

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

КОМАР ВІКТОРІЯ МИКОЛАЇВНА

УДК 618.3-06:616.12-
008.331.1:612.018]-07-084

ДИСЕРТАЦІЯ
ПРОГНОЗУВАННЯ СТУПЕНЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ТА
ПРОФІЛАКТИКА ПРЕЕКЛАМПСІЇ У ПЕРШОВАГІТНИХ ЖІНОК У
ПЕРШІЙ ПОЛОВИНІ ВАГІТНОСТІ

22 «Охорона здоров'я»

222 «Медицина»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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

_____ В.М. Комар

Науковий керівник – Бенюк Василь Олексійович, доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України

Київ, 2026

АНОТАЦІЯ

Комар В.М. Прогнозування ступеня ризику розвитку та профілактика прееклампсії у першовагітних жінок у першій половині вагітності.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2026.

Зміст анотації

Дисертаційна робота присвячена персоналізованій стратифікації ризику та таргетній профілактиці прееклампсії у першовагітних жінок у першій половині гестації. Прееклампсія залишається однією з провідних причин материнської та перинатальної захворюваності та смертності у світі й в Україні. В Україні частота гіпертензивних розладів вагітності, включно з прееклампсією, демонструє зростання: 8,9% у 2022 році, 10,2% у 2023 році, 11,2% у 2024 році. Водночас, механізми розвитку даного стану залишаються недостатньо вивченими, що ускладнює своєчасне призначення ефективних профілактичних заходів та утруднює пошук персоналізованих підходів до стратифікації ризику.

Метою дослідження є зниження частоти виникнення прееклампсії у першовагітних групи високого ризику шляхом удосконалення методів раннього прогнозування та розробки алгоритму таргетної профілактики.

Завдання дослідження:

1. Оцінити поширеність прееклампсії та ідентифікувати групи підвищеного ризику її виникнення в сучасних умовах.
2. На основі клініко-статистичного аналізу визначити анамнестичні предиктори розвитку прееклампсії у першовагітних.
3. Визначити особливості перебігу гестації та пологів у першовагітних із прееклампсією за даними ретроспективного аналізу.

4. Розробити математичну персоналізовану прогностичну модель розрахунку ризику розвитку прееклампсії у першовагітних жінок та оцінити її ефективність.
5. Визначити особливості гормонального профілю та їх роль у генезі прееклампсії у першовагітних жінок з урахуванням взаємозв'язку з плацентарними маркерами та показниками матково-плацентарного кровообігу.
6. Розробити патогенетично обґрунтований персоналізований комплекс таргетної профілактики прееклампсії у першовагітних жінок групи високого ризику та оцінити його клінічну ефективність.

Об'єкт дослідження: перебіг вагітності у першовагітних жінок групи високого ризику щодо розвитку прееклампсії.

Предмет дослідження – гормональні та біофізичні предиктори розвитку прееклампсії; алгоритм прогнозування ризику в ранніх термінах гестації; патогенетично обґрунтований персоналізований комплекс таргетної профілактики і його вплив на частоту акушерських та перинатальних ускладнень.

Методи дослідження – клінічні, клініко-статистичні, біохімічні, ультразвукові, методи прикладної статистики.

Дослідження виконувалось в чотири етапи. На першому проведено аналіз 1098 випадків гіпертензивних розладів у вагітних за період 2018-2023 р.р., (140 карт першовагітних, поділених на дві групи: групу А – 88 карт першовагітних із діагнозом прееклампсії, та групу Б – 52 карт жінок без гіпертензивного синдрому) та вивчення анамнестичних, клінічних та інструментальних предиктори розвитку прееклампсії. На другому етапі розроблено мультифакторіальну модель прогнозування прееклампсії у першовагітних методом логістичної регресії. Третій етап передбачав проспективне дослідження 98 жінок на ранніх термінах вагітності, стратифікованих за високим (68 вагітних) – основна група та низьким

ризиком розвитку прееклампсії (30 вагітних) – контрольна група. На четвертому етапі здійснювалась оцінка ефективності комплексної стратегії медикаментозної профілактики у пацієнток групи високого ризику (підгрупа: I – 36 вагітних, які отримували розроблений комплекс профілактичних заходів та підгрупа II – 32 вагітних, що отримували стандартну профілактичну терапію згідно чинних стандартів МОЗ України.

Наукова новизна одержаних результатів

На основі анамнестичних, клінічних та ультразвукових показників визначено рейтингові фактори ризику розвитку прееклампсії у першовагітних жінок, зокрема даних соматичного (захворювань серцево-судинної системи, цукрового діабету, COVID-19 в анамнезі, варикозного розширення вен нижніх кінцівок, наявності надлишкової маси тіла) та гінекологічного (віку менархе, порушення менструального циклу, запальних захворювань органів малого таза, функціональних доброякісних новоутворень яєчників) анамнезів, а також обтяженого перебігу даної вагітності (загрозливе невиношування, гіпоплазія плаценти, кісти плаценти та високорезистентний кровотік у маткових артеріях).

Встановлено нові ланки патогенезу прееклампсії у першовагітних з врахуванням особливостей гормонального профілю у поєднанні з плацентарними маркерами та показниками матково-плацентарної гемодинаміки, а також діагностичну цінність співвідношень стероїдних гормонів, зокрема естрадіол/прогестерон, естрадіол/тестостерон та прогестерон/тестостерон, як ранніх маркерів порушення плацентації та формування прееклампсії.

Доповнено наукові дані щодо можливостей доплерометрії очної артерії (пульсаційного індексу, першої та другої пікових систолічних швидкостей) у II триместрі вагітності як маркера субклінічної ендотеліальної дисфункції та інструмента раннього прогнозування прееклампсії.

Вперше розроблено та науково обґрунтовано на підставі комплексного аналізу клінічних, гормональних та доплерометричних показників персоналізований комплекс таргетної профілактики преєклампсії у першовагітних жінок групи високого ризику та доведено його клінічну ефективність.

Практичне значення отриманих результатів

Для прогнозування ризику розвитку преєклампсії у першовагітних жінок розроблено математичну модель логістичної регресії, яка включає найбільш клінічно значущі анамнестичні, соматичні, гінекологічні та ультразвукові показники, що відображають індивідуальний профіль ризику пацієнтки, яку адаптовано для використання у табличному процесорі Excel. Впровадження даної моделі має безпосереднє практичне значення для діяльності лікарів акушерів-гінекологів жіночих консультацій, лікарів загальної практики – сімейної медицини по формуванню групи ризику першовагітних розвитку преєклампсії і своєчасного проведення лікувально-профілактичних заходів.

Розроблений та впроваджений патогенетично обґрунтований комплекс таргетної медикаментозної профілактики преєклампсії, що включає ацетилсаліцилову кислоту, L-аргінін, кальцій та мікронізований прогестерон, рекомендований до застосування у першовагітних жінок, що дозволяє знизити абсолютний ризик розвитку преєклампсії на 9,7%, загрожуючих передчасних пологів на 16,7%, затримки росту плода на 12,8%.

ВИСНОВКИ

1. За результатами ретроспективного клініко-статистичного аналізу історій вагітності та пологів вагітних і породіль, які знаходились на лікуванні та розродженні в Центрі материнства і дитинства КНП «КМКЛ №5», частота гіпертензивного синдрому має тенденцію до збільшення: 2018 р. – 8,3%; 2019 р. – 8,5%; 2020 р. – 9,2%; 2021 р. – 9,2%; 2022 р. – 11,7%;

2023 р. – 12,2%, що засвідчує збільшену вірогідність маніфестації преєклампсії у першовагітних, жінок з хронічною артеріальною гіпертензією в анамнезі та у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій.

2. До основних предикторів розвитку преєклампсії у першовагітних жінок відносяться: ранній початок менархе до 11 років (ВШ 1,96; $p<0,05$); наявність в соматичному анамнезі патологій: серцево-судинної системи (ВШ 2,76; $p<0,05$), особливо варикозного розширення вен нижніх кінцівок (ВШ 4,56; $p<0,05$); сечовивідної системи (ВШ 4,00; $p<0,05$); щитоподібної залози (ВШ 4,08; $p<0,05$); надлишкової маси тіла (ВШ 2,32; $p<0,05$); цукрового діабету (ВШ 3,48; $p<0,05$); перенесеного COVID-19 (ВШ 1,83; $p<0,05$); наявність в гінекологічному анамнезі запальних захворювань жіночих статевих органів (ВШ 3,03; $p<0,05$); порушень менструального циклу (ВШ 1,41; $p<0,05$); функціональних доброякісних новоутворень яєчників (ВШ 2,75; $p<0,05$); полікістозу яєчників (ВШ 2,11; $p<0,05$); проліферативних захворювань ендометрія (поліп (ВШ 3,27; $p<0,05$), залозиста гіперплазія ендометрію (ВШ 4,02; $p<0,05$)).

3. За результатами ретроспективного аналізу перша половина вагітності ускладнювалась загрозливим невиношуванням – 23,8% (ВШ 2,40; $p<0,05$), блюванням вагітних – 15,9% (ВШ 3,09; $p<0,05$) та вагінітами – 26,1% (ВШ 2,27; $p<0,05$). Друга половина вагітності – хибними переймами до 37 тижнів – 29,5% (ВШ 5,03; $p<0,05$), затримкою росту плода – 26,1% (ВШ 8,85; $p<0,05$), анемією вагітних – 43,2% (ВШ 2,53; $p<0,05$), вагінітами – 30,7% (ВШ 2,43; $p<0,05$), а також плаценти-асоційованими ускладненнями, що сприяло реалізації передчасних пологів (15,9%), а також збільшення кількості випадків кесаревого розтину (26,1%) і обумовлювало збільшення показників перинатальної захворюваності.

4. Розроблена математична модель логістичної регресії передбачає урахування даних соматичного (захворювань серцево-судинної системи,

цукрового діабету, COVID-19 в анамнезі, варикозного розширення вен нижніх кінцівок, наявності надлишкової маси тіла) та гінекологічного (віку менархе, порушення менструального циклу, запальних захворювань органів малого таза, функціональних доброякісних новоутворень яєчників) анамнезів, а також обтяженого перебігу даної вагітності (загрозливе невиношування, гіпоплазія плаценти, кісти плаценти та високорезистентний кровотік у маткових артеріях) і дозволяє з чутливістю 71,6% (95% ДІ: 61,0% – 80,7%) та специфічністю 78,8% (95% ДІ: 65,3% – 88,9%) прогнозувати ризик розвитку прееклампсії у першовагітних жінок.

5. У першовагітних жінок із високим ризиком розвитку прееклампсії гормональний профіль характеризувався зсувом в сторону відносної гіпоестрогенії та гіпопрогестеронемії на фоні підвищеного рівня тестостерону, що обумовлювало зниження рівня плацентарного маркера PAPP-A (2,89 МО/л проти 5,48 МО/л; $p < 0,001$). Відзначено збільшення співвідношення E2/P4, зниження співвідношення P4/T та E2/T що засвідчувало формування гіперандрогенного варіанту гормонального дисбалансу і підтверджувалось прямими корелятивними зв'язками середньої сили між E2/T і P4/T з PAPP-A ($p = 0,47$ та $p = 0,42$ відповідно), а також ROC-аналізом співвідношення E2/T (cut-off значення за індексом Юдена – 498,25, чутливість – 0,87, специфічність – 0,87).

При доплерометричному дослідженні встановлено зростання індексу резистентності (0,78 проти 0,65; $p < 0,01$) та пульсаційного індексу (1,72 проти 1,42; $p < 0,01$) у маткових артеріях у поєднанні з ранньою діастолічною виїмкою в обох маткових артеріях ($p = 0,001$) у 32,4% пацієнток основної групи. Поєднаний аналіз показників дозволив реконструювати послідовний патогенетичний ланцюг розвитку прееклампсії: порушення гормональних співвідношень, зокрема зниження E2/T та P4/T, призводить до ранньої дисфункції трофобласта, що відображається зменшенням рівня PAPP-A, що, в свою чергу, обумовлює

підвищення судинного опору в маткових артеріях і формування клінічних проявів прееклампсії.

6. Розроблений патогенетично обґрунтований персоналізований комплекс профілактики прееклампсії у першовагітних групи високого ризику включав: судинно-ендотеліальний компонент (L-аргінін 3 г/добу з 11–13⁺⁶ тижнів протягом 8 тижнів із можливим продовженням курсу до 35⁺⁶ тижнів при збереженні ознак судинних порушень, а також кальцій 2 г/добу з 16⁺⁰ до 35⁺⁶ тижнів), антиагрегантний компонент (АСК в дозуванні 150 мг/добу з 11–13⁺⁶ до 35⁺⁶ тижнів), гормональна підтримка та корекція дисбалансу (мікронізований прогестерон 400 мг/добу з 11–13⁺⁶ до 33⁺⁶ тижнів).

Впровадження комплексу медикаментозної профілактики у першовагітних з високим ризиком розвитку прееклампсії сприяло зниженню: абсолютного ризику розвитку прееклампсії на 9,7%, (I підгрупа – 2,8%, у II підгрупа – 12,5% , $p < 0,001$), загрожуючих передчасних пологів на 16,7% (I підгрупа – 8,3%, у II підгрупа – 25,0% , $p = 0,009$) та затримки росту плода на 12,8% (I підгрупа – 2,8%, у II підгрупа – 15,6%, $p = 0,017$) і, як наслідок, ймовірності передчасних пологів (ВШ у I підгрупі – 6,36 ($p = 0,143$), у II підгрупі – 12,2 ($p = 0,026$), порівняно з контролем, а також зменшенню випадків оперативного розродження (ВШ у I підгрупі – 3,44 ($p = 0,161$), у II підгрупі – 6,83 ($p = 0,016$), порівняно з контролем) на фоні достовірно кращих перинатальних наслідків.

Ключові слова: акушерські і перинатальні наслідки, анамнестичні та біофізичні предиктори, вагітність, гормональний гомеостаз, ендотелій та ендотеліальна дисфункція, затримка росту плода, перинатальна патологія, персоналізована стратифікація ризику, плацента та плацентарна дисфункція, плаценто-асоційовані ускладнення, прееклампсія, профілактика, термінові і передчасні пологи, ультразвукова діагностика з доплерометрією, церебро-васкулярна реактивність.

SUMMARY

Komar V.M. Prediction of the degree of risk of development and prevention of preeclampsia in primigravid women in the first half of pregnancy.

The thesis for the Doctor of Philosophy Degree in the field of knowledge 22 “Health Care”, specialty 222 “Medicine”. – Bogomolets National Medical University, Kyiv, 2026.

Summary content

The dissertation is devoted to personalized risk stratification and targeted prevention of preeclampsia in primigravid women during the first half of gestation. Preeclampsia remains one of the leading causes of maternal and perinatal morbidity and mortality worldwide and in Ukraine. In Ukraine, the incidence of hypertensive disorders of pregnancy, including preeclampsia, has demonstrated an increasing trend: 8,9% in 2022, 10,2% in 2023, and 11,2% in 2024. At the same time, the mechanisms underlying the development of this condition remain insufficiently studied, which complicates the timely implementation of effective preventive measures and hampers the development of personalized approaches to risk stratification.

The purpose of the thesis is to reduce the incidence of preeclampsia in high-risk primigravid women by improving methods of early prediction and developing an algorithm for targeted prevention.

Objectives of the research:

1. To assess the prevalence of preeclampsia and to identify groups at increased risk of its occurrence under current conditions.
2. Based on clinical and statistical analysis, to determine anamnestic predictors of preeclampsia development in primigravid women.
3. To determine the characteristics of the course of gestation and labor in primigravid women with preeclampsia according to retrospective analysis data.

4. To develop a personalized mathematical predictive model for calculating the risk of preeclampsia development in primigravid women and to evaluate its effectiveness.
5. To determine the features of the hormonal profile and their role in the genesis of preeclampsia in primigravid women, taking into account the relationship with placental markers and indicators of uteroplacental blood flow.
6. To develop a pathogenetically substantiated personalized complex of targeted prevention of preeclampsia in high-risk primigravid women and to assess its clinical effectiveness.

Object of the research: the course of pregnancy in high-risk primigravid women with regard to the development of preeclampsia.

Subject of the research: hormonal and biophysical predictors of preeclampsia development; an algorithm for early gestational risk prediction; a pathogenetically substantiated personalized complex of targeted prevention and its impact on the incidence of obstetric and perinatal complications.

Research methods: clinical, clinical and statistical, biochemical, ultrasound, and applied statistical methods.

The study was conducted in four stages. At the first stage, an analysis of 1,098 cases of hypertensive disorders in pregnant women during the period 2018–2023 was performed, including 140 medical records of primigravid women divided into two groups: Group A – 88 records of primigravid women diagnosed with preeclampsia, and Group B – 52 records of women without hypertensive syndrome. Anamnestic, clinical, and instrumental predictors of preeclampsia development were also investigated. At the second stage, a multifactorial model for predicting preeclampsia in primigravid women was developed using the logistic regression method. The third stage involved a prospective study of 98 women in early pregnancy, stratified according to a high risk of preeclampsia development (68 pregnant women) – the main group, and a low risk (30 pregnant women) – the control group. At the fourth stage, the effectiveness of a

comprehensive strategy of pharmacological prevention was evaluated in patients of the high-risk group (subgroup I – 36 pregnant women who received the developed complex of preventive measures, and subgroup II – 32 pregnant women who received standard preventive therapy in accordance with the current standards of the Ministry of Health of Ukraine).

