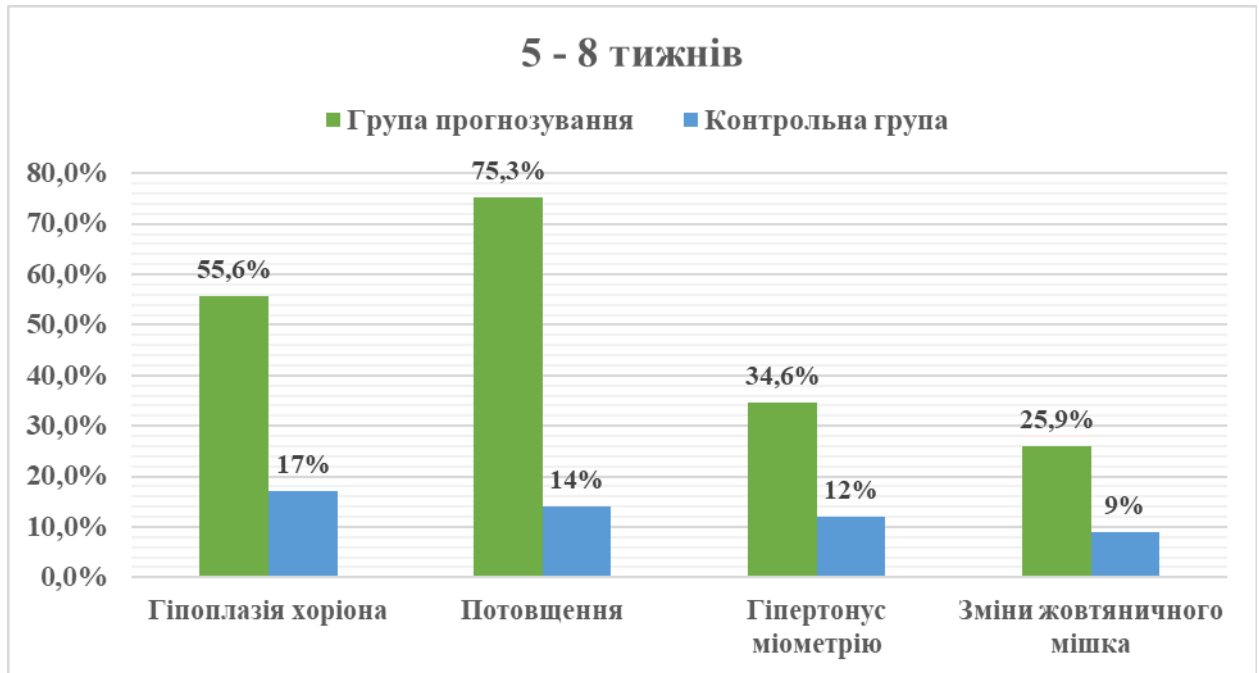


Рис. 5.7. Ультразвукові особливості ФПК в обстежених вагітних (%) ГП II та КГ.



На початку II триместру вагітності (15-19 тижнів) гіпертрофія плаценти виявлена у 44 (54,3%) випадках проти 22 (11%) випадків, гіпоплазія плаценти – у 24 (29,6%) випадках проти 12 (6%), багатоводдя – у 15 (18,5%) випадках проти 14 (7%), маловоддя – у 12 (14,8%) випадках проти 8 (4%), деструктивні зміни плаценти діагностували у 18 (22,2%) випадках проти 8 (4%), гіпертонус міометрію – у 26 (32,1%) випадках проти 18 (9%), синдром ЗРП мав місце у 22 (27,2%) проти 10 (5%) випадків ( $p < 0,05$ ).

Для розвитку адаптаційних порушень у плаценті характерна наявність більш високої ультразвукової щільності, ступінь якої відображає важкість інволютивних морфологічних змін у плаценті. Структурність плаценти на початку II триместру гестації ми визначали в балах за допомогою шкали Kozłowski [28]. Відповідно до отриманих даних, відзначається збільшення цього показника у вагітних ГП II, порівняно з КГ.

Отже, результати УЗД та вивчення особливостей формування ФПК в I та II триместрах вагітності діагностично цінні стосовно прогнозування дезадаптаційних порушень у ФПК, починаючи з ранніх термінів гестації. При виражених ехографічних ознаках порушень формування ФПК можна припустити подальше відставання розвитку плаценти. Показники доплерометрії (збільшення ІР та ІІ) є ознаками явних дезадаптаційних розладів у системі мати-плацента-плід, які з'являються в III триместрі вагітності і, згідно з даними літератури та нашими власними спостереженнями, є свідченням вже існуючої ПД, а тому, на нашу думку, не можуть бути самостійним інформаційно-прогностичним критерієм.

Зміни гормональної функції ФПК піддаються кількісній оцінці й можуть бути доступним прогностичним тестом виявлення адаптаційних порушень у системі мати-плацента-плід. З цією метою в обстежуваних вагітних ГП II ми визначали відсоткове відхилення рівнів гормонів ФПК стосовно до КГ як найбільш інформативних маркерів гормональної регуляції плаценти. Так, згідно з отриманими даними (рис. 5.8), у I триместрі гестації концентрація ПЛ (плацентарний лактоген) в ГП II була на 29,4%,  $E_2$  (естрадіол) – на 27,4%,  $E_3$

(естріол) – на 28,6%, Пг (прогестерон) – на 34,4%, ХГЛ (хоріонічний гонадотропін людини) – на 28,3% менше, а Кр (кортизол) – на 36,1% більше, відносно показників КГ. В II триместрі рівень ПЛ був менше уже на 38,4%,  $E_2$  – на 25,4%,  $E_3$  – на 34,6%, Пг – на 39,6%, ХГЛ – на 32,4%, а Кр – більшим на 45,3%. Наявні розбіжності між групами у всіх випадках були достовірними ( $p < 0,05$ ). Показники гормональної активності плаценти в ранні терміни гестації є прогностично цінними.



Рис. 5.8. Зміни гормональної функції ФПК у вагітних ГП II (%).

Система імунітету є однією з основних систем, що забезпечують гомеостаз організму. Оскільки існує пряма залежність між функціональною спроможністю формуючого ФПК та станом імунного реагування, зокрема на антигени трофобласту, ми провели дослідження в цьому напрямку для виявлення можливих прогностичних імунологічних критеріїв. Основні зміни системного імунітету щодо КГ вагітних подані на рис. 5.9. У ГП II, порівняно з КГ, виявлені такі особливості: збільшення імунорегуляторного індексу (СД4+/СД8+) на 10,5% в I триместрі та на 27,8% на початку II триместру, вміст В – лімфоцитів (СД19+) був більше на 49,5% в I триместрі та на 12,3% на початку II триместру, рівень природних кілерів (СД56+) – на 43,1%

в I триместрі та на 86,4% на початку II триместру, показник гемолітичної активності класичного шляху активації комплементу (CH50) в I триместрі підвищувався на 65,5%, але на початку II триместру вагітності виявлявся зниженим на 7,9%.

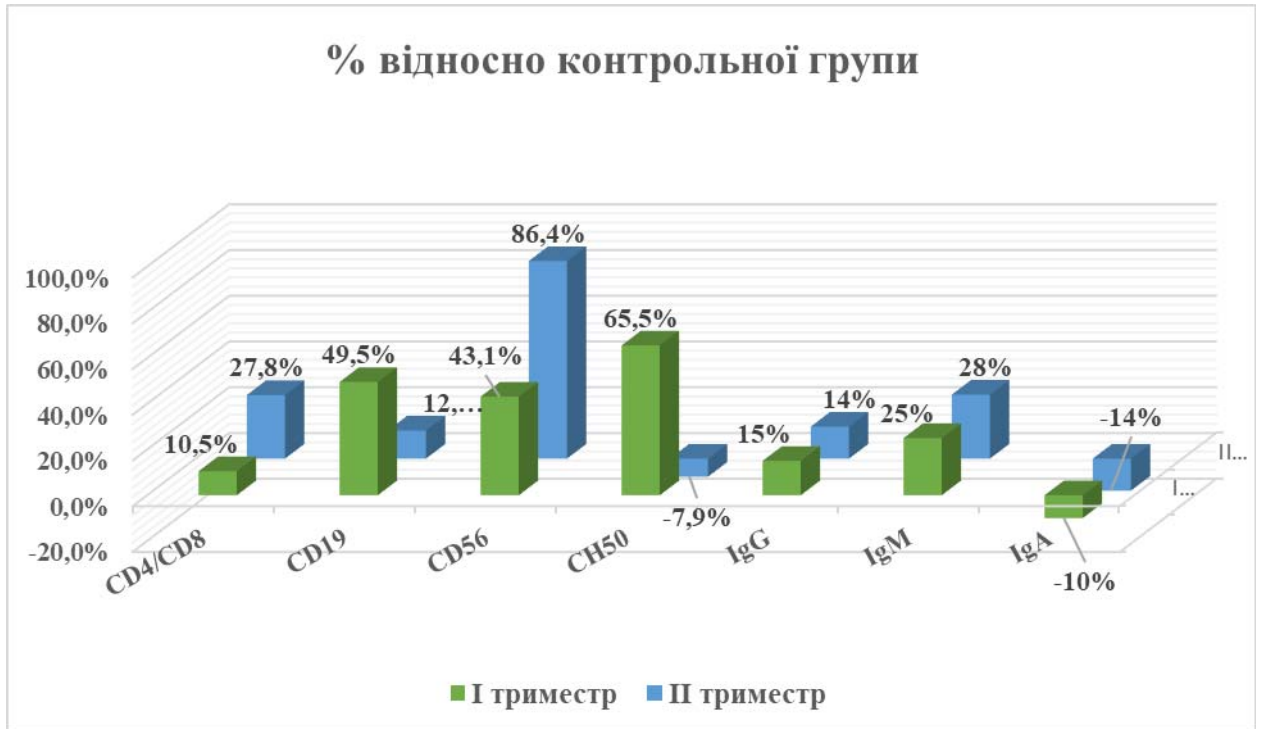


Рис. 5.9. Зміни системного імунітету у вагітних ГП II прогнозування.

Рівень імуноглобулінів був таким: в I триместрі в ГП II, відносно КГ вагітних, рівень IgG та IgM був вищим на 15% і 25% відповідно, рівень IgA був меншим на 10%, на початку II триместру вагітності рівень IgG та IgM був вище на 14% та 28% відповідно, а рівень IgA менше на 14%. У зв'язку з цим, на нашу думку, можна зробити висновок про доцільність включення вищезазначених показників імунного статусу в систему прогнозування ризику розвитку ВАС.

Враховуючи відомий з літературних джерел [198-201] взаємозв'язок ступеня тяжкості ПД та синдрому затримки росту плода (ЗРП) зі станом реологічних й агрегаційних властивостей крові, ми провели дослідження гемокоагуляційних показників у вагітних ГП II з метою виявлення прогностичних ознак ризику розвитку дезадаптаційних порушень у ФПК. Динаміка змін гемокоагуляційних показників в I та на початку II триместру, відносно КГ, представлена на рис. 5.10.



Рис. 5.10. Динаміка змін гемокоагуляційних показників у вагітних ГП II.

Серед широкого спектру гемостазіологічних показників у I триместрі вагітності в ГП II найбільш інформативними виявилися: АЧТЧ (-23%) та АЧР (+16,2%), й на початку II триместру (-40% та -11,7% відповідно). ІПІ був вдвічі рази вищим у вагітних ГП II в I триместрі та на початку II триместру відносно показників КГ. Концентрація ПДФФ у вагітних ГП II в I триместрі була достовірно вище в 3,7 рази, а на початку II триместру в 3,9 рази проти КГ.

Особливої уваги заслуговував рівень стійких метаболітів простацикліну – 6-кето-PgF<sub>1α</sub> та тромбоксану – TxB<sub>2</sub>. Концентрація першого була на 46,5% нижче, а другого – на 74,7% вище, відносно КГ вже в I триместрі вагітності. Отже, співвідношення 6-кето-PgF<sub>1α</sub>/TxB<sub>2</sub> в I триместрі в ГП II було в 3,3 рази більшим.

Отже, зіставлення показників системи гемостаза у вагітних ГП II, порівняно з КГ, дало змогу виокремити ті, що можуть бути використані як прогностичні критерії ризику розвитку дезадаптаційних розладів у системі мати-плацента-плід та ВАС.

Для створення системи прогнозування дезадаптаційних порушень у ФПК у вагітних ГП II за основу математичного моделювання нами було взято послідовну процедуру розпізнавання, яка впливає з методу Байєса. Теоретична основа даного методу базується на теорії розпізнавання образів. При використанні невеликої кількості ознак (не більше 10), імовірність наявності зв'язку між тими з них, що враховуються, невелика, але збільшення кількості ознак призводить до значного підвищення імовірності зв'язку між ними, що значно знижує точність моделювання. Також повністю відсікається діагностична інформація, що закладена в поєднаних варіантах ознак. Як показник зв'язку між ними, використано коефіцієнт парної кореляції Пірсона. Усього було винайдено близько 40000 коефіцієнтів кореляції. Висококорелятивними вважалися ознаки, парний коефіцієнт кореляції яких був за модулем більшим ніж 0,6. У результаті було встановлено 9 груп висококорелятивних ознак, які й були покладені в основу нашої методики прогнозування ВАС.

Отже, аналіз отриманих нами статистичних даних дав змогу значно скоротити кількість ознак, що не мають істотного розходження, для оцінки ступеня індивідуального ризику розвитку ВАС.

Основні групи найбільш інформативних ознак представлені в табл. 5.6. У цій таблиці представлені статистично опрацьовані дані (розрахунки коефіцієнта правдоподібності і прогностичного коефіцієнта, а також – інформативності ознаки) у вагітних ГП II.

Таблиця 5.6

**Інформаційна цінність ознак та прогностичні коефіцієнти для оцінки  
ступеня індивідуального ризику розвитку ВАС**

№	Найменування ознак	Відношення різниці ознак	Прогностичний коефіцієнт	Інформаційна цінність ознаки
1.	<u>Вік:</u> - до 20 років - від 21 до 35 років - більше 35 років	2,17 1,19 2,14	3,62 -0,93 3,20	2,02 0,39 2,03
2.	<u>Гінекологічна патологія:</u> - порушення менструальної функції - хронічний аднексит - полікістоз яєчників	2,2 2,01 1,29	3,16 3,41 1,04	1,65 1,48 0,34
3.	<u>Екстрагенітальна патологія:</u> - артеріальна гіпертензія - пієлонефрит - патологія ЩЗ - анемія	1,86 2,64 4,14 1,39	2,19 4,49 5,78 2,07	0,79 2,51 4,68 1,59
4.	<u>Ускладнення даної вагітності в I триместрі:</u> - загроза переривання - анемія	2,64 3,19	4,18 5,31	4,32 3,21
5.	<u>УЗД I триместр:</u> - гіпоплазія хоріону - потовщення «decidua basalis» - гіпертонус міометрію - зміни жовтяничного мішка <u>УЗД II триместр:</u> - гіпертрофія плаценти - гіпоплазія плаценти - багатоводдя - маловоддя - гіпертонус міометрію - деструктивні зміни плаценти - ретардація плода - зміна структурності плаценти (шкала P.Kozlowki) > 4 балів	2,16 2,09 1,48 1,29 2,32 2,92 1,8 2,38 1,8 2,6 5,32 1,8	3,54 3,48 1,92 1,31 3,30 4,28 3,20 4,08 3,74 3,6 6,6 2,0	2,42 1,92 1,79 0,82 4,48 2,61 1,74 2,74 2,12 2,22 5,8 1,6

Продовження табл. 5.6

№	Найменування ознак	Відношення різниці ознак	Прогностичний коефіцієнт	Інформаційна цінність ознаки
6.	<u>Ендокринний статус I триместр:</u>			
	- E <sub>3</sub> <30%	2,4	3,6	2,40
	-ХГЛ <30%	2,7	4,1	2,81
	-Пг <35%	1,7	2,0	2,0
	-ПЛ <30%	2,8	3,8	1,88
	- Кр >30%	2,7	4,2	2,8
	<u>II триместр:</u>			
	- Пг <40%	2,2	3,8	1,82
	- ПЛ <40%	2,82	4,4	2,6
	- E <sub>3</sub> <40%	2,78	4,7	2,39
- Кр >40%	3,4	5,5	3,72	
7.	<u>Зміни системного імунітету I триместр:</u>	3,6	5,4	3,8
	- CD4+/CD8+ >2	1,52	2,42	1,72
	- CD19+ >25%	3,4	5,2	3,6
	- CD56+ >25%	2,4	4,8	2,6
	- CH50 >30%	1,78	2,76	2,84
	- IgG >10%	1,92	2,58	4,12
	- IgM >20%	1,78	2,54	2,88
	- IgA <10%			
	<u>АФА:</u>	2,55	4,4	1,64
	- наявні	1,40	-0,90	0,86
- відсутні				
8.	<u>Зміни гемостаза I триместр:</u>			
	- АЧТЧ < 30 сек	2,2	3,4	1,94
	- АЧР >70 сек.	2,6	3,6	3,12
	- ІТП >20 у.о.	3,2	4,4	2,6
	- ПДФФ >2x10 г/л	2,4	3,6	2,42
	- Pgl <sub>2</sub> /TxA <sub>2</sub> <0,8	2,68	4,4	4,34
9	Рівень PAPP-A в I триместрі	2,0	3,6	1,7

Внаслідок проведеного аналізу нами були виявлені високі інформаційні показники (більше 3,0 у.о.) для оцінки індивідуального ризику розвитку ВАС. Серед широкого спектру анамнестичних даних найістотніше значення мають такі: вік вагітної (менше 20 років і більше 35 років); наявність ЕГП (захво-

рювань ШЗ та наявність артеріальної гіпертензії); поєднання соматичної захворюваності із супутньою генітальною патологією (порушеннями менструального циклу, хронічним аднекситом); ускладнений перебіг вагітності в I триместрі (загроза переривання, анемія); порушення формування ФПК (за даними УЗД в I триместрі гестації та на початку II триместру).

Серед великого обсягу лабораторних показників у I триместрі найбільш інформативними виявилися такі: концентрація ПЛ (плацентарний лактоген), ХГЛ (хоріонічний гонадотропін людини), Кр (кортизол) та Е<sub>3</sub> (естріол); імунорегуляторний коефіцієнт, вміст СД56+, рівень загальної гемолітичної активності комплементу, присутність АФА; показники АЧТЧ, АЧР, ПДФФ, ІТП та Pgl<sub>2</sub>/TxA<sub>2</sub>. На початку II триместру, додатково до цього, інформативності набували дані ультразвукового моніторингу ФПК, зміни концентрації Пг (прогестерон), ПЛ, Е<sub>3</sub> та Кр. При порівняльному аналізі відношення поодинокості, прогностичного коефіцієнта й інформаційної цінності були встановлені найбільш високі значення вищеописаних параметрів, що склали основу прогностичної моделі оцінки ступеня індивідуального ризику розвитку дезадаптаційних порушень в ФПК у вагітних із ВАС (з представлених 46 показників залишилось тільки 34). Основні принципи запропонованої нами методики подані в таблиці 5.7.

Таблиця 5.7

### Методика прогнозування дезадаптаційних порушень в ФПК (бали)

№	Найменування ознак	Прогностичний коефіцієнт (бали)
1.1	<u>Вік:</u>	
	- до 20 років	3,0
	- більше 35 років	3,0
22.	<u>Екстрагенітальна патологія:</u>	
	- захворювання щитовидної залози	6,0
	- артеріальна гіпертензія	4,5
33.	<u>Гінекологічна патологія:</u>	
	- запальні процеси геніталій	3,5
	- порушення менструального циклу	3,5



Продовження табл. 5.7

№	Найменування ознак	Прогностичний коефіцієнт (бали)
4.4	<u>Ускладнення даної вагітності в I триместрі:</u> - загроза переривання - анемія	4,0 5,0
5.5	<u>УЗД I триместр:</u> - гіпоплазія хоріону - потовщення «decidua basalis» <u>УЗД II триместр:</u> - гіпертрофія плаценти - гіпоплазія плаценти - гіпертонус міометрію - багатоводдя - маловоддя - деструктивні зміни плаценти - ЗРП	4,0 4,5 4,0 5,0 4,5 4,0 5,0 4,0 6,0
6.6	<u>Ендокринний статус I триместр:</u> - ПЛ <30% -ХГЛ <30% - E <sub>3</sub> <30% -Кр >30% <u>II триместр:</u> -Пр <40% - ПЛ <40% -Кр >40% - E <sub>3</sub> <40%	2,5 3,0 2,0 3,0 2,5 3,0 4,0 3,5
7.7	<u>Імунний статус I триместр:</u> - CD4+/CD8+ >2 - CD56+ >25% - СН50 >30% <u>АФА:</u> - наявні	4,0 4,0 3,5 3,0
8.8	<u>Стан гемостаза I триместр:</u> - АЧТЧ < 30 сек - АЧР >70 сек. - ІТП >20 у.о. - ПДФФ >2x10 г/л - P <sub>g</sub> I <sub>2</sub> /TxA <sub>2</sub> <0,8	3,5 4,0 4,0 3,0 4,0
9.9	<u>Рівень PAPP-A в I триместрі</u>	4,0

При цьому нами була використана найбільш зручна для практичної охорони здоров'я бальна система. Оцінка ступеня індивідуального ризику більш доцільна в I триместрі та на початку II триместру гестаційного періоду. Такий підхід, на нашу думку, є найбільш раціональним стосовно проведення ефективних лікувально-профілактичних заходів. Для його практичного застосування пропонуються три ступені індивідуального ризику розвитку дезадаптаційних порушень в ФПК: високий, середній та низький.

У I триместрі: високий – більше 40 балів; середній – від 31 до 40 балів; низький – до 30 балів. На початку II триместру: високий – більше 50 балів; середній – від 41 до 50 балів; низький – до 40 балів.

### **Висновки**

Запроваджена бальна методика прогнозування ВАС показала високу чутливість (91,8%) та специфічність (85,6%). Після перевірки системи кількісної оцінки результати досліджень впроваджені в клінічну практику.

Отримані у даному розділі результати відображено у наступних публікаціях:

1. Lemish NY. Basic principles and structure of risk assessment of Great obstetrical syndromes. REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN. 2022;8:32–40. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.8.2022.273294>

2. Lemish NY. Peculiarities of clinical characteristics of pregnant with symptoms of Great obstetrical syndromes. REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN. 2022;7:47–52. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.7.2022.272472>

3. Леміш НЮ. Комбінований пренатальний скринінг I триместру вагітності як прогностичний маркер розвитку «великих акушерських синдромів». Український журнал «Здоров'я жінки». 2022;3(160):36–41. DOI: 10.15574/HW.2022.160.36

## РОЗДІЛ 6

### МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ АДАПТАЦІЙНИХ ПОРУШЕНЬ У ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОМУ КОМПЛЕКСІ У ВАГІТНИХ ІЗ ВЕЛИКИМИ АКУШЕРСЬКИМИ СИНДРОМАМИ

Багато дослідників підкреслюють, що розвиток ВАС – це зрив адаптаційних процесів в материнському організмі під впливом дії патологічних факторів. Таким чином, ми не повністю розуміємо сутність патогенетичних механізмів і спостерігаємо лише кінцеві клінічні результати, які виникають через реалізацію патологічного механізму. Очевидно, що не можна передбачити результат, який ми бажаємо досягти, впливаючи на симптом, а не на основну причину патології. При цьому існує реальний ризик погіршення стану плода. Однак до клінічна стадія розвитку ВАС, дає надію на розробку методів не лише прогнозування, а й запобігання ускладнень вагітності, попередження та зменшення тяжкості їхніх наслідків для матері та дитини [2, 5, 23, 34, 56, 77, 89, 112, 117, 119].

I група дослідження вагітних отримувала під час даної вагітності загальноприйняті діагностичні та лікувально-профілактичні заходи протягом 2019-2022 рр. згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 15.07.2011 № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні».

#### **6.1 Клінічний перебіг вагітності та пологів у обстежених вагітних**

За даними рис. 6.1, за роками частота загрози переривання вагітності коливалася від 6 (20,0%) до 11 (36,7%) випадків, у середньому ( $M \pm m$ ) – 31,7%. У II триместрі вагітності (рис. 6.2) відзначалася значна частота загрози переривання вагітності – від 9 (30,0%) до 11 (36,7%) випадків, у середньому ( $M \pm m$ ) – 33,3%. Рівень ранніх передчасних пологів коливався в межах від 1 (3,3%) до 2 (6,7%) випадків, у середньому ( $M \pm m$ ) – 4,1%. За роками дослідження (2019-2022 рр.) за нозологічними формами ускладнень гестаційного періоду істотних достовірних відмінностей не встановлено.



Рис. 6.1. Перебіг I триместру в обстежених вагітних (%).



Рис. 6.2. Перебіг II триместру в обстежених вагітних (%).

Дані, щодо клінічного перебігу вагітності III триместру представлені на рис. 6.3.

Передусім було помітним високий рівень загрози передчасних пологів, який коливався від 8 (26,7%) до 11 (36,7%) випадків, у середньому ( $M \pm m$ ) – 45,05%. Це призвело до високого рівня перинатальної патології. Крім того, спостерігалася велика частота передчасних пологів – від 2 (6,7%) до 4 (13,3%) випадків, у середньому ( $M \pm m$ ) – 10,8%. Відзначалися стабільні високі показники таких ускладнень III триместру вагітності: гестаційної анемії – 26,7% проти 33,3% випадків,  $M \pm m$  – 29,2%; прееклампсії – від 10,0% до 13,3% випадків,  $M \pm m$  – 7,1%; плацентарної дисфункції із синдромом ЗРП – від 3 (10,0%) до 5 (16,7%) випадків, у середньому ( $M \pm m$ ) – 13,4%; порушення мікробіоцинозу статевих шляхів – від 6 (20,0%) до 8 (26,7%) випадків, у середньому ( $M \pm m$ ) – 24,2%.



Рис. 6. 3. Перебіг III триместру в обстежених вагітних (%).

Особливості клінічного перебігу пологів (рис. 6.4) були такими: високий рівень передчасного розриву плодових оболонок – від 5 (16,7%) до 6 (20,0%) випадків, у середньому – 16,7% випадків. Це стало однією з причин значної частоти різних варіантів аномалій пологової діяльності – від 6,7% до 13,3%.

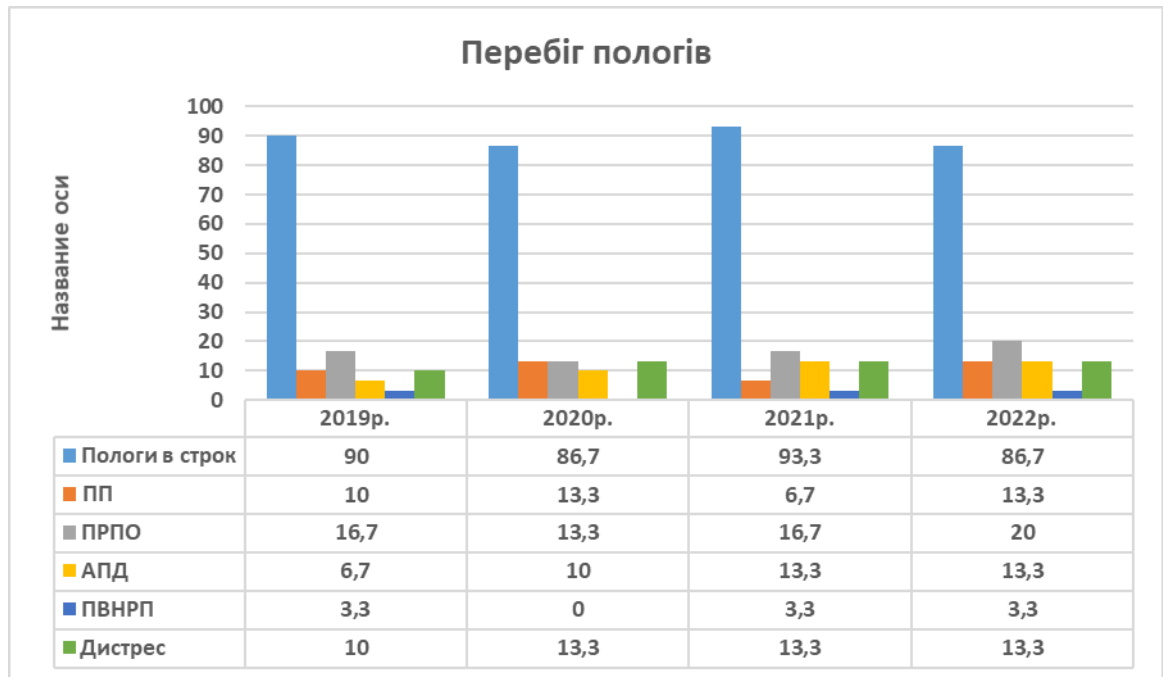


Рис. 6.4. Перебіг пологів у обстежених вагітних (%).

На рис. 6.5 представлено оперативні методи розродження у обстежених вагітних. Ми спостерігаємо високу частоту кесарського розтину – 26,7% до 33,3 випадків,  $(M \pm m) - 30,1\%$ ; вакуум-екстракція плода – 6,7% до 10,0% випадків,  $(M \pm m) - 7,5\%$ . За роками дослідження достовірних відмінностей між показниками не встановлено.

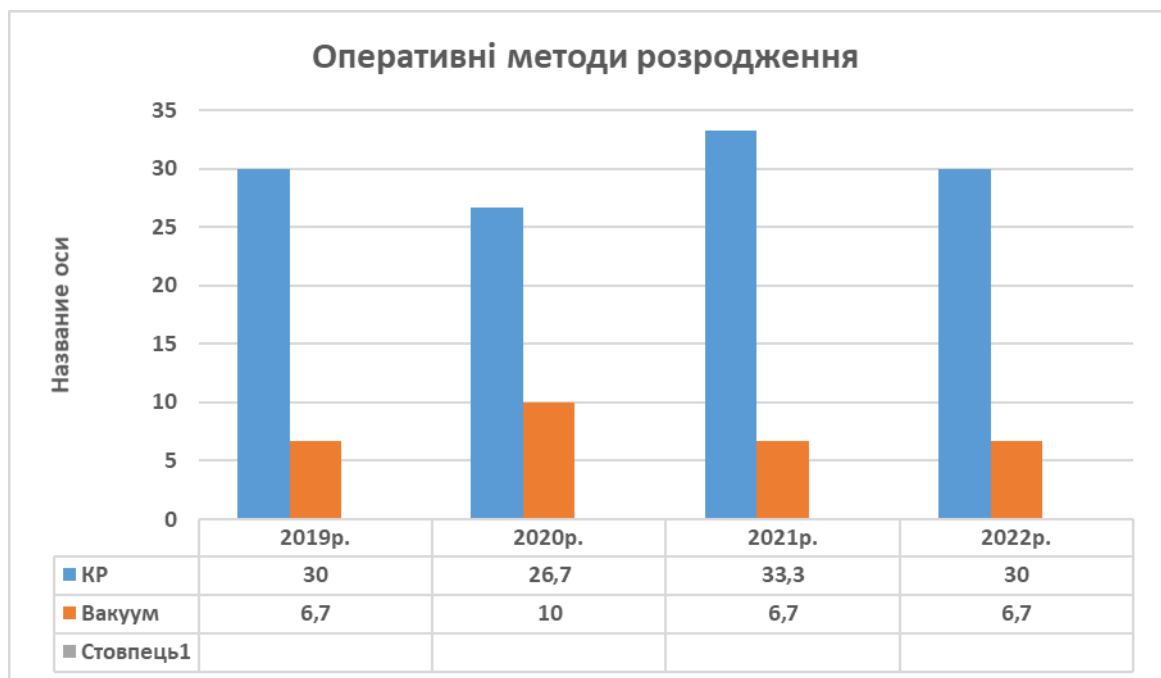


Рис. 6.5. Оперативні методи розродження в обстежених вагітних (%).

Дані, представлені на рис. 6.6, містить інформацію про стан новонароджених і основні ускладнення, які можуть виникнути під час раннього неонатального періоду. Розвиток респіраторного дистрес-синдрому та синдрому ЗРП спостерігався від 13,3% випадків до 20,0% випадків і від 10,0% випадків до 16,7% випадків ( $M \pm m$ ) – 17,5% та 14,2% відповідно.



Рис. 6.6. Перинатальні наслідки розродження (%).

Реалізація внутрішньоутробного інфікування та його антенатальні ознаки також спостерігалися від 10,0% випадків до 13,3% випадків, ( $M \pm m$ ) – 12,5%; гіпербілірубінемія коливалася від 3,3% до 6,7% випадків, ( $M \pm m$ ) – 4,2% випадків. За час спостереження достовірних відмінностей не виявлено.

### Висновки

Отримані результати відображають недостатню ефективність загальноприйнятих методів прегравідарної підготовки та профілактики розвитку цих ускладнень. Подальший аналіз функціональних, інструментальних та лабораторних показників у них може допомогти виявити найбільш інформативні прогностичні критерії щодо розвитку ВАС, а також розробити ефективну методику профілактики цих ускладнень.

## 6.2 Перебіг вагітності та пологів на тлі ЗРП в обстежених вагітних

Затримка росту плода (ЗРП), яка є проявом тяжких порушень в системі мати-плацента-плід, є основною проблемою сучасного акушерства попри досягнення сучасної науки. Актуальність цієї проблеми зумовлена її взаємозв'язком із загибеллю плода, неонатальною смертністю, дитячими та неонатальними захворюваннями та ризиком серцево-судинних захворювань у зрілому віці [1, 2, 16, 18-20, 22]. Своєчасне виявлення даної патології має важливе значення для сприятливого результату вагітності [2, 18]. За даними сучасної літератури, ЗРП трапляється в 5,0-17,6% вагітних, причому частота ЗРП у недоношених дітей вища та становить 15,7-22,0% [1, 3, 18, 60, 77, 78].

За терміном формування прийнято виокремлювати ранню та пізню ЗРП. Рання ЗРП виявляється до 32-34 тижнів вагітності. Пізня ЗРП розвивається після 34 тижнів вагітності. Така класифікація розділяє 2 різних фенотипи ЗРП, що відрізняються за тяжкістю та причиною розвитку [1, 4, 20, 22, 67, 62]. На ранню ЗРП припадає 20-30% всіх випадків ЗРП. У 50% випадків рання ЗРП супроводжується ранньою преклампсією [1, 4, 7, 12, 22, 34, 56, 78]. Ранній початок ЗРП обумовлюється тяжкою плацентарною дисфункцією та хронічною гіпоксією плода. Тому при ранній ЗРП відбуваються відхилення в доплерометрії артерії пуповини [4, 5, 7, 9, 178]. За відсутності лікування на даній стадії захворювання погіршується стан плода з прогресуванням та декомпенсацією гіпоксії та ацидозу, і показники доплерометрії значно погіршуються [3, 4, 5, 7, 9, 118, 134].

Рання ЗРП обумовлена неповноцінною інвазією трофобласту в міометральний сегмент спіральних артерій. При цьому зміни матково-плацентарного кровообігу (МПК) полягають у відсутності фізіологічних гестаційних змін спіральних артерій, їхнім спазмом та ураженням судинної стінки, як при аутоімунних процесах. Це призводить до порушення кровообігу в міжворсинчастому просторі, уповільнення кровоплину в спіральних артеріях, порушення мікроциркуляції крові між матір'ю та плодом, унаслідок чого



можуть розвиватися ішемічні інфаркти у плаценті. Провідним патогенетичним механізмом пізньої ЗРП є порушення МПК, що проявляється хронічною гіпоксією, перерозподілом плодового кровообігу, з переважаючою перфузією головного мозку плода. Вважається, що ЗРП є важливішою проблемою, ніж передчасні пологи, в розвитку наступних судинних захворювань [5-10, 18-22, 117, 156, 189].

Синдром ЗРП на тлі плацентарної дисфункції є клінічним проявом ВАС, причиною перинатальної захворюваності та смертності, підвищеного ризику розвитку раптової малюкової смертності у всіх країнах світу і є проблемою для охорони здоров'я всього світу в цілому [11-18].

Синдром ЗРП був виявлений у 99 жінок, із групи ВАС. З них 21 вагітна з ранньою формою ЗРП, а 78 вагітних з пізньою формою ЗРП.

При вивченні особливостей перебігу I триместру вагітності в обстежених пацієнток достовірних відмінностей не виявлено. Варто зазначити, що в першій групі вагітних з ранньою формою ЗРП частіше зустрічався ранній гестоз легкого ступеня 8 (38,1%) випадків проти 25 (32,1%) (ВШ=0,8; 95% ДІ 0,3-2,1), водночас як у групі з пізньою формою ЗРП, виявлено збільшення частоти гострих респіраторних захворювань 11 (14,1%) випадків проти 2 (9,5%) (ВШ=2,3; 95% ДІ 0,3-19,4) в першій групі. Загострення хронічного циститу були відзначені у групі вагітних з ранньою формою ЗРП в 1 (4,7%) випадку проти 7 (8,9%) випадків у другій групі вагітних з пізньою формою ЗРП відповідно. Інші ускладнення не були позначені значимими відмінностями між групами. Ускладнення I триместру вагітності представлені рис. 6.7.

Аналіз перебігу II триместру в групі вагітних з пізньою формою ЗРП, виявив, що загроза переривання вагітності діагностувалася в 22 (28,2%) випадків (ВШ=1,6; 95% ДІ 0,4-3,8), з переходом до ІЦН, відсоток розвитку якої становив 6,4% випадків. Спостерігається більша частота АГ – 14,3% випадків (ВШ=0,04; 95% ДІ 0,1-0,3) у першій групі вагітних з ранньою формою ЗРП, ГРЗ – 7,7% та пієлонефрит вагітних – 5,1% випадків у групі пацієнток з пізньою формою ЗРП.

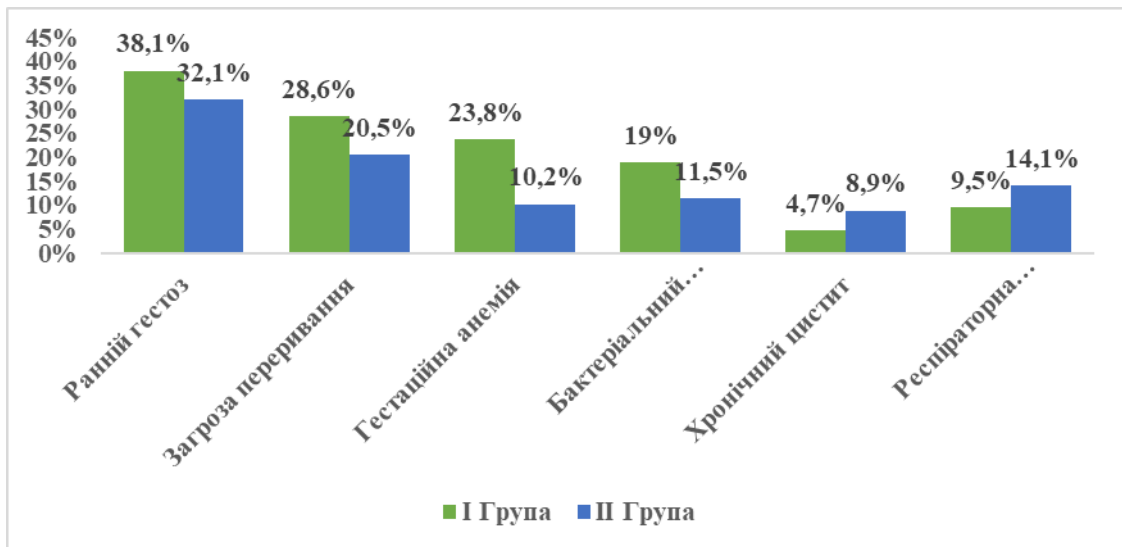


Рис. 6.7. Ускладнення I триместру вагітності в групах дослідження (%).

ПД і ЗРП частіше виявлялися з ранньою формою ЗРП і становить 5,8% випадків протягом II триместру вагітності. Інші відмінності не були статистично значимими. Гестаційна анемія була діагностована в 7 (33,3%) випадків (ВШ=1,1; 95% ДІ 0,2-5,5) в першій групі проти 29 (37,1%) в другій. Ускладнення II триместру вагітності представлені рис. 6.8.

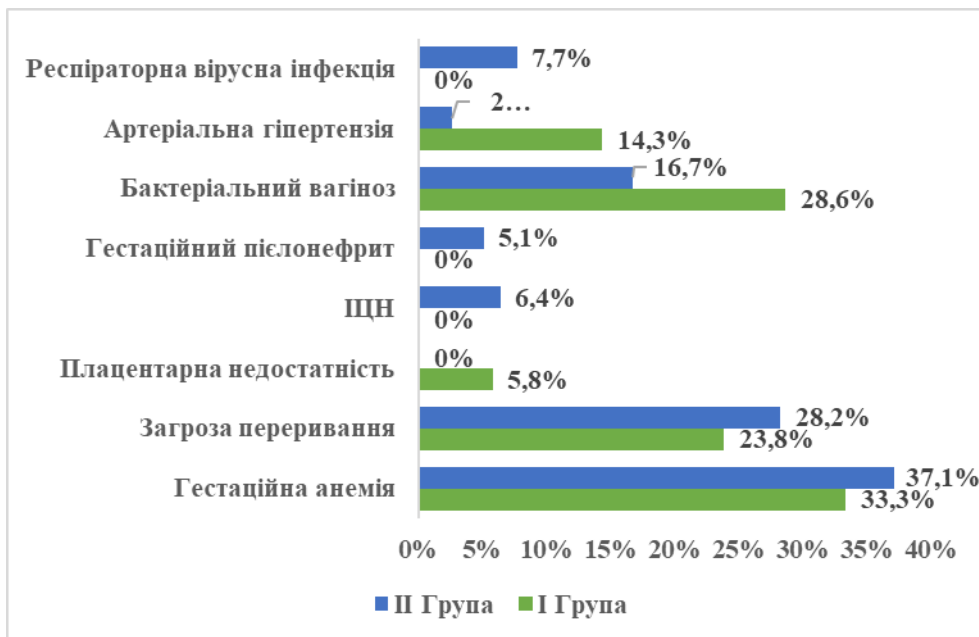


Рис. 6.8. Ускладнення II триместру вагітності в обстежених групах (%).

У III триместрі виявлено: ПД – 33,3% випадків (ВШ=0,75; 95% ДІ 0,2-1,6), ПЕ – 28,6% випадків (ВШ=0,3; 95% ДІ 0,1-0,3) та АГ – 14,3% випадків (ВШ=0,3; 95% ДІ 0,1-1,0) і виявлялися достовірно частіше в групі з ранньою формою ЗРП ( $p < 0,05$ ), а такі ускладнення як дистрес плода 4 (5,1%) випадків, гострі респіраторні захворювання 6 (7,7%) випадків були наявні тільки в групі з пізньою формою ЗРП. Виявлено, що в другій групі вагітних загроза передчасних пологів склала 4 (19,0%) випадки (ВШ=1,3; 95% ДІ 0,4-4,3) та гестаційна анемія – 4 (19,0%) випадки (ВШ=1,7; 95% ДІ 0,2-14,7) проти 21 (26,9%) випадки (ВШ=0,9; 95% ДІ 0,2-3,6) та 14 (17,9%) випадків в другій групі вагітних, відповідно, і були статистично недостовірними ( $p > 0,05$ ). Клінічний перебіг III триместру вагітності представлений на рис. 6.9.

