

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ**

СПІЧАК Катерина Олегівна

УДК 618.3-06:616.12-008.331.1]-097.3:577.112

ДИСЕРТАЦІЯ

**Клініко-лабораторні маркери контролю ефективності лікування та
прогнозування перебігу вагітності у жінок з прееклампсією**

Галузь знань 22 «Охорона здоров'я»

Спеціальність 222 – «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ Спічак К.О.

Науковий керівник – Говсєєв Дмитро
Олександрович, д.мед.н., професор

Київ – 2025

АНОТАЦІЯ

Спічак К.О. Клініко-лабораторні маркери контролю ефективності лікування та прогнозування перебігу вагітності у жінок з прееклампсією.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2025.

Зміст анотації

Дисертаційна робота присвячена вивченню ролі білків теплового шоку HSP70, анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл, факторів ангіогенезу (PlGF та sVEGF) у розвитку прееклампсії, розрахування факторів її розвитку, а також комплексу заходів у жінок для зниження материнських та перинатальних ускладнень.

Прееклампсія залишається одним із найважчих ускладнень вагітності. Раннє виявлення ПЕ покращує результати вагітності, але на даний момент немає надійного скринінгового тесту для прогнозування її розвитку, особливо при доношеній вагітності, де існує найбільший тягар захворювання. Незважаючи на існування багатьох наукових досліджень потребує уваги підвищення ефективності діагностики, прогнозування перебігу вагітності та термінів виникнення акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з прееклампсією, що обумовлює актуальність представленої роботи

Метою даної роботи є підвищення ефективності діагностики прееклампсії, шляхом визначення ролі білків теплового шоку HSP70, анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл, факторів ангіогенезу (PlGF та sVEGF) у розвитку ПЕ та розрахування факторів її розвитку.

Завдання дослідження:

1. На основі ретроспективного аналізу визначити частоту та структуру випадків прееклампсії у вагітних.
2. Визначити фактори ризику виникнення прееклампсії та встановити їх прогностичну цінність.

3. Провести аналіз показників матково-плацентарного, плацентарно-плодового, центрального та регіонального плодового кровообігу у III триместрі вагітності.
4. Визначити вміст факторів ангиогенезу (PlGF та sVEGF) та їх співвідношення в сироватках крові вагітних під час I, II та III триместрів вагітності.
5. Оцінити рівень білків теплового шоку HSP70, анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл сироватках крові вагітних під час II та III триместрів вагітності.
6. Розробити та впровадити алгоритм діагностичних, лікувально-профілактичних заходів протягом вагітності для вагітних групи ризику щодо виникнення преєклампсії.

Згідно дизайну дослідження був проведений клініко-статистичний аналіз перебігу вагітності, пологів і стану плода у здорових жінок та вагітних з преєклампсією під час вагітності.

Обстежені вагітні були розподілені на дві групи дослідження. Основну групу склали 60 вагітних, з помірною преєклампсією. Контрольна група була представлена 50 здоровими вагітними.

Дослідження було проведено у декілька етапів. На першому етапі на основі ретроспективного аналізу ми визначали частоту та структуру випадків преєклампсії у вагітних.

На другому етапі був проведений аналіз факторів ризику виникнення преєклампсії у жінок в I триместрі вагітності та встановлена їх прогностична цінність.

Третій етап складався з аналізу стану плода за даними матково-плацентарного, плацентарно-плодового, центрального та регіонального плодового кровообігу у III триместрі вагітності.

На четвертому етапі ми визначали вміст теплового шоку HSP70, анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл, факторів ангиогенезу (PlGF та sVEGF) в сироватках крові вагітних груп порівняння у I, II та III триместрі вагітності.

П'ятий етап дослідження був присвячений розробки та впровадженню алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів протягом вагітності для вагітних групи ризику щодо виникнення преєклампсії.

Використовувалися наступні методи дослідження: клініко-анамнестичне обстеження, лабораторні, інструментальні, математично-статистичні.

Дизайн проведеного дослідження було схвалено комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця. Проведене дослідження не містило підвищеного ризику для суб'єктів дослідження і виконувалось з урахуванням дійсних біоетичних правил та наукових стандартів щодо проведення клінічних досліджень із залученням пацієнтів, протокол №190 від 23.12.2024 року.

В результаті проведеного дослідження було розроблено комбіновану модель, що включає множинний аналіз факторів для визначення ризику розвитку преєклампсії після 24-го тижня вагітності у здорових жінок з нормальним соматичним станом. Ця модель дозволяє з високою ефективністю та підвищеною чутливістю виявляти потенційні ризики виникнення преєклампсії у жінок.

Наукова новизна одержаних результатів

Набули подальшого розвитку дослідження з вивчення ролі білків теплового шоку HSP70, анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл, факторів ангіогенезу (PlGF та sVEGF) у розвитку преєклампсії.

Удосконалена діагностика преєклампсії. Доведено, що вже у першому триместрі вагітності патологічний рівень PlGF та sVEGF може свідчити про високий ризик розвитку ПЕ у подальшому.

Уточнені фактори ризику виникнення преєклампсії та встановлена їх прогностичну цінність.

Уперше в Україні розроблена модель множинної регресії, з метою прогнозування виникнення преєклампсії, з визначенням найбільш чутливого та специфічного показника, яка включала наступні предиктори: ІР маткової артерії, ІІ артерії пуповини, рівень HSP70, рівень анти-HSP60.

Практичне значення одержаних результатів

Жінки з важким ступенем ПЕ (n=248) в середньому мали $35,3 \pm 0,5$ тижнів вагітності, що вірогідно відрізнялось від показника обстежених з легким/середнім перебігом ПЕ ($36,8 \pm 0,7$, $p=0,000$). Індекс маси тіла у обстежених вагітних з ПЕ у середньому складав $29,8 \pm 0,8$ (від 22 до 43). ІМТ жінок з важким ступенем ПЕ в середньому складав $31,6 \pm 0,9$, що вірогідно відрізнялось від показника обстежених з легким/середнім перебігом ПЕ ($29,6 \pm 1,2$, $p=0,0012$).

Частота протеїнурії у вагітних з ПЕ складала 94,8% (n=1147). Тромбоцитопенію було документовано у 15,3% обстежених (n=186), підвищення рівню АЛТ та АСТ – у 7,6% (n=93), зниження рівня альбуміна – у 20,5% (n=248) та загального білка у 23,0% (n=279), підвищення показника МНО – у 18,5% (n=224), зниження концентрації гемоглобіну – у 25,6% (n=310) та збільшення рівня білірубіна у 5,1% (n=62).

Превалююча кількість обстежених вагітних з ПЕ мали порушення системи гемостазу: подовження ПТТ ($73,6\%$, n=890) та зниження рівня фібриногену ($52,6\%$, n=637).

У жінок основної групи вірогідно частіше ($p=0,001$) в анамнезі мали пологи з 37 тижня вагітності ($30,0\%$, n=18), прееклампсію ($45,0\%$, n=27) та гестаційний діабет ($21,7\%$, n=13), у порівнянні з показниками групи контролю ($14,0\%$, $2,0\%$, $2,0\%$, відповідно). Було документовано, що вагітні з прееклампсією вірогідно частіше мали батьків хворих на артеріальну гіпертензію, порівняно з контролем ($11,7\%$ та $2,0\%$, відповідно, $p=0,00$).

У жінок з прееклампсією, у порівнянні з вагітними контрольної групи вірогідно частіше були виявлені скарги на головні болі ($10,0\%$ та $2,0\%$, відповідно, $p=0,001$), необґрунтовану слабкість та втомлюваність ($10,0\%$ та $2,0\%$, $p=0,012$), біль внизу живота відмічали ($8,3\%$ та $2,0\%$, $p=0,011$), набряки гомілок, рук, обличчя ($15,0\%$ та $6,0\%$, відповідно, $p=0,00$). Середній показник ЧСС плода

у жінок з преєклампсією дорівнював $136,22 \pm 1,5$ уд/хв, що було вірогідно менше за показник в групі контролю ($148,63 \pm 1,8$ уд/хв, $p=0,001$).

У жінок з преєклампсією вірогідно частіше, у порівнянні з контролем діти народжувались передчасно на 35-36 тиж. вагітності (11,7% та 2,0%, відповідно, $p=0,001$). Тільки у жінок основної групи мали місце випадки дітей з масою тіла 1 – 1,5 кг (1,7%, $n=1$), ≤ 6 балів за шкалою Апгар (5,0%, $n=3$) та 3 новонароджених (5,0%) були госпіталізовані до ПІТ.

ВИСНОВКИ

Протягом п'яти років (2016–2020 рр.) нами було проведено ретроспективне дослідження, яке дозволило оцінити зміни в кількості пологів і частоті ускладнень. Загалом за цей період було зафіксовано 21 950 випадків пологів, що в середньому становило $4390,2 \pm 173,8$ випадків на рік. При цьому спостерігався стабільний приріст кількості пологів на 18,7%, що свідчить про поступове збільшення народжуваності. В зазначений період. Однак на фоні цього приросту зросла і частота випадків преєклампсії. У 5,5% пологів ($n=1209$) було діагностовано цю патологію, причому у 6,7% цих випадків ($n=81$) преєклампсія була тяжкого ступеня. За п'ять років приріст захворюваності на преєклампсію склав 51,5%, а на тяжкі її форми – 70,4%. Це свідчить про те, що проблема лишається актуальною та потребує підвищеної уваги медиків.

Більшість випадків преєклампсії була зафіксована на пізніх термінах вагітності (37–42 тижні), де частота складала 58,9% ($n=713$). Це було достовірно частіше ($p<0,05$), ніж на ранніх термінах (25–30 тижнів), де кількість таких випадків становила лише 5,1% ($n=62$). Таким чином, основні прояви захворювання спостерігалися на завершальному етапі вагітності, що підкреслює важливість моніторингу у третьому триместрі.

Аналіз факторів, які впливають на розвиток преєклампсії, виявив кілька ключових показників. Найбільш значущими виявилися порушення кровотоку в маткових артеріях і артерії пуповини. У жінок із патологією ці показники були значно вищими, ніж у здорових вагітних, що вказує на порушення кровопостачання плода та плаценти.

Крім того, важливу роль у прогнозуванні преєклампсії відіграють рівні специфічних біомаркерів. Наприклад, низький рівень PlGF у першому триместрі (менше 10 пг/мл, $p=0,012$) свідчить про високий ризик захворювання. У третьому триместрі цей рівень, як правило, залишається нижчим за 80 пг/мл ($p=0,001$), що також є діагностично значущим показником.

Паралельно підвищення рівня sVEGF у різні періоди вагітності також було достовірно пов'язане з розвитком преєклампсії. Його значення перевищували 1500 пг/мл у першому триместрі ($p=0,037$), 2000 пг/мл у другому триместрі ($p=0,037$) і 2500 пг/мл у третьому триместрі ($p=0,037$). Це свідчить про активацію патологічних процесів у плацентарному кровообігу, що може мати серйозні наслідки для здоров'я плода.

Аналіз доплерометричних даних дав змогу детально оцінити стан кровообігу у жінок із преєклампсією та підтвердити наявність значних порушень. На терміні 30–32 тижнів вагітності у жінок із ПЕ показники у маткових артеріях були суттєво вищими:

- Індекс резистентності (ІР) справа становив $0,55 \pm 0,3$ (проти $0,39 \pm 0,1$ у здорових вагітних, $p=0,002$), зліва – $0,59 \pm 0,2$ (проти $0,41 \pm 0,2$, $p=0,011$).
- Пульсаційний індекс (ПІ) справа дорівнював $0,98 \pm 0,1$ (проти $0,66 \pm 0,3$, $p=0,032$), зліва – $1,01 \pm 0,4$ (проти $0,67 \pm 0,3$, $p=0,001$).
- Співвідношення систола/дістола (С/Д) становило $2,08 \pm 0,1$ (проти $1,68 \pm 0,1$, $p=0,007$), зліва – $2,12 \pm 0,1$ (проти $1,64 \pm 0,2$, $p=0,014$).

У судинах пуповини у плодів із ПЕ також спостерігалися значні відхилення:

- ІР: $0,44 \pm 0,2$ проти $0,65 \pm 0,1$ ($p=0,003$).
- ПІ: $0,78 \pm 0,2$ проти $1,42 \pm 0,3$ ($p=0,011$).
- С/Д: $1,81 \pm 1,1$ проти $2,99 \pm 0,8$ ($p=0,000$).

Доплерометрія середньої мозкової артерії плода також показала знижені показники у жінок із ПЕ, що свідчить про погіршення кровопостачання мозку плода.

Рівень PlGF у жінок із преєклампсією виявився значно нижчим на всіх етапах вагітності:

- У першому триместрі – $7,89 \pm 2,2$ пг/мл.
- У другому триместрі – $83,4 \pm 14,3$ пг/мл.
- У третьому триместрі – $62,6 \pm 9,1$ пг/мл.

Паралельно рівень sVEGF був суттєво підвищеним:

- У першому триместрі – $1684 \pm 188,1$ пг/мл.
- У другому триместрі – $2289 \pm 254,7$ пг/мл.
- У третьому триместрі – $2675 \pm 301,4$ пг/мл.

Співвідношення sVEGF/PlGF у жінок із ПЕ було значно вищим, ніж у здорових вагітних, на всіх етапах спостереження, що свідчить про глибокі порушення у плацентарному кровообігу.

Рівень HSP70 у жінок із ПЕ був значно вищим, ніж у здорових вагітних. На терміні 25–30 тижнів він становив $0,360$ нг/мл (проти $0,178$ нг/мл, $p=0,003$), а до 32–36 тижнів зріс до $0,462$ нг/мл (проти $0,201$ нг/мл, $p=0,011$). Рівень анти-HSP60 також був вищими у жінок із ПЕ, що свідчить про активацію імунних процесів у відповідь на порушення плацентарного кровообігу.

Було доведено, що застосування маркерів стресу (HSP70, анти-HSP60 і анти-GroEL) разом із доплерометричними показниками дозволяє значно підвищити точність діагностики та прогнозування виникнення преєклампсії у вагітних. Результати були отримані шляхом аналізу в рамках множинної регресійної моделі ANOVA.

Ключові слова: вагітність, плацента, плацентарна дисфункція, гестаційна гіпертензія, преєклампсія, доплерометрія, маткові артерії, передчасні пологи, пологи, стан новонародженого, реакція на стрес, HSP70, Іанти-HSP60 антитіла, анти- GroEL антитіла, sFlt-1/PlGF.

SUMMARY

Spichak K.O. Clinical and Laboratory Markers for Monitoring the Effectiveness of Treatment and Predicting Pregnancy Outcomes in Women with Preeclampsia.

A dissertation submitted for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 «Healthcare» under specialty 222 «Medicine» – Bogomolets National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2025.

Annotation content

The dissertation focuses on studying the role of heat shock proteins HSP70, anti-HSP60 and anti-GroEL antibodies, angiogenesis factors (PlGF and sVEGF) in the development of preeclampsia, calculating its risk factors, and implementing a set of measures to reduce maternal and perinatal complications in women.

Preeclampsia remains one of the most severe complications of pregnancy. Early detection of preeclampsia improves pregnancy outcomes; however, there is currently no reliable screening test to predict its development, particularly in full-term pregnancies, where the disease burden is greatest. Despite numerous scientific studies, improving the effectiveness of diagnosis, prediction of pregnancy outcomes, and timing of obstetric and perinatal complications in pregnant women with preeclampsia still requires attention, underscoring the relevance of this study.

The aim of this work is to enhance the effectiveness of preeclampsia diagnostics by determining the role of heat shock proteins HSP70, anti-HSP60 and anti-GroEL antibodies, and angiogenesis factors (PlGF and sVEGF) in the development of preeclampsia, as well as calculating its risk factors.

Objectives of the study:

1. Conduct a retrospective analysis to determine the frequency and structure of preeclampsia cases in pregnant women.
2. Identify risk factors for the development of preeclampsia and establish their prognostic value.
3. Analyze indicators of uteroplacental, placental-fetal, central, and regional fetal blood flow in the third trimester of pregnancy.

4. Determine the levels of angiogenesis factors (PlGF and sVEGF) and their ratios in the blood serum of pregnant women during the first, second, and third trimesters of pregnancy.
5. Assess the levels of heat shock proteins HSP70, anti-HSP60, and anti-GroEL antibodies in the blood serum of pregnant women during the second and third trimesters of pregnancy.
6. Develop and implement an algorithm for diagnostic, therapeutic, and preventive measures throughout pregnancy for high-risk pregnant women to prevent preeclampsia.

A clinical and statistical analysis of pregnancy, delivery, and fetal condition was conducted among healthy women and pregnant women with preeclampsia.

The pregnant participants were divided into two groups for the study: the main group, which included 60 pregnant women with mild preeclampsia, and the control group, which consisted of 50 healthy pregnant women.

The study was carried out in several stages. At the first stage, a retrospective analysis was conducted to determine the frequency and structure of preeclampsia cases in pregnant women.

The second stage involved analyzing the risk factors for preeclampsia in the first trimester of pregnancy and establishing their prognostic value.

At the third stage, fetal condition was assessed based on uteroplacental, placental-fetal, central, and regional fetal blood flow parameters in the third trimester of pregnancy.

During the fourth stage, the levels of heat shock protein HSP70, anti-HSP60 and anti-GroEL antibodies, and angiogenesis factors (PlGF and sVEGF) were measured in the blood serum of pregnant women from the comparison groups during the first, second, and third trimesters of pregnancy.

The fifth stage was dedicated to developing and implementing an algorithm of diagnostic and therapeutic-preventive measures during pregnancy for high-risk pregnant women to prevent preeclampsia.

The following research methods were utilized: clinical and anamnestic examination, laboratory testing, instrumental methods, and mathematical and statistical analysis.

The study design was approved by the Bioethics and Scientific Research Ethics Committee at O.O. Bohomolets National Medical University (Protocol No. 190, dated December 23, 2024). The study did not involve elevated risks for participants and was conducted in compliance with current bioethical regulations and scientific standards for clinical research involving patients.

The study resulted in the development of a combined model incorporating a multivariate analysis of factors to determine the risk of developing preeclampsia after the 24th week of pregnancy in healthy women with a normal somatic condition. This model enables the identification of potential risks for preeclampsia with high efficiency and increased sensitivity.

The scientific novelty of the obtained results.

The studies on the role of heat shock proteins HSP70, anti-HSP60, and anti-GroEL antibodies, as well as angiogenesis factors (PlGF and sVEGF) in the development of preeclampsia, have been further advanced.

The diagnostics of preeclampsia have been improved, and it has been proven that pathological levels of PlGF and sVEGF in the first trimester of pregnancy can indicate a high risk of developing preeclampsia later.

The risk factors for preeclampsia have been refined, and their prognostic value has been established.

For the first time in Ukraine, a multiple regression model for predicting the development of preeclampsia was developed, with the determination of the most sensitive and specific indicator. The model included the following predictors: uterine artery resistance index (RI), umbilical artery pulsatility index (PI), HSP70 level, and anti-HSP60 level.

The practical significance of the results obtained.

Women with severe preeclampsia (PE) (n=248) had a mean gestational age of 35.3 ± 0.5 weeks, which was significantly different from those with mild/moderate PE

(36.8 ± 0.7 weeks, $p=0.000$). The average body mass index (BMI) of pregnant women with PE was 29.8 ± 0.8 (range 22–43). Women with severe PE had a mean BMI of 31.6 ± 0.9 , significantly higher than those with mild/moderate PE (29.6 ± 1.2 , $p=0.0012$).

The incidence of proteinuria in pregnant women with PE was 94.8% ($n=1147$). Thrombocytopenia was documented in 15.3% of cases ($n=186$), elevated ALT and AST levels in 7.6% ($n=93$), hypoalbuminemia in 20.5% ($n=248$), and reduced total protein in 23.0% ($n=279$). Additionally, an increased INR was noted in 18.5% ($n=224$), hemoglobin deficiency in 25.6% ($n=310$), and elevated bilirubin levels in 5.1% ($n=62$).

A majority of pregnant women with PE exhibited hemostatic system disorders: prolonged prothrombin time index (PTI) was observed in 73.6% ($n=890$), and decreased fibrinogen levels in 52.6% ($n=637$).

Women in the main group more frequently ($p=0.001$) reported a history of term deliveries (from 37 weeks) in 30.0% ($n=18$), preeclampsia in 45.0% ($n=27$), and gestational diabetes in 21.7% ($n=13$), compared to the control group (14.0%, 2.0%, and 2.0%, respectively). It was documented that pregnant women with preeclampsia were significantly more likely to have parents with arterial hypertension compared to the control group (11.7% vs. 2.0%, $p=0.00$).

Compared to the control group, pregnant women with preeclampsia more frequently reported complaints of headaches (10.0% vs. 2.0%, $p=0.001$), unexplained weakness and fatigue (10.0% vs. 2.0%, $p=0.012$), lower abdominal pain (8.3% vs. 2.0%, $p=0.011$), and edema of the legs, hands, and face (15.0% vs. 6.0%, $p=0.00$).

The mean fetal heart rate in women with preeclampsia was 136.22 ± 1.5 bpm, significantly lower than in the control group (148.63 ± 1.8 bpm, $p=0.001$).

In women with preeclampsia, premature births at 35–36 weeks of gestation were significantly more frequent compared to the control group (11.7% vs. 2.0%, $p=0.001$). Only in the main group were cases of infants with a birth weight of 1–1.5 kg observed (1.7%, $n=1$), ≤ 6 points on the Apgar scale (5.0%, $n=3$), and 3 neonates (5.0%) required admission to the intensive care unit.

CONCLUSIONS

Over a five-year period (2016–2020), a retrospective study was conducted to assess trends in the number of deliveries and the frequency of complications. During this period, 21,950 deliveries were recorded, averaging $4,390.2 \pm 173.8$ cases per year. A steady increase in the number of deliveries by 18.7% was observed, indicating a gradual rise in birth rates. However, alongside this growth, the incidence of preeclampsia also increased. Preeclampsia was diagnosed in 5.5% of deliveries (n=1209), with severe forms occurring in 6.7% of these cases (n=81). Over the five years, the prevalence of preeclampsia increased by 51.5%, and severe forms rose by 70.4%. This highlights the ongoing significance of the problem and the need for heightened medical attention.

Most cases of preeclampsia were observed in late-term pregnancies (37–42 weeks), accounting for 58.9% (n=713), which was significantly more frequent ($p < 0.05$) compared to early-term cases (25–30 weeks), where the incidence was only 5.1% (n=62). These findings underscore the importance of monitoring in the third trimester, as the primary manifestations of the condition occur during the final stages of pregnancy.

An analysis of factors influencing the development of preeclampsia identified several key indicators. The most significant were disturbances in blood flow in the uterine arteries and the umbilical artery. These parameters were markedly higher in women with preeclampsia compared to healthy pregnancies, indicating impaired placental and fetal blood supply.

Additionally, specific biomarkers play a crucial role in predicting preeclampsia. For example, a low level of PlGF in the first trimester (less than 10 pg/mL, $p = 0.012$) was indicative of a high risk of the condition. By the third trimester, PlGF levels typically remained below 80 pg/mL ($p = 0.001$), a diagnostically significant threshold.

Similarly, elevated sVEGF levels during various pregnancy stages were strongly associated with preeclampsia. These values exceeded 1500 pg/mL in the first trimester ($p = 0.037$), 2000 pg/mL in the second trimester ($p = 0.037$), and 2500 pg/mL in the third

trimester ($p=0.037$). This indicates the activation of pathological processes in placental blood flow, which can have serious consequences for fetal health.

Doppler analysis provided detailed insights into circulatory abnormalities in women with preeclampsia. At 30–32 weeks of gestation, significant disturbances were observed in the uterine artery parameters among women with preeclampsia:

- Resistance Index (RI) on the right side was 0.55 ± 0.3 (compared to 0.39 ± 0.1 in healthy pregnancies, $p=0.002$), and on the left side, it was 0.59 ± 0.2 (compared to 0.41 ± 0.2 , $p=0.011$).
- Pulsatility Index (PI) on the right was 0.98 ± 0.1 (compared to 0.66 ± 0.3 , $p=0.032$), and on the left was 1.01 ± 0.4 (compared to 0.67 ± 0.3 , $p=0.001$).
- Systolic/Diastolic ratio (S/D) was 2.08 ± 0.1 (compared to 1.68 ± 0.1 , $p=0.007$) on the right and 2.12 ± 0.1 (compared to 1.64 ± 0.2 , $p=0.014$) on the left.

In the umbilical vessels of fetuses with preeclampsia (PE), significant deviations were also observed:

- RI: 0.44 ± 0.2 versus 0.65 ± 0.1 ($p=0.003$).
- PI: 0.78 ± 0.2 versus 1.42 ± 0.3 ($p=0.011$).
- S/D: 1.81 ± 1.1 versus 2.99 ± 0.8 ($p=0.000$).

Doppler evaluation of the middle cerebral artery of the fetus also demonstrated reduced values in women with PE, indicating impaired cerebral blood flow in the fetus.

The PlGF levels in women with PE were significantly lower at all stages of pregnancy:

- First trimester: 7.89 ± 2.2 pg/mL.
- Second trimester: 83.4 ± 14.3 pg/mL.
- Third trimester: 62.6 ± 9.1 pg/mL.

Conversely, sVEGF levels were significantly elevated:

- First trimester: 1684 ± 188.1 pg/mL.
- Second trimester: 2289 ± 254.7 pg/mL.
- Third trimester: 2675 ± 301.4 pg/mL.

The sVEGF/PlGF ratio in women with PE was significantly higher compared to healthy pregnancies at all stages, reflecting profound disturbances in placental circulation.

The HSP70 level in women with PE was notably higher than in healthy pregnancies. At 25–30 weeks, it was 0.360 ng/mL (compared to 0.178 ng/mL, $p=0.003$), rising to 0.462 ng/mL by 32–36 weeks (compared to 0.201 ng/mL, $p=0.011$). The level of anti-HSP60 antibodies was also elevated in women with PE, indicating immune activation in response to placental circulatory disturbances.

It was proven that combining stress markers (HSP70, anti-HSP60, and anti-GroEL) with Doppler parameters significantly improves the accuracy of diagnosing and predicting preeclampsia in pregnant women. These results were validated through an analysis using a multiple regression model (ANOVA).

Keywords: *pregnancy, placenta, placental dysfunction, gestational hypertension, preeclampsia, Doppler ultrasonography, uterine arteries, preterm birth, delivery, neonatal status, stress response, HSP70, anti-HSP60 antibodies, anti-GroEL antibodies, sFlt-1/PlGF.*

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

1. Спічак К.О., Говсєєв Д.О. (2023) Аналіз перинатальних результатів у вагітних з артеріальною гіпертензією в Польщі та Україні під час конфлікту. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 2(94):70-76;doi: 10.15574/PP.2023.94.70.
2. Спічак К.О., Говсєєв Д.О. (2024) Клінічні аспекти преєклампсії: результати ретроспективного аналізу. *Ukrainian Journal Health of Woman*. 1(170): 65-70. doi: 10.15574/HW.2024.170.65.
3. Спічак К.О., Говсєєв Д.О. Роль факторів ангиогенезу у розвитку преєклампсії. *Ukrainian Journal Health of Woman*. (2024). 6(175): 4-8. doi: 10.15574/HW.2024.6(175).48

Апробація матеріалів дослідження:

Спічак К. О., Говсєєв Д. О. доповідь на тему «Аналіз перинатальних результатів у вагітних з артеріальною гіпертензією під час військового конфлікту» в рамках конференції «Динамічна зміна поглядів на питання акушерства та гінекології» 14-15 травня 2024 р., НМУ імені О. О. Богомольця кафедра акушерства та гінекології №1.

Зміст

АНОТАЦІЯ	2
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:	16
СПИСОК СКОРОЧЕНЬ	19
ВСТУП	20
РОЗДІЛ 1	28
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	28
1.1. Клінічні особливості преєклампсії та фактори ризику її розвитку.	29
1.2. Патогенез преєклампсії та підходи до її скринінгу.....	33
1.3. Сонографічні зміни у кровотоку при обговорюваному захворюванні вагітних. 40	
1.4. Стратегії, щодо оцінки ризику розвитку преєклампсії.	44
РОЗДІЛ 2	48
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	48
2.1. Загальна характеристика та матеріали роботи.	48
2.2. Методи дослідження.	55
2.2.1 Методи клініко-анамнестичних обстежень.....	55
2.2.2. Лабораторні дослідження.	55
2.2.3. Інструментальні методи дослідження.	58
2.2.4. Методи лікування пацієнток	59
2.2.5 Математично-статистичні методи досліджень.....	59
РОЗДІЛ 3	61
ЧАСТОТА ТА СТРУКТУРА ВИПАДКІВ ПРЕЄКЛАМПСІЇ У ВАГІТНИХ: РЕЗУЛЬТАТИ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛІЗУ	61
3.1. Частота та структура випадків преєклампсії у вагітних за 2016-2020 рр.....	61
3.2. Клінічна характеристика пацієнток з преєклампсією.....	64
РОЗДІЛ 4	74
РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	74
4.1. Особливості клініко-анамнестичного та інструментального обстеження у жінок з преєклампсією.....	74
4.2. Оцінка матково-плацентарного, плацентарно-плодового, центрального та регіонального плодового кровообігу у ІІІ триместрі вагітності.	78
4.3. Аналіз вмісту факторів ангиогенезу (PIGF та sVEGF), теплового шоку HSP70, анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл в сироватках крові вагітних груп порівняння у І, ІІ та ІІІ триместрі вагітності.	83
4.4. Визначення факторів ризику виникнення преєклампсії.	97
РОЗДІЛ 5	102
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ	102

ВИСНОВКИ	117
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	120
СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.....	121
ДОДАТКИ.....	133
Додаток А.....	133
Відомості про публікації результатів дослідження.....	133
Додаток Б	134
Множинна регресійна модель для прогнозування виникнення прееклампсії:	134
Додаток В	135
Акти впровадження	135

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

- АФС – антифосфоліпідний синдром
- ВЗП – внутрішньоутробна загибель плода
- ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
- ВР – відносний ризик
- ВУСП – внутрішньоутробна смерть плода
- ГД – гестаційний діабет
- ЕД – ендотеліальна дисфункція
- ЕК – ендотеліальні клітини
- ЕКЗ – екстракорпоральне запліднення
- ЗРП – затримка росту плода
- ІМТ – індекс маси тіла
- ІР – індекс резистентності
- ОШ – оцінка шансів
- ПЕ – прееклампсія
- ПІ – пульсаційний індекс
- ПІТ – палата інтенсивної терапії
- С/Д – систоло-діастолічне співвідношення
- САТ – середній артеріальний тиск
- СЧВ – червоний вовчак
- ACOG – Американський коледж акушерів і гінекологів
- GWAS – загальногеномні асоціаційні дослідження
- ISSHP – міжнародне товариство з вивчення гіпертензії під час вагітності
- NICE – Національний інститут охорони здоров'я у Великобританії
- PAPP-A – сироватковий протеїн А плазми, пов'язаного з вагітністю
- PLGF – сироватковий плацентарний фактор росту
- sFlt-1 – циркулююча розчинна fms-подібна тирозинкіназа
- UTPI – індекс пульсації маткової артерії
- VEGF – ендотеліальний фактор росту

ВСТУП

Актуальність теми.

Прееклампсія (ПЕ) відноситься до однієї з основних причин материнської та перинатальної смертності [72, 46, 50]. Щороку у всьому світі реєструється понад 2 млн випадків прееклампсії, з яких, за даними Міжнародної федерації гінекологів і акушерів, помирають близько 76 тис. жінок та 500 тис. немовлят. [3, 11].

Хоча повне розуміння патогенезу ПЕ залишається невідомим, поточна теорія вказує на двоетапний процес. Перший етап викликається поверхневим проникненням трофобласту, що призводить до недостатньої реконструкції спіральних артерій. Припускається, що це призводить до другого етапу, який включає в себе материнську відповідь на дисфункцію ендотелію та дисбаланс між ангіогенними та антиангіогенними факторами, що призводить до клінічних ознак обговорюваного захворювання [24, 91, 98].

Розуміння клінічних особливостей прееклампсії допомагає у більш точній діагностиці та управлінні цим захворюванням, дозволяє лікарям швидше виявляти ПЕ у вагітних та вживати відповідних заходів для запобігання тяжких ускладнень [89].

Традиційний підхід до скринінгу, запропонований рекомендаціями NICE або ACOG, які базуються на контрольному списку материнських факторів ризику, має обмежену прогностичну ефективність і більше не може вважатися достатнім для ефективного прогнозування прееклампсії [23]. Нещодавні наукові дослідження демонструють, що найкращим способом визначення групи високого ризику є метод на основі теореми Байєса, який поєднує материнські фактори та біомаркери, а скринінг слід проводити протягом першого триместру вагітності.

Сучасний підхід до скринінгу на ПЕ полягає у визначенні факторів ризику на основі демографічних характеристик матері та історії хвороби [20]. Є дві ключові рекомендації, які змінювалися з часом. За даними Національного інституту охорони здоров'я у Великобританії (NICE), жінок слід вважати групою

високого ризику розвитку ПЕ, якщо вони мають будь-який фактор високого ризику (гіпертонічна хвороба під час попередньої вагітності, хронічна гіпертензія, хронічна ниркова недостатність, цукровий діабет або аутоімунне захворювання) або будь-які два помірні фактори ризику (перша вагітність, вік ≥ 40 років, ІМТ ≥ 35 кг/м², сімейний анамнез ПЕ або інтервал між вагітностями > 10 років).

У США Американський коледж акушерів і гінекологів (ACOG, 2018) опублікував звіт робочої групи з гіпертензії під час вагітності, в якому рекомендував щоденний низький прийом аспірину, починаючи з кінця першого триместру, для жінок з раннім початком ПЕ в анамнезі та передчасними пологами на терміні менше 34 тижнів вагітності, або для жінок із більш ніж однією попередньою вагітністю, ускладненою обговорюваної патологією. Профілактика аспірином у дозі 81 мг/день з 12 та 28 тижнів вагітності (оптимально при < 16 тижнів вагітності) рекомендовано продовжувати щодня до пологів для жінок з одним або декількома факторами високого ризику (анамнез за ПЕ, захворювання нирок, аутоімунне захворювання, діабет 1 або 2 типу та хронічна гіпертензія) або більше ніж один із кількох помірних факторів ризику (перша вагітність, вік ≥ 35 років, ІМТ > 30 кг/м², сімейний анамнез ПЕ, соціально-демографічні характеристики та фактори особистого анамнезу) [9].

Альтернативний підхід до скринінгу на преєклампсію, який дозволяє оцінити її індивідуальні ризики для конкретної пацієнтки, що вимагають пологів до визначеної вагітності, полягає у використанні теореми Байєса для об'єднання апріорного ризику від характеристик матері та історії хвороби з результатами різних комбінацій біофізичних та біохімічних вимірювань. Багатоцентрові дослідження в останнє десятиліття привели до ідентифікації чотирьох потенційно корисних біомаркерів на 11-13 тижні вагітності: середнього артеріального тиску (САТ), індексу пульсації маткової артерії (УТPI), сироваткового протеїну А плазми, пов'язаного з вагітністю (PAPP-A) і сироватковий плацентарний фактор росту (PLGF).

Плацентарний фактор росту – це глікозилований димерний глікопротеїн, що секретується трофобластичними клітинами, і є частиною сімейства ангіогенного васкулярного ендотеліального фактора росту (VEGF). Він зв'язується з рецептором VEGF 1 (VEGFR-1), який, як було доведено раніше, збільшується під час вагітності. PLGF синтезується у цитотрофобластах ворсинок і екстраворсинок і виконує васкулогенні та ангіогенетичні функції. Вважається, що його ангіогенетична здатність відіграє важливу роль у нормальній вагітності, а зміни рівнів PLGF або його інгібіторних рецепторів причетні до розвитку ПЕ [10, 44, 52].

При нормальній вагітності рівень sFLT-1 починає підвищуватися після 30-32 тижня вагітності, а рівень PlGF починає знижуватися після 30 тижня вагітності. Насправді клітинний стрес у синцитіотрофобласті, який виникає протягом останніх 8-10 тижнів вагітності, призводить до біохімічних змін рівнів sFlt-1 і PlGF при нормальній вагітності [34]. Циркулюючі рівні sFlt-1 і PlGF змінюються у пацієнтів з ПЕ. Ця зміна починається до початку захворювання і зберігається протягом перебігу захворювання [75]. У жінок з ПЕ sFlt-1 підвищується приблизно за 5 тижнів до початку захворювання, тоді як рівень PlGF знижується до підвищення sFlt-1 [44]. Отже, для покращення якості діагностики ПЕ деякі дослідження пропонують співвідношення sFlt1/PlGF як кращий маркер порівняно з окремим вимірюванням sFlt1 або PlGF для діагностики ПЕ.