Scientific novelty of the research.

Based on anamnestic, clinical, and ultrasound parameters, ranked risk factors for the development of preeclampsia in primigravid women were identified. These included data from somatic history (cardiovascular diseases, diabetes mellitus, a history of COVID-19, varicose veins of the lower extremities, and excess body weight) and gynecological history (age at menarche, menstrual cycle disorders, inflammatory diseases of the pelvic organs, and functional benign ovarian neoplasms), as well as an unfavorable course of the current pregnancy (threatened miscarriage, placental hypoplasia, placental cysts, and high-resistance blood flow in the uterine arteries).

New links in the pathogenesis of preeclampsia in primigravid women were identified, taking into account the features of the hormonal profile in combination with placental markers and indicators of uteroplacental hemodynamics. The diagnostic value of steroid hormone ratios, namely estradiol/progesterone, estradiol/testosterone, and progesterone/testosterone, was also established as early markers of impaired placentation and the development of preeclampsia.

Scientific data were supplemented regarding the use of ophthalmic artery Doppler (pulsatility index, first and second peak systolic velocities) in the second trimester of pregnancy as a marker of subclinical endothelial dysfunction and as a tool for early prediction of preeclampsia.

For the first time, a personalized complex of targeted prevention of preeclampsia in high-risk primigravid women was developed and scientifically substantiated based on a comprehensive analysis of clinical, hormonal, and Doppler parameters, and its clinical effectiveness was demonstrated.

Practical significance of the research.

A logistic regression mathematical model was developed to predict the risk of preeclampsia in primigravid women. It includes the most clinically significant anamnestic, somatic, gynecological, and ultrasound parameters that reflect the individual risk profile of the patient and has been adapted for use in Microsoft Excel. The implementation of this model has direct practical significance for obstetricians-gynecologists in women's clinics and general practitioners/family physicians, allowing for the identification of high-risk primigravid women and the timely implementation of therapeutic and preventive measures.

A pathogenetically substantiated complex of targeted pharmacological prevention of preeclampsia, including acetylsalicylic acid, L-arginine, calcium, and micronized progesterone, was developed and implemented. It is recommended for use in primigravid women and allows for a reduction of the absolute risk of preeclampsia by 9,7%, threatened preterm birth by 16,7%, and fetal growth restriction by 12,8%.

CONCLUSIONS

1. Based on the results of a retrospective clinical and statistical analysis of pregnancy and delivery records of pregnant women and parturients treated and delivered at the Center for Motherhood and Childhood of the Municipal Non-Profit Enterprise “City Clinical Hospital No. 5”, the incidence of hypertensive syndrome shows an increasing trend: 2018 – 8,3%; 2019 – 8,5%; 2020 – 9,2%; 2021 – 9,2%; 2022 – 11,7%; 2023 – 12,2%. This indicates a higher likelihood of preeclampsia manifestation in primigravid women, in women with a history of chronic arterial hypertension, and in women after the use of assisted reproductive technologies.
2. The main predictors of preeclampsia development in primigravid women include: early menarche before the age of 11 years (OR 1,96, $p<0,05$); the presence of pathologies in somatic history: cardiovascular system (OR 2,76, $p<0,05$), particularly varicose veins of the lower extremities (OR 4,56, $p<0,05$);

urinary system (OR 4,00, $p<0,05$); thyroid gland (OR 4,08, $p<0,05$); excess body weight (OR 2,32, $p<0,05$); diabetes mellitus (OR 3,48, $p<0,05$); previous COVID-19 infection (OR 1,83, $p<0,05$); and in gynecological history: inflammatory diseases of the female genital organs (OR 3,03, $p<0,05$); menstrual cycle disorders (OR 1,41, $p<0,05$); functional benign ovarian neoplasms (OR 2,75, $p<0,05$); polycystic ovary syndrome (OR 2,11, $p<0,05$); proliferative endometrial diseases: polyps (OR 3,27, $p<0,05$) and endometrial glandular hyperplasia (OR 4,02, $p<0,05$).

3. According to the results of the retrospective analysis, the first half of pregnancy was complicated by threatened miscarriage – 23,8% (OR 2,40; $p<0,05$), maternal vomiting – 15,9% (OR 3,09; $p<0,05$), and vaginitis – 26,1% (OR 2,27; $p<0,05$). In the second half of pregnancy, complications included false labor before 37 weeks – 29,5% (OR 5,03; $p<0,05$), fetal growth restriction – 26,1% (OR 8,85; $p<0,05$), maternal anemia – 43,2% (OR 2,53; $p<0,05$), vaginitis – 30,7% (OR 2,43; $p<0,05$), as well as placenta-associated complications, which contributed to the occurrence of preterm labor (15,9%), increased the number of cesarean sections (26,1%), and led to higher rates of perinatal morbidity.

4. The developed logistic regression model takes into account somatic history (cardiovascular diseases, diabetes mellitus, history of COVID-19, varicose veins of the lower extremities, and excess body weight) and gynecological history (age at menarche, menstrual cycle disorders, inflammatory diseases of the pelvic organs, functional benign ovarian neoplasms), as well as an unfavorable course of the current pregnancy (threatened miscarriage, placental hypoplasia, placental cysts, and high-resistance blood flow in the uterine arteries). The model allows predicting the risk of preeclampsia development in primigravid women with a sensitivity of 71,6% (95% CI: 61,0% – 80,7%) and specificity of 78,8% (95% CI: 65,3% – 88,9%)

5. In primigravid women at high risk of developing preeclampsia, the hormonal profile was characterized by a shift towards relative hypoestrogenism

and hypoprogesteronemia against a background of elevated testosterone levels, which led to a decrease in the placental marker PAPP-A (2,89 IU/L vs. 5,48 IU/L; $p < 0,001$). An increase in the E2/P4 ratio and a decrease in the P4/T and E2/T ratios were observed, indicating the formation of a hyperandrogenic variant of hormonal imbalance. This was confirmed by moderate direct correlations between E2/T and P4/T with PAPP-A ($\rho = 0,47$ and $\rho = 0,42$, respectively), as well as by ROC analysis of the E2/T ratio (cut-off value according to the Youden index – 498,25, sensitivity – 0,87, specificity – 0,87).

Doppler examination revealed an increase in the resistance index (0,78 vs. 0,65; $p < 0,01$) and pulsatility index (1,72 vs. 1,42; $p < 0,01$) in the uterine arteries, combined with early diastolic notching in both uterine arteries ($p = 0,001$) in 32,4% of patients in the main group. A combined analysis of these parameters allowed reconstruction of the sequential pathogenetic chain of preeclampsia development: disturbances in hormonal ratios, specifically decreased E2/T and P4/T, lead to early trophoblast dysfunction, which is reflected by reduced PAPP-A levels, and in turn causes increased vascular resistance in the uterine arteries and the formation of clinical manifestations of preeclampsia.

6. The developed pathogenetically substantiated personalized complex for preeclampsia prevention in high-risk primigravid women included: a vascular-endothelial component (L-arginine 3 g/day from 11–13⁺⁶ weeks for 8 weeks, with possible continuation of the course up to 35⁺⁶ weeks if vascular abnormalities persisted, and calcium 2 g/day from 16⁺⁰ to 35⁺⁶ weeks); an antiplatelet component (acetylsalicylic acid at a dose of 150 mg/day from 11–13⁺⁶ to 35⁺⁶ weeks); and hormonal support and imbalance correction (micronized progesterone 400 mg/day from 11–13⁺⁶ to 33⁺⁶ weeks).

The implementation of the pharmacological prevention complex in primigravid women at high risk of developing preeclampsia contributed to a reduction in the absolute risk of preeclampsia by 9,7% (Subgroup I – 2,8%, Subgroup II – 12,5%, $p < 0,001$), threatened preterm labor by 16,7% (Subgroup I

– 8,3%, Subgroup II – 25,0%, $p=0,009$), and fetal growth restriction by 12,8% (Subgroup I – 2,8%, Subgroup II – 15,6%, $p=0,017$). Consequently, the likelihood of preterm labor decreased (OR in Subgroup I – 6,36, $p = 0,143$; in Subgroup II – 12,2, $p = 0,026$, compared with the control), as did the incidence of operative deliveries (OR in Subgroup I – 3,44, $p = 0,161$; in Subgroup II – 6,83, $p = 0,016$, compared with the control), accompanied by significantly better perinatal outcomes.

Keywords: obstetric and perinatal outcomes, anamnestic and biophysical predictors, pregnancy, hormonal homeostasis, endothelium and endothelial dysfunction, fetal growth restriction, perinatal pathology, personalized risk stratification, placenta and placental dysfunction, placenta-associated complications, preeclampsia, prevention, term and preterm labor, ultrasound with Doppler assessment, cerebrovascular reactivity.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Бенюк, В., Комар, В., Ковалюк, Т., Ластовецька, Л., Щерба, О., & Шаповалюк, О. (2025). Анамнестичні предиктори ризику розвитку прееклампсії: сучасний погляд на проблему. *Репродуктивне здоров'я жінки*, (3), 104–112. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2025.331554>
2. Бенюк, В., & Комар, В. (2025). Персоналізована стратифікація ризику прееклампсії у першовагітних: аналіз ретроспективних даних та математичне моделювання. *Репродуктивне здоров'я жінки*, (4), 97–103. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2025.335430>
3. Бенюк В.О., Комар В.М., Никонюк Т.Р., Манжула Л.В., Диндар О.А. Вплив профілактичної терапії на показники церебро-васкулярної реактивності та маткової гемодинаміки у першовагітних з високим ризиком розвитку прееклампсії. *Medical Science of Ukraine / Медична наука України*. 2025;21(4):3-11. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.4.2025.01>
4. Бенюк, В., Комар, В., Вигівська, Л., Манжула, Л., Ільницька, Т., Шаповалюк, О., & Ковалюк, Т. (2025). Гормонально-судинна інтеграція як основа ранніх порушень плацентації у жінок із високим ризиком розвитку прееклампсії. *Репродуктивне здоров'я жінки*, (8), 105–115. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.8.2025.349136>
5. Бенюк, В. О., Комар, В. М., & Ковалюк, Т. В. (2025). Вплив прееклампсії у першовагітних на перебіг пологів та стан новонародженого в контексті безпечного материнства. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю до Всесвітнього дня безпеки пацієнтів* (17 вересня 2025 р., Київ, Україна). *Український науково-медичний молодіжний журнал*, дод. 3(156), 25–26. <https://doi.org/10.32345/SUPPLEMENT.3.2025.2-82>

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	20
ВСТУП.....	23
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЕТІОПАТОГЕНЕЗ, МОЖЛИВОСТІ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ, ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ПРЕЕКЛАМПСІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	31
1.1. Актуальні концепції етіопатогенезу та ключові фактори ризику розвитку прееклампсії.....	31
1.2. Значення біохімічних і біофізичних факторів у вдосконаленні прогнозування прееклампсії.....	36
1.3. Інноваційні стратегії запобігання розвитку прееклампсії: сучасні можливості та перспективи.....	50
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	61
2.1. Дизайн дослідження та загальна характеристика вибірki.....	61
2.2. Методи обстеження пацієнток.....	64
2.3. Тактика медикаментозної профілактики у досліджуваних групах...	68
2.4. Методи статистичної обробки результатів	69
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ПЕРШОВАГІТНИХ ЖІНОК ІЗ ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ: РЕЗУЛЬТАТИ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛІЗУ.....	72
РОЗДІЛ 4. МАТЕМАТИЧНА МОДЕЛЬ ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ПРЕЕКЛАМПСІЇ У ПЕРШОВАГІТНИХ НА ОСНОВІ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛІЗУ	88
4.1. Розробка математичної мультифакторіальної моделі прогнозування ризiku розвитку прееклампсії у першовагітних жінок.....	88
4.2. Порівняння існуючих моделей для прогнозування ризику розвитку прееклампсії з розрахованою моделлю для першовагітних жінок.....	101

4.3. Реалізація математичної мультифакторіальної моделі прогнозування ризику розвитку прееклампсії у першовагітних жінок.....	104
РОЗДІЛ 5. РЕЗУЛЬТАТИ ОБСТЕЖЕННЯ ПЕРШОВАГІТНИХ ЖІНОК З ВИСОКИМ РИЗИКОМ ПРЕЕКЛАМПСІЇ (ПРОСПЕКТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ).....	
5.1. Клінічна характеристика обстежуваних вагітних.....	107
5.2. Стан гормонального гомеостазу обстежуваних першовагітних в першому триместрі.....	113
5.3. Показники доплерометрії обстежуваних першовагітних в першому триместрі.....	123
РОЗДІЛ 6. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОЇ СТРАТЕГІЇ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ У ПЕРШОВАГІТНИХ ЖІНОК З ВИСОКИМ РИЗИКОМ РОЗВИТКУ ПРЕЕКЛАМПСІЇ.....	
6.1. Патогенетичне обґрунтування обраного режиму комплексної стратегії медикаментозної профілактики для запобігання розвитку прееклампсії у першовагітних жінок групи високого ризику.....	133
6.2. Ультразвукові морфометричні та доплерометричні критерії утеро-фето-плацентарного комплексу у 2–3 триместрі у першовагітних досліджуваних груп залежно від застосованої профілактичної стратегії.....	140
6.3. Доплерометричні показники очної артерії у першовагітних досліджуваних груп у II триместрі залежно від застосованої профілактичної стратегії.....	149
6.4. Динаміка гормонального гомеостазу у другому триместрі у першовагітних залежно від схеми медикаментозної профілактики.....	153
6.5. Порівняльна характеристика перебігу другої половини гестації за частотою ускладнень у групах спостереження залежно від виду профілактичної терапії.....	155

6.6. Особливості перебігу пологів та стану новонароджених у першовагітних досліджуваних груп залежно від застосованої профілактичної стратегії.....	158
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	171
ВИСНОВКИ.....	197
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	202
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	203
ДОДАТКИ.....	250
Додаток А. Акти впровадження.....	250
Додаток Б. Список публікацій здобувача за темою дисертації.....	252

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АСК	Ацетилсаліцилова кислота
ВІ	Вірогідний інтервал
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВПВ	Відділення патології вагітності та екстрагенітальної патології
ВР	Відносний ризик
ВШ	Відношення шансів
ДІ	Довірчий інтервал
ЖВШ	Жовчно-вивідні шляхи
ЗРП	Затримка росту плода
ІМТ	Індекс маси тіла
ІПСШ	Інфекції, що передаються статевим шляхом
ІР	Інсулінорезистентність
КТР	Куприково-тім'яний розмір
МА	Маткові артерії
МОЗ	Міністерство охорони здоров'я
МЦ	Менструальний цикл
НМГ	Низькомолекулярні гепарини
ОМТ	Органи малого тазу
ПВНРП	Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти
СПКЯ	Синдром полікістозних яєчників
ССС	Серцево-судинна система
УЗД	Ультразвукове дослідження
ЦНС	Центральна нервова система
ШКТ	Шлунково-кишковий тракт

ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists, Американський коледж акушерів та гінекологів
AMPK	AMP-activated protein kinase, АМФ-активована протеїнкіназа
ANOVA	Analysis of Variance, Дисперсійний аналіз
AUC	Area Under the Curve, площа під кривою
CMLKR1	Chemokine-like receptor 1, хемокіноподібний рецептор 1
COVID-19	Coronavirus disease 2019, коронавірусна хвороба 2019
CPR	Cerebroplacental Ratio, цереброплацентарне співвідношення
E2	Estradiol, естрадіол
E2/P4	Співвідношення естрадіолу до прогестерону
E2/T	Співвідношення естрадіолу до тестостерону
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay, імуноферментний аналіз
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics, Міжнародна федерація гінекології та акушерства
FMF	Fetal Medical Foundation, Фонд медицини плоду
ISSHP	International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy, Міжнародне товариство з вивчення гіпертензії при вагітності
ISUOG	International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Міжнародне товариство ультразвукової діагностики в акушерстві та гінекології
MCA	Middle Cerebral Artery, середня мозкова артерія
MoM	Multiple of the Median, кратність медіани
msAFP	Maternal Serum Alpha-Fetoprotein, альфа-фетопротеїн сироватки крові матері
NF-κB	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, ядерний фактор каппа-В

NICE	National Institute for Health and Care Excellence, Національний інститут охорони здоров'я та досконалості медичної допомоги
NK-клітини	Natural Killer cells, природні кілерні клітини
NO	Оксид азоту
P4	Progesterone, прогестерон
P4/T	Співвідношення прегестерону до тестостерону
PAPP-A	Pregnancy-associated plasma protein A, протеїн плазми А, асоційований з вагітністю
PGI ₂	Prostaglandin, простагландин I ₂
PI	Pulsatility index, пульсаційний індекс
PLGF	Placental growth factor, плацентарний фактор росту
RI	Resistance Index, індекс резистентності
ROC	Receiver Operating Characteristic, характеристична крива робочих показників приймача
sEng	Soluble Endoglin, розчинний ендоглін
sFlt-1	Soluble fms-like tyrosine kinase 1, розчинена smf-подібна тирокіназа 1
T	Testosterone, тестостерон
TNF- α	Tumor necrosis factor alpha, фактор некрозу пухлин альфа
UA	Umbilical Artery, артерія пуповини
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor, судинний ендотеліальний фактор росту
α -NETA	α -Naphthyl ethyltrimethylammonium iodide, α -нафтилетилтриметиламоній йодид
β -hCG	β -subunit of human chorionic gonadotropin, β -субодиниця хоріонічного гонадотропіну людини

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Незважаючи на науковий і технічний прогрес в медицині, прееклампсія й надалі залишається однією з провідних причин материнської та перинатальної захворюваності й смертності в Україні та в світі [14, 49, 90, 163, 204, 258]. За даними ВООЗ, вона ускладнює 2–8% вагітностей та спричиняє до 11–14% випадків світової материнської смертності, зумовлюючи щорічно близько 46 тис. материнських і майже 500 тис. перинатальних втрат [258, 278]. В Україні частота гіпертензивних розладів вагітності демонструє стійку тенденцію до зростання (8,9% у 2022 році, 10,2% у 2023 році, 11,2% у 2024 році), що підтверджує масштабність проблеми та її значущість для системи охорони материнства й дитинства [49].