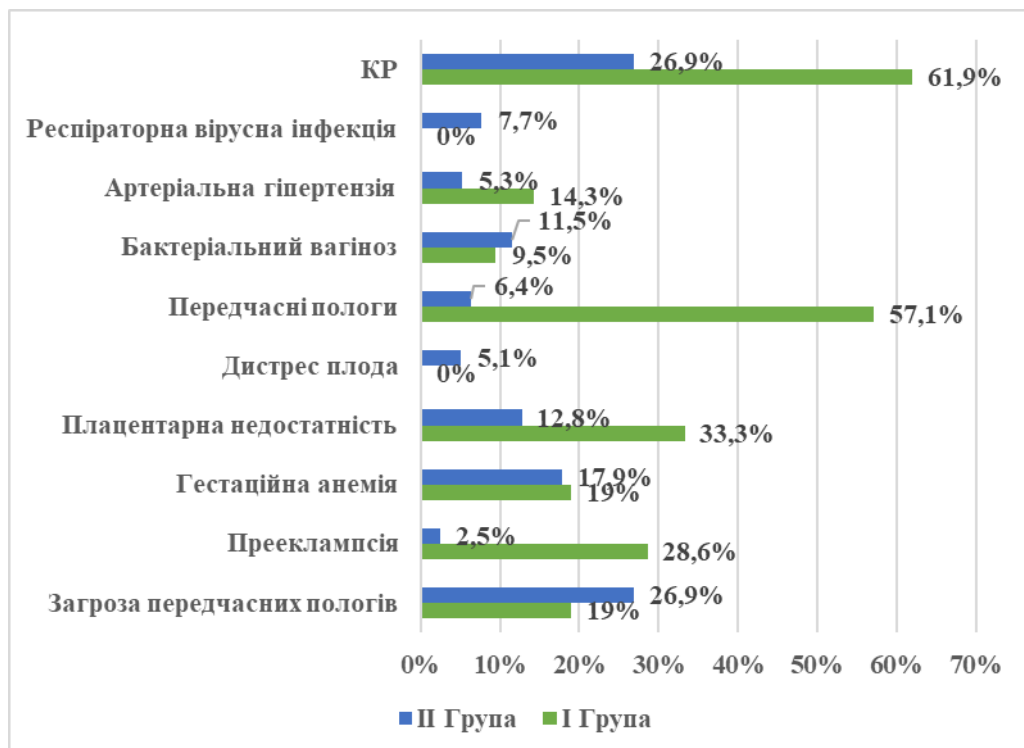


Рис. 6.9. Ускладнення III триместру вагітності в обстежених групах (%).

Зважаючи на відсутність достовірних клінічних предикторів синдрому ЗРП, для уточнення значимості функціональних методів діагностики нами були вивчені показники матково-плацентарного-плодового кровообігу в обстежених вагітних (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

**Показники доплерометрії в обстежених групах**

Показник	Група	
	з ранньою формою ЗРП (n=21)	з пізньою формою ЗРП (n=78)
АП	2,5*	1,8
МА права	2,4	1,8
МА ліва	3,0*	1,9
СМА	3,0*	4,2

Примітка. \* – статистично достовірна різниця  $p < 0,05$  між групами порівняння.

Згідно з отриманими нами даними, було встановлено, що при ранній формі ЗРП у вагітних першої групи, поряд із достовірним зниженням кровообігу в артерії пуповини (АП) та посиленням кровообігу в середньо-мозковій артерії (СМА), що свідчить про порушення стану плода, відзначалася зміна кровообігу в лівій матковій артерії (МА) ( $p < 0,05$ ), яка багатьма авторами розглядалася як несприятлива прогностична ознака, що й було підтверджено в нашому дослідженні.

Водночас, за пізньої форми ЗРП такої тенденції не спостерігалось. На тлі нормальних показників кровообігу у правій та лівій МА ми відзначали в пізніші терміни, після 34 тижнів вагітності, зниження кровообігу в АП та посилення кровообігу в СМА. Зміна кровообігу в лівій МА при ранній формі ЗРП спостерігалася ще й при перших вимірах показників доплерометрії у вагітних першої групи.

За даними багатьох дослідників саме зміна кровообігу в МА є ранньою прогностичною ознакою ЗРП, у той час як зміна в АП може реєструватися на пізніших термінах, і саме більш виражені зміни ми відзначали при ранній

формі ЗРП. Окрім того, виявлено, що в разі ранніх змін у МА та змінах в СМА у плода мали місце найбільш несприятливі результати у вигляді асфіксії при народженні, розвитку геморагічного синдрому тощо. Як видно з представлених даних, рання форма ЗРП асоційована з більш вираженими порушеннями показників доплерометрії, що зумовлює необхідність подальшого вивчення Фетоплацентарного комплексу для уточнення морфологічного субстрату виявлених закономірностей.

При вивченні структури гестаційного терміну розродження виявлено, що в групі з ранньою формою ЗРП термін у середньому становив 31 тиждень, а в групі з пізньою формою ЗРП – 39 тижнів. Зазначено, що частота розродження шляхом операції (кесаревого розтину) в групі з ранньою формою ЗРП достовірно є вищою і складала 13 (61,9%) випадків (ВШ=0,3; 95% ДІ 0,1-0,7), проти 21 (26,9%) випадків у групі з пізньою формою ЗРП ( $p<0,05$ ).

Була вивчена структура показань до кесаревого розтину в обстежених вагітних, але достовірних відмінностей по групах не виявлено. Проте такі показання, як рубець на матці, після оперативних пологів 2 (15,3%) випадків (ВШ=0,3; 95% ДІ 0,1-1,3), плацентарна дисфункція 4 (30,8%) випадки (ВШ=0,3; 95% ДІ 0,1-1,0), прееклампсія 3 (23,1%) випадки (ВШ=0,5; 95% ДІ 0,1-6,1), затримка росту плода 4 (30,8%) випадки (ВШ=0,3; 95% ДІ 0,1-1,1), відсутність готовності пологових шляхів 3 (23,1%) випадки (ВШ=0,3; 95% ДІ 0,1-1,9) частіше зустрічалися в групі з ранньою формою ЗРП.

Такі показання, як гострий дистрес плода 1 (4,8%) на початку першого періоду пологів мав місце лише у групі з пізньою формою ЗРП.

Також виявлено, що тазове передлежання 1 (7,6%) випадок (ВШ=0,5; 95% ДІ 0,1-6,1) та передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО) 2 (15,3%) випадки (ВШ=0,5; 95% ДІ 0,1-3,1) в першій групі вагітних проти 2 (9,5%) випадки та 4 (19,0%) випадки в другій групі вагітних, відповідно, траплялися практично в однаковій кількості.

Структура показань до оперативного розродження представлена на рис. 6.10.

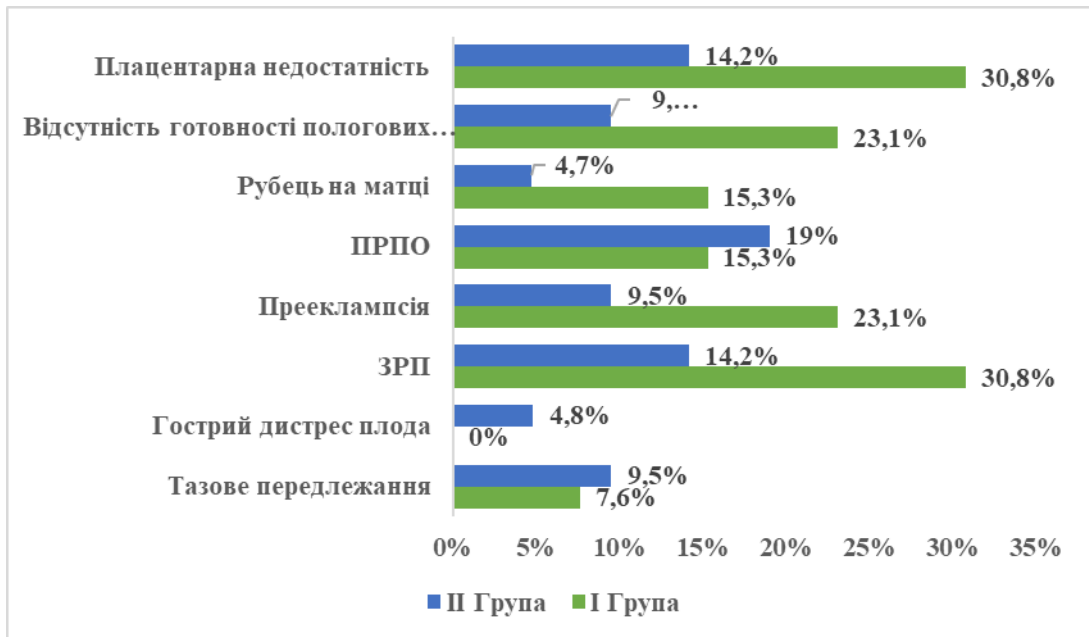


Рис. 6.10. Структура показань до оперативного розродження в обстежених групах (%).

### Висновки

При ранній формі ЗРП вагітність достовірно частіше ускладнюється загрозою переривання, гестаційною анемією, бактеріальним вагінозом, раннім розвитком плацентарної дисфункції та прееклампсією, що надалі призводить до достовірного підвищення частоти кесаревого розтину при недоношеній вагітності.

### 6.3 Гормональна функція плаценти в обстежених вагітних

Проведена оцінка гормональної функції плаценти у жінок I групи, що клінічно проявлялися ПД. Контрольну групу (КГ) сформували 56 практично здорових вагітних жінок.

На рис. 6.11 представлено рівень E2 під час формування ФПК у вагітних обстежених груп. Як видно з отриманих результатів дослідження, у вагітних із ПД протягом вагітності рівень E2 нижче проти КГ ( $p < 0,05$ ). Рівень E2 в 1-8 тижнів вагітності був нижче відповідно на 26% порівняно з КГ; в 9-28 тижнів рівень E2 в I групі на 85% нижчий проти КГ. У 29-34 тижні спостерігається

також достовірно відставання рівня концентрації Е2 на 56% проти КГ. Рівень Е2 в 35-41 тиждень був нижче на 63% проти КГ.

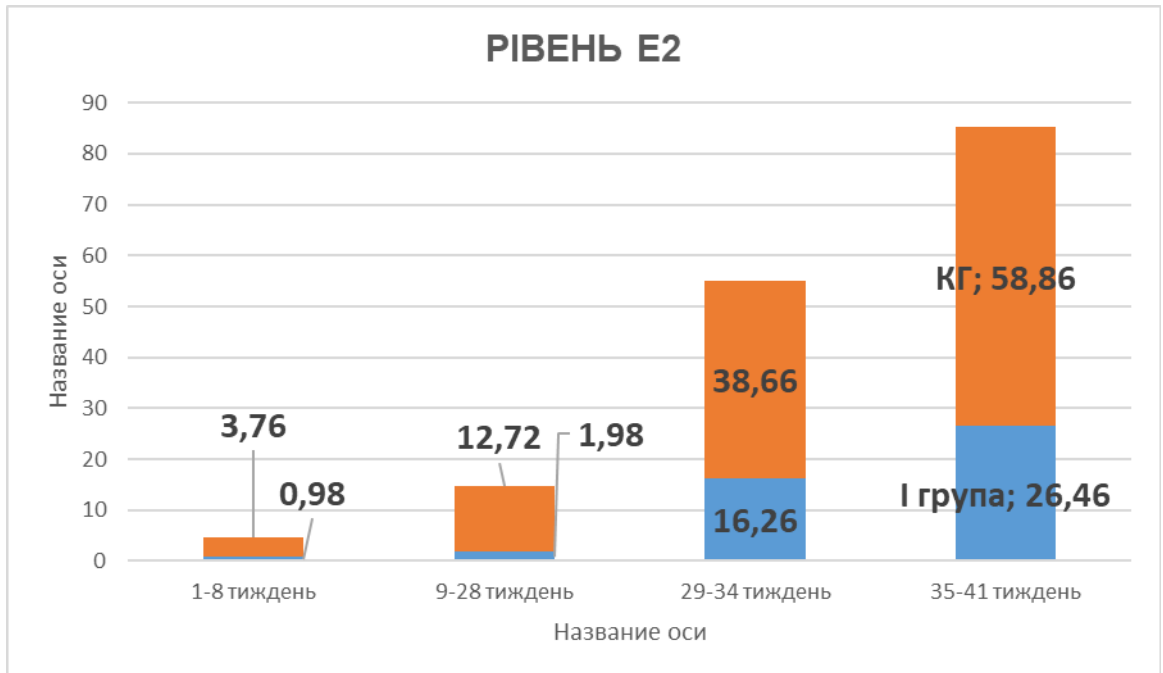


Рис. 6.11. Концентрація естрадіолу (нмоль/л) в групах дослідження ( $M \pm m$ ).

Аналіз динаміки концентрації Е2 в групах дослідження продемонстрував, що вагітні I групи, мають достовірно зниження Е2 на ранніх стадіях формування ФПК. Це клінічно проявляється у них ознаками ранньою загрозою переривання вагітності, відшаруванням хоріону, самовільним абортom в ранні терміни.

У 29-34 тижні концентрація Е2 у вагітних I групи на 56% нижче проти КГ; у 35-41 тиждень рівень Е2 в I групі в 2,7 рази нижче показників КГ.

Згідно даних, представлених на рис. 6.12 та 6.13, рівень ХГЛ та ПЛ у вагітних I групи, ми виявили, що їхній вміст у вагітних протягом гестації був вірогідно нижче проти КГ.

Рівень ХГЛ у вагітних I групи був знижений в 1,2 рази у зіставленні з КГ. У 1-8 тижнів вагітності рівень ПЛ в I групі був в 1,5 рази нижче, що проявилось ранніми втратами вагітності. Дані, представлені на рис. 6.14, демонструють концентрацію ПГ в динаміці вагітності.

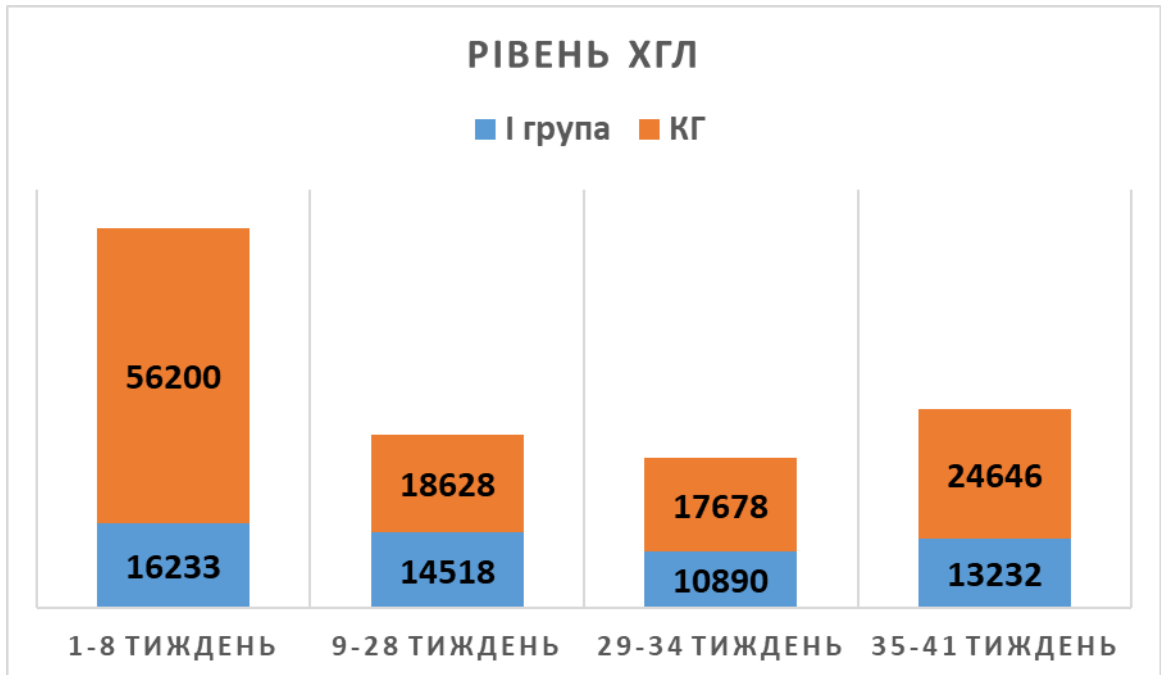


Рис. 6.12. Рівень ХГЛ (мг/л) в групах дослідження ( $M \pm m$ ).

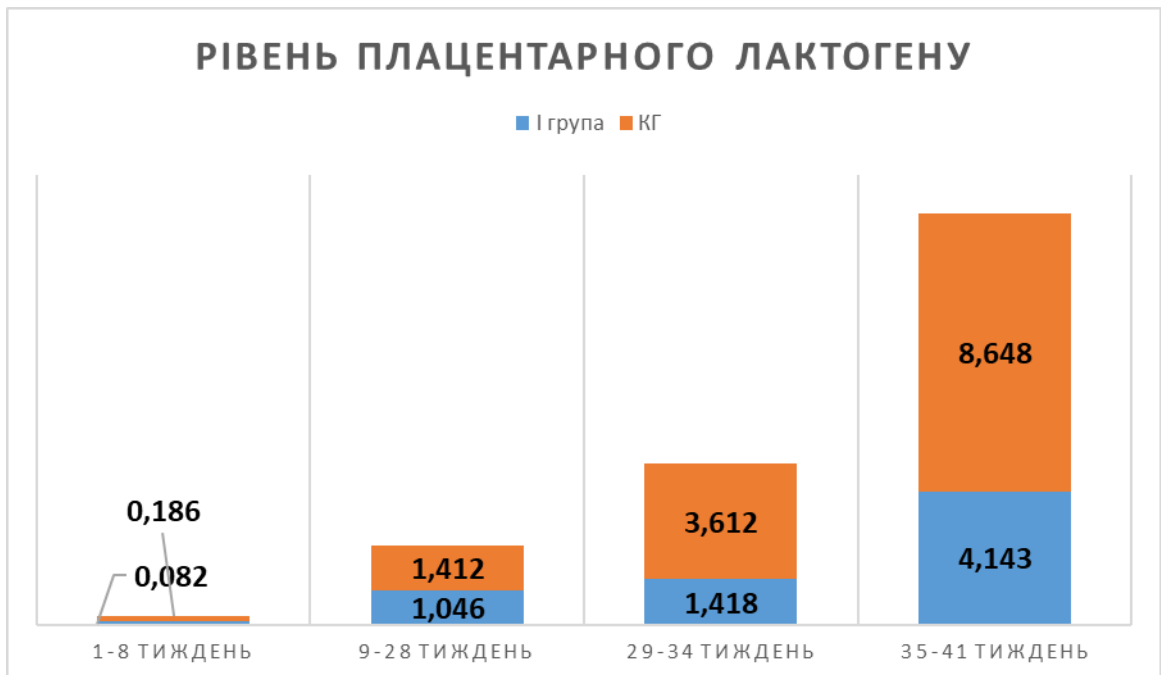


Рис. 6.13. Рівень ПЛ (мг/л) в групах дослідження ( $M \pm m$ ).



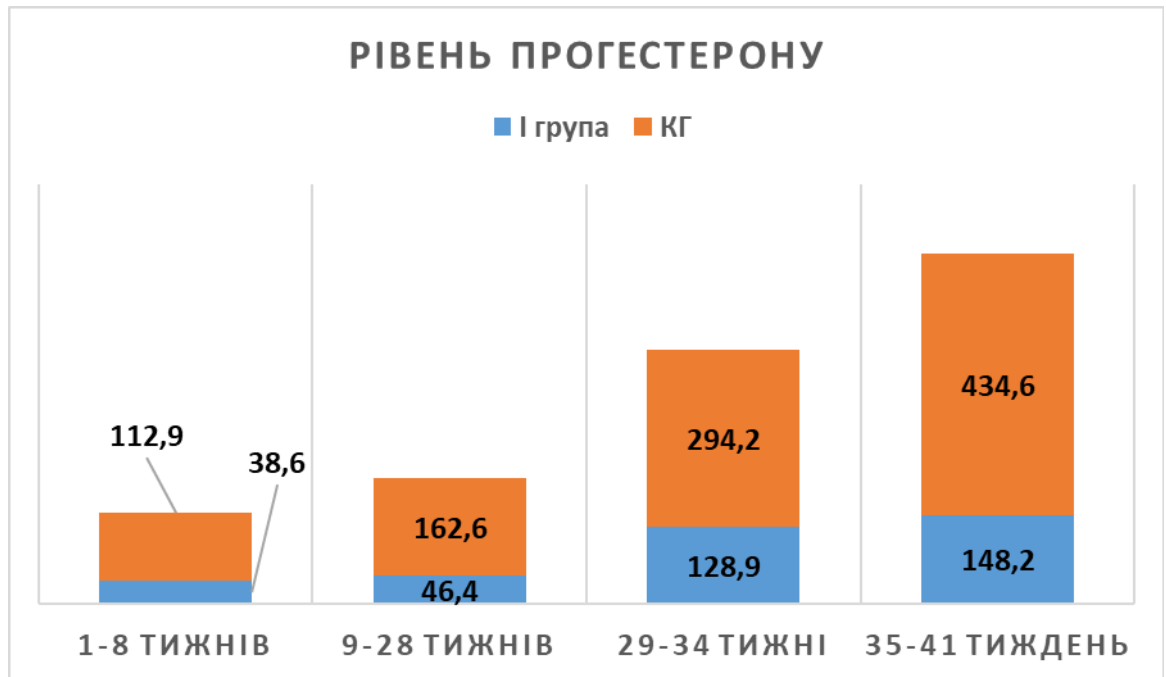


Рис. 6.14. Рівень ПГ (нмоль/ л) в групах дослідження ( $M \pm m$ ).

Відповідно до отриманих результатів встановлено, що рівень ПГ в обстежених вагітних I групи був достовірно нижчим за показники в КГ. В 1-8 тижнів вагітності найбільш незвичний рівень ПГ (в середньому  $38,6 \pm 2,2$  нмоль/л), особливо в I групі. Зі збільшенням терміну вагітності в I групі спостерігається достовірне відставання показників рівня ПГ у зіставленні з показниками КГ. Наприкінці III триместру вагітності зниження рівня ПГ у вагітних I групи (в середньому на 68-69%) проти КГ.

### Висновки

Дослідження гормонального балансу виявило, що з ранніх термінів вагітності спостерігається помірна гормональна дисфункція, яка характеризується достовірним зниженням концентрація ПЛ, Пг, E2 та ХГЛ; у II триместрі вагітності спостерігається нестійкий стан гормональної функції ФПК, який супроводжується зменшенням синтезу E2 та ХГЛ ( $p < 0,05$ ), у III триместрі наявне вірогідне зниження ( $p < 0,05$ ) темпу зростання концентрації ПЛ ( $4,143 \pm 0,712$  мг/л), ПГ ( $148,2 \pm 2,26$  нмоль/л), E2 ( $26,46 \pm 1,42$  нмоль/л) порівняно з даними КГ ( $8,648 \pm 0,834$ ;  $434,6 \pm 56,7$  та  $58,86 \pm 6,12$  нмоль/л); на початку III триместру вагітності, рівень гормонів достовірно знижується до 40%, що призводить до патологічного стану плода.

#### **6.4 Гемодинаміка у фетоплацентарному комплексі в обстежених вагітних**

У патогенезі ПД, як основному клінічному прояву ВАС, важлива роль належить патологічним змінам матково-плодно-плацентарного кровотоку; порушенням гормональної функції плаценти, зниження компенсаторно-протосувальних реакцій у ФПК; незрілості ворсинчастого дерева [3, 20, 27, 34, 56, 67, 68, 93, 99, 134, 156, 194, 198]. Внаслідок порушень кровообігу в плаценті розвивається дистрес плода, що супроводжується компенсаторним перерозподілом кровотоку [3, 4]. Внаслідок хронічної гіпоксії в органах плода розвиваються дистрофічні зміни, що призводять надалі до відставання в рості та розвитку [1, 4-6, 126, 178, 198].

Рання діагностика та лікування плацентарної дисфункції досі залишається однією з ключових нерозв'язаних проблем акушерства. За даними багатьох авторів, ця патологія діагностується в 4-22% вагітностей і не має тенденції до зниження [1, 7-9, 33, 36, 38, 41, 45, 57, 63, 67, 90, 100, 117, 118, 190, 198].

Сучасним інформативним методом діагностики ПД є доплерометричне дослідження кровообігу в маткових артеріях та судинах плода, тому вивчення особливостей гемодинаміки в ФПК в динаміці гестації надасть можливість удосконалити ранню діагностику та профілактику цього ускладнення вагітності.

Проведений аналіз результатів доплерометричного дослідження в КГ показав, що в кінці I половини вагітності в МА відбувається достовірне зменшення величин індексів судинного опору. В ці терміни вагітності ПІ та ІР в маткових артеріях були 1,29 до 0,94 та з 0,81 до 0,52 відповідно ( $p < 0,01$ ).

Звертає на себе увагу що в 16-19 тижнів вагітності мало місце зниження кровотоку в МА, а перед пологами незначне підвищення величин кутонезалежних індексів. При цьому в МА ПІ і ІР відповідно 0,71 та 0,47 (табл. 6.2 та 6.3).

Таблиця 6.2

**Індекс резистентності та пульсаційний індекс в МА у вагітних КГ**

Термін вагітності	Маткові артерії (МА)		
	ІР	ПІ	р
13-15	0,69±0,04	1,02±0,19	≤ 0,05
16-19	0,52±0,05	0,81±0,16	≤ 0,05
20-22	0,50±0,04	0,79±0,11	≤ 0,05
35-37	0,43±0,03	0,61±0,14	≤ 0,05
38-40	0,47±0,04	0,71±0,12	≤ 0,05

Таблиця 6.3

**Пульсаційний індекс та індекс резистентності в АрА та в АП у вагітних КГ**

Термін вагітності	Артерія пуповини (АрП)			Аорта плода (АП)		
	ПІ	ІР	р	ПІ	ІР	р
13-15	1,63±0,06	0,81±0,03	<0,05	1,77±0,06	0,82±0,01	>0,05
16-19	1,49±0,06	0,74±0,07	<0,05	1,78±0,08	0,80±0,03	>0,05
20-22	1,26±0,05	0,71±0,05	<0,05	1,78±0,05	0,81±0,02	>0,05
35-37	1,02±0,05	0,59±0,03	<0,05	1,81±0,07	0,79±0,02	>0,05
38-40	1,09±0,09	0,52±0,04	<0,05	1,89±0,04	0,83±0,03	>0,05

В АрП протягом гестації мало місце поступове зниження індексів судинного опору. При вагітності в терміні 38-41 тиждень ПІ і ІР досягають значення 1,09±0,09 і 0,52±0,04 відповідно.

Аналіз результатів у 99 вагітних І групи виявив у 28 (28,3%) випадках гемодинамічні порушення, у решти 71 (71,7%) вагітної результати доплерометрії не відрізнялися від даних КГ.

У 26 (26,3%) вагітних І групи діагностовано зміни показників кровотоку при наявності ретрохоріальних гематом. У ході організації гематоми в них в 23 (88,5%) випадках спостереження з сприятливим результатом вагітності до

14 тижнів. Отже, наявність ретрохоріальної гематоми викликає порушення гемодинаміки в міжворсинчастому просторі і є фактором розвитку ПД.

ІІ та ІР в МА було фізіологічними у 16 (16,2%) вагітних в І триместрі на тлі ретрохоріальної гематоми, що призводить до збільшення периферійного опору в МА.

Результати доплерометричного дослідження кровотоку в ФПК протягом вагітності представлені в таблиці 6.4.

Таблиця 6.4

**Показники матково-плацентарно-плодного кровообігу  
в обстежених групах**

Показник	Термін гестації					
	22-27 тижнів			≥35 тижнів		
	І група (n=99)	КГ (n=56)	р	І група (n=99)	КГ (n=56)	р
АрП ІР	0,71±0,02	0,64±0,08	>0,05	0,69± 0,02	0,48± 0,07	>0,05
АрП ІІ	1,22±0,5	0,9±1,6	>0,05	1,09±0,07	1,37±1,20	>0,05
Права МА ІР	0,68±0,06	0,36±0,04	<0,05	0,53±0,03	0,33±0,07	<0,05
Права МА ІІ	1,22±0,21	0,68±1,58	<0,05	0,91±0,1	0,62±1,20	<0,05
Ліва МА ІР	0,59±0,03	0,36±0,04	>0,05	0,56±0,03	0,33±0,07	>0,05
Ліва МА ІІ	0,9±0,09	0,68±1,58	>0,05	0,93±0,08	0,62±1,2	>0,05
АП ІР	0,74±0,4	0,44±0,55	<0,05	0,74±0,05	0,50±0,40	<0,05
АП ІІ	1,75±0,19	1,9±3,1	>0,05	1,38±0,11	2,2±3,3	<0,05

ІР в АрП склав в І групі  $0,67 \pm 0,1$  проти  $0,64 \pm 0,08$  в КГ,  $p > 0,05$ . Зміни кровотоку в АП віддзеркалюють функціональний стан ФПК. Спостерігається збільшення індексів судинного опору в АП: ІР в АП залежний від терміну гестації в І групі  $0,74 \pm 0,4$  проти  $0,44 \pm 0,55$  в КГ,  $p < 0,05$  та до  $0,74 \pm 0,05$  в І групі проти  $0,50 \pm 0,40$  відповідно,  $p < 0,05$ . Відзначене збільшення ІР у правій МА склав в І групі від  $0,53 \pm 0,03$  до  $0,68 \pm 0,06$  проти КГ – від  $0,33 \pm 0,04$  до  $0,36 \pm 0,07$ ,  $p < 0,05$ .

У таблиці 6.5 ми спостерігаємо залежність від ступеня порушення кровообігу в ФПК у вагітних I групи.

Таблиця 6.5

### Порушення кровотоку у вагітних I групи

Порушення кровотоку	I група (n=99)	
	абс.ч.	%
Порушення матково-плацентарного кровообігу	39	39,4
Порушення плодово-плацентарного кровотоку	23	23,2
Порушення матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровотоку	7	7,1
Фізіологічний кровотік	30	30,3

Ступені порушення кровообігу в ФПК були наступні в групах дослідження: у 69 (69,7%) вагітних з проявами ПД виявлено гемодинамічні порушення: у 39 (39,4%) пацієнток відзначено порушення матково-плацентарного кровообігу при збереженому плодно-плацентарному; у 23 (23,2%) вагітних мало місце порушення плодно-плацентарного кровотоку при збереженні матково-плацентарного; у 7 (7,1%) вагітних виявлено одночасне порушення матково-плацентарного і плодно-плацентарного кровотоку.

#### Висновки

Необхідно проводити комплексний підхід до діагностики ПД, що включає такі методи дослідження: клінічні, ехографічні та доплерометричні.

### 6.5 Стан імунологічної системи в обстежених вагітних

Показники клітинного й гуморального імунітету у вагітних з фізіологічним перебігом гестації загалом не відрізняються від норми. Плід попереджує можливу імунну атаку з боку матері шляхом редукції власної імуногенності на тлі імуномодулюючої та імунопротекторної дії плацентарного бар'єра. Натомість супресія та модуляція ефекторних ланок материнської імунної активності, які відіграють певну роль у підтримці нормального пере-

бігу гестації, відбувається зазвичай також на децидуально-трофобластичному рівні [6, 11, 17, 23, 26, 34, 37, 41, 54, 67, 78, 83, 90, 92, 111].

Доведений взаємозв'язок імунних та соматичних компонентів діяльності організму надає змогу судити про загальний стан здоров'я вагітної жінки, спираючись на зміни показників її імунного статусу. Порушення імунологічної рівноваги в ФПК призводить до збільшення репродуктивних невдач, акушерської та перинатальної патології. Це відбувається не лише завдяки виникненню імунної дисфункції, але також унаслідок порушень функціонального стану та компенсаторної неспроможності інших гомеостатичних систем (нервової, ендокринної, гемокоагуляційної), щільно пов'язаних у своєму функціонуванні з імунною [5, 7-9, 45, 67, 89, 94, 178].

У даний час добре відома роль системи імунітету для збереження вагітності. Імунні порушення у вагітних є тлом для розвитку дезадапційних порушень у системі мати-плацента-плід. Доведена наявність імунних механізмів у генезі ПД. Інші наукові дослідження показали, що важливим механізмом ушкодження плаценти ми можемо рахувати процес відкладання та наявність імунних комплексів (ІК) в плацентарній тканині. Фіксація ІК в мембранних утвореннях знижує компенсаторні можливості плаценти [10]. Це є одним із компонентів нормальної імунної відповіді. У процесі життя на організм людини діють різноманітні антигени, отже, циркулюючі імунні комплекси (ЦІК) відбивають імунологічні перебудови, що відбуваються в організмі. Дані про ЦІК при вагітності суперечливі. Так, одні автори при фізіологічній вагітності ЦІК не виявляють чи виявляють у 24% обстежених, інші [4] знаходили високий рівень ЦІК при фізіологічній вагітності до кінця першого триместру і зниження їх у III триместрі. Показники ЦІК і сироваткових імуноглобулінів залежать від стану здоров'я вагітної, особливостей плинусу гестації і, можливо, від застосовуваних методик їхнього визначення. На думку ряду авторів [4, 11, 12, 111, 112, 134, 137, 145, 178, 198], при загрозі переривання вагітності вміст імуноглобулінів, порівняно з фізіологічною вагітністю, знижується, а рівень ЦІК, навпаки, підвищується.

Досягнення останніх років у галузі імунології надають змогу використовувати нові прогностичні критерії з метою оцінки функціонального стану ФПК та доклінічної діагностики розладів, які виникають у ньому [10, 12, 145, 176, 189, 202-212].

Отже, відповідно до даних літератури, основною ланкою, що забезпечує захист матері і плода, є імунна система. Тому оцінювання адаптаційних можливостей системи імунітету в динаміці вагітності на тлі ВАС дасть можливість розробити в подальшому алгоритм профілактики цього ускладнення.

У досліджуваних вагітних I групи, які мали ускладнення із групи ВАС, а саме ПД (рис. 6.15-6.17), в динаміці гестації ми не спостерігали достовірної різниці між загальною кількістю лейкоцитів та лімфоцитів.

Середня кількість лейкоцитів у I триместрі складала  $7,2 \times 10^9/\text{л}$ , а в КГ –  $8,4 \times 10^9/\text{л}$ , у II триместрі –  $6,8 \times 10^9/\text{л}$  та  $6,6 \times 10^9/\text{л}$ , у III триместрі –  $6,4 \times 10^9/\text{л}$  та  $7,3 \times 10^9/\text{л}$ , відповідно. Абсолютні показники кількості лімфоцитів по групах відповідно склали: I триместр –  $2,5 \times 10^9/\text{л}$  та  $2,7 \times 10^9/\text{л}$ , II триместр –  $2,3 \times 10^9/\text{л}$  та  $2,6 \times 10^9/\text{л}$ , III триместр –  $2,2 \times 10^9/\text{л}$  та  $2,4 \times 10^9/\text{л}$ . ( $p > 0,05$ ).

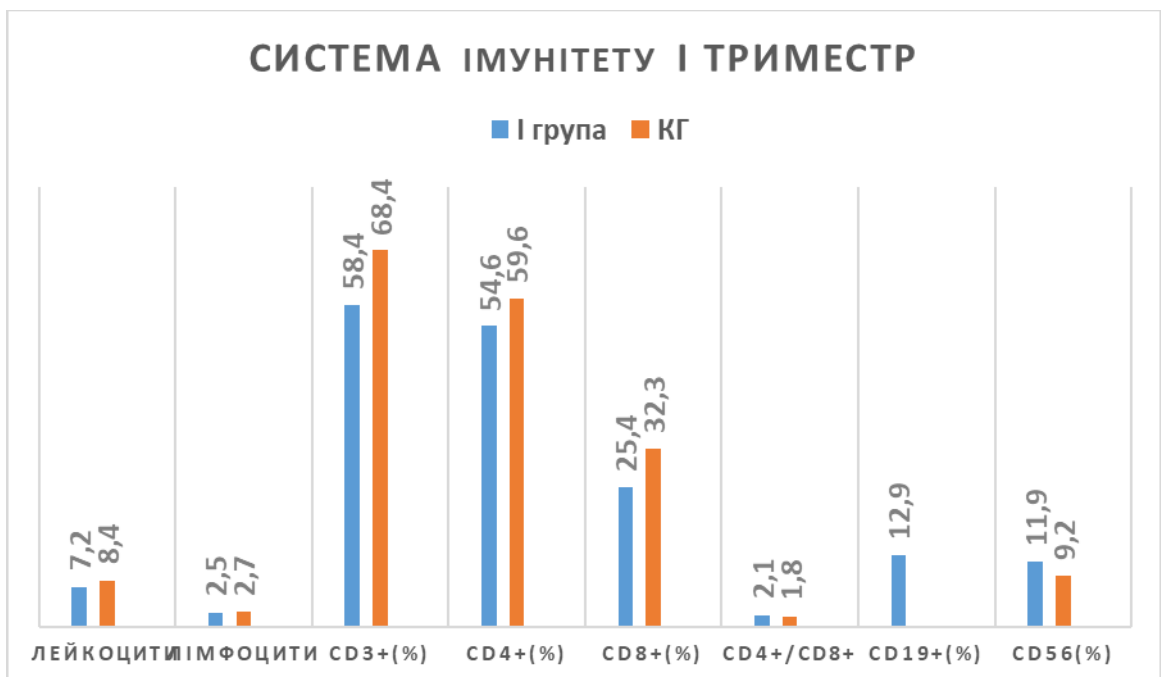


Рис. 6.15. Стан імунітету I триместр у обстежених групах ( $M \pm m$ ).

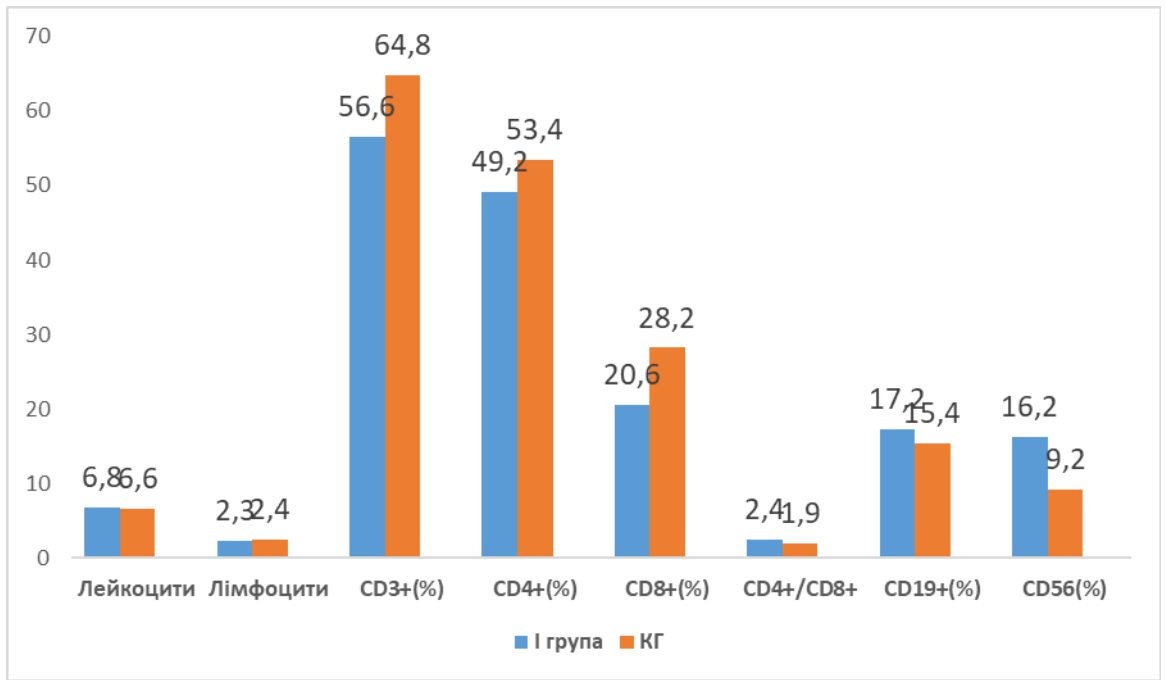


Рис. 6.16. Стан імунітету II триместр у обстежених групах ( $M \pm m$ ).

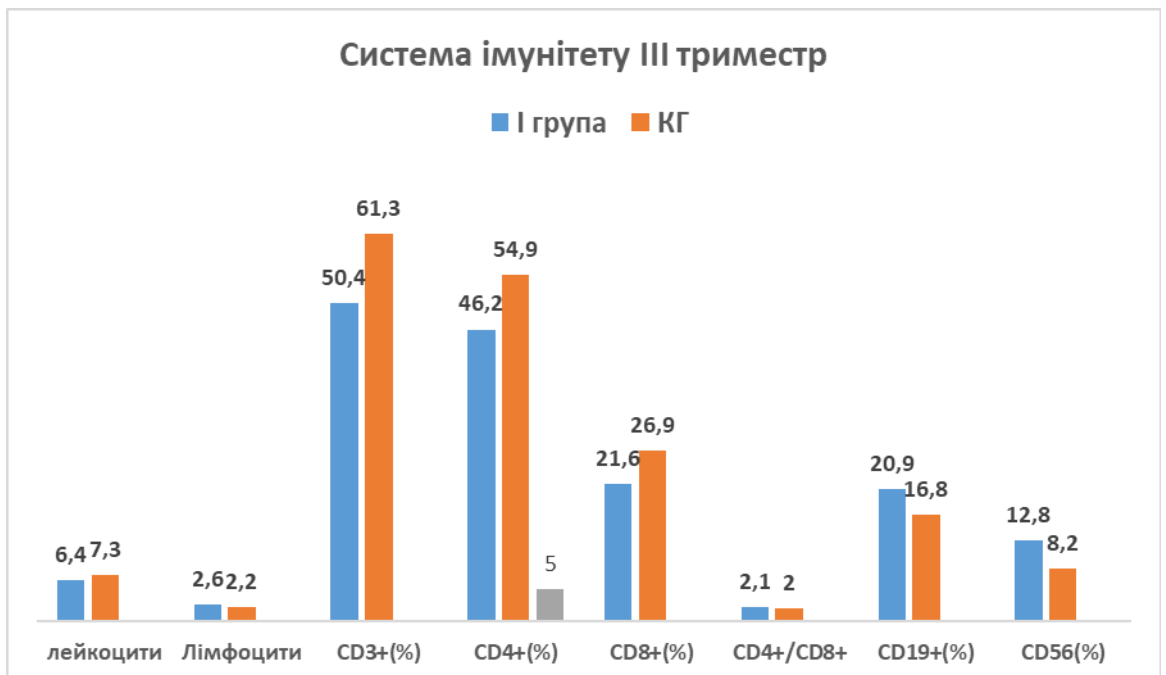


Рис. 6.17. Стан імунітету III триместр у обстежених групах ( $M \pm m$ ).

Рівні Т-лімфоцитів (CD3+) в I триместрі вагітності склали: у I групі –  $58,4 \pm 1,98\%$ , проти  $68,4 \pm 2,12\%$  в КГ; у II триместрі –  $56,6 \pm 3,76\%$ , проти  $64,8 \pm 1,8\%$ ; у III триместрі –  $50,4 \pm 2,83\%$ , проти  $61,3 \pm 1,7\%$  КГ ( $p < 0,05$ ).



Абсолютна кількість СД3+: Т-хелперів (СД4+) та Т-супресорів (СД8+), які вважаються головними регуляторами імунної системи, між досліджуваними групами не відрізнялися. Виявлені розбіжності у відсотковому вмісті СД4+ і СД8+ – лімфоцитів були вірогідні ( $p < 0,05$ ).

В обстежуваних групах було виявлено тенденцію до зниження СД4+ ( $54,6 \pm 2,5$  та  $49,2 \pm 1,6\%$  I група;  $59,6 \pm 2,3$  та  $53,4 \pm 2,6\%$  II група), а також СД8+ ( $25,4 \pm 2,4$  та  $20,6 \pm 1,2\%$  I група;  $32,3 \pm 2,5$  та  $28,2 \pm 2,7\%$  II група). У I групі зниження СД4+/СД8+ було значно більшим, що призвело до зростання імунорегуляторного індекса (СД4+/СД8+) порівняно з КГ ( $2,1$  та  $1,8$ ;  $2,4$  та  $1,9$ ). У III триместрі вагітності було виявлено достовірне зниження СД4+ та СД8+ в I групі ( $46,2 \pm 1,8$  і  $54,9 \pm 1,4\%$ ;  $21,6 \pm 1,1$  і  $26,9 \pm 2,8\%$ ) порівняно з КГ, що призвело до зростання співвідношення СД4+/СД8+ ( $p < 0,05$ ).