Використання ультразвуку, як інструменту для скринінгу та прогнозуванню ПЕ базується на тому факті, що дефектна плацентація призводить до неповної трансформації спіральних артерій. Гістопатологічні ураження ворсинок плаценти та судин спостерігаються в 4-7 разів частіше при ПЕ, ніж при вагітності без зазначеної патології [28], і пов'язані з підвищеним опірною кровотоку маткової артерії. Таким чином, вимірювання імпедансу (або опору) кровотоку в маткових артеріях за допомогою доплерівської оцінки дає можливість кількісно визначити неповну трансформацію спіральних [67].

Проведений Velauthar L. [95] мета-аналіз показав, що доплерівське дослідження маткових артерій у першому триместрі може передбачити 47,8% випадків ранньої ПЕ (7,9% хибнопозитивних результатів), 39,2% випадків ранньої затримки розвитку плода (6,7% хибнопозитивних результатів). Та 26,4% випадків ПЕ на будь-якій стадії (частота хибнопозитивних результатів — 6,6%) при використанні в якості порогового значення 90-го центиля ПІ або РІ. Проте комбінований скринінг (включаючи материнські фактори, середній артеріальний тиск матері, доплерографію маткової артерії та вимірювання плацентарного фактора росту) має найкращу прогностичну ефективність.

Раннє виявлення ПЕ покращує результати вагітності, але на даний момент немає надійного скринінгового тесту для прогнозування її розвитку, особливо при доношеній вагітності, де існує найбільший тягар захворювання. Традиційний підхід до скринінгу, запропонований рекомендаціями NICE або ACOG, які базуються на контрольному списку материнських факторів ризику, має обмежену прогностичну ефективність і більше не може вважатися достатнім для ефективного прогнозування. Такі рекомендації слід оновити, щоб відобразити нещодавні наукові докази того, що ціллю скринінгу має бути передчасна прееклампсія, найкращим способом визначення групи високого ризику є метод на основі теореми Байєса, який поєднує материнські фактори та біомаркери, а скринінг слід проводити протягом першого триместру вагітності. Однак, незважаючи на існування багатьох наукових досліджень потребує уваги підвищення ефективності діагностики, прогнозування перебігу вагітності та термінів виникнення акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з прееклампсією, що обумовлює актуальність представленої роботи.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна наукова робота в рамках комплексної державної теми «Перинатально–материнські аспекти в акушерській практиці та актуальні питання імунології жіночого здоров'я» (№ держреєстрації 0119U100601) виконана на кафедрі Акушерства, гінекології та неонатології післядипломної

освіти ІПО Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України.

Мета дослідження – підвищити ефективність діагностики преєклампсії, шляхом визначення ролі білків теплового шоку HSP70, анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл, факторів ангіогенезу (PlGF та sVEGF) у розвитку ПЕ та розрахування факторів її розвитку.

Завдання дослідження:

1. На основі ретроспективного аналізу визначити частоту та структуру випадків преєклампсії у вагітних.
2. Визначити фактори ризику виникнення преєклампсії та встановити їх прогностичну цінність.
3. Провести аналіз показників матково-плацентарного, плацентарно-плодового, центрального та регіонального плодового кровообігу у ІІІ триместрі вагітності.
4. Визначити вміст факторів ангіогенезу (PlGF та sVEGF) та їх співвідношення в сироватках крові вагітних під час І, ІІ та ІІІ триместрів вагітності.
5. Оцінити рівень білків теплового шоку HSP70, анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл сироватках крові вагітних під час ІІ та ІІІ триместрів вагітності.
6. Розробити та впровадити алгоритм діагностичних, лікувально-профілактичних заходів протягом вагітності для вагітних групи ризику щодо виникнення преєклампсії.

Об'єкти дослідження – вагітні хворі на преєклампсію.

Предмет дослідження – клінічний перебіг вагітності, гемодинамічні показники матково-плацентарного, плацентарно-плодового, центрального та регіонального плодового кровообігу, рівень білків теплового шоку HSP70, анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл, факторів ангіогенезу (PlGF та sVEGF).

Методи дослідження:

1. Методи клініко-анамнестичних обстежень.
2. Лабораторні дослідження.

3. Інструментальні методи дослідження.
4. Методи лікування пацієнток
5. Математично-статистичні методи досліджень.

Наукова новизна одержаних результатів.

Набули подальшого розвитку дослідження з вивчення ролі білків теплового шоку HSP70, анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл, факторів ангіогенезу (PlGF та sVEGF) у розвитку преєклампсії.

Удосконалена діагностика преєклампсії. Доведено, що вже у першому триместрі вагітності патологічний рівень PlGF та sVEGF може свідчити про високий ризик розвитку ПЕ у подальшому.

Уточнені фактори ризику виникнення преєклампсії та встановлена їх прогностичну цінність.

Уперше в Україні розроблена модель множинної регресії, з метою прогнозування виникнення преєклампсії, з визначенням найбільш чутливого та специфічного показника, яка включала наступні предиктори: ІР маткової артерії, ІІ артерії пуповини, рівень HSP70, рівень анти-HSP60.

Практичне значення одержаних результатів.

Жінки з важким ступенем ПЕ (n=248) в середньому мали $35,3 \pm 0,5$ тижнів вагітності, що вірогідно відрізнялось від показника обстежених з легким/середнім перебігом ПЕ ($36,8 \pm 0,7$, $p=0,000$). Індекс маси тіла у обстежених вагітних з ПЕ у середньому складав $29,8 \pm 0,8$ (від 22 до 43). ІМТ жінок з важким ступенем ПЕ в середньому складав $31,6 \pm 0,9$, що вірогідно відрізнялось від показника обстежених з легким/середнім перебігом ПЕ ($29,6 \pm 1,2$, $p=0,0012$).

Частота протеїнурії у вагітних з ПЕ складала 94,8% (n=1147). Тромбоцитопенію було документовано у 15,3% обстежених (n=186), підвищення рівню АЛТ та АСТ – у 7,6% (n=93), зниження рівня альбуміна – у 20,5% (n=248) та загального білка у 23,0% (n=279), підвищення показника МНО – у 18,5% (n=224), зниження концентрації гемоглобіну – у 25,6% (n=310) та збільшення рівня білірубіна у 5,1% (n=62).

Превалююча кількість обстежених вагітних з ПЕ мали порушення системи гемостазу: подовження ПТТ (73,6%, n=890) та зниження рівня фібриногену (52,6%, n=637).

У жінок основної групи вірогідно частіше (p=0,001) в анамнезі мали пологи з 37 тижня вагітності (30,0%, n=18), преєклампсію (45,0%, n=27) та гестаційний діабет (21,7%, n=13), у порівнянні з показниками групи контролю (14,0%, 2,0%, 2,0%, відповідно). Було документовано, що вагітні з преєклампсією вірогідно частіше мали батьків хворих на артеріальну гіпертензію, порівняно з контролем (11,7% та 2,0%, відповідно, p=0,00).

У жінок з преєклампсією, у порівнянні з вагітними контрольної групи вірогідно частіше були виявлені скарги на головні болі (10,0% та 2,0%, відповідно, p=0,001), необґрунтовану слабкість та втомлюваність (10,0% та 2,0%, p=0,012), біль внизу живота відмічали (8,3% та 2,0%, p=0,011), набряки гомілок, рук, обличчя (15,0% та 6,0%, відповідно, p=0,00). Середній показник ЧСС плода у жінок з преєклампсією дорівнював $136,22 \pm 1,5$ уд/хв, що було вірогідно менше за показник в групі контролю ($148,63 \pm 1,8$ уд/хв, p=0,001).

У жінок з преєклампсією вірогідно частіше, у порівнянні з контролем діти народжувались передчасно на 35-36 тиж. вагітності (11,7% та 2,0%, відповідно, p=0,001). Тільки у жінок основної групи мали місце випадки дітей з масою тіла 1 – 1,5 кг (1,7%, n=1), ≤ 6 балів за шкалою Апгар (5,0%, n=3) та 3 новонароджених (5,0%) були госпіталізовані до ПІТ.

Особистий внесок здобувача.

Дисертантом сумісно з науковим керівником було обрано тему дисертаційного дослідження, розроблено та складено план на основну стратегію виконання роботи. Дисертантом визначено актуальність, мету та задачі дослідження, розроблено його дизайн. Автором особисто опрацьовано наукову літературу за темою дисертації та написано її огляд. Автором особисто проведено формування груп обстеження пацієнток. Дисертантом виконано клініко-параклінічне дослідження хворих. Автором особисто проведено обстеження з отриманням матеріалу для дослідження, заплановані клініко–

лабораторні та інструментальні методи обстеження. На основі отриманих результатів проведено лікування. Автором самостійно, із застосуванням сучасних комп'ютерних програм, проведено статистичну оцінку отриманих результатів, написано всі розділи дисертації та за участю наукового керівника, сформульовано висновки і практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження в лікарську практику. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано наукові статті. Дисертант самостійно оформив дисертаційну роботу.

Апробація результатів дисертації.

1. Основні положення дисертації було заслухано та обговорено на засіданнях кафедри Акушерства, гінекології та неонатології інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (Київ, 2023, 2024).

2. Спічак К. О., Говсеєв Д. О. доповідь на тему «Аналіз перинатальних результатів у вагітних з артеріальною гіпертензією під час військового конфлікту» в рамках конференції «Динамічна зміна поглядів на питання акушерства та гінекології» 14-15 травня 2024 р., НМУ імені О. О. Богомольця кафедра акушерства та гінекології №1.

Публікації.

За темою дисертації опубліковано 3 статті у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України катеорії Б (1 стаття англійською мовою в журналі, що входить до наукометричної базих Scopus)

Обсяг і структура дисертації.

Дисертація викладена на 140 сторінок друкованого тексту, складається з анотації, вступу, огляду літератури, характеристики дизайну, матеріалів і методів дослідження, 2 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, додатків. Роботу ілюстровано 29 таблицями та 27 рисунками. Список літератури містить 104 джерела (з них 86 англійських), який займає 11 сторінок. Додатки займають 8 сторінок.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Прееклампсія (ПЕ) відноситься до однієї з основних причин материнської та перинатальної смертності [73, 46, 50]. Щороку у всьому світі реєструється понад 2 млн випадків прееклампсії, з яких, за даними Міжнародної федерації гінекологів і акушерів, помирають близько 76 тис. жінок та 500 тис. немовлят. [3, 11]. Прееклампсія може призвести до передчасних пологів, що збільшує ризик ускладнень для здоров'я і виживання дитини [38, 72].

Хоча повне розуміння патогенезу ПЕ залишається невідомим, поточна теорія вказує на двоетапний процес. Перший етап викликається поверхневим проникненням трофобласту, що призводить до недостатньої реконструкції спіральних артерій. Припускається, що це призводить до другого етапу, який включає в себе материнську відповідь на дисфункцію ендотелію та дисбаланс між ангіогенними та антиангіогенними факторами, що призводить до клінічних ознак обговорюваного захворювання [24, 91, 98].

За останні 30 років стався науковий прорив знаннях про патофізіологію прееклампсії. Відмовившись від підходу до розуміння прееклампсії, заснованого на концепції розладу як «гіпертензії, спричиненої вагітністю», прееклампсія тепер визнається як синдром, що охоплює набагато більше, ніж просто гіпертензію та протеїнурію [79]. Роль оксидативного та ендоплазматичного стресу ретикулуму, запалення та вторинної ендотеліальної дисфункції, а також важливість ангіогенних та антиангіогенних факторів – усе це вплинуло на наше розуміння патофізіології прееклампсії [22]. Поясненням, яке привертає все більше уваги, є можливість існування більш ніж одного підтипу прееклампсії з різними патофізіологічними шляхами, що призводять до материнської та внутрішньоутробної смертності та захворюваності [79].

Історично склалося так, що в клінічній практиці ПЕ має ранній (<34 тижні вагітності) чи пізній початок (>34 тижні) або легкий чи важкий перебіг (на основі артеріального тиску, клінічних даних і ступеня протеїнурії). Рання ПЕ пов'язана

зі збільшенням кількості немовлят із затримкою внутрішньоутробного розвитку та патологічними ознаками плацентарної дисперфузії [79].

Найважливішим ускладненням, яке потребує великої уваги шляхом ефективного прогнозування та профілактики ПЕ, є внутрішньоутробна смерть плода (ВУСП). Ризик ВУСП значно варіюється залежно від популяції, тяжкості ПЕ та наявності факторів супутніх захворювань [72]. До основних причин ВУСП, пов'язаних із ПЕ, належать гостра та хронічна гіпоксія, плацентарна недостатність, затримка розвитку плода (ЗРП) та відшарування плаценти. Результати проспективного дослідження 113 415 одноплідних вагітностей у Великобританії повідомило про 396 (3,5 на 1000) передпологових ВУСП, з яких 230 (58%) були вторинними через порушення плацентації (ПЕ, ЗРП, відшарування плаценти), а 166 (42%) були спричинені з інших або нез'ясованих причин [101].

1.1. Клінічні особливості прееклампсії та фактори ризику її розвитку.

Клінічні особливості ПЕ можуть значно змінюватись у різних пацієнток. У деяких вагітних ПЕ має більш важкий перебіг і потребує інтенсивного медичного втручання, тоді як у інших симптоми виражені значно менше. Тому вивчення особливостей клінічного перебігу прееклампсії дозволяє індивідуалізувати стратегії лікування кожної жінки [4, 36].

Слід зазначити, що деякі клінічні фактори прееклампсії можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком розвитку серйозних ускладнень для матері та дитини [62]. Вивчення цих особливостей допомагає ідентифікувати пацієнток з високим ризиком та вживати профілактичні заходи для запобігання ускладнень або своєчасного втручання при їх виникненні [68, 88].

Розуміння клінічних особливостей прееклампсії допомагає у більш точній діагностиці та управлінні цим захворюванням, дозволяє лікарям швидше виявляти ПЕ у вагітних та вживати відповідних заходів для запобігання тяжких ускладнень [89].

ПЕ раніше визначали як початок гіпертензії, що супроводжується значною протеїнурією після 20 тижнів вагітності. Останнім часом визначення ПЕ було розширено [72]. Зараз узгодженим міжнародним визначенням ПЕ є те, що запропоновано Міжнародним товариством з вивчення гіпертензії під час вагітності (ISSHP) [21]. Згідно з ISSHP, ПЕ визначається, як систолічний артеріальний тиск ≥ 140 мм рт.ст. та/або діастолічний артеріальний тиск ≥ 90 мм рт.ст. принаймні два рази, виміряні з інтервалом у чотири години у жінок, які раніше мали нормальний тиск, і супроводжується ≥ 1 із наступних симптомів захворювання на 20 тижні вагітності або після неї:

- протеїнурія (тобто ≥ 30 мг/моль співвідношення білок : креатинін; ≥ 300 мг/24 год; або $\geq 2+$ тест-смужка);
- ознаки дисфункції інших органів матері, включаючи: гостре ураження нирок (креатинін ≥ 90 мкмоль/л; 1 мг/дл), ураження печінки (підвищення рівня трансаміназ, наприклад, аланінамінотрансферази або аспартатамінотрансферази > 40 МО/л) з або без правого верхнього квадранту або абдомінальний біль в епігастральній ділянці, неврологічні ускладнення (наприклад, еклампсія, зміна психічного стану, сліпота, інсульт, клонус, сильні головні болі та стійкі зорові скотоми) або гематологічні ускладнення (тромбоцитопенія – кількість тромбоцитів $< 150\ 000$ /мкл, дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові, гемоліз);
- матково-плацентарна дисфункція (така як затримка росту плода, аномальний доплерівський аналіз артерії пуповини або мертвонародження).

Добре встановлено, що низка факторів ризику у матері пов'язана з розвитком ПЕ [9, 39, 40, 46, 50].

Вік матері більше ≥ 35 років на момент пологів, пов'язаний із підвищенням ризику розвитку ПЕ в 1,2-3 рази [17, 42]. Прогностична ймовірність ПЕ зростає, коли вік матері перевищує 35 років, а ймовірність подальшого розвитку швидко зростає у вагітних старше 40 років [40]. В одному дослідженні оцінювався ризик, пов'язаний з віком матері, відповідно до тяжкості ПЕ. За допомогою багатofакторного логістичного регресійного аналізу було

показано, що у жінок після 32 років ризик пізнього початку ПЕ зростає на 4% з кожним річним збільшенням віку [73].

Широко повідомлялося про підвищений ризик розвитку ПЕ у жінок, які не народжували [47]. В одному систематичному огляді повідомляється, що ризик обговорюваної патології збільшується в 3 рази у першу вагітність [27].

Велике популяційне дослідження, яке включало 763.795 першонароджуючих жінок показало, що ризик ПЕ становив 4,1% під час першої вагітності та 1,7% під час наступних вагітностей загалом. Однак ризик становив 14,7% під час другої вагітності для жінок з ПЕ в анамнезі під час першої вагітності та 31,9% для жінок, які мали ПЕ під час попередніх двох вагітностей. Ризик ПЕ у жінок, які народжували без ПЕ в анамнезі, становив 1,1%. Ці спостереження свідчать про те, що ризик обговорюваної патології є більшим у жінок, які не народжували, ніж у жінок, які не народжували. Серед жінок, які народжували, ризик ПЕ під час наступних вагітностей залежить від анамнезу [33].

Дослідження, присвячене ПЕ залежно від тяжкості захворювання, показало, що ПЕ в анамнезі подвоює ризик розвитку з раннім початком (<32 тижнів) під час наступної вагітності на відміну від цієї патології з пізнім початком [65].

Раніше було доведено, що як короткі, так і довгі інтервали між вагітностями пов'язані з підвищеним ризиком ПЕ [41, 81]. Mignini L.E. [56] провели велике багатоцентрове ретроспективне дослідження, яке включало 894 479 жінок, та встановили, що інтервали між вагітностями <12 місяців або >72 місяців пов'язані з вищим ризиком розвитку ПЕ порівняно з інтервалами між вагітностями 12-23 місяці. Описано, що чим довший інтервал, тим вищий ризик розвитку ПЕ. Причини зв'язку між коротким інтервалом між вагітностями та ПЕ неясні, але було запропоновано кілька гіпотез, включаючи фактори, пов'язані з соціально-економічним статусом, післяпологовим стресом, недоїданням і недостатнім доступом до медичних послуг. Водночас підвищений ризик ПЕ у

жінок із тривалими інтервалами між вагітностями може бути пов'язаний з похилим віком матері, безпліддям та соматичними захворюваннями матері [72].

Кілька досліджень повідомляють, що використання допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) подвоює ризик ПЕ [69]. У когортному дослідженні понад 1 мільйона вагітних ризик ПЕ був підвищений у жінок, які піддавалися впливу стимуляційних препаратів незалежно від типу ДРТ порівняно з тими, хто мав спонтанне зачаття (ОШ у діапазоні від 1,32 до 1,83) [51]. Навпаки, використання не гіперестрогенних препаратів для стимуляції яєчників не було пов'язане з підвищеним ризиком ПЕ [51]. Рівень естрогену під час імплантації може призвести до порушення плацентації та зниження матково-плацентарного кровообігу, а також до зменшення кількості маткових спіральних артерій із судинною інвазією [35].

За даними Fisher S.J. [30], жінки, які завагітніли шляхом внутрішньоматкової інсемінації, зокрема донорською спермою, мають більший ризик розвитку ПЕ. Ті, хто пройшли донорське запліднення яйцеклітини *in vitro* (IVF), мають вищий ризик ПЕ, ніж ті, хто пройшов ЕКЗ з аутологічною яйцеклітиною [82]. Докази ЕКЗ-вагітностей із донорством яйцеклітини свідчать про зміну екстраворсинчастого трофобласта та імунологічні зміни в *decidua basalis*, що може перешкоджати модифікації спіральних артерій [60].

Існують суттєві докази того, що ожиріння ($IMT \geq 30$ кг/м²) підвищує у 2-4 рази ризик обговорюваної патології [45, 76, 96]. Точні механізми зв'язку надмірної ваги/ожиріння та ПЕ залишаються неясними. Ожиріння відоме як стан хронічного запалення низького ступеня, який також називають «метазапаленням». Запалення низького ступеня може спричинити ендотеліальну дисфункцію та ішемію плаценти за допомогою імуноопосередкованих механізмів, які, у свою чергу, призводять до виникнення запальних процесів [84].

Існують певні соматичні захворювання, які призводять до розвитку ПЕ. До них належать гіперглікемія під час вагітності (цукровий діабет типу 1 і 2 типу до вагітності; явний діабет під час вагітності та гестаційний діабет, що потребує лікування інсуліном), наявна хронічна гіпертензія, захворювання нирок та

аутоімунні захворювання, такі як системний червоний вовчак (СЧВ) та антифосфоліпідний синдром (АФС). Bartsch E. [18] оцінювали клінічні фактори ризику на терміні вагітності ≤ 16 тижнів у 25 356 655 вагітних жінок у 27 країнах. Пацієнти з хронічною гіпертензією в анамнезі мають вищий ризик розвитку ПЕ, ніж пацієнти без цього захворювання (відносний ризик [ВР] 5,4; 95% ДІ: 4,0–6,5). Існуючий цукровий діабет, АФС, СЧВ та хронічна хвороба нирок також пов'язані з підвищеним ризиком розвитку ПЕ (ВР 3,7; 95% ДІ: 3,1–4,3, ВР 2,8; 95% ДІ: 1,8–4,3, ВР 2,5; 95 % ДІ: 1,0–6,3 і ВР 1,8; 95 % ДІ: 1,5–2,1 відповідно).

1.2. Патогенез преєклампсії та підходи до її скринінгу.

Спадковість преєклампсії оцінюється приблизно в $\sim 55\%$ [31, 92]. Вважається, що материнський генетичний ефект, який приписується спадковості, становить приблизно $\sim 35\%$, а фетальний $\sim 20\%$ [31]. Результати нещодавнього мета-аналізу загальногеномних асоціаційних досліджень (GWAS) свідчать, що материнська та фетальна успадкованість для країн Європи складає 38,1% і 21,3% відповідно, тоді як для Центральної Азії - 54,4% і 42,5%, відповідно [85].

Сучасний підхід до скринінгу на ПЕ полягає у визначенні факторів ризику на основі демографічних характеристик матері та історії хвороби [20]. Є дві ключові рекомендації, які змінювалися з часом. За даними Національного інституту охорони здоров'я у Великобританії (NICE), жінок слід вважати групою високого ризику розвитку ПЕ, якщо вони мають будь-який фактор високого ризику (гіпертонічна хвороба під час попередньої вагітності, хронічна гіпертензія, хронічна ниркова недостатність, цукровий діабет або аутоімунне захворювання) або будь-які два помірні фактори ризику (перша вагітність, вік ≥ 40 років, ІМТ ≥ 35 кг/м², сімейний анамнез ПЕ або інтервал між вагітностями > 10 років).

У США Американський коледж акушерів і гінекологів [9] опублікував звіт робочої групи з гіпертензії під час вагітності, в якому рекомендував щоденний низький прийом аспірину, починаючи з кінця першого триместру, для жінок з раннім початком ПЕ в анамнезі та передчасними пологами на терміні

менше 34 тижнів вагітності, або для жінок із більш ніж однією попередньою вагітністю, ускладненою обговорюваної патологією. Профілактика низькими дозами аспірину у дозі 81 мг/день з 12 та 28 тижнів вагітності (оптимально при <16 тижнів вагітності) рекомендовано продовжувати щодня до пологів для жінок з одним або декількома факторами високого ризику (анамнез за ПЕ, захворювання нирок, аутоімунне захворювання, діабет 1 або 2 типу та хронічна гіпертензія) або більше ніж один із кількох помірному ризику факторів (перша вагітність, вік ≥ 35 років, ІМТ >30 кг/м², сімейний анамнез ПЕ, соціально-демографічні характеристики та фактори особистого анамнезу) [9].

Підхід, рекомендований NICE та ACOG, по суті розглядає кожен фактор ризику, як окремий скринінговий тест з адитивною частотою виявлення та частотою позитивних результатів. Хоча розпізнавання материнських факторів ризику може бути корисним для виявлення жінок групи ризику в клінічній практиці, це не є достатнім інструментом для ефективного прогнозування ПЕ. При скринінгу з використанням рекомендацій NICE рівень виявлення передчасної ПЕ становить 39% і 34% для термінової ПЕ при 10,3% хибнопозитивних результатів. Відповідні показники виявлення під час скринінгу з використанням рекомендацій ACOG становили 90% і 89% при 64,3% хибнопозитивних результатів [64].

Альтернативний підхід до скринінгу на прееклампсію, який дозволяє оцінити її індивідуальні ризики для конкретної пацієнтки, що вимагають пологів до визначеної вагітності, полягає у використанні теореми Байєса для об'єднання апріорного ризику від характеристик матері та історії хвороби з результатами різних комбінацій біофізичних та біохімічних вимірювань. Багатоцентрові дослідження в останнє десятиліття привели до ідентифікації чотирьох потенційно корисних біомаркерів на 11-13 тижні вагітності: середнього артеріального тиску (САТ), індексу пульсації маткової артерії (УТPI), сироваткового протеїну А плазми, пов'язаного з вагітністю (PAPP-A) і сироватковий плацентарний фактор росту (PLGF).

Прееклампсія пов'язана з плацентарною недостатністю, що призводить до значної ендотеліальної дисфункції та ураження органів (рис. 1.1). Таким чином, плацента та ендотеліальні клітини є потенційними джерелами потенційних біомаркерів, які можуть бути у формі РНК, ДНК, білків-метаболітів [49].

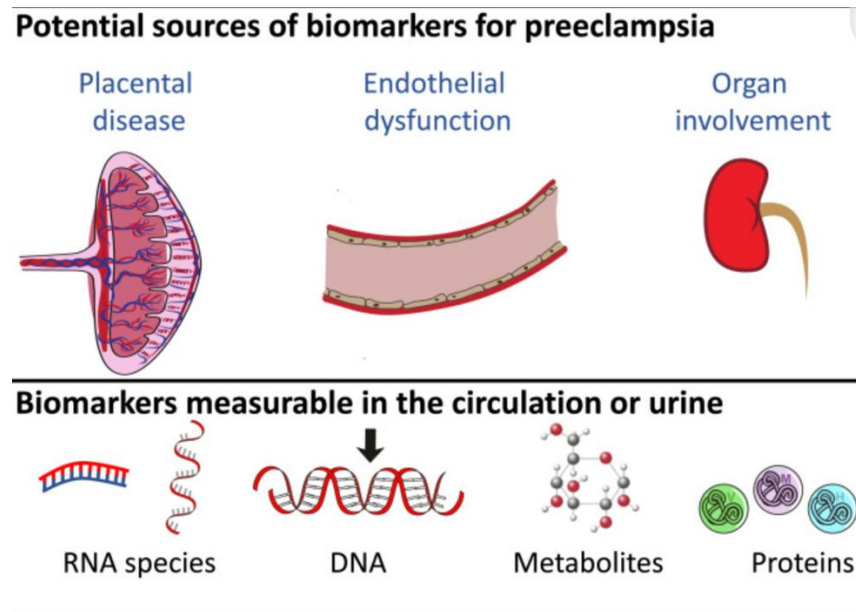


Рис. 1.1. Схематичний опис потенційних джерел біомаркерів прееклампсії та типів, які можна виміряти (адаптовано з [49]).

На початку алгоритм був розроблений на основі дослідження 58 884 одноплідних вагітностей на 11-13 тижні вагітності, включаючи 1426 (2,4%), у яких згодом розвинулася ПЕ; розрахункові показники виявлення передчасної ПЕ та всіх випадків ПЕ становили 77% і 54% (при фіксованому хибнопозитивному рівні 10%). Згодом дані проспективного скринінгу 35 948 одноплідних вагітностей, включаючи 1058 вагітностей (2,9%), що досвідчені РЕ, були використані для оновлення оригінального алгоритму; частота виявлення передчасної та доношеної ТЕЛА становила 75% і 47% відповідно, при частоті хибнопозитивних 10% [12].

Прогностичну ефективність цього алгоритму перевіряли в проспективному багатоцентровому дослідженні 8775 вагітностей, включаючи 239 (2,7%) випадків з ПЕ. Частота виявлення передчасної та доношеної ПЕ становила 75% і 43% відповідно, при хибнопозитивній частоті 10% [64].

У скринінгованій популяції в дослідженні ASPRE, яке включало 26 941 одноплідну вагітність у 13 пологових будинках у шести країнах (Велика Британія, Іспанія, Італія, Бельгія, Греція, Ізраїль), частота виявлення передчасної та доношеної ПЕ після поправки на ефект аспіріну становила відповідно 77% та 43% при хибнопозитивній частоті 9,2% [80].

В останньому проспективному валідаційному дослідженні Національного інституту охорони здоров'я (Велика Британія) на основі моделі Байеса у 16 747 вагітностях, у тому числі у 473 (2,8%) жінок, у яких розвинулась ПЕ, показник позитивних результатів скринінгу становив 10,3%, частота виявлення для всіх ПЕ становила 30%, а для передчасних ПЕ – 41%. Частота виявлення міні-комбінованого тесту (фактори матері, САТ і PAPP-A) для всіх ПЕ становила 43%, що перевищувало показник методу NICE на 12,1% (95% ДІ, 7,9–16,2). У скринінгу передчасної ПЕ за допомогою комбінації факторів матері, САТ, УТPI та PLGF, рівень виявлення становив 82%, що було вище, ніж у методі NICE на 41,6% (95% ДІ, 33,2–49,9); додатково PAPP-A до цієї комбінованої моделі не покращив загальну ефективність скринінгу [87].

Дані трьох проспективних досліджень без інтервенційного скринінгу на 11-13 тижні вагітності, що включало загалом 61 174 одноплідних вагітностей, з урахуванням 1 770 (2,9%) випадків, у яких розвинулась ПЕ, показали, що скринінг за комбінацією факторів ризику матері, MAP, PLGF та УТPI та з використанням порогового ризику 1 на 100 для передчасної ПЕ у білих жінок, показник позитивних результатів скринінгу становив 10%, а показники виявлення ранньої, передчасної та доношеної ПЕ склали 88%, 69% і 40%, відповідно. За такого самого методу скринінгу та обмеження ризику у жінок афро-карибського расового походження рівень позитивних результатів скринінгу становив 34%, а показники виявлення раннього початку, передчасної та доношеної ПЕ дорівнювали 100%, 92% і 75%. % відповідно [87].

Ці результати підкреслюють доцільність скринінгу ПЕ на основі визначення ризику з використанням біомаркерів.

Плацентарний фактор росту – це глікозильований димерний глікопротеїн, що секретується трофобластичними клітинами, і є частиною сімейства ангіогенного васкулярного ендотеліального фактора росту (VEGF). Він зв'язується з рецептором VEGF 1 (VEGFR-1), який, як було доведено раніше, збільшується під час вагітності. PLGF синтезується у цитотрофобластах ворсинок і екстраворсинок і виконує васкулогенні та ангіогенетичні функції. Вважається, що його ангіогенетична здатність відіграє важливу роль у нормальній вагітності, а зміни рівнів PLGF або його інгібіторних рецепторів причетні до розвитку ПЕ [10, 44, 52].

Кілька досліджень показали, що вагітні, у яких згодом розвивається ПЕ мають значно нижчі концентрації PLGF у першому триместрі, ніж у жінок із нормальною вагітністю [25, 90, 93, 99]. Цей сам по собі біомаркер має рівень виявлення 55% і 33%, відповідно, при 10% хибнопозитивних результатів для ідентифікації як ранньої, так і пізньої ПЕ [12]. Систематичний огляд і мета-аналіз Zhong Y. [102] продемонстрували, що PLGF є кращим за інші біомаркери для прогнозування ПЕ. Зокрема, лише концентрації PLGF у матері досягають рівня виявлення 56% при 9% хибнопозитивних показників для прогнозування раннього початку обговорюваного захворювання [102].

Доведено, що декілька факторів впливають на значення PLGF у вагітних жінок. Когортне дослідження понад 42 000 вагітностей, у тому числі 33 147 вимірних за допомогою системи DELFIA Xpress (PerkinElmer Life and Analytical Sciences), 7 065 за допомогою системи Cobas e411 (Roche Diagnostics) і 2 143 за допомогою B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS (Thermo Fisher Scientific) було проведено для оцінки зв'язку PLGF з факторами розвитку ПЕ та материнськими характеристиками [86, 87]. Було встановлено взаємозв'язок значення PLGF та гестаційного віку, віку матері, ваги жінки, расового походження, паління, ПЕ в анамнезі під час попередньої вагітності, цукрового діабету.

PAPP-A – це білок, що зв'язує металопротеїназу з інсуліноподібним фактором росту (IGF), який виділяється синцитіотрофобластом і відіграє

важливу роль у рості та розвитку плаценти. Він посилює мітогенну функцію IGF. Показано, що розвиток ПЕ супроводжується низьким рівнем циркулюючого PAPP-A, що, ймовірно, пов'язано зі зниженою доступністю незв'язаних IGF для виконання їх функціональної ролі на клітинному рівні. PAPP-A є добре встановленим біохімічним маркером у скринінгу трисомій 21, 18 і 13. При еуплоїдних вагітностях значення PAPP-A <5-го перцентилля є у 8%-23% жінок з ПП. Таким чином, як єдиний маркер, він не є точним прогностичним тестом для ПЕ [83].

Результати систематичного огляду і мета-аналізу Morris R.K. [59], який включав 8 досліджень за участю 132 076 вагітних жінок у першому триместрі, продемонстрували, що PAPP-A матері концентрація <5-го перцентилля пов'язана з ризиком розвитку ПЕ з ОШ 1,94 (95% ДІ: 1,63–2,30). Він має рівень виявлення 16% (9-28%) при 8% хибнопозитивних результатів для прогнозування ПЕ.

У когортному дослідженні понад 94 000 вагітностей Tan M.Y. [87] було оцінено зв'язок між PAPP-A, виміряним за допомогою системи DELFIA Xpress (PerkinElmer Life and Analytical Sciences), та материнськими характеристиками. Значний внесок у рівень PAPP-A надають гестаційний вік, материнська вага, зріст, расове походження, паління, цукровий діабет, спосіб зачаття, попередня вагітність з або без ПЕ та Z-показник маси тіла новонародженого під час попередньої вагітності.

Дисбаланс між ангиогенними факторами, такими як фактор росту ендотелію судин та антиангиогенними факторами - fms-подібна тирозинкіназа 1 (sFlt-1), як відомо, пов'язаний з патогенезом обговорюваного захворювання [6, 63].

При нормальній вагітності рівень sFLT-1 починає підвищуватися після 30-32 тижня вагітності, а рівень PlGF починає знижуватися після 30 тижня вагітності. Насправді клітинний стрес у синцитіотрофобласті, який виникає протягом останніх 8-10 тижнів вагітності, призводить до біохімічних змін рівнів sFlt-1 і PlGF при нормальній вагітності [34]. Циркулюючі рівні sFlt-1 і PlGF змінюються у пацієнтів з ПЕ. Ця зміна починається до початку захворювання і

зберігається протягом перебігу захворювання [75]. У жінок з ПЕ sFlt-1 підвищується приблизно за 5 тижнів до початку захворювання, тоді як рівень PlGF знижується до підвищення sFlt-1 [44]. Отже, для покращення якості діагностики ПЕ деякі дослідження пропонують співвідношення sFlt1/PlGF як кращий маркер порівняно з окремим вимірюванням sFlt1 або PlGF для діагностики ПЕ.

Ошовський В.І. та співавт. [6] проаналізували результати визначення рівнів PlGF та sFlt-1 у сироватці крові 128 вагітних у термінах 18–39 тиж. протягом 2017–2020 рр. (середній вік вагітних становив $28,4 \pm 4$ роки; середній гестаційний термін під час проведення дослідження – 26 ± 5 тиж.). Більшість вагітних мали прояви ЗРП (62,5%) та/або преєклампсії (50%). Середній рівень співвідношення sFlt/PlGF становив 1747 пг/мл. У 100% випадків цифрового значення співвідношення понад 850 невдовзі розвинулися ознаки акушерської ангіогенної катастрофи, яка потребувала негайного розродження. Середній час від проведення аналізу до розродження становив 10 днів. У 50% вагітних термінове розродження проводили протягом 48 год після виконання аналізу. Сприятливі неонатальні результати були відзначені у 37,5% жінок. Було виявлено тенденцію до погіршення перинатальних результатів у жінок з надзвичайно високим співвідношенням sFlt-1/PlGF після досягнення показника 850. На думку авторів є раціональними ретельний моніторинг вагітної та розгляд необхідності профілактичного уведення кортикостероїдів для прискорення дозрівання легень плода в цій групі.