Попри значний прогрес у розумінні патогенезу, своєчасне прогнозування прееклампсії на ранніх етапах гестації досі залишається невирішеним завданням. Розбіжності в наявних стандартизованих підходах до ранньої стратифікації ризику у клінічній практиці обмежують можливості ефективної профілактики та перешкоджають впровадженню персоналізованих алгоритмів ведення вагітних.

В Україні оцінка ризику розвитку прееклампсії, відповідно до чинного Наказу МОЗ України №151 (2022), ґрунтується переважно на клініко-анамнестичних факторах: соматичній патології, особливостях попередніх вагітностей, паритеті, багатоплідді [5]. Аналогічний підхід використовують рекомендації NICE (2019/2023) та ACOG (Practice Bulletin №222, 2020) [19, 174, 274]. Проте дані моделі практично не враховують гінекологічний анамнез, попри те, що гінекологічні захворювання нерідко є наслідком тривалого гормонального дисбалансу. Останній здатен створювати несприятливе ендокринне тло для імплантації та плацентації, формуючи передумови для неповноцінного ремоделювання спіральних артерій і подальшого розвитку прееклампсії.

Сучасні лабораторні методи, зокрема визначення рівня плацентарного фактора росту (PlGF), розчиненої fms-подібної тирозинкінази-1 (sFlt-1) й розрахунок їх співвідношення, рекомендовані NICE як додатковий інструмент при підозрі на прееклампсію [179]. Однак зазначені маркери переважно використовуються для “виключення” діагнозу на етапі, коли порушення плацентації вже реалізовані [227]. На сьогодні не існує біомаркерів, які достовірно передбачають розвиток захворювання до формування прогресуючих антиангіогенних змін.

Дані обставини зумовлюють необхідність зосередити увагу на найбільш ранніх ланках патогенезу, що передують ангіогенним порушенням. З огляду на ключову роль стероїдних статевих гормонів у процесах імплантації, трофобластичної інвазії та плацентації, їх дисбаланс може виступати одним із визначальних факторів, що формують ризик неповноцінного ремоделювання спіральних артерій [243]. Вивчення гормональних співвідношень у першій половині вагітності, їх зв'язку з гінекологічним анамнезом та ранніми доплерометричними змінами може суттєво розширити можливості раннього прогнозування прееклампсії.

Слід підкреслити, що існуючі профілактичні стратегії (насамперед аспірин у низьких дозах) також не враховують особливостей гормонального фону жінки. Аспірин впливає переважно на агрегацію тромбоцитів і простациклін/тромбоксановий баланс, не коригуючи першопричини порушеної плацентації [143, 165]. Тому розробка нових алгоритмів таргетної, патогенетично орієнтованої профілактики потребує глибшого розуміння ранніх механізмів виникнення цього ускладнення.

Особливої уваги заслуговує група першовагітних жінок, які мають найвищий ризик розвитку прееклампсії. Саме у них реалізуються найбільш виражені імунологічні та адаптаційні зміни, а відсутність попереднього досвіду гестації збільшує ймовірність порушень плацентації [211]. Ефективна профілактика прееклампсії у першовагітних не лише покращує

перебіг поточної вагітності, але й знижує ризик рецидиву у наступних, що має вагомий вплив на довгострокове зменшення поширеності даного ускладнення.

Враховуючи надзвичайну важливість та значну розповсюдженість даного ускладнення вагітності, роль у виникненні акушерських та перинатальних ускладнень, здатність до рецидивування у повторних вагітностях, навіть на сучасному розвитку медицини залишається актуальним пошук ранніх критеріїв прогнозування та діагностики, нових ланок патогенезу, що дозволить таргетно впливати на *locus minoris* в розвитку та прогнозуванні даної патології, розробити індивідуальну та популяційну стратегію профілактики прееклампсії. Враховуючи все вищенаведене, дане дослідження спрямоване на удосконалення методів раннього прогнозування та створення ефективного алгоритму таргетної профілактики прееклампсії у першовагітних жінок у першій половині вагітності.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Виконана науково-дослідна робота є фрагментом наукової роботи кафедри акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (2024 – 2026 р.р.) «Обґрунтування ролі сучасних лікувально-діагностичних технологій в забезпеченні якості життя жінок репродуктивного та перименопаузального віку», № держ. реєстрації 0124U001136.

Гіпотеза. Розширення існуючої моделі ранньої стратифікації ризику прееклампсії шляхом включення гінекологічного анамнезу та виявлення показників гормонального профілю у першовагітних дозволить підвищити ефективність раннього прогнозування та знизити частоту розвитку прееклампсії за рахунок застосування таргетної профілактики.

Мета дослідження: зниження частоти виникнення прееклампсії у першовагітних групи високого ризику шляхом удосконалення методів раннього прогнозування та розробки алгоритму таргетної профілактики.

Завдання дослідження:

1. Оцінити поширеність прееклампсії та ідентифікувати групи підвищеного ризику її виникнення в сучасних умовах.
2. На основі клініко-статистичного аналізу визначити анамнестичні предиктори розвитку прееклампсії у першовагітних.
3. Визначити особливості перебігу гестації та пологів у першовагітних із прееклампсією за даними ретроспективного аналізу.
4. Розробити математичну персоналізовану прогностичну модель розрахунку ризику розвитку прееклампсії у першовагітних жінок та оцінити її ефективність.
5. Визначити особливості гормонального профілю та їх роль у генезі прееклампсії у першовагітних жінок з урахуванням взаємозв'язку з плацентарними маркерами та показниками матково-плацентарного кровообігу.
6. Розробити патогенетично обґрунтований персоналізований комплекс таргетної профілактики прееклампсії у першовагітних жінок групи високого ризику та оцінити його клінічну ефективність.

Об'єкт дослідження: перебіг вагітності у першовагітних жінок групи високого ризику щодо розвитку прееклампсії.

Предмет дослідження – гормональні та біофізичні предиктори розвитку прееклампсії; алгоритм прогнозування ризику в ранніх термінах гестації; патогенетично обґрунтований персоналізований комплекс таргетної профілактики і його вплив на частоту акушерських та перинатальних ускладнень.

Методи дослідження:

1. Загальноклінічні: огляд, акушерське обстеження.

2. Лабораторні: дослідження концентрації плацентарних маркерів (β -hCG, PAPP-A), гормонів (естрадіол, тестостерон, прогестерон) та їх співвідношень.
3. Інструментальні: сонографічне дослідження з доплерометрією кровоплину в маткових артеріях та очній артерії вагітної, середньомозковій артерії та артеріях пуповини плода.
4. Статистичні методи обробки отриманих результатів: застосовано методи описової, варіаційної та багатofакторної статистики – t-критерій Стьюдента (у т.ч. модифікація Welch), однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) з поправками для множинних порівнянь, непараметричні критерії Манна–Уїтні та Вілкоксона, χ^2 -критерій Пірсона, точний критерій Фішера та кутове перетворення Фішера; для оцінки ризиків і ймовірнісних залежностей використовували логістичну регресію (у т.ч. Firth-логістичну), визначення відношення шансів (ВШ) з 95% ДІ та ROC-аналіз з індексом Йодена; кореляційні взаємозв'язки оцінювали за Спірменом.

Наукова новизна одержаних результатів. На основі анамнестичних, клінічних та ультразвукових показників визначено рейтингові фактори ризику розвитку прееклампсії у першовагітних жінок, зокрема даних соматичного (захворювань серцево-судинної системи, цукрового діабету, COVID-19 в анамнезі, варикозного розширення вен нижніх кінцівок, наявності надлишкової маси тіла) та гінекологічного (віку менархе, порушення менструального циклу, запальних захворювань органів малого таза, функціональних доброякісних новоутворень яєчників) анамнезів, а також обтяженого перебігу даної вагітності (загрозливе невиношування, гіпоплазія плаценти, кісти плаценти та високорезистентний кровотік у маткових артеріях).

Встановлено нові ланки патогенезу прееклампсії у першовагітних з врахуванням особливостей гормонального профілю у поєднанні з

плацентарними маркерами та показниками матково-плацентарної гемодинаміки.

Встановлено діагностичну цінність співвідношень стероїдних гормонів, зокрема естрадіол/прогестерон, естрадіол/тестостерон та прогестерон/тестостерон, як ранніх маркерів порушення плацентації та формування прееклампсії.

Доповнено наукові дані щодо можливостей доплерометрії очної артерії (пульсаційного індексу, першої та другої пікових систолічних швидкостей) у II триместрі вагітності як маркера субклінічної ендотеліальної дисфункції та інструмента раннього прогнозування прееклампсії.

Вперше розроблено та науково обґрунтовано на підставі комплексного аналізу клінічних, гормональних та доплерометричних показників персоналізований комплекс таргетної профілактики прееклампсії у першовагітних жінок групи високого ризику та доведено його клінічну ефективність.

Практичне значення отриманих результатів. Для прогнозування ризику розвитку прееклампсії у першовагітних жінок розроблено математичну модель логістичної регресії, яка включає найбільш клінічно значущі анамнестичні, соматичні, гінекологічні та ультразвукові показники, що відображають індивідуальний профіль ризику пацієнтки. З метою практичного впровадження модель адаптовано для використання у табличному процесорі Excel, що дозволяє застосовувати її в умовах повсякденної клінічної практики без потреби у спеціалізованому програмному забезпеченні. Впровадження даної моделі має безпосереднє практичне значення для діяльності лікарів акушерів-гінекологів жіночих консультацій, лікарів загальної практики – сімейної медицини по формуванню групи ризику першовагітних розвитку прееклампсії і своєчасного проведення лікувально-профілактичних заходів.

Розроблений та впроваджений патогенетично обґрунтований комплекс таргетної медикаментозної профілактики прееклампсії, що включає ацетилсаліцилову кислоту, L-аргінін, кальцій та мікронізований прогестерон, рекомендований до застосування у першовагітних жінок групи високого ризику, дозволяє знизити абсолютний ризик розвитку прееклампсії на 9,7%, загрожуючих передчасних пологів на 16,7%, затримки росту плода на 12,8%.

Впровадження результатів дослідження. Результати дослідження впроваджено в роботу акушерських клінік та жіночої консультації Центру материнства і дитинства КНП «КМКЛН№5» та в методичну роботу кафедри факультетського акушерства і гінекології.

Особистий внесок здобувача. Автором особисто обрано тему, визначено мету, завдання та напрямки проведення досліджень. Дисертантом самостійно розроблено програму та методологію дослідження, проведено патентно-інформаційний пошук, планування і набір клінічного матеріалу.

Здобувачем особисто здійснено ретроспективний клініко-статистичний аналіз 140 обмінних карт, історій вагітності й пологів першовагітних жінок з прееклампсією за шість років, які перебували на лікуванні й розродженні у відділенні патології вагітності та екстрагенітальної патології, а також акушерських відділеннях Центру материнства і дитинства КНП «КМКЛН№5» (2018 – 2023 роки).

Автор самостійно здійснював відбір, клініко-функціональне обстеження та спостереження 98 першовагітних.

Здобувач розробив персоналізований комплекс профілактичних заходів для першовагітних із високим ризиком розвитку прееклампсії.

Автор здійснював забір матеріалу для проведення ендокринологічних досліджень, провів опитування, ультразвукову діагностику, статистично обробив, проаналізував, узагальнив і виклав отримані результати,

сформулював висновки, науково обґрунтував та впровадив у роботу лікувальних закладів практичні рекомендації.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертації доповідались автором на наукових форумах та конференціях: “Всеукраїнська науково-практична конференція: «Здоров’я жінки. Сучасні перинатальні стратегії» присвячена 30-річчю кафедри акушерства, гінекології та перинатології Буковинського державного медичного університету”, Чернівці, Україна, 21–22 березня 2025 року, “Науково-практична конференція «Динамічна зміна поглядів на питання акушерства та гінекології»”, Київ, Україна, 20–21 травня 2025 року, “V-та науково-практична конференція з міжнародною участю до Всесвітнього дня безпеки пацієнтів 2025 року”, Київ, Україна, 17 вересня 2025 року, “Науково-практична конференція «Динамічна зміна поглядів на питання акушерства та гінекології»”, Київ, Україна, 14–15 травня 2024 року.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 4 наукових праць, з них 3 статті у журналах, який індексується в Scopus, 1 стаття у журналах, рекомендованих ДАК МОН України, 1 тези в матеріалах конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 252 сторінках друкованого тексту, складається з анотації, переліку умовних позначень, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендації, списку використаних літературних джерел. Роботу ілюстровано 41 таблицями та 23 рисунками, які займають 13 сторінок. Список літератури містить 299 літературних джерел, які займають 47 сторінок. Додатки займають 3 сторінок.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЕТІОПАТОГЕНЕЗ, МОЖЛИВОСТІ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ, ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ПРЕЕКЛАМПСІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Актуальні концепції етіопатогенезу та ключові фактори ризику розвитку преекламписі

Прееклампсія – це полісистемний синдром, що виникає виключно під час вагітності, та є однією з провідних причин материнської, фетальної і неонатальної захворюваності та смертності [1, 8, 21, 258]. Основним клінічним проявом преекламписі є гіпертензивний синдром, що виникає у матері *de novo* після 20-го тижня гестації та супроводжується протеїнурією, дисфункцією утероплацентарного комплексу та ураженням органів матері [5]. Лікування преекламписі є симптоматичним, а єдиним ефективним методом із доведеним клінічним результатом є термінація вагітності – розродження незалежно від терміну гестації [108].

За терміном виникнення прееклампсія поділяється на ранню (до 34 тижнів гестації) та пізню (після 34 тижнів вагітності) [5]. З ранньою прееклампсією часто пов'язані порушення формування плаценти починаючи з ранніх термінів вагітності та, як наслідок, подальше уповільнення росту плоду. У свою чергу, пізня прееклампсія асоційована з проявами ендотеліальної дисфункції у матері, що призводить до порушень ангіогенезу плацентарних судин та їх функціонування, та має більш сприятливий клінічний перебіг [121, 233].

Критично важливою в патогенезі преекламписі слід вважати саме першу половину вагітності, під час якої в процесі плацентації маткові спіральні артерії зазнають низки фізіологічних змін, пов'язаних з проліферацією, диференціацією та міграцією клітин трофобласту. Основну роль у цьому

складному процесі відіграють інтервільозні клітини трофобласту, які забезпечують ремоделювання спіральних артерій, що, в свою чергу, відображається в подальшому розвитку плаценти [16, 276]. Формування інтервільозного трофобласту відбувається на ранніх етапах вагітності, коли цитотрофобластні клітини виходять із колонок трофобласту якірних ворсин і проникають до маткових тканин. Процес диференціації та міграції клітин трофобласту залежать від вмісту кисню в системному та локальному внутрішньоматковому середовищах [16, 221, 260, 269].

Процес ремоделювання спіральних артерій полягає у зміні структури ендотеліальної стінки, зокрема у втраті медії – м'язевого компоненту артеріоли, що і відбувається під час інвазії ендovasкулярного трофобласту (підтип інтервільозного трофобласту) в маткову стінку. Це забезпечує збільшення просвіту судин та втрату вазомоторного контролю, що дозволяє забезпечити адекватні потреби в перфузії плоду за рахунок зменшення опору в судинах утероплацентарного комплексу, та, відповідно, зменшення тиску та швидкості утероплацентарної перфузії [276].

Саме швидкість материнського кровотоку, що потрапляє у міжворсинчастий простір плаценти є головним фактором для забезпечення ефективної перфузії ворчинчастого дерева. Ремоделювання спіральних артерій також виконує захисну функцію, запобігаючи механічному пошкодженню ворсинок [16, 276]. Процес модифікації спіральних артерій клітинами трофобласту збігається в часі з ростом ембріону [260].

Як наслідок, порушення плодово-плацентарного кровоплину вторинно через неповноцінність фізіологічної трансформації спіральних артерій та/або плацентарних судинних одиниць, проявляються у плодово-плацентарному комплексі. Аномалії плацентарного ложа та подальша неспроможність фізіологічної трансформації спіральних артерій у першому або на початку другого триместру обмежують кровотік до матково-плацентарної одиниці [243]. У жінок з преєклампсією клінічні прояви, які є

наслідком матково-плацентарної ішемії, включають затримку росту плода, маловоддя, відшарування плаценти та незадовільний стан плода (дистрес), що значно підвищує показники перинатальної захворюваності та смертності внаслідок спонтанного чи проведеного за показаннями передчасного розродження [85].