Отже, зниження СД8+ призводить до перевантаження стимулюючого впливу СД4+, в тому числі СД19+, які продукують аутоантитіла. Рівень СД19+ зростав протягом гестації в I групі ( $12,9 \pm 0,98$ ;  $17,2 \pm 2,03$  та  $20,9 \pm 2,01\%$ ) порівняно з даними, отриманими в КГ ( $9,6 \pm 1,3$ ;  $15,4 \pm 1,56$  та  $16,8 \pm 1,38\%$ ). Особливої уваги заслуговувало значне переважання відсоткового вмісту СД56+ лімфоцитів, що мають властивості природних кілерів, у вагітних I групи проти цих показників в КГ у динаміці вагітності ( $11,9 \pm 1,7$ ;  $16,2 \pm 1,7$ ;  $12,8 \pm 1,73\%$  проти  $9,2 \pm 1,4$ ;  $9,2 \pm 1,18$ ;  $8,2 \pm 0,98\%$ ,  $p < 0,05$ ).

Як показав аналіз отриманих даних, у вагітних із ВАС спостерігається імунний дисбаланс на початку гестації. Хоча відсоток вмісту СД3+-клітин та їхніх субпопуляцій СД4+ та СД8+ відносно КГ незначно знижується, існує ймовірність збільшення імунно-регуляторного коефіцієнту, що вказує на більшу інтенсивність імунної відповіді, схильність до продукції антитіл. Все це призводить до зриву адаптації в ФПК та формування ранньої ПД в обстежених вагітних.

Середні концентрації імуноглобулінів, коливаються в досить широкому діапазоні, як показано на рис. 6.18.

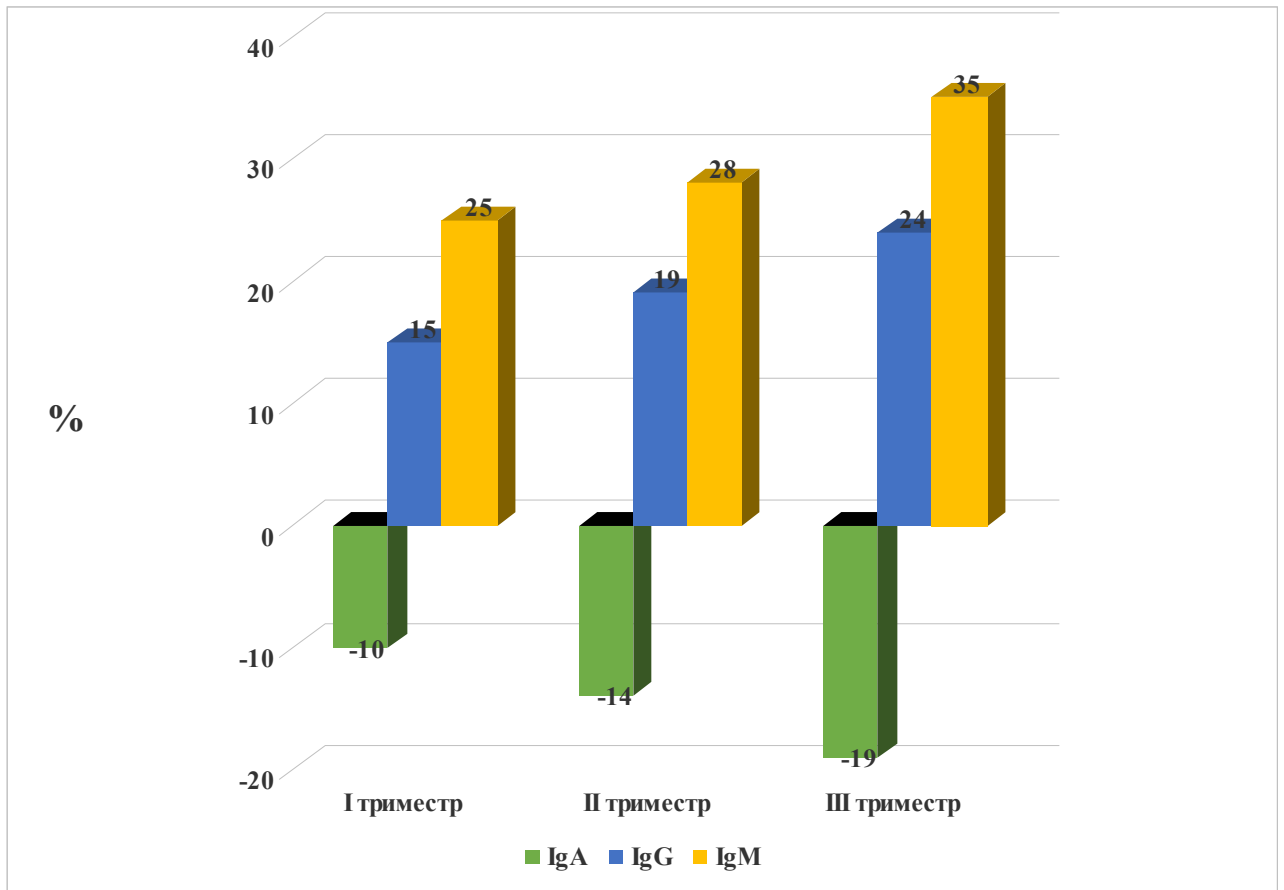


Рис. 6.18. Рівень імуноглобулінів в обстежених групах (%)

У I триместрі рівень IgG був на 15% вище, у II триместрі на 19% , у III триместрі 24% в I групі пацієток; IgM у I триместрі на 25%, у II триместрі на 28%, у III триместрі на 35% порівняно з КГ  $p < 0,05$ . У пацієток I групи ми спостерігали зменшення вмісту IgA в I триместрі на 10,0%; у II триместрі на 14%; у III триместрі на 19%,  $p < 0,05$ ).

Утворення достатньої кількості специфічних імуноглобулінів (IgG або IgM) та імунних комплексів є необхідним для класичного шляху активації комплементу. Наше рішення полягало в тому, щоб визначити показники активності комплементу в динаміці гестації, оскільки ми виявили функціональні порушення у вагітних, які мали клінічні ознаки ВАС.

Згідно з даними рис. 6.19, у I триместрі гестації гемолітична активність Класичний шлях активації комплементу (CH50) (рис. 6.19) склав в I групі  $115 \pm 5,6$  проти  $71,4 \pm 5,8$  у.о. в КГ та в 1,6 рази перевищувала цей показник.

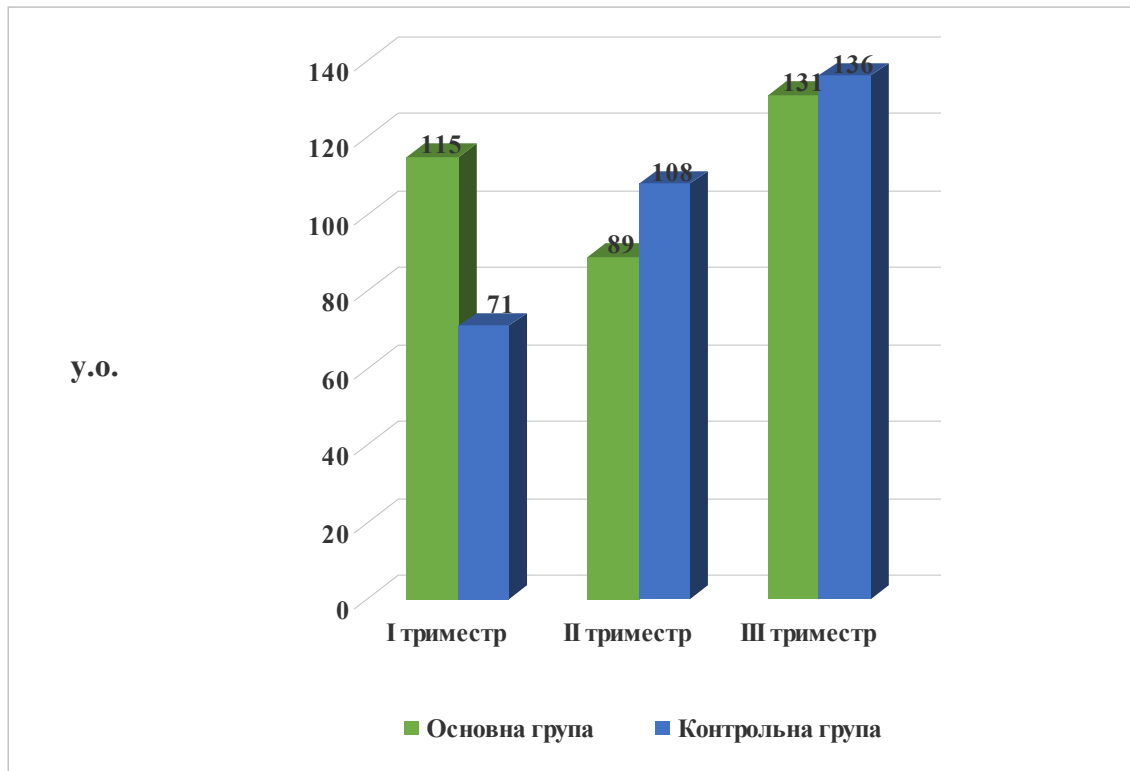


Рис. 6.19. Рівень CH50 в обстежених групах (у.о.).

Вагітні I групи мали більшу ймовірність активації системи комплементу, ніж вагітні КГ ( $p < 0,05$ ). Це призвело до посилення гіперсенсibiliзації, що призвело до більшого пошкодження плацентарної тканини.

Рівень CH50 у II триместрі вагітності (I група) дорівнював  $89 \pm 5,8$  та був достовірно нижче ( $p < 0,05$ ), ніж у КГ ( $108 \pm 6,4$  у.о.); III триместр не мав вірогідних розбіжностей ( $p > 0,05$ ) та становив в I групі  $131 \pm 5,8$  проти  $136 \pm 7,1$  у.о. в КГ.

Вагітні в першій групі демонстрували підвищення гемолітичної активності комплементу протягом першого триместру гестації, що свідчить про напруження ефекторної ланки імунної системи. Однак у другому триместрі спостерігалось значне зниження рівня CH50.

Ми вважаємо, що підвищення локального використання компонентів комплементу під час про-запальних та гіперкоагуляційних реакцій у мікроциркуляторному руслі плаценти, при її неспроможності нейтралізувати існуючий підвищений рівень CH50 в периферійному кровообігу.

Під час вагітності у пацієнок I групи рівень СН50 поступово підвищувався. Це забезпечувало повноцінну плацентацію та неспецифічний захист організму вагітної та плода від впливу чужорідних антигенів. Це особливо важливо в умовах помірної імуносупресії, яка необхідна для сприятливого перебігу гестації. Високий рівень антифосфоліпідних антитіл (АФА) у вагітних, які мають симптоми ВАС, свідчить про те, що їхня імунні реакції можуть змінюватися в бік активації аутоімунних процесів (рис. 6.20).

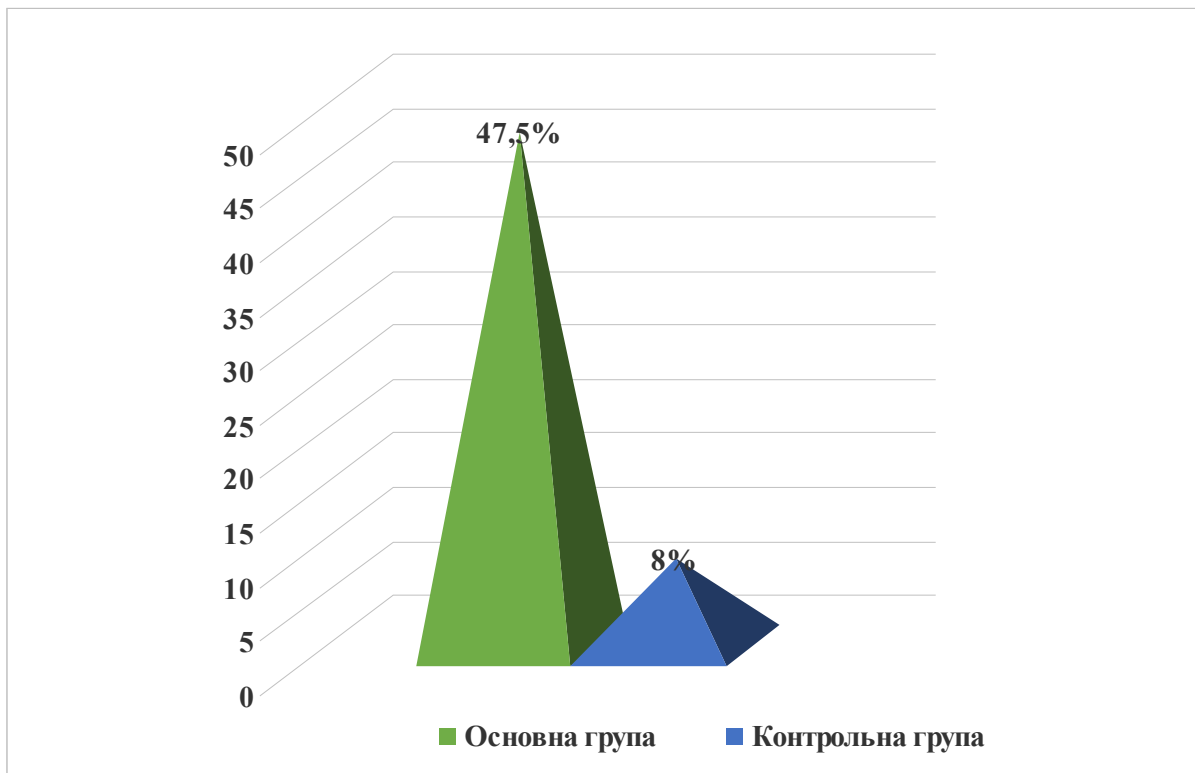


Рис. 6.20. Рівень IgG до кардіоліпіну (АФА) в обстежених групах (%).

IgG до кардіоліпіну (АФА) виявлений в 47,5% випадках у пацієнок I групи та 8,0% випадках в КГ ( $p < 0,05$ ). Фосфоліпіди виконують функцію молекул адгезії під час формування синцитіотрофобласту з клітин цитотрофобласту, тому високі титри АФА у вагітних з I групи спричинити порушення плацентації з раннього гестаційного терміну, а в подальшому призвести до передчасного переривання вагітності, розвитку ранньої преєклампсії та ранньої ПД.

## Висновки

Вже на початку вагітності у вагітних із ВАС спостерігається певна імунна дезадаптація, яка проявляється активацією CD56+, збільшенням CD4+/CD8+, підвищенням відносної кількості В-лімфоцитів (CD19+) і дисімуноглобулінемією, високими показниками СН50 і присутністю АФА.

Подальші дослідження змін в системі гомеостазу цих вагітних допоможе розкрити патогенетичні механізми дезадаптаційних порушень у ФПК.

### 6.6 Стан гемокоагуляційної системи в обстежених вагітних

Своєчасна діагностика виявлених патологічних порушень в ФПК дає змогу провести корекцію цих порушень, що може вплинути на акушерські та перинатальні показники у вагітних із ВАС. Ми вважали необхідним в подальшому оцінити стан в досліджуваних групах, зокрема її ендотеліально-тромбоцитарну ланку та загальний коагуляційний потенціал крові у вагітних, які мали ускладнення із групи ВАС (табл. 6.6).

Таблиця 6.6

#### Гемокоагуляційні показники в обстежуваних вагітних в динаміці гестації (M±m)

Показник	Групи жінок					
	I триместр		II триместр		III триместр	
	I група (n=99)	КГ (n=56)	I група (n=99)	КГ (n=56)	I група (n=99)	КГ (n=56)
Тромбоцити ( $\times 10^9$ /л)	221±16,8	286±11,4	209±14,8	269±11,2	174±15,6*	245±14,3
Фібриноген (г/л)	2,62±0,32*	2,94±0,23	2,76±0,34*	3,24±0,28	2,87±0,29*	4,18±0,22
ПТІ (%)	96,4±2,8	89,6±3,4	102,2±5,6	94,5±4,2	108,4±4,6	104,3±4,6
АЧТЧ (с)	29,6±2,2*	36,4±2,4	27,6±3,0*	38,6±2,6	30,2±1,7*	35,4±2,8
АЧР (с)	74,6±3,4	64,2±4,3	54,2±2,7	61,4±3,8	50,2±3,4	56,8±4,8
ПДФФ ( $\times 10$ г/л)	5,9±0,06*	2,1±0,04	10,2±0,12*	2,6±0,12	12,8±0,22*	3,8±0,24
ІТТ (у.о.)	26,4±1,6*	12,6±1,8	35,2±1,8*	17,6±2,2	33,4±1,7*	22,4±1,6

Примітка. \*p<0,05 – достовірність відносно КГ.

У I групі рівень тромбоцитів був на 23% нижчі проти КГ; протягом II триместру вагітності цей показник нижче проти КГ на 22%. В III триместрі рівень тромбоцитів в I групі –  $174 \pm 15,6 \times 10^9/\text{л}$ , у КГ –  $245 \pm 14,3 \times 10^9/\text{л}$  та була достовірно нижчою на 30,0% ( $p < 0,05$ ).

Рівень Фг на початку вагітності в I групі склав  $2,62 \pm 0,32$  г/л на відміну від  $2,94 \pm 0,23$  г/л вагітних КГ, показники Фг в II триместрі –  $2,76 \pm 0,34$  г/л в I групі, КГ –  $3,24 \pm 0,28$  г/л; III триместр рівень Фг –  $2,87 \pm 0,29$  г/л в I групі, в КГ  $4,18 \pm 0,22$  г/л, ( $p < 0,05$ ).

Збільшення ППТ в динаміці вагітності, склало в I триместрі  $96,4 \pm 2,8\%$ , у II триместрі –  $102,2 \pm 5,6\%$ , у III триместрі –  $108, \pm 4,6\%$  проти  $89,6 \pm 3,4\%$ ,  $94,5 \pm 4,2\%$  і  $104,3 \pm 4,6\%$  у КГ ( $p > 0,05$ ).

АЧТЧ у більшості пацієток I групи становило в I триместрі –  $29,6 \pm 2,2$  с, у II триместрі –  $27,6 \pm 3,0$  с, у III триместрі –  $30,2 \pm 1,7$  с. АЧТЧ у пацієток КГ перевищувало на 23,0% (I триместр), на 40,0% (II триместр) та на 17,0% (III триместр ( $p < 0,05$ )).

Про порушення в плазмовій ланці гемостазу в ранні терміни гестації свідчить рівень АЧТЧ, що становив  $27,6 \pm 3,0$  с у пацієток I групи; відносним подовженням АЧР –  $74,6 \pm 3,4$  проти  $64,2 \pm 4,3$  с у КГ у I триместрі гестації на фоні помірного скорочення АЧТЧ. Водночас більш виражене скорочення АЧР у динаміці гестації у вагітних ОГ (II триместр –  $54,2 \pm 2,7$  с, III триместр –  $50,2 \pm 3,4$  с) проти аналогічних показників у вагітних КГ (II триместр –  $61,4 \pm 3,8$  с, III триместр –  $56,8 \pm 4,8$  с) може свідчити про більш глибокі порушення в системі гемостазу.

ПДФФ в I групі склав  $5,9 \pm 0,06 \times 10$  г/л порівняно з  $21,1 \pm 0,04 \times 10$  г/л у КГ, у II триместрі –  $10,2 \pm 0,12 \times 10$  проти  $2,6 \pm 0,12 \times 10$  г/л, у III триместрі –  $11,6 \pm 0,27 \times 10$  проти  $4,2 \pm 0,31 \times 10$  г/л відповідно. Збільшення рівня ПДФФ виявлено у 75% вагітних I групи. На нашу думку, перевищування фізіологічно допустимої норми, у середньому майже в 3,5 рази, може бути достовірною

ознакою субклінічного перебігу хронічної форми синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ).

Відповідно до отриманих даних (рис. 6.21), ІТП був більшим в I триместрі вагітності серед пацієток I групи та становив  $26,4 \pm 1,6$  у.о., що в 2 рази вище, у вагітних КГ –  $12,6 \pm 1,8$  у.о. У динаміці гестації ІТП серед вагітних I групи у II триместрі в 2 рази, а в III триместрі – у 1,5 рази був більше проти КГ ( $p < 0,05$ ).

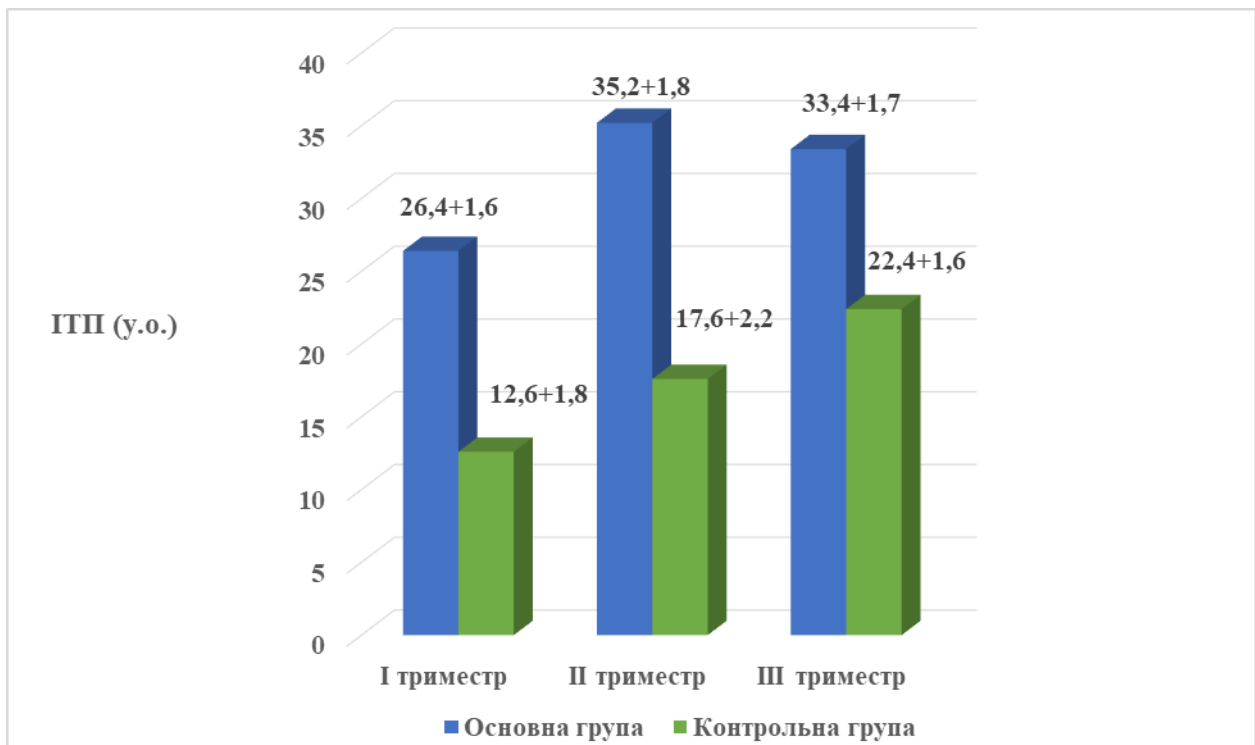


Рис. 6.21. ІТП в обстежених групах (у.о.).

Показники судинно-тромбоцитарного гемостазу в обстежуваних групах ( $M \pm m$ ) у динаміці гестації представлені в таблиці 6.7. Враховуючи, що  $PGI_2$  та  $TxA_2$  є короткоживучими, ми визначали в плазмі крові вагітних утворення більш стабільних, але неактивних метаболітів: 6-кето- $PgF_{1\alpha}$  та  $TxB_2$ . У I групі вагітних на початку гестації, спостерігається зниження метаболіту простацикліну – 6-кето- $PgF_{1\alpha}$  ( $31,7 \pm 13,2$  нг/мл), у той час як у вагітних КГ його значення сягало  $59,2 \pm 14,4$  нг/мл,  $p < 0,05$ .

Таблиця 6.7

**Судинно-тромбоцитарний гемостаз в обстежуваних групах (M±m)**

Показник	Групи жінок					
	I триместр		II триместр		III триместр	
	I група (n=99)	КГ (n=56)	I група (n=99)	КГ (n=56)	I група (n=99)	КГ (n=56)
6-кето-PgF <sub>1α</sub> (нг/мл)	31,7±13,2*	59,2±14,4	40,7±11,2	61,7±10,2	43,4±11,4	68,4±13,2
TxB <sub>2</sub> (нг/мл)	87,0±17,4	49,8±14,3	128,7±16,2	58,7±11,2	141,7±14,2	63,3±15,2
6-кето-PgF <sub>1α</sub> TxB <sub>2</sub>	0,36±0,02	1,18±0,01	0,31±0,02	1,5±0,02	0,30±0,01	1,07±0,02

Примітка. \* p<0,05 достовірність відносно КГ.

Рівень в периферійній крові TxB<sub>2</sub> у вагітних I групи становив 87,0±17,4 нг/мл, а серед вагітних КГ складала лише 49,8±14,3 нг/мл. Це означає, що в ранні терміни вагітності у вагітних I групи було наявне значне переважання синтезу тромбоксану над простацикліном. Отже, співвідношення 6-кето-PgF<sub>1α</sub>/TxB<sub>2</sub> у вагітних I групи становило 0,36±0,02, а в КГ 1,18±0,01 і було в 3,3 рази менше, ніж у вагітних КГ. Під час прогресування вагітності у вагітних I групи спостерігається збільшення рівня TxB<sub>2</sub> з прогресуванням вагітності на тлі росту рівня продукції PgF<sub>1α</sub>, що знизило коефіцієнт 6-кето-PgF<sub>1α</sub>/TxB<sub>2</sub> від 0,36±0,02 на початку вагітності до 0,30±0,01 на кінець вагітності.

Рівень ПДФФ в I групі у 3,5 рази вище референтних значень, що вказує на наявність ДВЗ-синдрому. Індекс тромбодинамічного потенціалу (ІТП) був вищим в 2 рази у вагітних I групи.

Простациклін і тромбоксан (антагоністичні ейкозаноїди) впливають на клітинні функції на локальному рівні, викликаючи адгезивні та агрегаційні властивості тромбоцитів та гарантуючи морфологічну цілісність і функціональну повноцінність судинної стінки. В I групі співвідношення стабільних метаболітів 6-кето-PgF<sub>1α</sub>/TxB<sub>2</sub> було в 3,3 рази нижче, ніж у вагітних КГ. Рівень



$\text{TxA}_2$  зріс у міру розвитку вагітності, хоча продукція  $\text{Pgl}_2$  зросла незначно. Наприкінці III триместру коефіцієнт  $6\text{-кето-PgF}_{1\alpha}/\text{TxB}_2$  знизився.

Дисбаланс між простацикліном і тромбоксаном, є наслідком ДВЗ-синдрому, що викликає ранні порушення у ФПК. Тромбонемія, гіперкоагуляція у плазмовій ланці системи гемостазу призводили до посиленого тромбоутворення інфарктів у плаценті. Адгезія та агрегація тромбоцитів підтримується пригніченням простациклін синтетичої функції ендотелію разом зі збільшенням продукції його ендogenous антагоністу – тромбоксану ( $\text{TxA}_2$ ). Порушення співвідношення  $\text{PGI}_2/\text{TxA}_2$  ще більше підсилює місцеве тромбоутворення та загальні прокоагулянтні тенденції. Наявні дисрегуляторні зміни плазмової ланки системи гемостазу та зростаюча схильність до гіперкоагуляції знаходить своє відображення у підвищенні ІТП, АЧТЧ і появі в периферійному кровоплинні ПДФФ [5, 15, 20, 34, 45, 47, 55, 58, 80, 87, 90, 100, 118, 119, 156, 178, 201]. Зрив компенсаторних можливостей ФПК і важкі клінічні прояви ВАС виникають через відсутність своєчасної коригувальної терапії та наявність ушкоджувальної дії інших факторів екзо- й ендogenous походження.

### **Висновки**

Підвищення індексу тромбодинамічного потенціалу, відносно подовження АЧР на фоні помірного скорочення АЧТЧ, зростання концентрації ПДФФ, тромбоксану та продуктів його метаболізму, а також порушення балансу між простацикліном та тромбоксаном є ознаками дизрегуляторних змін у гемокоагуляційній системі, в її ендотеліально-тромбоцитарній ланці та збільшення загального коагуляційного потенціалу крові, який призводить до раннього розвитку перфузійних розладів в ФПК.

Отримані у даному розділі результати відображено у наступних публікаціях:

1. Леміш НЮ. Особливості перебігу вагітності та пологів у жінок із ранньою та пізньою формами затримки росту плода. Український журнал «Здоров'я жінки». 2023;2(165):16–21. DOI: 10.15574/HW.2023.165.16

2. Леміш НЮ. Особливості перебігу вагітності у жінок з передчасними пологамі. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2023;3(95):21–7. DOI: 10.15574/PP.2023.95.2

3. Леміш НЮ. Акушерська та перинатальна патології у вагітних із великими акушерськими синдромами. Український журнал «Здоров'я жінки». 2023;4(167):15–9. DOI: 10.15574/HW.2023.167.15

4. Леміш НЮ. Особливості гемодинаміки в системі мати-плацента-плід у жінок, які мали ускладнення із групи великих акушерських синдромів, що клінічно проявлялися плацентарною недостатністю. Український журнал «Здоров'я жінки». 2023;6(169):20–5. DOI: 10.15574/HW.2023.169.20

5. Леміш НЮ. Особливості гормональної функції плаценти у жінок, які мали ускладнення із групи великих акушерських синдромів, що клінічно проявлялися плацентарною недостатністю. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2024;1(97):38–44. DOI: 10.15574/PP.2024.97.38

6. Леміш НЮ. Адаптаційні можливості гемокоагуляційної системи у вагітних, які мали ускладнення із групи великих акушерських синдромів. Український журнал ПЕРИНАТОЛОГІЯ і Педіатрія. 2024;2(98):23–30. DOI: 10.15574/PP.2024.98.23

7. Леміш НЮ. Імунологічні особливості у вагітних із великими акушерськими синдромами. Український журнал «Здоров'я жінки». 2024;2(171):45–50. DOI: 10.15574/HW.2024.171.45

8. Леміш НЮ. Особливості акушерської та перинатальної патології у вагітних, які мали ускладнення із групи ВАС. В: Матеріали Пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України та Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: нові реалії» (2022 Жовт 27-28, м. Київ). с. 25–26.

9. Леміш НЮ. Особливості перебігу вагітності та пологів у жінок із ранньою та пізньою формами затримки росту плода. В: Матеріали Пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України та Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодення та перспективи» (2023 Жовт 5-6, м. Ужгород). с. 24–25.

## РОЗДІЛ 7

### ПРОФІЛАКТИКА ВЕЛИКИХ АКУШЕРСЬКИХ СИНДРОМІВ

#### 7.1 Методологія профілактики великих акушерських синдромів

На різних етапах розвитку акушерської науки дослідниками на ранніх стадіях формування гестаційних ускладнень виокремлювалися єдині закономірності їхнього генезу. Зокрема, було виокремлено синдром загальної циркуляторної адаптації організму вагітної до гестаційного процесу, пов'язаний із формуванням матково-плацентарного кола кровообігу, а також вивчений судинний синдром, в основі якого лежить ендотеліальна дисфункція як наслідок формування гемохоріального типу плацентації та функціонування фето-плацентарної системи [15-18, 23, 123, 167, 189, 210].

Враховуючи тісний зв'язок порушень морфофункціонального становлення ФПК з розвитком зазначених вище ускладнень гестації, об'єднаних у ВАС, виникає необхідність ефективного та безпечного для матері та плода методу його профілактики [24]. При цьому слід враховувати провідну роль імунних та гормональних впливів на ембріо/ФПК у першій половині вагітності та визначальне значення матково-плацентарно-плодного кровотоку в II половині вагітності [25-27, 34, 37, 56, 89, 78, 90, 119, 123, 145, 189].

Ми вважали за доцільне розробити метод профілактики ВАС з позиції єдиного генезу, детермінованого морфофункціональними порушеннями у ФПС, з оцінкою ефективності методологічними стандартами доказової медицини.

Для вирішення цієї задачі проведено проспективне дослідження 99 жінок (I група, основна, ОГ) групи високого ризику щодо розвитку ВАС, відібраних за шкалою прогнозування факторів ризику важких форм ПД (див. Розділ 5). Враховуючи наявність доказів ефективності застосування АСК, прогестерону, препаратів магнію для профілактики важкої ПД, преєклампсії, передчасних пологів, нами для реалізації поставленої мети були сформовані такі підгрупи: IA – 32 вагітні, яким профілактичні заходи проводилися ацетилсаліциловою

кислотою по 100-150 мг per os один раз на день протягом дня, з 12 по 36 тиждень вагітності; ІБ підгрупа – 31 вагітна, яким проводили профілактичні заходи з ранніх термінів гестації прогестагеном (мікронізованим вагінальним прогестероном); ІВ підгрупа – 36 вагітних, які отримували профілактичну монотерапію, що складається з прийому препарату магнію в комплексі з вітаміном В6 трьома курсами по 6 тижнів: І курс в 8-13 тижнів (перші 2 тижня по 6 пігулок/добу, у подальшому – по 2 пігулки/добу per os під час їжі), ІІ та ІІІ курс – у 18-23 та 28-33 тижні по 2 пігулки/добу per os під час їжі.

Оцінка вихідного лабораторного стану вагітних груп порівняння до початку проведення профілактичних заходів представлена в таблиці 7.1.

Таблиця 7.1

**Лабораторні дослідження в обстежених групах у 6-8 тижнів  
(M±m)**

Показники	ІА підгрупа (n=32)	ІБ підгрупа (n=31)	ІВ підгрупа (n=36)	ІІ група (n=56)	Контр. група (n=500)
IgE, нг/мл	248±19*	237±14*	241±17*	233±12*	209±11
ЦЕК, ×10 <sup>5</sup> кл/л	1,8±0,3	1,9±0,5	7,1±0,4	1,8±0,5	1,7±0,2
ЛСР95 <sup>+</sup> , %	32,7±2,6	35,1±2,9	34,6±2,8	33,2±2,7	29,5±3,9
ФНП-α, пкг/мл	22,0±6,0	21,0±5,0	19,0±6,0	20,0±5,0	15,0±4,0
ПАМГ, нг/мл	7,5±1,4	8,1±2,2	7,4±1,5	7,9±1,6	7,2±1,8
ФН, мкг/мл	347±15*	343±14*	339±18*	336±17*	295±13
ФРП, пкг/мл	79±17*	81±14*	80±15*	76±16*	120±21
РАРР-А, мг/л	6,9±1,8*	8,8±1,9*	9,2±2,1*	7,5±1,6*	15,7±2,5
ІПЛК	2,6±0,4*	2,5±0,3*	2,4±0,2*	2,5±0,3*	1,9±0,2
ІА	1,3±0,09*	1,2±0,08*	1,3±0,07*	1,2±0,06*	0,9±0,06
Mg <sup>++</sup> , ммоль/л	0,78±0,06*	0,79±0,05*	0,76±0,04*	0,79±0,06*	1,04±0,05
МААТ, %	28,9±1,8*	29,7±1,5*	27,8±1,6*	28,4±1,7*	24,2±1,6
Тромбоцити, ×10 <sup>9</sup> /л	209,0±8,0*	201,0±7,0*	211,0±8,0*	206,0±8,0*	238,0±12,0

Примітка. \* p<0,05 достовірність до КГ.

Зазначимо, що з досліджених маркерів у вагітних груп високого ризику (ІА, ІБ, ІВ підгрупи) щодо розвитку ВАС достовірні відмінності ( $p < 0,05$ ) відповідно КГ мають такі ендотеліально-гемостазіологічні показники, як загальний ІgЕ, кількість та максимальна амплітуда агрегації тромбоцитів (МААТ), ФН; із параметрів, що характеризують ангиогенез та імуномодуляцію – ФРП та RAPP-A; з інтегральних показників, що свідчать про загальний реактивний потенціал організму – ІСЛК, ІА. З обстежених вагітних групи високого ризику ( $n=99$ ) 86,9% (86) мали вихідний магній-дефіцитний стан.

Результатами лабораторного обстеження на початок превентивних заходів підтверджена клінічна сумісність усіх груп порівняння. Проаналізувавши отримані результати моніторингу лабораторних показників у ІІ групі ( $n=56$ ) вагітних, які відмовилися від будь-яких профілактичних заходів, необхідно відзначити, що маркери ендотеліальної дисфункції, такі як загальні ІgЕ, МААТ, ЦЕК, показали єдину тенденцію протягом вагітності як у вагітних з ПД, так і при поєднанні ПД з іншими ускладненнями вагітності (прееклампсія, передчасні пологи, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти).

Динамічне лабораторне тестування обстежених вагітних І групи, які отримували профілактичне превентивне лікування, продемонструвало загальне направлення протягом вагітності, незалежно від застосованої методики профілактики (табл. 7.2).

Таблиця 7.2

### Лабораторні дослідження в обстежених групах в 28-34 тижні (М±m)

Показники	ІА підгрупа (n=32)	ІБ підгрупа (n=31)	ІВ підгрупа (n=36)	ІІ група (n=56)	КГ (n=500)
ІgЕ, нг/мл	321,0±21,0**	332,0±26,0**	364,0±19,0*,**	486,0±28,0*	315,0±23,0
ЦЕК, ×10 <sup>5</sup> кл/л	2,3±0,2**	2,4±0,2**	2,9±0,3*,**	5,7±0,2*	2,2±0,2
ЛСР95 <sup>+</sup> , %	24,1±2,6**	28,5±2,5*,**	31,3±3,5*,**	59,7±4,8*	21±2,3
ФНП-α, пкг/мл	78,0±11,0**	82,0±13,0**	102,0±14,0*,**	33,07±29,0*	70,0±9,0
ПАМГ, нг/мл	25,2±3,8**	26,4±4,2**	39,5±5,1*,**	177±18*	23,9±3,9
ФН, мкг/мл	355±12**	361±13**	368±16**	521±17*	363±15

Продовження табл. 7.2

Показники	IA підгрупа (n=32)	IB підгрупа (n=31)	IV підгрупа (n=36)	II група (n=56)	КГ (n=500)
ФРП, пкг/мл	387,0±19,0**	349,0±21,0**	285,0±27,0***	178,0±20,0*	361,0±19,0
РАРР-А, мг/л	41,2±6,8	37,9±7,4	43,4±6,9	37,6±7,3	44,8±5,2
ІПЛК	1,8±0,2**	1,9±0,3**	1,9±0,3**	2,9±0,3*	1,8±0,2
ІА	0,7±0,04**	0,8±0,08**	0,8±0,06**	1,4±0,09*	0,7±0,05
Mg <sup>++</sup> , ммоль/л	0,72±0,05***	0,69±0,06***	0,82±0,04**	0,61±0,03*	0,87±0,06
МААТ,%	43,9±1,7**	40,5±1,6**	45,6±1,8**	56,1±,9*	44,1±1,9
Тромбоцити, ×10 <sup>9</sup> /л	259±16**	265±21**	247±19**	182±8*	255±14

Примітка. \* p<0,05 достовірність до КГ, \*\* p<0,05 достовірність до IV групи.

Щодо КГ у вагітних II групи середнє значення вмісту загального ІgЕ, ЦЕК та МААТ на початок III триместру підвищилося в 1,5; 2,6 та 1,3 рази; при цьому в пацієток з ПД – 1,2; 1,6 та 1,2 рази; у вагітних із поєднанням ВАС зміни даних маркерів більш виражені та зросли в 1,7; 3,0 та 1,5 рази відповідно.

Для оцінки гемостазу було обрано ФН, зміст якого при фізіологічній вагітності поступово підвищився. У вагітних II групи з ПД рівень ФН підвищився на 17%, а в осіб із поєднанням ПД з іншими ускладненнями вагітності це підвищення було більш вираженим і становило від 26,7% (передчасні пологи) до 71,4% (пreekлампсія, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти). Цими даними підтверджується значимість ендотеліально-гемостазіологічної дисфункції та судинно-тромбоцитарної ланки у формуванні синдрому патологічної вагітності. У вагітних із тяжкими формами ВАС зміни цих показників більш виражені вже починаючи з I триместру.

Вивчення в цій групі індукованого трофобластом апоптозу імуніцитів та запальної відповіді, що виражаються у зміні вмісту в крові LCD95+ та ФНП-α, показало, що при тяжких формах ВАС відбувається більш виражена активація захисних реакцій, ніж при формуванні ізольованої ПД: у II триместрі – у 1,2 та 1,6 рази; у III триместрі – у 1,3 та 2,3 рази відповідно. Односпрямованість змін

маркерів запрограмованої клітинної загибелі та системної запальної реакції підтверджує єдність порушень у ФПК як при розвитку ПД, так і при формуванні на її тлі прееклампсії та передчасних пологів.

Концентрація ПАМГ, що характеризує децидуалізацію стромальних клітин, у II та III триместрах змінюється однопланово при всіх клінічних проявах ВАС. При ПД рівень ПАМГ перевищує значення КГ групи у II триместрі у 3,6 рази, у III – у 5,6. У вагітних з поєднаною патологією ВАС рівень ПАМГ щодо групи контролю більш виражений – у 5,2 та 9,4 рази у II та III триместрах відповідно. Вміст у вагітних II групи ФРП, що характеризує плацентарний ангиогенез, достовірно знижено як при ПД із ЗРП, так і при її поєднанні з іншими ускладненнями гестації щодо середнього показника у групі осіб з фізіологічною вагітністю вже у I триместрі. У I-III триместрах концентрація ФРП у вагітних з ПД нижча 1,3; 1,5 та 1,7 рази, а у пацієток при розвитку прееклампсії – у 1,9; 2,2 та 2,5 рази, при передчасних пологах – у 1,7; 1,9 та у 2,1 рази відповідно.

Концентрація плацентарного білка PAPР-А, який розглядається в даний час як маркер модуляції імунної відповіді та прееклампсії (прогностична точність – 64,4%), була знижена в динаміці гестації, причому вже на ранніх термінах ( $p < 0,05$ ), як у вагітних із ПД, так і з прееклампсією, передчасними пологами на тлі ПД щодо КГ. При поєднаній акушерській патології в пацієток II групи зниження вмісту PAPР-А порівняно з КГ було більш істотним. Відсутність достовірних значень параметра в III триместрі свідчить про те, що він більш інформативний у першій половині вагітності як предиктор її ускладненого перебігу.

Аналіз динаміки загального реактивного потенціалу організму (лейкоцитарні індекси – ІСЛК, ІА) у вагітних групи високого ризику щодо розвитку ВАС без профілактичного лікування (II група) показав однонаправленість змін при ПД і при поєднаній акушерській патології порівняно з КГ. Слід зазначити, що відхилення показників у вагітних при поєднанні прееклампсії та ПД у співвідношенні з вагітними з фізіологічною гестацією були найбільш вираженими.

Проте, при застосуванні для профілактики АСК (ІА підгрупа), а також прогестерону (ІБ підгрупа) маркери гестаційної дезадаптації в ІІІ триместрі достовірно не відрізняються від даних КГ. При застосуванні препарату магнію (ІВ підгрупа) відмінності з ІІ групою також наявні за більшістю показників, при цьому значна частина маркерів відрізняється від результатів дослідження групи, зберігаючи більш негативні рівні. Виняток становить вміст магнію, який достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищує результати по І та ІІ групах і доводить можливість ефективної корекції дефіциту магнію під час вагітності у жінок групи високого ризику.

Отже, кращі результати дослідження відзначені в ІА підгрупі, де середні значення маркерів, що характеризують стан ФПК та системні зміни в організмі, які до ІІІ триместру практично не відрізнялися від КГ. Такі обставини пояснюють більш ефективні клінічні результати профілактичного застосування з ранніх термінів вагітності низьких доз АСК.

Клінічну ефективність профілактичного лікування шляхом курсового призначення низьких доз АСК можна пояснити нормалізуючою дією цього профілактичного методу на імунний і біохімічний гомеостаз, процеси апоптозу й ангіогенезу, активацію ендотеліально-гемостазіологічної системи, компенсаторно-приспосувальні реакції в плаценті.