Huhn E.A. [34] провели оцінку рівня sFlt-1 і PlGF у 23 пацієток з легкою преєклампсією, 15 із важкою преєклампсією та у 20 нормальних вагітних жінок. Середній рівень sFlt-1/PlGF у пацієнтів з ПЕ (91,33 нг/мл) був значно вищим, ніж у контрольних жінок (17,62) ($p < 0,001$). Аналіз ROC-кривої показав діагностичну точність співвідношення sFlt-1/PlGF у пацієнтів із преєклампсією з площею під кривою (AUC) 0,90, найкращим пороговим значенням 24,96, чутливістю та специфічністю 84,2 та 85,0% відповідно.

Також MacDonald T.M. [49] доповідають, що sFlt-1 і PlGF є анти- і проангіогенними факторами (відповідно), які значно порушуються при преєклампсії. Дослідження PROGNOSIS показало, що співвідношення sFlt-1:PlGF ≤ 38 або нижче може точно виключити ймовірність розвитку преєклампсії протягом наступного тижня з 99,3%, негативною прогностичною цінністю серед жінок на терміні менше 37 тижнів, які пройшли тест на преєклампсію. І навпаки, співвідношення sFlt-1:PlGF >38 лише помірно точне для прогнозування ПЕ з позитивною прогностичною цінністю 36,7% для преєклампсії протягом чотирьох тижнів і чутливістю 66,2% [9].

При порівнянні співвідношення sFlt-1:PlGF і PlGF поодиноці показали однакові результати у прогнозуванні пологів протягом двох тижнів у випадках підозри на передчасну преєклампсію. Висока негативна прогностична цінність дозволяє впевнено виключити захворювання у жінок із нормальними результатами [54].

1.3. Сонографічні зміни у кровотоку при обговорюваному захворюванні вагітних.

Використання ультразвуку, як інструменту для скринінгу та прогнозуванню ПЕ базується на тому факті, що дефектна плацентація призводить до неповної трансформації спіральних артерій. Гістопатологічні ураження ворсинок плаценти та судин спостерігаються в 4-7 разів частіше при ПЕ, ніж при вагітності без зазначеної патології, і пов'язані з підвищеним опірним кровотоку маткової артерії [28]. Таким чином, вимірювання імпедансу (або опіру) кровотоку в маткових артеріях за допомогою доплерівської оцінки дає можливість кількісно визначити неповну трансформацію спіральних артерій [67].

Індекс пульсації (PI) рекомендують використовувати для дослідження резистентності маткової артерії в контексті скринінгу ПЕ (ступень рекомендацій: В). Як описано в практичних рекомендаціях ISUOG щодо використання доплерівської ультразвукової діагностики в акушерстві [19],

систоличний/діастолічний коефіцієнт (S/D), індекс резистентності (RI) та PI є трьома найвідомішими індексами, за допомогою яких можна описати форми хвилі артеріального кровотоку та швидкості.

PI – індекс, який найчастіше використовується; його перевага перед RI в оцінці форми доплерівської хвилі маткової артерії полягає в тому, що PI включає в свій розрахунок усереднене значення всіх максимальних швидкостей протягом серцевого циклу, а не лише дві точки серцевого циклу, як для RI. Крім того, PI більш стабільний і не наближається до нескінченності, коли діастолічні значення відсутні або перевернуті [19].

За допомогою кольорового доплерівського ультразвуку в режимі реального часу основна гілка маткової артерії розташовується прямо в області з'єднання шийки і тіла матки. Доплерівські вимірювання швидкості зазвичай виконуються поруч з цим місцем, трансабдомінально або трансвагінально. Хоча абсолютні швидкості не мають клінічного значення або не мають великого значення, зазвичай використовується напівкількісна оцінка кривих швидкості. Результати вимірювань для правої і лівої маткових артерій слід повідомляти незалежно, і слід зазначити наявність насічок. Насічка якісно визначається як зменшена рання діастолічна швидкість перед максимальною діастолічною швидкістю в доплерівській формі хвилі. Її вираженість визначається різницею між нижньою початковою і максимальною діастолічною швидкістю.

Насічка маткової артерії також використовується для скринінгу PE. Незважаючи на теоретичну вірогідність, як скринінгового маркера, двостороння насічка не є рідкістю при нормальній вагітності в першому триместрі, трапляючись у 43% випадків, що знижує специфічність цього показника [55]. Двостороннє надсічення маткової артерії пов'язане з 22-кратним підвищенням ризику розвитку ПЕ та майже дев'ятикратним збільшенням ризику для новонароджених, малих для гестаційного віку (SGA), однак це може спостерігатися приблизно у 50% вагітних жінок на термінах від 11 + 0 до 13 + 6 тижнів [14]. Таким чином, цей маркер має дуже низьку специфічність для ПЕ.

Допплерівське обстеження маткових артерій на терміні від 11 + 0 до 13 + 6 тижня ререкомендовано проводити трансабдомінально або трансвагінально. Скринінг PI маткової артерії в першому триместрі > 90-го центиля виявляє 48% жінок, у яких розвинеться рання ПЕ, і 26% тих, у кого розвинеться будь-яка преєклампсія, для 10% позитивного результату скринінгу (рівень доказовості: 2++).

Допплерометрія маткових артерій найбільш широко вивчена в терміні від 11 + 0 до 13 + 6 тиж. Це звичайний час для ультразвукового дослідження в першому триместрі в багатьох країнах, і тому практичний з точки зору логістики. Попередня оцінка широко не вивчалася, оскільки інвазія трофобласта ще недостатньо розвинена, щоб її можна було оцінити. Для трансабдомінальної оцінки опору маткової артерії в першому триместрі спочатку отримують середньосагітальний розріз матки та шийки матки. Використовуючи кольорове картування потоку, датчик обережно нахиляють убік, щоб маткові артерії ідентифікувалися за допомогою високошвидкісного кровотоку вздовж шийки та матки (рис. 1.2). Петлю маткової артерії розташовують у парацервікальному відділі, і записують принаймні три ідентичні форми хвилі, використовуючи кут інсонації, якомога ближчий до 0°.

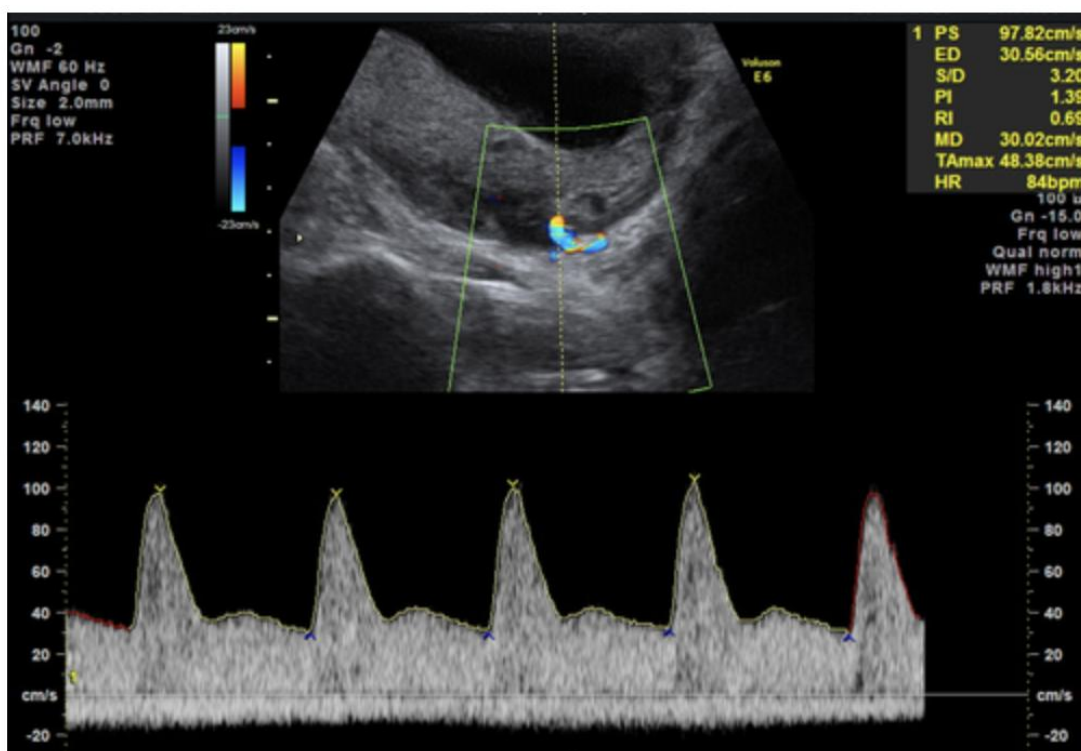


Рис. 1.2. Трансабдомінальна доплерографія маткової артерії в I триместрі.

Середній PI маткової артерії повинен бути індексом вибору для скринінгу ПЕ в першому триместрі (ступень рекомендацій: B).

Проведений Velauthar L. [95] мета-аналіз показав, що доплерівське дослідження маткових артерій у першому триместрі може передбачити 47,8% випадків ранньої ПЕ (7,9% хибнопозитивних результатів), 39,2% випадків ранньої затримки розвитку плода (6,7% хибнопозитивних результатів). Та 26,4% випадків ПЕ на будь-якій стадії (частота хибнопозитивних результатів — 6,6%) при використанні в якості порогового значення 90-го центиля PI або RI. Проте комбінований скринінг (включаючи материнські фактори, середній артеріальний тиск матері, доплерографію маткової артерії та вимірювання плацентарного фактора росту) має найкращу прогностичну ефективність.

Для вимірювання індексу пульсації маткової артерії отримують сагітальний розріз матки та ідентифікують цервікальний канал і внутрішній зів шийки матки [72]. Далі, утримуючи датчик на середній лінії, його обережно нахиляють убік і використовують кольорове картування потоку, щоб ідентифікувати кожен маткову артерію вздовж шийки матки та матку на рівні внутрішнього зіву. Імпульсно-хвильовий доплер використовується з затвором для відбору проб, встановленим на 2 мм, щоб охопити всю судину, і слідкують за тим, щоб кут сондації був менше 30°. Коли отримано три подібні послідовні форми хвилі (рис. 1.3), вимірюється УТРІ та розраховується середнє значення УТРІ лівої та правої артерій.

Ультразвукове доплерографічне дослідження опору кровотоку в маткових артеріях корелює як з гістологічними дослідженнями, так і з клінічною тяжкістю ПЕ. Цей біофізичний маркер є корисним неінвазивним методом оцінки матково-плацентарного кровообігу. Дослідження показали, що значне зниження опору в спіральних артеріях відбувається з розвитком вагітності, що відповідає фізіологічним змінам під час вагітності. Постійно високий опір кровотоку в маткових артеріях є доказом поганої плацентації, яка проявляється у вигляді аномальні форми хвилі швидкості матково-плацентарного потоку. Гістологічне

дослідження біоптатів плацентарного ложа вагітних, уражених ПЕ, показало, що відсутність фізіологічних змін спіральних артерій частіше виявляється у випадках з високим УТРІ [72].

Методологічно вимірювання УТРІ на рівні внутрішнього зів'язка шийки матки протягом першого триместру є більш відтворюваним, ніж вимірювання, отримане на рівні перетину зовнішніх клубових судин [43].

Кілька факторів можуть впливати на значення УТРІ у вагітних жінок. Тап М.У. [86] було проведено когортне дослідження понад 83 000 вагітностей, щоб оцінити взаємозв'язок УТРІ та характеристик матері. Значний незалежний внесок на рівень УТРІ надають гестаційний вік, вік матері, вага, расове походження, історія ПЕ під час попередньої вагітності та діабет 1 типу. Таким чином, перед порівнянням значень між ураженими та неураженими групами, значення УТРІ необхідно скоригувати з урахуванням цих пов'язаних материнських характеристик і гестаційного віку.

Velauthar L. [95] провели великий метааналіз вимірювання УТРІ в першому триместрі для прогнозування ПЕ. Ця робота включала 8 досліджень для прогнозування ПЕ з раннім початком у 41 692 вагітних та 11 – у 39 179 жінок з прогнозуванням обговорюваної патології на будь-якому терміні вагітності. Було встановлено, що аномальний рівень УТРІ у першому триместрі визначали, як менше 90-го перцентиля, що досягає рівня виявлення 48%, при 8% хибнопозитивних результатів для ідентифікації ранньої ПЕ. Рівень виявлення для прогнозування пізнього початку ПЕ знижується до 26% при 7% хибнопозитивних результатів.

1.4. Стратегії, щодо оцінки ризику розвитку прееклампсії.

За останнє десятиліття було досягнуто значних успіхів у скринінгу прееклампсії [8].

Традиційний підхід до скринінгу, запропонований рекомендаціями NICE або ACOG, які базуються на контрольному списку материнських факторів ризику, має обмежену прогностичну ефективність і більше не може вважатися

достатнім для ефективного прогнозування преєклампсії [23]. Нещодавні наукові дослідження демонструють, що найкращим способом визначення групи високого ризику є метод на основі теореми Байеса, який поєднує материнські фактори та біомаркери, а скринінг слід проводити протягом першого триместру вагітності.

Як зазначено вище, біомаркери найкраще використовувати в комбінованій стратегії для прогнозування ПЕ.

Al-Rubaie Z. [13] провели систематичний огляд для оцінки ефективності простих моделей ризику (тільки характеристики матері) у порівнянні зі спеціалізованими моделями, які включають спеціалізовані тести, такі як вимірювання САТ, УТРІ та/або біохімічних маркерів матері для прогнозування ПЕ. Було ідентифіковано 70 моделей із 29 досліджень (17 моделей для прогнозування ПЕ; 31 модель для прогнозування ПЕ з раннім початком; 22 моделі для прогнозування ПЕ з пізнім початком). Серед них 22 були простими моделями, а 48 були класифіковані як спеціалізовані моделі. Порівнюючи просту та спеціалізовану моделі, остання показала кращі результати, ніж прості моделі, у прогнозуванні ПЕ з раннім і пізнім початком, досягнувши додаткових 18% (95% ДІ 0–56) показника виявлення для прогнозування ПЕ за фіксованого помилкового значення (позитивна частота 5% або 10%) Тому для прогнозування преєклампсії автори рекомендують використовувати комбіновану модель.

Mazer Zumaeta A. [53] дослідили 60 875 одноплідних вагітностей, у тому числі 1736 (2,9%), у яких розвинулася ПЕ. Є три основні висновки цього дослідження. По-перше, результативність скринінгу на ПЕ в першому триместрі за комбінацією материнських факторів, САТ, UtA-PI та PlGF є кращою, ніж скринінг за материнськими факторами, САТ, UtA-PI та PAPP-A; наприклад, під час скринінгу за материнськими факторами, САТ, UtA-PI та PlGF, при частоті скринінг-позитивних результатів 10%, рівень виявлення ПЕ з пологами на терміні < 37 тижнів вагітності становив 74,1%, що становило 7,1% (95 % ДІ, 3,8-10,6%) вище, ніж у скринінгу за материнськими факторами, САТ, UtA-PI та PAPP-A.

По-друге, додавання сироваткового РАРР-А не покращує прогноз ПЕ, що забезпечується факторами матері, САТ, UtA-PI та PlGF. По-третє, обмеження ризику та частота позитивних результатів скринінгу для досягнення заданого фіксованого рівня виявлення передчасної ПЕ варіюються залежно від расового складу досліджуваної популяції та того, чи біомаркери, що використовуються для скринінгу, є САТ, UtA-PI та PlGF або САТ, UtA-PI і РАРР-А.

Під час скринінгу за допомогою комбінації материнських факторів, САТ, UtA-PI та РАРР-А у білих жінок, якщо бажаний рівень виявлення передчасної ПЕ становив 75%, граничний ризик має бути 1:140, а частота скринінг-позитивних результатів становитиме 16,9%; у темношкірих жінок, щоб досягти рівня виявлення 75%, межа ризику має становити 1 з 44, а показник позитивних результатів скринінгу становитиме 19,3%.

На думку авторів, у першому триместрі скринінгу на ПЕ кращим біохімічним маркером є PlGF, а не РАРР-А. Однак, якщо використовувати РАРР-А замість PlGF, можна досягти такої ж частоти виявлення, але з вищою частотою позитивних результатів скринінгу [53].

Таким чином, прееклампсія залишається одним із найважчих ускладнень вагітності зі значною вірогідністю, як материнської, так і перинатальної захворюваності. За останнє десятиліття було досягнуто значних успіхів у скринінгу прееклампсії. Раннє виявлення покращує результати, але на даний момент немає надійного скринінгового тесту для прогнозування його розвитку, особливо при доношеній вагітності, де існує найбільший тягар захворювання. Традиційний підхід до скринінгу, запропонований рекомендаціями NICE або ACOG, які базуються на контрольному списку материнських факторів ризику, має обмежену прогностичну ефективність і більше не може вважатися достатнім для ефективного прогнозування. Такі рекомендації слід оновити, щоб відобразити нещодавні наукові докази того, що ціллю скринінгу має бути передчасна прееклампсія, найкращим способом визначення групи високого ризику є метод на основі теореми Байєса, який поєднує материнські фактори та біомаркери, а скринінг слід проводити протягом першого триместру вагітності.

Однак, незважаючи на існування багатьох наукових досліджень потребує уваги підвищення ефективності діагностики, прогнозування перебігу вагітності та термінів виникнення акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з прееклампсією, що обумовлює актуальність представленої роботи.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика та матеріали роботи.

Робота виконана у Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця (ректор університету – д.мед.н., професор Ю.Л. Кучин), на кафедрі Акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти НМУ імені О. О. Богомольця (завідувач кафедри к.мед.н., В.В. Біла).

Основні клінічні, лабораторні та функціональні дослідження проводились на базах: КНП «Київський міський пологовий будинок №5» м. Київ (директор – д.мед.н., професор Д.О. Говсеєв), вивчення показників імуноферментного аналізу здійснювалось у медико-лабораторному центрі ТОВ «МДЦ Медлайф Плюс» (завідувач – д.біо.н., професор П.В. Погрібний).

Метою було представленого дослідження було визначення ролі білків теплового шоку HSP70, анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл, факторів ангіогенезу (PlGF та sVEGF) у розвитку прееклампсії, розрахування факторів її розвитку, а також комплексу заходів у жінок для зниження материнських та перинатальних ускладнень. Для досягнення мети і вирішення поставлених завдань нами протягом 2020-2023 рр. було проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 110 вагітних жінок.

Організація та проведення досліджень проводились із забезпеченням прав та свобод пацієнтів, що передбачені Гельсінською декларацією (Declaration of Helsinki 1964 – 2000) Міжнародної конференції з гармонізації (ICH) та дотримання стандартів належної клінічної практики (GCP), Конвенцією Ради Європи щодо захисту прав та гідності людини у зв'язку з використанням досягнень біології та медицини (від 04.04.1997 р.) і Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики». Протокол дослідження та форми первинної документації затверджено Комісією з медичної етики при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця протокол №190

від 23.21.2024 року із висновком про відповідність роботи сучасним вимогам біоетики та морально-етичних норм. Всі процедури, включаючи збір персональних даних, проводились лише після підписання поінформованої добровільної згоди.

Згідно дизайну дослідження був проведений клініко-статистичний аналіз перебігу вагітності, пологів і стану плода у здорових жінок та вагітних з преєклампсією під час вагітності.

Обстежені вагітні були розподілені на дві групи дослідження. Основну групу склали 60 вагітних, з помірною преєклампсією. Контрольна група була представлена 50 здоровими вагітними.

Дослідження було проведено у декілька етапів (рис. 2.1).

На першому етапі на основі ретроспективного аналізу ми визначали частоту та структуру випадків преєклампсії у вагітних.

На другому етапі був проведений аналіз факторів ризику виникнення преєклампсії у жінок в I триместрі вагітності та встановлена їх прогностична цінність.

Третій етап складався з аналізу стану плода за даними матково-плацентарного, плацентарно-плодового, центрального та регіонального плодового кровообігу у III триместрі вагітності.

На четвертому етапі ми визначали вміст теплового шоку HSP70, анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл, факторів ангиогенезу (PlGF та sVEGF) в сироватках крові вагітних груп порівняння у I, II та III триместрі вагітності.

П'ятий етап дослідження був присвячений розробки та впровадженню алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів протягом вагітності для вагітних групи ризику щодо виникнення преєклампсії.

Критерії включення у дослідження:

1. Жінки віком від 18 до 50 років.
2. Вагітні без наявної екстрагенітальної патології.

Критерії виключення:

1. Вагітні жінки, що мають плід з вадами розвитку.

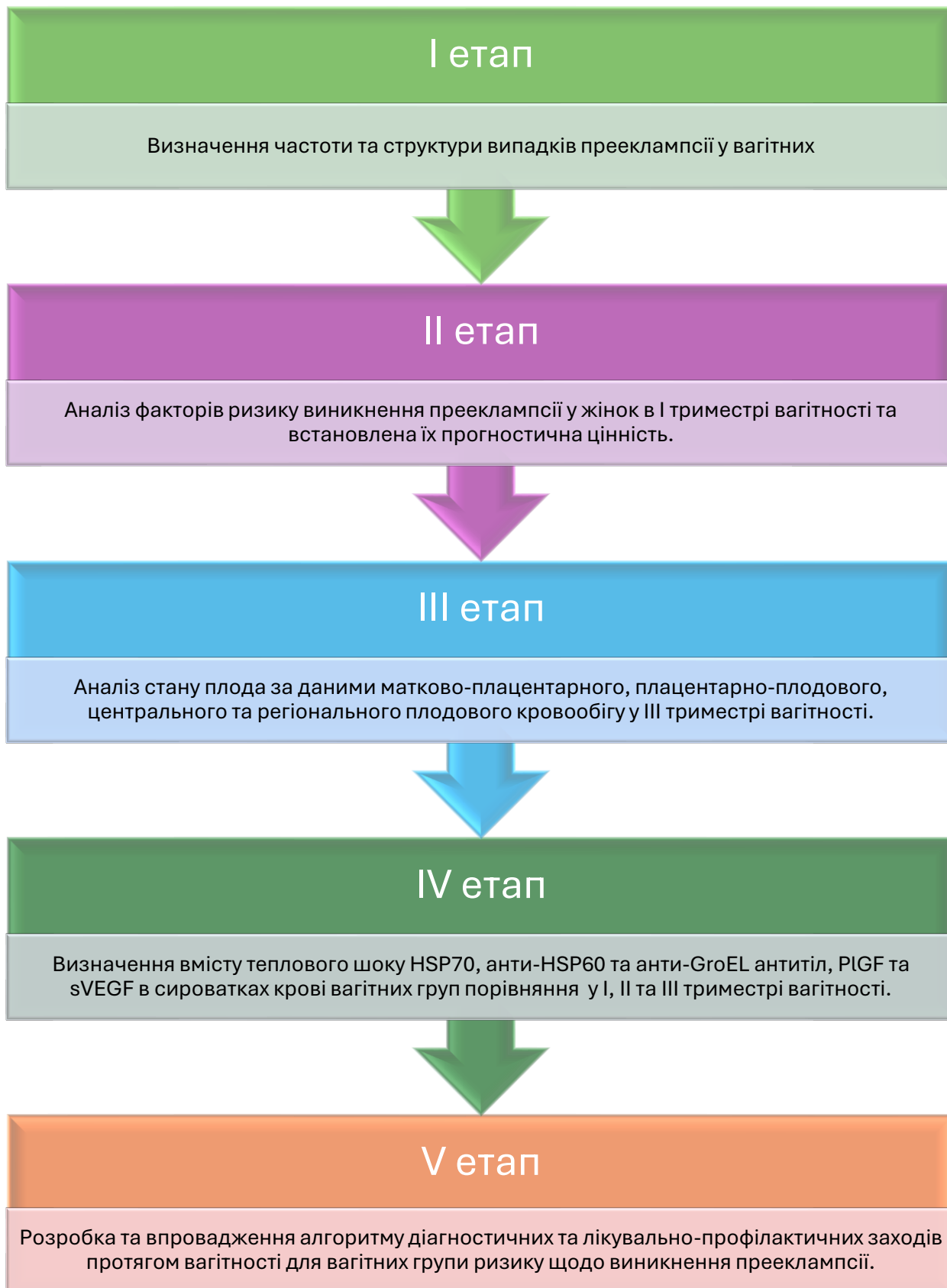


Рис. 2.1. Дизайн дослідження.

Всі жінки підписували інформовану згоду на проведення. Текст інформованої згоди був розроблений на підставі біоетичної експеризи локальним незалежним етичним комітетом.

Верифікацію діагнозу преєклампсії під час вагітності проводили за наказом МОЗ України Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді» від 24 січня 2022 року № 151 та міжнародних критеріїв. Гіпертензію під час вагітності діагностували при сАТ ≥ 140 мм рт.ст. та дАТ ≥ 90 мм рт.ст. при двократному вимірі з інтервалом більше ніж 4 години АБО сАТ ≥ 160 мм рт.ст. та дАТ ≥ 110 мм рт.ст., при однократному вимірюванні.

Помірну преєклампсію діагностували після 20 тижнів вагітності при підвищенні артеріального тиску у межах 140-159 / 90-109 мм рт.ст. та протеїнурією.

Вік жінок основної групи дослідження варіював від 23 до 48 років та в середньому становив $30,5 \pm 1,1$ років та не мав статистично значущої відмінності ($p=0,78$, U-критерій Манна-Уїтні) від обстежених контрольної групи ($30,9 \pm 0,8$ років, від 22 до 42 років).

У таблиці 2.1 представлений розподіл вагітних груп дослідження за віковими категоріями. Статистично значущих відмінностей між показниками вагітних основної групи та групи контролю встановлено не було ($p>0,05$).

Таблиця 2.1

Розподіл обстежених жінок (n=110) за віковими категоріями

Вікова категорія, роки	Основна група (n=60)		Контрольна група (n=50)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
20-30	20	33,3	21	42,0	0,44
30-40	31	51,6	23	46,0	0,12
> 40	9	15,0	6	12,0	0,83

Примітка: p – статистична відмінність між показниками груп дослідження (розрахована за допомогою критерія Фішера).

Згідно даних табл. 2.1, найбільший відсоток серед нашої когорти обстежених, як в основній, так і в контрольній групі склали жінки 30-40 років (51,6% та 46,0%, відповідно).

Серед вагітних основної групи мали народжувати вперше 19 жінок (31,7%), повторно – 41 (68,3%), у контрольній групі – 32,0% ($n=16$) та 68,0% ($n=34$), відповідно, табл. 2.2. Статистично значущих відмінностей між показниками вагітних основної групи та групи контролю встановлено не було ($p>0,05$).

Таблиця 2.2

Розподіл обстежених жінок ($n=110$) за кількістю пологів

Пологи	Основна група ($n=60$)		Контрольна група ($n=50$)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Перші	19	31,7	16	32,0	0,43
Повторні	41	68,3	34	68,0	0,77

Примітка: p – статистична відмінність між показниками груп дослідження (розрахована за допомогою критерія Фішера).

У табл. 2.3 представлені особливості акушерсько-гінекологічного анамнезу у жінок груп дослідження.

Згідно даних табл. 2.3, у жінок основної групи вірогідно частіше ($<0,05$) в анамнезі мали пологи з 37 тижня вагітності (30,0%, $n=18$), прееклампсію (45,0%, $n=27$) та гестаційний діабет (21,7%, $n=13$), у порівнянні з показниками групи контролю (14,0%, 2,0%, 2,0%, відповідно).

**Особливості акушерсько-гінекологічного анамнезу у обстежених жінок
(n=110)**

Анамнез	Основна група (n=60)		Контрольна група (n=50)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Пологи з 37 тижня вагітності	18	30,0	7	14,0	0,001
Аборт до 12 тижня вагітності	25	41,6	23	46,0	0,52
Прееклампсія	27	45,0	1	2,0	0,00
Гестаційний діабет	13	21,7	1	2,0	0,01
Мастопатія	4	6,6	2	4,0	0,67
Поліп	2	3,3	2	4,0	0,66
Кіста яєчника	2	3,3	2	4,0	0,78

Примітка: p – статистична відмінність між показниками груп дослідження (розрахована за допомогою критерія Фішера).

У жінок основної групи народилось 60 здорових немовлят, з них 68,3% (n=41) через самовільні вагінальні пологи, 13,3% (n=8) – оперативні вагінальні пологи, 18,3% (n=11) – шляхом кесарева розтину (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

Варіанти родорозродження у обстежених жінок (n=110)

	Основна група (n=60)		Контрольна група (n=50)	
	Абс.	%	Абс.	%
Самовільні вагінальні пологи	41	68,3	47	94,0
Оперативні вагінальні пологи	8	13,3	1	2,0
Кесарів розтин	11	18,3	2	4,0

Згідно даних табл. 2.4, у жінок контрольної групи народилось 50 здорових немовлят, з них 94,0% (n=47) через самовільні вагінальні пологи, 2,0% (n=1) – оперативні вагінальні пологи, 4,0% (n=2) – шляхом кесарева розтину.

Перинатальні результати у обстежених жінок груп дослідження відображено в таблиці 2.5.

Таблиця 2.5

Перинатальні результати у обстежених жінок (n=110)

	Основна група (n=60)		Контрольна група (n=50)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Передчасно народжені діти (35-36 тижнів)	7	11,7	1	2,0	0,001
Доношені діти	53	88,3	50	100,0	0,12
Маса тіла новонародженого					
1 – 1,5 кг	1	1,7	0	0,0	0,23
1,5 – 2,5 кг	6	10,0	0	0,0	0,01
2,5 – 4 кг	49	81,7	48	96,0	0,33
> 4 кг	5	8,3	2	4,0	0,67
≤ 6 балів за шкалою Апгар	3	5,0	0	-	0,45
Госпіталізація в ПІТ	3	5,0	0	-	0,44
Виписка додому >7 діб	3	5,0	1	2,0	0,11

Примітка: p – статистична відмінність між показниками груп дослідження (розрахована за допомогою точного критерія Фішера).

Як представлено, у табл. 2.5, у жінок з прееклампсією вірогідно частіше, у порівнянні з контролем діти народжувались передчасно на 35-36 тиж. вагітності (11,7% та 2,0%, відповідно, p=0,001).

Тільки у жінок основної групи мали місце випадки дітей з масою тіла 1 – 1,5 кг (1,7%, n=1), ≤ 6 балів за шкалою Апгар (5,0%, n=3) та 3 новонароджених (5,0%) були госпіталізовані до ПІТ.

2.2. Методи дослідження.

2.2.1 Методи клініко-анамнестичних обстежень.

Документами, що використовувались для детального дослідження пацієнтів, були «Історія Вагітності та пологів» (форма №096/о), Індивідуальна карта вагітної та породіллі (форма №111/о) та спеціально розроблена “Індивідуальна карта обстеження вагітних жінок з екстрагенітальної патологією”. З метою визначення гінекологічної і соматичної патології проводився збір анамнестичних даних шляхом опитування. Приділялась особлива увага гінекологічному анамнезу: особливостям менструального циклу, сексуальному анамнезу, гінекологічним захворюванням та втручанням на органах малого тазу. Також оцінювалась кількість вагітностей, наявність невиношування та позаматкових вагітностей.

При проведення антропометричних досліджень визначення маси тіла здійснювали на вивірених вагах з точністю до 0,1 кг. Довжину тіла вимірювали стандартним ростоміром з точністю до 0,1см. Для оцінки відповідності між масою тіла і ростом обстежених ми провели обчислення індексу маси тіла (ІМТ).

Усім пацієнткам нашої когорти було проведено гінекологічне та акушерське обстеження за стандартною методикою.

2.2.2. Лабораторні дослідження.

У всіх вагітних було проведено загальний аналіз крові (з обов'язковим визначення рівня гемоглобіну та тромбоцитів); загальний аналіз сечі; біохімічний аналіз крові (рівень глюкози, креатинін, АлАТ, АсАТ, білірубін).

При недосягненні цільового АТ (120-140 / 80-90 мм.рт.ст.) жінки були додатково обстежені на предмет протеїнурії. Значуща протеїнурія визначалась при рівні протеїну $> 0,3$ г/добу в повній порції сечі за 24 год або 0,3 г/л. Також при підозрі на ПЕ проводили визначення співвідношення протеїн / креатинін для кількісної оцінки рівня протеїнурії у вагітних (за 24 год ≥ 30 мг/ммоль).

Для виключення гестаційного діабету при першому зверненні з приводу вагітності незалежно від наявності факторів ризику цього захворювання визначали натще рівень глюкози у плазмі венозної крові. Якщо при першому скринінгу показники глюкози були в нормі, було проведено пероральний тест толерантності до глюкози (ТТГ) на 24-28 тижні вагітності..

Імуноферментний аналіз (ІФА) для кількісного визначення HSP70, анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл, PlGF та sVEGF.

Перед забором крові вагітні не їли протягом 8 годин. Венозну кров з медіальної кубітальної вени збирали в S-Monovette Serum CAT, центрифугували при кімнатній температурі (10 хвилин при 3000 об/хв для розділення сироватки), відбирали сироватку та зберігали в мікропробірках типу «еппендорф» при -40°C до аналізу HSP70 та при -20°C до аналізів на sVEGF і PlGF.

Сироватка для аналізу антитіл до HSP60 та GroEL була розведена розчином фармацевтичного гліцерину 99.8% у співвідношенні 50:50 та зберігалася в мікропробірках типу «еппендорф» при -20°C . Зразки були оброблені протягом 30 хвилин після забору крові, після зберігання розморожені один раз. Лабораторне дослідження проведено із застосуванням біохімічного аналізатору Erba XL 200 (Erba Lachema, Czech Republic).

Визначення сироваткового HSP70 проводили за допомогою ІФА ELISA Kit (Wuhan Fine Biotech Co., Ltd., China, EH3242) згідно з інструкцією виробника. Стандартна крива становила 31.25-2000 пг/мл, мінімальна концентрація, що визначається набором – 18.75 пг/мл, розрахований коефіцієнт варіації (CV) в аналізі за інструкцією вказаний 5.2%, між аналізами – 5.5%, в лабораторії закладу виявився 5.1% та 6.2% відповідно. Оптичну щільність вимірювали при $\lambda=450$ нм.

Сироваткові анти-HSP60 та анти-GroEL антитіла (Ig G) визначали за допомогою ІФА (патент № 152536 на тест-систему імуноферментну для визначення імуноглобулінів класу G у сироватках крові людей проти антигену еукаріотного білка HSP60 людини, патент № 152535 на тест-систему імуноферментну для визначення імуноглобулінів класу G у сироватках крові

людей проти антигену прокаріотного білка GroEL). Для анти-HSP60 антитіл стандартна крива складала 37–750 нг/мл, а мінімальна концентрація, що може бути визначена – 16 нг/мл. Для анти-GroEL антитіл стандартна крива становила 22-450 нг/мл, а мінімальна концентрація – 6.5 нг/мл. Коефіцієнти варіації для обох методів склали менше 6.0%, як в аналізі, так і між аналізами. Оптичну щільність визначали при $\lambda=405$ нм.

Набори PLGF та sVEGF ІФА є твердофазним імуноферментним аналізом (ІФА), заснованим на принципі сендвіча. Лунки мікротитратора покриті моноклональним антитілом, спрямованим на унікальну антигенну ділянку молекули PLGF. Аліквоту зразка пацієнта, що містить ендогенний PLGF, інкубували у покритій лунці. Після етапу промивання в лунки додавали пов'язане з біотином поліклональне антитіло, специфічне для PLGF.

Після промивання для видалення будь-яких незв'язаних антитіл у лунки додавали ферментний комплекс стрептавідин HRP. Після інкубації незв'язаний ферментний комплекс змивали.

Кількість зв'язаної пероксидази пропорційна концентрації PLGF у зразку. Після додавання розчину субстрату інтенсивність забарвлення була пропорційна концентрації PLGF у зразку пацієнта.

Згідно інструкції, концентрації PLGF під час нормальної вагітності демонстрували постійне підвищення з піком на 28-32 тижнях і послідовне зниження після цього (5% - 95% процентиля). При вагітності з гестозом медіани і нормальні значення значно знижені (рис. 2.4).