Таким чином, затримка та порушення процесу ремоделювання спіральних артерій призводить до порушення плацентарної перфузії, що спричиняє гіпоксію в утероплацентарному комплексі та проявів оксидативного стресу в клітинах плаценти і плода [24, 44]. Тобто недостатня модифікація спіральних артеріол стає причиною плацентарної дисфункції та маніфестації клінічних проявів прееклампсії [85, 243].

Однак, зустрічаються випадки нормального ремоделювання спіральних артерій під час вагітностей, що перебігали з проявами плацентарної дисфункції та, як наслідок, із затримкою внутрішньоутробного росту плода, так і були виявлені ознаки аномального ремоделювання при вагітностях, що протікали нормально [82]. Вочевидь, прояви плацентарної дисфункції залежать не лише від ступеня розвитку плаценти, а й від ступеня перфузії з боку матері та готовністю її організму компенсувати потреби плода. Таким чином, загальний стан материнського організму, зокрема стан серцево-судинної системи є важливим чинником, який теж слід брати до уваги [214, 268].

На сьогодні механізми розвитку гіпертензивних розладів вагітних, зокрема прееклампсії залишаються недостатньо вивченими, що значно ускладнює можливості прогнозування та розробку нових терапевтичних підходів до профілактики та лікування цього стану. Етіопатогенез прееклампсії є мультифакторіальним, що включає генетичні, імунологічні, ендокринні, материнські та плодові чинники [1, 137].

Схематичне відображення основних ланок патогенезу преєклампсії відображено на рисунку 1.1.1 (адаптовано з Smith DD, Costantine MM., 2022) [241].



Рис.1.1.1. Ключові ланки патогенезу преєклампсії (адаптовано з Smith DD, Costantine MM., 2022)

Наразі в Україні прогнозування ризику розвитку преєклампсії визначається, в більшості випадків, виключно на основі клініко-анамнестичних даних. Згідно з чинним Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 24.02.2022 року №151 «Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді» виділяють фактори високого та помірного ризику преєклампсії [5]. До факторів високого ризику розвитку належать цукровий діабет 1 та 2 типів, хронічна гіпертензія у матері, гіпертензивні розлади під час попередніх вагітностей, хронічна

хвороба нирок, аутоімунні захворювання (системний червоний вовчак, антифосфоліпідний синдром) та багатоплідна вагітність. До факторів помірного ризику відносять першу вагітність, вік вагітної старше 40 років, тривалий інтергенетичний інтервал (понад 10 років), високий індекс маси тіла (ІМТ) (35 кг/м^2 та вище) при першому зверненні до жіночої консультації та сімейний анамнез прееклампсії. При наявності одного фактору високого ризику або двох факторів помірного ризику показано проведення профілактичних заходів з метою попередження виникнення прееклампсії у вагітної. Ці ж фактори високого та помірного ризику вказані у протоколі менеджменту гіпертензивних розладів під час вагітності Національного інституту здоров'я та удосконалення медичної допомоги (National Institute for Health and Care Excellence – NICE) від 25 липня 2019 року з оновленням від 17 квітня 2023 року [174, 274]. Однак прогностична цінність скринінгу згідно рекомендацій NICE виходячи лише з материнських клініко-анамнестичних факторів є вкрай незадовільною та знижується зі зростанням гестаційного терміну – 41% для прееклампсії в терміні до 32 тижнів вагітності, 39 % при виникненні прееклампсії в терміні до 37 тижнів та 34 % у випадках виникнення прееклампсії в терміні гестації понад 37 тижнів [184].

Згідно з даними Американського коледжу акушерства і гінекології – ACOG (Practice bulletin No 222, 2020) до факторів ризику належать перша вагітність, багатоплідна вагітність, прееклампсія під час попередньої вагітності, догестаційний діабет, гестаційний діабет, тромбофілія, системний червоний вовчак, ІМТ понад 30 кг/м^2 , антифосфоліпідний синдром, вік матері 35 років і старше, застосування допоміжних репродуктивних технологій та обструктивне апное сну [19]. При наявності хоча б одного з факторів ризику вагітним пропонується прийом профілактичної дози аспірину починаючи з 12-го тижня гестації. При використанні цього варіанту скринінгу ризику розвитку прееклампсії

частота виявлення прееклампсії є високою з визначенням в 94% випадків прееклампсії до 32 тижнів вагітності, в 90% - в терміні до 37 тижнів та у 89% в терміні понад 37 тижнів. Незважаючи на високу чутливість вказаного методу, специфічність його є низькою – частота хибнопозитивних результатів складає 64,2% [184].

Вагомим недоліком визначення лише анамнестичних предикторів ризику розвитку прееклампсії є відсутність достовірних записів у амбулаторних картах вагітних, власна необізнаність жінок щодо наявності в них тих чи інших захворювань та, зрештою, недостатній рівень їх виявлення в Україні в цілому, особливо у вагітних, що перебували в окупованих територіях.

Незважаючи на те, що різноманітні клініко-анамнестичні фактори пов'язані з підвищеною ймовірністю настання прееклампсії, в клінічній практиці зустрічаються випадки гіпертензивних розладів під час вагітності у жінок, що народжують вперше, та не мають жодних інших факторів ризику [1, 19, 78, 219].

Цей факт обумовлює потребу в пошуку нових, інформативних, релевантних критеріїв прогнозування прееклампсії саме у першовагітних жінок з метою вчасного проведення профілактичних заходів та зменшення ризику перинатальних та акушерських ускладнень.

1.2. Значення біохімічних і біофізичних факторів у вдосконаленні прогнозування прееклампсії

Виходячи з того, що єдиним методом лікування прееклампсії є розродження, впродовж останніх років дослідниками по всьому світі активно вивчається роль біохімічних та біофізичних маркерів у прогнозуванні прееклампсії в першому та другому триместрах вагітності [57, 245, 247, 256]. Незалежно від використаних параметрів, скринінг на прееклампсію у жінок з низьким ризиком має дуже низьку прогностичну

цінність, яка варіюється від 8% до 33% [46, 108, 256]. Таким чином, більшість жінок із позитивним результатом скринінгу не матимуть клінічних проявів преєклампсії, а будь-яке профілактичне втручання в цій групі буде необґрунтованим та витратним, без жодної користі для вагітної та плода [62, 108].

Загалом, чутливість і специфічність у прогнозуванні ранньої преєклампсії за допомогою біохімічних або біофізичних параметрів у першій половині гестації є вищими для ранньої преєклампсії порівняно з пізньою [22, 65, 200, 251]. Причини цього досі залишаються нез'ясованими, однак існує припущення, що відмінності можуть бути обумовленими терміном впливу на плацентарне кровопостачання плода або його реакцією на вплив ішемії у випадках ранньої та пізньої преєклампсії [35, 212, 218].

Етіопатогенез преєклампсії пов'язаний з плацентарною дисфункцією, зокрема зі зниженою дилатацією спіральних артерій матки, що призводить до ішемії плаценти [35, 129]. При нормальному перебігу вагітності контрольована інвазія трофобластів сприяє модифікації стінки судин. У випадках, що завершаться виникненням преєклампсії, поверхнева інвазія трофобластів залишає глибокі артеріоли інтактними, що зменшує їх діаметр [24, 218, 129].

Одним з найбільш розповсюджених маркерів визначення ризику розвитку преєклампсії є вимірювання пульсаційного індексу та індексу резистентності маткових артерій з визначенням їх середнього значення в діапазоні 11⁺⁰ – 13⁺⁶ тижнів [195, 202, 215, 216]. Повноцінне ремоделювання спіральних артерій під час першої та другої хвилі інвазії характеризуються розширенням просвіту судин, зниженням опору та сповільненням кровоплину в них, що ультразвуково проявлятимуться низькорезистентним кровоплином в басейні маткової артерії з максимальним зниженням резистентності до 16-го тижня гестації [232].

Пульсаційний індекс характеризує співвідношення між різницею максимального та мінімального швидкостей кровотоку до середньої швидкості за один серцевий цикл, відображає ступінь пульсації кровотоку в артеріях [196, 235]. Індекс резистентності показує співвідношення різниці між максимальним (систолічним) та мінімальним (діастолічним) швидкостями кровотоку в судинах, тобто відображає опірність кровотоку в артеріях [196, 235]. Проявами дефектної інвазії та недостатньої морфологічної модифікації спіральних артерій слід вважати високорезистентний кровотік в маткових артеріях, що ультрасонографічно проявлятиметься підвищенням обох індексів (пульсаційного та резистентності), що можна розцінювати як предиктор розвитку прееклампсії, який можна визначити під час першого ехографічного скринінгу [38, 86, 113].

Вагому увагу заслуговує і форма доплерометричної хвилі маткової артерії, а саме поява так званої діастолічної виїмки (*diastolic notch*), що виникає через різке уповільнення або короточасну зупинку кровотоку під час діастолі. Вона є відображенням нестабільності та підвищеного імпедансу в маткових артеріях. Таким чином, діастолічна виїмка є маркером порушень у формуванні матково-плацентарного кровотоку, характерного для прееклампсії [50, 146, 255, 288].

Проте, згідно літературних даних, незалежно від використаного індексу чи їх комбінацій, прогностичне значення доплерометрії маткових артерій самотійно має низьку цінність для виявлення ранньої (48%) та ще нижчу для пізньої прееклампсії [56, 190]. Ці дані підтверджують необхідність вироблення мультипараметричної прогностичної моделі, що поєднуватиме як доплерометричні параметри кровоплину в маткових артеріях, так і інші біохімічні та біофізичні маркери з метою запезпечення вищої чутливості та специфічності раннього прогнозування ризику розвитку прееклампсії [184, 251].

Одним із перспективних методів оцінки змін гемодинаміки, які передують клінічним проявам преєклампсії, є доплерометрія очної артерії, адже зміни кровоплину в цій артерії можуть відображати системні судинні порушення, що характерні для даного ускладнення вагітності [177, 230]. Як загальновідомо, преєклампсія пов'язана з генералізованим вазоспазмом усіх материнських артерій. Оскільки очна артерія є відгалуженням внутрішньої сонної артерії, параметри кровоплину в ній досить чутливо відображатимуть системні гемодинамічні зміни, пов'язані з неповноцінним ремоделюванням спіральних артерій. Простота доступу та неінвазивність методики роблять її зручною для використання в рутинній клінічній практиці [73, 177, 207].

Зміни очного дна при преєклампсії були описані ще Камінським В.В. та рядом інших авторів в 1999 році, які проводили дослідження мікросудин кон'юнктиви ока методом бульбомікроангіоскопії. У своїх дослідженнях автори вказували на появи вазоспазму у жінок з преєклампсією, що проявлявся в достовірному зменшенні діаметра артеріол, артіріюлярні судини характеризувались підвищеною ангуляризацією і звивистістю ходів, зернистим характером потоку, що свідчить про зменшення швидкості кровообігу [2].

Професор Kypros Nicolaides, засновник Фонду медицини плоду (Fetal Medical Foundation – FMF), вивчав доплерометричні критерії очної артерії у другому триместрі вагітності з метою прогнозування ризику розвитку преєклампсії [177, 230]. Враховуючи той факт, що материнська очна артерія є легкодоступною судиною, що відображає інтракраніальну циркуляцію, доплерометрія з визначенням таких критеріїв, як перша та друга пікові систолічні швидкості, пульсаційний індекс та співвідношення пікових систолічних швидкостей, є новими перспективними ультразвуковими маркерами прогнозування ризику розвитку преєклампсії. В дослідженні було продемонстровано, що у жінок з преєклампсією, порівняно з

нормотензивними вагітними, знижується імпеданс кровоплину та зростають пікові систолічні швидкості, що є відображенням генералізованого ангіоспазму внаслідок ендотеліопатії при прееклампсії [177].

Варто зазначити, що наразі не існує чітких критеріїв порушення материнського, матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровоплинів при прееклампсії, це питання потребує подальшого вивчення.

Беручи до уваги той факт, що патогенез прееклампсії пов'язаний з проявами плацентарної дисфункції та ангіогенного дисбалансу, при розробці прогностичної моделі доцільно використовувати серологічні маркери, які продукуються клітинами трофобласту та забезпечують його інвазію з послідуєчим ремоделюванням судинного русла матки, забезпечують адекватний ангіогенез з формуванням плацентарної васкулярної системи [12, 68, 114, 139, 141, 179, 292]. Національний інститут здоров'я та удосконалення медичної допомоги (National Institute for Health and Care Excellence – NICE) рекомендує тестування з визначенням плацентарного фактора росту (Placental growth factor – PlGF) та його співвідношення до розчиненої fms-подібної тирозинкінази-1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1 – sFlt-1) як скринінгового методу у жінок з одноплідною вагітністю в разі підозри виникнення прееклампсії як додатковий метод [175, 176]. Варто зазначити, що наразі не існує еталонного міжнародного стандарту тестування.

Дисбаланс ангіогенних та антиангіогенних факторів у пацієток з прееклампсією вперше були виявлені в 2004 році Levine R.J. зі співавторами, які в своєму дослідженні продемонстрували зростання рівнів sFlt-1 на тлі зниження концентрації PlGF, що неодноразово підтверджувались подальшими дослідженнями [141].

PlGF є ангіогенним білком, який продукується плацентою і кодується геном PGF, розташованим на 14-й хромосомі. В людській популяції

виділяють 4 ізоформи цього білка, які є продуктами альтернативного сплайсингу єдиного гену – PlGF-1 (PlGF131), PlGF-2 (PlGF152), PlGF-3 (PlGF203) та PlGF-4 (PlGF224) [43, 71, 134]. Плацентарний фактор PlGF сприяє росту, дозріванню судинної системи та проліферації клітин трофобласту, його концентрація під час вагітності зростає в другому триместрі вагітності, досягаючи піку на 30-32 тижні, а потім знижується ближче до терміну пологів. При вагітності, ускладненій прееклампсією, рівень PlGF достовірно знижений по відношенню до відповідного рівня за терміном гестації, що відзначається уже з I триместру вагітності [71, 130].

Розчинена fms-подібна тирозинкіназа-1 (sFlt-1) є антиангіогенним білком, коротким фрагментом мембранозв'язаного Flt-1 білка, що циркулює в сироватці крові. Цей білок є альтернативною формою рецептора до фактора росту судин ендотелію (vascular endothelial growth factor – VEGF) та PlGF, що нейтралізує їх активність шляхом інактивації [141, 158]. Продукується трофобластами плаценти в умовах оксидативного стресу чи плацентарної дисфункції, призводять до порушень ангіогенезу та сприяє розвитку ендотеліальної дисфункції. При вагітностях, ускладнених прееклампсією, сироватковий рівень sFlt-1 починає прогресивно зростати за 5 тижнів до появи перших клінічних проявів, а концентрація білка корелює з тяжкістю захворювання [98].

Концентрація ангіогенних/антиангіогенних факторів у плазмі крові має прогностичне значення для акушерського сортування – при поступовому погіршенні клінічного перебігу у жінок із ранньою прееклампсією будуть спостерігатись зміни з боку ангіогенного профілю, що проявляється більш вираженим антиангіогенним станом [139, 141, 173].

У 2014 році проведене багатоцентрове, проспективне дослідження PROGNOSIS (Prediction of Short-Term Outcome in Pregnant Women with Suspected Preeclampsia) з метою оцінки прогностичної цінності співвідношення sFlt-1/PlGF у діагностиці та прогнозуванні прееклампсії

[115]. Визначення маркерів проводилось вагітним жінкам в другій половині вагітності ($24^{+0} - 36^{+6}$ тижнів), всього було залучено 1270 вагітних з 14-ти країн світу. Мета дослідження полягала у визначенні та валідації порогових значень співвідношення sFlt-1/PlGF для виключення ризику розвитку прееклампсії, еклампсії або HELLP-синдрому протягом 1 тижня та підтвердження ризику розвитку цих станів протягом 4 тижнів. Порогове значення $\text{sFlt-1/PlGF} \leq 38$ дозволяє виключити ризик розвитку прееклампсії протягом 1 тижня з дуже високою точністю (негативна прогностична цінність понад 99%). Для короткострокового прогнозування прееклампсії (1 тиждень) чутливість тесту склала 88 % при специфічності 80%. Для прогнозування прееклампсії у середньостроковій перспективі (4 тижні) співвідношення ≥ 85 пов'язане з високим ризиком розвитку прееклампсії та несприятливих наслідків (позивна прогностична цінність – 36,7%), та вказує на необхідність посиленого моніторингу та потреби в достроковому розродженні. Збільшення співвідношення sFlt-1/PlGF вдвічі за короткий проміжок часу вказував на тяжкість захворювання та визначав потребу в достроковому розродженні вагітних [115].