Аналіз даних за станом загального реактивного потенціалу організму, а також за вмістом маркерів ендотеліально-гемостазіологічної дисфункції, апоптозу, запальної відповіді, децидуалізації, клітинної проліферації, модуляції імунної відповіді в крові у вагітних високого ризику щодо розвитку ВАС показав однакові зміни як при розвитку ПД, так і при реалізації прееклампсії, передчасного відшарування нормально розташованої плаценти, передчасних пологів, що свідчить на користь патогенетичного зв'язку порушення формування фетоплацентарного комплексу із зазначеними ускладненнями.

Строки реалізації та ступінь тяжкості ВАС зумовлені початком та ступенем дезадаптації ендотеліально-гемостазіологічної системи та судинно-тромбоцитарного зв'язку, активацією імунопатологічних реакцій у плаценті, актива-



цією індукованого трофобласту, запрограмованого клітинною загибеллю лімфоцитів, змінами регуляції клітинної трансформації, децидуалізації та енергообміну в плаценті, появою та вираженістю системної запальної відповіді: при характерних змінах у плаценті у вигляді ембріоплацентарної дисфункції в подальшому реалізується рання прееклампсія, ранні передчасні роди, ПВНРП; при змінах на більш останніх етапах функціонування ФПК формується пізня прееклампсія, менш важкі форми ЗРП та пізні передчасні пологи.

### **Висновки**

Проведенні дослідження підтвердили ефективність профілактики ускладненого перебігу вагітності в обстежених пацієнток при вивченні персоналізованого та предикторного значення, що дало змогу розподілити їх у порядку від більш ефективних до менш ефективних: на I місці виявився метод із призначенням низьких доз АСК; на II – профілактичне призначення мікронізованого вагінального прогестерону; на III – використання препарату магнію.

Дослідження показало, що динамічна об'єктивізація провідних механізмів розвитку порушень у ФПК при ВАС дає змогу за 6-8 днів до клінічних проявів цих ускладнень виявити їхні предиктори (РАРР-А, МААТ, ІСЛК, ІА, ФН, ЦЕК, LCD95+, ФРП, Mg<sup>++</sup>), що обґрунтовує призначення профілактичних заходів і, відповідно, профілактичний підхід до ведення вагітних групи високого ризику.

З урахуванням анамнезу, екстрагенітальної патології, перебігу попередніх та даної вагітностей, даних лабораторного дослідження стає можливим вибір персоналізованого профілактичного засобу. Так, у пацієнток з порушенням судинно-тромбоцитарного стану з ранніх термінів вагітності для профілактики ВАС можна застосовувати низькі дози АСК; при наявності попереднього дефіциту магнію – препарати магнію; у жінок із звичним невиношуванням в анамнезі при наявності судинної патології, хронічних запальних захворювань органів малого таза методом вибору може бути застосування з ранніх термінів вагітності мікронізованого вагінального прогестерону.

## 7.2 Клінічна ефективність у запобіганні великим акушерським синдромам

Можна значно покращити перинатальні показники, запобігаючи розвитку ПД на початку гестації. У третьому триместрі лікування ПД суттєво не впливає на стан плода. При ознаках тяжкої ПД лікування не розглядається, і дитина народжується достроково. Дослідники вважають, що корекція патології перебігу вагітності або лікування інших додаткових захворювань, які призвели до розвитку плацентарної дисфункції, є патогенетично обгрунтовані в терапії ПД [6-8, 23, 26, 35, 39, 41, 47, 87, 92, 212]. Показники стану плодно-плацентарного комплексу, включаючи відповідність темпів росту плода гестації, характеру його внутрішньоутробного розвитку, стан тонуусу плода, ехографічні показники плаценти та навколоплідних вод, підтверджують ефективність терапії [9-11, 123, 178, 190].

Отже, профілактика гестаційної ендотеліопатії та підготовка пацієнток до вагітності, які мають високий ризик розвитку ВАС, залишаються остаточно не вирішеними. Тому наступним завданням нашого дослідження стала оцінка клінічної ефективності розробленого методу профілактики ВАС з позиції єдиного генезу, детермінованого морфофункціональними порушеннями у ФПС.

Як показав аналіз, на одну вагітну з групи ВАС (n=99) припадає в середньому 48,0 балів фактора ризику, що характеризують особливості обтяженого акушерського анамнезу, перенесені протягом вагітності гінекологічні, екстрагенітальні та інфекційні захворювання, соціальні аспекти та умови праці. У підгрупі порівняння він відповідав: у IA – 46,4 балів; у IB – 47,6; у IB – 48,8; у II групі – 47,6 балів ризику, що дає нам можливість порівнювати групи.

Аналіз наслідків ускладнень перебігу вагітності та стану плода у досліджуваних групах (рис. 7.1, 7.2) показав, що розвиток ПД у II групі реалізувався на 100%, з них тяжкі форми склали 51,8%. В IA підгрупі частота розвитку ПД становила 12,5%, в IB – 29,0%, в IB – 36,6%.



Рис. 7.1 Акушерські наслідки розродження в обстежених вагітних (%).

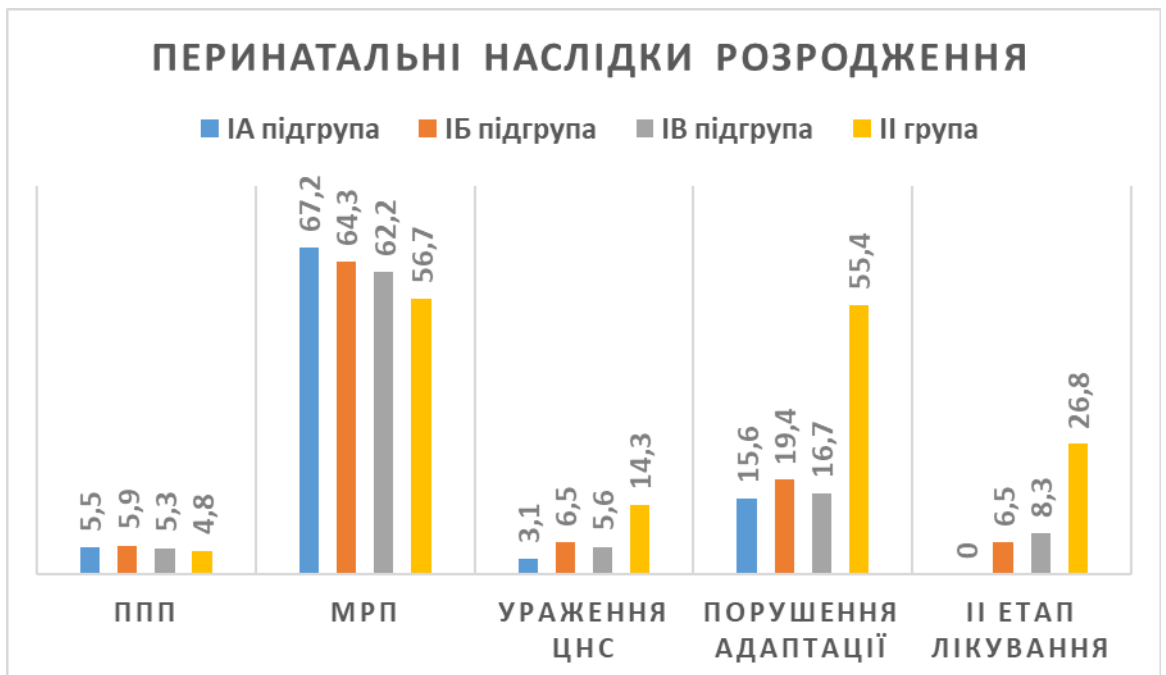


Рис. 7.2. Перинатальні наслідки розродження в обстежених вагітних (%).

За відсутності профілактичних заходів (II група дослідження) пре-еклампсія різного ступеня тяжкості розвинулася в 42,9% (24) вагітних, важка (рання – до 34 тижня вагітності) пре-еклампсія – у 14,3 (8 випадків). У цій групі частота передчасного відшарування плаценти (ПВНРП) склала 3,6% (2 випадки), передчасних пологів – 17,9% (10 випадків), включаючи ранні перед-

часні пологи – 10,7% (6 випадків). У групах із превентивним профілактичним лікуванням реалізація прееклампсії склала відповідно по групах: – 6,2% (2 випадки в ІА підгрупі); 9,7% (3 випадки в ІБ підгрупі); 11,1% (4 випадки в ІВ підгрупі). ПВНРП в цих групах дослідження не спостерігалася.

У підгрупах ІА та ІВ було три випадки передчасних пологів, які склали 9,3% ( $p < 0,05$ ). У підгрупі ІБ цей показник становив 6,5% (2 випадки) і значно менший, ніж у підгрупі ІІ ( $p < 0,05$ ).

Синдром затримки росту плода (ЗРП), який є клінічним проявом тяжкої ПД, був виявлений у всіх групах: 9,3% (3 випадки в ІА підгрупі), 12,9% (4 випадки в ІБ підгрупі) і 11,1% (4 випадки в ІВ підгрупі). У групі спостереження ІІ, яка мала 29 випадків, було значно менше, ніж у групі спостереження І, яка мала 51,8% (29 випадків). Рання ЗРП була важкою, тобто один випадок у вагітних ІБ підгрупи (3,2%) і ІВ підгрупи (2,8%), проти 33,9% (19 випадків у ІІ групі),  $p < 0,05$ .

Асфіксія новонародженого в ІА підгрупі зустрічалася рідше в 2 рази порівняно з ІБ підгрупою та 1,8 рази порівняно з ІВ підгрупою і в 4,6 рази менше проти ІІ групи,  $p < 0,05$ . Частота гіпоксично-ішемічного ураження у новонароджених у ІА підгрупі була нижче на відміну від ІБ, ІВ підгрупі та в ІІ групі спостерігалася 3,1% проти 6,5% у ІБ підгрупі, в ІВ підгрупі 5,6% та у ІІ групі 14,3%, показники були достовірні.

Перешкоди для адаптації в новонароджених від матерів ІА підгрупи мало місце рідше в 3,5 рази, у ІБ підгрупі в 2,8 рази, у ІВ підгрупі в 3,3 рази порівняно з новонародженими ІІ групи, показники були достовірні.

Відсутні переводи на ІІ етап лікування новонароджених в ІА підгрупі, у ІБ підгрупі – у 2 випадках (6,5%), у ІВ підгрупі – 3 випадки (8,3%) проти 15 випадків (26,8%) у ІІ групі ( $p < 0,05$ ).

Загалом реалізація ВАС у ІА підгрупі склала 25,0%: 3,1% – тяжка форма; у ІБ підгрупі – 29,0% : 6,3% тяжка форма; у ІВ підгрупі – 30,6%: 8,3% тяжка форма проти 100,0% клінічної реалізація ВАС у ІІ групі дослідження ( $p < 0,05$ ), з них тяжкі форми – 69,6%,  $p < 0,05$ .

Загальна клінічна ефективність розробленої та впровадженої методики профілактики розвитку ВАС у досліджених вагітних представлена в таблиці 7.3 та на рис. 7.3.

Таблиця 7.3

**Клінічна ефективність профілактики акушерських та перинатальних ускладнень у групах дослідження (абс.ч., %)**

Ускладнення	I група (n=99)	II група (n=56)
Прееклампсія: - тяжка	9 (9,1) * 2 (2,0)	24 (42,9) 8 (14,3)
Плацентарна дисфункція	24 (24,2) *	56 (100)
Синдром ЗРП	11 (11,1) *	29 (51,8)
Передчасні пологи	8 (8,1) *	10 (17,9)
КР	20 (20,2)	18 (32,1)
Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС	5 (5,1)	8 (14,3)
Порушення адаптації	17 (17,2) *	31 (55,4)
II етап лікування	5 (5,1) *	15 (26,8)
Реалізація ВАС	28 (28,3) *	39 (69,6)

Примітка. \*  $p < 0,05$  достовірність до II групи.

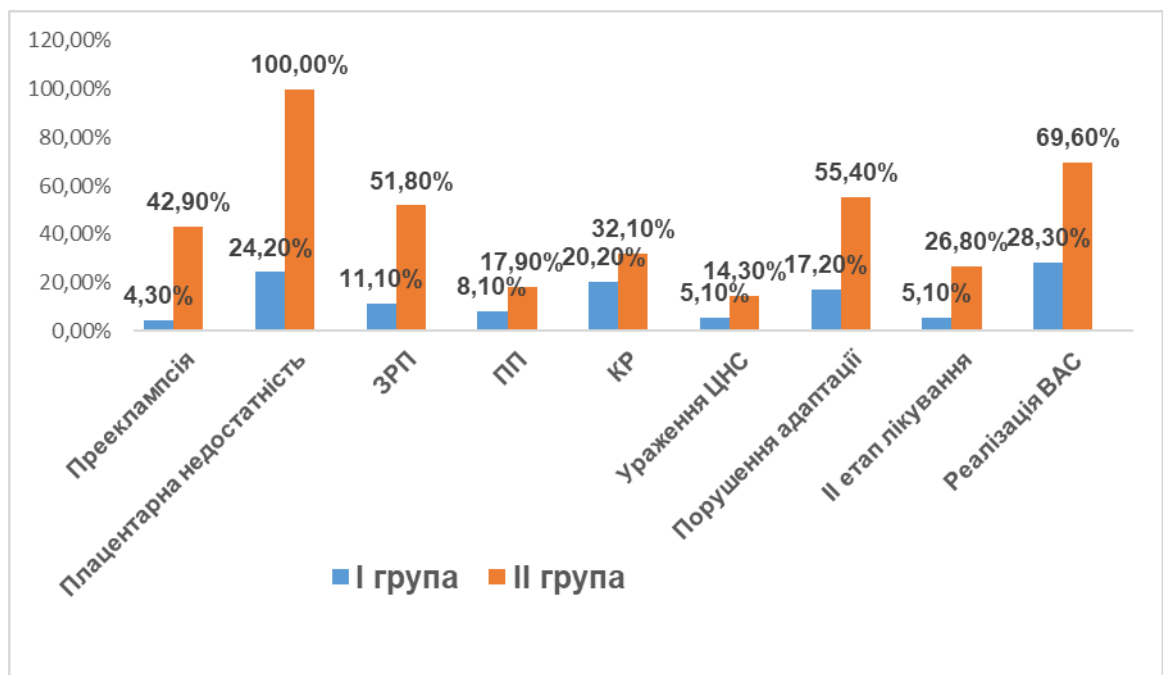


Рис. 7.3. Клінічна ефективність профілактики ВАС у групах дослідження (%)

Наявність або відсутність реалізації під час вагітності ВАС, таких як прееклампсія, ПД із ЗРП, ПВНРП і передчасні пологи, є основним показником результативності методу профілактики. Оцінка ефективності запобігання синдрому патологічної вагітності в групах зіставлення представлена в таблиці 7.4.

Таблиця 7.4

### Ефективність профілактики ВАС в досліджуваних групах

Показники	IA та II групи	IB та II групи	IV та II групи
Частота результатів у групі превентивного лікування (ЧРЛ), %	90,3	37,3	20,6
Частота результатів у групі порівняння (ЧПР), %	14,3	14,3	14,3
Відносний ризик (ВР=ЧРЛ/ЧПР)	6,3	2,6	1,4
Зниження відносного ризику (ЗВР=ЧРЛ-ЧРЛ/ЧПР)	530 (426-609)	160 (118-196)	40 (28-534)
Зниження абсолютного ризику (ЗАР=ЧРЛ-ЧПР)	76 (62-89)	23 (16-29)	6,3 (5,2-7,3)
Число вагітних, яким необхідно проводити профілактику, щоб запобігти неприємному результату в однієї пацієнтки (ЧВНП)	1,3 (1,2-1,6)	4,3 (3,8-4,9)	15,9 (14,1-7,3)
Відношення шансів (ВШ) (95% ДІ)	5,2 (4,6-5,9)	2,2 (1,8-2,6)	1,5 (1,1-1,9)

Застосування методологічних стандартів доказової медицини показало високу профілактичну ефективність розробленого методу, заснованого на застосуванні при високому ризику структурно-функціональних порушень становлення ФПК із ранніх термінів прийому АСК, що виявилось в об'єктивних показниках: ЧВНП 1,3 (1,2-1,6); ВШ=5,2; 95% ДІ 4,6-5,9. Наявні результати стандарту – ЧВНП дорівнює 1,3, це свідчить про те, що для запобігання акушерських та перинатальних ускладнень у даох групах ризику (високого ризику) необхідно даний метод профілактичного лікування призначати трьом групам ризику вагітності (при застосуванні низьких доз АЦК для отримання профілактичного ефекту в одній вагітній групі високого ризику необхідно назначити мінімально профілактичне лікування 4 жінкам [ЧВНП 4,3], а при

призначенні препарату магнію – 16 вагітним [ЧВНП 15,9]). Отримане значення стандарту ВШ свідчить, що при призначенні низьких доз АСК імовірність ускладненого перебігу вагітності знижується в 5,3 рази, водночас як при призначенні вагінального мікронізованого прогестерону – у 2,2 рази, а препарату магнію – лише в 1,5 рази.

Проведені дослідження підтвердили, що всі апробовані методи запобігання ускладненому перебігу вагітності в групах, які мають високий рівень порушення формування ФПК, були ефективними. Метод із призначенням низьких доз АСК був найбільш ефективним під час вивчення персоналізованого та предикторного значення, мікронізований вагінальний прогестерон був другим, а використання препарату магнію було третім. Отже, порівняльний аналіз клінічних результатів показав, що жінки ІА підгрупи, яким проводилися профілактичні заходи за допомогою препарату АСК, мали кращі результати.

Таким чином, співставлення клінічних результатів показало, що жінки ІА підгрупи, яким проводилися профілактичні заходи АСК мали кращі результати.

Крім того, ми повинні переконатися, що всі препарати, які ми використовуємо для запобігання синдрому патологічної вагітності у наших пацієнтів з високим ризиком, відповідають вимогам перинатальної фармакології. Оскільки препарати прогестерону мають натуральне походження, вагітні їх добре переносять. У жодного з них під час прийому цих препаратів не спостерігалось алергічних або побічних реакцій.

Сучасні акушерські установи широко пропонують цей метод, який безпечний для здоров'я вагітної та новонародженого. Відповідно до останніх досліджень, запобігання плацентарній дисфункції, особливо на ранніх термінах гестації, дає змогу значно покращити перинатальні показники. На розвиток плода значно не впливає лікування ПД у третьому триместрі. При декомпенсованій ПД лікування не розглядається, і дитина народжується достроково. Дослідники вважають, що патогенетичною основою терапії ПД є корекція патологічного перебігу вагітності або лікування основних захворювань, які призвели до цієї патології [1, 6-8, 19, 20, 26, 29, 34, 37, 45, 67, 89, 110,

167]. Підтримка метаболічних процесів запобігає подальшому погіршенню ситуації під час лікування плацентарної дисфункції [12, 45, 48, 56].

Етіологічні фактори та патогенетичні механізми, впливають на вибір препарату, а форма препарату визначає тривалість профілактики ПД. Таким чином, ми сподіваємося, що частота та тяжкість цих синдромів буде зменшена завдяки розробленій нами профілактиці ВАС у групі вагітних з високим ризиком розвитку

### **Висновки**

У вагітних I групи мали місце наступні клінічні прояви ВАС: пре-еклампсія – 9,1 проти 42,9% в II групі, з них тяжка рання форма 2,5 проти 14,3% відповідно; плацентарна дисфункція із ЗРП – 11,1 проти 51,8%; ПВНРП була відсутня в I групі проти 3,6% випадків в II групі, передчасні пологи – 8,1 проти 17,9% відповідно, загальна реалізація ВАС в I групі – 28,3 проти 69,9% випадків II групі.

У всіх спостереженнях важка акушерська патологія реалізується на тлі ПД різного ступеня тяжкості, що свідчить про Підтвердженням патогенетичного зв'язку між порушенням розвитку ФПК і розвитком інших ускладнень вагітності є наявність у вагітних II групи 100% реалізації ПД.

Використання, вагінального мікронізованого прогестерону, низьких доз АСК, а також препарату магнію, клінічні результати, об'єктивні методологічні стандарти доказової медицини показали достовірне зниження несприятливих гестаційних і перинатальних наслідків, особливо важких форм пре-еклампсії, ЗРП, ПП.

Дослідження довело перспективність цілеспрямованого вибору методу профілактики залежно від зниження індивідуальних особливостей вагітних, оскільки персоналізоване профілактичне лікування дає змогу здійснювати фармакологічне навантаження на матку і плід, а також зменшувати матеріальні витрати.

Послідовне призначення низьких доз АСК з ранніми термінами гестації, за розробленим методом, є перспективним методом профілактики ВАС у групах



високого ризику, що показує найбільшу ефективність, яка включає достовірне зниження частоти прееклампсії, ПД з ЗРП, передчасних пологів при відсутності ПВНРП, тяжких форм прееклампсії та ПД та оптимістичні стандарти доказової медицини: ЧВНП 1,3; 95% ДІ 1,2-1,6; ВШ=5,2; 95% ДІ 4,6-5,9.

Упровадження розробленої комплексної корекції дезадаптаційних порушень у ФПК нормалізує функціональних та лабораторних показників ендокринної, імунної та гемокоагуляційної систем, покращенню морфофункціональний стан ФПК, достовірно зменшує зміни у плаценті, частоту розвитку ПД в 3,7 рази, прееклампсії – у 4,7 рази, синдрому ЗРП – у 4,7 рази, передчасних пологів – у 2,2 рази, гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС – у 2,8 рази, порушення адаптації у новонароджених – у 3,2 рази. Загальна частота реалізації ВАС у вагітних, які отримували запропонований алгоритм, була в 3,5 рази меншою проти групи порівняння.

### **7.3 Морфологічні особливості посліду в обстежених жінок**

Нами проведено морфологічне дослідження 30 послідів від пацієнток І групи та 20 послідів від пацієнток ІІ групи, подальше виникнення її недостатності.

Патоморфологічні дослідження послідів І групи показали наступне: органометрично, у 15 (50,0%) плацентах спостерігається менша товщина (від 1,3 до 2,2 см), маса ( $420 \pm 14,6$  г) та розміри. Майже у половини випадків не відрізнялися органометричні показники.

Відзначалося повнокров'я та згортки крові на материнській поверхні плаценти. Тканина плаценти була темно-червоного кольору з глибокими борозенками. Такі зміни свідчать про пошкодження ендотелію, яке включає накопичення в інтимі білків плазми та кислих глікозамінгліканів, а також проникнення холестерину в стінки судини.

При гістологічному дослідженні плацент І групи було виявлені патоморфологічні зміни, спостерігалися компенсаторні процеси та менш виражені патологічні зміни.

Плацентарно-плодовий коефіцієнт (ППК) в I групі дослідження вищій, ніж у II групі, і складав 0,17 проти 0,15. Особливості морфологічного вивчення плацент у жінок досліджуваних груп представлені в таблиці 7.5.

Таблиця 7.5

**Морфологічна оцінка структурних компонентів плаценти  
( $M \pm m$ , бали)**

Показник	Групи жінок	
	II група (n=20)	I група (n=30)
Міжворсинчатий фібриноїд	3,0 $\pm$ 0,01	1,2 $\pm$ 0,02*
Псевдоінфаркти	4,2 $\pm$ 0,02	2,1 $\pm$ 0,01*
Афункціональні зони	3,2 $\pm$ 0,02	1,4 $\pm$ 0,02*
Міжворсинчасті крововиливи	2,6 $\pm$ 0,02	0,8 $\pm$ 0,02*
Ангіоматоз	2,2 $\pm$ 0,01	1,2 $\pm$ 0,01*
Синцитіальні нирки	2,6 $\pm$ 0,01	0,8 $\pm$ 0,03*
Морфофункціональна активність синцитіотрофобласту	2,8 $\pm$ 0,01	0,4 $\pm$ 0,02*
Активність периферійного цитотрофобласту	2,6 $\pm$ 0,01	0,6 $\pm$ 0,03*
Судини опорних ворсин	2,4 $\pm$ 0,02	0,8 $\pm$ 0,02*
Термінальні спеціалізовані ворсини	3,2 $\pm$ 0,02	1,2 $\pm$ 0,02*
Кальцифікати	4,2 $\pm$ 0,03	1,6 $\pm$ 0,03*

Примітка. Достовірність р відносно II групи \* <0,01.

При гістологічному дослідженні плацент I групи мала місце, в основному, морфологічна картина, характерна для компенсованої плацентарної дисфункції, що характеризувалися: потовщенням та розволокненням базальних мембран, відкладанням фібрину, наявністю тромбозу судин з відкладенням кальцинатів, ущільненням навколишньої плацентарної тканини; вогнищева відносна незрілість плаценти з незрілими котиледонами, гіповаскуляризованими ворсинками

та затримки структурно-функціональної спеціалізації синцитіотрофбласту. Незначне розгалуження кровоносних судин, з переважанням центрального та парацентрального розміщення капілярів. Проявом імунного захисту, що належить до пристосувальних механізмів, є наявність дистрофії та некрозів і заміна хоріального епітелію фібриноїдом, було виявлено в незначній кількості кінцевих ворсин. Материнська частина плаценти незначно петрифікована.

Морфологічно компенсація представлена субепітеліальним розташуванням капілярів дрібних ворсин; ангіоматозом середніх та дрібних ворсинок; розширенням отворів центрально розташованих капілярів; достовірним збільшенням відсоткового вмісту спеціалізованих кінцевих ворсинок; розширенням капілярів дрібних ворсинок; стоншенням строми.

У плацентах жінок, які отримували запропонований алгоритм профілактики ВАС були виражені морфологічні компенсаторно-пристосувальні процеси. Ворсини малого діаметру були вкриті синцитіотрофобластом, разом з підвищенням кількості синцитіальних вузлів у термінальних хоріальних ворсинах, а строма ворсин містила помірну кількість фібробластичних елементів, ділянки фіброзу, сполучнотканинні та колагенові волокна.

При збереженні плацентарної архітектоніки інколи траплялися відкладання фібриноїду на поверхні трофобласту і в міжворсинчастому просторі. Це було проявом адаптаційно-пристосувальних змін, які захищали плід від материнської імунної агресії. Дистрофія децидуальних клітин та амніотичного епітелію не мали генералізованого характеру та супроводжувалися збільшенням кількості периферійних елементів трофобласту у децидуальній оболонці.

### **Висновки**

При застосування розробленого алгоритму профілактики ВАС, на всіх етапах перебігу вагітності, включаються механізми компенсаторної адаптації ФПК, що в подальшому підтримують стійку компенсацію, яка уможливорює підтримку життєздатності плода. Дані гістологічного дослідження підтверджують клінічну ефективність розробленого та впровадженого алгоритму пре-гравідарної підготовки та профілактики розвитку ВАС.

Проведені нами дослідження дали можливість виявити нові патогенетичні моменти адаптаційних порушень у ФПК у вагітних із ВАС, проявом якого, передусім, є прогресуюча ПД. Спираючись на отримані власні результати та дані сучасної літератури [72, 79, 81, 182, 197, 214], ми уявляємо таку схему патогенезу адаптаційних порушень у ФПК у вагітних із ВАС (рис. 7.4).

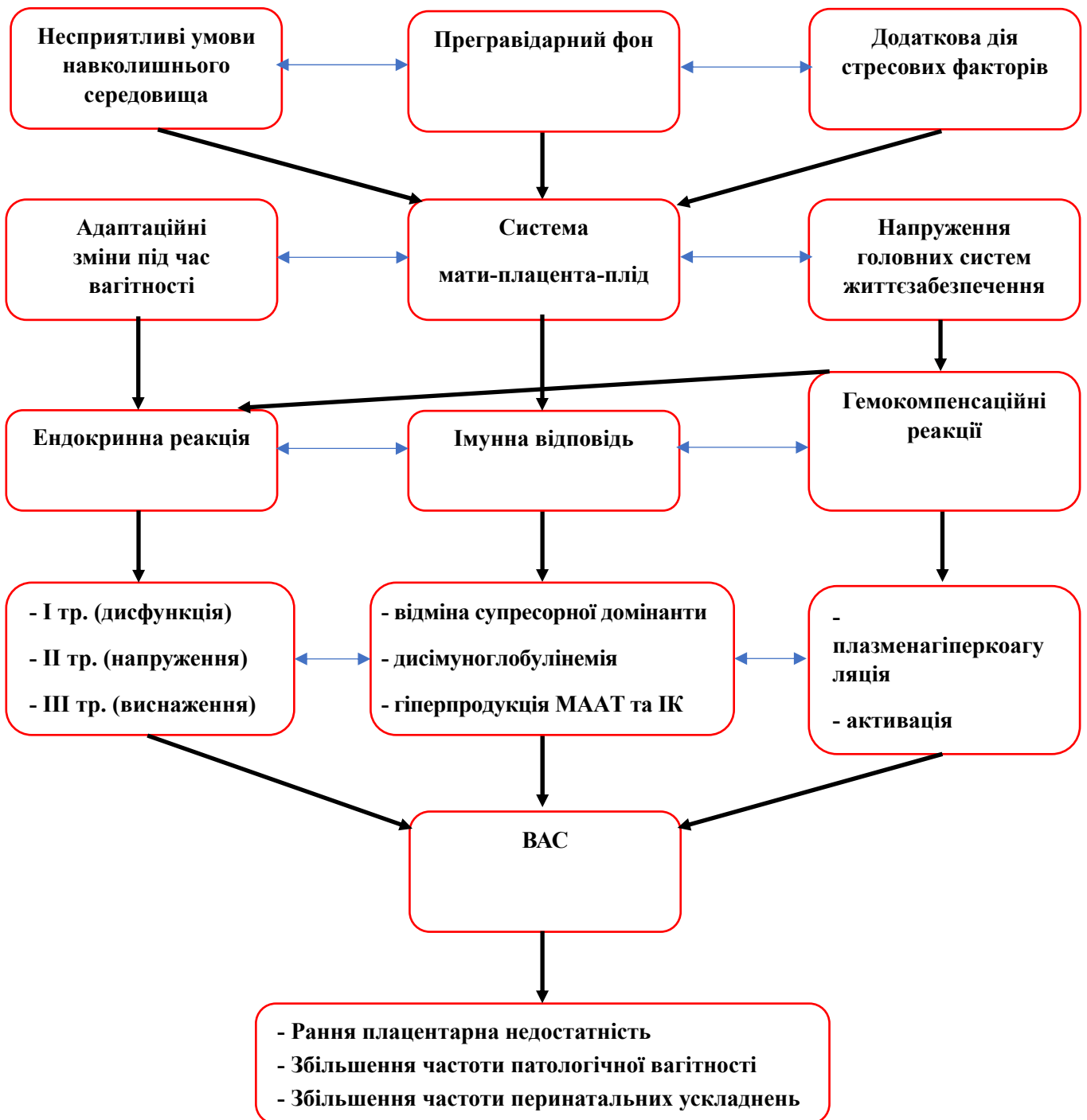


Рис. 7.4. Схема патогенезу адаптаційних порушень в системі мати-плацента-плід у вагітних із ВАС.

Основні регуляторні системи організму – ендокринна, імунна та гемокоагуляційна, відіграють важливу роль у підтримці гомеостазу. Для них характерна наявність загальних рис функціонування. Останні десятирічні наукові дослідження виявили також нові тонкі молекулярні механізми взаємодії та взаєморегуляції цих систем [1, 7, 23, 38, 58, 120, 138, 211]. Продемонстровані нашими дослідженнями спільні механізми поєднаних змін під час вагітності ендокринної, імунної та коагуляційної систем надають більш повну інформацію щодо патогенезу адаптаційних порушень у системі мати-плацента-плід. Присутність прегравідарних розладів у функціональному стані головних систем життєзабезпечення на тлі екстрагенітальної та генітальної патології призводить під час гестації до напруження та передчасного виснаження компенсаторно-приспосувальних можливостей організму вагітної жінки і, зокрема, системи мати-плацента-плід.

Наявність гормональної дисфункції на початку вагітності, характеризується збільшенням рівня ПРЛ, Кр, АФП; зниженням ПГ, ХГЛ, ПЛ,  $E_2$ ,  $E_3$ , прогресування вагітності призводить до гормонального виснаження в ФПК, що проявляється  $E_3$  – на 24,0%, ПЛ – на 47,8%.

Несприятливий прегравідарний фон, тривала дія стресорних факторів супроводжується підвищенням кількості активованих природних кілерів та В-лімфоцитів у периферійному кровообігу, що призводить до зміни локального імунітету та збільшення імунорегуляторного коефіцієнту, підвищення загальної гемолітичної активності компліменту та порушення синтезу імуноглобулінів.

Присутність широкого кола специфічних аутоантитіл та інтенсифікація природно-кілерних реакцій у період хоріальної інвазії, трансформації спіральних судин та формування матково-плацентарного кровообігу призводить до порушень утворення дециду та синцитію, ендотеліальних уражень та активації тромбоцитів. Розвиток тромбоцитарно-судинних реакцій супроводжується тромбоцитопенією та відкладанням фібрину в міжворсинчастому просторі й мікросудинах децидуальної оболонки. Адгезія та агрегація тромбоцитів підтримується пригніченням простагліциклін-синтетичної функції ендотелію разом

зі збільшенням продукції його ендogenous антагоніста – тромбоксану ( $\text{TxA}_2$ ). Порухнення співвідношення  $\text{PGI}_2/\text{TxA}_2$  ще більше підсилює місцеве тромбоутворення та загальні прокоагулянтні тенденції. Наявні дисрегуляторні зміни плазмової ланки системи гемостазу та зростаюча схильність до гіперкоагуляції знаходить своє відображення у підвищенні індексу тромбодинамічного потенціалу (ІТП), скороченні активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ) і появі в периферійному кровообігу продуктів деградації фібриногену (ПДФФ). Усе це призводить до розвитку у вагітних з клінічними проявами ВАС хронічного тромбофілічного стану, що супроводжується порушенням гемоперфузії морфологічно недосконалої плаценти. На початкових етапах, завдяки адаптаційних можливостей ФПК, ці зміни компенсовані або субкомпенсовані, що забезпечує потреби плода.

Впровадження розробленої комплексної корекції адаптаційних порушень у ФПК сприяє нормалізації функціональних та лабораторних показників ендокринної, імунної та гемокоагуляційної систем, покращенню морфофункціонального стану ФПК, достовірному зменшенню ступеня вираженості інволютивно-дистрофічних змін у плаценті і, як наслідок, зменшенням частоти розвитку ВАС та перинатальних ускладнень.

Отримані в даному розділі результати відображено у наступних публікаціях:

1. Леміш НЮ. Гістоморфологічні параметри плаценти при вагітності, ускладненою великими акушерськими синдромами, що клінічно проявлялися преєклампсією. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2023;3(3):14–21. DOI: 10.52705/2788-6190-2023-03-2

2. Леміш НЮ. Особливості морфології плаценти жінок із передчасними пологами. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2023;3(4):5–12. DOI: 10.52705/2788-6190-2023-04-1

3. Леміш НЮ. Морфологічні особливості посліду у жінок групи високого ризику щодо розвитку великих акушерських синдромів після прегравідарної підготовки. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2024;4(2):7–15. DOI: 10.52705/2788-6190-2024-02-01

4. Леміш НЮ. Методологія профілактики великих акушерських синдромів. Український журнал «Здоров'я жінки». 2024;3(172):43–48. DOI: 10.15574/NW.2024.172.43

5. Леміш НЮ. Клінічна ефективність профілактики великих акушерських синдромів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2024;4:76–81. DOI: 10.30841/2708-8731.4.2024.308998

## РОЗДІЛ 8

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дисертаційна робота присвячена дослідженню аспектів зниження частоти та тяжкості великих акушерських синдромів на підставі дослідження взаємозв'язку системних змін материнського організму та з'ясування патогенетичних механізмів адаптаційних порушень у фетоплацентарному комплексі шляхом розробки та впровадження в практику прогностично-профілактичних заходів протягом вагітності.

Для вирішення поставленої мети були визначені такі завдання: провести клініко-статистичний аналіз структури та частоти ЕГП у вагітних, які мешкають у Закарпатській області (2011-2020 роки); дослідити особливості соматичного, репродуктивного анамнезу та акушерської патології у вагітних, з ВАС в анамнезі, та з'ясувати фактори ризику їхнього розвитку; оцінити функціональний стан системи мати-плацента-плід у вагітних із ВАС; проаналізувати стан новонароджених та перебіг раннього неонатального періоду в дітей від матерів з ВАС; вивчити особливості ендокринної системи та імуногенезу у вагітних із ВАС; оцінити адаптаційні можливості гемокоагуляційної системи в цього контингенту вагітних; з'ясувати патоморфологічні особливості взаємин у ФПК в обстежених вагітних; провести аналіз комбінованого пренатального скринінгу I триместру вагітності як прогностичного маркера розвитку ВАС; визначити нові аспекти патогенезу розвитку ВАС у фетоплацентарному комплексі в обстежених вагітних, вивчивши взаємозв'язок адаптаційних системних змін у цих вагітних; розробити та впровадити методику прогнозування в ФПК у жінок із групи ризику щодо розвитку ВАС з використанням математичного моделювання їхніх основних клініко-патогенетичних аспектів; науково обґрунтувати та впровадити медико-організаційні алгоритми профілактики ВАС і довести її клінічну ефективність.



На I етапі дослідження проведений клініко-статистичний аналіз 159 367 пологів, серед яких 473 випадки перинатальних втрат за даними останніх 10 років (2011-2020 рр.) у Закарпатській області. Отримані дані свідчать, що частота ЕГП серед вагітних жінок, мешканок Закарпатської області за останні 10 років зростала за роками на 6,0-10,0%. Найбільший підйом патології спостерігався з 2017 по 2018 рр. (з 53,2% в 2011 році до 57,5% в 2018 та 62,2% в 2018 р.). По Закарпатській області збільшення рівня ЕГП було доволі помітним, проте в окремих часових проміжках темпи росту були практично однакові. Частота ЕГП за роками з 2011 по 2020 по пологовому будинку м. Ужгорода зросла у середньому на 10,0%. Найбільша частота ЕГП спостерігалася з 2013 по 2019 рр. (з 43,2% в 2013 р. до 46,4% в 2019 р.). Динаміка частоти виникнення ПД на тлі соматичної захворюваності по пологовому будинку м. Ужгород зростала упродовж досліджуваного періоду від 6,1% (2011 р.) до 10,9% (2020 р.). На відміну від цього, динаміка змін досліджуваного показника по Закарпатській області мала стійку тенденцію до зростання, особливо в останні чотири роки, коли його величина складала 13,8% в 2017 році та 16,0% в 2020 році.

Отже, спостерігається стійка тенденція зростання частоти ЕГП у вагітних, а також зростання частоти ПД на тлі соматичної патології. Ми спостерігаємо істотні зміни за останні десять років у вагітних мешканок Закарпатської області: поступове зменшення кількості пологів з 18 168 в 2011 році до 13 150 в 2020 році; зростання поєднаної соматичної патології з 10,4% в 2011 р. до 23,8% в 2020 р. ( $p < 0,001$ ). Варто також вказати на достовірне підвищення показників протягом 10 років, а саме: захворювань системи кровообігу – з 3,3 до 7,2% ( $p < 0,01$ ), варикозної хвороби нижніх кінцівок – з 3,4 до 4,3% ( $p < 0,05$ ), захворювань шлунково-кишкового тракту – з 7,3 до 17,8% ( $p < 0,01$ ), при одночасному зменшенні рівня ендокринної патології – з 34,7 до 23,7% ( $p < 0,01$ ) та анемії – з 34,6 до 28,8%;  $p < 0,05$ ). Ми спостерігали достовірне зростання поєднаної патології у вагітних з 9,5 до 18,3% ( $p < 0,01$ ), інфекції сечостатевої системи – з 11,9 до 14,0% ( $p < 0,05$ ), захворювань системи

кровообігу – з 5,6 до 6,8% ( $p < 0,05$ ) на тлі одночасного зменшення частоти варикозної хвороби і стабільно високої частоти анемії (38,6 та 40,1% відповідно) та патології щитовидної залози (33,7 та 30,3% відповідно).

Статистичний аналіз структури ЕГП у вагітних, на тлі ПД по пологовому будинку м. Ужгорода, показав відсутність достовірних змін з боку показника поєднаної патології (20,5-20,6%). Привертає увагу зростання питомої ваги серцево-судинних захворювань (з 29,5 до 35,8%,  $p < 0,05$ ) та анемії (з 30,7 до 32,9%,  $p < 0,05$ ) на тлі розвитку ПД, ендокринна патологія, навпаки, достовірно знизилася на тлі ПД – з 19,2 до 9,5% ( $p < 0,05$ ). У вагітних, які мешкають у Закарпатській області, помітним є достовірне збільшення частоти серцево-судинних захворювань – з 22,1% в 2011 році до 29,8% в 2020 році ( $p < 0,05$ ), частота анемії зросла з 38,5 до 42,6% ( $p < 0,05$ ). Також достовірно збільшилася частота ендокринної патології (патологія щитовидної залози та цукровий діабет) – з 12,1% в 2011 році до 23,6% в 2020 році ( $p < 0,05$ ). Показник ниркової патології за досліджуваний період перебував у межах 21,5-23,6% ( $p > 0,05$ ), поодинокі випадки розвитку ПД спостерігалися на фоні варикозної хвороби, захворювань шлунково-кишкового тракту та легень ( $p > 0,05$ ). Привертає увагу зростання рівня поєднаної патології – з 10,5% (2011 р.) до 20,6% (2020 р.) ( $p < 0,05$ ).

Отримані дані свідчать, що за десять років у вагітних з ЕГП, які проживають у Закарпатській області, достовірно зросла частота загрози передчасних пологів – з 8,9 до 18,1% випадків ( $p < 0,05$ ); ПД із синдром затримки росту плода (ЗРП) – з 7,8 до 16,0% ( $p < 0,05$ ); гестаційної анемії – з 33,9 до 57,9% ( $p < 0,05$ ) та прееклампсії – з 11,9 до 16,9% випадків ( $p < 0,01$ ). Усі ці ускладнення вагітності обумовлені одним патогенетичним моментом, а саме: всі вони є проявом розвитку ВАС. Отримані результати збігаються із загальною тенденцією зростання розвитку ВАС за останнє десятиліття в країні загалом.

Аналіз структури та частоти екстрагенітальної патології у вагітних-мешканок Закарпатської області за період 2011-2020 рр. ілюструє істотне зростання ЕГП – до 10,0%.

На II етапі проведено ретроспективний клініко-статистичний аналіз соматичного та репродуктивного анамнезу, перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених у 239 вагітних жінок (I група) з ВАС, з них Ia група (n=103) – тяжка ПЕ, Ib група (n=67) – ПД; Iv група (n=69) – ПП в терміні гестації 24-34 тижні. КГ – 56 здорових вагітних жінок. Статистично вагомих відмінностей за соціальними характеристиками обстежених пацієнток I групи та КГ не зазначено. У підгрупі Iv виявлено достовірно більш високу частку домогосподарок, порівняно з I групою – 24 (34,8%) (у КГ – 12 (21,4%),  $p=0,04$ ,  $\chi^2=4,13$ ). У підгрупі Ia виявилася найвища частка студенток – 5 (4,8%), у КГ студенток не було.