Населення	номер	Медіана PLGF (пг/мл)	5% – 95% Процентиль PLGF (пг/мл)
Здорові вагітні жінки (7-39 тиждень вагітності)	59	207	33 - 918
Здорові вагітні жінки (27-32 тиждень вагітності) (* ці значення також включені в розрахунок на тижні 7 - 39)	17*	537,95	161 - 950
Вагітні з гестозом (12-38 тиждень вагітності)	34	33.08	12 - 139
Вагітні з гестозом (27-32 тиждень вагітності) (** ці значення також включені в розрахунок на тижні 12 - 38)	13**	77.14	13.97 - 268

Рис. 2.4. Оцінка показників PLGF, згідно інструкції.

Для оцінки ймовірності прееклампсії, дотримувались показників, зазначених в інструкції: < 42 пг/мл у 15-18 тиж. вагітності та <100 пг/мл – у 20-22 тиж. вагітності.

2.2.3. Інструментальні методи дослідження.

Вимірювання артеріального тиску проводили на обох руках (сидячи та лежачи за допомогою апарату MedTech на верхніх кінцівках та оцінювали згідно міжнародних нормативів (центильні таблиці).

Для вивчення та оцінювання особливостей матково-плацентарного та плодового кровообігу у обстежених вагітних проводили доплерографію.

Допплерометричне обстеження проводили у III триместрі вагітності на апараті «Siemens G40» (Німеччина). Для вивчення матково-плацентарної і фетоплацентарної гемоциркуляції реєстрували спектри кровотоку в маткових артеріях, артеріях стінки матки, судинах плаценти, пупковому канатику, в аорті та басейні середньомозкової артерії (СМА) плода, венозній протоці. Для кожної судини обчислювали пульсовий (PI), резистентний (RI) індекси та систоло-діастолічне співвідношення (S/D), для венозної протоки максимальну швидкість кровотоку, плацентарний коефіцієнт (ПК). При аналізі швидкісних показників ураховували $\cos \alpha$ (45° – 55°).

Діагностична оцінка стану плода проводилась за допомогою ультразвукового дослідження в термінах 27-33, 36-40 тижнів гестації.

Кількісний аналіз доплерівського спектру базувався на отриманні наступних параметрів: пікової систолічної швидкості кровотоку, кінцевої діастолічної швидкості, усередненої за часом максимальної швидкості кровотоку. Крім швидкісних параметрів кровотоку розраховували ряд індексів:

а) індекс периферичного опору, або індекс резистентності (IP), - відношення різниці пікової систолічної та кінцевої діастолічної швидкості кровотоку до пікової систолічної швидкості кровотоку;

б) пульсаційний індекс (PI) – відношення різниці між піковою систолічною швидкістю та кінцевою діастолічною швидкістю кровотоку до усередненої за часом максимальної швидкості кровотоку.

2.2.4. Методи лікування пацієнок

Лікування ГГ та ПЕ було проведено відповідно до наказу МОЗ України Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді» від 24 січня 2022 року № 15. Використовували антигіпертензивні препарати I ряду з доведеною ефективністю щодо зниження ризику розвитку ускладнень (метилдофа, дигідропіридинові антагоністи кальцієвих каналів, бета-адреноблокатори) та їх комбінації. При неможливості нормалізації АТ за допомогою препаратів I ряду додатково призначали препарати II ряду (урапідил). Дозування зазначених препаратів визначали згідно інструкції. Цільовим рівнем АТ вважали 120-140/80-90 мм. рт. ст. У випадках підвищенні АТ $\geq 160/110$ мм. рт. ст. вагітну госпіталізували.

2.2.5 Математично-статистичні методи досліджень.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили методами варіаційної та альтернативної статистики з використанням комп'ютерного пакету програм "Microsoft Office", MedStat та StatTech v. 1.2.0. Перевірку вибірки на нормальність проводили за допомогою критерію Колмогорова – Смірнова. У випадках, коли аналізовані ознаки підпорядковувалися закону нормального розподілу, використовували параметричні критерії: середнє арифметичне значення показника (M), вибіркоче середнє квадратичне відхилення (S), стандартна помилка середнього (m), ліва і права межа 95% довірчого інтервалу оцінки середнього значення; для порівняння кількісних ознак використовували критерій Фішера. Різницю вважали вірогідною при $p \leq 0,05$.

При порівнянні кількісних ознак двох сукупностей не зв'язаних вибірок, що підкоряються закону нормального розподілу, використовували t-критерій Стьюдента, якщо порівнювані сукупності не зв'язаних вибірок підпорядковувалися закону нормального розподілу - критерій Манна-Уїтні.

Для оцінки якісних ознак був використаний критерій Фішера. Критичний рівень значущості аналізованих статистичних гіпотез в проведеному дослідженні

брали за значення менше 0,05, при цьому ймовірність відмінності становила понад 95%.

Монофакторний аналіз визначення впливу чинників на показники виживаності проводився за допомогою методу ANOVA.

З метою прогнозування була побудована модель множинної регресії. Для оцінки внеску кожного предиктора були розраховані значення Бета-коефіцієнтів.

РОЗДІЛ 3

ЧАСТОТА ТА СТРУКТУРА ВИПАДКІВ ПРЕЕКЛАМПСІЇ У ВАГІТНИХ: РЕЗУЛЬТАТИ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛІЗУ

3.1. Частота та структура випадків преєклампсії у вагітних за 2016-2020 рр.

На першому етапі нашого дослідження ми проаналізували 21950 випадків пологів за 2016-2020 роки.

Загальна кількість пологів варіювала від 4007 у 2016 році до 4931 у 2020 р. та в середньому складала $4390,2 \pm 173,8$ випадків на рік (рис. 3.1).

Протягом 5 років спостереження було документовано приріст випадків пологів на 18,7%.

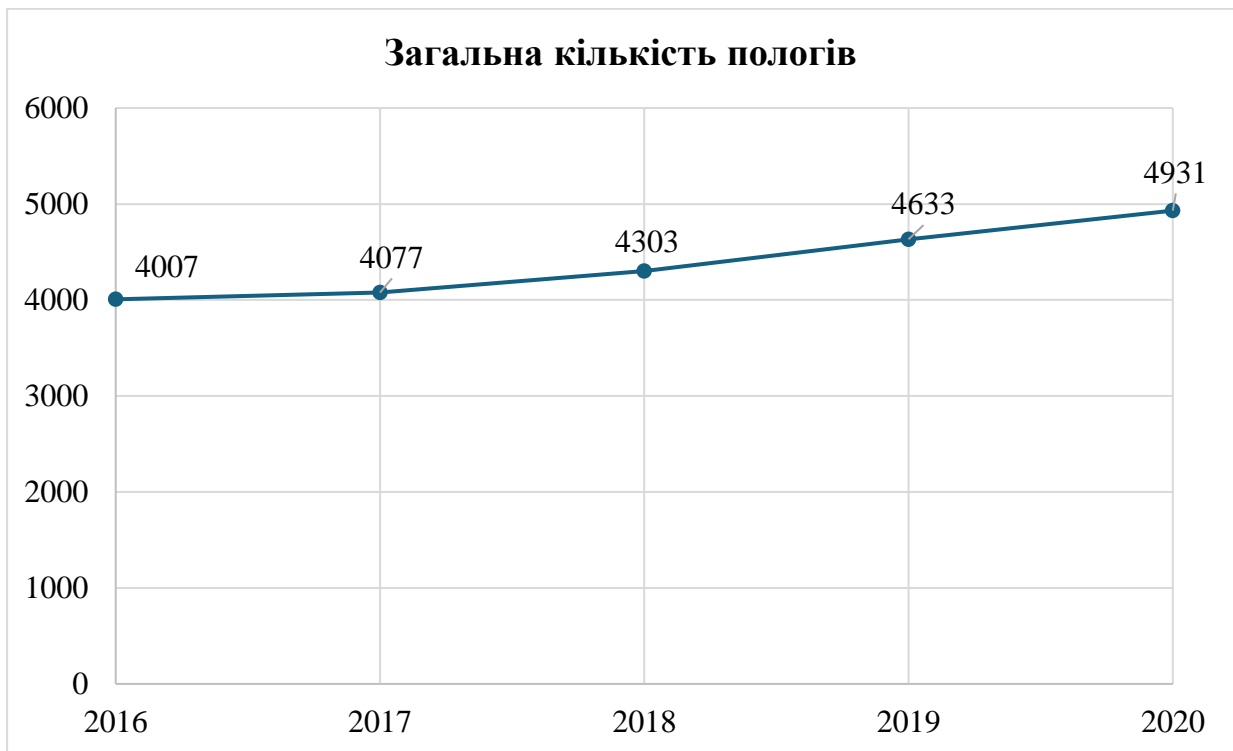


Рис. 3.1. Кількість випадків пологів за 2016-2020 рр.

Протягом 5-річного періоду спостереження було документовано 1209 випадків преєклампсії (табл. 3.1), відповідно частота обговорюваної патології становила 5,5%.

Випадки прееклампсії за 2016-2022 рр.

Рік	Загальна кількість пологів	n
2016	4007	143
2017	4077	224
2018	4303	278
2019	4633	269
2020	4931	295

Частота ПЕ у 2016 р. становила 3,6% (n=143), у 2017 – 5,5% (n=224), у 2018 – 6,5% (n=278), у 2019 – 5,8% (n=269), у 2020 – 6,0% (n=295) (рис. 3.2).

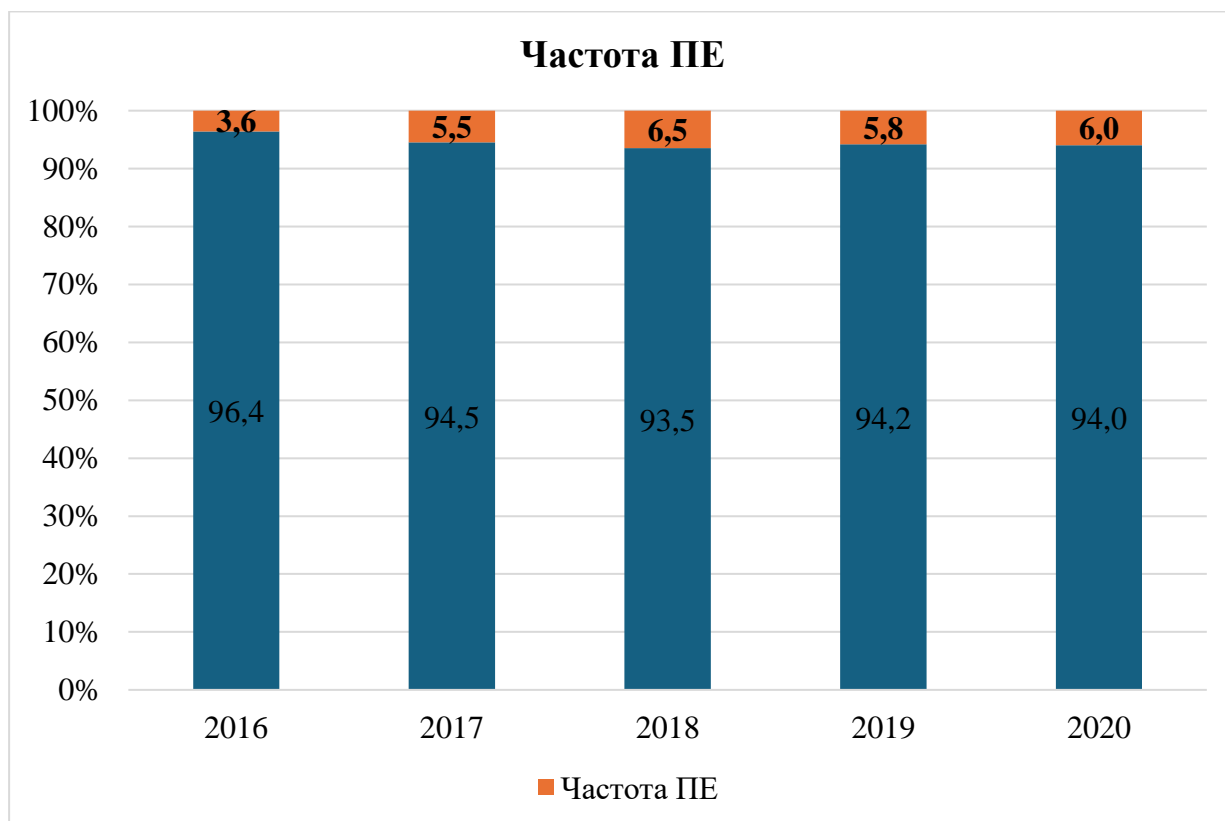


Рис. 3.2. Частота випадків прееклампсії за 2016-2020 рр.

За 2016-2020 років серед виявлених 1209 випадків прееклампсії було документовано 81 (6,7%) випадок тяжкого ступеню обговорюваної патології (табл. 3.2). Частота ПЕ тяжкого ступеню у 2016 р. становила 0,2% (n=8), у 2017 – 0,3% (n=13), у 2018 – 0,3% (n=11), у 2019 – 0,5% (n=22), у 2020 – 0,5% (n=27).

Частота випадків прееклампсії тяжкого ступеню за 2016-2022 рр.

Рік	Випадки ПЕ	Випадки ПЕ тяжкого ступеню
		Абс. (%)
2016	143	8 (0,2)
2017	224	13 (0,3)
2018	278	11 (0,3)
2019	269	22 (0,5)
2020	295	27 (0,5)

Примітка: частота ПЕ тяжкого ступеню розраховано від загальної кількості пологів у відповідний рік.

За 5 років спостереження було документовано приріст випадків ПЕ на 51,5%, а її тяжкого ступеню на 70,4%.

Окрім встановленого діагнозу прееклампсії у 2193 випадках (10,0%) було діагностовано набряки, протеїнурія, гіпертензивні розлади (табл. 3.3). Протягом 5-ти річного періоду спостереження приріст зазначених патологій становив 42,7%, а частота у 2016 р. складала 7,4% (n=296), у 2017 – 10,7% (n=438), у 2018 – 10,1% (n=433), у 2019 – 11,0% (n=509), у 2020 – 10,5% (n=517).

Випадки набряків, протеїнурії, гіпертензивних розладів за 2016-2022 рр.

Рік	Загальна кількість пологів	Абс.	%
2016	4007	296	7,4
2017	4077	438	10,7
2018	4303	433	10,1
2019	4633	509	11,0
2020	4931	517	10,5

Так, протягом 2016-2020 років було документовано 21950 випадків пологів. В середньому кількість пологів на рік складала $4390,2 \pm 173,8$ випадків.

За 5 річний період спостереження було документовано приріст випадків пологів на 18,7%. Загальна частота преєклампсії становила 5,5% (n=1209), з них - 81 (6,7%) тяжкого ступеню. Частота ПЕ у 2016 р. становила 3,6%, у 2017 – 5,5%, у 2018 – 6,5%, у 2019 – 5,8%, у 2020 – 6,0%. За 5 років спостереження було документовано приріст випадків ПЕ на 51,5%, а ПЕ тяжкого ступеню на 70,4%. Окрім встановленого діагнозу преєклампсії у 2193 випадках (10,0%) було діагностовано набряки, протеїнурія, гіпертензивні розлади. Протягом 5-ти річного періоду спостереження приріст зазначених патологій становив 42,7%.

3.2. Клінічна характеристика пацієток з преєклампсією.

На наступному етапі нашого дослідження була досліджена клінічна характеристика пацієток з ПЕ (n=1209).

У табл. 3.4. представлені данні акушерського анамнезу.

Серед обстежених жінок превалювали вагітні з I-III вагітністю (79,4%, n=961), які мали в анамнезі від I до II пологів (97,4%, n=1178).

Кожна п'ята жінка (20,5%, n=248) мала 4 та більше вагітностей в анамнезі.

Таблиця 3.4

Акушерський анамнез пацієток з ПЕ (n = 1209)

Показник	Абс.	%	p
<i>Вагітність</i>			
1-3	961	79,4	0,011
4-6	248	20,5	
<i>Пологи</i>			
1-3	1178	97,4	0,002
4-6	31	2,5	

Примітка: p – достовірність відмінностей, розраховано за допомогою критерія Фішера.

Обстежені жінки з ПЕ знаходились у середньому на $36,5 \pm 0,9$ тижні вагітності (від 29 до 41), рис. 3.3.

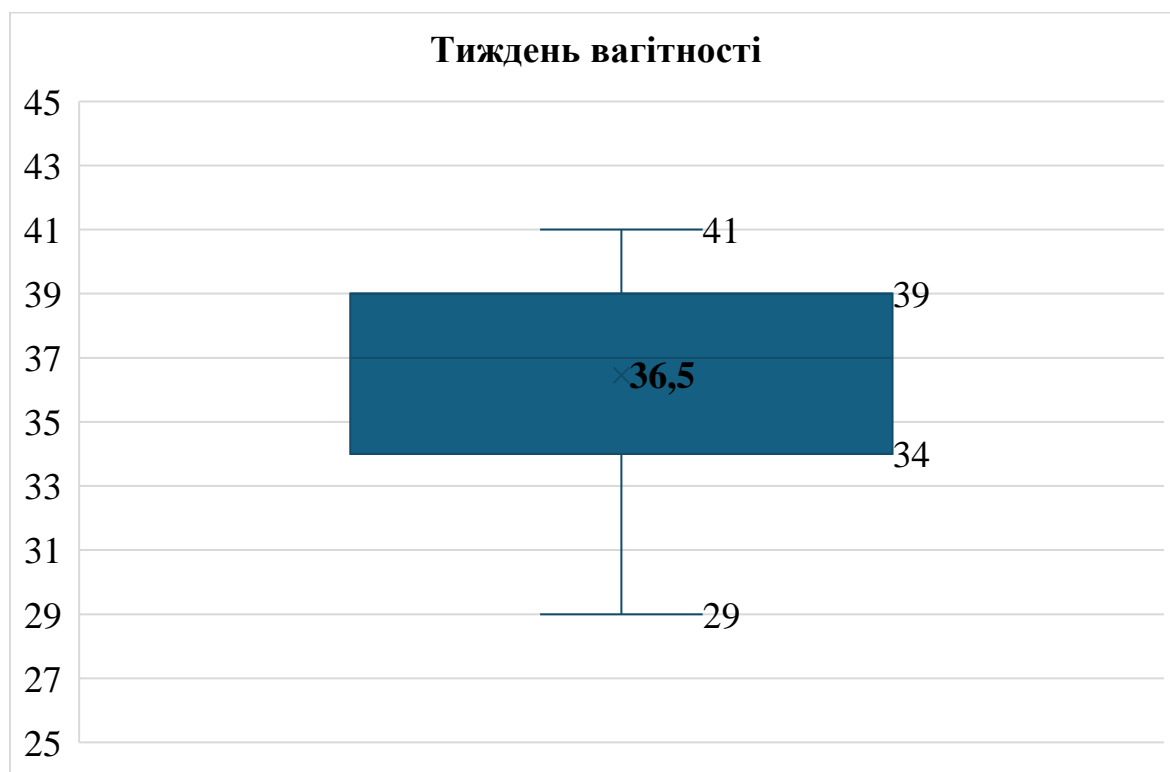


Рис. 3.3. Розподіл вагітних з преєклампсією за терміном вагітності.

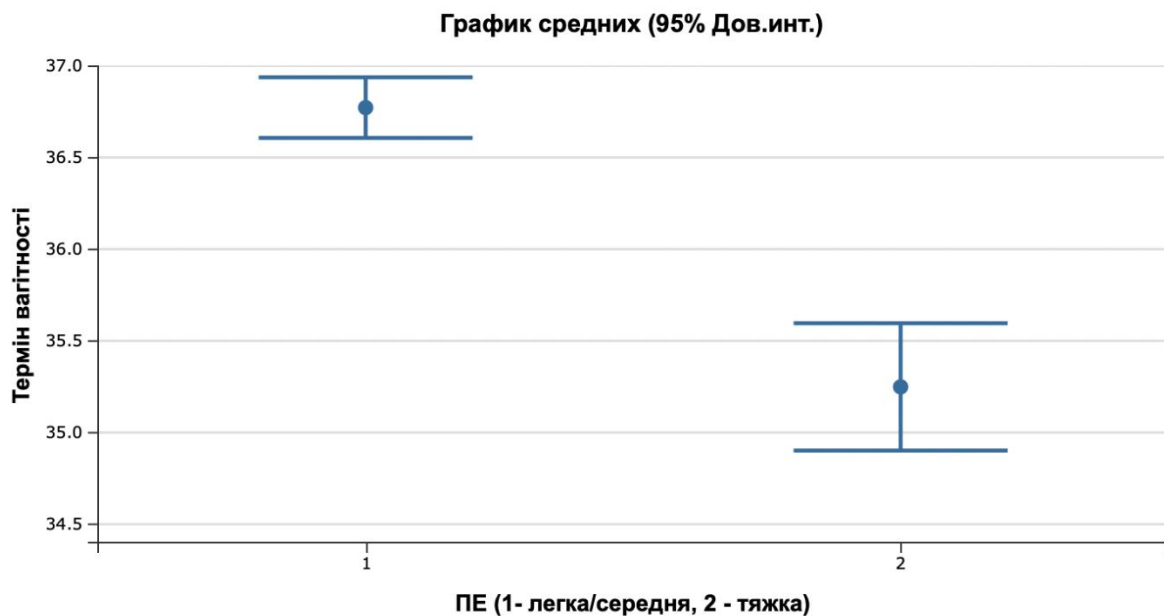
Було встановлено залежність ступеню ПЕ від терміну вагітності (табл. 3.5, рис. 3.4). Жінки з важким ступенем ПЕ ($n=248$) в середньому мали $35,3 \pm 0,5$ тижнів вагітності, що вірогідно відрізнялось від показника обстежених з легким/середнім перебігом ПЕ ($36,8 \pm 0,7$, $p=0,000$).

Таблиця 3.5

Акушерський анамнез пацієток з ПЕ ($n = 1209$)

Ступінь ПЕ	Тиждень вагітності	p
Легка/середня ($n=961$)	$36,8 \pm 0,7$	0,000
Важка ($n=248$)	$35,3 \pm 0,5$	

Примітка: p – достовірність відмінностей, розраховано за допомогою критерія Фішера.



3.4. Залежність ступеня тяжкості ПЕ від тижня вагітності.

Індекс маси тіла у обстежених вагітних з ПЕ у середньому складав $29,8 \pm 0,8$ (від 22 до 43).

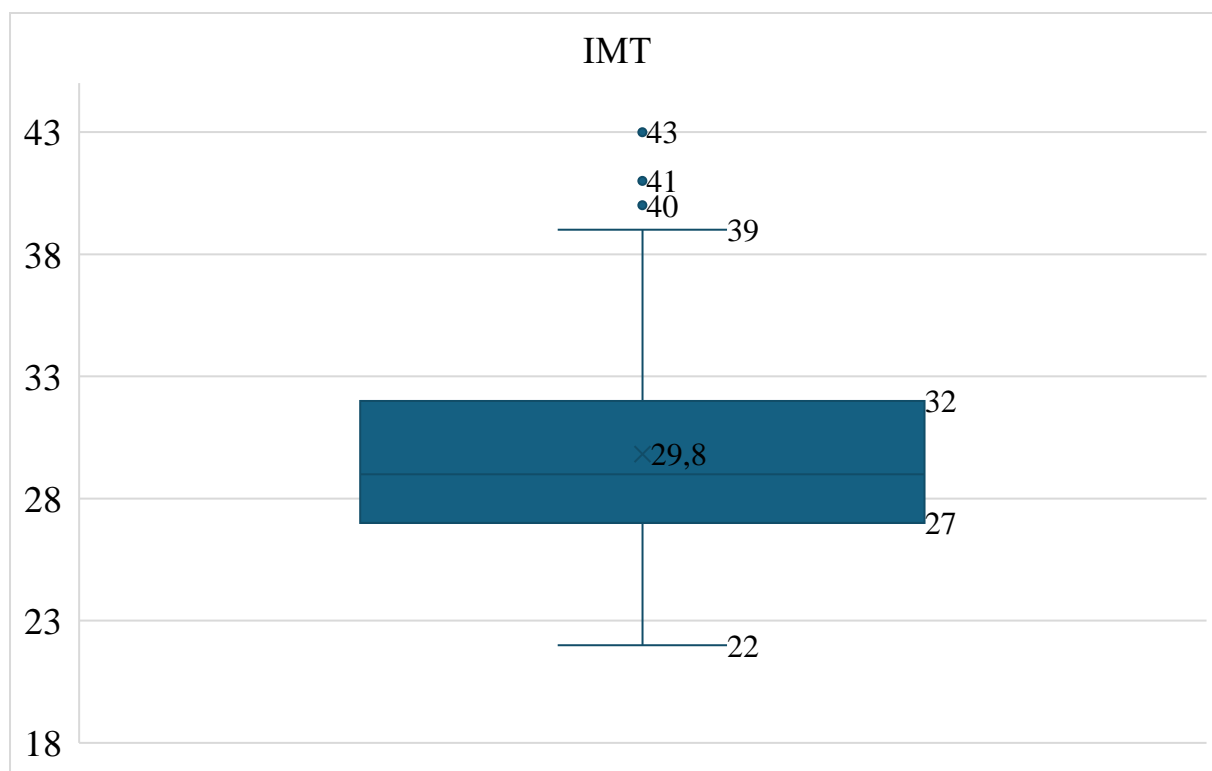


Рис. 3.5. Розподіл вагітних з преєклампсією за індексом маси тіла.

Було встановлено залежність ступеню ПЕ від ІМТ (табл. 3.6, рис. 3.6). ІМТ жінок з важким ступенем ПЕ в середньому складав $31,6 \pm 0,9$, що вірогідно

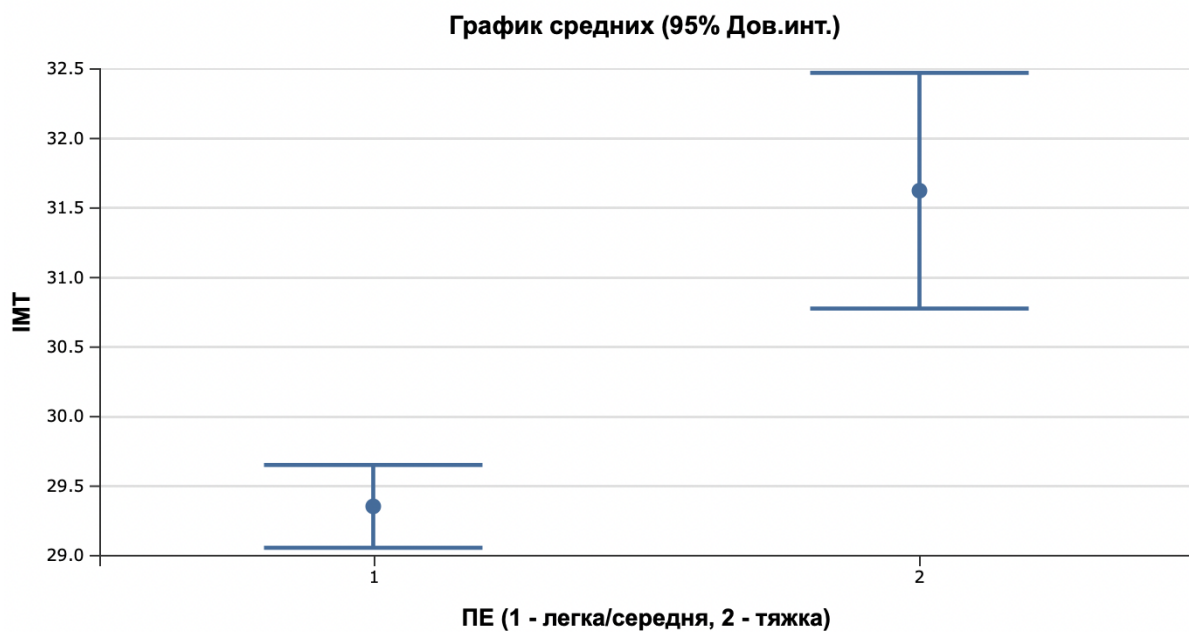
відрізнялось від показника обстежених з легким/середнім перебігом ПЕ ($29,6 \pm 1,2$, $p=0,0012$).

Таблиця 3.6

Акушерський анамнез пацієток з ПЕ (n = 1209)

Ступінь ПЕ	Тиждень вагітності	p
Легка/середня (n=961)	$29,6 \pm 1,2$	0,0012
Важка (n=248)	$31,6 \pm 0,9$	

Примітка: p – достовірність відмінностей, розраховано за допомогою критерія Фішера.



3.6. Залежність ступеня тяжкості ПЕ від індекса маси тіла.

Частота протеїнурії у вагітних з ПЕ складала 94,8% (n=1147), рис. 3.7. Всі вагітні з важким ступенем ПЕ мали протеїнурію (n=248, 100%), у обстежених з легким/середнім перебігом ПЕ її було діагностовано у 93,5% (n=899).



Рис. 3.7. Частота (%) протеїнурії у обстежених вагітних з ПЕ (n=1209).

У табл. 3.7 представлені дані щодо гематологічних показників обстежених жінок з ПЕ.

Таблиця 3.7

Гематологічні зміни у обстежених жінок з ПЕ (n = 1209)

Показник	Абс.	%	р
Протеїнурія			
немає	62	5,1	0,001
є	1147	94,8	
Тромбоцити			
норма	1023	84,6	0,023
знижені	186	15,3	
АЛТ			
норма	1116	92,3	0,0012
підвищення	93	7,6	
Альбумін			
норма	961	79,4	0,022

знижений	248	20,5	
АСТ			
норма	1116	92,3	0,000
підвищений	93	7,6	
Загальний білок			
норма	930	76,9	0,002
знижений	279	23,0	
ПТІ			
подовження	890	73,6	0,002
норма	319	26,3	
Фібриноген			
норма	572	47,3	0,0016
знижений	637	52,6	
МНО			
норма	985	81,4	0,032
підвищений	224	18,5	
Гемоглобін			
норма	899	73,5	0,04
знижений	310	25,6	
Білірубін			
норма	1147	94,8	0,003
підвищення	62	5,1	

Примітка: р – достовірність відмінностей, розраховано за допомогою критерія Фішера.

Згідно даних табл. 3.7, тромбоцитопенію було документовано у 15,3% обстежених (n=186), підвищення рівню АЛТ та АСТ – у 7,6% (n=93), зниження рівня альбуміна – у 20,5% (n=248) та загального білка у 23,0% (n=279), підвищення показника МНО – у 18,5% (n=224), зниження концентрації гемоглобіну – у 25,6% (n=310) та збільшення рівня білірубіна у 5,1% (n=62).

Звертає увагу, що превалююча кількість обстежених вагітних з ПЕ мали порушення системи гемостазу: подовження ПТІ (73,6%, n=890) та зниження рівня фібриногену (52,6%, n=637).

У табл. 3.8 представлені дані щодо патологічних змін, виявлених при об'єктивному обстеженні вагітних з ПЕ.

Таблиця 3.8

Клінічна патологія у обстежених жінок з ПЕ (n = 1209)

	Абс.	%	p
Набряки			
є	558	46,1	0,071
немає	651	53,8	
Неврологічні порушення			
є	868	71,7	0,002
немає	341	28,2	
Зорові порушення			
є	1116	92,3	0,011
немає	93	7,6	
Біль в епігастрії			
є	1147	94,8	0,000
немає	62	5,1	
Олігурія			

є	1209	100,0	-
немає	-	-	-

Примітка: р – достовірність відмінностей, розраховано за допомогою критерія Фішера.

Як представлено у табл. 3.8, серед обстежених вагітних з ПЕ 53,8% (n=651) мали набряки, у 71,7% (n=868) було діагностовано неврологічні порушення та у 92,3% (n=1116) – зорові; на біль в епігастрії скаржились 94,8% (n=1147); олігурію мали всі жінки дослідження (100%, n=1209). Так, серед обстежених жінок превалювали вагітні з I-III вагітністю (79,4%, n=961), які мали в анамнезі від I до II пологів (97,4%, n=1178). більша частка жінок, що мали прееклампсію були на 37-42 тижні вагітності (58,9%, n=713), що було вірогідно (p<0,05) частіше у порівнянні з 25-30 тижнями (5,1%, n=62). Обстежені жінки з ПЕ знаходились у середньому на 36,5 ± 0,9 тижні вагітності (від 29 до 41). Жінки з важким ступенем ПЕ (n=248) в середньому мали 35,3 ± 0,5 тижнів вагітності, що вірогідно відрізнялось від показника обстежених з легким/середнім перебігом ПЕ (36,8 ± 0,7, p=0,000). Індекс маси тіла у обстежених вагітних з ПЕ у середньому складав 29,8 ± 0,8 (від 22 до 43). ІМТ жінок з важким ступенем ПЕ в середньому складав 31,6 ± 0,9, що вірогідно відрізнялось від показника обстежених з легким/середнім перебігом ПЕ (29,6 ± 1,2, p=0,0012). Частота протеїнурії у вагітних з ПЕ складала 94,8% (n=1147). Всі вагітні з важким ступенем ПЕ мали протеїнурію (n=248, 100%), у обстежених з легким/середнім перебігом ПЕ її було діагностовано у 93,5% (n=899). Тромбоцитопенію було документовано у 15,3% обстежених (n=186), підвищення рівню АЛТ та АСТ – у 7,6% (n=93), зниження рівня альбуміна – у 20,5% (n=248) та загального білка у 23,0% (n=279), підвищення показника МНО – у 18,5% (n=224), зниження концентрації гемоглобіну – у 25,6% (n=310) та збільшення рівня білірубіна у 5,1% (n=62). Звертає увагу, що превалююча кількість обстежених вагітних з ПЕ мали порушення системи гемостазу: подовження ПТІ (73,6%, n=890) та зниження рівня фібриногену (52,6%, n=637). серед обстежених вагітних з ПЕ 53,8% (n=651) мали набряки, у 71,7% (n=868) було діагностовано неврологічні

порушення та у 92,3% (n=1116) – зорові; на біль в епігастрії скаржились 94,8% (n=1147); олігурію мали всі жінки дослідження (100%, n=1209). Таким чином, протягом 2016-2020 років було документовано 21950 випадків пологів. В середньому кількість пологів на рік складала $4390,2 \pm 173,8$ випадків. За 5 річний період спостереження було документовано приріст випадків пологів на 18,7%. Загальна частота преєклампсії становила 5,5% (n=1209), з них - 81 (6,7%) тяжкого ступеню. Частота ПЕ у 2016 р. становила 3,6%, у 2017 – 5,5%, у 2018 – 6,5%, у 2019 – 5,8%, у 2020 – 6,0%. За 5 років спостереження було документовано приріст випадків ПЕ на 51,5%, а ПЕ тяжкого ступеню на 70,4%. Окрім встановленого діагнозу преєклампсії у 2193 випадках (10,0%) було діагностовано набряки, протеїнурія, гіпертензивні розлади. Протягом 5-ти річного періоду спостереження приріст зазначених патологій становив 42,7%.

Серед обстежених жінок превалювали вагітні з I-III вагітністю (79,4%, n=961), які мали в анамнезі від I до II пологів (97,4%, n=1178). більша частка жінок, що мали преєклампсію були на 37-42 тижні вагітності (58,9%, n=713), що було вірогідно ($p < 0,05$) частіше у порівнянні з 25-30 тижнями (5,1%, n=62). Обстежені жінки з ПЕ знаходились у середньому на $36,5 \pm 0,9$ тижні вагітності (від 29 до 41). Жінки з важким ступенем ПЕ (n=248) в середньому мали $35,3 \pm 0,5$ тижнів вагітності, що вірогідно відрізнялось від показника обстежених з легким/середнім перебігом ПЕ ($36,8 \pm 0,7$, $p=0,000$). Індекс маси тіла у обстежених вагітних з ПЕ у середньому складав $29,8 \pm 0,8$ (від 22 до 43). ІМТ жінок з важким ступенем ПЕ в середньому складав $31,6 \pm 0,9$, що вірогідно відрізнялось від показника обстежених з легким/середнім перебігом ПЕ ($29,6 \pm 1,2$, $p=0,0012$).

Частота протеїнурії у вагітних з ПЕ складала 94,8% (n=1147). Всі вагітні з важким ступенем ПЕ мали протеїнурію (n=248, 100%), у обстежених з легким/середнім перебігом ПЕ її було діагностовано у 93,5% (n=899). Тромбоцитопенію було документовано у 15,3% обстежених (n=186), підвищення рівню АЛТ та АСТ – у 7,6% (n=93), зниження рівня альбумінна – у 20,5% (n=248) та загального білка у 23,0% (n=279), підвищення показника МНО – у 18,5%

(n=224), зниження концентрації гемоглобіну – у 25,6% (n=310) та збільшення рівня білірубіна у 5,1% (n=62). Звертає увагу, що превалююча кількість обстежених вагітних з ПЕ мали порушення системи гемостазу: подовження ПТІ (73,6%, n=890) та зниження рівня фібриногену (52,6%, n=637). серед обстежених вагітних з ПЕ 53,8% (n=651) мали набряки, у 71,7% (n=868) було діагностовано неврологічні порушення та у 92,3% (n=1116) – зорові; на біль в епігастрії скаржились 94,8% (n=1147); олігурію мали всі жінки дослідження (100%, n=1209).