Рядом дослідників (Poon та ін. (2009), Zeisler та ін. (2016), Tsiakkas та ін. (2016)) вивчалось питання визначення плацентарних біомаркерів (sFlt-1, PlGF та їх співвідношення) в першій половині гестації з метою прогнозування ризику розвитку прееклампсії та можливості розвитку плацентарних порушень на тому етапі, коли їх медикаментозна профілактика була би не тільки можливою, але й максимально ефективною [199, 259, 291]. Дослідники вказують, що підвищене співвідношення пов'язане з дефектами інвазії трофобластів і високим ризиком розвитку гестаційних ускладнень

Аналіз світової літератури свідчить, що дослідження маркерів плацентарної дисфункції в першій половині вагітності (до 20-го тижня включно) є перспективним для ранньої ідентифікації груп ризику,

мінімізації ускладнень за рахунок проведення своєчасних профілактичних заходів та сприятимуть зниженню рівнів показників материнської та перинатальної захворюваності та смертності [66]. Однак у більшості наявних клінічних рекомендацій, дослідження цих маркерів у першій половині вагітності поки що обмежене, а їх визначення рекомендується виконувати на значно пізніших термінах [64, 175, 176].

Незважаючи на те, що sFlt-1 та PlGF є ефективними, вони, як правило, використовуються для "відкидання" діагнозу, тобто для визначення тих, у кого ймовірність розвитку прееклампсії мінімальна [227]. Однак наразі немає біомаркерів, які б надійно прогнозували появу прееклампсії у жінок, які ще не мають явних симптомів. Потенційно корисним біомаркером для визначення популяції жінок з підвищеним ризиком розвитку прееклампсії під час вагітності є хемерин – адипокін, який відіграє роль у запальних процесах, імунній регуляції та метаболізмі [189, 286]. У дослідженні Bartho та ін. (2023) виявлено, що у жінок із прееклампсією рівень циркулюючого хемерину значно вищий, ніж у здорових вагітних [25]. Ця відмінність може бути зумовлена тим, що прееклампсія супроводжується хронічним запаленням, ендотеліальною дисфункцією та метаболічними змінами, які впливають на регуляцію хемерину [283].

Ху (2014) проаналізували рівні хемерину в сироватці крові матері під час першого триместру у 518 пацієнток. У своєму дослідженні вони виявили, що рівні хемерину були значно підвищені у жінок, які згодом розвинули прееклампсію, порівняно з тими, у кого прееклампсія не розвивалася [283]. Крім того, рівні хемерину були вищими у пацієнток із тяжкою формою прееклампсії, ніж із легкими формами цього ускладнення [283].

Аналіз літературних джерел вказує, що молекула хемерину є однією із ключових факторів, які беруть участь у нормальній плацентації та ремоделюванні плацентарних кровоносних судин. Yang та його колеги

(2018) виявили, що рівень експресії хемерину в децидуа жінок, вагітність яких завершилась спонтанним викиднем в ранніх термінах, був нижчим, ніж у жінок із нормальною вагітністю в тому ж терміні гестації. У той же час експресія рецептора CMKLR1 була вищою у жінок зі спонтанним перериванням вагітності, ніж у тих, у кого вагітність протікала нормально. Автори також продемонстрували на моделі вагітних мишей, що внутрішньоматкове введення антагоніста рецептора CMKLR1, 2- α -нафтоїл етилтриметиламоній йодиду (α -NETA), спричиняло інгібування сигнального шляху хемерин/CMKLR1 та призводило до викидню ембріонів мишей, що вказує на важливу роль цього шляху в забезпеченні нормального розвитку вагітності на ранніх етапах [285].

Результати досліджень вказують, що хемерин є одним із факторів, які виділяються плацентою в стані гіпоксії та спричиняють ендотеліальну дисфункцію материнських судин двома шляхами: непрямим – посилюючи оксидативний стрес і зменшуючи біодоступність оксиду азоту (NO) та прямим – діючи як вазоконстриктор [189]. Хемерин також впливає на першу ланку в патогенезі прееклампсії, посилюючи оксидативний та ендоплазматичний стрес у трофобластах і впливаючи на децидуальні NK-клітини, які відповідають за ремоделювання маткових артерій [42].

Таким чином можна стверджувати, що підвищення рівня хемерину відображає патологічні механізми, пов'язані з розвитком прееклампсії, і робить його перспективним біомаркером для прогнозування ризику розвитку прееклампсії в комбінації з визначенням маркерів плацентарної дисфункції sFlt-1 та PlGF [250].

На сьогоднішній день Фонд Медицини Плода (Fetal Medicine Foundation, FMF) (2018 – 2025) рекомендує комплексний підхід скринінгу ризику розвитку прееклампсії з врахуванням як базових даних про вагітну (вага, зріст, етнічна приналежність, спосіб запліднення – природнім шляхом чи з використанням допоміжних репродуктивних технологій, куріння під

час вагітності), клініко-анамнестичних даних (наявність у матері хронічної гіпертензії, цукрового діабету I та II типів, системного червоного вовчака та антифосфоліпідного синдрому), паритету (для повторновагітних – наявності прееклампсії в попередніх вагітностях), біофізичних параметрів (показників середнього артеріального тиску, середнього ПП маткових артерій) та біохімічних показників (PIGF та PAPP-A) для підвищення ефективності розрахунку ризиків у першому триместрі [251].

PAPP-A (Pregnancy-associated plasma protein A - протеїн плазми А, асоційований з вагітністю), який виробляється синцитіотрофобластом, є важливим біохімічним маркером для скринінгу хромосомних аномалій, таких як синдром Дауна [240]. Він регулює накопичення вільного інсуліноподібного фактора росту на плацентарно-децидуальній поверхні під час імплантації [92, 168]. Низькі рівні PAPP-A в першому триместрі вагітності асоціюються з підвищеним ризиком хромосомних анеуплоїдій, а також з порушеннями плацентарної інвазії, що може призвести до розвитку прееклампсії в пізніші терміни вагітності [191].

Одне з великих досліджень (FASTER trial) (2004) показало, що жінки з рівнем PAPP-A нижче 10-го перцентилля мали значно вищу ймовірність розвитку прееклампсії, зокрема ризик ранньої прееклампсії (до 34 тижнів) був в 3,27 рази вищий порівняно з контрольною групою. У таких жінок також спостерігались більш високі показники низької маси тіла дітей при народженні, передчасних пологів та неонатальної смертності. Тому низький рівень PAPP-A може служити важливим предиктором розвитку прееклампсії в першому триместрі через порушення нормальної плацентарної інвазії та нездатність до належної імунологічної толерантності між плодом та матір'ю [79].

Згідно з іншими літературними джерелами, асоціація між рівнями PAPP-A та ранньою прееклампсією коливається від 22% до 43% [15, 242]. Проте, цей маркер не є достатньо ефективним для самостійного скринінгу

пreeкламписії, оскільки лише 8-23% випадків мають рівні сироватки нижче 5-го перцентилля, а коефіцієнт шансів варіюється від 1,5 до 4,6 [200].

Хоріонічний гонадотропін людини (β -hCG) є гормоном, що секретується клітинами синцитіотрофобласта плаценти, і відіграє важливу роль у підтримці судинного кровотоку плаценти протягом вагітності [109]. Його основна функція полягає у стимулюванні росту та диференціації клітин ембріона [182]. У нормальних вагітностях рівень β -hCG підвищується до 9-10 тижня вагітності, після чого починає знижуватись. Однак у жінок, у яких розвивається пreeкламписія, рівні β -hCG можуть залишатися підвищеними до другого триместру [292].

Дослідження показали, що сам по собі β -hCG має низьку прогностичну цінність для передбачення розвитку пreeкламписії. Однак велике ретроспективне дослідження, проведене Cohen та його колегами (2014), виявило, що комбінація біомаркерів сироватки крові, таких як PAPP-A, вільний β -hCG та альфа-фетопротейн матері (msAFP), має високу прогностичну здатність і здатна передбачити розвиток пreeкламписії з ймовірністю 91% [57]. Таким чином, хоча β -hCG самотійно не є ефективним маркером для скринінгу пreeкламписії, його включення в комплексні біомаркерні панелі разом з іншими маркерами може покращити передбачувану прогностичність моделей розрахунку ризику розвитку пreeкламписії [22, 57, 93].

Скринінгова модель, розроблена FMF покращує виявлення популяції осіб з високим ризиком розвитку пreeкламписії в терміні до 37 тижнів вагітності порівняно зі стандартною практикою (врахуванням лише клініко-анамнестичних параметрів матері), якщо її проводять у період 11⁺⁰ – 13⁺⁶ тижнів гестації. Відношення ризиків становило від 0,64 (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,46–0,93) до 0,70 (95% ДІ 0,58–0,84) (GRADE: середній рівень доказовості). Програма також може розраховувати ризики низької маси тіла новонародженого (відношення ризиків 0,89 [95% ДІ 0,85–0,94]) та низького

бала за шкалою Апгар (відношення ризиків 0,73 [95% ДІ 0,63–0,85]) (GRADE: низький рівень доказовості). Однак доказова база щодо ефективності скринінгу FMF для зниження ризику мертвонародження та неонатальної смертності є дуже обмеженою (GRADE: дуже низький рівень доказовості) [186].

Ще одним вагомим напрямом для розрахунку ризику розвитку преєклампсії є визначення рівня статевих гормонів, зокрема естрадіолу, прогестерону, тестостерону та їх співвідношення, адже ці гормони мають вагомий вплив на серцево-судинну систему, плацентарну функцію та відіграють значну роль у виникненні васкулярної дисфункції [126, 135, 155, 193, 237]. Більшість досліджень зосереджені на вивчення позитивного впливу статевих стероїдних гормонів, особливо естрадіолу та прогестерону, під час вагітності [135, 193, 237].

Дослідники Kumar S., Gordon G.H. зі співавторами проаналізували 14 публікацій стосовно рівня андрогенів у пацієток з преєклампсією в порівнянні з нормотензивними вагітними, у 12 з них, відзначались підвищені показники рівня андрогенів, зокрема в пізніх термінах вагітності концентрації тестостерону в плазмі крові коливались в діапазоні 100-150 нг/дл, та перевищували в 1,5-2,4 рази рівні тестостерону у нормотензивних жінок [126]. Середній рівень вільного тестостерону у жінок з преєклампсією теж був в 1,4-3,4 рази вищим. Гіперандрогенія при преєклампсії включає підвищення загального тестостерону, вільного тестостерону, індексу вільних андрогенів ((загальний тестостерон x 100)/глобулін, що зв'язує статеві гормони) та співвідношення тестостерон/естрадіол [126]. Високі рівні тестостерону зберігаються принаймні протягом 17 років у жінок з документованою історією преєклампсії (Laivuori та ін., 1998) [132]. Ці дослідження вказують на наявність зв'язку між підвищеними рівнями тестостерону та преєклампсією.

У нормотензивних жінок, в яких вагітність перетікала без ускладнень гестації, артеріальний тиск був стабільним ще з ранніх етапів першого триместру з максимальним зниженням показників в другому триместрі вагітності (Magness, 1998; Bosio et al., 1999), що є показником нормальної адаптації серцево-судинної системи матері до виношування плода [33, 151]. Ряд незалежних дослідників, як на людях, так і на тваринах, показали зв'язок андрогенів, зокрема тестостерону, з гіпертонією (Nakao та ін., 1981; Reckelhoff та ін., 1998; Gonzales та ін., 2004, 2005; Park та ін., 2004; Chen та ін., 2007; Yanes та ін., 2009; Makinen та ін., 2011) [47, 95, 153, 172, 194, 209, 284]. В умовах експерименту індуковане підвищення рівнів тестостерону у вагітних щурів до концентрацій, які імітують рівні тестостерону, виявлені в людських вагітностях, ускладнених прееклампсією, спричиняє підйом системного артеріального тиску (Chinnathambi et al., 2013; 2014; Fornes et al., 2016), що вказує на зв'язок підвищеного рівня тестостерону та гіпертензії під час вагітності [51, 53, 83]. Точний механізм, яким тестостерон впливає на підйом артеріального тиску матері під час вагітності, не є повністю зрозумілим, але дані дослідників вказують на те, що тестостерон збільшує судинну реактивність, активуючи ренін-ангіотензинову систему і змінюючи метаболізм ейкозаноїдів, що призводить до збільшення співвідношення тромбоксану A₂ до простагліну (PGI₂) і викликає агрегацію тромбоцитів, що також спостерігається і при прееклампсії [51, 52].

Експериментально індуковане підвищення рівнів тестостерону у вагітних щурів призводить до значного зменшення кровотоку в маткових артеріях на 40% (вимірювано за допомогою транскутанної мікроультразвукової технології) (Gopalakrishnan та ін., 2016) [97]. Крім того, підвищений рівень тестостерону зменшує діаметр маткових артерій, збільшує опір і пульсаційний індекс (Gopalakrishnan та ін., 2016; Chinnathambi та ін., 2014) [51, 97]. Ці результати свідчать про те, що

механізми, які контролюють артеріальний тиск та гемодинаміку маткових артерій під час вагітності, порушуються через підвищення рівня материнського тестостерону.

Основні естрогени — естрон, естрадіол-17 β та естріол — є ключовими гормонами, що регулюють різні фізіологічні процеси під час вагітності, зокрема підтримку маткового кровотоку та регуляцію судинної функції [155, 193].

На ранніх термінах вагітності естроген відіграє важливу роль у процесах плацентації, головним чином шляхом модуляції експресії ангіогенних факторів. Це сприяє формуванню імунно-толерантного мікросередовища в матці через ремоделювання функції природних кілерних клітин і Т-хелперів [7, 91]. Низький рівень естрогену вважається чинником, що спричиняє аномальну плацентацію в природних вагітностях [91, 193]. Надмірні рівні естрогену теж є несприятливими для розвитку вагітності на ранніх термінах, призводячи до недостатньої інвазії клітин трофобласту, порушенню імунної толерантності організму матері до чужорідних клітин ембріону, сприяють підвищенню судинної резистентності, збільшуючи ризик таких ускладнень як преєклампсія, затримка росту плоду та невиношування вагітності [91, 155, 193].

У дослідженнях ряду авторів (Jobe et al., 2013, Mandalà M., 2020, Parisi F. et al., 2023) продемонстровано зниження рівнів основних естрогенів у вагітних з преєклампсією [118, 155, 193]. Знижені рівні основних естрогенів разом з пониженою експресією плацентарної ароматази можуть призвести до накопичення попередників стероїдних гормонів, що викликає підвищення рівня С19 стероїдів, зокрема тестостерону [197]. Невідомо, чи підвищений тестостерон діє незалежно або синергічно зі зниженими естрогенами С18, спричиняючи прогресування преєклампсії [126]. Однак рівні прогестерону, за різними даними, можуть бути нормальними (Rosing & Carlstrom, 1984; Bussen та ін., 1998; Hertig та ін., 2010), зниженими

(Asikgoz та ін., 2013; Wan та ін., 2018) або підвищеними (Tamimi та ін., 2003; Metz та ін., 2014) при прееклампсії [9, 39, 110, 164, 224, 249, 272].

Вплив стероїдних статевих гормонів, таких як естроген, тестостерон і прогестерон, на патогенез прееклампсії вимагає подальшого глибокого дослідження для повнішого розуміння їх ролі в цьому складному процесі. Ці гормони можуть бути використані для прогнозування прееклампсії, оскільки їх рівень має потенціал для виявлення ранніх ознак порушень, що виникають під час вагітності, передуючи клінічним проявам прееклампсії [237].

Удосконалення підходів до прогнозування ризику розвитку прееклампсії дозволяє своєчасно виявляти потребу в додаткових обстеженнях та профілактичних заходах, спрямованих на зменшення частоти материнських і перинатальних ускладнень. Інтеграція маркерів плацентарної дисфункції, ультрасонографічних критеріїв, рівнів хемерину та статевих стероїдів у мультицентричну модель прогнозування, разом із клініко-анамнестичними даними, створює потужний інструмент для більш точного раннього виявлення груп ризику та підвищення ефективності пренатального спостереження.

1.3. Інноваційні стратегії запобігання розвитку прееклампсії: сучасні можливості та перспективи

Прееклампсія є однією з основних причин материнської та перинатальної смертності, та разом з кровотечами та інфекціями входить до так званої «смертельної тріади» [14, 63, 90, 111, 258]. Оскільки прееклампсія може розвиватися без явних симптомів на ранніх етапах, її прогнозування та своєчасне впровадження профілактичних заходів є критично важливими для зниження перинатальних ризиків для матері та плода [34, 140, 204].

Більшість втручань при прееклампсії спрямовані на лікування її пізніх форм, включаючи симптоматичне використання антигіпертензивних препаратів для контролю важкої гіпертензії та запобігання материнській захворюваності [81, 236]. Єдиним ефективним методом лікування є лише пологорозрішення вагітної [27, 81, 204].

Профілактика прееклампсії є не лише найбільш економічно обґрунтованим підходом, а й дозволяє значно знизити ризики для матері та плода, уникнувши ускладнень, що супроводжуються додатковими витратами [167, 183]. Саме тому протягом останніх 30 років активно розробляються та досліджуються різноманітні стратегії для ефективного запобігання цьому стану.

Рекомендації щодо корекції раціону з додаванням вітамінів С [225], Е [225] і Д [31], риб'ячого жиру [295], фолієвої кислоти [275], обмеження споживання солі [80] з метою зниження ризику прееклампсії, наразі не мають достатньо доказів для підтвердження чи спростування їх ефективності.