Оскільки ВАС оцінюються як патологія із генетичною схильністю [33-35, 77, 79], важливо було оцінити спадковість серед пацієнток досліджуваних груп. Найчастіше пацієнтки вказували на спадковість, обтяжену серцево-судинною патологією (гіпертонічна хвороба, інфаркти, інсульты, тромбоемболічні ускладнення), онкологічними захворюваннями, захворюваннями щитовидної залози й цукровим діабетом. За іншими станами (зокрема ускладненнями вагітності) у всіх групах були лише поодинокі повідомлення щодо обтяженої спадковості. Виявлено, що в I групі, а також у підгрупах Ia та Ib достовірно більша кількість пацієнток мають спадковість, обтяжену серцево-судинною патологією: 69 (28,8%) у I групі ( $\chi^2=5,46$ ,  $p=0,03$ , ВШ=2,79, 95% ДІ 1,14-6,79), 30 (29,1%) у підгрупі Ia ( $\chi^2=8,94$ ,  $p<0,01$ , ВШ=4,2, 95% ДІ 1,53-10,45), 21 (31,1%) у підгрупі Ib ( $\chi^2=4,71$ ,  $p=0,03$ , ВШ=3,1, 95% ДІ 1,07-8,96), у КГ цей фактор виявлено лише у 4 (7,1%) пацієнток. У I групі значно більше, ніж у КГ, було число пацієнток, які мали артифіційний аборт в анамнезі – у 63 пацієнток (26,3%) порівняно з 6 (10,7%) ( $\chi^2=8,24$ ,  $p<0,01$ , ВШ=2,05, 95% ДІ 1,24-3,36). Також у I групі була більшою середня кількість абортів на одну пацієнтку – 0,82 (1,45) у I групі та 0,19 (0,85) у КГ ( $p<0,01$ ), середня кількість випадків невиношування вагітності в анамнезі становила 0,22 (0,59) та 0,07 (0,42) випадку ( $p<0,01$ ). У підгрупі Ia (пацієнтки з тяжкою ПЕ) були виявлені такі досить вагомі відмінності порівняно з КГ: частіше зустрічалися пацієнтки, які

завагітніли вперше – 36 (34,9%) порівняно з 12 (21,4), і, відповідно, рідше, які завагітніли повторно – 67 (65,1%) та 44 (78,6%) ( $\chi^2=4,18$ ,  $p=0,04$ ). Найбільш значні відмінності порівняно з КГ виявлені у пацієток підгрупи Ів (пацієнтки із спонтанними ПП). Частка пацієток, які мали в анамнезі аборти та втрати вагітності, також у цій групі виявилася найбільшою – відповідно 24 (34,8%) та 14 (20,3%). Середня кількість вагітностей, пологів, артифіційних абортів та випадків невиношування вагітності в анамнезі в цій групі була достовірно вищою, ніж у КГ. Найвища маса тіла спостерігалася у підгрупі Іа – 68,4 (14,95) кг, хоча значних відмінностей порівняно з КГ не отримано ( $p=0,23$ ). При цьому ІМТ в цій підгрупі виявився значно вищим – 25,8 (5,6) кг/м<sup>2</sup>, у КГ середній ІМТ становив 23,9 (4,3) ( $p<0,01$ ). Найнижчий ІМТ очікувано спостерігався у підгрупі Іб, в якій була найнижча середня маса тіла пацієток – вона склала 22,8 (4,51) кг/м<sup>2</sup>. Частка пацієток із нормальною масою тіла у підгрупах І групи та КГ склала, відповідно, 56,5% ( $n=135$ ) та 62,5% ( $n=35$ ) ( $\chi^2=1$ ,  $p=0,32$ ). Найменша кількість пацієток із нормальною масою тіла була у підгрупі Ів – всього 35 (50,7%) ( $\chi^2=3$ ,  $p=0,08$ ). А от кількість пацієток з ожирінням, навпаки, у І групі істотно випереджала КГ – 40 (16,7%) проти 4 (7,1%) у КГ ( $\chi^2=8,53$ ,  $p<0,01$ , ВШ=3,05, 95% ДІ 1,4-6,64). Найбільше пацієток з ожирінням спостерігалася в підгрупах Іа, та Ів – по 18 (17,5%) та 16 (23,2%), відмінності порівняно з КГ статистично вагомі ( $p<0,01$ ). У підгрупі Іб таких пацієток було 6 (6,9%), що не відрізнялося від КГ ( $p=0,76$ ). Пацієток з дефіцитом маси тіла було набагато менше, ніж з ожирінням – лише 14 (5,8%) у І групі, 2 (3,6%) у КГ ( $p>0,05$ ). Найбільше пацієток з ІМТ < 18 кг/м<sup>2</sup> при постановці на облік було у підгрупі Іб – 6 (8,9%), але відмінності порівняно з КГ статистично незначні ( $p=0,06$ ,  $\chi^2=3,44$ ).

Привертає увагу поширення анемії серед вагітних, особливо серед пацієток, у яких розвинулися ускладнення вагітності, – у І групі анемія була більш ніж у половини пацієток – у 179 (74,8%), в КГ – у кожної третьої – у 18 (32,1%) ( $\chi^2=21,48$ ,  $p<0,01$ , ВШ=2,95, 95% ДІ 1,85-4,71). Дані КГ приблизно відповідають рівню цієї патології в популяції вагітних жінок в Україні. Частота

анемії в підгрупах Ia, Ib, Iv склала 66,9% (n=69), 71,6% (n=48) та 63,8% (n=44) ( $p < 0,01$  для всіх підгруп). За частотою патології ендокринної системи – захворювання щитовидної залози, цукровий діабет, достовірних відмінностей між пацієнтками досліджуваних груп та підгруп не отримано. Хвороби, що супроводжуються підвищеним кров'яним тиском, у I групі зустрічалися у кілька разів частіше ніж у КГ – 41 (17,1%) порівняно з 5 (8,9%) ( $\chi^2=11,1$ ,  $p < 0,01$ , ВШ=6,08, 95% ДІ 1,84-20,1). У підгрупі Ia частка пацієнток, що мали цю патологію, була найбільшою – 25,2% (n=26) ( $\chi^2=20,78$ ,  $p < 0,01$ , ВШ=11,03, 95% ДІ 3,21-37,9). Статистично значні відмінності, порівняно з групою I, також були виявлені в пацієнток підгрупи Iv: у них хвороби цього класу виявлено у 7 (10,1%) випадках ( $\chi^2=5,95$ ,  $p=0,014$ , ВШ=4,77, 95% ДІ 1,21-18,6). Значні відмінності виявлені також за частотою захворювань сечостатевої системи. Кількість пацієнток із цими захворюваннями в I групі склала 44 (18,4%), а в КГ – 5 (8,9%) ( $\chi^2=4,65$ ,  $p=0,031$ , ВШ=2,1, 95% ДІ 1,02-4,33). Але серед окремих підгруп статистично вагомі відмінності, порівняно з КГ, виявлені лише в пацієнток групи Ia, де частота захворювань сечостатевої системи була найбільшою – 20,4% (n=21) ( $\chi^2=7,42$ ,  $p < 0,01$ , ВШ=2,85, 95% ДІ 1,28-6,32).

Особливості перебігу вагітності в жінок із ВАС, що клінічно проявляються розвитком ПЕ, позначені достовірно високою частотою загрози переривання вагітності, гестаційною анемією, бактеріальним вагінозом, ПД, синдромом ЗРП. Перебіг пологів у цій групі вагітних ускладнюється достовірно високою частотою ПРПО, ПП, ПВНРП, дистресом плода і, як наслідок цих ускладнень, зростанням частоти кесаревого розтину до 31,1%.

Ми провели ретроспективний клініко-статистичний аналіз вивчення особливостей перебігу антенатального та раннього постнатального періоду в дітей від 239 вагітних (I група), які мали ускладнення з групи ВАС. У I групі народилося 133 (55,6%) дівчаток та 106 (44,4%) хлопчиків, у КГ, відповідно, 30 (53,6%) та 26 (46,4%),  $p=0,8416$ . Маса тіла в новонароджених ОГ коливалася в межах 2000-4000 г. При цьому із 69 (28,9%) дітей, що народилися в терміні до 37 тижнів ( $p=0,0015$ ), у 9 новонароджених вона була  $< 2000$  г, що

склало 13,0% випадків. Новонароджені І групи були меншими за всіма антропометричними показниками порівняно з новонародженими КГ,  $p < 0,0001$ , синдром ЗРП спостерігався в І групі у 41 (17,2%) новонароджених, при відсутності в КГ ( $p < 0,01$ ). Перша оцінка за шкалою Апгар в 180 (75,3%) дітей ОГ становила 5-7 балів,  $>7$  – у 59 (24,7%), в середньому  $6,8 \pm 0,91$ , у КГ –  $7,9 \pm 0,73$  ( $p < 0,0001$ ), на 5 хвилині у 212 (88,7%) новонароджених І групи складала  $>7$  балів, проти 53 (94,6%) випадків в КГ.

У І групі дослідження 81 (33,9%) дітей народилося в асфіксії ( $p = 0,0006$ ), що підтверджуються даними сучасної літератури для групи вагітних із ВАС [20, 34, 38, 67, 84, 90, 110]. Асфіксія при народженні призвела до ішемічно-гіпоксичного ураження центральної нервової системи (ЦНС) у 54 (22,5%) новонароджених ( $p = 0,0024$ ). Зниження маси тіла новонароджених в І групі коливалася від 110 до 520 г (в середньому  $245,2 \pm 90,8$ ; у КГ –  $112,2 \pm 24,6$ ;  $p < 0,001$ ), однак більше 8% – у 68 (28,4%) дітей І групи,  $p < 0,001$ .

Отримані результати вказують на необхідність покращення антенатального моніторингу за станом плода та додаткове обстеження вагітних із групи високого ризику розвитку ВАС.

Перинатальні наслідки розродження та ранній неонатальний період новонароджених, від матерів з клінічними проявами ВАС, ускладнюється високою частотою синдрому ЗРП, дистресу в пологах, асфіксії, ішемічно-гіпоксичного ураження ЦНС, РДС та патологічне зниження маси новонароджених.

Ці ускладнення можуть слугувати факторами високого ризику значного зростання акушерських та перинатальних ускладнень з боку матері та плода в наступній вагітності.

Клініко-статистичний ретроспективний аналіз анамнезу жінок, які мали ВАС в анамнезі, динаміки структури ускладнень вагітності, пологів, післяпологового та раннього неонатального періодів дав змогу встановити, що на стан цих вагітних впливає три провідних фактори.

Одним із факторів стала напружена соціально-економічна ситуація в країні. Під впливом цього фактора у вагітних проявилися загальні, одно-

спрямовані тенденції, як-от: різке зниження народжуваності, зростання екстрагенітальної патології, збільшення частоти гінекологічної патології, підвищення частоти загрози переривання вагітності, оперативного розродження, підвищення перинатальної захворюваності та смертності.

Другим фактором були особливості способу життя, виробничі й побутові шкідливості та інші санітарно-гігієнічні показники.

Головним фактором, характерним для вагітних із ВАС, була екстремальна стресова ситуація, пов'язана із тривалим воєнним станом в Україні та 2,5 роки активної фази війни.

Під впливом комплексу цих факторів у вагітних сформувався загальний адаптаційний синдром, який складався з трьох періодів: латентного, гострого та стійкого пристосування. Під адаптаційним синдромом слід розуміти сукупність патологічних процесів і компенсаторних реакцій організму та їхнє співвідношення. У перший час спостерігалися виражені функціональні зміни за рахунок стресових факторів та недостатньо компенсованих дій. У наступний період відбувається пристосування до нових умов життя і встановлюється нормальний фізіологічний стан на новому рівні життєдіяльності.

Після лютого 2022 р. почався третій період адаптаційного синдрому, який продовжується дотепер та позначений напруженням захисно-приспосувальних механізмів організму вагітних, зривами адаптації та наростанням показників екстрагенітальної та гінекологічної патології, підвищенням частоти ускладнень вагітності, пологів, післяпологового та неонатального періодів у формі ВАС.

На III етапі дослідження була розроблена методика прогнозування ВАС. Проведено ретроспективний статистичний аналіз пренатального скринінгу I триместру 156 вагітних жінок, які мали ускладнення з групи ВАС, за даними обмінних карт спостереження за вагітністю. Під час проведення стандартного комплексу пренатальної діагностики значні відмінності відзначалися за рівнем PAPP-A (MoM). Ще на початку 2000-х років виявлено, що низькі величини маркерних сироваткових білків – PAPP-A (асоційований з вагітністю протеїн-

А плазми) та низькі/високі значення бета-субодиниці хоріонічного гонадотропіну людини ( $\beta$ -ХГЛ), що виявляються у крові вагітної на термінах 11<sup>+0</sup>-13<sup>+6</sup> тижнів гестації, з імовірністю до 72% визначають наявність хромосомних патологій плода та ускладнень вагітності [3, 4, 21, 23, 34, 36, 39, 45, 56, 78, 123, 145]. Пренатальний скринінг I триместру включає як ультразвукове дослідження (УЗД), так і оцінювання PAPP-A і  $\beta$ -ХГЛ. Зростання та розвиток плаценти залежить від інсуліноподібного фактора, біологічна активність якого підвищується за рахунок відкріплення білкових фрагментів PAPP-A і дуже впливає на формування імунної відповіді вагітної. Рівень PAPP-A підвищується протягом усієї вагітності та різко знижується після пологів [13, 23, 81, 90]. Низькі рівні PAPP-A пов'язані не тільки з такими хромосомними патологіями, як трисомії по 21, 18, 13 хромосомах, синдромом Корнелії де Ланге, але й з такими ускладненнями вагітності, як вагітність, що не розвивається; затримка росту плода, прееклампсія, ускладнення вагітності, які становлять групу так званих ВАС [16, 34, 38]. Зниження PAPP-A на ранніх термінах до 50% може бути предиктором спонтанного аборту, але рівень ХГЛ має вищу прогностичну значимість [1, 23, 27, 34, 78, 178, 192]. Екстремально низькі значення PAPP-A визначаються також при позаматковій вагітності [19, 21, 27, 34, 36, 201]. Оцінка цих маркерних білків наприкінці I триместру втрачає прогностичну цінність, оскільки визначається їхня нормальна кількість навіть при вагітності, ускладненій хромосомною патологією [13].  $\beta$ -ХГЛ – вільна бета-субодиниця ХГЛ, синтез якої відбувається у синцитіотрофобласті та становить приблизно 1-3% від його загального вмісту. Збільшення рівня ХГЛ при біохімічному скринінгу характерне для таких станів, як цукровий діабет або неправильно встановлений термін вагітності, трисомії 21 хромосоми, резус-конфлікт, багатоплідність, прееклампсія, тромфобластична хвороба, також вищі рівні визначаються при екстракорпоральному заплідненні. Зниження ХГЛ при біохімічному скринінгу характерне для таких синдромів, як Едвардса і Патау у плода, при ектопічній вагітності, загрозі переривання вагітності, вагітності, що не розвивається; плацентарній дисфункції, синдромі затримки



росту плода [13, 23, 56, 89]. Результати маркерів пренатального скринінгу виражаються в абсолютних числах, а МоМ (англ. *multiples of median*) – значення, кратне медіані, тобто показник того, наскільки індивідуальний результат тесту відхиляється від медіани. Для цього введено відносну величину рівня маркера, що дорівнює виміряній концентрації маркера, поділеній на медіану (норму) для цього терміну вагітності. Орієнтовними референсними значеннями для медіан є показники від 0,5 до 2,0 МоМ. Відповідно до практичних рекомендацій Міжнародного товариства ультразвукової діагностики в акушерстві та гінекології (ISUOG), проведення комбінованого скринінгу має лімітований період 11<sup>+0</sup>-13<sup>+6</sup> тижнів гестації. При цьому, згідно з рекомендаціями Фонду медицини плода (Fetal Medicine Foundation, Велика Британія), враховуються показники УЗД, вік матері, спосіб зачаття, етнічні та анамнестичні дані [9, 10]. У цей час пренатальна діагностика є галуззю медичної науки, що бурхливо розвивається. Сучасні особливості пренатальної діагностики – це акцент на I триместрі вагітності. Прогнозування несприятливого перебігу вагітності за результатами ранніх скринінгових обстежень є актуальною та складною проблемою перинатального періоду. Впровадження в практику специфічних і чутливих методів, одним з яких є перший комбінований біохімічний скринінг, дають змогу прогнозувати розвиток деяких ускладнень під час вагітності [22, 23]. Згідно з рекомендаціями Міністерства охорони здоров'я України, у термін вагітності 11<sup>+0</sup>-13<sup>+6</sup> тижнів доцільно проводити пренатальний скринінг куприково-тім'яного розміру (КТР) плода, забір венозної крові вагітної для дослідження рівнів біохімічних маркерів (вільного  $\beta$ -ХГЛ, РАРР-А, фактора росту плаценти) для розрахунку індивідуального ризику жінки щодо виявлення наявності поширеної хромосомної патології плода (трисомії 21, 18, 13 хромосом) і прогнозування ризику прееклампсії.

На сьогодні чутливість і специфічність комплексу пренатальної діагностики I триместру в Україні становлять відповідно 85-90% і 95%. За дотримання всієї методології скринінгу він є досить ефективним. Існуючі методи діагностики та лікування кардинально не знижують частоту акушерських і

перинатальних ускладнень, що розвинулися. Важливим напрямом є розроблення та впровадження в практику специфічних і чутливих методів, що дають змогу прогнозувати ризики розвитку плацентарної дисфункції, прееклампсії, передчасних пологів, затримки росту плода [2, 8, 20, 24, 25]. Тому доцільно провести дослідження щодо вивчення прогностичної значимості маркерів скринінгу на формування груп ризику під час вагітності. Важливо вирішити, як впливають високі ризики розвитку хромосомних аномалій, прееклампсії, затримки росту плода, передчасних пологів, розраховані при пренатальному скринінгу I триместру, на реальний перебіг вагітності, а також на можливість зниження частоти і вираженості ускладнень. Кореляції цих показників із можливими ускладненнями вагітності вже описані в літературі [11, 15, 17, 20, 156, 189, 210]. Завдяки аналізу наукової літератури з'ясовано, що результати комбінованого пренатального скринінгу I триместру можуть різнитися між собою в різних популяціях, а кількість якісних досліджень, присвячених взаємозв'язку показників комплексу пренатальної діагностики I триместру з ризиком ускладнень вагітності та проведених в українській популяції, украй обмежена. Доцільно оцінити взаємозв'язок біохімічних і ультразвукових показників комплексу пренатальної діагностики I триместру з ризиком ускладнень вагітності з групи ВАС та проаналізувати комбінований пренатальний скринінг I триместру вагітності в цих пацієнток.

У нашому дослідженні достовірні відмінності між I групою та КГ отримано за рівнем PAPP-A. У I групі рівень PAPP-A в середньому становив 2,16 (1,35-3,24) МО/л і 0,836 (0,571-1,14) МоМ, а у КГ – 2,62 (1,82-4,12) МО/л та 1,16 (0,786-1,7) МоМ ( $p=0,01/p<0,001$ ). Найнижчий рівень PAPP-A визначено в підгрупах IA та IB. У підгрупі IA він становив 1,85 (1,32-3,56) МО/л та 0,782 (0,564-1,12) МоМ, у підгрупі IB – 2,12 (1,38-3,41) МО/л та 0,968 (0,728-1,28) МоМ. Отримано статистично значимі відмінності за рівнем PAPP-A. Також проаналізовано частку пацієнток із рівнем PAPP-A, нижчим або вищим за визначені порогові значення. За відносною кількістю пацієнток із рівнем PAPP-A $<0,5$  МоМ значних відмінностей між I групою та КГ не виявлено, але

в підгрупі ІБ відсоток таких пацієток був найвищим – 8 (20,0%), що істотно вище, ніж у КГ – лише 4 (7,14%), ( $p=0,01$ ;  $\chi^2=6,19$ ; ВШ=3,02; 95% ДІ 1,23-7,44). Більш вагомій відмінності виявлено, якщо пороговим значенням вважати рівень PAPP-A  $<0,3$  МоМ. У І групі було 11 (7,05%) пацієток із рівнем PAPP-A  $<0,3$  МоМ, а у КГ – тільки 1 (1,78%) ( $p<0,01$ ;  $\chi^2=6,19$ ; ВШ=8,57; 95% ДІ 1,14-64,7).

Виявлено достовірні відмінності порівняно з КГ – 1 (1,78%) проти 6 (15,0%) у підгрупі ІБ ( $p<0,01$ ;  $\chi^2=6,19$ ; ВШ=6,42; 95% ДІ 1,21-54,7). Кількість пацієток із рівнем PAPP-A  $>1,5$  МоМ, навпаки, була найбільшою у КГ – 15 (26,8%) порівняно з 23 (14,7%) у І групі ( $p<0,01$ ;  $\chi^2=8,39$ ; ВШ=0,46; 95% ДІ 0,270,79). Статистично значимі відмінності за цим параметром встановлено також із підгрупою ІА – 9 (12,2%) жінок проти 15 (26,8%) вагітних КГ ( $p<0,01$ ).

Що ж стосується рівня  $\beta$ -ХГЛ у досліджуваних групах, то статистично значимих відмінностей між досліджуваними групами й підгрупами не виявлено. Отже, під час проведення комбінованого пренатального скринінгу І триместру показник PAPP-A можна використовувати не тільки для оцінки ризику хромосомних аномалій у плода. Цей показник може бути прогностичним маркером для оцінки ризику розвитку ускладнень вагітності, зокрема з групи ВАС. За рівнем  $\beta$ -ХГЛ значимих відмінностей між досліджуваними групами не виявлено. Під час оцінювання УЗД-маркерів комбінованого пренатального скринінгу І триместру не встановлено значних розбіжностей у пацієток з ускладненим перебігом вагітності порівняно з фізіологічним перебігом.

Отже, у пацієток, у яких у подальшому розвивалися ускладнення перебігу вагітності, що належать до групи ВАС, у І триместрі низка показників пренатального скринінгу відрізнялася від таких у пацієток із фізіологічним перебігом вагітності.

Під час проведення стандартного комплексу пренатальної діагностики найбільш значимі відмінності відзначалися за рівнем PAPP-A (МоМ). Результати, отримані при аналізі PAPP-A, є перспективними з позицій використання

цього параметра як елемента прогностичної моделі ВАС для сприятливого завершення вагітності й народження дитини з нормальною масою тіла.

На підставі виявлених факторів ризику щодо розвитку ВАС була розроблена методика прогнозування розвитку ВАС. В основі перинатології як науки є гіпотеза, яка полягає в тому (та знаходить все більше підтвердження), що здоров'я людини, а отже, і її доля, закладається у внутрішньоутробному періоді. Саме ці 280 днів, а також два наступні роки життя, визначають, що буде являти собою людина, чого врешті-решт вона досягне, як і скільки років вона проживе [1-7].

Профілактика та рання діагностика гестаційних ускладнень мають визначальне значення не тільки для зниження рівня материнської та дитячої смертності, але й для зниження рівня захворюваності протягом усього подальшого життя людини. Наприклад, на сьогоднішній день є дані, що гіпертензивні розлади при вагітності в матері асоційовані з синдромом дефіциту уваги, розладами аутистичного спектра та порушенням розумового розвитку в дитини в майбутньому [8-13, 23, 27, 28, 34, 37, 39, 43, 54, 78, 111, 123, 156, 178, 211].

Розвиток перинатології як науки про плід і немовля, визначення основних параметрів нормального й порушеного гомеостазу фетоплацентарного комплексу з наступною розробкою методів прогнозування і корекції виявлених порушень – важливий резерв зниження акушерської і перинатальної патології, неонатальної захворюваності й смертності. Це визначає не тільки медичну, але і соціальну значимість й актуальність дослідження основної системи життєзабезпечення плода – фетоплацентарного комплексу, що інтегрує численні взаємини між плодом і матір'ю. Погіршення екологічної ситуації, нераціональне харчування, шкідливі звички в поєднанні з наявними у вагітних хронічними захворюваннями й використанням медикаментів без урахування та обліку їхнього можливого впливу на плацентарний гомеостаз, призводить до розвитку синдрому плацентарної дисфункції, що, своєю чергою, є причиною чисельних порушень у функціональній системі мати-плацента-плід. Недостат-

ність плаценти, обумовлена порушеннями її адаптаційно-гомеостатичних реакцій, і є або ускладненням, пов'язаним із патологічним плином вагітності на тлі екстрагенітальної патології, або самостійною нозологічною одиницею. Зростаюча кількість доказів пов'язує патологію судин плаценти з доволі в'ялим зростанням плода та несприятливим перебігом вагітності та пологів. А звідси, – ендотеліальна дисфункція і дефективна глибока плацентація є основою розвитку основних акушерських ускладнень (великих акушерських синдромів ВАС) або плацентоасоційованих захворювань вагітності [22, 23, 123, 178, 197].

Для розробки ефективної системи прогнозування ВАС ми провели ретроспективний аналіз 572 пологів у пологовому будинку м. Ужгород в 2021 р., у яких на підставі клініко-функціональних, лабораторних, ультразвукових, кардіотокографічних та патоморфологічних досліджень були встановлені такі ускладнення: 21 – прееклампсія (ПЕ), 38 – передчасні пологи (ПП), 13 – ПВНПП, 457 – гестаційна анемія (ГА), 27 – ЗРП, 16 – ДП. Ми назвали цю групу – «група прогнозування І (ГП І)», тому що на підставі виявлених факторів ризику щодо розвитку ВАС буде в подальшому розроблена методика прогнозування розвитку ВАС, що є одним із важливих завдань нашої наукової праці. Результати ретельного багатоаспектного аналізу проведеної клінічної характеристики розвитку ВАС продемонстрували, що їхній розвиток залежить від наявності обтяженого соматичного та гінекологічного анамнезу, особливостей перебігу даної гестації. У групі прогнозування найбільшу кількість склали жінки молодого репродуктивного віку від 20 до 30 років зі значною частотою соціально-гігієнічних, медико-демографічних та соціально-психологічних проблем. Усі вагітні мали ЕГП, обтяжений гінекологічний анамнез (порушення менструального циклу, хронічний аднексит, полікістоз яєчників та кольпіт); ускладнений перебіг гестації (анемія, загроза переривання), тобто той доволі несприятливий фон, при якому існує висока ймовірність розвитку ВАС. Це призводить до порушення метаболічних реакцій та обмінних процесів у системі мати-плід, напруги, а в подальшому – до зриву адаптаційних резервів

плода. У цій групі вагітних перинатальна смертність склала 23,2%. При цьому зауважимо, що в обстежуваних жінок не було важких форм ЕГП. У подальшому дослідженні ці фактори ризику слугували клінічними ознаками для оцінки ступеня індивідуального ризику щодо прогнозування розвитку ВАС.

Практика показує, що навіть докладніша клінічна оцінка факторів ризику розвитку ВАС, у поєднанні зі звичайними акушерськими методами обстеження, дає змогу виявити початкові форми ПД не більше ніж у третини вагітних. Найбільш використовуваним методом діагностики порушень у плацентарному комплексі на сьогодні є ультразвукове дослідження, яке широко використовується в практичній охороні здоров'я та є доволі ефективним. Науково обґрунтована програма ультразвукового обстеження вагітних, що набула досить широкого розповсюдження у всіх областях України, має за свою головну мету виявлення, передусім, уроджених вад розвитку плода [3, 5, 7, 19, 23, 34, 36, 118, 120]. Проте за сучасних умов є всі підстави більш широко практикувати проведення серійних УЗД, націлених на діагностику ранньої ПД. Як показує узагальнення літературних даних і наш власний клінічний досвід, для здійснення прогнозування і ранньої діагностики порушень у ФПК доцільно починати дослідження в I триместрі вагітності з 5-8 тижнів, на початку II триместру – в 15-19 тижнів, а повторні УЗД – в 24-27 і 33-36 тижнів гестації. Така програма ультразвукового моніторингу дає можливість своєчасно виявити не менше 80% порушень у ФПК.

Для розробки медичного алгоритму визначення ступеня індивідуального ризику розвитку адаптаційних порушень в ФПК у вагітних із ВАС були поставлені дві основні задачі:

1. Виявити статистичну залежність показників клініко-лабораторних та інструментальних методів обстеження у вагітних даної групи від наявних проявів ознак адаптаційних порушень у ФПК.

2. Розробити метод прогнозування ступеня індивідуального ризику адаптаційних порушень у ФПК в обстежених вагітних із використанням високоефективних інформаційно-прогностичних критеріїв.

Для визначення інформаційної (прогностичної) значимості, нами були відібрані функціональні, біофізичні, гормональні, імунологічні та гемокоагуляційні показники. Дані анамнезу, результати клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження заносилися у спеціально розроблену картку. До стандартного протоколу включали такі показники, як: вік, дані соматичного та гінекологічного анамнезу, фактори, які характеризують перебіг даної вагітності, результати функціональних та лабораторних обстежень у I триместрі вагітності (5-8 тижнів) та на початку II триместру (15-19 тижнів).

Практика показує, що навіть детальна клінічна оцінка факторів ризику розвитку адаптаційних порушень у ФПК, у поєднанні зі звичайними акушерськими методами обстеження, дає змогу виявити початкові форми ПД не більше ніж у 1/3 вагітних. Найбільш використовуваним методом діагностики порушень у ФПК сьогодні є УЗД, яким широко послуговуються в практичній охороні здоров'я та який має велику скринінгову здатність. Науково обґрунтована програма УЗД вагітних, що набула досить широкого розповсюдження у всіх областях України, має за свою головну мету виявлення, насамперед, уроджених вад розвитку плода [205]. Проте за сучасних умов є всі підстави все ширше практикувати проведення серійних УЗД, націлених на ранню діагностику ПД. Як показує узагальнення літературних даних і наш власний клінічний досвід, для здійснення прогнозування й ранньої діагностики адаптаційних порушень у ФПК доцільно починати дослідження в I триместрі вагітності з 5-8 тижнів, на початку II триместру – в 15-19 тижнів, а повторні УЗД – в 24-27 та 33-36 тижнів гестації. Така програма ультразвукового моніторингу дає можливість своєчасно виявити не менше 80% порушень.

Для розробки ефективної системи прогнозування ВАС ми провели проспективний аналіз клініко-лабораторного, інструментального дослідження у 81 вагітної, які спостерігалися в ЖК та були розроджені в пологовому будинку м. Ужгород в 2022 р., та в яких на підставі клініко-функціональних, лабораторних, ультразвукових досліджень були встановлені ознаки плацентарної дисфункції. Ми назвали цю групу так: Група прогнозування II (ГП II),

оскільки на підставі виявлених факторів ризику щодо розвитку ВАС ми розробили методику прогнозування розвитку ВАС. Контрольна група (КГ) – 50 практично здорових вагітних жінок із благополучним репродуктивним анамнезом та фізіологічним перебігом даної вагітності та пологів.

При УЗД вагітних ГП II, порівняно з КГ вагітних, у I триместрі гестації (5-8 тижнів) було виявлено низку особливостей під час формування ФПК. Гіпоплазію хоріону діагностували в 45 (55,6%) випадках проти 34 (17%), потовщення «decidua basalis» – у 61 (75,3%) випадку проти 28 (14%), гіпертонус міометрію – у 28 (34,6%) випадків проти 24 (12%), зміни жовткового мішка – у 21 (25,9%) випадку проти 18 (9%) спостережень. На початку II триместру вагітності (15-19 тижнів) гіпертрофія плаценти виявлена у 44 (54,3%) випадках проти 22 (11%) випадків, гіпоплазія плаценти – у 24 (29,6%) випадках проти 12 (6%), багатоводдя – у 15 (18,5%) випадках проти 14 (7%), маловоддя – у 12 (14,8%) випадках проти 8 (4%), деструктивні зміни плаценти діагностували у 18 (22,2%) випадках проти 8 (4%), гіпертонус міометрію – у 26 (32,1%) випадках проти 18 (9%), синдром ЗРП мав місце у 22 (27,2%) проти 10 (5%) випадків ( $p < 0,05$ ).

Для розвитку адаптаційних порушень у плаценті характерна наявність більш високої ультразвукової щільності, ступінь якої відображає важкість інволютивних морфологічних змін у плаценті. Структурність плаценти на початку II триместру гестації ми визначали в балах за допомогою шкали Kozłowski. Відповідно до отриманих даних, відзначається збільшення цього показника у вагітних ГП II, порівняно з КГ (5 балів проти 4 балів відповідно).

Отже, результати УЗД та вивчення особливостей формування ФПК в I та II триместрах вагітності дають змогу зробити висновок про їхню діагностичну цінність стосовно прогнозування дезадаптаційних порушень у ФПК, починаючи з ранніх термінів гестації. При виражених ехографічних ознаках порушень формування ФПК можна припустити подальше відставання розвитку плаценти. Показники доплерометрії (збільшення IP та III) є ознаками явних дезадаптаційних розладів у системі мати-плацента-плід, які з'являються



в III триместрі вагітності і, згідно з даними літератури та нашими власними спостереженнями, є свідченням вже існуючої ПД, а тому, на нашу думку, не можуть бути самостійним інформаційно-прогностичним критерієм.

Зміни гормональної функції ФПК піддаються кількісній оцінці й можуть бути доступним прогностичним тестом виявлення адаптаційних порушень у системі мати-плацента-плід. З цією метою в обстежуваних вагітних ГП II ми визначали відсоткове відхилення рівнів гормонів ФПК стосовно до КГ як найбільш інформативних маркерів гормональної регуляції плаценти. У I триместрі гестації концентрація ПЛ (плацентарний лактоген) в ГП II була на 29,4%,  $E_2$  (естрадіол) – на 27,4%,  $E_3$  (естріол) – на 28,6%, Пг (прогестерон) – на 34,4%, ХГЛ (хоріонічний гонадотропін людини) – на 28,3% менше, а Кр (кортизол) – на 36,1% більше, відносно показників КГ. У II триместрі рівень ПЛ був менше вже на 38,4%,  $E_2$  – на 25,4%,  $E_3$  – на 34,6%, Пг – на 39,6%, ХГЛ – на 32,4%, а Кр – більше на 45,3%. Наявні розбіжності між групами у всіх випадках були достовірними ( $p < 0,05$ ). Показники гормональної активності плаценти в ранні терміни гестації є прогностично цінними.

Система імунітету є однією з основних систем, що забезпечують гомеостаз організму. Оскільки існує пряма залежність між функціональною спроможністю формуючого ФПК та станом імунного реагування, зокрема на антигени трофобласту, ми провели дослідження в цьому напрямку для виявлення можливих прогностичних імунологічних критеріїв. У ГП II, порівняно з КГ, виявлені такі особливості: збільшення імунорегуляторного індексу (СД4+/СД8+) на 10,5% в I триместрі та на 27,8% на початку II триместру, вміст В – лімфоцитів (СД19+) був більше на 49,5% в I триместрі та на 12,3% на початку II триместру, рівень природних кілерів (СД56+) – на 43,1% в I триместрі та на 86,4% на початку II триместру, показник гемолітичної активності класичного шляху активації комплементу (СН50) в I триместрі підвищувався на 65,5%, але на початку II триместру вагітності виявлявся зниженим на 7,9%. Враховуючи відомий з літературних джерел [7, 9, 13], взаємозв'язок ступеня тяжкості ПД та синдрому затримки росту плода (ЗРП)

зі станом реологічних й агрегаційних властивостей крові, ми провели дослідження гемокоагуляційних показників у вагітних ГП II з метою виявлення прогностичних ознак ризику розвитку дезадаптаційних порушень у ФПК. Серед широкого спектру гемостазіологічних показників у I триместрі вагітності в ГП II найбільш інформативними виявилися: АЧТЧ (-23%) та АЧР (+16,2%), й на початку II триместру (-40,0 та -11,7% відповідно). ІТП був вдвічі вищим у вагітних ГП II в I триместрі та на початку II триместру відносно показників КГ. Концентрація ПДФФ у вагітних ГП II в I триместрі була достовірно вище в 3,7 рази, а на початку II триместру в 3,9 рази проти КГ.

Особливої уваги заслуговував рівень стійких метаболітів простагліну – 6-кето-PgF<sub>1α</sub> та тромбоксану – TxB<sub>2</sub>. Концентрація першого була на 46,5% нижче, а другого – на 74,7% вище, відносно КГ вже в I триместрі вагітності. Отже, співвідношення 6-кето-PgF<sub>1α</sub>/TxB<sub>2</sub> в I триместрі в ГП II було в 3,3 рази більшим.

Для створення системи прогнозування дезадаптаційних порушень у ФПК у вагітних ГП II за основу математичного моделювання нами було взято послідовну процедуру розпізнавання, яка впливає з методу Байєса. Теоретична основа даного методу базується на теорії розпізнавання образів. При використанні невеликої кількості ознак (не більше 10), імовірність наявності зв'язку між тими з них, що враховуються, невелика, але збільшення кількості ознак призводить до значного підвищення імовірності зв'язку між ними, що значно знижує точність моделювання. Також повністю відсікається діагностична інформація, що закладена в поєднаних варіантах ознак. Як показник зв'язку між ними, використано коефіцієнт парної кореляції Пірсона. Усього було винайдено близько 40 000 коефіцієнтів кореляції. Висококорелятивними вважалися ознаки, парний коефіцієнт кореляції яких був за модулем більшим ніж 0,6. У результаті було встановлено 9 груп висококорелятивних ознак, які й були покладені в основу нашої методики прогнозування ВАС. Аналіз отриманих нами статистичних даних дав змогу значно скоротити кількість ознак, що не мають істотного розходження, для оцінки ступеня індивідуального ризику

розвитку ВАС. Серед великого обсягу лабораторних показників у I триместрі найбільш інформативними виявилися такі: концентрація ПЛ (плацентарний лактоген), ХГЛ (хоріонічний гонадотропін людини), Кр (кортизол) та Е<sub>3</sub> (естріол); імунорегуляторний коефіцієнт, вміст СД56+, рівень загальної гемолітичної активності комплементу, присутність АФА; показники АЧТЧ, АЧР, ПДФФ, ІТП та Pgl<sub>2</sub>/TxA<sub>2</sub>. На початку II триместру, додатково до цього, інформативності набували дані ультразвукового моніторингу ФПК, зміни концентрації Пг (прогестерон), ПЛ, Е<sub>3</sub> та Кр. При порівняльному аналізі відношення поодинокості, прогностичного коефіцієнта й інформаційної цінності були встановлені найбільш високі значення вищеописаних параметрів, що склали основу прогностичної моделі оцінки ступеня індивідуального ризику розвитку дезадаптаційних порушень в ФПК у вагітних із ВАС (з представлених 46 показників залишилось тільки 34). При цьому нами була використана найбільш зручна для практичної охорони здоров'я бальна система. Оцінка ступеня індивідуального ризику більш доцільна в I триместрі та на початку II триместру гестаційного періоду. Такий підхід, на нашу думку, є найбільш раціональним стосовно проведення ефективних лікувально-профілактичних заходів. Для його практичного застосування пропонуються три ступені індивідуального ризику розвитку дезадаптаційних порушень в ФПК: високий, середній та низький.

У I триместрі: високий – більше 40 балів; середній – від 31 до 40 балів; низький – до 30 балів. На початку II триместру: високий – більше 50 балів; середній – від 41 до 50 балів; низький – до 40 балів.

Метод прогнозування показало його високу чутливість (91,8%) та специфічність (85,6%) при впровадженні в клініку. Після перевірки системи кількісної оцінки результати досліджень впроваджені в клінічну практику.

На IV етапі дослідження з метою з'ясування особливостей патогенетичних механізмів адаптаційних порушень функціонального стану системи мати-плацента-плід, які є патогенетичною основою розвитку ВАС, проведено проспективне комплексне дослідження 120 вагітних з групи ризику щодо

розвитку ВАС та з'ясовані особливості анамнезу, у 99 із них проведена оцінка функціонального стану плаценти, гормонального та імунологічного гомеостазу та стану гемокоагуляційної системи протягом вагітності, морфологічне дослідження послідів.

I група дослідження вагітних отримувала під час даної вагітності загальноприйняті діагностичні та лікувально-профілактичні заходи протягом 2019-2022 рр. згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 15.07.2011 № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні».

Багато дослідників підкреслюють, що розвиток ВАС це зрив адаптаційних процесів в материнському організмі під впливом дії патологічних факторів. Таким чином, ми не повністю розуміємо сутність патогенетичних механізмів і спостерігаємо лише кінцеві клінічні результати, які виникають через реалізацію патологічного механізму. Очевидно, що не можна передбачити результат, який ми бажаємо досягти, впливаючи на симптом, а не на основну причину патології. При цьому існує реальний ризик погіршення стану плода. Однак до клінічна стадія розвитку ВАС, дає надію на розробку методів не лише прогнозування, а й запобігання ускладнень вагітності, попередження та зменшення тяжкості їхніх наслідків для матері та дитини [5, 17, 19, 23, 25, 34, 36, 45, 48, 67, 110, 123-131, 178, 190-194].

I група дослідження вагітних отримувала під час даної вагітності загальноприйняті діагностичні та лікувально-профілактичні заходи протягом 2019-2022 рр. згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 15.07.2011 № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні».

За роками частота загрози переривання вагітності коливалася від 6 (20,0%) до 11 (36,7%) випадків, у середньому ( $M \pm m$ ) – 31,7%. У II триместрі вагітності відзначалася значна частота загрози переривання вагітності – від 9 (30,0%) до 11 (36,7%) випадків, у середньому ( $M \pm m$ ) – 33,3%. Рівень ранніх

передчасних пологів коливався в межах від 1 (3,3%) до 2 (6,7%) випадків, у середньому ( $M \pm m$ ) – 4,1%. За роками дослідження (2019-2022 рр.) за нозологічними формами ускладнень гестаційного періоду істотних достовірних відмінностей не встановлено.

Передусім було помітним високий рівень загрози передчасних пологів, який коливався від 8 (26,7%) до 11 (36,7%) випадків, у середньому – 45,5%. Це призвело до високого рівня перинатальної патології. Крім того, спостерігалася велика частота передчасних пологів – від 2 (6,7%) до 4 (13,3%) випадків, у середньому – 10,8%. Відзначалися стабільні високі показники таких ускладнень III триместру вагітності: гестаційної анемії – 26,7% проти 33,3% випадків, у середньому – 29,2%; преєклампсії – від 10,0 до 13,3% випадків, у середньому – 7,1%; плацентарної дисфункції із синдромом ЗРП – від 3 (10,0%) до 5 (16,7%) випадків, у середньому – 13,4%; порушення мікробіоцинозу статевих шляхів – від 6 (20,0%) до 8 (26,7%) випадків, у середньому – 24,2%.

Особливості клінічного перебігу пологів були такими: високий рівень передчасного розриву плодових оболонок – від 5 (16,7%) до 6 (20,0%) випадків, у середньому – 16,7% випадків. Це стало однією з причин значної частоти різних варіантів аномалій пологової діяльності – від 6,7 до 13,3%.

Ми спостерігали високу частоту кесарського розтину – від 26,7 до 33,3% випадків, у середньому – 30,1%; вакуум-екстракція плода – 6,7 до 10,0% випадків, у середньому – 7,5%. За роками дослідження достовірних відмінностей між показниками не встановлено.

Розвиток респіраторного дистрес-синдрому та синдрому ЗРП спостерігався від 13,3% випадків до 20,0% випадків і від 10,0% випадків до 16,7% випадків, у середньому – 17,5 та 14,2% відповідно.

Реалізація внутрішньоутробного інфікування та його антенатальні ознаки також спостерігалися від 10,0 до 13,3% випадків, у середньому – 12,5%; гіпербілірубінемія коливалася від 3,3 до 6,7% випадків, у середньому – 4,2% випадків. За час спостереження достовірних відмінностей не виявлено.

Отримані результати відображають недостатню ефективність загально-прийнятих методів прегравідарної підготовки та профілактики розвитку цих ускладнень. Подальший аналіз функціональних, інструментальних та лабораторних показників у них може допомогти виявити найбільш інформативні прогностичні критерії щодо розвитку ВАС, а також розробити ефективну методику профілактики цих ускладнень.

Затримка росту плода (ЗРП), яка є проявом тяжких порушень в системі мати-плацента-плід, є основною проблемою сучасного акушерства попри досягнення сучасної науки. Актуальність цієї проблеми зумовлена її взаємозв'язком із загибеллю плода, неонатальною смертністю, дитячими та неонатальними захворюваннями та ризиком серцево-судинних захворювань у зрілому віці [1, 2]. Своєчасне виявлення даної патології має важливе значення для сприятливого результату вагітності [2]. За даними сучасної літератури, ЗРП трапляється в 5,0-17,6% вагітних, причому частота ЗРП у недоношених дітей вища та становить 15,7-22% [1, 3].

За терміном формування прийнято виокремлювати ранню та пізню ЗРП. Рання ЗРП виявляється до 32-34 тижнів вагітності. Пізня ЗРП розвивається після 34 тижнів вагітності. Така класифікація розділяє два різних фенотипи ЗРП, що відрізняються за тяжкістю та причиною розвитку [1, 4, 7, 89, 91, 177]. На ранню ЗРП припадає 20-30% всіх випадків ЗРП. У 50% випадків рання ЗРП супроводжується ранньою преклампсією [1, 4]. Ранній початок ЗРП обумовлюється тяжкою плацентарною дисфункцією та хронічною гіпоксією плода. Тому при ранній ЗРП відбуваються відхилення в доплерометрії артерії пуповини [4, 24, 178, 203]. За відсутності лікування на даній стадії захворювання погіршується стан плода з прогресуванням та декомпенсацією гіпоксії та ацидозу, і показники доплерометрії значно погіршуються [3, 4, 117, 119, 128].