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

4.1. Особливості клініко-анамнестичного та інструментального обстеження у жінок з преєклампсією.

Під час збору анамнезу було встановлено, що 3,3% (n=2) обстежених основної групи палили та вживали алкоголь під час вагітності, що вірогідно не відрізнялось від контролю (0 та 2,2%, відповідно), табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Соціальний анамнез у обстежених жінок (n=110)

	Основна група (n=60)		Група контролю (n=50)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Вживання алкоголю	2	3,3	0	0,0	0,44
Паління	2	3,3	1	2,0	0,32

Примітка: p – статистична відмінність між показниками груп дослідження (розрахована за допомогою критерія Фішера).

Результати порівняльного аналізу спадковості за захворюваннями серцево-судинної системи, ЦД, онкологічною патологією та розладами згортання крові у жінок груп дослідження представлені у табл. 4.2.

Було документовано, що вагітні з преєклампсією вірогідно частіше мали батьків хворих на артеріальну гіпертензію, порівняно з контролем (11,7% та 2,0%, відповідно, p=0,00).

Таблиця 4.2

Обтяжена спадковість у обстежених жінок (n=110)

	Основна група (n=60)		Група контролю (n=50)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Артеріальна гіпертензія	7	11,7	1	2,0	0,00
Ішемічна хвороба серця	6	10,0	4	8,0	0,65
Цукровий діабет	2	3,3	0	0,0	0,11

Злоякісні пухлини	2	3,3	2	4,0	0,43
Розлади згортання крові	5	8,3	3	6,0	0,77

Примітка: p – статистична відмінність між показниками груп дослідження (розрахована за допомогою критерія Фішера).

У табл. 4.3, відображені дані, щодо частоти скарг в групах порівняння.

Таблиця 4.3

Скарги у обстежених жінок (n=110)

Скарги	Основна група (n=60)		Група контролю (n=50)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Головні болі	6	10,0	1	2,0	0,001
Розлади зору	4	6,7	2	4,0	0,34
Необґрунтована слабкість, втомлюваність	6	10,0	1	2,0	0,012
Біль внизу живота	5	8,3	1	2,0	0,011
Набряки гомілок, рук, обличчя	9	15,0	3	6,0	0,00

Примітка: p – статистична відмінність між показниками груп дослідження (розрахована за допомогою критерія Фішера).

Як представлено у табл. 4.3, головні болі було констатовано вірогідно частіше у жінок з преєклампсією, у порівнянні з контрольною групою (10,0% та 2,0%, відповідно, $p=0,001$).

Розлади зору зустрічались майже з однаковою частотою у жінок основної (6,7%, n=4) та контрольної груп (4,0%, n=2).

Серед жінок з преєклампсією 10,0% (n=6) скаржились на необґрунтовану слабкість, втомлюваність, коли в контролі – лише 1 вагітна (2,0%, $p=0,012$).

Скарги на біль внизу живота відмічали 5 вагітних (8,3%) основної групи та 1 жінка в контролі (2,0%, $p=0,011$).

Набряки гомілок, рук, обличчя було діагностовано вірогідно частіше у жінок з прееклампсією, у порівнянні з контрольною групою (15,0% та 6,0%, відповідно, $p=0,00$).

Показники розміру тазу та окружності живота вірогідно не відрізнялись у обстежених груп дослідження (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Показники розміру тазу та окружності живота у обстежених жінок (n=110)

Показники (см)	M ± m		p
	Основна група (n=60)	Група контролю (n=50)	
D.sp	24,17 ± 0,6	24,36 ± 0,8	0,23
D.cr	27,96 ± 1,1	28,11 ± 1,2	0,11
D.troch	31,50 ± 0,4	30,89 ± 0,8	0,44
C.ext	19,17 ± 0,3	19,76 ± 0,9	0,44
C.diag	112,00 ± 0,1	111,56 ± 0,1	0,32
C.vera	110,00 ± 0,2	111,78 ± 0,2	0,11
Окружність живота	79,33 ± 2,6	78,58 ± 2,2	0,70

Примітка: p – статистична відмінність між показниками груп дослідження (розрахована за допомогою U-критерія Манна-Уїтні).

У табл. 4.5 представлені показники УЗД дослідження плода на 30-32 тижні вагітності в групах порівняння.

Середній показник ЧСС плода у жінок з прееклампсією дорівнював $136,22 \pm 1,5$ уд/хв, що було вірогідно менше за показник в групі контролю ($148,63 \pm 1,8$ уд/хв, $p=0,001$).

Таблиця 4.5

Показники ультразвукового дослідження плода у обстежених жінок (n=110)

Показники	M ± m	p
-----------	-------	---

	Основна група (n=60)	Група контролю (n=50)	
ЧСС, уд/хв	136,22 ± 1,5	148,63 ± 1,8	0,001
БПР, мм	81,51 ± 1,3	80,48 ± 1,1	0,34
ЛПР, мм	101,80 ± 1,0	100,89 ± 1,2	0,12
ОГ, мм	294,66 ± 3,4	293,57 ± 3,3	0,11
ОЖ, мм	270,09 ± 4,4	271,10 ± 4,5	0,65
ДС, мм	60,07 ± 1,4	60,67 ± 1,0	0,11
ДП, мм	53,26 ± 1,1	54,42 ± 0,8	0,43
Передбачувана вага, г	1864,08 ± 73,4	1837,70 ± 75,6	0,44
Вертикальний розмір, мм	56,19 ± 1,6	57,38 ± 1,7	0,32
Товщина паценти	30,99 ± 0,8	31,63 ± 0,5	0,11

Примітка: р – статистична відмінність між показниками груп дослідження (розрахована за допомогою U-критерія Манна-Уїтні).

Результат УЗД дослідження плода свідчили, що у 96,7% (n=58) випадків в основній групі та 98,0% (n=49) в контролі його положення було повздовжнім. Головка плода у 42 жінок основної групи (70,0%) знаходилась у позиції 1 та у 18 (30,0%) – у позиції 2, що вірогідно не відрізнялось від показників контролю (62,0% та 38,0%).

У всіх випадках (100%), як основної групи так і контролю плід мав пропорційні розміри, нормальну кількість навколоплідних вод, II ступінь зрілості легень та 4 камери серця. У всіх обстежених плодів пуповина мала 3 судини.

Характеристика плаценти на 30-32 тижні вагітності в групах порівняння за даними УЗД представлена у табл. 4.6. Групи не мали вірогідної різниці за своїми показниками.

Таблиця 4.6

**Показники ультразвукового дослідження плаценти у обстежених жінок
(n=110)**

Показник	Основна група (n=60)		Група контролю (n=50)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Локалізація плаценти					
По задній стінці	39	65,0	34	68,0	0,66
По передній стінці	21	35,0	16	32,0	0,12
Розташування плаценти					
Норма	57	95,0	48	96,0	0,78
Патологія	3	5,0	2	4,0	0,45
Структура					
Кальциноз	60	100	50	100,0	1,34

Примітка: p – статистична відмінність між показниками груп дослідження (розрахована за допомогою критерія Фішера).

4.2. Оцінка матково-плацентарного, плацентарно-плодового, центрального та регіонального плодового кровообігу у III триместрі вагітності.

Доведено, що плацентарна дисфункція супроводжує практично усі ускладнені вагітності, в тому числі ПЕ (Герман Л.В., 2015), та її своєчасна діагностика є важливим для сприятливого закінчення пологів та збереження здоров'я плода та матері. Визначення її ланок у III триместрі вагітності було одним із завдань нашого дослідження.

Відомо, що при неускладненій вагітності в основній ланці маткової артерії кровообіг має типовий двофазний спектр і характеризується низькою пульсацією і високими діастолічними швидкостями з першого триместру вагітності. Із прогресуванням вагітності в ранньому фетальному періоді (у 14- 15 тиж.) відмічається поява постійної діастолічної швидкості кровотоку в плодово-плацентарній ланці. Тому, із прогресуванням інвазії трофобласта і гестаційних змін спіральних артерій спостерігається покращення матково- плацентарної циркуляції і поступове збільшення об'єму плодово-плацентарного кровообігу (Герман Л.В., 2015).

У табл. 4.7 представлені доплерометричні показники кровотоку у маткових артеріях на 30-32 тижні вагітності в групах порівняння. Всі показники у жінок з преєклампсією були вірогідно більшими за контрольну групу.

Таблиця 4.6

Показники кровотоку у маткових артеріях у обстежених жінок (n=110)

Показники	M ± m		p
	Основна група (n=60)	Група контролю (n=50)	
IP справа, од.	0,55 ± 0,3	0,39 ± 0,1	0,002
IP зліва, од.	0,59 ± 0,2	0,41 ± 0,2	0,011
PI справа, од.	0,98 ± 0,1	0,66 ± 0,3	0,032
PI зліва, од.	1,01 ± 0,4	0,67 ± 0,3	0,001
С/Д справа	2,08 ± 0,1	1,68 ± 0,1	0,007
С/Д зліва	2,12 ± 0,1	1,64 ± 0,2	0,014

Примітка: p – статистична відмінність між показниками груп дослідження (розрахована за допомогою U-критерія Манна-Уїтні). IP – індекс резистентності, PI – пульсаційний індекс, С/Д – систоло-діастолічне співвідношення.

Згідно даних табл. 4.7, індекс резистентності у правій матковій артерії у жінок з ПЕ складав $0,55 \pm 0,3$ од., а в лівій – $0,59 \pm 0,2$ од., що було вірогідно більше показників здорових вагітних ($0,39 \pm 0,1$ од. та $0,41 \pm 0,2$ од., **p=0,002** та **p=0,011**). Збільшення IP відбувається за рахунок уповільнення діастолічного компоненту кровотоку, що свідчить про порушення матково-плацентарного кровотоку у жінок з ПЕ.

Середнє значення пульсаційного індекса справа у жінок основної групи дорівнювало $0,98 \pm 0,1$ од. та $1,01 \pm 0,4$ од. зліва, коли в контролі ці показники склали $0,66 \pm 0,3$ од. (**p=0,032**) та $0,67 \pm 0,3$ од. (**p=0,001**), відповідно.

У вагітних з ПЕ систоло-діастолічне співвідношення у правій матковій артерії було на рівні $2,08 \pm 0,1$ од., а в лівій – $2,12 \pm 0,1$ од., що вірогідно перевищувало данні контролю: $1,68 \pm 0,1$ од. (**p=0,007**) та $1,64 \pm 0,2$ од. (**p=0,014**).

Також ми визначали індекси судинного опору в артерії пуповини та аорті плода. Характер гемодинаміки в артерії пуповини дозволяє судити про стан

фетоплацентарного кровотоку і про мікроциркуляцію в плідній частині плаценти.

У табл. 4.8 представлені показники кровотоку в артерії пуповини плода на 30-32 тижні вагітності в групах порівняння. Всі показники у плодів жінок з преєклампсією були вірогідно меншими за контрольну групу.

Таблиця 4.8

**Показники кровотоку в артерії пуповини плода у обстежених жінок
(n=110)**

Показники	M ± m		p
	Основна група (n=60)	Група контролю (n=50)	
IP, од.	0,44 ± 0,2	0,65 ± 0,1	0,003
ПІ, од.	0,78 ± 0,2	1,42 ± 0,3	0,011
С/Д	1,81 ± 1,1	2,99 ± 0,8	0,000

Примітка: p – статистична відмінність між показниками груп дослідження (розрахована за допомогою U-критерія Манна-Уїтні). IP – індекс резистентності, ПІ – пульсаційний індекс, С/Д – систоло-діастолічне співвідношення.

Як представлено в табл. 4.8, індекс резистентності в артерії пуповини плода у жінок з ПЕ склав 0,44 ± 0,2 од., що було вірогідно менше показника у здорових вагітних (0,65 ± 0,1 од., **p=0,003**).

Середнє значення пульсаційного індекса в артерії пуповини плода у жінок основної групи дорівнювало 0,78 ± 0,2 од., коли в контролі цей показник склав 1,42 ± 0,3 од. (**p=0,011**).

В артерії пуповини плода вагітних з ПЕ систоло-діастолічне співвідношення було на рівні 1,81 ± 1,1 од., що вірогідно було меншим за данні контролю: 2,99 ± 0,8 од. (**p=0,000**).

Зміни кровотоку, зумовлені в грудному відділі низхідної аорти плода, відображають стан компенсаторно-приспосувальних механізмів його центральної гемодинаміки. Зміни кровотоку в судинах плода більшістю авторів розглядаються, як вторинні стосовно артерії пуповини. У табл. 4.9 представлені показники кровотоку в аорті плода на 30-32 тижні вагітності в групах

порівняння. Всі показники у плодів жінок з преєклампсією були вірогідно меншими за контрольну групу.

Таблиця 4.9

Показники кровотоку в аорті плода у обстежених жінок (n=110)

Показники	M ± m		p
	Основна група (n=60)	Група контролю (n=50)	
IP, од.	0,56 ± 0,1	0,68 ± 0,2	0,005
ПІ, од.	1,18 ± 0,2	1,44 ± 0,4	0,016
С/Д	2,28 ± 0,2	2,97 ± 0,5	0,0001

Примітка: p – статистична відмінність між показниками груп дослідження (розрахована за допомогою U-критерія Манна-Уїтні). IP – індекс резистентності, ПІ – пульсаційний індекс, С/Д – систоло-діастолічне співвідношення.

Згідно даних табл. 4.9, індекс резистентності в аорті плода у жінок з ПЕ складав $0,56 \pm 0,1$ од., що було вірогідно менше показника у здорових вагітних ($0,68 \pm 0,1$ од., **p=0,005**).

Середнє значення пульсаційного індекса в аорті плода у жінок основної групи дорівнювало $1,18 \pm 0,2$ од., коли в контролі цей показник складав $1,44 \pm 0,4$ од. (**p=0,016**).

В аорті плода вагітних з ПЕ систоло-діастолічне співвідношення було на рівні $2,28 \pm 0,2$ од., що вірогідно було меншим за данні контролю: $2,97 \pm 0,5$ од. (**p=0,0001**).

Отримані результати підтверджують загальновизнану думку, що гемодинамічні порушення в системі мати-плацента-плід при ПЕ характеризуються визначеною закономірністю і послідовністю розвитку. На початковому етапі залучається в патологічний процес матково-плацентарний, а в подальшому – плодово-плацентарний кровообіг.

Виявлене зменшення кровотоку в аорті плода та артерії пуповини може вказувати на проблеми з розвитком плода. Ультразвукові доплерівські показники кровотоку в середній мозковій артерії плода можуть допомогти оцінити ризик

цих проблем. Зокрема, зменшення кровотоку в середній мозковій артерії плода може свідчити про гіпоксію, що здатна призвести до неврологічних проблем у плода. У табл. 4.10 представлені показники кровотоку у середній мозковій артерії плода на 30-32 тижні вагітності в групах порівняння. Всі показники у плодів жінок з преєклампсією були вірогідно меншими за контрольну групу.

Таблиця 4.10

Показники кровотоку у середній мозковій артерії плода у обстежених жінок (n=110)

Показники	M ± m		p
	Основна група (n=60)	Група контролю (n=50)	
IP, од.	0,48 ± 0,2	0,66 ± 0,2	0,022
ПІ, од.	1,06 ± 0,1	1,39 ± 0,2	0,001
С/Д	2,20 ± 0,1	2,88 ± 0,4	0,005

Примітка: p – статистична відмінність між показниками груп дослідження (розрахована за допомогою U-критерія Манна-Уїтні). IP – індекс резистентності, ПІ – пульсаційний індекс, С/Д – систоло-діастолічне співвідношення.

Як представлено в табл. 4.10, індекс резистентності у середній мозковій артерії плода у жінок основної групи складав $0,48 \pm 0,2$ од., що було вірогідно менше показника у здорових вагітних ($0,66 \pm 0,2$ од., **p=0,022**).

Середнє значення пульсаційного індекса у середній мозковій артерії плода жінок з ПЕ дорівнювало $1,06 \pm 0,1$ од., коли в контролі цей показник складав $1,39 \pm 0,2$ од. (**p=0,001**).

У середній мозковій артерії плода вагітних з ПЕ систоло-діастолічне співвідношення було на рівні $2,20 \pm 0,1$ од., що вірогідно було меншим за данні контролю: $2,88 \pm 0,4$ од. (**p=0,005**).

Результати проведеної оцінки матково-плацентарного, плацентарно-плодового, центрального та регіонального плодового кровообігу у III триместрі вагітності дозволили розподілити жінок основної групи за станом кровотоку у фетоплацентарному комплексі наступним чином (рис. 4.1).

Встановлено, що 86,7% (n=52) вагітних з проявами плацентарної дисфункції на фоні преєклампсії мали гемодинамічні порушення, з них: I А ступеня (порушення матково-плацентарного кровообігу при збереженому плодово-плацентарному) – 16,7% (n=10), I В ступеня (порушення плодово-плацентарного кровотоку при збереженні матково-плацентарного) – 25 жінок (41,7%), II ступеня (порушення матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровотоку) – 28,3% (n=17), рис. 4.1.

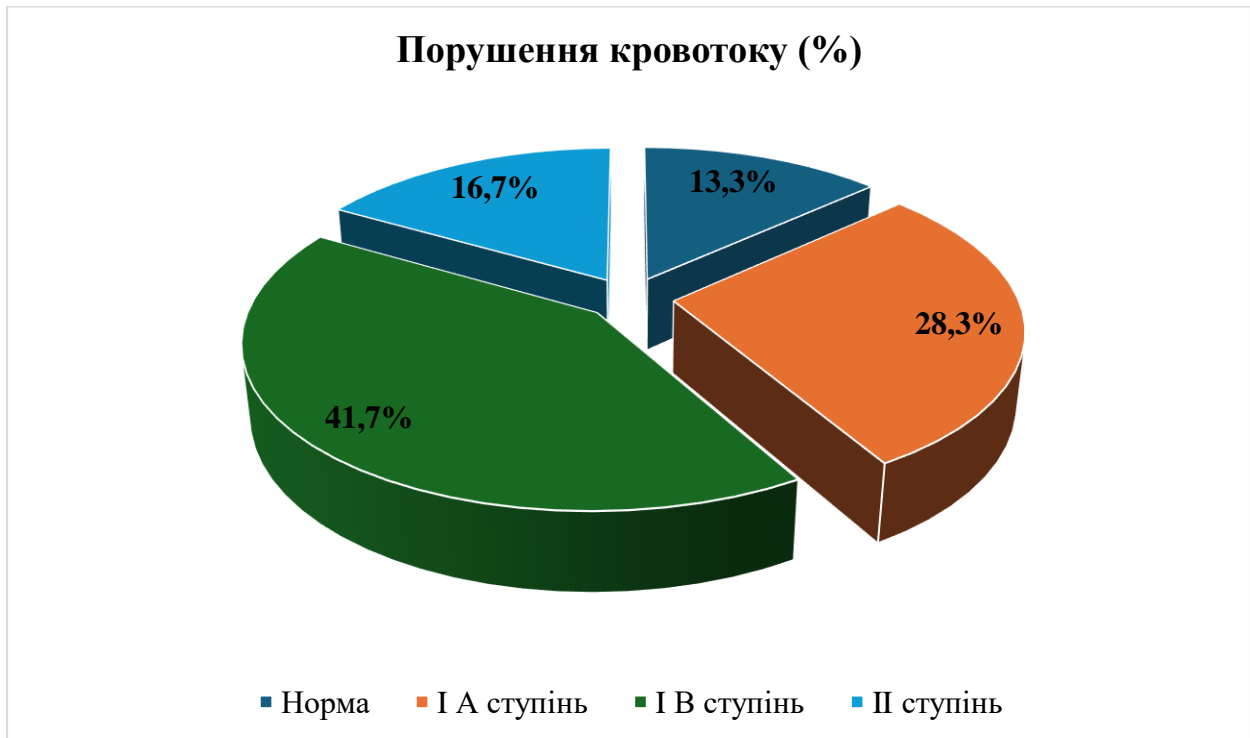


Рис. 4.1. Розподіл жінок основної групи за станом кровотоку у фетоплацентарному комплексі.

4.3. Аналіз вмісту факторів ангиогенезу (PlGF та sVEGF), теплового шоку HSP70, анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл в сироватках крові вагітних груп порівняння у I, II та III триместрі вагітності.

Забір PlGF та sVEGF проводили тричі: у 10-12 тижнів вагітності, 18-20 та 30-34.

На рис. 4.2 відображена динаміка рівня PlGF (пг/мл) у жінок основної групи у I, II та III триместрі вагітності.

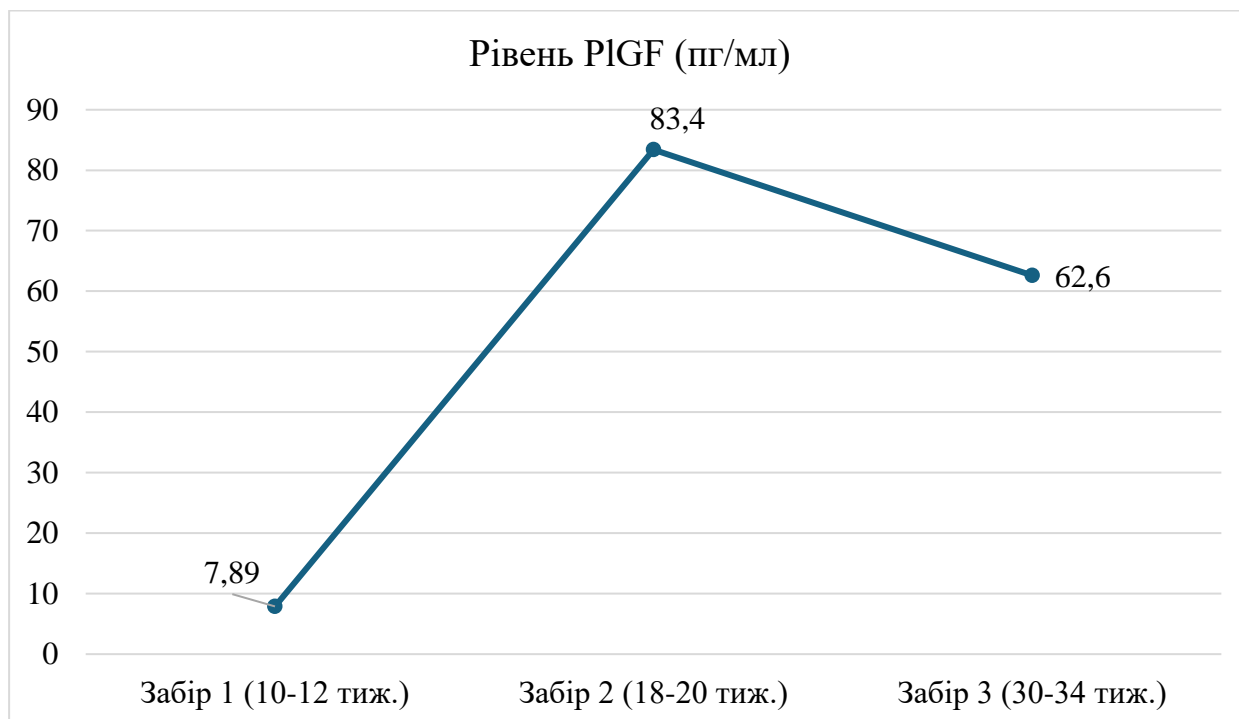


Рис. 4.2. Динаміка рівня PIGF (пг/мл) у жінок основної групи у I, II та III триместрі вагітності.

На 10-12 тижні вагітності рівень PIGF у жінок основної групи складав $7,89 \pm 2,2$ пг/мл, що свідчило про високу ймовірність прееклампсії у цих вагітних. У II триместрі, починаючи з 18 тижня рівень обговорюваного маркера дорівнював $83,4 \pm 14,3$ пг/мл. Та така тенденція зберігалась і впродовж 3 забору – $62,6 \pm 9,1$ пг/мл.

У жінок контрольної групи рівень PIGF відповідав нормативним показникам впродовж всього терміну спостереження (рис. 4.3).

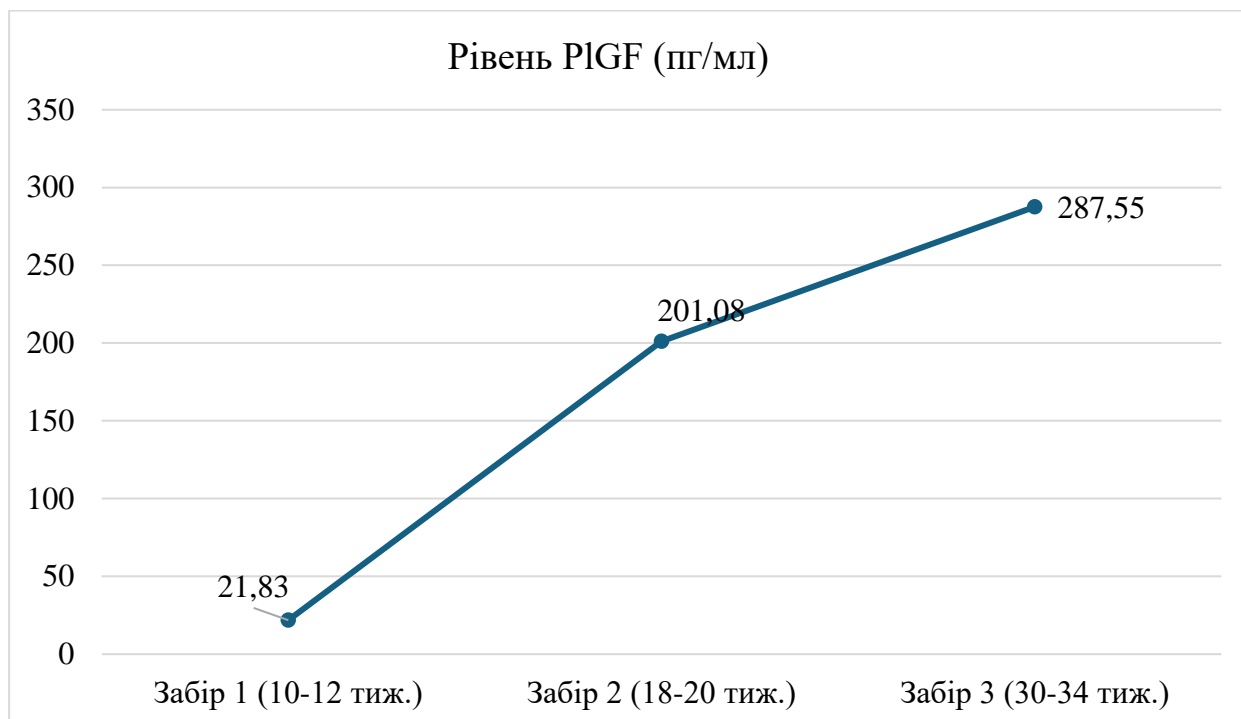


Рис. 4.3. Динаміка рівня PIGF (пг/мл) у жінок основної групи у I, II та III триместрі вагітності.

Так, рівень PIGF у жінок основної групи вже з 10 тижня вагітності вказував на високу ймовірність розвитку прееклампсії, ще до початку клінічних проявів цієї патології.

У табл. 4.11 представлені результати порівняльного аналізу рівня PIGF у I, II та III триместрі вагітності вагітних груп дослідження. Показник обговорюваного маркера ангиогенезу у жінок з ПЕ був вірогідно нижчим, за показник контролю впродовж всього терміну спостереження.

Таблиця 4.11

Показники PIGF (пг/мл) у обстежених жінок (n=110)

Термін	M ± m		p
	Основна група (n=60)	Група контролю (n=50)	
Забір 1	7,89 ± 2,2	21,83 ± 6,4	0,001
Забір 2	83,4 ± 14,3	201,08 ± 30,4	0,012
Забір 3	62,6 ± 9,1	287,55 ± 59,8	0,001

Примітка: p – статистична відмінність між показниками груп дослідження (розрахована за допомогою U-критерія Манна-Уїтні).

Згідно даних табл. 4.11, показник PlGF на 10-12 тижні вагітності у жінок основної групи дорівнював $7,89 \pm 2,2$ пг/мл, коли в контролі він становив $21,83 \pm 6,4$, $p=0,001$.

У II триместрі, рівень обговорюваного маркера у жінок з ПЕ складав $83,4 \pm 14,3$ пг/мл, коли у здорових вагітних він був на рівні $201,08 \pm 30,4$ пг/мл, $p=0,012$.

Впродовж 3 забору середній рівень PlGF в основній групі становив $62,6 \pm 9,1$ пг/мл, що було вірогідно менше за показник в групі контролю ($287,55 \pm 59,8$ пг/мл, $p=0,001$).

Представляло науковий інтерес порівняльний аналіз рівня PlGF у жінок основної групи при різному стані кровотоку у фетоплацентарному комплексі (табл. 4.12).

Таблиця 4.12

Показники PlGF ($M \pm m$, пг/мл) у обстежених жінок ($n=110$)

Термін	Жінки основної групи з гемодинамічними порушеннями ($n=52$)			Без порушень ($n=8$)	Основна група ($n=60$)	Група контролю ($n=50$)
	I A ($n=10$)	I B ($n=25$)	II ($n=17$)			
Забір 1	$7,0 \pm 0,8^*$	$6,12 \pm 0,8^*$	$6,34 \pm 1,2^*$	$12,10 \pm 1,6^*$	$7,89 \pm 2,2$	$21,83 \pm 6,4$
Забір 2	$81,2 \pm 12,3^*$	$76,2 \pm 11,1^*$	$74,3 \pm 10,0^*$	$101,9 \pm 15,5^*$	$83,4 \pm 14,3$	$201,08 \pm 30,4$
Забір 3	$62,4 \pm 8,1^*$	$58,4 \pm 8,8^*$	$59,3 \pm 9,6^*$	$70,3 \pm 10,12^*$	$62,6 \pm 9,1$	$287,55 \pm 59,8$

Примітка: * – показник вірогідно менший за данні контрольної групи (розрахована за допомогою U-критерія Манна-Уїтні).

Було встановлено, що рівень PlGF протягом всього періоду спостереження у жінок основної групи, як з гемодинамічними порушеннями, так і без них, був вірогідно ($p=0,001$) менший за дані здорових вагітних.

Статистично значущих відмінностей рівня PlGF у підгрупах жінок основної групи виявлено не було, однак показники відрізнялись між собою.

Так, на 10-12 тижні вагітності рівень PlGF був найнижчим у жінок з проявами порушення плодово-плацентарного кровотоку при збереженні матково-плацентарного та складав $6,12 \pm 0,8$ пг/мл та при поєднаному порушенні

матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровотоку ($6,34 \pm 1,2$ пг/мл), коли при I A ступені він був на рівні $7,0 \pm 0,8$ пг/мл, а у вагітних з ПЕ але без гемодинамічних порушень досягав $12,10 \pm 1,6$ пг/мл, рис. 4.4.

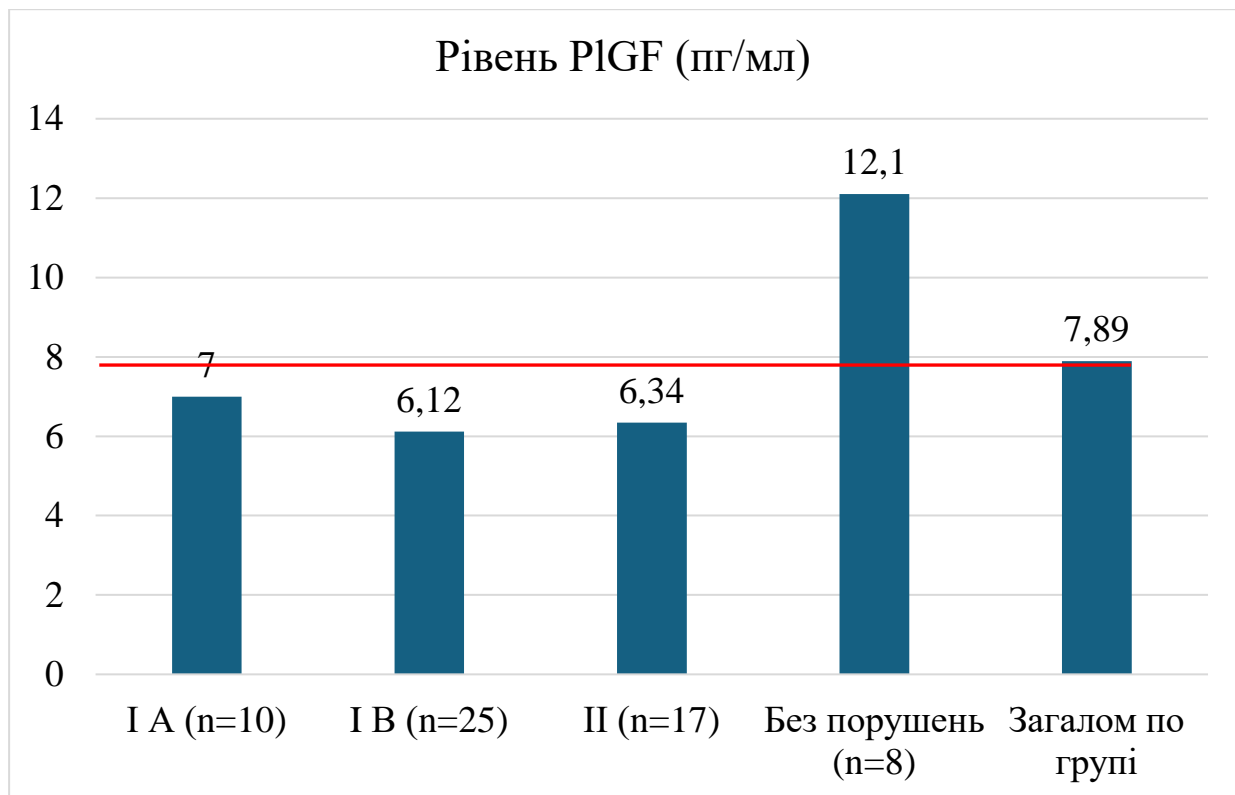


Рис. 4.4. Рівень PlGF (пг/мл) у I триместрі вагітності у жінок основної групи в залежності від гемодинамічних порушень.

У II триместрі вагітності рівень PlGF залишався найнижчим у жінок з гемодинамічними порушеннями I B ступеня ($76,2 \pm 11,1$ пг/мл) та II ступеня ($74,3 \pm 10,0$ пг/мл), коли при порушенні матково-плацентарного кровообігу при збереженому плодово-плацентарному він був на рівні $81,2 \pm 12,3$ пг/мл, а у вагітних з ПЕ але без гемодинамічних порушень досягав $101,9 \pm 15,5$ пг/мл, рис. 4.5.

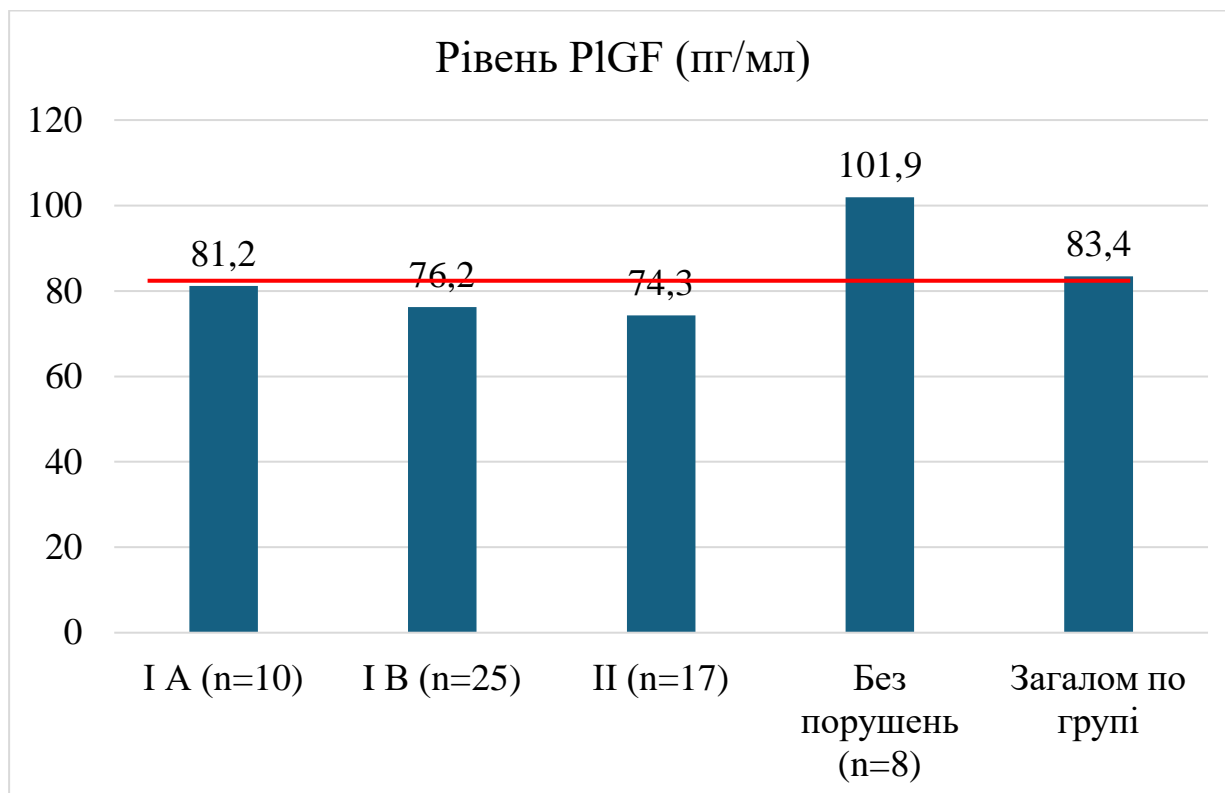


Рис. 4.5. Рівень PlGF (пг/мл) у II триместрі вагітності у жінок основної групи в залежності від гемодинамічних порушень.