Дослідження, проведене Hofmeur зі співавторами, опубліковане у Cochrane Database of Systematic Reviews (2018), проаналізувало вплив високодозового прийому кальцію (≥ 1 г/день) під час вагітності для профілактики гіпертензивних розладів. У метааналіз були включені 27 досліджень, які охоплювали 18 064 жінок, і з них у 13 дослідженнях (15 730 вагітних) порівнювали ефективність прийому кальцію та плацебо. Результати показали, що прийом кальцію значно знизив середній ризик розвитку гіпертензивного синдрому (відношення ризиків (ВР) 0,65; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,53–0,81) і зменшив ризик розвитку прееклампсії на 55% (ВР 0,45; 95% ДІ 0,31–0,65), особливо серед жінок із низьким рівнем споживання кальцію на початку вагітності (ВР 0,36; 95% ДІ 0,20–0,65). Найбільший ефект спостерігався серед жінок з підвищеним ризиком розвитку прееклампсії (ВР 0,22; 95% ДІ 0,12–0,42). Однак автори

застерігають, що ці результати повинні інтерпретуватися з обережністю через можливі впливи малих вибірок і упередженість публікацій, а також варіативність представлення даних [112]. За даними оновленого огляду Cochrane (2025), кальцієва суплементация призводить до невеликого або практично відсутнього зниження ризику прееклампсії (ВР 0,83; 95% ДІ0.67–1.04) [55].

Щоденний прийом високих доз кальцію як превентивний захід рекомендований ВООЗ, Міжнародною федерацією гінекології та акушерства (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO), Міжнародною асоціацією з вивчення гіпертензії під час вагітності (International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy, ISSHP) щодо профілактики прееклампсії [149, 201, 267, 277].

Перші повідомлення щодо використання аспірину для профілактики прееклампсії з'явилися у середині 1980-х років [271]. Ідея застосування аспірину була пов'язана з гіпотезою про роль дисбалансу між простагландином I₂ (простациклином) і тромбоксаном A₂ в патогенезі прееклампсії. Оскільки аспірин у низьких дозах переважно інгібує синтез тромбоксану A₂, це дозволяло знизити ризик розвитку прееклампсії та поліпшити перфузію плаценти [143, 165, 270]. Перші дослідження з використання аспірину для профілактики прееклампсії почали публікуватися в 1980-х роках, а вже в 1990-х роках було проведено численні клінічні випробування, що підтвердили ефективність низьких доз аспірину у зниженні ризику цієї патології [165, 273].

Ефективність застосування аспірину для профілактики прееклампсії залишається предметом значних суперечок і непогоджених висновків у науковому середовищі, зокрема стосовно дозування та оптимальних термінів прийому (табл. 1.3.1) [5, 19, 36, 201, 210, 274, 278].

Таблиця 1.3.1

Основні рекомендації щодо застосування аспірину для профілактики прееклампсії

Організація	Підхід до скринінгу	Низький ризик	Високий ризик
Міжнародна федерація акушерства та гінекології (FIGO), 2019	За можливості слід застосовувати комбінований підхід до скринінгу, з врахуванням материнських факторів, середнього АТ, ПІ маткової артерії та рівня сироваткового PLGF. В умовах обмежених ресурсів оцінка ризику враховувати материнські фактори і середній артеріальний тиск	Низькодозований аспірин (НДА) не рекомендується	Рекомендовано НДА 150 мг на ніч, починаючи з 11–14 тижнів + 6 днів і до 36 тижнів.
Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ), 2011	Анамнестично-орієнтований підхід	НДА не рекомендується	Рекомендовано НДА 75 мг щодня, починаючи з <20 тижнів.
Американський коледж акушерів-гінекологів (ACOG), 2020	Стратифікація ризику на основі анамнезу	НДА не рекомендується	Рекомендовано НДА 81 мг на день, починаючи з 12–28 тижнів (бажано до 16 тижнів) і до пологів.
Національний інститут охорони здоров'я та удосконалення медичної допомоги (NICE), 2019	Стратифікація ризику на основі анамнезу	НДА не рекомендується	Рекомендовано НДА 75–150 мг, починаючи з ≥ 12 тижнів і до пологів.
Міжнародне товариство з вивчення гіпертонії під час вагітності (ISSHP), 2018	За можливості розглянути комбінований скринінг з урахуванням материнських факторів ризику, артеріального тиску, рівня сироваткового PLGF та ПІ маткової артерії, в інших випадках - лише материнський анамнез	НДА не рекомендується	Рекомендовано НДА 75–162 мг на день, починаючи з <20 тижнів і до пологів.
Уніфікований клінічний протокол «Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді», МОЗ України, 2022	Стратифікація ризику на основі анамнезу	НДА не рекомендується	Рекомендовано НДА 100–150 мг, починаючи з ≥ 12 тижнів і 36 тижнів та 1,5-2 г кальцію починаючи з ≥ 16 тижнів.

Дослідження, проведене Roberge S. та його колегами (2017), включало 45 рандомізованих контрольованих випробувань за участю 20 909 вагітних жінок, з метою оцінки впливу дозування аспірину на профілактику прееклампсії та затримки росту плода. Аналіз показав, що при початку прийому аспірину (50-150 мг на добу) до 16 тижня вагітності спостерігалось значне зниження ризику розвитку прееклампсії (відносний ризик (ВР) 0,57), важкої прееклампсії (ВР 0,47) та затримки росту плода (ВР 0,56). Спостерігався дозозалежний ефект – вищі дози аспірину були пов'язані з більшим зниженням цих показників. Натомість при початку прийому аспірину після 16 тижнів вагітності спостерігалось менш виражене зниження ризику прееклампсії (ВР 0,81), без чіткої дозозалежної реакції. Більше того, аспірин, розпочатий після 16 тижнів, не мав значного впливу на зниження ризику важкої прееклампсії або затримки росту плода. Згідно результатів дослідження, найбільшу ефективність для профілактики прееклампсії та затримки росту плода має початок прийому низьких доз аспірину на ранніх етапах вагітності, причому цей ефект залежить від дози, якщо лікування розпочато до 16 тижнів [217].

У дослідженні Meher S. та співавторів (2017) не виявлено суттєвої різниці в ефективності профілактичної антитромбоцитарної терапії між жінками, які розпочали лікування до 16 тижня вагітності, та тими, хто почав після 16 тижня. Для прееклампсії відносний ризик становив 0,90 (95% ДІ 0,79–1,03) у жінок, які розпочали лікування до 16 тижнів вагітності (на основі 17 досліджень із 9241 учасницею), та 0,90 (95% ДІ 0,83–0,98) у тих, хто почав лікування після 16 тижнів (22 дослідження, 21 429 учасниць). Тест взаємодії не виявив різниці між цими групами ($p = 0,98$). Автори зазначають, що вплив низьких доз аспірину та інших антитромбоцитарних препаратів на прееклампсію та її ускладнення є однаковим, незалежно від того, чи було лікування розпочато до 16 тижнів вагітності, чи після. Жінкам із підвищеним ризиком розвитку прееклампсії слід пропонувати

антитромбоцитарну терапію, незалежно від того, коли вони вперше звернулися за медичною допомогою — до або після 16 тижнів вагітності [160].

Одним із найзначущіших наукових досліджень вивчення профілактичного прийому АСК було ASPRE (2017), яке продемонструвало, що раннє призначення АСК вагітним жінкам із високим ризиком прееклампсії зменшує частоту її розвитку до 0,38 від початкового рівня, а до 37 тижня гестації захворюваність знижується на 62%. У межах цього дослідження застосовували АСК у дозі 150 мг на добу, що майже утричі знижувало ризик розвитку прееклампсії порівняно з плацебо [222].

Дослідження Roop LC та його колег лягли в основу «Ініціативи Міжнародної федерації акушерства та гінекології (FIGO) щодо прееклампсії: Практичний посібник для скринінгу і профілактики в першому триместрі» (2019), що рекомендує розпочати профілактичний прийом аспірину після скринінгу першого триместру для вагітних з високим ризиком прееклампсії з 11–14⁺⁶ тижня вагітності. Згідно з цими рекомендаціями, стандартна доза аспірину становить 150 мг на добу до 36 тижня вагітності або до пологів. Для жінок з масою тіла менше 40 кг дозу можна знизити до 100 мг, що підкреслює необхідність коригування дозування аспірину залежно від маси тіла вагітної [201].

Ацетилсаліцилова кислота та кальцій, хоч і знижують ризик розвитку прееклампсії у жінок з високим ризиком, не є універсальними засобами профілактики цього стану для всіх пацієнток [127, 261]. Тому активно вивчаються інші підходи до профілактики, зокрема застосування низькомолекулярного гепарину, метформіну, донаторів оксиду азоту та статинів. Ці засоби спрямовані на покращення функції плаценти, зниження запалення, зменшення ризику тромбоутворення та інших механізмів, що мають патогенетичне значення в розвитку прееклампсії. Незважаючи на перспективність цих методів, їх ефективність потребує подальших

масштабних досліджень для визначення оптимальних схем профілактики та їх безпечності для матері й плода [257].

Дані про ефективність застосування низькомолекулярного гепарину (НМГ) у профілактиці прееклампсії є неоднозначними. Деякі ранні дослідження продемонстрували, що НМГ, самотійно або в поєднанні з аспірином, може зменшувати ризик прееклампсії, малої маси тіла при народженні, відшарування плаценти та мертвонародження [99, 213]. Однак інші дослідження не виявили жодних переваг НМГ у жінок із попередніми ускладненнями вагітності або тромбофілією, зокрема антифосфоліпідним синдромом [100, 104].

У систематичному огляді та метааналізі Cruz-Lemini M. та співавторів (2022) було включено 15 досліджень за участю 2795 жінок з високим ризиком розвитку прееклампсії та інших плацентарно-обумовлених ускладнень. Результати показали, що застосування НМГ призводило до зниження ризику прееклампсії (відношення шансів (ВШ) 0,62; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,43–0,90; $P = 0,010$), народження дітей з малою масою для гестаційного віку (ВШ 0,61; 95% ДІ 0,44–0,85; $P = 0,003$) та перинатальної смертності (ВШ 0,49; 95% ДІ 0,25–0,94; $P = 0,030$). Найбільший ефект спостерігався при початку профілактичного прийому НМГ до 16 тижнів гестації (13 досліджень, 2474 жінки), зокрема для профілактики прееклампсії (ВШ 0,55; 95% ДІ 0,39–0,76; $P = 0,0004$). Аналіз шести рандомізованих контрольованих досліджень за участю 920 жінок показав, що комбіноване застосовування НМГ та низьких доз аспірину знижувало ризик у порівнянні з використанням лише аспірину (ВШ 0,62; 95% ДІ 0,41–0,95; $P = 0,030$). Однак якість доказів оцінювалася як від дуже низької до помірної через методологічні обмеження, такі як відсутність засліплення, неточність результатів і їх варіабельність [67].

Однак результати інших досліджень, таких як PEREPRE (Prevention of Maternal and Perinatal Complications by Enoxaparin in Women With Previous

Severe Preeclampsia; Haddad B. та ін., 2009) та EPPI (Enoxaparin for the Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction; McLintock C. та ін., 2017), вказують, що комбінація еноксипарину з аспірином не має значного ефекту у зменшенні плацентарно-обумовлених ускладнень, включаючи прееклампсію, порівняно з аспірином без додаткового лікування [100, 104].

Можливо, НМГ має позитивний ефект лише для певних груп жінок, наприклад, тих, хто страждає на порушення згортання крові або має схильність до тромбоутворення [45, 74]. Проте на сьогодні бракує достатніх доказів клінічної ефективності, щоб рекомендувати використання НМГ для жінок із підвищеним ризиком прееклампсії.

Потенціальним агентом для профілактики прееклампсії є L-аргінін – донатор оксиду азоту (NO). Підвищення рівня NO сприяє розширенню судин, покращує мікроциркуляцію та знижує оксидативний стрес, що веде до зниження судинного опору [101, 253]. У систематичному огляді та мета-аналізі, проведеному Naderipour F. та колегами (2024), було показано, що L-аргінін знижує рівень виникнення прееклампсії в групі високого ризику порівняно з групою плацебо ($p = 0,01$). Крім того, у групі, яка отримувала L-аргінін, спостерігалася більша маса немовлят і нижча частота передчасних пологів ($p = 0,03$). Це свідчить про превентивну ефективність L-аргініну в поліпшенні материнських та неонатальних результатів [171].

Однією з перспективних стратегій профілактики прееклампсії є застосування метформіну. Метформін, який часто називають «аспірином XXI століття», є одним із найпоширеніших засобів для лікування цукрового діабету 2 типу [223]. Він покращує чутливість до інсуліну, сприяючи підвищенню периферичного засвоєння глюкози та її використанню, зменшує абсорбцію глюкози в кишечнику і знижує її продукцію в печінці [124]. Застосування метформіну поступово розширюється на лікування переддіабету, гестаційного діабету, полікістозу яєчників, серцевої

недостатності, хронічних захворювань нирок, а також для подовження тривалості життя, при цьому численні дослідження підтверджують його важливу роль у лікуванні та профілактиці прееклампсії [178].

Патогенетичне обґрунтування використання метформіну для профілактики прееклампсії полягає в його здатності впливати на молекулярні механізми, які порушуються при розвитку цього захворювання [48, 223].

Значну роль у розвитку прееклампсії відіграє інсулінорезистентність (ІР). Вона є характерною ознакою пацієнтів з гіпертензією під час вагітності і пов'язана з підвищенням рівня глюкози та інсуліну в організмі, що сприяє порушенню судинної функції. Гіперінсулінемія та ІР можуть призводити до кількох патофізіологічних змін, зокрема до зниження вироблення оксиду азоту (NO), важливого вазодилататора; інгібування дії простагландинів I_2 і E_2 , що сприяють зниженню периферичного судинного опору та артеріального тиску; інгібування вироблення простагландинів, що призводить до дисфункції ендотеліальних клітин; активації симпатичної нервової системи, що збільшує судинний тонус; збільшення затримки натрію в нирках і, як наслідок, підвищення об'єму циркулюючої крові і тиску; збільшення транспорту катіонів через клітинні мембрани, що також погіршує судинну функцію [23, 75, 116].

Метформін може коригувати ці порушення, впливаючи на кілька ключових молекулярних механізмів [223, 76]. Одним із таких механізмів є зниження рівня sFlt-1 — антиангіогенного фактору, що є важливим у патогенезі прееклампсії. Дослідження "Метформін для профілактики та лікування прееклампсії: вплив на секрецію розчинної fms-подібної тирозинкінази-1 (sFlt-1) та розчинного ендогліну (sEng), а також на дисфункцію ендотелію" (Fiona C. Brownfoot та ін., 2016) показали, що метформін здатний знизити секрецію sFlt-1 у клітинах ендотелію на 53% і в клітинах плаценти на 63% [37]. Це відбувається через вплив на

мітохондрії, де метформін інгібує активність ланцюга транспорту електронів, що підвищується при прееклампсії. Таким чином, метформін регулює антиангіогенні фактори через мітохондріальну активність, що позитивно впливає на судинну функцію [294].

Метформін також впливає на ендотеліальну NO-синтазу (eNOS), що є ключовим фактором для вироблення оксиду азоту (NO) в плаценті. NO — важливий вазодилататор, який знижує периферичний судинний опір і сприяє нормалізації плацентарного кровоплину. При прееклампсії рівень NO знижується, що призводить до судинних ускладнень. Метформін допомагає зберігати активність eNOS через активацію сіртуїну 1, який сприяє деацетиляції eNOS, що в свою чергу підвищує біодоступність NO, зменшує апоптоз ендотеліальних клітин і сприяє ангіогенезу [188, 238, 286].

Крім того, метформін знижує рівень запальних цитокінів, таких як TNF- α , що є важливим чинником для розвитку судинних порушень при прееклампсії через активацію AMP-активованої протеїнкінази (AMPK), яка блокує активацію ядерного фактору-капа В (NF- κ B) і знижує рівень прозапальних факторів. Це зменшує активність запальних процесів і покращує функцію ендотелію [69, 238, 294].

Метформін також пригнічує утворення вільних радикалів кисню та протеаз, що знижує пошкодження судинного ендотелію та покращує судинну функцію [154]. Він допомагає знижувати оксидативний стрес, що є важливим аспектом в патогенезі прееклампсії, а також сприяє активації AMPK-сигнального шляху, що зменшує клітинний стрес і покращує реакцію судин до оксидативних пошкоджень [41, 252].

У метааналізі п'яти рандомізованих контрольованих випробувань, що порівнювали метформін (611 учасників) з плацебо та контрольними препаратами (609 учасників), не було виявлено суттєвих відмінностей у ризику розвитку прееклампсії (відносний ризик 0,86; 95% ДІ 0,33–2,26; $P=0,76$) [17]. Syngelaki A. та ін (2016) вивчали ефект метформіну на

зниження маси новонародженого у жінок з ожирінням (ІМТ понад 35 кг/м²). У результаті було зафіксовано значне зниження ризику розвитку прееклампсії на 76% (ВШ 0,24; 95% ДІ 0,10–0,61; $p < 0,001$) у групі лікування, що було другорядним результатом дослідження [248].

Оскільки профілактика розвитку прееклампсії була вторинним результатом, необхідно провести ряд спеціалізованих досліджень з метою оцінки ефективності метформіну у зниженні ризику прееклампсії як основного показника. Тому наразі використання метформіну для профілактики прееклампсії залишається предметом подальших досліджень, як і використання інших препаратів, зокрема сілденафілу та статинів [70, 122, 156, 162, 206, 228, 241, 263]. Враховуючи обмеженість даних стосовно потенційної користі та безпеки під час вагітності, ці препарати не рекомендується застосовувати поза клінічними випробуваннями [54, 293].