Рання ЗРП обумовлена неповноцінною інвазією трофобласту в міометральний сегмент спіральних артерій. При цьому зміни матково-плацентарного кровообігу (МПК) полягають у відсутності фізіологічних гестаційних змін спіральних артерій, їхнім спазмом та ураженням судинної стінки, як при ауто-

імунних процесах. Це веде до порушення кровообігу в міжворсинчастому просторі, уповільнення кровоплину в спіральних артеріях, порушення мікроциркуляції крові між матір'ю та плодом, унаслідок чого можуть розвиватися ішемічні інфаркти у плаценті. Провідним патогенетичним механізмом пізньої ЗРП є порушення МПК, що проявляється хронічною гіпоксією, перерозподілом плодового кровообігу, з переважаючою перфузією головного мозку плода. Вважається, що ЗРП є важливішою проблемою, ніж передчасні пологи в розвитку наступних судинних захворювань [5-10, 118-123, 189].

Синдром ЗРП на тлі плацентарної дисфункції є клінічним проявом ВАС, причиною перинатальної захворюваності та смертності, підвищеного ризику розвитку раптової малюкової смертності у всіх країнах світу і є проблемою для охорони здоров'я всього світу в цілому [11-18].

Синдром ЗРП був виявлений у 99 жінок, із групи ВАС. З них 21 вагітна з ранньою формою ЗРП, а 78 вагітних з пізньою формою ЗРП.

При вивченні особливостей перебігу I триместру вагітності в обстежених пацієнток достовірних відмінностей не виявлено. Варто зазначити, що в групі вагітних з ранньою формою ЗРП частіше зустрічався ранній гестоз легкого ступеня 8 (38,1%) випадків проти 25 (32,1%) (ВШ=0,8; 95% ДІ 0,3-2,1), у групі з пізньою формою ЗРП, виявлено збільшення частоти гострих респіраторних захворювань – 11 (14,1%) випадків проти 2 (9,5%) (ВШ=2,3; 95% ДІ 0,3-19,4) в першій групі. Загострення хронічного циститу були відзначені у першій групі вагітних в 1 (4,7%) випадку проти 7 (8,9%) випадків у групі вагітних з пізньою формою ЗРП відповідно. Інші ускладнення не були позначені значимими відмінностями між групами.

Аналіз перебігу II триместру в групі вагітних з пізньою формою ЗРП, виявив, що загроза переривання вагітності діагностувалася в 22 (28,2%) випадків (ВШ=1,6; 95% ДІ 0,4-3,8), з переходом до ІЦН, відсоток розвитку якої становив 6,4% випадків. Спостерігалася більша частота АГ – 14,3% випадків (ВШ=0,04; 95% ДІ 0,1-0,3) у першій групі вагітних, ГРЗ – 7,7% та пієлонефрит вагітних – 5,1% випадків у групі пацієнток з пізньою формою ЗРП.

ПД і ЗРП частіше виявлялися з ранньою формою ЗРП і становить 5,8% випадків протягом II триместру вагітності. Інші відмінності не були статистично значимими. Гестаційна анемія була діагностована в 7 (33,3%) випадків (ВШ=1,1; 95% ДІ 0,2-5,5) в першій групі проти 29 (37,1%) в другій групі.

У III триместрі виявлено: ПД – 33,3% випадків (ВШ=0,5; 95% ДІ 0,2-1,6), ПЕ – 28,6% випадків (ВШ=0,3; 95% ДІ 0,1-0,3) та АГ – 14,3% випадків (ВШ=0,3; 95% ДІ 0,1-1,0) і виявлялися достовірно частіше в групі з ранньою формою ЗРП ( $p < 0,05$ ), а такі ускладнення як дистрес плода – 4 (5,1%) випадків, гострі респіраторні захворювання – 6 (7,7%) випадків були наявні тільки в групі з пізньою формою ЗРП. Виявлено, що в другій групі вагітних загроза передчасних пологів склала 4 (19,0%) випадки (ВШ=1,3; 95% ДІ 0,4-4,3) та гестаційна анемія – 4 (19,0%) випадки (ВШ=1,7; 95% ДІ 0,2-14, 7) проти 21 (26,9%) випадки (ВШ=0,9; 95% ДІ 0,2-3,6) та 14 (17,9%) випадків в другій групі вагітних, відповідно, і були статистично недостовірними ( $p > 0,05$ ).

Зважаючи на відсутність достовірних клінічних предикторів синдрому ЗРП, для уточнення значимості функціональних методів діагностики нами були вивчені показники матково-плацентарного-плодового кровообігу в обстежених вагітних. Згідно з отриманими нами даними, було встановлено, що при ранній формі ЗРП у вагітних першої групи, поряд із достовірним зниженням кровообігу в артерії пуповини (АП) та посиленням кровообігу в середньомозковій артерії (СМА), що свідчить про порушення стану плода, відзначалася зміна кровообігу в лівій матковій артерії (МА) ( $p < 0,05$ ), яка багатьма авторами розглядалася як несприятлива прогностична ознака, що й було підтверджено в нашому дослідженні.

Водночас за пізньої форми ЗРП такої тенденції не спостерігалось. На тлі нормальних показників кровообігу у правій та лівій МА ми відзначали в пізніші терміни, після 34 тижнів вагітності, зниження кровообігу в АП та посилення кровообігу в СМА. Зміна кровообігу в лівій МА при ранній формі ЗРП спостерігалася ще й при перших вимірах показників доплерометрії у вагітних першої групи.



За даними багатьох дослідників, саме зміна кровообігу в МА є ранньою прогностичною ознакою ЗРП, у той час як зміна в АП може реєструватися на пізніших термінах, і саме більш виражені зміни ми відзначали при ранній формі ЗРП. Окрім того, виявлено, що в разі ранніх змін у МА та змінах в СМА у плода мали місце найбільш несприятливі результати у вигляді асфіксії при народженні, розвитку геморагічного синдрому тощо. Як видно з представлених даних, рання форма ЗРП асоційована з більш вираженими порушеннями показників доплерометрії, що зумовлює необхідність подальшого вивчення Фетоплацентарного комплексу для уточнення морфологічного субстрату виявлених закономірностей.

При вивченні структури гестаційного терміну розродження виявлено, що в групі з ранньою формою ЗРП термін у середньому становив 31 тиждень, а в II групі з пізньою формою ЗРП – 39 тижнів. Зазначено, що частота розродження шляхом операції (кесаревого розтину) в групі з ранньою формою ЗРП достовірно є вищою і складала 13 (61,9%) випадків (ВШ=0,3; 95% ДІ 0,1-0,7), проти 21 (26,9%) випадків у групі з пізньою формою ЗРП (( $p < 0,05$ ). Була вивчена структура показань до кесаревого розтину в обстежених вагітних, але достовірних відмінностей по групах не виявлено. Проте такі показання, як рубець на матці, після оперативних пологів 2 (15,3%) випадків (ВШ=0,3; 95% ДІ 0,1-1,3), плацентарна дисфункція – 4 (30,8%) випадки (ВШ=0,3; 95% ДІ 0,1-1,0), прееклампсія – 3 (23,1%) випадки (ВШ=0,5; 95% ДІ 0,1-6,1), затримка росту плода – 4 (30,8%) випадки (ВШ=0,3; 95% ДІ 0,1-1,1), відсутність готовності пологових шляхів – 3 (23,1%) випадки (ВШ=0,3; 95% ДІ 0,1-1,9) частіше зустрічалися в групі з ранньою формою ЗРП. Такі показання, як гострий дистрес плода 1 (4,8%) на початку I періоду пологів мав місце лише у групі з пізньою формою ЗРП. Також виявлено, що тазове передлежання 1 (7,6%) випадок (ВШ=0,5; 95% ДІ 0,1-6,1) та передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО) 2 (15,3%) випадки (ВШ=0,5; 95% ДІ 0,1-3,1) в першій групі вагітних проти 2 (9,5%) випадки та 4 (19,0%) випадки в другій групі вагітних, відповідно, траплялися практично в однаковій кількості.

Таким чином, при ранній формі ЗРП вагітність достовірно частіше ускладнюється загрозою переривання, гестаційною анемією, бактеріальним вагінозом, раннім розвитком плацентарної дисфункції та прееклампсією, що надалі призводить до достовірного підвищення частоти кесаревого розтину при недоношеній вагітності.

Проведена оцінка гормональної функції плаценти у жінок I групи, що клінічно проявлялися ПД. Контрольну групу (КГ) сформували 56 практично здорових вагітних жінок. Як видно з отриманих результатів дослідження, у вагітних із ПД протягом вагітності рівень E2 нижче проти КГ ( $p < 0,05$ ). Рівень E2 в 1-8 тижнів вагітності був нижче відповідно на 26% порівняно з КГ; в 9-28 тижнів рівень E2 в I групі на 85% нижчий проти КГ. У 29-34 тижні спостерігається також достовірно відставання рівня концентрації E2 на 56% проти КГ. Рівень E2 в 35-41 тиждень був нижче на 63% проти КГ.

Аналіз динаміки концентрації E2 в групах дослідження продемонстрував, що вагітні I групи, мають достовірно зниження E2 на ранніх стадіях формування ФПК. Це клінічно проявляється у них ознаками ранньою загрозою переривання вагітності, відшаруванням хоріону, самовільним абортom в ранні терміни. У 29-34 тижні концентрація E2 у вагітних I групи на 56% нижче проти КГ; у 35-41 тиждень рівень E2 в I групі в 2,7 рази нижче показників КГ.

Рівень ХГЛ та ПЛ у вагітних I групи, ми виявили, що їхній вміст у вагітних протягом гестації був вірогідно нижче проти КГ.

Рівень ХГЛ у вагітних I групи був знижений в 1,2 рази у зіставленні з КГ. У 1-8 тижнів вагітності рівень ПЛ в I групі був в 1,5 рази нижче, що проявилось ранніми втратами вагітності. Відповідно до отриманих результатів встановлено, що рівень ПГ в обстежених вагітних I групи був достовірно нижчим за показники в КГ. В 1-8 тижнів вагітності найбільш незвичний рівень ПГ (в середньому  $38,6 \pm 2,2$  нмоль/л), особливо в I групі. Зі збільшенням терміну вагітності в I групі спостерігається достовірно відставання показників рівня ПГ у зіставленні з показниками КГ. Наприкінці III триместру вагітності зниження рівня ПГ у вагітних I групи (в середньому на 68-69%) проти КГ.

Отже, дослідження гормонального балансу виявило, що з ранніх термінів вагітності спостерігається помірна гормональна дисфункція як характеризується достовірним зниженням рівнів ПЛ, Пг, E2 та ХГЛ; у II триместрі вагітності спостерігається нестійкий стан гормональної функції ФПК, який супроводжується зменшенням синтезу E2 та ХГЛ ( $p < 0,05$ ), у III триместрі наявне вірогідне зниження ( $p < 0,05$ ) темпу зростання концентрації ПЛ ( $4,143 \pm 0,712$  мг/л), ПГ ( $148,2 \pm 2,26$  нмоль/л), E2 ( $26,46 \pm 1,42$  нмоль/л) порівняно з даними КГ ( $8,648 \pm 0,834$ ;  $434,6 \pm 56,7$  та  $58,86 \pm 6,12$  нмоль/л); на початку III триместру вагітності, рівень гормонів достовірно знижується до 40%, що призводить до патологічного стану плода.

У патогенезі ПД, як основного клінічному прояву ВАС, важлива роль належить патологічним змінам матково-плодно-плацентарного кровотоку; порушенням гормональної функції плаценти, зниження компенсаторно-прістосувальних реакцій у ФПК; незрілості ворсинчастого дерева [3]. Унаслідок порушень кровообігу в плаценті розвивається дистрес плода, що супроводжується компенсаторним перерозподілом кровотоку [3, 4]. Внаслідок хронічної гіпоксії в органах плода розвиваються дистрофічні зміни, що призводять надалі до відставання в рості та розвитку [1, 4-6, 20-28, 34-39, 41, 67, 79, 90-96].

Рання діагностика та лікування плацентарної дисфункції досі залишається однією з ключових нерозв'язаних проблем акушерства. За даними багатьох авторів, ця патологія діагностується в 4-22% вагітностей і не має тенденції до зниження [1, 7-9, 23-31, 77-93, 198-205].

Сучасним інформативним методом діагностики ПД є доплерометричне дослідження кровообігу в маткових артеріях та судинах плода, тому вивчення особливостей гемодинаміки в ФПК в динаміці гестації надасть можливість удосконалити ранню діагностику та профілактику цього ускладнення вагітності.

Проведений аналіз результатів доплерометричного дослідження в КГ показав, що в кінці I половини вагітності в МА відбувається достовірне зменшення величин індексів судинного опору. В ці терміни вагітності III та IP в маткових артеріях були 1,29 до 0,94 та з 0,81 до 0,52 відповідно ( $p < 0,01$ ).

.Звертає на себе увагу що в 16-19 тижнів вагітності мало місце зниження кровотоку в МА, а перед пологами незначне підвищення величин кутонезалежних індексів, при цьому в МА III і IP – відповідно 0,71 та 0,47

В АрП протягом гестації мало місце поступове зниження індексів судинного опору. При вагітності в терміні 38-41 тиждень III і IP досягають значення  $1,09 \pm 0,09$  і  $0,52 \pm 0,04$  відповідно.

Аналіз результатів у 99 вагітних I групи виявив у 28 (28,3%) випадках гемодинамічні порушення, у решти 71 (71,7%) вагітної результати доплерометрії не відрізнялися від даних КГ.

У 26 (26,3%) вагітних I групи діагностовано зміни показників кровотоку при наявності ретрохоріальних гематом. У ході організації гематоми в них в 23 (88,5%) випадках спостереження з сприятливим результатом вагітності до 14 тижнів. Отже, наявність ретрохоріальної гематоми викликає порушення гемодинаміки в міжворсинчастому просторі і є фактором розвитку ПД.

III та IP в МА було фізіологічними у 16 (16,2%) вагітних в I триместрі на тлі ретрохоріальної гематоми, що призводить до збільшення периферійного опору в МА. IP в АрП склав в I групі  $0,67 \pm 0,1$  проти  $0,64 \pm 0,08$  в КГ,  $p > 0,05$ . Зміни кровотоку в АП віддзеркалюють функціональний стан ФПК. Спостерігається збільшення індексів судинного опору в АП: IP в АП залежний від терміну гестації в I групі  $0,74 \pm 0,4$  проти  $0,44 \pm 0,55$  в КГ,  $p < 0,05$  та до  $0,74 \pm 0,05$  в I групі проти  $0,50 \pm 0,40$  відповідно,  $p < 0,05$ . Відзначене збільшення IP у правій МА склав в I групі від  $0,53 \pm 0,03$  до  $0,68 \pm 0,06$  проти КГ – від  $0,33 \pm 0,04$  до  $0,36 \pm 0,07$ ,  $p < 0,05$ .

Ступені порушення кровообігу в ФПК були наступні в групах дослідження: у 69 (69,7%) вагітних з проявами ПД виявлено гемодинамічні порушення: у 39 (39,4%) пацієнток відзначено порушення матково-плацентарного кровообігу при збереженому плодно-плацентарному; у 23 (23,2%) вагітних мало місце порушення плодно-плацентарного кровотоку при збереженні матково-плацентарного; у 7 (7,1%) вагітних виявлено одночасне порушення матково-плацентарного і плодно-плацентарного кровотоку.

Таким чином, наші дослідження підтвердили, що необхідно проводити комплексний підхід до діагностики ПД, що включає такі методи дослідження: клінічні, ехографічні та доплерометричні.

Показники клітинного й гуморального імунітету у вагітних з фізіологічним перебігом гестації загалом не відрізняються від норми. Плід попереджує можливу імунну атаку з боку матері шляхом редукції власної імунності на тлі імуномодуючої та імунопротекторної дії плацентарного бар'єра. Натомість супресія та модуляція ефекторних ланок материнської імунної активності, які відіграють певну роль у підтримці нормального плину гестації, відбувається зазвичай також на децидуально-трофобластичному рівні [3-5, 6].

Доведений взаємозв'язок імунних та соматичних компонентів діяльності організму надає змогу судити про загальний стан здоров'я вагітної жінки, спираючись на зміни показників її імунного статусу. Порушення імунологічної рівноваги в ФПК призводить до збільшення репродуктивних невдач, акушерської та перинатальної патології. Це відбувається не лише завдяки виникненню імунної дисфункції, але також унаслідок порушень функціонального стану та компенсаторної неспроможності інших гомеостатичних систем (нервової, ендокринної, гемокоагуляційної), щільно пов'язаних у своєму функціонуванні з імунною [5, 7-9, 34, 67, 127, 175-180].

У даний час добре відома роль системи імунітету для збереження вагітності. Імунні порушення у вагітних є тлом для розвитку дезадаптаційних порушень у системі мати-плацента-плід. Доведена наявність імунних механізмів у генезі ПД. Інші наукові дослідження показали, що важливим механізмом ушкодження плаценти ми можемо рахувати процес відкладання та наявність імунних комплексів (ІК) в плацентарній тканині. Фіксація ІК в мембранних утвореннях знижує компенсаторні можливості плаценти [10]. Це є одним із компонентів нормальної імунної відповіді. У процесі життя на організм людини діють різноманітні антигени, отже, циркулюючі імунні комплекси (ЦІК) відбивають імунологічні перебудови, що відбуваються в організмі.

Дані про ЦК при вагітності суперечливі. Так, одні автори при фізіологічній вагітності ЦК не виявляють чи виявляють у 24% обстежених, інші [4, 18, 23] знаходили високий рівень ЦК при фізіологічній вагітності до кінця першого триместру і зниження їх у III триместрі. Показники ЦК і сироваткових імуноглобулінів залежать від стану здоров'я вагітної, особливостей плинугестації і, можливо, від застосовуваних методик їхнього визначення. На думку ряду авторів [4, 11, 12, 78, 89, 92], при загрозі переривання вагітності вміст імуноглобулінів, порівняно з фізіологічною вагітністю, знижується, а рівень ЦК, навпаки, підвищується.

Досягнення останніх років у галузі імунології надають змогу використовувати нові прогностичні критерії з метою оцінки функціонального стану ФПК та доклінічної діагностики розладів, які виникають у ньому [10, 12, 24, 36, 76, 89].

Отже, відповідно до даних літератури, основною ланкою, що забезпечує захист матері і плода, є імунна система. Тому оцінювання адаптаційних можливостей системи імунітету в динаміці вагітності на тлі ВАС надасть можливість розробити в подальшому алгоритм профілактики цього ускладнення.

У досліджуваних вагітних I групи, які мали ускладнення із групи ВАС, а саме ПД, в динаміці гестації ми не спостерігали достовірної різниці між загальною кількістю лейкоцитів та лімфоцитів.

Середня кількість лейкоцитів у I триместрі складала  $7,2 \times 10^9/\text{л}$ , а в КГ –  $8,4 \times 10^9/\text{л}$ , у II триместрі –  $6,8 \times 10^9/\text{л}$  та  $6,6 \times 10^9/\text{л}$ , у III триместрі –  $6,4 \times 10^9/\text{л}$  та  $7,3 \times 10^9/\text{л}$ , відповідно. Абсолютні показники кількості лімфоцитів по групах відповідно складали: I триместр –  $2,5 \times 10^9/\text{л}$  та  $2,7 \times 10^9/\text{л}$ , II триместр –  $2,3 \times 10^9/\text{л}$  та  $2,6 \times 10^9/\text{л}$ , III триместр –  $2,2 \times 10^9/\text{л}$  та  $2,4 \times 10^9/\text{л}$  ( $p > 0,05$ ). Рівні Т-лімфоцитів (CD3+) в I триместрі вагітності складали: у I групі –  $58,4 \pm 1,98\%$ , проти  $68,4 \pm 2,12\%$  в КГ; у II триместрі –  $56,6 \pm 3,76\%$ , проти  $64,8 \pm 1,8\%$ ; у III триместрі –  $50,4 \pm 2,83\%$ , проти  $61,3 \pm 1,7\%$  КГ ( $p < 0,05$ ).

Абсолютна кількість СД3+: Т-хелперів (СД4+) та Т-супресорів (СД8+), які вважаються головними регуляторами імунної системи, між досліджуваними групами не відрізнялися. Виявлені розбіжності у відсотковому вмісті СД4+ і СД8+ – лімфоцитів були вірогідні ( $p < 0,05$ ).

В обстежуваних групах було виявлено тенденцію до зниження СД4+ ( $54,6 \pm 2,5\%$  та  $49,2 \pm 1,6$  – I група;  $59,6 \pm 2,3$  та  $53,4 \pm 2,6\%$  – II група), а також СД8+ ( $25,4 \pm 2,4$  та  $20,6 \pm 1,2\%$  – I група;  $32,3 \pm 2,5$  та  $28,2 \pm 2,7\%$  – II група). У I групі зниження СД4+/СД8+ було значно більшим, що призвело до зростання імунорегуляторного індекса (СД4+/СД8+) порівняно з КГ (2,1 та 1,8; 2,4 та 1,9). У III триместрі вагітності було виявлено достовірне зниження СД4+ та СД8+ в I групі ( $46,2 \pm 1,8$  і  $54,9 \pm 1,4\%$ ;  $21,6 \pm 1,1$  і  $26,9 \pm 2,8\%$ ) порівняно з КГ, що призвело до зростання співвідношення СД4+/СД8+ ( $p < 0,05$ ).

Отже, зниження СД8+ призводить до перевантаження стимулюючого впливу СД4+, в тому числі СД19+, які продукують аутоантитіла. Рівень СД19+ зростав протягом гестації в I групі ( $12,9 \pm 0,98$ ;  $17,2 \pm 2,03$  та  $20,9 \pm 2,01\%$ ) стосовно даних, отриманих в КГ ( $9,6 \pm 1,3$ ;  $15,4 \pm 1,56$  та  $16,8 \pm 1,38\%$ ). Особливої уваги заслуговувало значне переважання відсоткового вмісту СД56+-лімфоцитів, що мають властивості природних кілерів, у вагітних I групи проти цих показників в КГ у динаміці вагітності ( $11,9 \pm 1,7$ ;  $16,2 \pm 1,7$ ;  $12,8 \pm 1,73\%$  проти  $9,2 \pm 1,4$ ;  $9,2 \pm 1,18$ ;  $8,2 \pm 0,98\%$  відповідно,  $p < 0,05$ ).

Як показав аналіз отриманих даних, у вагітних із ВАС спостерігається імунний дисбаланс на початку гестації. Хоча відсоток вмісту СД3+-клітин та їхніх субпопуляцій СД4+ та СД8+ відносно КГ незначно знижується, існує ймовірність збільшення імунорегуляторного коефіцієнту, що вказує на більшу інтенсивність імунної відповіді, схильність до продукції антитіл. Все це призводить до зриву адаптації в ФПК та формування ранньої ПД у обстежених вагітних.

Середні концентрації імуноглобулінів, коливаються в досить широкому діапазоні. В I триместрі рівень IgG був на 15% вище, у II триместрі – на 19%, у III триместрі – 24% в I групі пацієнок; IgM у I триместрі – на 25%, у II три-

местрі – на 28%, у III триместрі – на 35% порівняно з КГ,  $p < 0,05$ . У пацієнок I групи ми спостерігали зменшення вмісту IgA в I триместрі на 10,0%; у II триместрі – на 14%; у III триместрі – на 19% ( $p < 0,05$ ).

Утворення достатньої кількості специфічних імуноглобулінів (IgG або IgM) та імуних комплексів є необхідним для класичного шляху активації комплементу. Наше рішення полягало в тому, щоб визначити показники активності комплементу в динаміці гестації, оскільки ми виявили функціональні порушення у вагітних, які мали клінічні ознаки ВАС.

У I триместрі гестації гемолітична активність Класичний шлях активації комплементу (CH50) склав в I групі  $115,0 \pm 5,6$  у.о. проти  $71,4 \pm 5,8$  у.о. в КГ та в 1,6 рази перевищувала цей показник. Вагітні I групи мали більшу ймовірність активації системи комплементу, ніж вагітні КГ ( $p < 0,05$ ). Це призвело до посилення гіперсенсibiliзації, що призвело до більшого пошкодження плацентарної тканини.

Рівень CH50 у II триместрі вагітності (I група) дорівнював  $89 \pm 5,8$  у.о. та був достовірно нижче ( $p < 0,05$ ), ніж у КГ ( $108 \pm 6,4$  у.о.); III триместр не мав вірогідних розбіжностей ( $p > 0,05$ ) та був в I групі  $131 \pm 5,8$  проти  $136 \pm 7,1$  у.о. в КГ.

Вагітні в першій групі демонстрували підвищення гемолітичної активності комплементу протягом першого триместру гестації, що свідчить про напруження ефекторної ланки імунної системи. Однак у другому триместрі спостерігалось значне зниження рівня CH50.

Ми вважаємо, що підвищення локального використання компонентів комплементу під час про-запальних та гіперкоагуляційних реакцій у мікроциркуляторному руслі плаценти, при її неспроможності нейтралізувати існуючий підвищений рівень CH50 в периферійному кровообігу.

Під час вагітності у пацієнок I групи, рівень CH50 поступово підвищувався. Це забезпечувало повноцінну плацентацію та неспецифічний захист організму вагітної та плода від впливу чужорідних антигенів. Це особливо



важливо в умовах помірної імуносупресії, яка необхідна для сприятливого перебігу гестації. Високий рівень антифосфоліпідних антитіл (АФА) у вагітних, які мають симптоми ВАС, свідчить про те, що їхня імунні реакції можуть змінюватися в бік активації аутоімунних процесів.

IgG до кардіоліпіну (АФА) виявлений в 47,5% випадках у пацієнок І групи та 8,0% випадках в КГ ( $p < 0,05$ ). Фосфоліпіди виконують функцію молекул адгезії під час формування синцитіотрофобласту з клітин цитотрофобласту, тому високі титри АФА у вагітних з І групи спричинити порушення плацентації з раннього гестаційного терміну, а в подальшому призвести до передчасного переривання вагітності, розвитку ранньої прееклампсії та ранньої ПД.

Як показали наші дослідження, вже на початку вагітності у вагітних із ВАС спостерігається певна імунна дезадаптація, яка проявляється активацією CD56+, збільшенням CD4+/CD8+, підвищенням відносної кількості В-лімфоцитів (CD19+) і дисімуноглобулінемією, високими показниками СН50 і присутністю АФА. Таким чином, подальші дослідження змін в системі гомеостазу цих вагітних допоможе розкрити патогенетичні механізми дезадаптаційних порушень у ФПК.

Своєчасна діагностика виявлених патологічних порушень в ФПК дає змогу провести корекцію цих порушень, що може вплинути на акушерські та перинатальні показники у вагітних із ВАС. Ми вважали необхідним в подальшому оцінити стан гемостаза в досліджуваних групах, зокрема її ендотеліально-тромбоцитарну ланку та загальний коагуляційний потенціал крові у вагітних, які мали ускладнення із групи ВАС.

У І групі рівень тромбоцитів був на 23% нижчі проти КГ; протягом II триместру вагітності цей показник нижче проти КГ на 22%. В III триместрі рівень тромбоцитів в І групі –  $174 \pm 15,6 \times 10^9/\text{л}$ , у КГ –  $245 \pm 14,3 \times 10^9/\text{л}$  та була достовірно нижчою на 30,0% ( $p < 0,05$ ).

Рівень Фг на початку вагітності в І групі склав  $2,62 \pm 0,32$  г/л на відміну від  $2,94 \pm 0,23$  г/л вагітних КГ, показники Фг в II триместрі –  $2,76 \pm 0,34$  г/л в

I групі, КГ –  $3,24 \pm 0,28$  г/л; III триместр рівень ФГ –  $2,87 \pm 0,29$  г/л в I групі, в КГ  $4,18 \pm 0,22$  г/л, ( $p < 0,05$ ). Збільшення ПТІ в динаміці вагітності, склав в I триместрі  $96,4 \pm 2,8\%$ , у II триместрі –  $102,2 \pm 5,6\%$ , у III триместрі –  $108, \pm 4,6$  проти  $89,6 \pm 3,4\%$ ,  $94,5 \pm 4,2$  і  $104,3 \pm 4,6\%$  у КГ ( $p > 0,05$ ).

АЧТЧ в більшості пацієток I групи становило в I триместрі –  $29,6 \pm 2,2$  с, у II триместрі –  $27,6 \pm 3,0$  с, у III триместрі –  $30,2 \pm 1,7$  с. АЧТЧ у пацієток КГ перевищувало на  $23,0\%$  (I триместр), на  $40,0\%$  (II триместр) та на  $17,0\%$  (III триместр, ( $p < 0,05$ )). Про порушення в плазмовій ланці гемостаза в ранні терміни гестації свідчить рівень АЧТЧ, що становив  $27,6 \pm 3,0$  с у пацієток I групи; відносним подовженням АЧР –  $74,6 \pm 3,4$  с проти  $64,2 \pm 4,3$  с у КГ у I триместрі гестації на фоні помірного скорочення АЧТЧ. Водночас більш виражене скорочення АЧР у динаміці гестації у вагітних ОГ (II триместр –  $54,2 \pm 2,7$  с, III триместр –  $50,2 \pm 3,4$  с) проти аналогічних показників у вагітних КГ (II триместр –  $61,4 \pm 3,8$  с, III триместр –  $56,8 \pm 4,8$  с) може свідчити про більш глибокі порушення в системі гемостазу.

ПДФФ в I групі склав  $5,9 \pm 0,06 \times 10$  г/л порівняно з  $21,1 \pm 0,04 \times 10$  г/л у КГ, у II триместрі –  $10,2 \pm 0,12 \times 10$  г/л проти  $2,6 \pm 0,12 \times 10$  г/л, у III триместрі –  $11,6 \pm 0,27 \times 10$  г/л порівняно  $4,2 \pm 0,31 \times 10$  г/л відповідно. Збільшення рівня ПДФФ виявлено у  $75\%$  вагітних I групи. На нашу думку, перевищування фізіологічно допустимої норми, у середньому майже в 3,5 рази, може бути достовірною ознакою субклінічного перебігу хронічної форми синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ).

Відповідно до отриманих даних, ІТП був більшим в I триместрі вагітності серед пацієток I групи та становив  $26,4 \pm 1,6$  у.о., що в 2 рази вище, у вагітних КГ –  $12,6 \pm 1,8$  у.о. У динаміці гестації ІТП серед вагітних I групи у II триместрі в 2 рази, а в III триместрі – у 1,5 рази був більше проти КГ ( $p < 0,05$ ).

Враховуючи, що  $PGI_2$  та  $TxA_2$  є короткоживучими, ми визначали в плазмі крові вагітних утворення більш стабільних, але неактивних метаболітів:

6-кето-PgF<sub>1α</sub> та TxB<sub>2</sub>, В І групі вагітних на початку гестації, спостерігається зниження метаболіту простацикліну – 6-кето-PgF<sub>1α</sub> (31,7±13,2 нг/мл), у той час як у вагітних КГ його значення сягало 59,2±14,4 нг/мл (p<0,05). Рівень в периферійній крові TxB<sub>2</sub> у вагітних І групи становив 87,0±17,4 нг/мл, а серед вагітних КГ складала лише 49,8±14,3 нг/мл. Це означає, що в ранні терміни вагітності у вагітних І групи було наявне значне переважання синтезу тромбосану над простацикліном.

Отже, співвідношення 6-кето-PgF<sub>1α</sub>/TxB<sub>2</sub> у вагітних І групи становило 0,36±0,02, а в КГ 1,18±0,01 і було в 3,3 рази менше, ніж у вагітних КГ. Під час прогресування вагітності у вагітних І групи спостерігається збільшення рівня TxB<sub>2</sub> з прогресуванням вагітності на тлі росту рівня продукції PgF<sub>1α</sub>, що знизило коефіцієнт 6-кето-PgF<sub>1α</sub>/TxB<sub>2</sub> від 0,36±0,02 на початку вагітності до 0,30±0,01 на кінець вагітності.

Рівень ПДФФ в І групі у 3,5 рази вище референтних значень, що вказує на наявність ДВЗ-синдрому. Індекс тромбодинамічного потенціалу (ІТП) був вищим в 2 рази у вагітних І групи.

Простациклін і тромбосан (антагоністичні ейкозаноїди) впливають на клітинні функції на локальному рівні, викликаючи адгезивні та агрегаційні властивості тромбоцитів та гарантуючи морфологічну цілісність і функціональну повноцінність судинної стінки. В І групі співвідношення стабільних метаболітів 6-кето-PgF<sub>1</sub>/TxB<sub>2</sub> було в 3,3 рази нижче, ніж у вагітних КГ. Рівень TxA<sub>2</sub> зріс у міру розвитку вагітності, хоча продукція PGI<sub>2</sub> зросла незначно. Наприкінці ІІІ триместру коефіцієнт 6-кето-PgF<sub>1</sub>/TxB<sub>2</sub> знизився.

Дисбаланс між простацикліном і тромбосаном, є наслідком ДВЗ-синдрому, що викликає ранні порушення у ФПК. Тромбонемія, гіперкоагуляція у плазмовій ланці системи гемостаза призводили до посиленого тромбоутворення інфарктів у плаценті. Адгезія та агрегація тромбоцитів підтримується пригніченням простациклін-синтетичної функції ендотелію разом зі збільшенням продукції його ендогенного антагоністу – тромбосану (TxA<sub>2</sub>).

Порушення співвідношення  $PGI_2/TxA_2$  ще більше підсилює місцеве тромботворення та загальні прокоагулянтні тенденції. Наявні дисрегуляторні зміни плазмової ланки системи гемостаза та зростаюча схильність до гіперкоагуляції знаходить своє відображення у підвищенні ІТП, АЧТЧ і появі в периферійному кровоплинні ПДФФ [5, 15, 20]. Зрив компенсаторних можливостей ФПК і важкі клінічні прояви ВАС виникають через відсутність своєчасної коригувальної терапії та наявність ушкоджувальної дії інших факторів екзо- і ендогенного походження.

Таким чином, підвищення індексу тромбодинамічного потенціалу, відносне подовження АЧР на фоні помірного скорочення АЧТЧ, зростання концентрації ПДФФ, тромбоксану та продуктів його метаболізму, а також порушення балансу між простацикліном та тромбоксаном є ознаками дисрегуляторних змін у гемокоагуляційній системі, в її ендотеліально-тромбоцитарній ланці та збільшення загального коагуляційного потенціалу крові, який призводить до раннього розвитку перфузійних розладів в ФПК.

На V етапі дослідження проведено впровадження комплексної моделі корекції адаптаційних порушень у системі мати-плацента-плід у жінок з групи високого ризику ВАС, за власною методикою з оцінкою ефективності з використанням методологічними стандартами доказової медицини.

Для вирішення цієї задачі проведено проспективне дослідження 99 жінок (I група, основна), відібраних за шкалою прогнозування факторів ризику важких форм ПД. Враховуючи наявність доказів ефективності застосування низьких доз АСК, прогестерону, магнію для профілактики прееклампсії, передчасних пологів, нами для реалізації поставленої мети були сформовані такі підгрупи: IA – 32 вагітні, яким профілактичні заходи проводилися АСК по 100-150 мг per os один раз на добу протягом дня, з 12 по 36 тижень вагітності; IB підгрупа – 31 вагітна, яким проводили профілактичні заходи з ранніх термінів гестації прогестагеном (мікронізованим вагінальним прогестероном); IC підгрупа – 36 вагітних, які отримували профілактичну магній в комплексі з вітаміном B6: I курс в 8-13 тижнів (перші 2 тижня по 6 пігулок/добу,

у подальшому по 2 пігулки/добу per os під час їжі), II та III курс – у 18-23 та 28-33 тижні по 2 пігулки/добу per os під час їжі.

Зазначимо, що з досліджених маркерів у вагітних груп високого ризику (IA, IB, IV підгрупи) щодо розвитку ВАС достовірні відмінності ( $p < 0,05$ ) відповідно КГ мають такі ендотеліально-гемостазіологічні показники, як загальний IgE, кількість та максимальна амплітуда агрегації тромбоцитів (МААТ), ФН; із параметрів, що характеризують ангиогенез та імуномодуляцію – ФРП та PAPP-A; з інтегральних показників, що свідчать про загальний реактивний потенціал організму – ІСЛК, ІА. З обстежених вагітних групи високого ризику ( $n=99$ ) 86,9% (86) мали вихідний магній-дефіцитний стан.

Проаналізувавши отримані результати моніторингу лабораторних показників у II групі ( $n=56$ ) вагітних, які відмовилися від будь-яких профілактичних заходів, необхідно відзначити, що маркери ендотеліальної дисфункції, такі як загальні IgE, МААТ, ЦЕК, показали єдину тенденцію протягом вагітності як у вагітних з ПД, так і при поєднанні ПД з іншими ускладненнями вагітності (пreekлампсія, передчасні пологи, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти).

Так, у вагітних II групи середнє значення вмісту загального IgE, ЦЕК та МААТ на початок III триместру підвищилося в 1,5; 2,6 та 1,3 рази; при цьому в пацієток з ПД – 1,2; 1,6 та 1,2 рази; у вагітних із поєднанням ВАС зміни даних маркерів більш виражені та зросли в 1,7; 3,0 та 1,5 рази.

Для оцінки гемостаза було обрано фібронектин, вміст якого при фізіологічній вагітності поступово підвищився. У вагітних II групи з ПД рівень фібронектину підвищився на 17%, а в осіб із поєднанням ПД з іншими ускладненнями вагітності це підвищення було більш вираженим і становило від 26,7% (передчасні пологи) до 71,4% (пreekлампсія, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти). Цими даними підтверджується значимість ендотеліально-гемостазіологічної дисфункції та судинно-тромбоцитарної ланки у формуванні синдрому патологічної вагітності. У вагітних із тяжкими формами ВАС зміни цих показників більш виражені вже починаючи з I триместру.

Вивчення в цій групі індукованого трофобластом апоптозу імуніцитів та запальної відповіді, що виражаються у зміні вмісту в крові LCD95+ та ФНП- $\alpha$ , показало, що при тяжких формах ВАС відбувається більш виражена активація захисних реакцій, ніж при формуванні ізольованої ПД: у II триместрі – у 1,2 та 1,6 рази; у III триместрі – у 1,3 та 2,3 рази відповідно. Односпрямованість змін маркерів запрограмованої клітинної загибелі та системної запальної реакції підтверджує єдність порушень у ФПК як при розвитку ПД, так і при формуванні на її тлі прееклампсії та передчасних пологів.

Концентрація ПАМГ, що характеризує децидуалізацію стромальних клітин, у II та III триместрах змінюється однопланово при всіх клінічних проявах ВАС. При ПД рівень ПАМГ перевищує значення КГ групи у II триместрі у 3,6 рази, у III – у 5,6 рази. У вагітних з поєднаною патологією ВАС рівень ПАМГ щодо групи контролю більш виражений – у 5,2 та 9,4 рази у II та III триместрах відповідно.

Вміст у вагітних II групи ФРП, що характеризує плацентарний ангіогенез, достовірно знижено як при ПД із ЗРП, так і при її поєднанні з іншими ускладненнями гестації щодо середнього показника у групі осіб з фізіологічною вагітністю вже у I триместрі. У I-III триместрах концентрація ФРП у вагітних з ПД нижча 1,3; 1,5 та 1,7 рази, а у пацієток при розвитку прееклампсії – у 1,9; 2,2 та 2,5 рази, при передчасних пологах – у 1,7; 1,9 та у 2,1 рази відповідно.

Концентрація плацентарного білка PAPР-А, який розглядається в даний час як маркер модуляції імунної відповіді та прееклампсії (прогностична точність – 64,4%), була знижена в динаміці гестації, причому вже на ранніх термінах ( $p < 0,05$ ), як у вагітних із ПД, так і з прееклампсією, передчасними пологами на тлі ПД щодо КГ. При поєднаній акушерській патології в пацієток II групи зниження вмісту PAPР-А порівняно з КГ було більш істотним. Відсутність достовірних значень параметра в III триместрі свідчить про те, що він більш інформативний у першій половині вагітності як предиктор її ускладненого перебігу.

Аналіз динаміки загального реактивного потенціалу організму (лейкоцитарні індекси – ІСЛК, ІА) у вагітних групи високого ризику щодо розвитку ВАС без профілактичного лікування (ІІ група) показав однонаправленість змін при ПД і при поєднаній акушерській патології порівняно з КГ. Слід зазначити, що відхилення показників у вагітних при поєднанні прееклампсії та ПД у співвідношенні з вагітними з фізіологічною гестацією були найбільш вираженими.

Проте при застосуванні для профілактики АСК (ІА підгрупа), а також прогестерону (ІБ підгрупа) маркери гестаційної дезадаптації в ІІІ триместрі достовірно не відрізняються від даних КГ. При застосуванні препарату магнію (ІВ підгрупа) відмінності з ІІ групою також наявні за більшістю показників, при цьому значна частина маркерів відрізняється від результатів дослідження групи, зберігаючи більш негативні рівні. Виняток становить вміст магнію, який достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищує результати по І та ІІ групах і доводить можливість ефективної корекції дефіциту магнію під час вагітності у жінок групи високого ризику.

Отже, кращі результати дослідження відзначені в ІА підгрупі, де середні значення маркерів, що характеризують стан ФПК та системні зміни в організмі, які до ІІІ триместру практично не відрізнялися від КГ. Такі обставини пояснюють більш ефективні клінічні результати профілактичного застосування з ранніх термінів вагітності низьких доз АСК.

Клінічну ефективність профілактичного лікування шляхом курсового призначення низьких доз АСК можна пояснити нормалізуючою дією цього профілактичного методу на імунний і біохімічний гомеостаз, процеси апоптозу і ангиогенезу, активацію ендотеліально-гемостазіологічної системи, компенсаторно-приспосувальні реакції в плаценті.

Строки реалізації та ступінь тяжкості ВАС зумовлені початком та ступенем дезадаптації ендотеліально-гемостазіологічної системи та судинно-тромбоцитарного зв'язку, активацією імунopatологічних реакцій у плаценті, активацією індукованого трофобласту, запрограмованого клітинною загибеллю

лімфоцитів, змінами регуляції клітинної трансформації, децидуалізації та енергообміну в плаценті, появою та вираженістю системної запальної відповіді: при характерних змінах у плаценті у вигляді ембріоплацентарної дисфункції в подальшому реалізується рання прееклампсія, ранні передчасні роди, ПВНRP; при змінах на більш останніх етапах функціонування ФПК формується пізня прееклампсія, менш важкі форми ЗРП та пізні передчасні пологи.

Проведені дослідження підтвердили ефективність усіх методів профілактики ВАС при вивченні персоналізованого та предикторного значення, що дало змогу розподілити їх у порядку від більш ефективних до менше ефективних: на першому місці виявився метод із призначенням низьких доз АСК; на другому – профілактичне призначення мікронізованого вагінального прогестерону; на третьому – використання препарату магнію.

Дослідження показало, що динамічна об'єктивізація провідних механізмів розвитку порушень у ФПК при ВАС дає змогу за 6-8 днів до клінічних проявів цих ускладнень виявити їхні предиктори (РАРР-А, МААТ, ІСЛК, ІА, ФН, ЦЕК, LCD95+, ФРП, Mg<sup>++</sup>), що обґрунтовує призначення профілактичних заходів і, відповідно, профілактичний підхід до ведення вагітних групи високого ризику.

З урахуванням анамнезу, екстрагенітальної патології, перебігу попередніх та даної вагітностей, даних лабораторного дослідження стає можливим вибір персоналізованого профілактичного засобу. Так, у пацієток з порушенням судинно-тромбоцитарного стану з ранніх термінів вагітності для профілактики ВАС можна застосовувати низькі дози АСК; за наявності попереднього дефіциту магнію – препарати магнію; у жінок із звичним невиношуванням в анамнезі при наявності судинної патології, хронічних запальних захворювань органів малого таза методом вибору може бути застосування з ранніх термінів вагітності мікронізованого вагінального прогестерону.