На 30-34 тиж. вагітності рівень PlGF також залишався найнижчим у жінок з проявами порушення плодово-плацентарного кровотоку при збереженні матково-плацентарного та складав $58,4 \pm 8,8$ пг/мл та при поєднаному порушенні матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровотоку ($59,3 \pm 9,6$ пг/мл), коли при I A ступені він був на рівні $62,4 \pm 8,1$ пг/мл, а у вагітних з ПЕ але без гемодинамічних порушень досягав $70,3 \pm 10,12$ пг/мл, рис. 4.6.

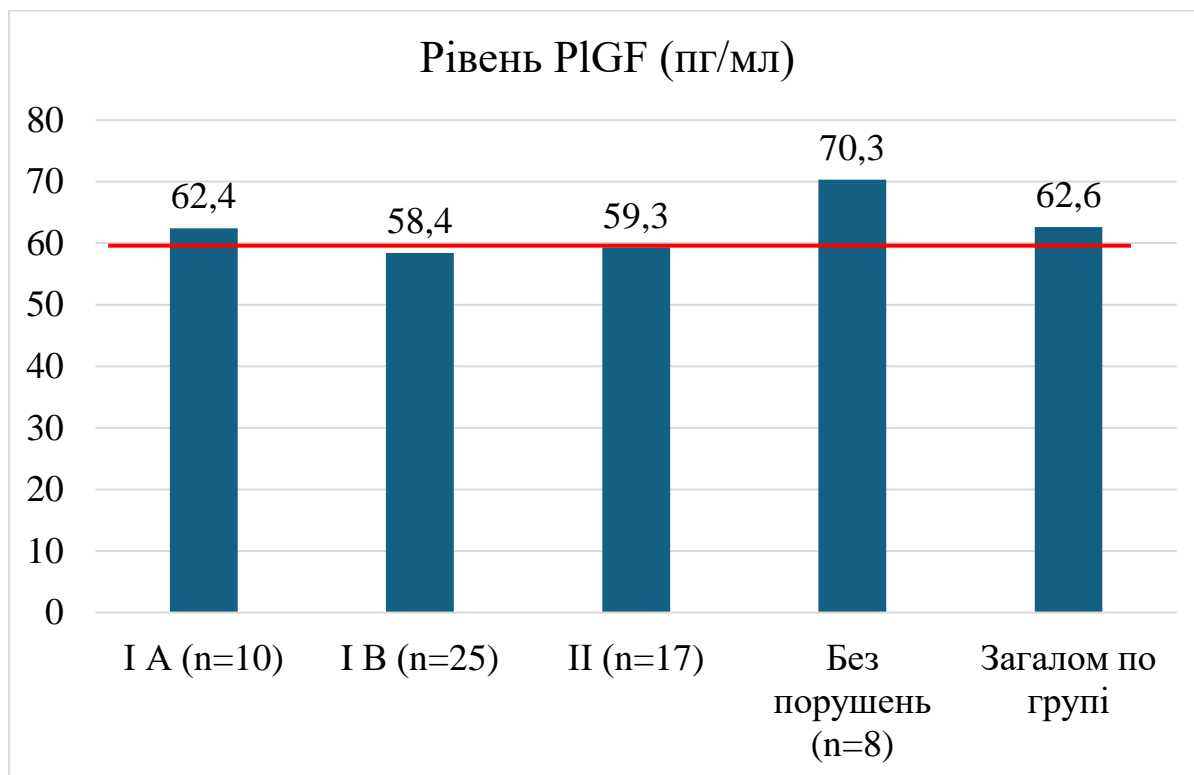


Рис. 4.6. Рівень PlGF (пг/мл) у III триместрі вагітності у жінок основної групи в залежності від гемоодинамічних порушень.

На рис. 4.8 відображена динаміка рівня sVEGF (пг/мл) у жінок основної групи у I, II та III триместрі вагітності.

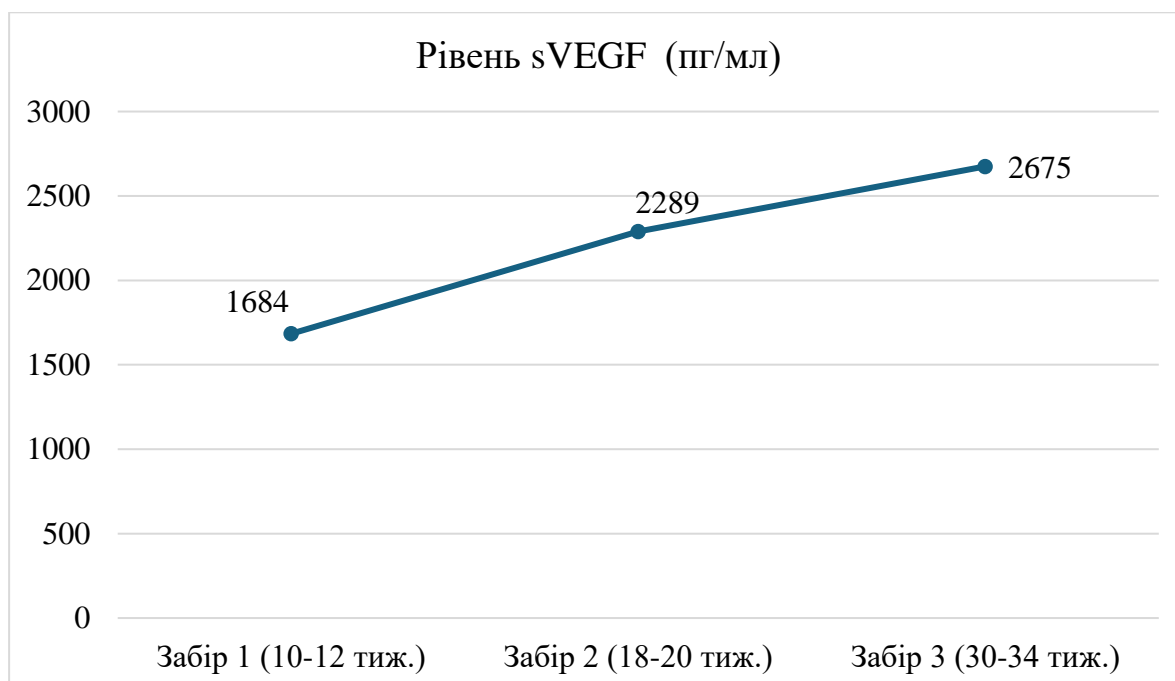


Рис. 4.8. Динаміка рівня sVEGF (пг/мл) у жінок основної групи у I, II та III триместрі вагітності.

На 10-12 тижні вагітності рівень sVEGF у жінок основної групи складав $1684 \pm 188,1$ пг/мл, що свідчило про високу ймовірність прееклампсії у цих вагітних. У II триместрі, починаючи з 18 тижня рівень обговорюваного маркера дорівнював $2289 \pm 254,7$ пг/мл. Та така тенденція зберігалась і впродовж 3 забору – $2675 \pm 301,4$ пг/мл.

У жінок контрольної групи рівень sVEGF відповідав нормативним показникам впродовж всього терміну спостереження (рис. 4.9).

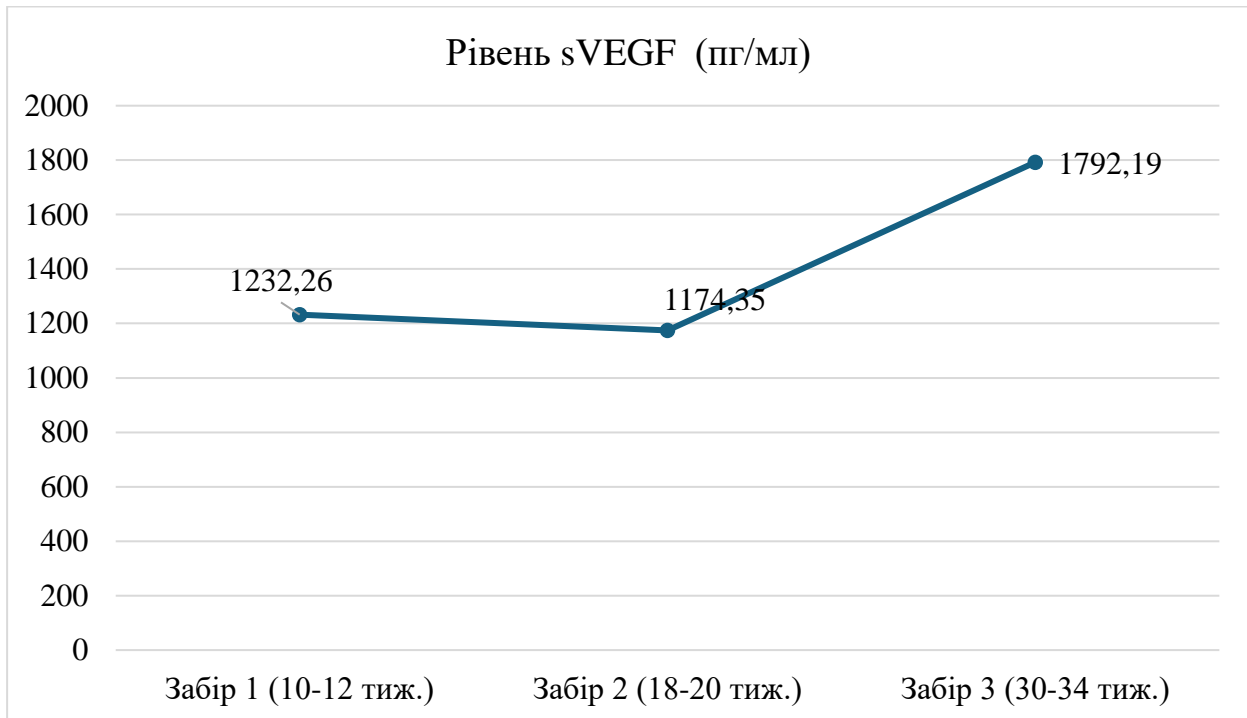


Рис. 4.9. Динаміка рівня sVEGF (пг/мл) у жінок основної групи у I, II та III триместрі вагітності.

Так, рівень sVEGF у жінок основної групи вже з 10 тижня вагітності вказував на високу ймовірність розвитку прееклампсії, ще до початку клінічних проявів цієї патології.

У табл. 4.13 представлені результати порівняльного аналізу рівня sVEGF у I, II та III триместрі вагітності вагітних груп дослідження. Показник обговорюваного маркера ангиогенезу у жінок з ПЕ був вірогідно вищим, за показник контролю впродовж всього терміну спостереження.

Показники sVEGF (пг/мл) у обстежених жінок (n=110)

Термін	M ± m		p
	Основна група (n=60)	Група контролю (n=50)	
Забір 1	1684 ± 188,1	1232,26 ± 173,9	0,002
Забір 2	2289 ± 254,7	1174,35 ± 227,5	0,001
Забір 3	2675 ± 301,4	1792,19 ± 509,3	0,011

Примітка: p – статистична відмінність між показниками груп дослідження (розрахована за допомогою U-критерія Манна-Уїтні).

Згідно даних табл. 4.13, показник sVEGF на 10-12 тижні вагітності у жінок основної групи дорівнював 1684 ± 188,1 пг/мл, коли в контролі він становив 1232,26 ± 173,9, **p=0,002**.

У II триместрі, рівень обговорюваного маркера у жінок з ПЕ складав 2289 ± 254,7 пг/мл, коли у здорових вагітних він був на рівні 1174,35 ± 227,5 пг/мл, **p=0,001**.

Впродовж 3 забору середній рівень sVEGF в основній групі становив 2675 ± 301,4 пг/мл, що було вірогідно більше за показник в групі контролю (1792,19 ± 509,3 пг/мл, **p=0,011**).

Представляло науковий інтерес порівняльний аналіз рівня sVEGF у жінок основної групи при різному стані кровотоку у фетоплацентарному комплексі (табл. 4.14).

Показники sVEGF (M±m, пг/мл) у обстежених жінок (n=110)

Термін	Жінки основної групи з гемодинамічними порушеннями (n=52)			Без порушень (n=8)	Основна група (n=60)	Група контролю (n=50)
	I A (n=10)	I B (n=25)	II (n=17)			
Забір 1	1548±122,3*	1876±114,8*	1790±167,1*	1522±192,2*	1684±188,1	1232,26±173,9
Забір 2	2282±267,9*	2340±212,6*	2300±210,8*	2234±288,3*	2289±254,7	1174,35±227,5
Забір 3	2577±266,4*	2720±222,1*	2780±229,5*	2623±240,6*	2675±301,4	1792,19±509,3

Примітка: * – показник вірогідно менший за данні контрольної групи (розрахована за допомогою U-критерія Манна-Уїтні).

Було визначено, що рівень sVEGF протягом всього періоду спостереження у жінок основної групи, як з гемодинамічними порушеннями, так і без них, був вірогідно ($p=0,001$) більше за дані здорових вагітних.

Статистично значущих відмінностей рівня sVEGF у підгрупах жінок основної групи виявлено не було, однак показники відрізнялись між собою.

На 10-12 тижні вагітності рівень sVEGF був найвищим у жінок з проявами порушення плодово-плацентарного кровотоку при збереженні матково-плацентарного та складав $1876 \pm 114,8$ пг/мл та при поєднаному порушенні матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровотоку ($1876 \pm 114,8$ пг/мл), коли при I A ступені він був на рівні $1548 \pm 122,3$ пг/мл, а у вагітних з ПЕ але без гемодинамічних порушень складав $1522 \pm 122,3$ пг/мл, рис. 4.10.

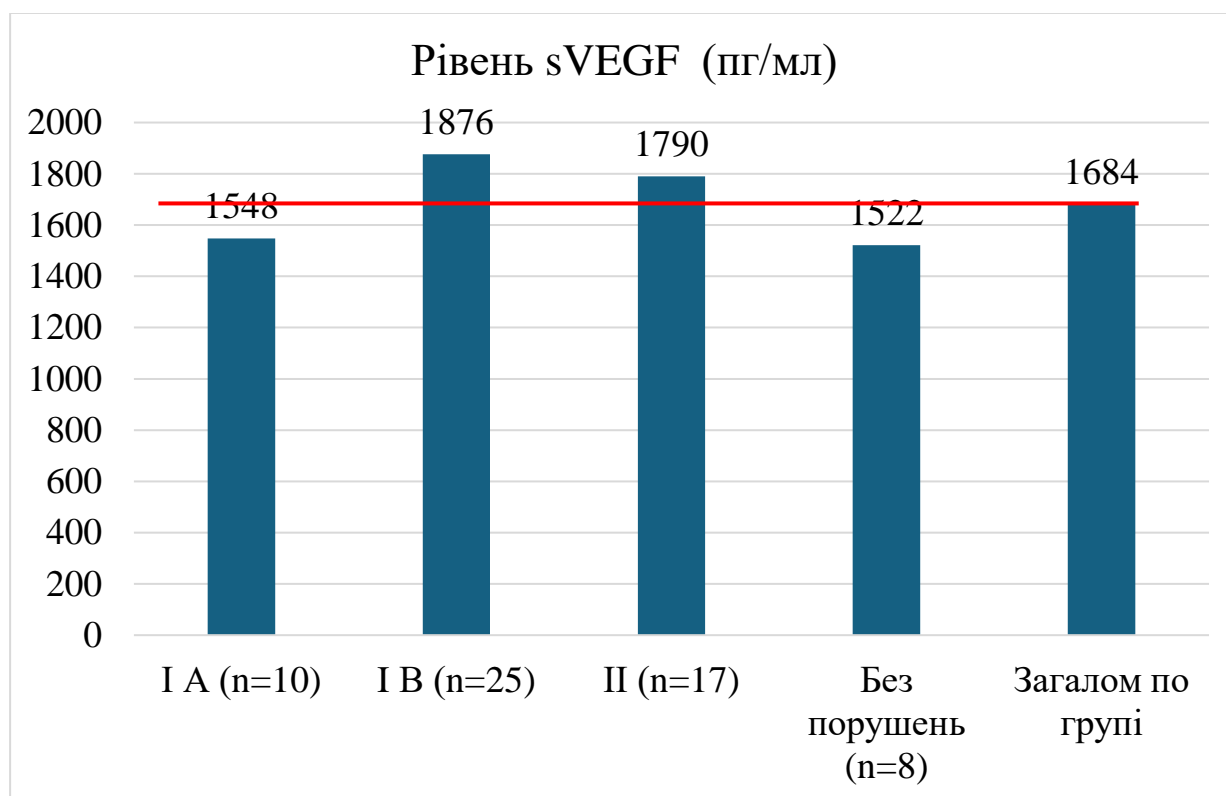


Рис. 4.10. Рівень sVEGF (пг/мл) у I триместрі вагітності у жінок основної групи в залежності від гемодинамічних порушень.

У II триместрі вагітності рівень sVEGF залишався найвищим у жінок з гемодинамічними порушеннями I B ступеня ($2340 \pm 212,6$ пг/мл) та II ступеня ($2300 \pm 210,8$ пг/мл), коли при порушенні матково-плацентарного кровообігу

при збереженому плодово-плацентарному він був на рівні $2282 \pm 267,9$ пг/мл, а у вагітних з ПЕ але без гемодинамічних порушень досягав $2234 \pm 288,3$ пг/мл, рис. 4.11.

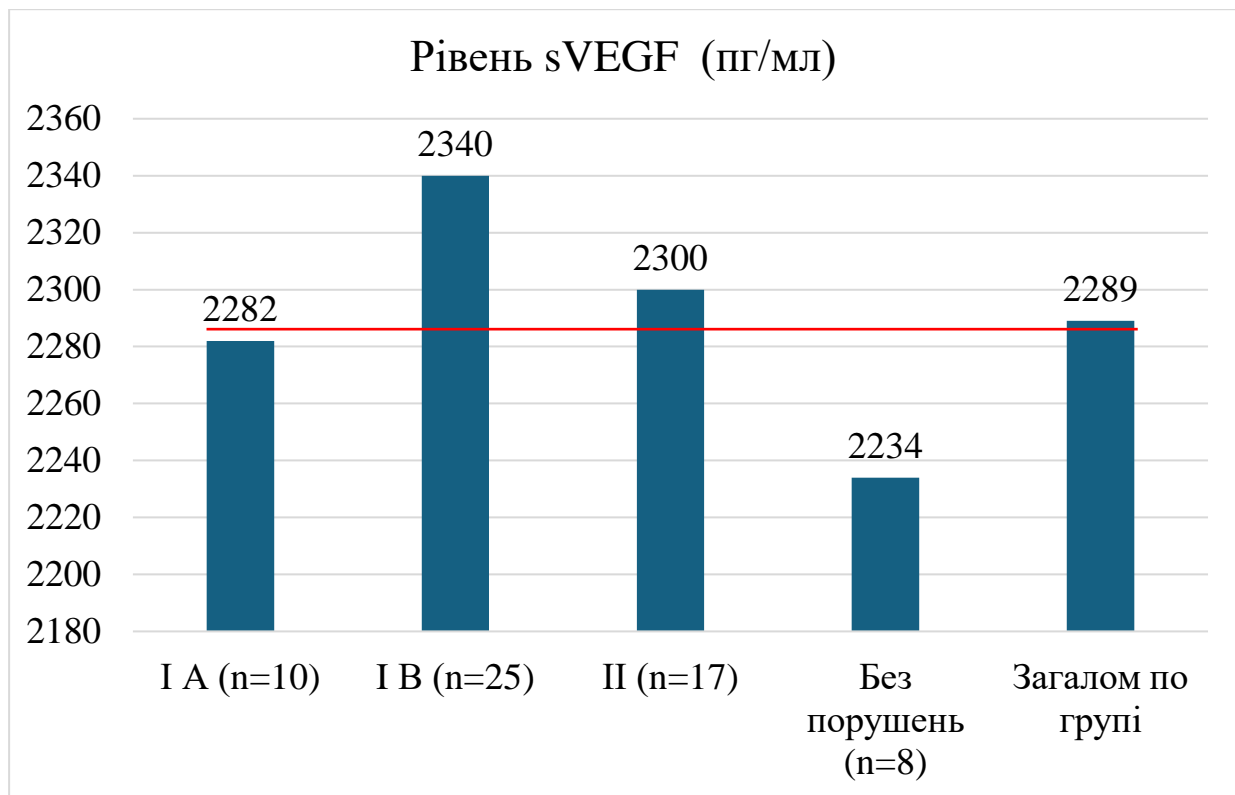


Рис. 4.11. Рівень sVEGF (пг/мл) у II триместрі вагітності у жінок основної групи в залежності від гемодинамічних порушень.

На 30-34 тиж. вагітності рівень sVEGF також залишався найвищим у жінок з проявами порушення плодово-плацентарного кровотоку при збереженні матково-плацентарного та складав $2720 \pm 222,1$ пг/мл та при поєднаному порушенні матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровотоку ($2780 \pm 229,5$ пг/мл), коли при I A ступені він був на рівні $2577 \pm 266,4$ пг/мл, а у вагітних з ПЕ але без гемодинамічних порушень досягав $2623 \pm 240,6$ пг/мл, рис. 4.12.

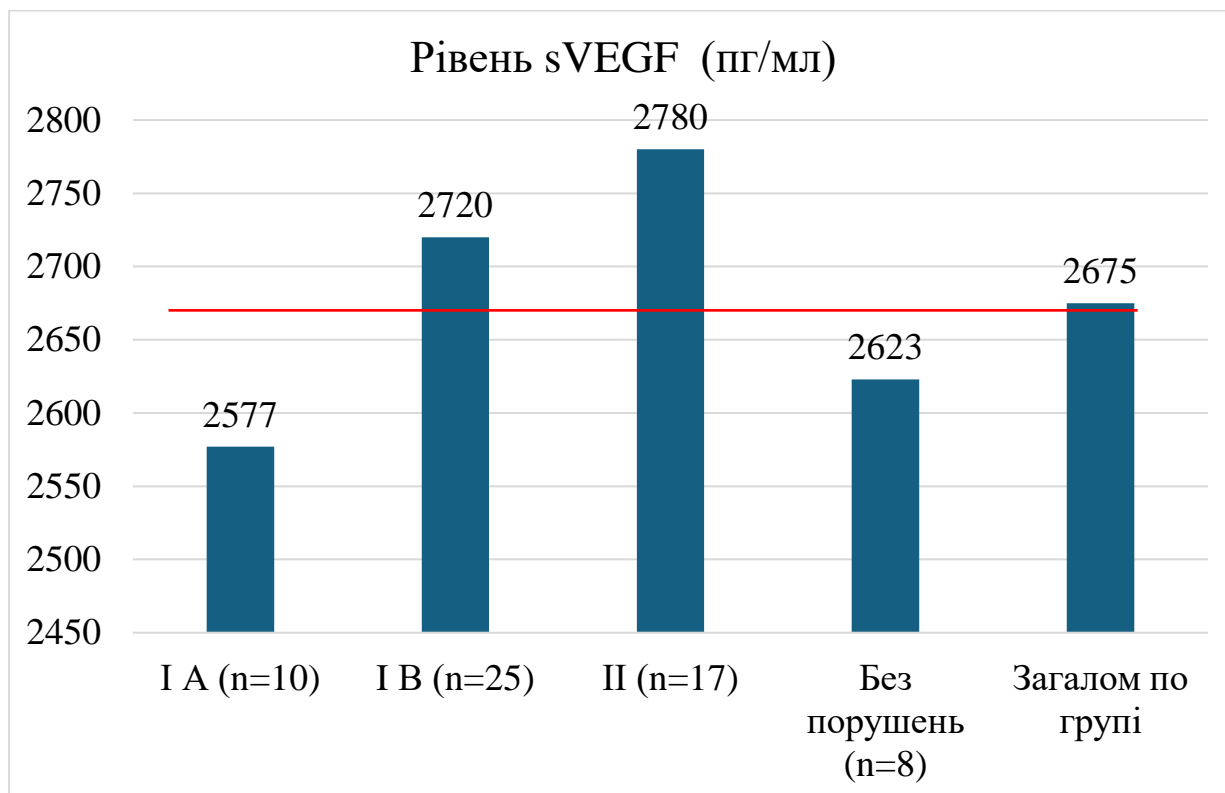


Рис. 4.12. Рівень sVEGF (пг/мл) у III триместрі вагітності у жінок основної групи в залежності від гемоодинамічних порушень.

Отримані дані, що концентрацій факторів ангіогенезу PlGF та sVEGF були також підтвержені результатами визначення їх співвідношення (рис.4 .13).

Відношення sVEGF/PlGF у жінок основної групи при першому заборі становило 165,6 та було вірогідно вище показника контролю (11,3, $p=0,002$).

У другому триместрі вагітності sVEGF/PlGF у жінок з ПЕ складало 144,7, коли у здорових вагітних воно було на рівні 18,6 ($p=0,000$).

На 30-34 тижні вагітності було документовано збереження вищезазначеної тенденції (112,8 проти 17,3, $p=0,021$).

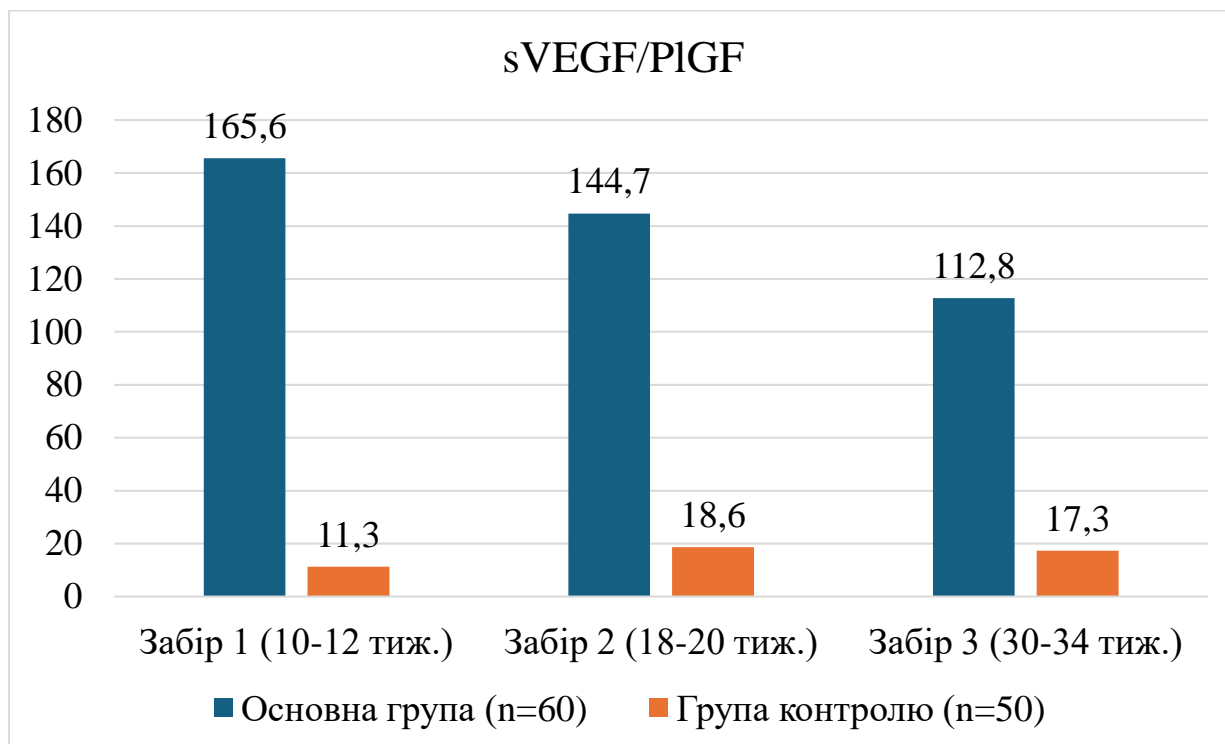


Рис. 4.13. Динаміка співвідношення sVEGF/PlGF у жінок основної та контрольної груп у I, II та III триместрі вагітності.

Оцінку показників теплового шоку HSP70, анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл в сироватках крові вагітних груп порівняння проводили на 25-30 тижні вагітності (забір 1) та на 32-36 тижнях (забір 2).

Динаміка рівня HSP70 у обстежених жінок (n=110) представлена на рис. 4.14. Звертає увагу, що рівень HSP70 у жінок з ПЕ на 25-30 тиж. вагітності був вірогідно більший за показник здорових вагітних (0,360 нг/мл та 0,178 нг/мл, **p=0,003**). Та при подальшому визначенні на 32-36 тиж. його рівень виріс на 28,3% та досягнув 0,462 нг/мл, коли в контролі він залишався майже незмінним (0,201 нг/мл, **p=0,011**). Ці результати можуть вказувати на участь HSP70 у патогенезі прееклампсії.

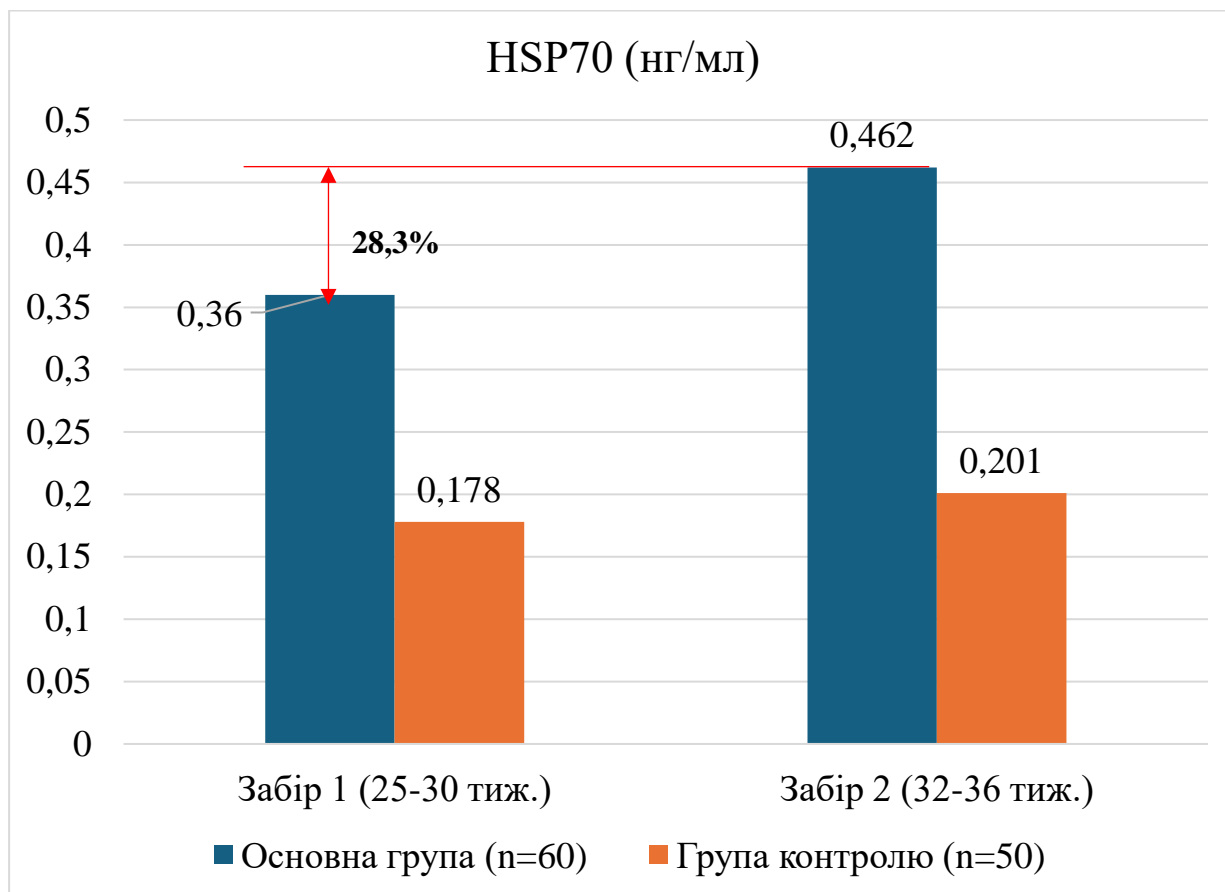


Рис. 4.14. Динаміка рівня HSP70 у обстежених жінок (n=110).

У табл. 4.15 представлені результати порівняльного аналізу рівня анти-HSP60 у II та III триместрі вагітності вагітних груп дослідження. Показник обговорюваного маркера у жінок з ПЕ був вірогідно вищим, за показник контролю впродовж всього терміну спостереження ($96,2 \pm 11,3$ нг/мл та $118,6 \pm 10,4$ нг/мл, проти $80,1 \pm 7,9$ нг/мл та $82,2 \pm 7,5$ нг/мл) та було встановлено його вірогідне збільшення впродовж вагітності, коли показник контролю залишався майже незмінним.

Таблиця 4.15

Показники анти-HSP70 (нг/мл) у обстежених жінок (n=110)

Термін	M ± m		p
	Основна група (n=60)	Група контролю (n=50)	
Забір 1	$96,2 \pm 11,3$	$80,1 \pm 7,9$	0,022
Забір 2	$118,6 \pm 10,4$	$82,2 \pm 7,5$	0,001

Примітка: p – статистична відмінність між показниками груп дослідження (розрахована за допомогою U-критерія Манна-Уїтні).

У табл. 4.16 представлені результати порівняльного аналізу рівня анти-GroEL у II та III триместрі вагітності вагітних груп дослідження. Показник обговорюваного маркера у жінок з ПЕ був вірогідно вищим, за показник контролю впродовж всього терміну спостереження ($72,4 \pm 8,6$ нг/мл та $78,3 \pm 9,2$ нг/мл, проти $51,1 \pm 4,8$ нг/мл та $52,4 \pm 5,5$ нг/мл). Вірогідного збільшення рівня анти-GroEL впродовж терміну спостереження в групах дослідження встановлено не було.

Таблиця 4.16

Показники анти- GroEL (нг/мл) у обстежених жінок (n=110)

Термін	M ± m		p
	Основна група (n=60)	Група контролю (n=50)	
Забір 1	72,4 ± 8,6	51,1 ± 4,8	0,000
Забір 2	78,3 ± 9,2	52,4 ± 5,5	0,013

Примітка: p – статистична відмінність між показниками груп дослідження (розрахована за допомогою U-критерія Манна-Уїтні).

4.4. Визначення факторів ризику виникнення преєклампсії.

Було проведено монофакторний аналіз ANOVA потенційних чинників виникнення преєклампсії, результати якого представлені у таблиці 4.15

Доведено достовірний вплив на розвиток преєклампсії наступних факторів: аномальні показники швидкості кровотоку у матковій артерії ($p=0,002$) та артерії пуповини ($p=0,002$); рівень PlGF менший за 10 пг/мл у I триместрі вагітності ($p=0,012$), менший за 80 пг/мл у III триместрі вагітності ($p=0,001$); рівень sVEGF більший за 1500 пг/мл у I триместрі вагітності ($p=0,037$), більший за 2000 пг/мл у II триместрі вагітності ($p=0,037$), більший за 2500 пг/мл у III триместрі вагітності ($p=0,037$).