Отже, впровадження сучасних методів скринінгу та персоналізованого підходу до ведення вагітних здатне значно знизити ризик розвитку прееклампсії та її ускладнень. Це, в свою чергу, має потенціал для покращення результатів вагітності, зменшення материнської та перинатальної смертності, а також поліпшення загального здоров'я матері та дитини.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проводилось з 2023 по 2025 рік на клінічній базі кафедри факультетського акушерства і гінекології НМУ імені О.О. Богомольця (завідувач кафедри д.мед.н., професор Бенюк В.О), Центру материнства і дитинства КНП «Київська міська клінічна лікарня № 5».

2.1. Дизайн дослідження та загальна характеристика вибірки

Для реалізації основних завдань дизайн дослідження передбачав чотири етапи. На першому етапі проведено ретроспективний клініко-статистичний аналіз даних 140 обмінних карт вагітних (форма №113/о), історій вагітностей та пологів (форма №096/0) першовагітних жінок, які проходили лікування та розродження у відділенні патології вагітності та екстрагенітальної патології, а також акушерських відділеннях Центру материнства і дитинства КНП «Київська міська клінічна лікарня № 5» у період 2018–2023 рр. Для аналізу сформовано дві групи: групу А, яка включала 88 першовагітних жінок із діагнозом прееклампсії, та групу Б – контрольну, що складалася з 52 жінок без гіпертензивного синдрому. Критеріями включення були перша вагітність, вік 18–35 років та одноплідна вагітність. До критеріїв виключення належали повторна або багатоплідна вагітність, вагітність, що настала внаслідок застосування допоміжних репродуктивних технологій, а також важка соматична патологія у вагітної. На цьому етапі здійснено детальний аналіз анамнестичних, клінічних та інструментальних показників, що могли впливати на розвиток прееклампсії, з метою виявлення потенційних факторів ризику.

Другий етап дослідження передбачав розробку математичної мультифакторіальної моделі прогнозування ризику розвитку прееклампсії у першовагітних жінок. Для цього використано дані ретроспективного аналізу та застосовано метод побудови моделей логістичної регресії із

покроковим включенням і виключенням змінних, що дозволило виділити найбільш значущі предиктори розвитку прееклампсії та отримати коефіцієнти регресії, які забезпечують оцінку індивідуального ризику на ранніх термінах вагітності.

На третьому етапі було проведено проспективне дослідження, до якого залучено 98 першовагітних жінок на ранніх термінах вагітності (до 12 тижнів гестації). Пацієнтки були стратифіковані за розрахованим ризиком розвитку прееклампсії на основну групу – високий ризик ($n=68$) та контрольну групу – низький ризик ($n=30$). На стартовому візиті всім учасницям проводився систематизований збір анамнезу, клінічний огляд та комплекс лабораторно-інструментальних досліджень, включно з оцінкою гормонального гомеостазу та гемодинамічних показників матково-плацентарного комплексу, після чого пацієнтки перебували під постійним наглядом до моменту розродження, з фіксацією перинатальних результатів.

На четвертому етапі здійснювалась оцінка ефективності комплексної стратегії медикаментозної профілактики у пацієнток з високим ризиком розвитку прееклампсії. Жінок основної групи рандомізовано розподілено на дві підгрупи: I підгрупу ($n=36$), яка отримувала розроблений комплекс профілактичних заходів та II підгрупу ($n=32$), що отримувала лише стандартну профілактичну терапію згідно чинних стандартів МОЗ України [5]. Контрольній групі медикаментозну профілактику яким не проводили. На цьому етапі проведено порівняльний аналіз ефективності різних профілактичних схем за клінічними, доплерометричними та гормональними показниками, а також за частотою гестаційних ускладнень, перебігом пологів і станом новонароджених.

Дизайн дослідження представлено на рис. 2.1.1

Дизайн дослідження

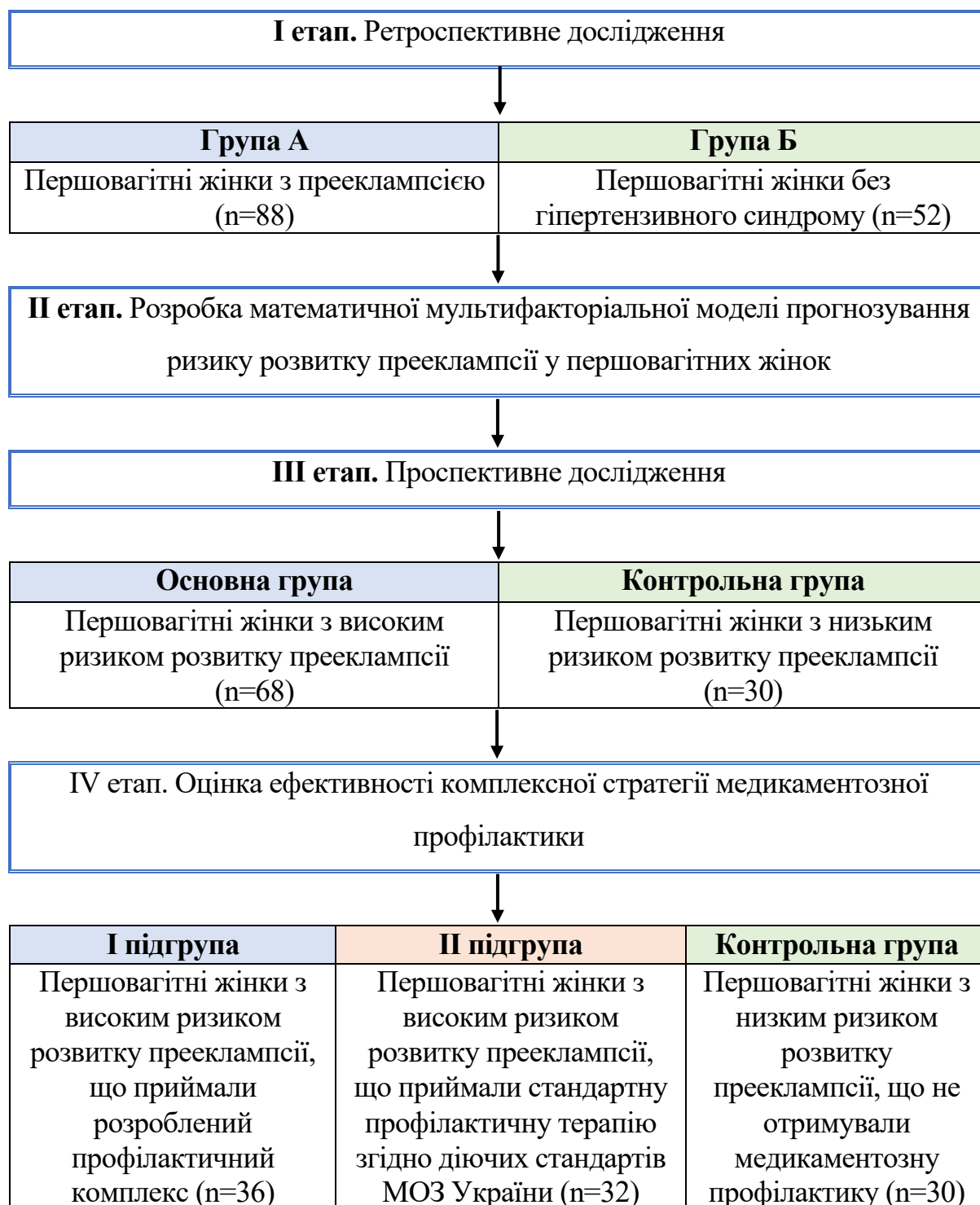


Рис. 2.1.1. Дизайн дослідження.

Критерії включення в дослідження: перша вагітність, вік пацієнтки від 18 до 40 років, одноплідна вагітність, добровільна письмова згода пацієнтки на участь у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження: повторна або багатоплідна вагітність, вагітність, що настала внаслідок застосування допоміжних репродуктивних технологій, важка соматична патологія у вагітної, відмова пацієнтки від участі у дослідженні.

Дослідження не містило підвищеного ризику для пацієнток і проводилося з дотриманням принципів біоетики та вимог належної клінічної практики. Усі етапи роботи відповідали науковим стандартам щодо досліджень за участю людини [280]. Проведення дослідження було розглянуто й схвалено комісією з питань біоетики при НМУ імені О.О. Богомольця (протокол № 201 від 22.12.2025). Перед включенням до спостереження у всіх учасниць було отримано інформовану добровільну письмову згоду.

2.2. Методи обстеження пацієнток

Обстеження пацієнток проводилось відповідно до нормативно-правових документів та діючих наказів МОЗ України: Наказ МОЗ України від 09.08.2022 № 1437 «Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Нормальна вагітність»; Наказ МОЗ України від 24.01.2022 №151 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді»; Наказ МОЗ України від 26.01.2022 №170 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Фізіологічні пологи»; Наказ МОЗ України від 05.01.2022 №8 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної

(спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Кесарів розтин» [3, 4, 5, 6].

Для всіх учасниць дослідження було проведено комплексне обстеження, спрямоване на оцінку фізіологічного стану матері та плода, виявлення факторів ризику розвитку прееклампсії та контролю ефективності профілактичної терапії. Обстеження включало загальноклінічні, лабораторні та інструментальні методи, що застосовувалися у стандартному порядку відповідно до клінічних протоколів та сучасних рекомендацій з ведення вагітності.

Загальноклінічне дослідження. Під час загальноклінічного дослідження проводився огляд пацієнток та збір анамнестичних даних. Особлива увага приділялась соматичному та акушерсько-гінекологічному анамнезу, а також соціально-демографічним характеристикам: вік пацієнтки, рівень освіти, професійні шкідливості, шкідливі звички та сімейний стан. При клінічному обстеженні оцінювався характер статури та індекс маси тіла (ІМТ). Всі дані фіксувалися в індивідуальній карті пацієнтки, що забезпечувало подальший коректний статистичний аналіз та стратифікацію пацієнток за ризиком розвитку прееклампсії.

Оцінка пренатальних біохімічних маркерів. Усім учасницям дослідження проводився пренатальний біохімічний скринінг I триместру, що включав визначення рівнів PAPP-A (Pregnancy-Associated Plasma Protein A) та вільного β -субодиничного хоріонічного гонадотропіну людини (β -hCG) у сироватці крові [5]. Дослідження виконували в лабораторії NeoLab Україна методом імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням сертифікованих діагностичних наборів DRG Instruments GmbH (Німеччина) на автоматичному аналізаторі Labline-90 (Німеччина). Оцінка результатів проводилася відповідно до гестаційного віку із застосуванням множника медіани (MoM).

Оцінка гормонального статусу. Дослідження гормонального гомеостазу передбачало визначення в динаміці вагітності (I та II триместр) концентрації естрадіолу, прогестерону та тестостерону імуноферментним методом в біохімічній лабораторії КНП «Київська міська клінічна лікарня №5» Центр материнства і дитинства (сертифікат відповідності міжнародному стандарту № ISO 15189:2022). Забір цільної крові проводили з периферичної вени натще у вакуумні пробірки Vacutainer для отримання сироватки. Проби центрифугували протягом 15 хв при 1600 об/хв, після чого сироватку розливали у пробірки типу Eppendorf, заморожували та зберігали при температурі -70°C у низькотемпературній камері ProfiLine Nation Lab (Німеччина). Повторне заморожування чи розморожування не допускалося. Усі зразки досліджувалися одночасно двічі — у першому та другому триместрах вагітності — фахівцем лабораторії при особистій присутності автора з дотриманням стандартних методик і інструкцій виробника. Дослідження проводили на автоматичному аналізаторі на Maglumi X3 (Snibe, КНР).

Ультразвукове дослідження виконували на апараті Esaote MyLab X8 з використанням конвексного датчика C1-8 (2–4 МГц) на базі кафедри акушерства і гінекології №3 НМУ імені О. О. Богомольця. Всім пацієнткам проводили трансабдомінальну доплерометрію лівої та правої маткових артерій, визначали пульсаційний індекс (PI), індекс резистентності (RI) та наявність діастолічної виїмки. Техніка обстеження відповідала практичним рекомендаціям ISUOG: середньо-сагітальний зріз матки, ідентифікація цервікального каналу, латеральне зміщення датчика до парацервікальних судинних сплетінь, візуалізація маткової артерії на ділянці підйому до тіла матки до розгалуження на аркуатні артерії; процес повторювали на протилежному боці [29].

Доплерометрія очної артерії виконувалася з використанням лінійного датчика (7,5 МГц), поміщеного на закриту верхню повіку після нанесення

гелю. Кольоровий доплер застосовували для ідентифікації артерії щодо зорового нерва, імпульсно-хвильовий доплер реєстрував 3–5 форм хвилі під кутом $\leq 20^\circ$, при тривалості огляду кожного ока кілька секунд для мінімізації впливу [177].

У II та III триместрах додатково проводили фетометрію, розрахунок маси плода за формулою Hadlock et al. (1985) (біпаріетальний розмір, окружність голови та живота, довжина стегнової кістки) та візуальну оцінку УЗ-анатомії плода та індексу амніотичної рідини (за Moore) [105, 169].

Визначення параметрів кровотоку у плода проводили трансабдомінально із застосуванням кольорового та імпульсно-хвильового доплера. Середня мозкова артерія (МСА) оцінювалася в середній частині голови плода у сагітальній або трохи косій площині. Для ідентифікації артерії в лобно-тім'яній ділянці застосовувався кольоровий доплер, після чого імпульсно-хвильовий доплер реєстрував 3–5 подібних форм хвиль. Кут інсонації не перевищував 20° від осі судини. Розрахунок пульсаційного індексу (PI МСА) проводився як характеристика опору кровотоку в судинах мозку плода [29, 30]. Пуповинна артерія (UA) оцінювалася у вільному петельному сегменті пуповини без перетискування. Локалізація артерій здійснювалася за допомогою кольорового доплера, після чого імпульсно-хвильовий доплер реєстрував форми хвиль. На основі отриманих даних обчислювали PI UA, що відображає опір у плацентарному руслі [29, 30].

Цереброплацентарне відношення (CPR) визначалося як відношення PI UA до PI МСА:

$$\text{CPR} = \frac{\text{PI UA}}{\text{PI МСА}}$$

Цей показник дозволяє оцінити баланс кровотоку між плацентою та мозком плода. Значення CPR < 5-го перцентиля свідчить про зниження цереброплацентарного резерву та підвищений ризик активації церебральної компенсації плода при гіпоксії [29, 30, 244].

Всі дослідження проводили в спокої плода, при спорожненому сечовому міхурі матері. Кожне вимірювання повторювали тричі, і у подальшому використовували середнє значення. Обчислення PI та CPR виконували інтегровані програми УЗ-апарата, які автоматично враховують амплітуду систоли та діастолі.

2.3. Тактика медикаментозної профілактики у досліджуваних групах

Усі першовагітні, що брали участь у дослідженні, перебували на обліку, отримували стаціонарне лікування та розроджувались на клінічній базі кафедри акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця: КНП «Київська міська клінічна лікарня №5» Центр материнства і дитинства.

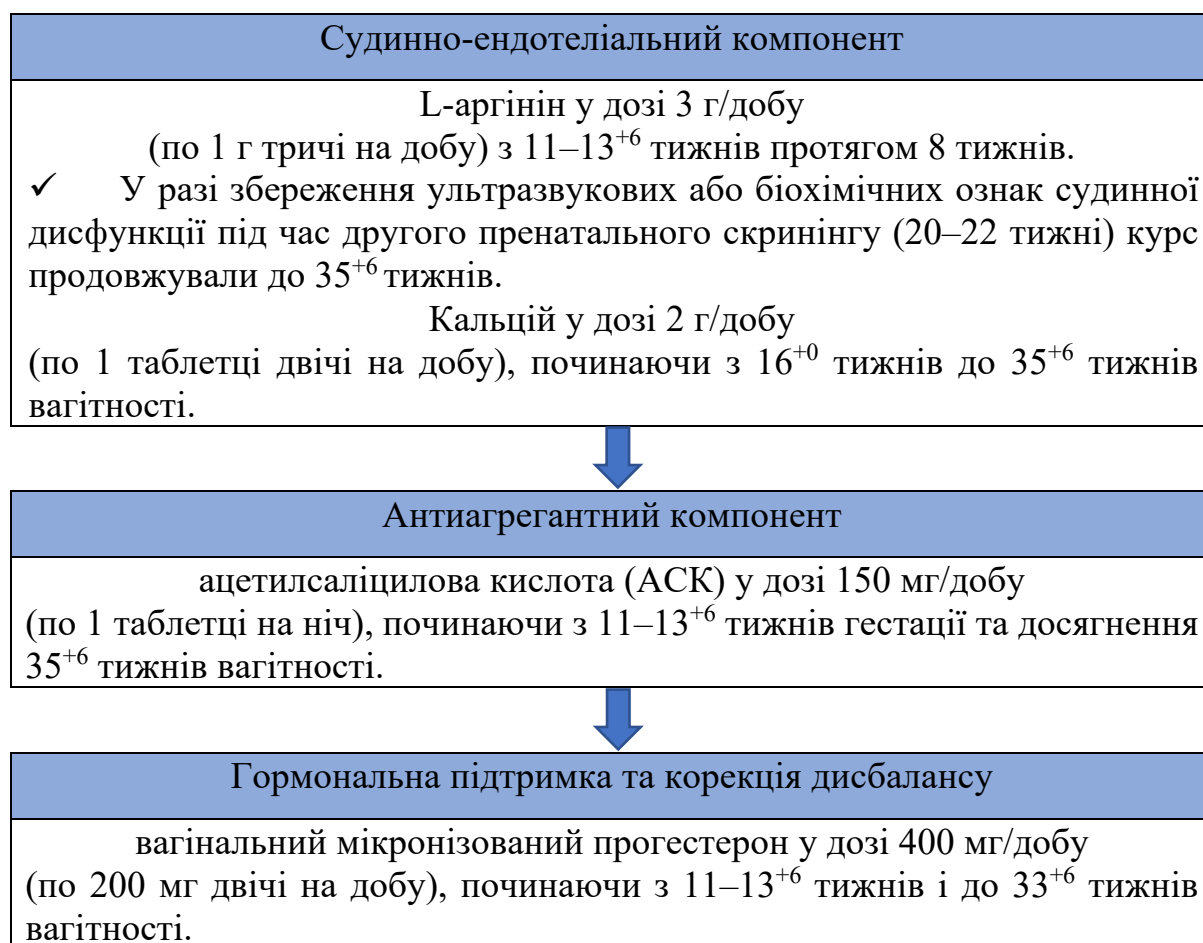


Рис. 2.3.1. Схема профілактики розвитку прееклампсії у першовагітних жінок групи високого ризику.