Перспективним напрямком профілактики ВАС у групі високого ризику є послідовне, з ранніми термінами гестації, призначення низьких доз ацетилсаліцилової кислоти за розробленим методом, що показує найбільшу ефек-



тивність, яка включає достовірне зниження частоти прееклампсії, ПД з ЗРП, ПД.

На заключному етапі була доведена клінічна ефективність розробленого та впровадженого медико-організаційного алгоритму, прогностичної методики та лікувально-профілактичних схем у вагітних групи ризику щодо розвитку ВАС.

Можна значно покращити перинатальні показники, запобігаючи розвитку ПД на початку гестації. У третьому триместрі лікування ПД суттєво не впливає на стан плода. При ознаках тяжкої ПД лікування не розглядається, і дитина народжується достроково. Дослідники вважають, що корекція патології перебігу вагітності або лікування інших додаткових захворювань, які призвели до розвитку плацентарної дисфункції, є патогенетично обґрунтовані в терапії ПД [1, 6-8]. Показники стану плодно-плацентарного комплексу, включаючи відповідність темпів росту плода гестації, характеру його внутрішньо-утробного розвитку, стан тонусу плода, ехографічні показники плаценти та навколоплідних вод, підтверджують ефективність терапії [9-11, 22, 23, 45, 67, 87, 92, 104, 190].

Отже, профілактика гестаційної ендотеліопатії та підготовка пацієнток до вагітності, які мають високий ризик розвитку ВАС, залишаються остаточно не вирішеними. Тому наступним завданням нашого дослідження стала оцінка клінічної ефективності розробленого методу профілактики ВАС з позиції єдиного генезу, детермінованого морфофункціональними порушеннями у ФПС.

Як показав аналіз, на одну вагітну з групи ВАС (n=99) припадає в середньому 48,0 балів фактора ризику, що характеризують особливості обтяженого акушерського анамнезу, перенесені протягом вагітності гінекологічні, екстрагенітальні та інфекційні захворювання, соціальні аспекти та умови праці. У підгрупі порівняння він відповідав: у ІА – 46,4 балів; у ІБ – 47,6; у ІВ – 48,8; у ІІ групі – 47,6 балів ризику, що дає нам можливість порівнювати групи.

Аналіз наслідків ускладнень перебігу вагітності та стану плода у досліджуваних групах показав, що розвиток ПД у ІІ групі реалізувався на 100%,

з них тяжка ПД склала 51,8%. У ІА підгрупі частота розвитку ПД становила 12,5%, в ІБ – 29,0% та в ІВ – 36,6%.

За відсутності профілактичних заходів (ІІ група дослідження) пре-еклампсія різного ступеня тяжкості розвинулася в 42,9% (24) вагітних, важка (рання – до 34 тижня вагітності) прееклампсія – у 14,3 (8 випадків). У цій групі частота передчасного відшарування плаценти (ПВНРП) склала 3,6% (2 випадки), передчасних пологів – 17,9% (10 випадків), включаючи ранні передчасні пологи – 10,7% (6 випадків). У групах із превентивним профілактичним лікуванням реалізація прееклампсії склала відповідно по групах: 6,2% (2 випадки в ІА підгрупі); 9,7% (3 випадки в ІБ підгрупі); 11,1% (4 випадки в ІВ підгрупі). ПВНРП в цих групах дослідження не спостерігалася.

У підгрупах ІА та ІВ було три випадки передчасних пологів, які склали 9,3% ( $p < 0,05$ ). У підгрупі ІБ цей показник становив 6,5% (2 випадки) і значно менший, ніж у підгрупі ІА ( $p < 0,05$ ).

Синдром затримки росту плода (ЗРП), який є клінічним проявом тяжкої ПД, був виявлений у всіх групах: 9,3% (3 випадки в ІА підгрупі), 12,9% (4 випадки в ІБ підгрупі) і 11,1% (4 випадки в ІВ підгрупі). У групі спостереження ІІ, яка мала 29 випадків, було значно менше, ніж у групі спостереження І, яка мала 51,8% (29 випадків). Результати: рання ЗРП була важкою, тобто 1 випадок у вагітних ІБ підгрупи (3,2%) і ІВ підгрупи (2,8%), проти 33,9% (19 випадків у ІІ групі),  $p < 0,05$ .

Асфіксія новонародженого в ІА підгрупі зустрічалася рідше в 2 рази порівняно з ІБ підгрупою та 1,8 рази порівняно з ІВ підгрупою і в 4,6 рази менше проти ІІ групи,  $p < 0,05$ . Частота гіпоксично-ішемічного ураження у новонароджених у ІА підгрупі була нижче на відміну від ІБ, ІВ підгрупі та в ІІ групі спостерігалася 3,1% проти 6,5% у ІБ підгрупі, в ІВ підгрупі 5,6% та у ІІ групі 14,3%, показники були достовірні.

Перешкоди для адаптації в новонароджених від матерів ІА підгрупи мало місце рідше в 3,5 рази, у ІБ підгрупі в 2,8 рази, у ІВ підгрупі в 3,3 рази порівняно з новонародженими ІІ групи, показники були достовірні.

Відсутні переводи на II етап лікування новонароджених в IA підгрупі, у IB підгрупі у 2 випадках (6,5%), у IV підгрупі 3 випадки (8,3%) проти 15 випадків (26,8%) у II групі ( $p < 0,05$ ).

Загалом реалізація ВАС у IA підгрупі склала 25,0%: 3,1% – тяжка форма; у IB підгрупі – 29,0% : 6,3% тяжка форма; у IV підгрупі – 30,6%: 8,3% тяжка форма проти 100,0% клінічної реалізація ВАС у II групі дослідження ( $p < 0,05$ ), з них тяжкі форми – 69,6%,  $p < 0,05$ .

Наявність або відсутність реалізації під час вагітності ВАС, таких як прееклампсія, ПД із ЗРП, ПВНРП і передчасні пологи, є основним показником результативності методу профілактики.

Застосування методологічних стандартів доказової медицини показало високу профілактичну ефективність розробленого методу, заснованого на застосуванні при високому ризику структурно-функціональних порушень становлення ФПК із ранніх термінів АСК, що виявилось в об'єктивних показниках: ЧВНП (95% ДІ): 1,3 (1,2-1,6); ВШ 5,2; 95% ДІ 4,6-5,9. Отримане наявні результати стандарту ЧВНП рівне 1,3, це свідчить про те, що для запобігання акушерських та перинатальних ускладнень у двох групах ризику (високого ризику) необхідно даний метод профілактичного лікування призначати в трьох групах ризику вагітності (при застосуванні низьких доз АЦК для отримання профілактичного ефекту в 1 вагітної групи високого ризику необхідно назначити мінімально профілактичне лікування 4 жінкам [ЧВНП 4,3], а при призначенні препарату магнію – 16 вагітним [ЧВНП 15,9]). Отримане значення стандарту ВШ свідчить, що при призначенні низьких доз АСК імовірність ускладненого перебігу вагітності знижується в 5,3 рази, тоді як при призначенні вагінального мікронізованого прогестерону – у 2,2 рази, а препарату магнію – лише в 1,5 рази.

Проведені дослідження підтвердили, що всі апробовані методи запобігання ускладненому перебігу вагітності в групах, які мають високий рівень порушення формування ФПК, були ефективними. Метод із призначенням

низьких доз АСК був найбільш ефективним під час вивчення персоналізованого та предикторного значення, мікронізований вагінальний прогестерон був другим, а використання препарату магнію було третім. Отже, порівняльний аналіз клінічних результатів показав, що жінки ІА підгрупи, яким проводилися профілактичні заходи за допомогою препарату АСК, мали кращі результати.

Таким чином, співставлення клінічних результатів показало, що жінки ІА підгрупи, яким проводилися профілактичні заходи АСК, мали кращі результати.

Крім того, ми повинні переконатися, що всі препарати, які ми використовували для запобігання синдрому патологічної вагітності у наших пацієнтів з високим ризиком, відповідають вимогам перинатальної фармакології. Оскільки препарати прогестерону мають натуральне походження, вагітні їх добре переносять. У жодного з них під час прийому цих препаратів не спостерігалось алергічних або побічних реакцій.

Сучасні акушерські установи широко пропонують цей метод, який безпечний для здоров'я вагітної та новонародженого. Відповідно до останніх досліджень, запобігання плацентарної дисфункції, особливо на ранніх термінах гестації, дає змогу значно покращити перинатальні показники. На розвиток плода значно не впливає лікування ПД у третьому триместрі. При декомпенсованій ПД лікування не розглядається, і дитина народжується достроково.

Дослідники вважають, що патогенетичною основою терапії ПД є корекція патологічного перебігу вагітності або лікування основних захворювань, які призвели до цієї патології [1, 6-8, 12, 18, 25, 56, 67, 87, 90]. Підтримка метаболічних процесів запобігає подальшому погіршенню ситуації під час лікування плацентарної дисфункції [12].

Етіологічні фактори та патогенетичні механізми, впливають на вибір препарату, а форма препарату визначає тривалість профілактики ПД. Таким чином, ми сподіваємося, що частота та тяжкість цих синдромів буде зменшена

завдяки розробленій нами профілактиці ВАС у групі вагітних з високим ризиком розвитку.

Таким чином у вагітних I групи мали місце наступні клінічні прояви ВАС: преєклампсія – 9,1 проти 42,9% в II групі, з них тяжка рання форма – 2,5 проти 14,3% відповідно; плацентарна дисфункція із ЗРП – 11,1 проти 51,8%; ПВНРП була відсутня в I групі проти – 3,6% випадків в II групі, передчасні пологи – 8,1 проти 17,9% відповідно, загальна реалізація ВАС в I групі – 28,3 проти 69,9% випадків II групі.

У всіх спостереженнях важка акушерська патологія реалізується на тлі ПД різного ступеня тяжкості, що свідчить про підтвердження патогенетичного зв'язку між порушенням розвитку ФПК і розвитком інших ускладнень вагітності, наявність у вагітних II групи 100% реалізації ПД.

Використання, вагінального мікронізованого прогестерону, низьких доз АСК, а також препарату магнію, клінічні результати, об'єктивні методологічні стандарти доказової медицини показали достовірне зниження несприятливих гестаційних і перинатальних наслідків, особливо важких форм преєклампсії, ЗРП, ПП.

Дослідження довело перспективність цілеспрямованого вибору методу профілактики залежно від зниження індивідуальних особливостей вагітних, оскільки персоналізоване профілактичне лікування дає змогу здійснювати фармакологічне навантаження на матку і плід, а також зменшувати матеріальні витрати.

Послідовне призначення низьких доз АСК з ранніх термінів гестації за розробленим методом, є перспективним методом профілактики ВАС у групах високого ризику, що показує найбільшу ефективність, яка включає достовірне зниження частоти преєклампсії, ПД із ЗРП, передчасних пологів при відсутності ПВНРП, тяжких форм преєклампсії та ПД та оптимістичні стандарти доказової медицини: ЧВНП – 1,3; 95% ДІ 1,2-1,6; ВШ – 5,2; 95% ДІ 4,6-5,9.

При гістологічному дослідженні плацент I групи було виявлені патоморфологічні зміни, спостерігалися компенсаторні процеси та менш виражені

патологічні зміни. Плацентарно-плодовий коефіцієнт (ППК) в I групі дослідження вищий, ніж у II групі – 0,17 проти 0,15.

При гістологічному дослідженні плацент I групи мала місце, в основному, морфологічна картина, характерна для компенсованої плацентарної дисфункції, що характеризувалися: потовщенням та розволокненням базальних мембран, відкладанням фібрину, наявністю тромбозу судин з відкладенням кальцинатів, ущільненням навколишньої плацентарної тканини; вогнищева відносна незрілість плаценти з незрілими котиледонами, гіповаскуляризованими ворсинками та затримки структурно-функціональної спеціалізації синцитіотрофбласту. Незначне розгалуження кровоносних судин, з переважанням центрального та парацентрального розміщення капілярів. Проявом імунного захисту, що належить до пристосувальних механізмів, є наявність дистрофії та некрозів і заміна хоріального епітелію фібриноідом, було виявлено в незначній кількості кінцевих ворсин. Материнська частина плаценти незначно петрифікована.

Морфологічно компенсація представлена субепітеліальним розташуванням капілярів дрібних ворсин; ангиоматозом середніх та дрібних ворсинок; розширенням отворів центрально розташованих капілярів; достовірним збільшенням відсоткового вмісту спеціалізованих кінцевих ворсинок; розширенням капілярів дрібних ворсинок; стоншенням строми.

У плацентах жінок, які отримували запропонований алгоритм профілактики ВАС, були виражені морфологічні компенсаторно-пристосувальні процеси. Ворсини малого діаметру були вкриті синцитіотрофобластом, разом з підвищенням кількості синцитіальних вузлів у термінальних хоріальних ворсинах, а строма ворсин містила помірну кількість фібробластичних елементів, ділянки фіброзу, сполучнотканинні та колагенові волокна.

При збереженні плацентарної архітекtonіки інколи траплялися відкладання фібриноїду на поверхні трофобласту і в міжворсинчастому просторі. Це було проявом адаптаційно-пристосувальних змін, які захищали плід від материнської імунної агресії. Дистрофія децидуальних клітин та амніотичного

епітелію не мали генералізованого характеру та супроводжувалися збільшенням кількості периферійних елементів трофобласту у децидуальній оболонці.

При застосування розробленого алгоритму профілактики ВАС, на всіх етапах перебігу вагітності, включаються механізми компенсаторної адаптації ФПК, що в подальшому підтримують стійку компенсацію, яка уможливорює підтримку життєздатності плода. Дані гістологічного дослідження підтверджують клінічну ефективність розробленого та впровадженого алгоритму прегравідарної підготовки та профілактики розвитку ВАС.

Проведені нами дослідження дали можливість виявити нові патогенетичні моменти адаптаційних порушень у ФПК у вагітних із ВАС, проявом якого, передусім, є прогресуюча ПД. Спираючись на отримані власні результати та дані сучасної літератури [72, 79, 81, 182, 197, 214], ми уявляємо таку схему патогенезу адаптаційних порушень у ФПК у вагітних із ВАС.

Основні регуляторні системи організму – ендокринна, імунна та гемокоагуляційна, відіграють важливу роль у підтримці гомеостазу. Для них характерна наявність загальних рис функціонування. Останні десятирічні наукові дослідження виявили також нові тонкі молекулярні механізми взаємодії та взаєморегуляції цих систем [1, 58, 120, 138, 211]. Продемонстровані нашими дослідженнями спільні механізми поєднаних змін під час вагітності ендокринної, імунної та коагуляційної систем надають більш повну інформацію щодо патогенезу адаптаційних порушень у системі мати-плацента-плід. Присутність прегравідарних розладів у функціональному стані головних систем життєзабезпечення на тлі екстрагенітальної та генітальної патології призводить під час гестації до напруження та передчасного виснаження компенсаторно-приспосувальних можливостей організму вагітної жінки і, зокрема, системи мати-плацента-плід.

Наявність гормональної дисфункції на початку вагітності, характеризується збільшенням рівня ПРЛ, Кр, АФП; зниженням ПГ, ХГЛ, ПЛ,  $E_2$ ,  $E_3$ , прогресування вагітності призводить до гормонального виснаження в ФПК, що проявляється  $E_3$  на 24,0%, ПЛ на 47,8%.

Несприятливий прегравідарний фон, тривала дія стресорних факторів супроводжується підвищенням кількості активованих природних кілерів та В-лімфоцитів у периферійному кровообігу, що призводить до зміни локального імунітету та збільшення імунорегуляторного коефіцієнту, підвищення загальної гемолітичної активності компліменту та порушення синтезу імуноглобулінів.

Присутність широкого кола специфічних автоантитіл та інтенсифікація природно-кілерних реакцій у період хоріальної інвазії, трансформації спіральних судин та формування матково-плацентарного кровообігу призводить до порушень утворення децидуї та синцитію, ендотеліальних уражень та активації тромбоцитів.

Розвиток тромбоцитарно-судинних реакцій може супроводжуватися відносною тромбоцитопенією та підвищеним відкладанням фібрину в міжворсинчастому просторі та мікросудинах децидуальної оболонки. Пригнічення простагліциклін-синтетичної функції ендотелію, а також збільшення виробництва тромбоксану, ендогенного антагоніста тромбоцитів, сприяє адгезії та агрегації тромбоцитів ( $\text{TxA}_2$ ). Місцеве тромбоутворення та загальні прокоагулянтні тенденції посилюються в результаті порушення співвідношення  $\text{PGI}_2/\text{TxA}_2$ . Дисрегуляторні зміни плазмової ланки системи гемостаза та зростаюча схильність до гіперкоагуляції знаходить своє відображення у підвищенні індексу тромбодинамічного потенціалу (ІТП), скороченні активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ) і появи в периферійному кровообігу продуктів деградації фібриногену (ПДФФ). На початкових етапах, завдяки адаптаційним можливостям ФПК, ці зміни компенсовані або субкомпенсовані, що забезпечує потреби плода.

Впровадження розробленої комплексної корекції адаптаційних порушень у ФПК сприяє нормалізації функціональних та лабораторних показників ендокринної, імунної та гемокоагуляційної систем, покращенню морфофункціонального стану ФПК, достовірному зменшенню ступеня вираженості інволютивно-дистрофічних змін у плаценті та, як наслідок, зменшення частоти розвитку ВАС та перинатальних ускладнень.



Впровадження розробленої комплексної корекції дезадаптаційних порушень у ФПК нормалізує функціональні та лабораторні показники ендокринної, імунної та гемокоагуляційної систем, покращує морфофункціональний стан ФПК, достовірно зменшує зміни у плаценті, частоту розвитку ПД в 3,7 рази, прееклампсії – у 4,7 рази, синдрому ЗРП – у 4,7 рази, передчасних пологів – у 2,2 рази, гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС – у 2,8 рази, порушення адаптації у новонароджених – у 3,2 рази. Загальна частота реалізації ВАС у вагітних, які отримували запропонований алгоритм, була в 3,5 рази менше проти групи порівняння.

## ВИСНОВКИ

У дисертації представлено результати дослідження та новий підхід до вирішення актуальної наукової проблеми акушерства – зниження частоти та тяжкості великих акушерських синдромів на основі вивчення взаємозв'язку між системними змінами материнського організму та з'ясування патогенетичних механізмів адаптаційних змін у системі мати-плацента-плід шляхом розробки та впровадження сучасних технологій прогнозування, профілактики та медико-соціальних заходів на всіх етапах спостереження вагітності.

1. Матеріали сучасної літератури свідчать, що в основі ВАС лежить дефективна глибока плацентажія внаслідок відсутності, часткової трансформації, а також обструкції спіральних артерій децидуо-міометрального інтерфейсу, обумовлена гормональними причинами; з огляду на це перспективним напрямом профілактики ВАС є призначення препаратів, які можуть мати модулюючий ефект на вказані вище фактори.

2. У жінок Закарпатської області за останні 10 років спостерігається зменшення кількості пологів з 18 168 в 2011 році до 13 150 в 2020 році, частота екстрагенітальної патології у вагітних збільшилася в середньому на 6-10,0 %, істотний підйом відбувся в період 2017-2018 рр. (з 53,2 % в 2011 році до 57,5 % у 2018 та 62,2 % в 2018 р.). Структура екстрагенітальної патології, на тлі якої спостерігається розвиток плацентарної дисфункції у цих вагітних, така: достовірне збільшення частоти серцево-судинних захворювань з 22,1 % в 2011 р. до 29,8 % в 2020 році ( $p < 0,05$ ), анемії – з 38,5 до 42,6 % ( $p < 0,05$ ), ендокринної патології (патології щитовидної залози та цукрового діабету) – з 12,1 % в 2011 р. до 23,6 % в 2020 році ( $p < 0,05$ ). Акушерські ускладнення достовірно зростають, а саме: загроза передчасних пологів ( $p < 0,05$ ), затримка росту плода ( $p < 0,05$ ), гестаційна анемія ( $p < 0,05$ ) та пре-еклампсія ( $p < 0,01$ ).

3. Ретроспективний аналіз соматичного, репродуктивного та акушерського анамнезу досліджуваних вагітних виявив наступні фактори ризику розвитку ВАС: молодий репродуктивний вік, наявність соціально-гігієнічних, медико-демографічних і соціально-психологічних проблем, обтяжений соматичний, гінекологічний та репродуктивний анамнез. Ці фактори ризику є клінічними ознаками, які дозволяють оцінити ступінь індивідуального ризику щодо прогнозування розвитку ВАС.

4. Особливості перебігу вагітності та пологів у пацієток із ВАС характеризувалися високою частотою загрози передчасних пологів – 32,5%, передчасних пологів – 10,8%, гестаційної анемії – 29,2%, преєклампсії – 13,3%, затримки росту плода – 14,2%, що призвело до збільшення частоти кесаревого розтину до 30,1%.

5. Динамічне ультразвукове дослідження у вагітних з ВАС показало у 69,7 % вагітних з проявами плацентарної дисфункції наступні гемодинамічні порушення: у 39,4 % відзначено порушення матково-плацентарного кровообігу при збереженому плодо-плацентарному; у 23,2 % було порушення плодо-плацентарного кровотоку при збереженні матково-плацентарного; у 7,1 % виявлено одночасне порушення матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровотоку.

6. У дітей, народжених від матерів із клінічними проявами ВАС (передчасними пологами, плацентарною дисфункцією, преєклампсією), спостерігалася достовірно висока частота ускладнень антенатального та раннього неонатального періоду: затримка росту плода – у 58 (24,2 %) випадках, дистрес в пологах – у 37 (37,4 %), асфіксія – у 81 (33,9 %), ішемічно-гіпоксичне ураження центральної нервової системи – у 54 (22,5 %), кон'югаційна жовтяниця – 58 (24,3 %), респіраторний дистрес-синдром – 37 (15,5 %) випадків, втрата маси тіла новонароджених становила  $269,1 \pm 110,90$  г.

7. Дослідження гормонів фетоплацентарного комплексу у вагітних із ВАК встановило помірну гормональна дисфункцію з ранніх термінів вагітності, яка характеризується достовірним зниженням концентрації ПЛ, ПГ,  $E_2$  та ХГЛ; у II триместрі вагітності спостерігався нестійкий стан гормональної функції ФПК, який супроводжувався зменшенням синтезу  $E_2$  та ХГЛ ( $p < 0,05$ ), у III триместрі виявлено вірогідне зниження ( $p < 0,05$ ) темпу зростання концентрації ПЛ ( $4,143 \pm 0,712$  мг/л), ПГ ( $148,2 \pm 2,26$  нмоль/л),  $E_2$  ( $26,46 \pm 1,42$  нмоль/л) порівняно з даними КГ ( $8,648 \pm 0,834$ ;  $434,6 \pm 56,7$  та  $58,86 \pm 6,12$  нмоль/л); на початку III триместру вагітності рівень гормонів достовірно знизився – до 40 %.

8. У вагітних з ВАС спостерігалася певна імунна дезадаптація, яка проявлялася активацією CD56+, збільшенням CD4+/CD8+, підвищенням відносної кількості В-лімфоцитів (CD19+) і дисімуноглобулінемією, високими показниками СН50 і присутністю антифосфоліпідних антитіл.

9. Підвищення індексу тромбодинамічного потенціалу, відносне подовження активованого часу рекальцифікації на тлі помірного скорочення активованого часткового тромбопластинового часу, зростання концентрації продуктів деградації фібрину/ фібриногену, тромбоксану та продуктів його метаболізму, а також порушення балансу між простацикліном і тромбоксаном є ознаками дизрегуляторних змін у гемокоагуляційній системі в її ендотеліально-тромбоцитарній ланці та збільшення загального коагуляційного потенціалу крові, який призводить до раннього розвитку перфузійних розладів у фетоплацентарному комплексі.

10. У плацентах жінок, які отримували запропонований алгоритм профілактики ВАС, були виражені морфологічні компенсаторно-приспосувальні процеси: ворсини малого діаметру були вкриті синцитіотрофобластом, разом з підвищенням кількості синцитіальних вузлів у термінальних хоріальних ворсинах; строма ворсин містила помірну кількість фібробластичних елементів, ділянки фіброзу, сполучнотканинні та колагенові волокна. При

збереженні плацентарної архітекτονіки інколи траплялися відкладання фібриноїду на поверхні трофобласту і в міжворсинчастому просторі. Це було проявом адаптаційно-приспосувальних змін, які захищали плід від материнської імунної агресії.

11. Під час проведення комбінованого пренатального скринінгу I триместру показник PAPP-A можна використовувати як прогностичний маркер для оцінки ризику розвитку ускладнень вагітності, зокрема, з групи великих акушерських синдромів.

12. Проведені дослідження підтвердили ефективність профілактики ВАС при вивченні персоналізованого та предикторного значення, що уможливило їхній розподіл у порядку від більш ефективних до менш ефективних: на I місці виявився метод із призначенням низьких доз АСК; на II – профілактичне призначення мікронізованого вагінального прогестерону; на III місці – використання препарату магнію. Динамічна об'єктивізація провідних механізмів розвитку порушень у фетоплацентарному комплексі при ВАС дає змогу за 6-8 днів до клінічних проявів цих ускладнень виявити їхні предиктори (PAPP-A, МААТ, індексу підвищення лейкоцитів крові, індексу алергізації, фібронектину, циркулюючих ендотеліальних клітин, LCD95+, ФРП, Mg<sup>++</sup>), що обґрунтовує призначення пропедевтичних заходів.

13. Розробка та впровадження клінічної ефективності бального методу прогнозування ризику розвитку адаптаційних змін у фетоплацентарному комплексі у жінок із групи ризику щодо розвитку ВАС продемонструвало високу чутливість (91,8%) та специфічність (85,6%).

14. Клінічна ефективність розробленої комплексної корекції адаптаційних змін у фетоплацентарному комплексі показала достовірне зменшення ступеня інволютивно-дистрофічних змін у плаценті та призвело до зниження клінічних проявів ВАС: частоти розвитку плацентарної дисфункції – у 3,7 рази, преєклампсії – у 4,7 рази, затримки росту плода – у 4,7 рази,

передчасних пологів – у 2,2 рази, гіпоксично-ішемічного ураження центральної нервової системи – у 2,8 рази, порушення адаптації у новонароджених – у 3,2 рази. Загальна частота реалізації ВАС у вагітних, які отримували запропонований алгоритм, була в 3,5 рази меншою проти групи порівняння.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Вагітні жінки з групи ризику розвитку ВАС та виникнення адаптаційних змін у фетоплацентарному комплексі, основним клінічним проявом яких є ранній розвиток плацентарної дисфункції, потребують ретельного обстеження на етапі планування вагітності.

2. З метою діагностики адаптаційних змін у системі мати-плацента-плід необхідно проводити динамічну ультразвукову фето- і плацентометрію в термінах 5-8, 15-19, 24-27 та 33-36 тижнів вагітності та доплерометрію кровоплину в фетоплацентарному комплексі та кардіотокографічний моніторинг за станом плода.

3. Рівень PAPP-A (нижчий за порогове значення) є важливим та доступним маркером прогнозування розвитку ВАС, також основними ендокринними, імунологічними та гемокоагуляційними критеріями прогнозування та доклінічної діагностики адаптаційних змін у системі мати-плацента-плід слід вважати: зміни концентрації ключових гормонів фетоплацентарного комплексу (ПЛ<30,0 %, ХГЛ<30,0 %, E<sub>2</sub><30,0 %); збільшення СД4+/СД8+>2 і відсоткового вмісту СД56+>25,0 %, підвищення СН50>30,0 %, присутність АФА; скорочення АЧТЧ<30 с, подовження АЧР>70 с, підвищення ІТП>20 у. о., появу ПДФФ в концентрації >2×10<sup>-2</sup> г/л та зменшення P<sub>g</sub>I<sub>2</sub>/TxA<sub>2</sub><0,8.

4. Для профілактики розвитку ВАС рекомендовано наступні схеми призначення препаратів: ацетилсаліцилова кислота по 100-150 мг per os один раз на день впродовж дня, з 12 по 36 тиждень вагітності; мікронізований вагінальний прогестерон 200 мг один раз на добу per vaginum до 16 тижня; прийом препарату магнію в комплексі з вітаміном В<sub>6</sub> (300 мг магнію та 30 мг піридоксину) трьома курсами по 6 тижнів: I курс у 8-13 тижнів; II та III курс – у 18-23 та 28-33 тижні.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Romero R. Prenatal medicine: The child is the father of the man. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22(8):636–9.
2. Di Renzo GC. The great obstetrical syndromes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22:633–5.
3. Brosens I, Pijnenborg R, Vervruysse L, Romero R. Great obstetrical syndromes are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(3):193–201.
4. Strauss JF, Romero R, Gomez-Lopez N, Haymond-Thornburg H, Modi BP, Teves ME, Pearson LN, et al. Spontaneous preterm birth: advances toward the discovery of genetic predisposition. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(3):294–314.
5. Gasse C, Boutin A, Demers S, Chaillet N, Bujold E. Body mass index and the risk of hypertensive disorders of pregnancy: the great obstetrical syndromes (GOS) study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(7):1063–8.
6. Romero R, Jung E, Chaiworapongsa T, Erez O, Gudicha DW, Kim YM, Kim JS, et al. Toward a new taxonomy of obstetrical disease: improved performance of maternal blood biomarkers for the great obstetrical syndromes when classified according to placental pathology //American journal of obstetrics and gynecology. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Oct;227(4):615.e1–615.e25. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.04.015.
7. Schiffer V, van Haren A, De Cubber L, Bons J, Coumans A, van Kuijk SM, et al. Ultrasound evaluation of the placenta in healthy and placental syndrome pregnancies: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021 Jul;262:45–56.
8. Dall'Asta A, Brunelli V, Prefumo F, Frusca T, Lees C. Early onset fetal growth restriction. *Maternal Health Neonat Perinatol.* 2017;3(2):13–25.
9. Jayaram A, Collier CH, Martin JN. Preterm parturition and pre-eclampsia: The confluence of two great gestational syndromes. *Int J Gynecol Obst.* 2020;150(1):10–6.



10. Uzun A, Schuster J, McGonnigal B, Schorl C, Dewan A, Padbury J. Targeted sequencing and meta-analysis of preterm birth. *PLoS One*. 2016;11(5): e0155021.
11. Бойко ВІ, Бутенко ОІ. Затримка розвитку плода при недоношеній вагітності: діагностика та профілактика перинатальної патології. *Здоров'я жінки*. 2017;1:124–6.
12. Вдовиченко ЮП, Голяновський ВО. Визначення діагностичних маркерів затримки росту плода у ранні терміни вагітності. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2021;1(46):61–5. DOI: 10.30841/2708-8731.1.2021.2297173.
13. State of World Population 2019: Unfinished business – the pursuit of rights and choices for all [Internet]. Available from: <http://www.unfpa.org/rh/index.htm>
14. Знаменська МА, Жданова ОВ, Слабкий ГО. Роль комунікацій в розвитку та діяльності охорони здоров'я: аналітичний огляд міжнародних документів та публікацій. *УКРАЇНА. ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ*. 2019;1(54):59–66.
15. Кравченко ОВ. Корекція плацентарної дисфункції в I триместрі вагітності як метод профілактики затримки росту плода. *Репродуктивна ендокринологія*. 2023;1(67):102–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2023.67.102-106>
16. Веропотвелян НІ, Веропотвелян ПН, Журавльова СА, Гламазда АІ. Затримка внутрішньоутробного росту плода, психічний і фізичний розвиток дітей. *Здоров'я жінки*. 2016;3(109):141–8.
17. Громова АМ, Бережна ВА. Акушерські й антенатальні фактори ризику затримки внутрішньоутробного росту плода). *Запорізький медичний журнал*. 2020;22(3):395–401.
18. Zur RL, Kingdom JC, Parks WT, Hobson SR. The placental basis of fetal growth restriction. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2020;47(1):81–98.
19. Kanat-Pektas M, Yesildager U, Tuncer N, Arioiz DT, Nadirgil-Koken G, Yilmazer M. Could mean platelet volume in late first trimester of pregnancy predict intrauterine growth restriction and pre-eclampsia? *Obstet Gynaecol Res*. 2014; 40(7):1840–5.

20. Manna C, Lacconi V, Rizzo G, De Lorenzo A, Massimiani M. Placental dysfunction in assisted reproductive pregnancies: perinatal, neonatal and adult life outcomes. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 8;23(2):659. DOI: 10.3390/ijms23020659.

21. Doshani A, Konje JC. Placental dysfunction in obese women and antenatal surveillance. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2023;91:102407. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2023.102407

22. Pierik E, Prins JR, van Goor H, Dekker GA, Daha MR, Seelen MA, Scherjon SA. Dysregulation of complement activation and placental dysfunction: a potential target to treat preeclampsia? *Front Immunol.* 2020;10:3098.

23. Agrawal S, Parks WT, Zeng HD, Ravichandran A, Ashwal E, Windrim RC, et al. Diagnostic utility of serial circulating placental growth factor levels and uterine artery Doppler waveforms in diagnosing underlying placental diseases in pregnancies at high risk of placental dysfunction. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;227(4):618.e1–618.e16. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.05.043.

24. Dathan-Stumpf A, Czarnowsky V, Hein V, Andraczek T, Stepan H. Real-world data on the clinical use of angiogenic factors in pregnancies with placental dysfunction. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2022;226 (2S):S1037-S1047.e2. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.10.028.

25. Zygula A, Kosinski P, Wroczynski P, Makarewicz-Wujec M, Pietrzak B, Wielgos M, Giebultowicz J. Oxidative Stress Markers Differ in Two Placental Dysfunction Pathologies: Pregnancy-Induced Hypertension and Intrauterine Growth Restriction. *Oxid Med Cell Longev.* 2020 Jun 30;1:1323891.

26. ACOG American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 197: Inherited Thrombophilias in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018;132(1):e18–e34. DOI: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002703>

27. Giannkou K, Evangelou E, Papatheodorou SI. Genetic and non-genetic risk factors for pre-eclampsia: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(6):720–30.

28. Pileri P, Franchi F, Cetin I, Mando C, Antonazzo P, Ibrahim B, et al. Maternal and fetal thrombophilia in intrauterine growth restriction in the presence or absence of maternal hypertensive disease. *Reprod Sci*. 2010;17(9):844–8.
29. Barlic M, Seremak-Mrozikiewicz A, Drews K, Klejewski A, Kurzawinska G, Lowicki Z, et al. Correlation between factor VII and PAI-1 genetic variants and recurrent miscarriage. *Ginekol Pol*. 2016;87(7):504–9.
30. Wu H, Zhu P, Geng X, Liu Z, Cui L, Gao Z, et al. Genetic polymorphism of MTHFR C677T with preterm birth and low birth weight susceptibility: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;295(5):1105–11.
31. Fang Q, Jiang Y, Liu Z, Zhang Z, Zgang T. Systematic review and meta-analysis of the associations between maternal methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and preterm delivery. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018;44(4):663–72.
32. Кирильчук МС, Ісламова ОВ. Викидень і магній: що відомо. *Сімейна медицина*. 2021;1(93):20–7.
33. Лоскутова ТО. Поліморфізм генів системи гемостазу, ендотеліальної дисфункції та регуляції артеріального тиску у вагітних із преєклампсією та затримкою розвитку плода. *Патологія*. 2018;15(1):29–33.
34. Маркін ЛБ, Матвієнко ОО. Особливості ультразвукової діагностики при синдромі затримки розвитку плода. *Здоров'я жінки*. 2018;9(135):19–20.
35. Суханова АА, Савченко СС, Карлова ОО, Онищик ЛМ. Нові можливості комплексної терапії плацентарної дисфункції. *Жіночий лікар*. 2020;2(88):30–5.
36. Eggermann T, Oehl-Jaschkowitz B, Dicks S, Thomas W, Kanber D, Albrecht B, Begemann M, et al. The maternal uniparental disomy of chromosome 6 (upd(6)mat) “phenotype”: result of placental trisomy 6 mosaicism? *Mol Genet Genomic Med*. 2017;5(6):668–77.
37. Groom KM, Mc Cowan LM, Mackay LK. Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a history: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(3):296.e1–296.e14. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.01.014

38. Varberg KM, Soares M. J. Paradigms for investigating invasive trophoblast cell development and contributions to uterine spiral artery remodeling. *Placenta*. 2021;113:48–56.
39. James JL, Boss AL, Sun C, Allerkamp HH, Clark AR. From stem cells to spiral arteries: A journey through early placental development. *Placenta*. 2022;125:68–77. DOI: 10.1016/j.placenta.2021.11.004
40. Sato Y. Endovascular trophoblast and spiral artery remodeling. *Mol Cell Endocrinol*. 2020;503:10699.
41. Staff AC, Fjeldstad HE, Fosheim IK, Moe K, Turowski G, Johnsen GM, Sugulle M. Failure of physiological transformation and spiral artery atherosclerosis: their roles in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2):S895–S906.
42. Shukla V, Soares MJ. Modeling trophoblast cell-guided uterine spiral artery transformation in the rat. *Int J Mol Sciences*. 2022;23(6):2947. DOI: 10.3390/ijms23062947
43. Jauniaux E, Jurkovic D, Hussein AM, Burton GJ. New insights into the etiopathology of placenta accreta spectrum. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Sep;227(3):384–91. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.02.038.
44. Zhang P. Decidual vasculopathy and spiral artery remodeling revisited II: relations to trophoblastic dependent and independent vascular transformation. *Maternal-Fetal Neonat Med*. 2022;35(2):395–401.
45. Opichka MA, Rappelt MW, Gutterman DD, Grobe JL, McIntosh JJ. Vascular Dysfunction in Preeclampsia. *Cells*. 2021 Nov 6;10(11):3055. DOI: 10.3390/cells10113055.
46. Jin J, Gao L, Zou X, Zhang Y, Zheng Z, Zhang X, Li J, et al. Gut Dysbiosis Promotes Preeclampsia by Regulating Macrophages and Trophoblasts. *Circ Res*. 2022 Sep 2;131(6):492–506. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.122.320771.
47. Qu H, Khalil RA. Vascular mechanisms and molecular targets in hypertensive pregnancy and preeclampsia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020 Sep 1;319(3):H661–H681. DOI: 10.1152/ajpheart.00202.2020.

48. Yagel S, Cohen SM, Admati I, Skarbianskis N, Solt I, Zeisel A, et al. Expert review: preeclampsia Type I and Type II. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2023 Dec;5(12):101203. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2023.101203.
49. Zhang L, Wu Q, Zhu S, Tang Y, Chen Y, Chen D, Liang Z. Chemerin-Induced Down-Regulation of Placenta-Derived Exosomal miR-140-3p and miR-574-3p Promotes Umbilical Vein Endothelial Cells Proliferation, Migration, and Tube Formation in Gestational Diabetes Mellitus. *Cells*. 2022 Nov 1;11(21):3457. DOI: 10.3390/cells11213457.
50. Yang Y, Guo F, Peng Y, Chen R, Zhou W, Wang H, et al. Transcriptomic Profiling of Human Placenta in Gestational Diabetes Mellitus at the Single-Cell Level. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 May 7;12:679582. DOI: 10.3389/fendo.2021.679582.
51. Huang S, Chen J, Cui Z, Ma K, Wu D, Luo J, et al. Lachnospiraceae-derived butyrate mediates protection of high fermentable fiber against placental inflammation in gestational diabetes mellitus. *Sci Adv*. 2023 Nov 3;9(44):eadi7337. DOI: 10.1126/sciadv.adi7337.
52. Perez-Ramirez CA, Nakano H, Law RC, Matulionis N, Thompson J, Pfeiffer A, et al. Atlas of fetal metabolism during mid-to-late gestation and diabetic pregnancy. *Cell*. 2024 Jan 4;187(1):204–215.e14. DOI: 10.1016/j.cell.2023.11.011.
53. Yagel S, Cohen SM, Goldman-Wohl D. An integrated model of preeclampsia: a multifaceted syndrome of the maternal cardiovascular- placental-fetal array. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2):S963–S972.
54. Levine TA, Grunau RE, McAuliffe FM. Early childhood neurodevelopment after intrauterine growth restriction: a systematic review. *Pediatrics*. 2015;135(1):126–41. DOI: 10.1542/peds.2014-1143.
55. Reddy UM, Davis JM, Ren Z, Greene MF. Opioid use in pregnancy, neonatal abstinence syndrome, and childhood outcomes. *Obstet Gynecol*. 2017; 130(1):10–28.
56. Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, Esmaili S, Mardani F, Seifi B, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *J Cell Physiol*. 2018;233(9):6425–40. DOI: 10.1002/jcp.26429

57. Devaskar SU, Chu A. Intrauterine Growth Restriction: Hungry for an Answer. *Am Physiol Society*. 2016;31(2):131–46.
58. Sibley CP. Treating the dysfunctional placenta. *J Endocrinol*. 2017; 234(2):R81–R97.
59. Stirnemann J, Villar J, Salomon LJ, Ohuma E, Ruyan P, Altman DG. et al. International estimated fetal weight standards of the intergrowth-21st project. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(4):478–86. DOI: 10.1002/uog.17347
60. Ureyen I, Ozyuncu O, Sahin-Uysal N, Kara O, Basaran D, Turgal M, Deren O. Relationship of maternal mean platelet volume with fetal Doppler parameters and neonatal complications in pregnancies with and without intrauterine growth restriction. *Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(4):471–4. DOI: 10.1080/14767058.2016.11754232
61. Winterhager E, Gellhaus A. Transplacental nutrient transport mechanisms of intrauterine growth restriction in rodent models and humans. *Front Physiol*. 2017;8:1–13.
62. Mandò C, Anelli GM, Novielli C, Panina-Bordignon P, Massari M, Mazzocco MI, Cetin I. Impact of obesity and hyperglycemia on placental mitochondria. *Oxid Med Cell Long*. 2018;1:2378189.
63. Wang W, Sung N, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. T-helper (Th) cell profiles in pregnancy and recurrent pregnancy losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh Cells. *Front Immunol*. 2020 Aug 18;11:2025.
64. Kim CJ, Romero R, Chaemsaithong P, Kim JS. Chronic inflammation of the placenta: definition, classification, pathogenesis, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Oct;213(4):S53–69.
65. Chen X, Li P, Liu M, Zheng H, He Y, Chen MX, Tang W, et al. Gut dysbiosis induces the development of pre-eclampsia through bacterial translocation. *Gut*. 2020 Mar;69(3):513–22.
66. Díaz-Hernández I, Alecsandru D, García-Velasco JA, Domínguez F. Uterine natural killer cells: from foe to friend in reproduction. *Hum Reprod Update*. 2021 Jun 22;27(4):720–46. DOI: 10.1093/humupd/dmaa062.

67. Matthiesen L, Berg G, Ernerudh J, Ekerfelt C, Jonsson Y, Sharma S. Immunology of preeclampsia. *Chem Immunol Allergy*. 2005;89:49–61.
68. Tétu A, Guerby P, Rallu F, Duperron L, Morin V, Bujold E. Mid-trimester microbial invasion of the amniotic cavity and the risk of preterm birth. *Matern Fetal Neonatal Med*. 2022 Nov;35(21):4071–4. DOI: 10.1080/14767058.2020.1846704.
69. Rowlands S, Danielewski JA, Tabrizi SN, Walker SP, Garland SM. Microbial invasion of the amniotic cavity in midtrimester pregnancies using molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Jul;217(1):71.e1–71.e5.
70. Romero R, Ghidini A, Mazor M, Behnke E. Microbial invasion of the amniotic cavity in premature rupture of membranes. *Clin Obstet Gynecol*. 1991 Dec;34(4):769–78.
71. Romero R, Sepulveda W, Kenney JS, Archer LE, Allison AC, Sehgal PB. Interleukin 6 determination in the detection of microbial invasion of the amniotic cavity. *Ciba Found Symp*. 1992;167:205–20.
72. Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Feb;218(2S):S745–S761.
73. McCowan LM, Figueras F, Anderson NH. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Feb;218(2S):S855–S868.
74. Tao Z, Chen Y, He F, Tang J, Zhan L, Hu H, Ding Z, et al. Alterations in the Gut Microbiome and Metabolisms in Pregnancies with Fetal Growth Restriction. *Microbiol Spectr*. 2023 Jun 15;11(3):e0007623. DOI: 10.1128/spectrum.00076-23.
75. Gęca T, Stupak A, Nawrot R, Goździcka-Józefiak A, Kwaśniewska A, Kwaśniewski W. Placental proteome in late-onset of fetal growth restriction. *Mol Med Rep*. 2022 Dec;26(6):356. DOI: 10.3892/mmr.2022.12872.
76. Morley LC, Debant M, Walker JJ, Beech DJ, Simpson NAB. Placental blood flow sensing and regulation in fetal growth restriction. *Placenta*. 2021 Sep 15;113:23–8. DOI: 10.1016/j.placenta.2021.01.007.
77. Magawa S, Nii M, Enomoto N, Takakura S, Maki S, Tanaka H, et al. Evaluation of placental oxygenation in fetal growth restriction using blood oxygen

level-dependent magnetic resonance imaging. *Placenta*. 2022 Aug;126:40-45. DOI: 10.1016/j.placenta.2022.06.005.