Результати монофакторного аналізу чинників виникнення преєклампсії

Показник	Термін вагітності (Me \pm SD, тиж.)	95% ДІ	p
Аномальні показники швидкості кровотоку у:			
Матковій артерії	31,1 \pm 1,2	2,0-10,1	0,002
Артерія пуповини	30,9 \pm 2,2	21,7-39,2	
Аорта плода	31,6, \pm 1,9	18,4- 25,08	0,17
СМА	30,3 \pm 1,0	1,6-15,9	
Рівень PlGF (пг/мл):			
Менше 10 у I триместрі вагітності	20,8 \pm 1,1	10,1-20,3	0,012
Менше 100 у II триместрі вагітності	29,2 \pm 2,4	11,0-33,5	0,08
Менше 85 у III триместрі вагітності	35,4 \pm 2,6	17,6-63,9	0,0011
Рівень sVEGF (пг/мл):			
Більше 1500 у I триместрі вагітності	20,9 \pm 1,0	19,0-55,8	0,037
Більше 2000 у II триместрі вагітності	26,7 \pm 1,8	11,6-23,2	
Більше 2500 у III триместрі вагітності	36,4 \pm 1,9	3,1-28,8	

Примітка: статистична відмінність (p) розрахована за критерієм Фішера.

Вагітні з преєклампсією вірогідно мали частіше батьків хворих на артеріальну гіпертензію, порівняно з контролем (11,7% та 2,0%, відповідно, **p=0,00**). У жінок з преєклампсією, у порівнянні з вагітними контрольної групи вірогідно частіше були виявлені скарги на головні болі (10,0% та 2,0%, відповідно, **p=0,001**), необґрунтовану слабкість та втомлюваність (10,0% та

2,0%, $p=0,012$), біль внизу живота відмічали (8,3% та 2,0%, $p=0,011$), набряки гомілок, рук, обличчя (15,0% та 6,0%, відповідно, $p=0,00$). Середній показник ЧСС плода у жінок з преєклампсією дорівнював $136,22 \pm 1,5$ уд/хв, що було вірогідно менше за показник в групі контролю ($148,63 \pm 1,8$ уд/хв, $p=0,001$).

Всі показники доплерометричні показники кровотоку у маткових артеріях на 30-32 тижні вагітності у жінок з ПЕ були вірогідно більшими за данні здорових вагітних: ІР справа і зліва відповідно складав $0,55 \pm 0,3$ од. та $0,59 \pm 0,2$ од. (проти $0,39 \pm 0,1$ од. та $0,41 \pm 0,2$ од., $p=0,002$ та $p=0,011$); ПІ справа і зліва відповідно дорівнював $0,98 \pm 0,1$ од. та $1,01 \pm 0,4$ од. (проти $0,66 \pm 0,3$ од. ($p=0,032$) та $0,67 \pm 0,3$ од. ($p=0,001$)); С/Д справа і зліва було на рівні $2,08 \pm 0,1$ од. та $2,12 \pm 0,1$ од., відповідно (проти $1,68 \pm 0,1$ од. ($p=0,007$) та $1,64 \pm 0,2$ од. ($p=0,014$)). Доведено, що доплерометричні показники в артерії пуповини плодів жінок основної групи були вірогідно меншими за контрольну групу: ІР складав $0,44 \pm 0,2$ од. проти $0,65 \pm 0,1$ од., $p=0,003$; ПІ дорівнював $0,78 \pm 0,2$ од. проти $1,42 \pm 0,3$ од., $p=0,011$; С/Д було на рівні $1,81 \pm 1,1$ од. проти $2,99 \pm 0,8$ од., $p=0,000$. Встановлено, що доплерометричні показники в аорті плодів жінок з ПЕ були вірогідно меншими за здорових вагітних: ІР складав $0,56 \pm 0,1$ од. проти $0,68 \pm 0,1$ од., $p=0,003$; ПІ дорівнював $1,18 \pm 0,2$ од. проти $1,44 \pm 0,4$ од., $p=0,016$; С/Д було на рівні $2,28 \pm 0,2$ од. проти $2,97 \pm 0,5$ од., $p=0,0001$. Документовано, що доплерометричні показники у середній мозковій артерії плода плодів жінок з преєклампсією були вірогідно меншими за контрольну групу: ІР складав $0,48 \pm 0,2$ од. проти $0,66 \pm 0,2$ од., $p=0,022$; ПІ дорівнював $1,06 \pm 0,1$ од. проти $1,39 \pm 0,2$ од., $p=0,001$; С/Д було на рівні $2,20 \pm 0,1$ од. проти $2,88 \pm 0,4$ од., $p=0,005$. Встановлено, що 86,7% ($n=52$) вагітних з проявами плацентарної дисфункції на фоні преєклампсії мали гемодинамічні порушення, з них: І А ступеня – 25 жінок (41,7%), І В ступеня – 28,3% ($n=17$), ІІ ступеня – 16,7% ($n=10$).

На 10-12 тижні вагітності рівень PlGF у жінок основної групи складав $7,89 \pm 2,2$ пг/мл, що свідчило про високу ймовірність преєклампсії у цих вагітних. У ІІ триместрі рівень обговорюваного маркера дорівнював $83,4 \pm 14,3$ пг/мл. Та така тенденція зберігалась і впродовж 3 забору – $62,6 \pm 9,1$ пг/мл. Так, рівень

PIGF у жінок основної групи вже з 10 тижня вказував на високу ймовірність розвитку прееклампсії, ще до початку клінічних проявів цієї патології. Було встановлено, що рівень PIGF протягом всього періоду спостереження у жінок основної групи, як з гемодинамічними порушеннями, так і без них, був вірогідно ($p=0,001$) менший за дані здорових вагітних. Статистично значущих відмінностей рівня PIGF у підгрупах жінок основної групи виявлено не було, однак показники відрізнялись між собою. Протягом всього терміну спостереження рівень PIGF був найнижчим у жінок з проявами порушення плодово-плацентарного кровотоку при збереженні матково-плацентарного та складав та при поєднаному порушенні матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровотоку.

На 10-12 тижні вагітності рівень sVEGF у жінок основної групи складав $1684 \pm 188,1$ пг/мл, що свідчило про високу ймовірність прееклампсії у цих вагітних. У II триместрі, починаючи з 18 тижня рівень обговорюваного маркера дорівнював $2289 \pm 254,7$ пг/мл. Та така тенденція зберігалась і впродовж 3 забору – $2675 \pm 301,4$ пг/мл. Було визначено, що рівень sVEGF протягом всього періоду спостереження у жінок основної групи, як з гемодинамічними порушеннями, так і без них, був вірогідно ($p=0,001$) більше за дані здорових вагітних. Статистично значущих відмінностей рівня sVEGF у підгрупах жінок основної групи виявлено не було, однак показники відрізнялись між собою. Протягом всього терміну спостереження рівень і рівень sVEGF був найвищим у жінок з проявами порушення плодово-плацентарного кровотоку при збереженні матково-плацентарного та складав та при поєднаному порушенні матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровотоку.

Відношення sVEGF/PIGF у жінок основної групи при першому заборі становило 165,6 та було вірогідно вище показника контролю (11,3, $p=0,002$). У другому триместрі вагітності sVEGF /PIGF у жінок з ПЕ складало 144,7, коли у здорових вагітних воно було на рівні 18,6 ($p=0,000$). На 30-34 тижні вагітності було документовано збереження вищезазначеної тенденції (112,8 проти 17,3, $p=0,021$).

Звертає увагу, що рівень HSP70 у жінок з ПЕ на 25-30 тиж. вагітності був вірогідно більший за показник здорових вагітних (0,360 нг/мл та 0,178 нг/мл, **p=0,003**). Та при подальшому визначенні на 32-36 тиж. його рівень виріс на 28,3% та досягнув 0,462 нг/мл, коли в контролі він залишався майже незмінним (0,201 нг/мл, **p=0,011**).

Результати порівняльного аналізу рівня анти-HSP60 у II та III триместрі вагітності вагітних груп дослідження свідчать, що показник обговорюваного маркера у жінок з ПЕ був вірогідно вищим, за показник контролю впродовж всього терміну спостереження ($96,2 \pm 11,3$ нг/мл та $118,6 \pm 10,4$ нг/мл, проти $80,1 \pm 7,9$ нг/мл та $82,2 \pm 7,5$ нг/мл) та було встановлено його вірогідне збільшення впродовж вагітності, коли показник контролю залишався майже незмінним.

Результати порівняльного аналізу рівня анти-GroEL у II та III триместрі вагітності вагітних груп дослідження свідчать, що його показник у жінок з ПЕ був вірогідно вищим, за показник контролю впродовж всього терміну спостереження ($72,4 \pm 8,6$ нг/мл та $78,3 \pm 9,2$ нг/мл, проти $51,1 \pm 4,8$ нг/мл та $52,4 \pm 5,5$ нг/мл). Вірогідного збільшення рівня анти-GroEL впродовж терміну спостереження в групах дослідження встановлено не було.

Доведено достовірний вплив на розвиток прееклампсії наступних факторів: аномальні показники швидкості кровотоку у матковій артерії (**p=0,002**) та артерії пуповини (**p=0,002**); рівень PlGF менший за 10 пг/мл у I триместрі вагітності (**p=0,012**), менший за 80 пг/мл у III триместрі вагітності (**p=0,001**); рівень sVEGF більший за 1500 пг/мл у I триместрі вагітності (**p=0,037**), більший за 2000 пг/мл у II триместрі вагітності (**p=0,037**), більший за 2500 пг/мл у III триместрі вагітності (**p=0,037**).

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Прееклампсія залишається одним із найважчих ускладнень вагітності. Незважаючи на існування багатьох наукових досліджень потребує уваги підвищення ефективності діагностики, прогнозування перебігу вагітності та термінів виникнення акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з прееклампсією, що обумовлює актуальність представленої роботи, метою якої було визначення ролі білків теплового шоку HSP70, анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл, факторів ангіогенезу (PlGF та sVEGF) у розвитку прееклампсії, розрахування факторів її розвитку, а також комплексу заходів у жінок для зниження материнських та перинатальних ускладнень.

В ході проведення роботи було вирішено ряд задач:

1. На основі ретроспективного аналізу визначено частоту та структуру випадків прееклампсії у вагітних.
2. Визначені фактори ризику виникнення прееклампсії та встановлена їх прогностичну цінність.
3. Проведений аналіз показників матково-плацентарного, плацентарно-плодового, центрального та регіонального плодового кровообігу у III триместрі вагітності.
4. Визначено вміст факторів ангіогенезу (PlGF та sVEGF) та їх співвідношення в сироватках крові вагітних під час I, II та III триместрів вагітності.
5. Оцінений рівень білків теплового шоку HSP70, анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл сироватках крові вагітних під час II та III триместрів вагітності.
6. Розроблений та впроваджений алгоритм діагностичних, лікувально-профілактичних заходів протягом вагітності для вагітних групи ризику щодо виникнення прееклампсії.

Робота виконана у Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця на кафедрі Акушерства, гінекології та післядипломної освіти. Основні клінічні, лабораторні та функціональні дослідження проводились на базі КНП «Київський міський пологовий будинок №5» м. Київ.

Для досягнення мети і вирішення поставлених завдань нами протягом 2020-2023 рр. було проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 110 вагітних жінок.

Згідно дизайну дослідження був проведений клініко-статистичний аналіз перебігу вагітності, пологів і стану плода у здорових жінок та вагітних з преєклампсією під час вагітності.

Обстежені вагітні були розподілені на дві групи дослідження. Основну групу склали 60 вагітних, з помірною преєклампсією. Контрольна група була представлена 50 здоровими вагітними.

Дослідження було проведено у декілька етапів. На першому етапі на основі ретроспективного аналізу ми визначали частоту та структуру випадків преєклампсії у вагітних. На другому етапі був проведений аналіз факторів ризику виникнення преєклампсії у жінок в I триместрі вагітності та встановлена їх прогностична цінність. Третій етап складався з аналізу стану плода за даними матково-плацентарного, плацентарно-плодового, центрального та регіонального плодового кровообігу у III триместрі вагітності. На четвертому етапі ми визначали вміст теплового шоку HSP70, анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл, факторів ангіогенезу (PlGF та sVEGF) в сироватках крові вагітних груп порівняння у I, II та III триместрі вагітності. П'ятий етап дослідження був присвячений розробки та впровадженню алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів протягом вагітності для вагітних групи ризику щодо виникнення преєклампсії.

Результати оцінки віку обстежених вагітних свідчать, що превалююча кількість, як в основній, так і в контрольній групі склали жінки 30-40 років (51,6% та 46,0%, відповідно). Прогностична ймовірність ПЕ зростає, коли вік матері перевищує 35 років, а ймовірність подальшого розвитку швидко зростає

у вагітних старше 40 років (Khalil A, 2013). Lamminpää R (2012) та Balasch J (2012) довели, що вік матері більше ≥ 35 років на момент пологів, пов'язаний із підвищенням ризику розвитку ПЕ у 1,2-3 рази. А Poop LCY (2010) за допомогою багатфакторного логістичного регресійного аналізу встановили, що у жінок вже після 32 років ризик пізнього початку ПЕ зростає на 4% з кожним річним збільшенням віку.

Серед вагітних основної групи мали народжувати вперше 19 жінок (31,7%), повторно – 41 (68,3%), у контрольній групі – 32,0% (n=16) та 68,0% (n=34), відповідно. Статистично значущих відмінностей між показниками вагітних основної групи та групи контролю встановлено не було (p=0,67).

Жінки основної групи вірогідно частіше (p=0,001) в анамнезі мали пологи з 37 тижня вагітності (30,0%, n=18), преєклампсію (45,0%, n=27) та гестаційний діабет (21,7%, n=13), у порівнянні з показниками групи контролю (14,0%, 2,0%, 2,0%, відповідно).

У жінок основної групи народилось 60 здорових немовлят, з них 68,3% (n=41) через самовільні вагінальні пологи, 13,3% (n=8) – оперативні вагінальні пологи, 18,3% (n=11) – шляхом кесарева розтину. У жінок з преєклампсією вірогідно частіше, у порівнянні з контролем діти народжувались передчасно на 35-36 тиж. вагітності (11,7% та 2,0%, відповідно, p=0,001). Тільки у жінок основної групи мали місце випадки дітей з масою тіла 1 – 1,5 кг (1,7%, n=1), ≤ 6 балів за шкалою Апгар (5,0%, n=3) та 3 новонароджених (5,0%) були госпіталізовані до ПІТ.

На першому етапі нашого дослідження ми проаналізували 21950 випадків пологів за 2016-2020 роки.

Протягом 2016-2020 років було документовано 21950 випадків пологів. В середньому кількість пологів на рік складала $4390,2 \pm 173,8$ випадків. За 5 річний період спостереження було документовано приріст випадків пологів на 18,7%. Загальна частота преєклампсії становила 5,5% (n=1209), з них - 81 (6,7%) тяжкого ступеню.

Частота ПЕ у 2016 р. становила 3,6%, у 2017 – 5,5%, у 2018 – 6,5%, у 2019 – 5,8%, у 2020 – 6,0%. За 5 років спостереження було документовано приріст випадків ПЕ на 51,5%, а ПЕ тяжкого ступеню на 70,4%. Отримані дані відповідають результатам закордонних досліджень, які також зазначають тенденцію до зросту обговорюваної патології [32].

Окрім встановленого діагнозу преєклампсії у 2193 жінок (10,0%) було діагностовано набряки, протеїнурія, гіпертензивні розлади. Протягом 5-ти річного періоду спостереження приріст зазначених патологій становив 42,7%.

Слід зазначити, що деякі дослідження вказують на підвищений ризик преєклампсії у першороділей, порівняно з жінками, які народжують повторно (5,0% проти 2,0%). Однак, для пацієток з повторними вагітностями ризик значно відрізняється для жінок, у яких була преєклампсія в одній (15,0% випадків) або двох (30,0%) послідовних попередніх вагітностях, порівняно з жінками без даної патології в анамнезі (1,0%) [33, 48].

Результати проведеного нами ретроспективного дослідження свідчили, що серед обстежених жінок (n=1209) превалювали вагітні з I-III вагітністю (79,4%, n=961), які мали в анамнезі від I до II пологів (97,4%, n=1178). Більша частка жінок, що мали преєклампсію були на 37-42 тижні вагітності (58,9%, n=713), що було вірогідно (p<0,05) частіше у порівнянні з 25-30 тижнями (5,1%, n=62).

Переважаюча більшість обстежуваних жінок (79,5%, n=961) мала легкий/середній ступінь тяжкості ПЕ. Важкий перебіг ПЕ зареєстрований у 248 вагітних (20,5%). Отримані результати узгоджуються з даними Yang Y [100], які виявили, що у Швеції також переважає легка ПЕ (63,1%), коли за даним того ж дослідника у китайських жінок превалювала важка ПЕ – 68,1%.

Обстежені жінки з ПЕ знаходились у середньому на $36,5 \pm 0,9$ тижні вагітності (від 29 до 41). Жінки з важким ступенем ПЕ (n=248) в середньому мали $35,3 \pm 0,5$ тижнів вагітності, що вірогідно відрізнялось від показника обстежених з легким/середнім перебігом ПЕ ($36,8 \pm 0,7$, p=0,000). І хоча як в першому, так і в

другому випадку захворювання відноситься до пізньої форми, доцільно відмітити, що чим раніше починається ПЕ, тим гірші її перебіг і прогноз [71, 96].

Існують суттєві докази того, що ожиріння ($IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$) підвищує у 2-4 рази ризик обговорюваної патології [45, 76, 96]. Точні механізми зв'язку надмірної ваги/ожиріння та ПЕ залишаються неясними. Ожиріння відоме як стан хронічного запалення низького ступеня, який також називають «метазапаленням». Запалення низького ступеня може спричинити ендотеліальну дисфункцію та ішемію плаценти за допомогою імуноопосередкованих механізмів, які, у свою чергу, призводять до виникнення запальних процесів [84]. Ожиріння матері разом із циркулюючими факторами такими, як неестерифіковані жирні кислоти, може сприяти надмірному накопиченню ліпідів у плаценті. В свою чергу, це може перешкоджати розвитку плаценти, включаючи інвазію трофобласта та ангиогенез, а також транспорт поживних речовин між матір'ю та плодом, що призводить до посилення окислювального стресу та запалення в системі мати-плацента-плід. Саме ці пошкодження плаценти часто характеризують вагітність з ПЕ [66].

Серед нашої когорти вагітних з ПЕ індекс маси тіла у середньому складав $29,8 \pm 0,8$ (від 22 до 43). ІМТ жінок з важким ступенем ПЕ в середньому складав $31,6 \pm 0,9$, що вірогідно відрізнялось від показника обстежених з легким/середнім перебігом ПЕ ($29,6 \pm 1,2$, $p=0,0012$).

Клінічні особливості ПЕ можуть значно змінюватись у різних пацієнток. У деяких вагітних ця патологія має більш важкий перебіг і потребує інтенсивного медичного втручання, тоді як у інших симптоми виражені значно менше. Тому вивчення особливостей клінічного перебігу прееклампсії дозволяє індивідуалізувати стратегії лікування кожної жінки [4, 36].

Серед патологічних змін, які були виявлені при об'єктивному обстеженні вагітних з ПЕ, набряки мала 651 (53,8%) жінка. Неврологічні та зорові порушення було діагностовано в 71,7% ($n=868$) і 92,3% ($n=1116$) обстежуваних. На біль в епігастрії скаржились 1147 (94,8%) вагітних; олігурію мали всі обстежувані жінки дослідження (100%, $n=1209$). Вказане підтверджує той факт,

що преєклампсія має складний патофізіологічний процес, який виникає на материнсько-фетальному рівні, вражає численні системи органів і призводить до їх дисфункції [38].

Доведено, що протеїнурія в умовах преєклампсії є результатом підвищеної проникності ниркових каналців для більшості високомолекулярних білків, таких як альбумін, глобулін, трансферин та гемоглобін [36]. Високий рівень циркулюючої розчино fms-подібної тирозинкінази (sFlt-1) та знижений рівень оксиду азоту беруть участь у опосередкуванні пошкодження ниркових каналців при ПЕ [36, 70]. Патогномонічним для ПЕ також є ендотеліоз клубочків, тобто пошкодження ендотелію клубочків внаслідок інгібування sFlt-1 фактору росту ендотелію судин [16].

В нашій когорті, частота протеїнурії складала 94,8% (n=1147). Всі вагітні з важким ступенем ПЕ мали протеїнурію (n=248, 100%), у обстежених з легким/середнім перебігом ПЕ її було діагностовано у 93,5% (n=899).

Доведено, що найбільш поширеними гематологічними порушеннями у пацієнток з ПЕ є тромбоцитопенія та дисемінована внутрішньосудинна коагулопатія, порушення каскаду згортання крові, що супроводжується вторинним фібринолізом [16, 36]. Тромбоцитопенію було документовано у 15,3% обстежених (n=186), підвищення рівню АЛТ та АСТ – у 7,6% (n=93), зниження рівня альбуміна – у 20,5% (n=248) та загального білка у 23,0% (n=279), підвищення показника МНО – у 18,5% (n=224), зниження концентрації гемоглобіну – у 25,6% (n=310) та збільшення рівня білірубіна у 5,1% (n=62), що вказує на наявність печінкової дисфункції [97].

Звертає увагу, що превалююча кількість обстежених вагітних з ПЕ мали порушення системи гемостазу: подовження ПТІ (73,6%, n=890) та зниження рівня фібриногену (52,6%, n=637).

На другому етапі нашого дослідження був проведений аналіз факторів ризику виникнення преєклампсії у жінок та встановлена їх прогностична цінність.

Було документовано, що вагітні з преєклампсією вірогідно частіше мали батьків хворих на артеріальну гіпертензію, порівняно з контролем (11,7% та 2,0%, відповідно, $p=0,00$). У жінок з преєклампсією, у порівнянні з вагітними контрольної групи вірогідно частіше були виявлені скарги на головні болі (10,0% та 2,0%, відповідно, $p=0,001$), необґрунтовану слабкість та втомлюваність (10,0% та 2,0%, відповідно, $p=0,012$), біль внизу живота відмічали (8,3% та 2,0%, $p=0,011$), набряки гомілок, рук, обличчя (15,0% та 6,0%, відповідно, $p=0,00$). Середній показник ЧСС плода у жінок з преєклампсією дорівнював $136,22 \pm 1,5$ уд/хв, що було вірогідно менше за показник в групі контролю ($148,63 \pm 1,8$ уд/хв, $p=0,001$).

Доведено, що плацентарна дисфункція супроводжує практично усі ускладнені вагітності, в тому числі ПЕ [2], та її своєчасна діагностика є важливим для сприятливого закінчення пологів та збереження здоров'я плода та матері. Визначення її ланок у III триместрі вагітності було одним із завдань нашого дослідження.

Відомо, що при неускладненій вагітності в основній ланці маткової артерії кровообіг має типовий двофазний спектр і характеризується низькою пульсацією і високими діастолічними швидкостями з першого триместру вагітності. Із прогресуванням вагітності в ранньому фетальному періоді (у 14- 15 тиж.) відмічається поява постійної діастолічної швидкості кровотоку в плодово-плацентарній ланці. Тому, із прогресуванням інвазії трофобласта і гестаційних змін спіральних артерій спостерігається покращення матково- плацентарної циркуляції і поступове збільшення об'єму плодово-плацентарного кровообігу [2].

Хоча повне розуміння патогенезу ПЕ залишається невідомим, поточна теорія вказує на двоетапний процес. Перший етап викликається поверхневим проникненням трофобласту, що призводить до недостатньої реконструкції спіральних артерій. Припускається, що це призводить до другого етапу, який включає в себе материнську відповідь на дисфункцію ендотелію та дисбаланс між ангіогенними та антиангіогенними факторами, що призводить до клінічних ознак обговорюваного захворювання [24, 91].

Використання ультразвуку, як інструменту для скринінгу та прогнозуванню ПЕ базується на тому факті, що дефектна плацентація призводить до неповної трансформації спіральних артерій. Гістопатологічні ураження ворсинок плаценти та судин спостерігаються в 4-7 разів частіше при ПЕ, ніж при вагітності без зазначеної патології [28], і пов'язані з підвищеним опірором кровотоку маткової артерії [67]. Таким чином, вимірювання імпедансу (або опіру) кровотоку в маткових артеріях за допомогою доплерівської оцінки дає можливість кількісно визначити неповну трансформацію спіральних артерій.

Пульсаційний індекс (ПІ) рекомендують використовувати для дослідження резистентності маткової артерії в контексті скринінгу ПЕ (ступень рекомендацій: В). Як описано в практичних рекомендаціях ISUOG щодо використання доплерівської ультразвукової діагностики в акушерстві [19], систолічний/діастолічний коефіцієнт (С/Д), індекс резистентності (ІР) та ПІ є трьома найвідомішими індексами, за допомогою яких можна описати форми хвилі артеріального кровотоку та швидкості.

Серед обстежених жінок нашої когорти з ПЕ всі доплерометричні показники кровотоку у маткових артеріях на 30-32 тижні вагітності були вірогідно більшими за данні здорових вагітних: ІР справа і зліва відповідно складав $0,55 \pm 0,3$ од. та $0,59 \pm 0,2$ од. (проти $0,39 \pm 0,1$ од. та $0,41 \pm 0,2$ од., $p=0,002$ та $p=0,011$); ПІ справа і зліва відповідно дорівнював $0,98 \pm 0,1$ од. та $1,01 \pm 0,4$ од. (проти $0,66 \pm 0,3$ од. ($p=0,032$) та $0,67 \pm 0,3$ од. ($p=0,001$)); С/Д справа і зліва було на рівні $2,08 \pm 0,1$ од. та $2,12 \pm 0,1$ од., відповідно (проти $1,68 \pm 0,1$ од. ($p=0,007$) та $1,64 \pm 0,2$ од. ($p=0,014$)).

Доведено, що доплерометричні показники в артерії пуповини плодів жінок основної групи були вірогідно меншими за контрольну групу: ІР складав $0,44 \pm 0,2$ од. проти $0,65 \pm 0,1$ од., $p=0,003$; ПІ дорівнював $0,78 \pm 0,2$ од. проти $1,42 \pm 0,3$ од., $p=0,011$; С/Д було на рівні $1,81 \pm 1,1$ од. проти $2,99 \pm 0,8$ од., $p=0,000$.

Встановлено, що доплерометричні показники в аорті плодів жінок з ПЕ були вірогідно меншими за здорових вагітних: ІР складав $0,56 \pm 0,1$ од. проти

$0,68 \pm 0,1$ од., $p=0,003$; ПІ дорівнював $1,18 \pm 0,2$ од. проти $1,44 \pm 0,4$ од., $p=0,016$; С/Д було на рівні $2,28 \pm 0,2$ од. проти $2,97 \pm 0,5$ од., $p=0,0001$.

Документовано, що доплерометричні показники у середній мозковій артерії плода плодів жінок з преєклампсією були вірогідно меншими за контрольну групу: ІР складав $0,48 \pm 0,2$ од. проти $0,66 \pm 0,2$ од., $p=0,022$; ПІ дорівнював $1,06 \pm 0,1$ од. проти $1,39 \pm 0,2$ од., $p=0,001$; С/Д було на рівні $2,20 \pm 0,1$ од. проти $2,88 \pm 0,4$ од., $p=0,005$.

Встановлено, що $86,7\%$ ($n=52$) вагітних з проявами плацентарної дисфункції на фоні преєклампсії мали гемодинамічні порушення, з них: І А ступеня – 25 жінок ($41,7\%$), І В ступеня – $28,3\%$ ($n=17$), ІІ ступеня – $16,7\%$ ($n=10$).

Отримані дані не суперечили результатам раніш проведених вітчизняних досліджень [1, 2], щодо оцінки показників матково-плацентарного, плацентарно-плодового, центрального та регіонального плодового кровообігу у різні періоди вагітності жінок з гіпертензивним розладами.

На наступному етапі дослідження нами було виконано забір PlGF та sVEGF у 10-12 тижнів вагітності, 18-20 та 30-34 серед жіночого двох груп дослідження.

На 10-12 тижні вагітності рівень PlGF у жінок основної групи складав $7,89 \pm 2,2$ пг/мл, що свідчило про високу ймовірність преєклампсії у цих вагітних. У ІІ триместрі рівень обговорюваного маркера дорівнював $83,4 \pm 14,3$ пг/мл. Та така тенденція зберігалась і впродовж 3 забору – $62,6 \pm 9,1$ пг/мл. Так, рівень PlGF у жінок основної групи вже з 10 тижня вказував на високу ймовірність розвитку преєклампсії, ще до початку клінічних проявів цієї патології. Було встановлено, що рівень PlGF протягом всього періоду спостереження у жінок основної групи, як з гемодинамічними порушеннями, так і без них, був вірогідно ($p=0,001$) менший за дані здорових вагітних. Статистично значущих відмінностей рівня PlGF у підгрупах жінок основної групи виявлено не було, однак показники відрізнялись між собою. Протягом всього терміну спостереження рівень PlGF був найнижчим у жінок з проявами порушення плодово-плацентарного кровотоку при збереженні матково-плацентарного та

складав та при поєднаному порушенні матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровотоку.

Кілька досліджень показали, що вагітні, у яких згодом розвивається ПЕ мають значно нижчі концентрації PLGF у першому триместрі, ніж у жінок із нормальною вагітністю [25, 90, 93, 99]. Цей сам по собі біомаркер має рівень виявлення 55% і 33%, відповідно, при 10% хибнопозитивних результатів для ідентифікації як ранньої, так і пізньої ПЕ [12]. Систематичний огляд і мета-аналіз Zhong Y [102] продемонстрували, що PLGF є кращим за інші біомаркери для прогнозування ПЕ. Зокрема, лише концентрації PLGF у матері досягають рівня виявлення 56% при 9% хибнопозитивних показників для прогнозування раннього початку обговорюваного захворювання [102].

Доведено, що декілька факторів впливають на значення PLGF у вагітних жінок. Когортне дослідження понад 42 000 вагітностей, у тому числі 33 147 виміряних за допомогою системи DELFIA Xpress (PerkinElmer Life and Analytical Sciences), 7 065 за допомогою системи Cobas e411 (Roche Diagnostics) і 2 143 за допомогою B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS (Thermo Fisher Scientific) було проведено для оцінки зв'язку PLGF з факторами розвитку ПЕ та материнськими характеристиками [87]. Було встановлено взаємозв'язок значення PLGF та гестаційного віку, віку матері, ваги жінки, расового походження, паління, ПЕ в анамнезі під час попередньої вагітності, цукрового діабету.

На 10-12 тижні вагітності рівень sVEGF у жінок основної групи складав $1684 \pm 188,1$ пг/мл, що свідчило про високу ймовірність прееклампсії у цих вагітних. У II триместрі, починаючи з 18 тижня рівень обговорюваного маркера дорівнював $2289 \pm 254,7$ пг/мл. Та така тенденція зберігалась і впродовж 3 забору – $2675 \pm 301,4$ пг/мл. Було визначено, що рівень sVEGF протягом всього періоду спостереження у жінок основної групи, як з гемодинамічними порушеннями, так і без них, був вірогідно ($p=0,001$) більше за дані здорових вагітних. Статистично значущих відмінностей рівня sVEGF у підгрупах жінок основної групи виявлено не було, однак показники відрізнялись між собою. Протягом всього терміну

спостереження рівень і рівень sVEGF був найвищим у жінок з проявами порушення плодово-плацентарного кровотоку при збереженні матково-плацентарного та складав та при поєднаному порушенні матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровотоку.

При нормальній вагітності рівень sVEGF починає підвищуватися після 30-32 тижня вагітності, а рівень PlGF починає знижуватися після 30 тижня вагітності. Насправді клітинний стрес у синцитіотрофобласті, який виникає протягом останніх 8-10 тижнів вагітності, призводить до біохімічних змін рівнів sVEGF і PlGF при нормальній вагітності [34]. Циркуючі рівні sVEGF і PlGF змінюються у пацієнтів з ПЕ. Ця зміна починається до початку захворювання і зберігається протягом перебігу захворювання [75]. У жінок з ПЕ sFlt-1 підвищується приблизно за 5 тижнів до початку захворювання, тоді як рівень PlGF знижується до підвищення sFlt-1 [14]. Отже, для покращення якості діагностики ПЕ деякі дослідження пропонують співвідношення sVEGF/PlGF, як кращий маркер порівняно з окремим вимірюванням sVEGF або PlGF для діагностики ПЕ.

Відношення sVEGF/PlGF у жінок основної групи при першому заборі становило 165,6 та було вірогідно вище показника контролю (11,3, $p=0,002$). У другому триместрі вагітності sVEGF/PlGF у жінок з ПЕ складало 144,7, коли у здорових вагітних воно було на рівні 18,6 ($p=0,000$). На 30-34 тижні вагітності було документовано збереження вищезазначеної тенденції (112,8 проти 17,3, $p=0,021$).

MacDonald T.M. [49] доповідають, що sVEGF і PlGF є анти- і проангіогенними факторами (відповідно), які значно порушуються при преєклампсії. Дослідження PROGNOSIS показало, що співвідношення sVEGF:PlGF ≤ 38 або нижче може точно виключити ймовірність розвитку преєклампсії протягом наступного тижня з 99,3%, негативною прогностичною цінністю серед жінок на терміні менше 37 тижнів, які пройшли тест на преєклампсію. І навпаки, співвідношення sVEGF:PlGF >38 лише помірно точно

для прогнозування ПЕ з позитивною прогностичною цінністю 36,7% для преєклампсії протягом чотирьох тижнів і чутливістю 66,2% (ACOG, 2018).

Ошовський В.І. та співавт. [6] проаналізували результати визначення рівнів PlGF та sFlt-1 у сироватці крові 128 вагітних у термінах 18–39 тиж. протягом 2017–2020 рр. (середній вік вагітних становив $28,4 \pm 4$ роки; середній гестаційний термін під час проведення дослідження – 26 ± 5 тиж.). Більшість вагітних мали прояви ЗРП (62,5%) та/або преєклампсії (50%). Середній рівень співвідношення sFlt/PlGF становив 1747 пг/мл. У 100% випадків цифрового значення співвідношення понад 850 невдовзі розвинулися ознаки акушерської ангіогенної катастрофи, яка потребувала негайного розродження. Середній час від проведення аналізу до розродження становив 10 днів. У 50% вагітних термінове розродження проводили протягом 48 год після виконання аналізу. Сприятливі неонатальні результати були відзначені у 37,5% жінок. Було виявлено тенденцію до погіршення перинатальних результатів у жінок з надзвичайно високим співвідношенням sFlt-1/PlGF після досягнення показника 850. На думку авторів є раціональними ретельний моніторинг вагітної та розгляд необхідності профілактичного уведення кортикостероїдів для прискорення дозрівання легень плода в цій групі.

Проведений Velauthar L [95] мета-аналіз показав, що доплерівське дослідження маткових артерій у першому триместрі може передбачити 47,8% випадків ранньої ПЕ (7,9% хибнопозитивних результатів), 39,2% випадків ранньої затримки розвитку плода (6,7% хибнопозитивних результатів). Та 26,4% випадків ПЕ на будь-якій стадії (частота хибнопозитивних результатів — 6,6%) при використанні в якості порогового значення 90-го центиля ПІ або РІ. Автори вважають, що комбінований скринінг (включаючи материнські фактори, середній артеріальний тиск матері, доплерографію маткової артерії та вимірювання плацентарного фактора росту) має найкращу прогностичну ефективність.

Наукових публікацій, що досліджують HSP70 у вагітних із преєклампсією або поєднаною її формою майже немає; ці пацієнтки зазвичай

включені до загальних груп із гіпертонічними розладами під час вагітності [58]. Водночас підвищення рівня HSP70 у вагітних із преєклампсією без попередніх гіпертензивних станів вже привертало увагу вітчизняних дослідників [74].

Вважається, що надмірне утворення HSP70 при ПЕ є відповіддю організму на гемодинамічний стрес, а також пов'язане з механізмами генералізованої ендотеліальної дисфункції, інтенсивної запальної реакції та окислювального стресу [37].

В роботі Попель О.К. [7] було доведено, що HSP70 у пацієток із поєднаною преєклампсією було вірогідно вище за рівень здорових вагітних на 28 тиж. та 36 тиж. та вагітних з хронічною гіпертензією. Автор виявив зростання HSP70 у вагітних із хронічною гіпертензією при збільшенні терміну гестації з 28 тижнів до 36 тижнів.

У нашому дослідженні, рівень HSP70 у жінок з ПЕ на 25-30 тиж. вагітності був вірогідно більший за показник здорових вагітних (0,360 нг/мл та 0,178 нг/мл, $p=0,003$). Та при подальшому визначенні на 32-36 тиж. його рівень виріс на 28,3% та досягнув 0,462 нг/мл, коли в контролі він залишався майже незмінним (0,201 нг/мл, $p=0,011$).

Результати порівняльного аналізу рівня анти-HSP60 у II та III триместрі вагітності вагітних груп дослідження свідчать, що показник обговорюваного маркера у жінок з ПЕ був вірогідно вищим, за показник контролю впродовж всього терміну спостереження ($96,2 \pm 11,3$ нг/мл та $118,6 \pm 10,4$ нг/мл, проти $80,1 \pm 7,9$ нг/мл та $82,2 \pm 7,5$ нг/мл) та було встановлено його вірогідне збільшення впродовж вагітності, коли показник контролю залишався майже незмінним.

Результати порівняльного аналізу рівня анти-GroEL у II та III триместрі вагітності вагітних груп дослідження свідчать, що його показник у жінок з ПЕ був вірогідно вищим, за показник контролю впродовж всього терміну спостереження ($72,4 \pm 8,6$ нг/мл та $78,3 \pm 9,2$ нг/мл, проти $51,1 \pm 4,8$ нг/мл та $52,4 \pm 5,5$ нг/мл). Вірогідного збільшення рівня анти-GroEL впродовж терміну спостереження в групах дослідження встановлено не було.

Попель О.К. [7] також виявила вірогідне збільшення рівнів анти-HSP60 антитіл у вагітних із хронічною гіпертензією та у вагітних із накладеною преєклампсією порівняно зі здоровими вагітними на 28 тиж. та 36 тиж. При цьому, анти-GroEL антитіла при хронічній гіпертензії та накладеній преєклампсії також продемонстрували зростання порівняно зі здоровими вагітними. Автор зазначає, що це не суперечить результатам проведених раніше досліджень та уявленням про універсальність реакцій організму на дію стресових факторів.

На наступному етапі нами було проведено монофакторний аналіз ANOVA потенційних чинників виникнення преєклампсії. Було доведено достовірний вплив на розвиток преєклампсії наступних факторів: аномальні показники швидкості кровотоку у матковій артерії ($p=0,002$) та артерії пуповини ($p=0,002$); рівень PlGF менший за 10 пг/мл у I триместрі вагітності ($p=0,012$), менший за 80 пг/мл у III триместрі вагітності ($p=0,001$); рівень sVEGF більший за 1500 пг/мл у I триместрі вагітності ($p=0,037$), більший за 2000 пг/мл у II триместрі вагітності ($p=0,037$), більший за 2500 пг/мл у III триместрі вагітності ($p=0,037$).

З метою прогнозування виникнення преєклампсії з урахуванням результатів проведеного дослідження, а саме визначення найбільш чутливого та специфічного показника, була побудована модель множинної регресії.

У першому триместрі вагітності коефіцієнт множинної кореляції ($R=0,85443$) та детермінації ($R^2=0,72381$) мали значення, близькі до одиниці, що свідчить про досить високий зв'язок між значенням відгуку (ПЕ) та предикторами (IP маткової артерії, III артерії пуповини, рівень HSP70, рівень анти-HSP60).

Таким чином, множинна регресійна модель для прогнозування виникнення преєклампсії мала вигляд:

$$\text{ПЕ} = -0,1683 \text{ IP маткової артерії} + 0,0859 \text{ III артерії пуповини} \\ + 0,0044 \text{ HSP70} + 0,0150 \text{ антиHSP60} + 2,7921$$

Як відомо, критерій Фішера для регресійної моделі відображає, наскільки добре ця модель пояснює загальну дисперсію залежної змінної. У цьому випадку

F-критерій (4,92) становить 54,8825 при $p < 0,00039$, що свідчить про достовірність побудованої регресійної моделі.

Для оцінки внеску кожного предиктора у значення відгуку (ПЕ) були розраховані значення Бета-коефіцієнтів (табл. 5.1), які, на відміну від звичайних регресійних коефіцієнтів (В-коефіцієнтів), є порівнюваними для різних змінних.

Таблиця 5.1

**Бета-коефіцієнти різних предикторів множинної регресійної моделі
для прогнозування виникнення прееклампсії**

Предиктори	Бета-коефіцієнт	p
IP маткової артерії	-0,216182	0,001
III артерії пуповини	0,455882	0,023
рівень HSP70	0,612355	0,034
рівень анти-HSP60	0,125843	0,0002

Примітка: p – вірогідність була розрахована за допомогою критерія Фішера.

Таким чином, результати проведеного дослідження дозволили уточнити роль білків теплового шоку HSP70, анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл, факторів ангиогенезу (PlGF та sVEGF) у розвитку прееклампсії, визначити фактори її розвитку, а також комплексу заходів у жінок для зниження материнських та перинатальних ускладнень.

ВИСНОВКИ

Протягом п'яти років (2016–2020 рр.) нами було проведено ретроспективне дослідження, яке дозволило оцінити зміни в кількості пологів і частоті ускладнень. Загалом за цей період було зафіксовано 21 950 випадків пологів, що в середньому становило $4390,2 \pm 173,8$ випадків на рік. При цьому спостерігався стабільний приріст кількості пологів на 18,7%, що свідчить про поступове збільшення народжуваності. В зазначений період. Однак на фоні цього приросту зросла і частота випадків преєклампсії. У 5,5% пологів ($n=1209$) було діагностовано цю патологію, причому у 6,7% цих випадків ($n=81$) преєклампсія була тяжкого ступеня. За п'ять років приріст захворюваності на преєклампсію склав 51,5%, а на тяжкі її форми – 70,4%. Це свідчить про те, що проблема лишається актуальною та потребує підвищеної уваги медиків.

Більшість випадків преєклампсії була зафіксована на пізніх термінах вагітності (37–42 тижні), де частота складала 58,9% ($n=713$). Це було достовірно частіше ($p<0,05$), ніж на ранніх термінах (25–30 тижнів), де кількість таких випадків становила лише 5,1% ($n=62$). Таким чином, основні прояви захворювання спостерігалися на завершальному етапі вагітності, що підкреслює важливість моніторингу у третьому триместрі.

Аналіз факторів, які впливають на розвиток преєклампсії, виявив кілька ключових показників. Найбільш значущими виявилися порушення кровотоку в маткових артеріях і артерії пуповини. У жінок із патологією ці показники були значно вищими, ніж у здорових вагітних, що вказує на порушення кровопостачання плода та плаценти.

Крім того, важливу роль у прогнозуванні преєклампсії відіграють рівні специфічних біомаркерів. Наприклад, низький рівень PlGF у першому триместрі (менше 10 пг/мл, $p=0,012$) свідчить про високий ризик захворювання. У третьому триместрі цей рівень, як правило, залишається нижчим за 80 пг/мл ($p=0,001$), що також є діагностично значущим показником.

Паралельно підвищення рівня sVEGF у різні періоди вагітності також було достовірно пов'язане з розвитком преєклампсії. Його значення перевищували

1500 пг/мл у першому триместрі ($p=0,037$), 2000 пг/мл у другому триместрі ($p=0,037$) і 2500 пг/мл у третьому триместрі ($p=0,037$). Це свідчить про активацію патологічних процесів у плацентарному кровообігу, що може мати серйозні наслідки для здоров'я плода.

Аналіз доплерометричних даних дав змогу детально оцінити стан кровообігу у жінок із преєклампсією та підтвердити наявність значних порушень. На терміні 30–32 тижнів вагітності у жінок із ПЕ показники у маткових артеріях були суттєво вищими:

- Індекс резистентності (ІР) справа становив $0,55 \pm 0,3$ (проти $0,39 \pm 0,1$ у здорових вагітних, $p=0,002$), зліва – $0,59 \pm 0,2$ (проти $0,41 \pm 0,2$, $p=0,011$).
- Пульсаційний індекс (ПІ) справа дорівнював $0,98 \pm 0,1$ (проти $0,66 \pm 0,3$, $p=0,032$), зліва – $1,01 \pm 0,4$ (проти $0,67 \pm 0,3$, $p=0,001$).
- Співвідношення систола/дістола (С/Д) становило $2,08 \pm 0,1$ (проти $1,68 \pm 0,1$, $p=0,007$), зліва – $2,12 \pm 0,1$ (проти $1,64 \pm 0,2$, $p=0,014$).

У судинах пуповини у плодів із ПЕ також спостерігалися значні відхилення:

- ІР: $0,44 \pm 0,2$ проти $0,65 \pm 0,1$ ($p=0,003$).
- ПІ: $0,78 \pm 0,2$ проти $1,42 \pm 0,3$ ($p=0,011$).
- С/Д: $1,81 \pm 1,1$ проти $2,99 \pm 0,8$ ($p=0,000$).

Доплерометрія середньої мозкової артерії плода також показала знижені показники у жінок із ПЕ, що свідчить про погіршення кровопостачання мозку плода.

Рівень PlGF у жінок із преєклампсією виявився значно нижчим на всіх етапах вагітності:

- У першому триместрі – $7,89 \pm 2,2$ пг/мл.
- У другому триместрі – $83,4 \pm 14,3$ пг/мл.
- У третьому триместрі – $62,6 \pm 9,1$ пг/мл.

Паралельно рівень sVEGF був суттєво підвищеним:

- У першому триместрі – $1684 \pm 188,1$ пг/мл.

- У другому триместрі – $2289 \pm 254,7$ пг/мл.
- У третьому триместрі – $2675 \pm 301,4$ пг/мл.

Співвідношення sVEGF/PlGF у жінок із ПЕ було значно вищим, ніж у здорових вагітних, на всіх етапах спостереження, що свідчить про глибокі порушення у плацентарному кровообігу.

Рівень HSP70 у жінок із ПЕ був значно вищим, ніж у здорових вагітних. На терміні 25–30 тижнів він становив $0,360$ нг/мл (проти $0,178$ нг/мл, $p=0,003$), а до 32–36 тижнів зріс до $0,462$ нг/мл (проти $0,201$ нг/мл, $p=0,011$). Рівень анти-HSP60 також був вищими у жінок із ПЕ, що свідчить про активацію імунних процесів у відповідь на порушення плацентарного кровообігу.

Було доведено, що застосування маркерів стресу (HSP70, анти-HSP60 і анти-GroEL) разом із доплерометричними показниками дозволяє значно підвищити точність діагностики та прогнозування виникнення прееклампсії у вагітних. Результати були отримані шляхом аналізу в рамках множинної регресійної моделі ANOVA.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Рекомендується проведення обстеження вагітних жінок із використанням комбінованої моделі (ДОДАТОК А), що включає множинний аналіз факторів для визначення ризику розвитку прееклампсії після 24-го тижня вагітності у здорових жінок з нормальним соматичним станом. Ця модель дозволяє з високою ефективністю та підвищеною чутливістю виявляти потенційні ризики виникнення прееклампсії у жінок.

Зокрема, модель базується на комплексному аналізі доплерометричних даних, а також визначенні рівнів біомаркерів, таких як HSP70, анти-HSP60 та анти-GroEL. Оцінка цих параметрів дозволяє виявити приховані зміни в організмі жінки, що можуть свідчити про ризик розвитку прееклампсії.

В разі виявлення патологічних змін у рівнях вищезазначених біомаркерів, навіть при відсутності явних клінічних проявів прееклампсії, рекомендується скласти індивідуальний план спостереження за вагітністю та визначити комплекс заходів для моніторингу стану здоров'я вагітної жінки. Це дозволить вчасно виявити потенційні проблеми та запобігти розвитку ускладнень.

Варто зазначити, що дана модель вже була запропонована до застосування в ряді пологових будинків Києва, що підтверджено відповідними актами впровадження. Це свідчить про реальну ефективність даного підходу та його можливість для практичного використання в медичних установах.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Водольський Вол. В., Водольський В.В., Знак В.М. Характеристики змін доплерометричних показників кровотоку плода в жінок із гестаційною гіпертензією на різних термінах вагітності // Репродуктивна ендокринологія. – 2023;2-3(68):66-69.
2. Герман Л.В., Каліновська І.В. Особливості плацентарного кровотоку у вагітних із невиношуванням // Буковинський медичний вісник. 2015;1(73):40-44.
3. Лахно І. В. Сучасні можливості прогнозування та профілактики прееклампсії / І. В. Лахно // Медичні аспекти здоров'я жінки. 2021;2(137):17-19.
4. Лоскутова Т.О., Демченко Т.В., Бредихіна О.А. Оксидативний стрес та антиоксидантний захист при ранній та пізній прееклампсії вагітних. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2021;1:93-98.
5. Невідкладні стани в акушерстві та гінекології (довідник) / за ред. член-кореспондента НАМН України, проф. Венцківського Б.М. – К., 2017. – (РА Гармонія) - 167 с.
6. Ошовський В, Ніколенко М, Полякова Є. Результати вагітностей у пацієнок з надзвичайно високим співвідношенням sFlt-1/PlGF: серія клінічних випадків. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;1:17-20.
7. Попель О.К. Прогнозування, акушерські та перинатальні аспекти прееклампсії у вагітних із хронічною артеріальною гіпертензією.// Дисс. 2024.
8. Ющенко МІ, Дука ЮМ. Сучасний погляд на етіологію та патогенез прееклампсії як основної причини перинатальних втрат. Український журнал Здоров'я жінки. 2012;4(161): 58-68. doi 10.15574/HW.2022.161.58.
9. ACOG Committee Opinion No. 743 Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. Obstetrics and gynecology. 2018;132(1):e44–e52.
10. Ahmad S, Ahmed A. Elevated placental soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 inhibits angiogenesis in preeclampsia. Circ Res 2004; 95: 884–91.

11. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther* 2013; 33: 8–15.
12. Akolekar R, Zaragoza E, Poon LCY, Pepes S, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 732–9.
13. Al-Rubaie Z, Askie LM, Ray JG, Hudson HM, Lord SJ. The performance of risk prediction models for pre-eclampsia using routinely collected maternal characteristics and comparison with models that include specialised tests and with clinical guideline decision rules: a systematic review. *BJOG* 2016; 123: 1441–52.
14. Alves JA, Silva BY, de Sousa PC, Maia SB, Costa F da S. Reference range of uterine artery Doppler parameters between the 11th and 14th pregnancy weeks in a population sample from Northeast Brazil. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2013; 35: 357–362.
15. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122:1122–1131.
16. Armaly Z, Jadaon JE, Jabbour A, Abassi ZA. Preeclampsia: Novel Mechanisms and Potential Therapeutic Approaches. *Frontiers in physiology.* 2018;9:973. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00973>.
17. Balasch J, Gratacos E. Delayed childbearing: effects on fertility and the outcome of pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012;24:187–93.
18. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ.* 2016;353:i1753.
19. Bhide A, Acharya G, Bilardo CM, Brezinka C, Cafici D, Hernandez-Andrade E, Kalache K, Kingdom J, Kiserud T, Lee W, Lees C, Leung KY, Malinger G, Mari G, Prefumo F, Sepulveda W, Trudinger B. ISUOG Practice Guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 233–239.

20. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Screening for Preeclampsia: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2017; 317: 1661–7.
21. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens* 2018; 13: 291–310.
22. Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ*. 2019; 366:12381.
23. Chaemsaihong P, Sahota DS, Poon LC. First trimester preeclampsia screening and prediction. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Feb;226(2S):S1071-S1097.e2. doi: 10.1016/j.ajog.2020.07.020
24. Chaiworapongsa T, Chaemsaihong P, Yeo L, Romero R. Pre-eclampsia part 1: Current understanding of its pathophysiology. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10: 466–80.
25. Chau K, Hennessy A, Makris A. Placental growth factor and pre-eclampsia. *J Hum Hypertens* 2017; 31: 782–6.
26. Deinichenko O.V., Yu.Ya. Krut', V.G. Siusiuka, O.D. Kyrlyiuk, N.Yu. boguslavska, a.O. Shevchenko. Peculiarities of blood flow in the uterine arteries, factors of angiogenesis, hormonal profile and their relationships in pregnant women with hypertension. *Reproductive health of woman* 2021; 9-10 (54-55): 33-38. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.9-10.2021.252586>.
27. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005; 330: 565.
28. 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: 295–301.
29. FIGO Working Group on Good Clinical Practice in Maternal–Fetal Medicine. Good clinical practice advice: First trimester screening and prevention of pre-eclampsia in singleton pregnancy. *Int J Gynecol Obstet*. 2019;144:325–329.

30. Fisher SJ. Why is placentation abnormal in preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: S115–122.
31. Gray KJ, Saxena R, Karumanchi SA. Genetic predisposition to preeclampsia is conferred by fetal DNA variants near FLT1, a gene involved in the regulation of angiogenesis. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218:211–218.
32. Guida JPS, Andrade BG, Pissinatti LGF, Rodrigues BF, Hartman CA, Costa ML. Prevalence of Preeclampsia in Brazil: An Integrative Review. *Prevalência de pré-eclâmpsia no Brasil: Uma revisão integrativa. Revista brasileira de ginecologia e obstetricia: revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*. 2022; 44(7): 686–691. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1742680>.
33. Hernandez-Diaz S, Toh S, Chattingius S. Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. *BMJ* 2009; 338: b2255.
34. Huhn EA, Kreienbuehl A, Hoffmann I, et al. Diagnostic accuracy of different soluble fms-like tyrosine kinase 1 and placental growth factor cut-off values in the assessment of preterm and term preeclampsia: a gestational age matched case-control study. *Front Med*. 2018;5:325. doi: 10.3389/fmed.2018.00325.
35. Imudia AN, Awonuga AO, Doyle JO, et al. Peak serum estradiol level during controlled ovarian hyperstimulation is associated with increased risk of small for gestational age and preeclampsia in singleton pregnancies after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2012; 97: 1374–9.
36. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, Tita ATN, Oparil S. Preeclampsia-Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020; 76(14): 1690–1702. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.014>.
37. Jee B., Dhar, R., Singh, S., & Karmakar, S. Heat shock proteins and their role in pregnancy: redefining the function of “old rum in a new bottle”. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021; 9, 648463.
38. Jim B, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathogenesis, Prevention, and Long-Term Complications. *Semin Nephrol*. 2017; 37: 386–97.

39. Jung E, Romero R, Yeo L, Gomez-Lopez N, Chaemsaitong 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.
40. Khalil A, Syngelaki A, Maiz N, Zinevich Y, Nicolaidis KH. Maternal age and adverse pregnancy outcome: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42: 634–43
41. King JC. The risk of maternal nutritional depletion and poor outcomes increases in early or closely spaced pregnancies. *J Nutr* 2003; 133: 1732S–1736S.
42. Lamminpaa R, Vehvilainen-Julkunen K, Gissler M, Heinonen S. Preeclampsia complicated by advanced maternal age: a registry-based study on primiparous women in Finland 1997–2008. *BMC Pregnancy Childbirth* 2012; 12: 47.
43. Lefebvre J, Demers S, Bujold E, et al. Comparison of two different sites of measurement for transabdominal uterine artery Doppler velocimetry at 11–13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40: 288–92.
44. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004; 350: 672–83.
45. Liu L, Hong Z, Zhang L. Associations of prepregnancy body mass index and gestational weight gain with pregnancy outcomes in nulliparous women delivering single live babies. *Sci Rep* 2015; 5: 12863.
46. Lowe SA, Bowyer L, Lust K, et al. SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2015; 55: e1–29.
47. Luo Z-C, An N, Xu H-R, Larante A, Audibert F, Fraser WD. The effects and mechanisms of primiparity on the risk of pre-eclampsia: a systematic review. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007; 21(1): 36–45.
48. Mæland KS, Morken NH, Schytt E, Aasheim V, Nilsen RM. Risk of Subsequent Preeclampsia by Maternal Country of Birth: A Norwegian Population-Based Study. *International journal of environmental research and public health* 2023; 20(5): 4109. <https://doi.org/10.3390/ijerph20054109>

49. MacDonald TM, Walker SP, Hannan NJ, Tong S, Kaitu'u-Lino TJ. Clinical tools and biomarkers to predict preeclampsia. *EBioMedicine*. 2022 Jan;75:103780. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103780.
50. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P. Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy Working G. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens* 2014; 4: 105–45.
51. Martin AS, Monsour M, Kawwass JF, Boulet SL, Kissin DM, Jamieson DJ. Risk of Preeclampsia in Pregnancies After Assisted Reproductive Technology and Ovarian Stimulation. *Matern Child Health J* 2016; 20: 2050–6.
52. Maynard SE, Min J-Y, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003; 111: 649–58.
53. Mazer Zumaeta A, Wright A, Syngelaki A, Maritsa VA, Da Silva AB, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia at 11-13 weeks' gestation: use of pregnancy-associated plasma protein-A, placental growth factor or both. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020 Sep;56(3):400-407. doi: 10.1002/uog.22093.
54. McCarthy FP, Gill C, Seed PT, Bramham K, Chappell LC, Shennan AH. Comparison of three commercially available placental growth factor-based tests in women with suspected preterm pre-eclampsia: the COMPARE study. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2019;53(1):62–67.
55. Melchiorre K, Leslie K, Prefumo F, Bhide A, Thilaganathan B. First-trimester uterine artery Doppler indices in the prediction of small-for-gestational age pregnancy and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 524–529.
56. Mignini LE, Carroli G, Betran AP, et al. Interpregnancy interval and perinatal outcomes across Latin America from 1990 to 2009: a large multi-country study. *BJOG* 2016; 123: 730–7.

57. Miller EC, Wilczek A, Bello NA, Tom S, Wapner R, Suh Y. Pregnancy, preeclampsia and maternal aging: From epidemiology to functional genomics. *Ageing Res Rev*. 2022 Jan;73:101535. doi: 10.1016/j.arr.2021.101535.
58. Molvarec A., Prohaszka, Z., Nagy, B., Szalay, J., Fust, G., Karadi, I., & Rigo, J., Jr. Association of elevated serum heat-shock protein 70 concentration with transient hypertension of pregnancy, preeclampsia and superimposed preeclampsia: a case-control study. *J Hum Hypertens* 2006, 20(10), 780-786. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1002060>.
59. Morris RK, Bilagi A, Devani P, Kilby MD. Association of serum PAPP-A levels in first trimester with small for gestational age and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn* 2017; 37: 253–65.
60. Nakabayashi Y, Nakashima A, Yoshino O, et al. Impairment of the accumulation of decidual T cells, NK cells, and monocytes, and the poor vascular remodeling of spiral arteries, were observed in oocyte donation cases, regardless of the presence or absence of preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2016; 114: 65–74.
61. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. London: RCOG Press; 2010.
62. Ndwiga C, Odwe G, Pooja S, Ogutu O, Osoti A, E Warren C. (2020). Clinical presentation and outcomes of pre-eclampsia and eclampsia at a national hospital, Kenya: A retrospective cohort study. *PloS one*. 15(6): e0233323. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233323>
63. Nikuei P, Rajaei M, Roozbeh N, Mohseni F, Poordarvishi F, Azad M, Haidari S. Diagnostic accuracy of sFlt1/PIGF ratio as a marker for preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020
64. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, 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: 751–5.
65. Odegard RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen KA, Austgulen R. Risk factors and clinical manifestations of pre-eclampsia. *BJOG* 2000; 107: 1410–6.

66. Olson KN, Redman LM, Sones JL. Obesity "complements" preeclampsia. *Physiological genomics*.2019;51(3):73–76. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00102.2018>.
67. Orabona R, Donzelli CM, Falchetti M, Santoro A, Valcamonico A, Frusca T. Placental histological patterns and uterine artery Doppler velocimetry in pregnancies complicated by early or late pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016; 47: 580–585.
68. Padhan SC, Pradhan P, Panda B, Pradhan SK, Mishra SK (2023). Risk Factors of Pre-eclampsia: A Hospital-Based Case-Control Study. *Cureus*. 15(7): e42543. <https://doi.org/10.7759/cureus.42543>
69. Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S, Maheshwari A. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012; 18: 485–503.
70. Phipps E, Prasanna D, Brima W, Jim B. Preeclampsia: Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*.2016;11(6):1102–1113. <https://doi.org/10.2215/CJN.12081115>.
71. Poniedziałek-Czajkowska E, Mierzyński R, Leszczyńska-Gorzela B. Preeclampsia and Obesity-The Preventive Role of Exercise. *International journal of environmental research and public health* 2023; 20(2): 1267. <https://doi.org/10.3390/ijerph20021267>.
72. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*.2019;145(1):1-33. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12802>
73. Poon LCY, Kametas NA, Chelemen T, Leal A, Nicolaides KH. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach. *J Hum Hypertens* 2010; 24: 104–10.

74. Popel O., Govsiev D. What is in common between preeclampsia, HPS70 and medieval headwear? Part I. Serum HPS70 in preeclampsia: systematic review and meta-analysis. *Reproductive Health of Woman* 2023, 70(7).
75. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation*. 2011;123(24):2856–2869. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.853127.
76. Rahman MM, Abe SK, Kanda M, et al. Maternal body mass index and risk of birth and maternal health outcomes in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2015; 16: 758–70.
77. Redman CW, Staff AC. Preeclampsia, biomarkers, syncytiotrophoblast stress, and placental capacity. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 213:S9.e1, S9–11.
78. Roberts JM, Bell MJ. If we know so much about preeclampsia, why haven't we cured the disease? *J Reprod Immunol*. 2013; 99:1–9.
79. Roberts JM, Rich-Edwards JW, McElrath TF, Garmire L, Myatt L; Global Pregnancy Collaboration. Subtypes of Preeclampsia: Recognition and Determining Clinical Usefulness. *Hypertension*. 2021 May 5;77(5):1430-1441. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14781.
80. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 492–5.
81. Rousso D, Panidis D, Gkoutzioulis F, Kourtis A, Mavromatidis G, Kalahanis I. Effect of the interval between pregnancies on the health of mother and child. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 105: 4–6.
82. Simeone S, Serena C, Rambaldi MP, Marchi L, Mello G, Mecacci F. Risk of preeclampsia and obstetric outcome in donor oocyte and autologous in vitro fertilization pregnancies. *Minerva Ginecol* 2016; 68: 9–14.
83. Spencer K, Yu CKH, Cowans NJ, Otigbah C, Nicolaides KH. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. *Prenat Diagn* 2005; 25: 949–53.

84. Spradley FT, Palei AC, Granger JP. Immune Mechanisms Linking Obesity and Preeclampsia. *Biomolecules* 2015; 5: 3142–76.
85. Steinhorsdottir V, McGinnis R, Williams NO, Stefansdottir L, et al. Genetic predisposition to hypertension is associated with preeclampsia in European and Central Asian women. *Nat Commun.* 2020 Nov 25;11(1):5976. doi: 10.1038/s41467-020-19733-6.
86. Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, et al. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52: 186–95.
87. Tan MY, Wright D, Syngelaki A, et al. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 51: 743–50.
88. Tassi A, Sala A, Mazzera I, Restaino S, Vizzielli G, Driul L. Long-term outcomes of patients with preeclampsia, a review of the literature. *Hypertension in pregnancy.* 2023;42(1): 2217448. <https://doi.org/10.1080/10641955.2023.2217448>.
89. Teka H, Yemane A, Abraha HE, et al. Clinical presentation, maternal-fetal, and neonatal outcomes of early-onset versus late onset preeclampsia-eclampsia syndrome in a teaching hospital in a low-resource setting: A retrospective cohort study. *PloS one.* 2023;18(2):e0281952. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0281952>
90. Thadhani R, Mutter WP, Wolf M, et al. First trimester placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 and risk for preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 770–5.
91. Thilaganathan B. Pre-eclampsia and the cardiovascular-placental axis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 51: 714–7.
92. Thomsen LC, Melton PE, Tollaksen K, et al. 2015. Refined phenotyping identifies links between preeclampsia and related diseases in a Norwegian preeclampsia family cohort. *J Hypertens* 33, 2294–2302

93. Tidwell SC, Ho HN, Chiu WH, Torry RJ, Torry DS. Low maternal serum levels of placenta growth factor as an antecedent of clinical preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1267–72.
94. Tranquilli AL, Brown MA, Zeeman GG, Dekker G, Sibai BM. The definition of severe and early-onset preeclampsia. Statements from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Pregnancy hypertension* 2013; 3(1): 44–47. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2012.11.001>.
95. Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M, et al. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43: 500–7.
96. Wei Y-M, Yang H-X, Zhu W-W, et al. Risk of adverse pregnancy outcomes stratified for pre-pregnancy body mass index. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29: 2205–9.
97. Wilkerson RG, Ogunbodede AC. Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Emergency medicine clinics of North America* 2019; 37(2): 301–316. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2019.01.008>.
98. World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva: WHO; 2011.
99. Wortelboer EJ, Koster MPH, Kuc S, et al. Longitudinal trends in fetoplacental biochemical markers, uterine artery pulsatility index and maternal blood pressure during the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 383–8.
100. Yang Y, Le Ray I, Zhu J, Zhang J, Hua J, Reilly M. Preeclampsia Prevalence, Risk Factors, and Pregnancy Outcomes in Sweden and China. *JAMA network open* 2021; 4(5): e218401. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.8401>.
101. Yerlikaya G, Akolekar R, McPherson K, Syngelaki A, Nicolaides KH. Prediction of stillbirth from maternal demographic and pregnancy characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48: 607–12.

102. Zhong Y, Zhu F, Ding Y. Serum screening in first trimester to predict pre-eclampsia, small for gestational age and preterm delivery: systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015; 15: 191.

ДОДАТКИ

Додаток А

Відомості про публікації результатів дослідження

1. Спічак К.О., Говсєєв Д.О. (2023) Аналіз перинатальних результатів у вагітних з артеріальною гіпертензією в Польщі та Україні під час конфлікту. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 2(94):70-76;doi 10.15574/PP.2023.94.70.
2. Спічак К.О., Говсєєв Д.О. (2024) Клінічні аспекти прееклампсії: результати ретроспективного аналізу. *Ukrainian Journal Health of Woman*. 1(170): 65-70. doi: 10.15574/HW.2024.170.65.
3. Спічак К.О., Говсєєв Д.О. Роль факторів ангиогенезу у розвитку прееклампсії. *Ukrainian Journal Health of Woman*. (2024). 6(175): 4-8. doi: 10.15574/HW.2024.6(175).48

Апробація матеріалів дослідження

Спічак К. О., Говсєєв Д. О. доповідь на тему «Аналіз перинатальних результатів у вагітних з артеріальною гіпертензією під час військового конфлікту» в рамках конференції «Динамічна зміна поглядів на питання акушерства та гінекології» 14-15 травня 2024 р., НМУ імені О. О. Богомольця кафедра акушерства та гінекології №1.

**Множинна регресійна модель для прогнозування виникнення
пreeклампсії:**

$$\text{ПЕ} = -0,1683 \text{ IP маткової артерії} + 0,0859 \text{ ПІ артерії пуповини} \\ + 0,0044 \text{ HSP70} + 0,0150 \text{ антиHSP60} + 2,7921$$

Акти впровадження

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Т.в.о.директора КНП «КМНБ №6»
"Лівобережний"
Тетяна ПЕТРЕНКО



Т. Петренко

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Клініко-лабораторні маркери контролю ефективності лікування та прогнозування перебігу вагітності у жінок з преєклампсією»

2. Ким запропоновано, адреса виконавця: кафедра Акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти ІПО НМУ імені О.О. Богомольця (просп. Перемоги 34), КНП «Перинатальний центр м. Києва»

Автор: Спічак Катерина Олегівна, аспірантка кафедри Акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти ІПО НМУ імені О.О. Богомольця.

3. Джерела інформації:

1) Еволюція у поглядах на етіопатогенез розвитку преєклампсії
KO Spichak, DO Hovsieiev
Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics, 69-74

2) An analysis of perinatal outcomes in pregnant women with arterial hypertension in Poland and Ukraine during times of conflict
KO Spichak, DO Govsieiev
Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics, 70-76

3) Клінічні аспекти преєклампсії: результати ретроспективного аналізу
DO Govsieiev, KO Spichak
Ukrainian Journal «Health of Woman», 65-70

4. Де і коли було впроваджено: кафедра Акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти ІПО НМУ імені О.О. Богомольця.

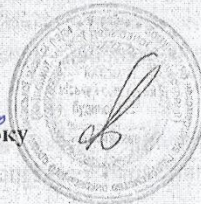
5. Строки впровадження: 2024-2025р.

6. **Переважність впроваджені пропозиції:** ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації.

7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** підвищення ефективності діагностики, прогнозування перебігу вагітності та термінів виникнення акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з преєклампсією на основі вивчення співвідношення розчинної fms-подібної тирозинкінази-1 (sFlt-1) до плацентарного фактора росту (PlGF) та визначення концентрації білків теплового шоку (HSP-60 та HSP-70) в сироватках крові вагітних.

8. **Відмітки і пропозиції:** результати проведених досліджень удосконаленого алгоритму обстеження вагітних можуть бути використані в подальшому для розробки практичних рекомендацій щодо діагностичної цінності застосування методів діагностики в практичній роботі акушерів-гінекологів.

«14» жовтня 2014 року
(дата)



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор КНП КМПБ №2

Забудський О.В.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Клініко-лабораторні маркери контролю ефективності лікування та прогнозування перебігу вагітності у жінок з преєклампсією»

2. Ким запропоновано, адреса виконавця: кафедра Акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти ІПО НМУ імені О.О. Богомольця (просп. Перемоги 34), КНП «Перинатальний центр м. Києва»

Автор: Спічак Катерина Олегівна, аспірантка кафедри Акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти ІПО НМУ імені О.О. Богомольця.

3. Джерела інформації:

1) Еволюція у поглядах на етіопатогенез розвитку преєклампсії
KO Spichak, DO Hovsieiev
Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics, 69-74

2) An analysis of perinatal outcomes in pregnant women with arterial hypertension in Poland and Ukraine during times of conflict
KO Spichak, DO Govsieiev
Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics, 70-76

3) Клінічні аспекти преєклампсії: результати ретроспективного аналізу
DO Govsieiev, KO Spichak
Ukrainian Journal «Health of Woman», 65-70

4. Де і коли було впроваджено: кафедра Акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти ІПО НМУ імені О.О. Богомольця.

5. Строки впровадження: 2024-2025р.

6. **Переважність впроваджені пропозицій:** ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації.

7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями,** викладеними в джерелі інформації: підвищення ефективності діагностики, прогнозування перебігу вагітності та термінів виникнення акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з преєклампсією на основі вивчення співвідношення розчинної fms-подібної тирозинкінази-1 (sFlt-1) до плацентарного фактора росту (PIGF) та визначення концентрації білків теплового шоку (HSP-60 та HSP-70) в сироватках крові вагітних.

8. **Відмітки і пропозиції:** результати проведених досліджень удосконаленого алгоритму обстеження вагітних можуть бути використані в подальшому для розробки практичних рекомендацій щодо діагностичної цінності застосування методів діагностики в практичній роботі акушерів-гінекологів.

25 » жовтня 2014 року
(дата)





ЗАТВЕРДЖУЮ»

**Директор КНП «Перинатальний
Центр м. Києва»**

Дмитро ГОВСЄЄВ

10 2024 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Клініко-лабораторні маркери контролю ефективності лікування та прогнозування перебігу вагітності у жінок з преєклампсією»

2. Ким запропоновано, адреса виконавця: кафедра Акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти ІПО НМУ імені О.О. Богомольця (просп. Перемоги 34), КНП «Перинатальний центр м. Києва»

Автор: Спічак Катерина Олегівна, аспірантка кафедри Акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти ІПО НМУ імені О.О. Богомольця.

3. Джерела інформації:

1) Еволюція у поглядах на етіопатогенез розвитку преєклампсії

KO Spichak, DO Hovsieiev

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics, 69-74

2) An analysis of perinatal outcomes in pregnant women with arterial hypertension in Poland and Ukraine during times of conflict

KO Spichak, DO Govsieiev

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics, 70-76

3) Клінічні аспекти преєклампсії: результати ретроспективного аналізу

DO Govsieiev, KO Spichak

Ukrainian Journal «Health of Woman», 65-70

4. Де і коли було впроваджено: кафедра Акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти ІПО НМУ імені О.О. Богомольця.

5. Строки впровадження: 2024-2025р.

6. Переважність впровадженої пропозиції: ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації.

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: підвищення ефективності діагностики, прогнозування перебігу вагітності та термінів виникнення акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з преєклампсією на основі вивчення співвідношення розчинної fms-подібної тирозинкінази-1 (sFlt-1) до плацентарного фактора росту (PlGF) та визначення концентрації білків теплового шоку (HSP-60 та HSP-70) в сироватках крові вагітних.