78. Ranzil S, Walker DW, Borg AJ, Wallace EM, Ebeling PR, Murthi P. The relationship between the placental serotonin pathway and fetal growth restriction. *Biochimie*. 2019 Jun;161:80–7.

79. Gardiner HM. Advances in fetal echocardiography. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2018 Apr;23(2):112–8.

80. McIntyre HD, Kapur A, Divakar H, Hod M. Gestational Diabetes Mellitus-Innovative Approach to Prediction, Diagnosis, Management, and Prevention of Future NCD-Mother and Offspring. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Dec 3;11:614533.

81. Sumiyoshi K, Kawagoe Y, Ohhashi M, Furukawa S, Sameshima H, Ikenoue T. Delayed rhythm formation of normal-structured, growth-restricted fetuses using fetal heart rate monitoring patterns. *Obstet Gynaecol Res*. 2020 Aug;46(8):1342–8.

82. Shu X, Chen N, Zhang Y, Juan J, Zheng Y, Yang H. Fetal growth trajectories of small/large for gestational age infants in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2023 Aug;5(8):100999. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2023.100999.

83. Westby A, Miller L. Fetal Growth Restriction Before and After Birth. *Am Fam Physician*. 2021 Nov 1;104(5):486–92.

84. Magdoud K, Karoui A, Abouda HS, Menjli S, Aloui H, Chanoufi MB. Decreased fetal movement: Maternal characteristics and pregnancy outcome. *Tunis Med*. 2023 Nov 5;101(11):810–4. PMID: 38468581.

85. Lees CC, Romero R, Stampalija T, Dall'Asta A, DeVore GR, Prefumo F, et al. The diagnosis and management of suspected fetal growth restriction: an evidence-based approach. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(3):366–78.

86. Baschat AA, Galan HL, Lee W, De Vore GR, Mari G, Hobbins J, Manning FA. The role of the fetal biophysical profile in the management of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(4):475–86.



87. Pels A, Beune IM, van Wassenaer-Leemhuis AG, Limpens J, Ganzevoort W. Early-onset fetal growth restriction: A systematic review on mortality and morbidity. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(2):153–66.
88. Melamed N, Baschat A, Yinon Y, Athanasiadis A, Mecacci F, Figueras F, et al. FIGO (international Federation of Gynecology and obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;152(1):3.
89. Rizzo G, Mappa I, Bitsadze V, Słodki M, Khizroeva J, Makatsariya A, D'antonio F. Role of Doppler ultrasound at time of diagnosis of late-onset fetal growth restriction in predicting adverse perinatal outcome: prospective cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(6):793–8.
90. Cheung KW, Seto MTY, Wang W, Lai CWS, Kilby MD, Ng EHY. Effect of delayed interval delivery of remaining fetus(es) in multiple pregnancies on survival: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(4):306–19.
91. Figueras F, Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(2):86–98.
92. Fetal Growth Restriction: ACOG Practice Bulletin, Number 227. *Obstet Gynecol.* 2021 Feb 1;137(2):e16–e28.
93. Martins JG, Biggio JR, Abuhamad A. Diagnosis and management of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Oct;223(4):B2–B17. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.05.010.
94. Nardoza LM, Caetano AC, Zamarian AC, Mazzola JB, Silva CP, Marçal VM, Lobo TF, et al. Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch Gynecol Obstet.* 2017 May;295(5):1061–77.
95. Kesavan K, Devaskar SU. Intrauterine Growth Restriction: Postnatal Monitoring and Outcomes. *Pediatr Clin North Am.* 2019 Apr;66(2):403–23.
96. Romero R, Kingdom J, Deter R, Lee W, Vintzileos A. Fetal Growth: Evaluation and Management. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Feb;218(2S):S608.

97. Marwan AI, Zaretsky M, Feltis B. Complex multigestational anomalies. *Semin Pediatr Surg.* 2019 Aug;28(4):150825.
98. Leal CRV, Rezende KP, Macedo EDCP, Rezende GC, Corrêa Júnior MD. Comparison between Protocols for Management of Fetal Growth Restriction. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2023 Feb;45(2):96-103. DOI: 10.1055/s-0043-1764493.
99. Melamed N, Hirsch L, Aviram A, Mei-Dan E, Keating S, Kingdom JC. Diagnostic accuracy of fetal growth charts for placenta-related fetal growth restriction. *Placenta.* 2021 Feb;105:70–7.
100. Stepan H, Galindo A, Hund M, Schlembach D, Sillman J, Surbek D, Vatish M. Clinical utility of sFlt-1 and PlGF in screening, prediction, diagnosis and monitoring of pre-eclampsia and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023 Feb;61(2):168–80. DOI: 10.1002/uog.26032.
101. Bonacina E, Mendoza M, Farràs A, Garcia-Manau P, Serrano B, Hurtado I, Ferrer-Oliveras R, et al. Angiogenic factors for planning fetal surveillance in fetal growth restriction and small-for-gestational-age fetuses: A prospective observational study. *BJOG.* 2022 Oct;129(11):1870–7. DOI: 10.1111/1471-0528.17151.
102. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, Wright A, Akolekar R., et al. Accuracy of competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(6):751–5.
103. Van Rijn BB, Bruinse HW, Veerbeek JH, Post-Uiterweer ED, Koenen SV, van der Bom JG, et al. Postpartum circulating markers of inflammation and the systemic acute-phase response after early-onset preeclampsia. *Hypertension.* 2016;67:404–14.
104. Sonek J, Krantz D, Carmichael J, Downing C, Jessup K, Haidar Z, Ho S, et al. First-trimester screening for early and late preeclampsia using maternal characteristics, biomarkers, and estimated placental volume. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(1):126.e1–126.e13.
105. Stepan H, Herraiz I, Schlembach D, Verlohren S, Brennecke S, Chantraine F, Klein E, et al. Implementation of the sFlt-1/PlGF ratio for prediction

and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45:241–6.

106. Sunjaya AF, Sunjaya AP. Evaluation of Serum Biomarkers and Other Diagnostic Modalities for Early Diagnosis of Preeclampsia. *Family Reprod Health.* 2019;13(2):56–9.

107. Thangaratinam S, Allotey J, Marlin N, Mol BW. Development and validation of Prediction models for Risks of complications in Early-onset Preeclampsia (PREP): a prospective cohort study. *Health Technol Assess.* 2017;21(18):1–100. DOI:10.3310/hta21180

108. Villa PM, Marttinen P, Gillberg J. 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.

109. Wojtowicz A, Zembala-Szczerba M, Babczyk D, Kołodziejczyk-Pietruszka M, Lewaczynska O, Huras H. Early- and Late-Onset Preeclampsia: A Comprehensive Cohort Study of Laboratory and Clinical Findings according to the New ISHHP Criteria. *Int J Hypertens.* 2019;4:108271.

110. Yliniemi A, Makikallio K, Korpimäki T, Kouru H, Marttala J, Ryyänanen M. Combination of PAPP-A, fhCG $\beta$ , AFP, PlGF, sTNFR1, and Maternal Characteristics in Prediction of Early-onset Preeclampsia. *Clin Med Insights Reprod Health.* 2015;9:13–20.

111. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennstrom M, Olovsson M, et al. Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med.* 2016;374:13–22.

112. Redman CWG, Staff AC, Roberts JM. Syncytiotrophoblast stress in preeclampsia: the convergence point for multiple pathways. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb;226(2S):S907–S927. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.09.047.

113. Li Y, Sang Y, Chang Y, Xu C, Lin Y, Zhang Y, Chiu PCN, et al. A Galectin-9-Driven CD11c<sup>high</sup>Decidual Macrophage Subset Suppresses Uterine Vascular Remodeling in Preeclampsia. *Circulation.* 2024 May 21;149(21):1670–88. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064391.

114. Zhao H, Wong RJ, Stevenson DK. The Impact of Hypoxia in Early Pregnancy on Placental Cells. *Int J Mol Sci.* 2021 Sep 7;22(18):9675. DOI: 10.3390/ijms22189675.

115. Pankiewicz K, Fijałkowska A, Issat T, Maciejewski TM. Insight into the Key Points of Preeclampsia Pathophysiology: Uterine Artery Remodeling and the Role of MicroRNAs. *Int J Mol Sci.* 2021 Mar 19;22(6):3132. DOI: 10.3390/ijms22063132.

116. Nikolov A, Popovski N. Role of Gelatinases MMP-2 and MMP-9 in Healthy and Complicated Pregnancy and Their Future Potential as Preeclampsia Biomarkers. *Diagnostics (Basel).* 2021 Mar 9;11(3):480. DOI: 10.3390/diagnostics11030480.

117. Qu H, Khalil RA. Role of ADAM and ADAMTS disintegrin and metalloproteinases in normal pregnancy and preeclampsia. *Biochem Pharmacol.* 2022 Dec;206:115266. DOI: 10.1016/j.bcp.2022.115266.

118. Matsubara K, Matsubara Y, Uchikura Y, Takagi K, Yano A, Sugiyama T. HMGA1 Is a Potential Driver of Preeclampsia Pathogenesis by Interference with Extravillous Trophoblasts Invasion. *Biomolecules.* 2021 May 31;11(6):822. DOI: 10.3390/biom11060822.

119. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017 Jun; 18(2):153–65.

120. Mansur JL, Oliveri B, Giacoia E, Fusaro D, Costanzo PR. Vitamin D: Before, during and after Pregnancy: Effect on Neonates and Children. *Nutrients.* 2022 May 1;14(9):1900. DOI: 10.3390/nu14091900.

121. Pérez-López FR, Pilz S, Chedraui P. Vitamin D supplementation during pregnancy: an overview. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2020 Oct;32(5):316–21. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000641.

122. Fogacci S, Fogacci F, Banach M, Michos ED, Hernandez AV, Lip GYH, et al. Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Vitamin D supplementation and incident preeclampsia: A systematic review

and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Nutr*. 2020 Jun;39(6):1742–52. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.08.015.

123. Liu T, Zhang M, Guallar E, Wang G, Hong X, Wang X, Mueller NT. Trace Minerals, Heavy Metals, and Preeclampsia: Findings from the Boston Birth Cohort. *J Am Heart Assoc*. 2019 Aug 20;8(16):e012436.

124. Ersbøll AS, Goetze JP, Johansen M, Hauge MG, Sliwa K, Vejlstrup N, Gustafsson F, Damm P. Biomarkers and their relation to cardiac function late after peripartum cardiomyopathy. *J Card Fail*. 2021 Feb;27(2):168–75. DOI: 10.1016/j.cardfail.2021.01.002.

125. DeCarlo C, Boitano LT, Molina RL, Weinberg I, Conrad MF, Dua A, Eagleton MJ. Pregnancy and Preeclampsia Are Associated With Acute Adverse Peripheral Arterial Events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021 Jan;41(1):526–33. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.315174.

126. Binder J, Palmrich P, Pateisky P, Kalafat E, Kuessel L, Zeisler H, Khalil A. The prognostic value of angiogenic markers in twin pregnancies to predict delivery due to maternal complications of preeclampsia. *Hypertension*. 2020;76(1):176–83.

127. Binder J, Palmrich P, Kalafat E, Pateisky P, Öztürk E, Mittelberger J, Khalil A. Prognostic value of angiogenic markers in pregnant women with chronic hypertension. *Am Heart Assoc*. 2021;10(17):e020631.

128. Binder J, Kalafat E, Palmrich P, Pateisky P, Khalil A. Angiogenic markers and their longitudinal change for predicting adverse outcomes in pregnant women with chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(3):305-e1.

129. Falco ML, Sivanathan J, Laoreti A, Thilaganathan B, Khalil A. Placental histopathology associated with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(3):295–301.

130. Foo FL, Mahendru AA, Masini G, Fraser A, Cacciatore S, Lees CC, MacIntyre DA. Association between prepregnancy cardiovascular function and subsequent preeclampsia or fetal growth restriction. *Hypertension*. 2018;72(2):442–50.

131. Thilaganathan B, Kalafat E. Cardiovascular system in preeclampsia and beyond. *Hypertension*. 2019;73(3):522–31.
132. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circ Res*. 2019;124(7):1094–112.
133. Perry H, Khalil A, Thilaganathan B. Preeclampsia and the cardiovascular system: an update. *Trends Cardiovasc Med*. 2018;28(8):505–13.
134. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, McAuliffe F, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019 May;145(1):1–33.
135. Shennan A, Poon LC, Hyett JA, Kapur A. Pragmatic guide for first-trimester screening. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019 Sep;146(3):390–1.
136. Tyrmi JS, Kaartokallio T, Lokki AI, Jääskeläinen T, Kortelainen E, Ruotsalainen S, Karjalainen J, et al. Genetic Risk Factors Associated With Preeclampsia and Hypertensive Disorders of Pregnancy. *JAMA Cardiol*. 2023 Jul 1;8(7):674–83. DOI: 10.1001/jamacardio.2023.1312.
137. Melton PE, Johnson MP, Gokhale-Agashe D, Rea AJ, Ariff A, Cadby G, Peralta JM, et al. Whole-exome sequencing in multiplex preeclampsia families identifies novel candidate susceptibility genes. *J Hypertens*. 2019 May;37(5):997–1011.
138. Ma'ayeh M, Costantine MM. Prevention of preeclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020 Oct;25(5):101123. DOI: 10.1016/j.siny.2020.101123.
139. Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. Prevention of preeclampsia with aspirin. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Feb;226(2S):S1108–S1119. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.08.045.
140. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol*. 2020 Jun;135(6):e237–e260. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003891.
141. Brownfoot F, Rolnik DL. Prevention of preeclampsia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2024 Mar;93:102481. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2024.102481.

142. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018 Oct;52:3–12.
143. Griggs KM, Hrelac DA, Williams N, McEwen-Campbell M, Cypher R. Preterm Labor and Birth: A Clinical Review. *MCN Am J Matern Child Nurs.* 2020 Nov/Dec;45(6):328–37. DOI: 10.1097/NMC.0000000000000656.
144. da Fonseca EB, Damião R, Moreira DA. Preterm birth prevention. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020 Nov;69:40–9. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.09.003.
145. Ream MA, Lehwald L. Neurologic Consequences of Preterm Birth. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018 Jun 16;18(8):48.
146. Ville Y, Rozenberg P. Predictors of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018 Oct;52:23–32.
147. Barfield WD. Public Health Implications of Very Preterm Birth. *Clin Perinatol.* 2018 Sep;45(3):565–77.
148. Lee WL, Chang WH, Wang PH. Risk factors associated with preterm premature rupture of membranes (PPROM). *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2021 Sep;60(5):805–6. DOI: 10.1016/j.tjog.2021.07.004.
149. Sharma N, Watkins OC, Chu AHY, Cutfield W, Godfrey KM, Yong HEJ, Chan SY. Myo-inositol: a potential prophylaxis against premature onset of labour and preterm birth. *Nutr Res Rev.* 2023 Jun;36(1):60–8. DOI: 10.1017/S0954422421000299.
150. Kindschuh WF, Baldini F, Liu MC, Liao J, Meydan Y, Lee HH, Heinken A, et al. Preterm birth is associated with xenobiotics and predicted by the vaginal metabolome. *Nat Microbiol.* 2023 Feb;8(2):246–59. DOI: 10.1038/s41564-022-01293-8.
151. Helmo FR, Alves EAR, Moreira RAA, Severino VO, Rocha LP, Monteiro MLGDR, et al. Intrauterine infection, immune system and premature birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018 May;31(9):1227–33.

152. Peng CC, Chang JH, Lin HY, Cheng PJ, Su BH. Intrauterine inflammation, infection, or both (Triple I): A new concept for chorioamnionitis. *Pediatr Neonatol*. 2018 Jun;59(3):231–37.
153. Nadeau HC, Subramaniam A, Andrews WW. Infection and preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016 Apr;21(2):100–5.
154. Frick AP. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021 Jan;70:92–100. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.07.005.
155. Multifetal Gestations: Twin, Triplet, and Higher-Order Multifetal Pregnancies: ACOG Practice Bulletin, Number 231. *Obstet Gynecol*. 2021 Jun 1;137(6):e145–e162. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004397.
156. Moufarrej MN, Bianchi DW, Shaw GM, Stevenson DK, Quake SR. Noninvasive Prenatal Testing Using Circulating DNA and RNA: Advances, Challenges, and Possibilities. *Annu Rev Biomed Data Sci*. 2023 Aug 10;6:397–18. DOI: 10.1146/annurev-biodatasci-020722-094144.
157. Banicevic AC, Ceric A, Popovic M, Micic RZ. Correlation of Qualitative Alpha1-microglobulin, Values of Interleukin 6, Cervicometry and Cervical Infection in Pregnant Women with Symptoms of Preterm Birth. *Mater Sociomed*. 2023;35(2):118-122. DOI: 10.5455/msm.2023.35.118-122.
158. Konoplyannikov AG, Dikke GB, Karaganova EY. Combination of the placental alpha-1 microglobulin test and ultrasonic cervical length measurement to predict the time of preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022 Feb;35(3): 541–5. DOI: 10.1080/14767058.2020.1728738.
159. Černohorská P, Vitásková H, Kokrdová Z, Hájek Z, Koucký M, Pařízek A. Cervical cerclage – history and contemporary use. *Ceska Gynekol*. 2019 Winter;84(1):55–60.
160. Nikitina IM, Boiko VI, Smiian SA, Boiko AV, Kalashnyk NV, Ikonopystseva NA, et al. Methods of preventive intervention in women with multiple pregnancies in non-assymptomic circulation. *Wiad Lek*. 2020;73(2):239–44.



161. Di Renzo GC, Giardina I, Coata G, Di Tommaso M, Facchinetti F, Petraglia F, et al. La identificazione del travaglio pretermine: ruolo della fibronectina e della cervicometria ecografica e loro associazione. *Minerva Ginecol.* 2011 Dec;63(6):477–83.
162. Palacio M, Caradeux J, Sánchez M, Cobo T, Figueras F, Coll O, et al. Uterine Cervical Length Measurement to Reduce Length of Stay in Patients Admitted for Threatened Preterm Labor: A Randomized Trial. *Fetal Diagn Ther.* 2018;43(3):184–90.
163. Stansfield B, Molloy E, Bearer C. In search of a unifying diagnosis. *Pediatr Res.* 2021 Jan;89(2):251. DOI: 10.1038/s41390-020-01316-2.
164. Coutinho CM, Sotiriadis A, Odibo A, Khalil A, D'Antonio F, Feltovich H, et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in the prediction of spontaneous preterm birth. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022 Sep;60(3):435–56. DOI: 10.1002/uog.26020.
165. Feduniw S, Pruc M, Ciebiera M, Zeber-Lubecka N, Massalska D, Zgliczynska M, et al. Biomarkers for Pregnancy Latency Prediction after Preterm Premature Rupture of Membranes-A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2023 Apr 28;24(9):8027. DOI: 10.3390/ijms24098027.
166. Walter IJ, Klein Haneveld MJ, Lely AT, Bloemenkamp KWM, Limper M, Kooiman J. Pregnancy outcome predictors in antiphospholipid syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2021 Oct;20(10):102901. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102901.
167. Tarca AL, Pataki BÁ, Romero R, Sirota M, Guan Y, Kutum R, et al. Crowdsourcing assessment of maternal blood multi-omics for predicting gestational age and preterm birth. *Cell Rep Med.* 2021 Jun 15;2(6):100323. DOI: 10.1016/j.xcrm.2021.100323.
168. Ronzoni S, Boucoiran I, Yudin MH, Coolen J, Pylypjuk C, Melamed N, et al. Diagnosis and management of preterm prelabour rupture of membranes. *Obstet Gynaecol Can.* 2022 Nov;44(11):1193–1208.e1. DOI: 10.1016/j.jogc.2022.08.014.

169. Çekmez Y, Kıran G, Haberal ET, Dizdar M. Use of cervicovaginal PAMG-1 protein as a predictor of delivery within seven days in pregnancies at risk of premature birth. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017 Jul 26;17(1):246.
170. Dochez V, Ducarme G, Gueudry P, Joueidi Y, Boivin M, Boussamet L, Pelerin H, et al. Methods of detection and prevention of preterm labour and the PAMG-1 detection test: a review. *J Perinat Med*. 2020 Oct 2;49(2):119–26. DOI: 10.1515/jpm-2020-0289. PMID: 33001855.
171. Мінцер ОП. Статистичні методи досліджень у клінічній медицині. *Практична медицина*. 2018;3:41–5.
172. Lees CC, Romero R, Stampalija T, Dall'Asta A, DeVore GA, Prefumo F, Frusca T, et al. Clinical Opinion: The diagnosis and management of suspected fetal growth restriction: an evidence-based approach. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Mar;226(3):366–78. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.11.1357.
173. Erez O, Romero R, Jung E, Chaemsaithong P, Bosco M, Suksai M, Gallo DM, Gotsch F. Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Feb;226(2S):S786–S803. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.12.001.
174. Hoffman MK. The great obstetrical syndromes and the placenta. *BJOG*. 2023 Nov;130(3):8–15. DOI: 10.1111/1471-0528.17613.
175. Jung E, Romero R, Yeo L, Gomez-Lopez N, Chaemsaithong P, Jaovisidha A, Gotsch F, Erez O. The etiology of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Feb;226(2S):S844–S866. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.11.1356.
176. Ning J, Yan J, Yang H. Exploring the role of m6A modification in the great obstetrical syndromes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2023 Dec;36(2):2234541. DOI: 10.1080/14767058.2023.2234541.
177. Abbas Y, Turco MY, Burton GJ, Moffett A. Investigation of human trophoblast invasion in vitro. *Hum Reprod Update*. 2020 Jun 18;26(4):501–13. DOI: 10.1093/humupd/dmaa017.
178. Герлах І, Українець Л. Демографічна ситуація в Україні на сучасному етапі: виклики та загрози. *Економіка та суспільство*. 2022;39:21–9. DOI: <https://doi.org/10.32782/2524-0072/2022-39-83>

179. Пальян З, Виноградова Д, Виноградова М. Демографічна ситуація в Україні: другий демографічний перехід та невизначеність. В: Бюлетень Національного університету імені Тараса Шевченка. Київ, 2022. с. 32–40.

180. Мігай Н. Б. Демографічна ситуація в Україні та її вплив на стан національної економіки в умовах війни. В: Матеріали XIV міжнар. наук. техн. конф. «Інновації в судобудуванні та океанотехніці». Миколаїв: НУК; 2023. с. 497–8.

181. Жилка НЯ, Щербінська ОС, Гойда НГ, Голубчиков МВ. Вплив вітчизняних стратегій щодо збереження репродуктивного здоров'я на поліпшення демографічної ситуації в Україні. Репродуктивне здоров'я жінки. 2024;4:8–15.

182. Худоба ОВ. Державна політика охорони репродуктивного здоров'я в Україні в умовах воєнного часу: соціально-економічні аспекти. В: Учені записки ТНМУ імені В.І. Вернадського. Серія: Публічне управління та адміністрування. 2023;34(4):57–64. DOI: <https://doi.org/10.32782/TNU-2663-6468/2023.4/11>

183. Burgess A, McDowell W, Ebersold S. Association Between Lactation and Postpartum Blood Pressure in Women with Preeclampsia. *MCN Am J Matern Child Nurs.* 2019 Mar/Apr;44(2):86–93.

184. Countouris ME, Schwarz EB, Rossiter BC, Althouse AD, Berlacher KL, Jeyabalan A, Catov JM. Effects of lactation on postpartum blood pressure among women with gestational hypertension and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Aug;215(2):241.e1–8.

185. Kazma JM, van den Anker J, Allegaert K, Dallmann A, Ahmadzia HK. Anatomical and physiological alterations of pregnancy. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2020 Aug;47(4):271–85. DOI: 10.1007/s10928-020-09677-1.

186. Takahashi M, Makino S, Oguma K, Imai H, Takamizu A, Koizumi A, Yoshida K. Fetal growth restriction as the initial finding of preeclampsia is a clinical predictor of maternal and neonatal prognoses: a single-center retrospective study. *BMC Pregn Childbirth.* 2021;21:1–8.

187. Joo EH, Kim YR, Kim N, Jung JE, Han SH, Cho HY. Effect of endogenic and exogenic oxidative stress triggers on adverse pregnancy outcomes: preeclampsia, fetal growth restriction, gestational diabetes mellitus and preterm birth. *Int J Mol Sciences*. 2021;22(18):10122.
188. Tousty P, Fraszczyk-Tousty M, Ksel-Hryciów J, Łoniewska B, Tousty J, Dzidek S, Kwiatkowski S. Adverse neonatal outcome of pregnancies complicated by Preeclampsia. *Biomedicines*. 2022;10(8):2048.
189. Pramana C, Peranawengrum KB, Juliani V, Laras C, Luxzi NH, Supinganto A, Staryo NA. Maternal characteristics and perinatal outcomes in women with severe preeclampsia. *Syst Rev Pharm*. 2020;11(11):549–53.
190. Venkatesh KK, Strauss RA, Westreich DJ, Thorp JM, Stamilio DM, Grantz KL. Adverse maternal and neonatal outcomes among women with preeclampsia with severe features < 34 weeks gestation with versus without comorbidity. *Pregnancy hypertension*. 2020;20:75–82.
191. Farrelly R, Kennedy MG, Spencer R, Forbes K. Extracellular vesicles as markers and mediators of pregnancy complications: gestational diabetes, preeclampsia, preterm birth and fetal growth restriction. *J Physiol*. 2023 Nov;601(22):4973–88. DOI: 10.1113/JP282849.
192. Vakil P, Henry A, Craig ME, Gow ML. A review of infant growth and psychomotor developmental outcomes after intrauterine exposure to preeclampsia. *BMC Pediatr*. 2022 Aug 30;22(1):513. DOI: 10.1186/s12887-022-03542-5.
193. Masini G, Tordini C, Pietrosante A, Gaini C, Di Tommaso M, Pasquini L. Prediction of pregnancy complications by second-trimester uterine artery Doppler assessment in monochorionic twins. *Clin Ultrasound*. 2019 Sep;47(7):399–404.
194. Hong J, Crawford K, Cavanagh E, Clifton V, Kumar S. Prediction of preterm birth in women with fetal growth restriction – is the weekly change in sFlt-1/PlGF ratio or PlGF levels useful? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2024 Jun;103(6):1112–9. DOI: 10.1111/aogs.14831.
195. Manokhina I, Del Gobbo GF, Konwar C, Wilson SL, Robinson WP. Review: placental biomarkers for assessing fetal health. *Hum Mol Genet*. 2017 Oct 1;26(R2):R237–R245. DOI: 10.1093/hmg/ddx210.

196. Hong J, Crawford K, Cavanagh E, da Silva Costa F, Kumar S. Prediction of preterm birth in growth-restricted and appropriate-for-gestational-age infants using maternal PlGF and the sFlt-1/PlGF ratio-A prospective study. *BJOG*. 2024 Jul;131(8):1089–101. DOI: 10.1111/1471-0528.17752.
197. Chen Y, Xue F. The impact of gestational hypothyroxinemia on the cognitive and motor development of offspring. *Matern Fetal Neonatal Med*. 2020 Jun;33(11):1940–5. DOI: 10.1080/14767058.2018.1529749.
198. Xu C, Li Y, Zhang W, Wang Q. Analysis of perinatal coagulation function in preeclampsia. *Medicine*. 2021;100(26):e26482.
199. Shao H, Gao S, Dai D, Zhao X, Hua Y, Yu H. The association of antenatal D-dimer and fibrinogen with postpartum hemorrhage and intrauterine growth restriction in preeclampsia. *BMC Pregn Childbirth*. 2021;21:1–7.
200. Huang KH, Chen FY, Liu ZZ, Luo JY, Xu RL, Jiang LL, Yan JY. Prediction of pre-eclampsia complicated by fetal growth restriction and its perinatal outcome based on an artificial neural network model. *Front Physiol*. 2022;13:992040. DOI: 10.3389/fphys.2022.992040. eCollection 2022.
201. Ni S, Wang X, Cheng X. The comparison of placental abruption coupled with and without preeclampsia and/or intrauterine growth restriction in singleton pregnancies. *Maternal-Fetal Neonat Med*. 2021;34(9):1395–400.
202. 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: Int J Obstet Gynecol*. 2014;121:14–24.
203. Boutin A, Demers S, Gasse C, Giguère Y, Tétu A, Laforest G, Bujold E. First-trimester placental growth factor for the prediction of preeclampsia in nulliparous women: the great obstetrical syndromes cohort study. *Fetal Diagn Therapy*. 2019;45(2):69–75.
204. Boutin A, Gasse C, Demers S, Giguère Y, Tétu A, Bujold E. Maternal characteristics for the prediction of preeclampsia in nulliparous women: the great obstetrical syndromes (GOS) study. *Obstet Gynaecol Canada*. 2018;40(5):572–8.

205. Boutin A, Gasse C, Guerby P, Giguère Y, Tétu A, Bujold E. First-trimester preterm preeclampsia screening in nulliparous women: the great obstetrical syndrome (GOS) study. *J Obstet Gynaecol Can.* 2021;43(1):43–9.

206. Boutin A, Guerby P, Gasse C, Tapp S, Bujold E. Pregnancy outcomes in nulliparous women with positive first-trimester preterm preeclampsia screening test: the Great Obstetrical Syndromes cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(2):204-e1.

207. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyssen L, Romero R. The «Great Obstetrical Syndromes» are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(3):193–201.

208. Demers S, Boutin A, Gasse C, Drouin O, Girard M, Bujold E. First-trimester uterine artery Doppler for the prediction of preeclampsia in nulliparous women: the great obstetrical syndrome study. *American journal of perinatology.* 2019;36(9):930–5.

209. Erez O, Romero R, Jung E, Chaemsathong P, Bosco M, Suksai M, Gotsch F. Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2):S786-S803.

210. Фролова НО, Тезіков ЮВ, Ліпатов ІС. Обґрунтування вибору ангіопротектора діосміну як профілактичного агента преєклампсії. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;1(46):40–3.

211. Ivo B, Puttemans P, Benagiano G. Placental bed research: I. The placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(5):437–56.

212. Jung E, Romero R, Yeo L, Gomez-Lopez N, Chaemsathong P, Jaovisidha A, et al. The etiology of preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2022;226(2):S844–S866. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.11.1356.

213. Miller D, Motomura K, Galaz J, Gershater M, Lee ED, Romero R, Gomez-Lopez N. Cellular immune responses in the pathophysiology of preeclampsia. *J Leukoc Biol.* 2022 Jan;111(1):237–60. DOI: 10.1002/JLB.5RU1120-787RR

214. Lemish NY. Modern methods of great obstetrical syndromes prognosis. *Wiad Lek.* 2019;72(4):702–6.

215. Леміш НЮ. Клінічна характеристика жінок із високим ризиком щодо розвитку великих акушерських синдромів. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2021;1(3):25–34. DOI: 10.52705/2788-6190-2021-3-3

216. Леміш НЮ. Соматичний та репродуктивний анамнез вагітних, які мали ускладнення із групи великих акушерських синдромів. Український журнал «Здоров'я жінки». 2022;1(158):18–24. DOI: 10.15574/HW.2022.158.18

217. Леміш НЮ. Особливості акушерської та перинатальної патології у вагітних, які мали ускладнення із групи великих акушерських синдромів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;2:59–65. DOI: 10.30841/2708-8731.2.2022.261811

218. Леміш НЮ. Комбінований пренатальний скринінг I триместру вагітності як прогностичний маркер розвитку «великих акушерських синдромів». Український журнал «Здоров'я жінки». 2022;3(160):36–41. DOI: 10.15574/HW.2022.160.36

219. Леміш НЮ. Фетоплацентарний комплекс і «великі акушерські синдроми». Український журнал «Здоров'я жінки». 2022;6(163):26–31. DOI: 10.15574/HW.2022.163.26

220. Lemish NY. Peculiarities of clinical characteristics of pregnant with symptoms of Great obstetrical syndromes. *REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN.* 2022;7:47–52. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.7.2022.272472>

221. Lemish NY. Basic principles and structure of risk assessment of Great obstetrical syndromes. *REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN.* 2022;8:32–40. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.8.2022.273294>

222. Lemish NY, Mitsoda RM. Analyses of structure and incidence of extra-genital pathology of pregnant (2011 to 2020 years). *Wiad Lek.* 2022;75(10):2379–85. DOI: 10.36740/WLek202210111

223. Леміш НЮ. Перебіг вагітності та пологів у жінок із пре-еклампсією. Український журнал «Здоров'я жінки». 2023;1(164):39–44. DOI: 10.15574/HW.2023.164.39

224. Леміш НЮ. Особливості перебігу вагітності та пологів у жінок із ранньою та пізньою формами затримки росту плода. Український журнал «Здоров'я жінки». 2023;2(165):16–21. DOI: 10.15574/HW.2023.165.16

225. Леміш НЮ. Гістоморфологічні параметри плаценти при вагітності, ускладненою великими акушерськими синдромами, що клінічно проявлялися пре-еклампсією. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2023;3(3):14–21. DOI: 10.52705/2788-6190-2023-03-2

226. Леміш НЮ. Особливості перебігу вагітності у жінок з передчасними пологами. Український журнал ПЕРИНАТОЛОГІЯ і Педіатрія. 2023; 3(95):21–7. DOI: 10.15574/PP.2023.95.21

227. Леміш НЮ. Особливості морфології плаценти жінок із передчасними пологами. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2023;3(4):5–12. DOI: 10.52705/2788-6190-2023-04-1

228. Леміш НЮ. Акушерська та перинатальна патології у вагітних із великими акушерськими синдромами. Український журнал «Здоров'я жінки». 2023;4(167):15–9. DOI: 10.15574/HW.2023.167.15

229. Леміш НЮ. Особливості гемодинаміки в системі мати-плацента-плід у жінок, які мали ускладнення із групи великих акушерських синдромів, що клінічно проявлялися плацентарною недостатністю. Український журнал «Здоров'я жінки». 2023;6(169):20–5. DOI: 10.15574/HW.2023.169.20

230. Леміш НЮ. Особливості гормональної функції плаценти у жінок, які мали ускладнення із групи великих акушерських синдромів, що клінічно проявлялися плацентарною недостатністю. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2024;1(97):38–44. DOI: 10.15574/PP.2024.97.38



231. Леміш НЮ. Морфологічні особливості посліду у жінок групи високого ризику щодо розвитку великих акушерських синдромів після пре-гравідарної підготовки. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2024;4(2):7–15. DOI: 10.52705/2788-6190-2024-02-01

232. Леміш НЮ. Адаптаційні можливості гемокоагуляційної системи у вагітних, які мали ускладнення із групи великих акушерських синдромів. Український журнал ПЕРИНАТОЛОГІЯ і Педіатрія. 2024;2(98):23–30. DOI: 10.15574/PP.2024.98.23

233. Леміш НЮ. Імунологічні особливості у вагітних із великими акушерськими синдромами. Український журнал «Здоров'я жінки». 2024;2(171):45–50. DOI: 10.15574/HW.2024.171.45

234. Леміш НЮ. Методологія профілактики великих акушерських синдромів. Український журнал «Здоров'я жінки». 2024;3(172):43–8. DOI: 10.15574/HW.2024.172.43

235. Леміш НЮ. Клінічна ефективність профілактики великих акушерських синдромів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2024;4:76–81. DOI: 10.30841/2708-8731.4.2024.308998

236. Леміш НЮ, Бобік ЮЮ. Стан новонароджених та перебіг раннього неонатального періоду у дітей від матерів, які мали ускладнення із групи великих акушерських синдромів. Сучасна ПЕДІАТРІЯ. Україна. 2024;4(140):18–22. DOI: 10.15574/SP.2024.140.18

**ДОДАТКИ****Додаток А****СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

*Наукові праці, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації:*

1. Lemish NY. Modern methods of great obstetrical syndromes prognostication. *Wiad Lek.* 2019;72(4):702–6.
2. Леміш НЮ. Клінічна характеристика жінок із високим ризиком щодо розвитку великих акушерських синдромів. *Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики* [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2021;1(3):25–34. DOI: 10.52705/2788-6190-2021-3-3
3. Леміш НЮ. Соматичний та репродуктивний анамнез вагітних, які мали ускладнення із групи великих акушерських синдромів. *Український журнал «Здоров'я жінки».* 2022;1(158):18–24. DOI: 10.15574/HW.2022.158.18
4. Леміш НЮ. Особливості акушерської та перинатальної патології у вагітних, які мали ускладнення із групи великих акушерських синдромів. *Репродуктивне здоров'я жінки.* 2022;2:59–65. DOI: 10.30841/2708-8731.2.2022.261811
5. Леміш НЮ. Комбінований пренатальний скринінг I триместру вагітності як прогностичний маркер розвитку «великих акушерських синдромів». *Український журнал «Здоров'я жінки».* 2022;3(160):36–41. DOI: 10.15574/HW.2022.160.36
6. Леміш НЮ. Фетоплацентарний комплекс і «великі акушерські синдроми». *Український журнал «Здоров'я жінки».* 2022;6(163):26–31. DOI: 10.15574/HW.2022.163.26
7. Lemish NY. Peculiarities of clinical characteristics of pregnant with symptoms of Great obstetrical syndromes. *REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN.* 2022;7:47–52. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.7.2022.272472>
8. Lemish NY. Basic principles and structure of risk assessment of Great obstetrical syndromes. *REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN.* 2022;8:32–40. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.8.2022.273294>

9. Lemish NY, Mitsoda RM. Analyses of structure and incidence of extra-genital pathology of pregnant (2011 to 2020 years). *Wiad Lek.* 2022;75(10):2379–85. DOI: 10.36740/WLek202210111 (Особистий внесок автора полягає в аналізі літературних даних з проблеми, розробці дизайну дослідження, зборі даних, їхньому аналізі та статистичній обробці, формулюванню висновків та рекомендацій, підготовці матеріалів до публікації).

10. Леміш НЮ. Перебіг вагітності та пологів у жінок із прееклампсією. *Український журнал «Здоров'я жінки».* 2023;1(164):39–44. DOI: 10.15574/HW.2023.164.39

11. Леміш НЮ. Особливості перебігу вагітності та пологів у жінок із ранньою та пізньою формами затримки росту плода. *Український журнал «Здоров'я жінки».* 2023;2(165):16–21. DOI: 10.15574/HW.2023.165.16

12. Леміш НЮ. Гістоморфологічні параметри плаценти при вагітності, ускладненою великими акушерськими синдромами, що клінічно проявлялися прееклампсією. *Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики* [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2023;3(3):14–21. DOI: 10.52705/2788-6190-2023-03-2

13. Леміш НЮ. Особливості перебігу вагітності у жінок з передчасними пологами. *Український журнал Перинатологія і Педіатрія.* 2023;3(95):21–7. DOI: 10.15574/PP.2023.95.21

14. Леміш НЮ. Особливості морфології плаценти жінок із передчасними пологами. *Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики* [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2023;3(4):5–12. DOI: 10.52705/2788-6190-2023-04-1

15. Леміш НЮ. Акушерська та перинатальна патології у вагітних із великими акушерськими синдромами. *Український журнал «Здоров'я жінки».* 2023;4(167):15–9. DOI: 10.15574/HW.2023.167.15

16. Леміш НЮ. Особливості гемодинаміки в системі мати-плацента-плід у жінок, які мали ускладнення із групи великих акушерських синдромів, що клінічно проявлялися плацентарною недостатністю. *Український журнал «Здоров'я жінки».* 2023;6(169):20–5. DOI: 10.15574/HW.2023.169.20

17. Леміш НЮ. Особливості гормональної функції плаценти у жінок, які мали ускладнення із групи великих акушерських синдромів, що клінічно проявлялися плацентарною недостатністю. Український журнал ПЕРИНАТОЛОГІЯ і Педіатрія. 2024;1(97):38–44. DOI: 10.15574/PP.2024.97.38

18. Леміш НЮ. Морфологічні особливості посліду у жінок групи високого ризику щодо розвитку великих акушерських синдромів після прегравідарної підготовки. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2024;4(2):7–15. DOI: 10.52705/2788-6190-2024-02-01

19. Леміш НЮ. Адаптаційні можливості гемокоагуляційної системи у вагітних, які мали ускладнення із групи великих акушерських синдромів. Український журнал ПЕРИНАТОЛОГІЯ і Педіатрія. 2024;2(98):23–30. DOI: 10.15574/PP.2024.98.23

20. Леміш НЮ. Імунологічні особливості у вагітних із великими акушерськими синдромами. Український журнал «Здоров'я жінки». 2024;2(171):45–50. DOI: 10.15574/HW.2024.171.45

21. Леміш НЮ. Методологія профілактики великих акушерських синдромів. Український журнал «Здоров'я жінки». 2024;3(172):43–8. DOI: 10.15574/HW.2024.172.43

22. Леміш НЮ. Клінічна ефективність профілактики великих акушерських синдромів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2024;4:76–81. DOI: 10.30841/2708-8731.4.2024.308998

23. Леміш НЮ, Бобік ЮЮ. Стан новонароджених та перебіг раннього неонатального періоду у дітей від матерів, які мали ускладнення із групи великих акушерських синдромів. Сучасна ПЕДІАТРІЯ. Україна. 2024;4(140):18–22. DOI: 10.15574/SP.2024.140.18 (Особистий внесок автора полягає в розробці дизайну дослідження, зборі даних, їх аналізі та статистичній обробці, формулюванню висновків та рекомендацій, підготовці матеріалів до публікації).

*Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

24. Леміш НЮ. Особливості акушерської та перинатальної патології у вагітних, які мали ускладнення із групи ВАС. В: Матеріали Пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України та Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: нові реалії» (2022 Жовт 27-28, м. Київ). с. 25–26.

25. Леміш НЮ. Особливості перебігу вагітності та пологів у жінок із ранньою та пізньою формами затримки росту плода. В: Матеріали Пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України та Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодення та перспективи» (2023 Жовт 5-6, м. Ужгород). с. 24–25.

**Додаток Б**

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на:

- XV з'їзді Асоціації акушерів-гінекологів України «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: актуальні та дискусійні питання» (2021 Жовт 21-22, м. Київ), тема «Клінічна характеристика жінок із високим ризиком щодо розвитку великих акушерських синдромів» (стендова доповідь);

- Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: нові реалії» (2022 Жовт 27-28, м. Київ), тема «Особливості акушерської та перинатальної патології у вагітних, які мали ускладнення із групи ВАС» (доповідь, тези);

- семінарі для акушерів-гінекологів «Жіноче здоров'я від А до Я. РИЗИК-МЕНЕДЖМЕНТ В АКУШЕРСТВІ ТА ГІНЕКОЛОГІЇ» (2022 Лист 24-25, м. Київ), тема «Великі акушерські синдроми» (доповідь);

- Internatiol Conference on NURSING AND MIDWIFERY (2023 MAY 13-14, Dubai, UAE), theses «Obstetrik and perinatal pathology in pregnant women who had complications from the group of the great obstetrical syndromes» (доповідь);

- 28<sup>th</sup> EBCOG CONGRESS (2023 MAY 18-20, Krakow), theses «Basic principles and structure of risk assesment of great obstetrical syndromes» (доповідь);

- Пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України та Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодення та перспективи» (2023 Жовт 5-6, м. Ужгород), тема «Особливості перебігу вагітності та пологів у жінок із ранньою та пізньою формами затримки росту плода» (доповідь, тези).