Згідно розробленого дизайну дослідження, жінок основної групи з розрахованим високим ризиком розвитку преєклампсії в залежності від застосованої профілактичної стратегії розподілено на дві підгрупи. Розподіл здійснювали методом простої рандомізації — відповідно до останньої цифри лабораторного ідентифікаційного номера: пацієнтки з непарним значенням включалися до I підгрупи, з парним — до II групи. I підгрупа – 36 першовагітних жінок, яким з профілактичною метою призначались АСК в дозі 150 мг/добу щоденно з 11–13⁺⁶ тижнів до 35⁺⁶ тижнів + L-аргінін 3 г/добу щоденно (1 г тричі/добу) з 11–13⁺⁶ тижнів впродовж 8 тижнів, при виявленні змін, що свідчили про персистенцію судинних порушень під час другого скринінгу (20–22 тижні), курс продовжувався до 35⁺⁶ тижнів вагітності + кальцій 2 г/добу з 16⁺⁰ до 35⁺⁶ тижнів + вагінальний мікронізований прогестерон 400 мг/добу щоденно (200 мг двічі/добу) до 33⁺⁶ тижнів (рис. 2.3.1); II підгрупа – 32 першовагітних жінок, які приймали АСК в дозі 150 мг/добу щоденно з 11–13⁺⁶ тижнів до 35⁺⁶ тижнів + кальцій 2 г/добу з 16⁺⁰ до 35⁺⁶ тижнів. Контрольну групу сформували 30 першовагітних жінок з низьким розрахованим ризиком розвитку преєклампсії, медикаментозну профілактику яким не проводилось.

Усі лікарські засоби призначали відповідно до чинних клінічних протоколів, з урахуванням індивідуального ризик-профілю та динамічного спостереження.

2.4. Методи статистичної обробки результатів

Статистичну обробку отриманих результатів проводили із застосуванням програмного пакета EZR v.1.54 (R statistical software version 4.03, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) та MedStat v.5.2 (Лях Ю.Є., Гур'янов В.Г.).

Попередньо всі кількісні показники перевіряли на відповідність нормальному розподілу за допомогою тестів Колмогорова–Смірнова та Шапіро–Вілکا. У разі підтвердження нормальності розподілу дані подавали як середнє значення $\pm$ середнє квадратичне відхилення ($M \pm SD$) та 95% довірчий інтервал (ДІ). Для непараметрично розподілених показників результати представляли у вигляді медіани та інтерквартильного розмаху ($Me [Q_{25}-Q_{75}]$).

Для порівняння двох незалежних вибірок із параметричним розподілом застосовували t-критерій Стьюдента, а за неоднорідності дисперсій — модифікацію Welch t-test. При порівнянні трьох і більше груп використовували однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) з подальшою поправкою Бонферроні для множинних парних порівнянь.

У разі відхилення розподілу від нормального для незалежних вибірок використовували U-тест Манна–Уїтні, а для пов'язаних вибірок — критерій Вілкоксона. Якісні показники подавали у вигляді абсолютних чисел (n) та відсотків (%).

Для аналізу відмінностей за частотами використовували χ^2 -критерій Пірсона або точний критерій Фішера (Fisher's exact test) залежно від обсягу вибірок. Для парних порівнянь двох груп також застосовували кутове перетворення Фішера з поправкою Йейтса (двостороння критична область).

Для оцінки сили асоціацій обчислювали відношення шансів (ВШ) з 95% довірчими інтервалами (ДІ). У випадках невеликих вибірок застосовували Firth-логістичну регресію, що дозволяє уникнути переоцінки коефіцієнтів.

Аналіз факторів ризику розвитку прееклампсії здійснювали методом логістичної регресії. На початковому етапі будували однофакторні моделі для кожного потенційного предиктора, після чого проводили покроковий відбір змінних (stepwise selection) із критеріями включення $p < 0,05$ та виключення $p > 0,15$. Оцінку регресійних коефіцієнтів проводили за

критерієм Вальда з визначенням р-значень та 95% ДІ. Для визначення оптимального порогу класифікації використовували індекс Йодена (Youden Index), який дозволив встановити граничне значення імовірності прогнозу розвитку прееклампсії. Розроблену модель адаптовано для практичного застосування у вигляді інтерактивного інструмента на базі Microsoft Excel, що забезпечує автоматичний розрахунок індивідуального ризику.

Для оцінки взаємозв'язків між лабораторними та інструментальними показниками застосовували рангову кореляцію Спірмена.

Крім того, результати аналізу доповнювали оцінкою відхилень (Δ) показників від контрольних значень, що дозволяло виявляти клінічно значущі тенденції навіть за відсутності статистично підтверджених відмінностей.

Різницю між показниками вважали статистично значущою при $p < 0,05$ (довірчий рівень 95%) та високодостовірною при $p < 0,01$ (довірчий рівень 99%).

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ПЕРШОВАГІТНИХ ЖІНОК ІЗ ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ: РЕЗУЛЬТАТИ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛІЗУ

Для виявлення клініко-анамнестичних факторів ризику розвитку преєклампсії проведено ретроспективний клініко-статистичний аналіз, що включав дані пацієнток, які проходили лікування та розродження у відділенні патології вагітності та екстрагенітальної патології, а також в акушерських відділення Центру материнства і дитинства КНП «КМКЛ №5» за період 2018–2023 роки.

Таблиця 3.1

Значення частоти гіпертензивних розладів вагітних, зокрема
преєклампсії (за даними архіву) (абс. ч., %)

Роки	Пологів, абс.	Гіпертензивні розлади	По ВПВ*	Гіпертензивні розлади
2018	3539	196 (5,5%)	1335	111 (8,3%)
2019	3594	178 (4,9%)	1059	90 (8,5%)
2020	3813	205 (5,3%)	1138	105 (9,2%)
2021	3490	260 (7,4%)	1185	109 (9,2%)
2022	1983	131 (6,5%)	752	88 (11,7%)
2023	2048	128 (5,8%)	821	100 (12,2%)

ВПВ* – Відділення патології вагітності та екстрагенітальної патології.

За даними архівного матеріалу Центру материнства і дитинства за період 2018-2023 р.р., частка гіпертензивних розладів у жінок, пролікованих у відділенні патології вагітності та екстрагенітальної, прогресивно зростає з 8,3% до 12,2%. Натомість відсоток розроджених з гіпертензивними розладами залишався стабільним за цей період. Оскільки

випадки тяжкої прееклампсії, зокрема в ранніх термінах, розроджуються в спеціалізованих закладах надання медичної допомоги, різниця в показниках свідчить про тенденцію до збільшення саме тяжкої прееклампсії в популяції.

Переважаючими формами гіпертензивних розладів у вагітних є: гестаційна гіпертензія – 42,3% (255 вагітних), прееклампсія – 27% (163 вагітні), есенціальна гіпертензія – 18,8% (113 вагітних), а поєднана прееклампсія склала 11,9% (72 вагітні).

Прееклампсія частіше зустрічається у першовагітних жінок (10,1%), у жінок хронічною гіпертензією в анамнезі (5,4%) та у жінок, яким з метою настання вагітності застосовувались допоміжні репродуктивні технології (3,8%).

Для виявлення клініко-анамнестичних факторів ризику розвитку прееклампсії серед першовагітних жінок ми провели клініко-статистичний аудит 140 обмінних карт вагітних (форма № 113/о), історій вагітностей і пологів (форма № 096/0). Групу А сформували 88 історій вагітності й пологів у жінок з прееклампсією, які за кількістю випадків по роках розподілені таким чином: 2018 рік – 8 випадків (9,1 %), 2019 рік – 10 випадків (11,4 %), 2020 рік – 12 випадків (13,6 %), 2021 рік – 28 випадків (31,8 %), 2022 рік – 16 випадків (18,2 %), 2023 рік – 14 випадків (15,9 %). Для порівняння сформовано контрольну групу з 52 історій вагітності та пологів першовагітних жінок, у яких вагітність не ускладнювалася гіпертензивним синдромом (група Б).

Середній вік вагітних групи А становив $27,8 \pm 5,3$ років, група Б $27,6 \pm 4,1$ років не маючи достовірних відмінностей $p > 0,05$. (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Розподіл жінок за віком (років) (абс. ч., %)

Вік жінок, років	Значення показника в групах обстежених (n)	
	Група А (n = 88)	Група Б (n = 52)
20 – 25	34 (38,6)	19 (36,5)
26 – 30	25 (28,4)	14 (26,9)
31 – 35	21 (23,9)	12 (23,1)
> 35	8 (9,1)	7 (13,5)

Серед обстежених вагітних групи А в м. Києві мешкали 61 (69,3%) жінка, решта 27 (30,7%) – в інших областях України. У групі Б мешканок Києва виявилось 37 (71,2%) вагітних, з інших областей – 15 (28,2%) жінок відповідно ($p > 0,05$). Переважна більшість вагітних групи А працювали на державній службі – 37 (42,1%) (група Б – 12 (23,1%), $p < 0,05$), навчались – 28 (31,8%) (група Б – 6 (11,5%), $p < 0,05$), домогосподарок – 16 (18,2%) жінок (група Б – 24 (46,2%), $p < 0,05$), жінки робочих спеціальностей склали найменшу частку – 7 (7,9%) (група Б – 10 (19,2%), $p > 0,05$). У зареєстрованому шлюбі перебували 78 (88,6%) жінок групи прееклампсії та 47 (90,4%) жінки групи Б ($p > 0,05$).

Отже, за місцем проживання та сімейним станом вагітні обох груп виявились однорідними. В групі А достовірно частіше жінки були держслужбовцями та студентками, тоді як в групі Б переважали домогосподарки ($p < 0,05$). Державна служба та навчання є потенційно стресогенними видами діяльності, які можуть супроводжуватися високими психоемоційними та фізичними навантаженнями, що може підвищувати ризик розвитку прееклампсії [11, 136].

Під час оцінки соматичного анамнезу (табл. 3.3) встановлено, що лише 26 (29,5%) жінки з групи А вважали себе соматично здоровими. Даний показник в групі жінок Б виявився достовірно вищим і становив 27 (51,2%) ($p < 0,05$).

Серед жінок групи А достовірно переважали захворювання серцево-судинної системи – 12 (19,4%) (група Б – 2 (8,0%), Відношення шансів (ВШ) 2,76, 95 % Довірчий інтервал (ДІ) 1,70 – 4,50, $p < 0,05$), серед яких провідна роль належить варикозному розширенню вен – 18 (29,0%) (група Б – 2 (8,0%), ВШ 4,56, 95 % ДІ 2,15 – 9,72, $p < 0,05$), захворювання сечовивідних шляхів – 11 (17,7%), група Б – 1 (4,0%), ВШ 4,00, 95 % ДІ 1,77 – 8,88, $p < 0,05$), щитоподібної залози – 8 (12,9%) (група Б – 2 (8,0%), ВШ 4,08, 95 % ДІ 1,76 – 9,44, $p < 0,05$). У кожної четвертої вагітної з групи А спостерігались метаболічні порушення у вигляді надлишкової маси тіла – 15 (24,2%) (група Б – 3 (12,0%), ВШ 2,32, 95 % ДІ 1,29 – 4,16, $p < 0,05$) та цукрового діабету – 4 (6,5%) (група Б – 0, ВШ 3,48, 95 % ДІ 1,00 – 12,02, $p < 0,05$). Ми також відзначили, що перенесений COVID-19 в анамнезі асоційований з підвищеним ризиком виникнення гіпертензивних розладів, зокрема у групі А спостерігався у 26 (41,9%) (група Б – 7 (28,0%), ВШ 1,83, 95 % ДІ 1,06 – 3,19, $p < 0,05$). Достовірних відмінностей в кількості інших виявлених екстрагенітальних захворювань не відзначено.

Таблиця 3.3

Структура хронічних захворювань у обстежених жінок (абс. ч., %)

Показник	Значення показника в групах обстежених (n)		
	Група А (n = 62)	Група Б (n = 25)	ВШ (95% ДІ)
Захворювання ССС	12 (19,4)*	2 (8,0)	2,76 (1,70 - 4,50)
Хвороби очей	8 (12,9)	6 (24,0)	0,47 (0,26 - 1,09)
Захворювання опорно-рухового апарату	1 (1,6)	1 (4,0)	0,39 (0,17 – 0,90)
Захворювання щитоподібної залози	8 (12,9)*	2 (8,0)	4,08 (1,76 – 9,44)
Захворювання сечовивідних шляхів	11 (17,7)*	1 (4,0)	4,00 (1,77 – 8,88)

Показник	Значення показника в групах обстежених (n)		
	Група А (n = 62)	Група Б (n = 25)	ВІШ (95% ДІ)
Захворювання ШКТ, печінки й ЖВІШ	13 (20,9)	3 (12,0)	1,93 (1,11 – 3,36)
Надлишкова маса тіла	15 (24,2)*	3 (12,0)	2,32 (1,29 – 4,16)
Цукровий діабет	4 (6,5)*	-	3,48 (1,00 – 12,02)
Варикозне розширення вен	18 (29,0)*	2 (8,0)	4,56 (2,15 – 9,72)
Перенесений COVID-19	26 (41,9)*	7 (28,0)	1,83 (1,06 – 3,19)
Шкідливі звички (куріння)	6 (9,7)	1 (4,0)	2,33 (0,63 – 8,68)
Примітка: * – статистично достовірні відмінності порівняно з групою Б (p<0,05).			

Середній вік початку менструацій (табл. 3.4) в групі А становив 11,9±1,9 років, в групі Б – 12,1±1,8 років (p>0,05).

Таблиця 3.4

Розподіл жінок за віком менархе (абс. ч., %)

Вік менархе, років	Значення показника в групах обстежених (n)		
	Група А (n = 88)	Група Б (n = 52)	ВІШ (95% ДІ)
До 11	28 (31,8) *	10 (19,2)	1,96 (1,09 – 3,52)
11 – 13	34 (38,6)	28 (53,8)*	0,54 (0,27 – 1,09)
> 13 – 15	22 (25,0)	12(23,1)	1,11 (0,48 – 2,56)
> 15	4 (4,6)	2 (3,9)	1,19 (0,21 – 6,72)
Примітка: * – статистично достовірні відмінності порівняно з групою Б (p<0,05).			

Варто зазначити, що в групі А 28 (31,8%) жінок вказували на ранній початок менархе до 11 років (p<0,05) (ВІШ 1,96, 95% ДІ 1,09 – 3,52), що дає

підстави розглянути раннє менархе як один із факторів ризику розвитку прееклампсії, вочевидь пов'язаний з тривалим естрогеновим впливом на організм жінки, що в подальшому може мати вплив на ендотеліальну дисфункцію.

Гінекологічно здоровими вважали себе лише 12 (13,6%) вагітних із групи А, тоді як серед вагітних групи Б кількість гінекологічно здорових жінок виявилась достовірно вищою і склала 21 (40,4%) ($p < 0,05$) (табл 3.5).

Таблиця 3.5

Структура гінекологічних захворювань у обстежених жінок (абс. ч., %)

Показник	Значення показника в групах обстежених (n)		
	Група А (n = 76)	Група Б (n = 31)	ВШ (95% ДІ)
Захворювання шийки матки	6 (7,9)	1 (3,2)	2,57 (1,70 - 4,50)
СПКЯ	14 (18,4)*	3 (9,7)	2,11 (1,02 - 4,84)
Порушення МЦ	25 (32,9) *	8 (25,8)	1,41 (0,80 - 2,48)
Дисменорея	8 (10,5)	3 (9,7)	1,10 (0,36 - 3,39)
Залозиста гіперплазія ендометрія	9 (11,8)*	1 (3,2)	4,02 (1,77 - 8,88)
Поліп тіла матки	14 (18,4) *	2 (6,5)	3,27 (1,35 - 7,96)
Лейоміома матки	10 (13,2)	5 (16,1)	0,79 (0,29 - 2,17)
Ендометріоз	12 (15,7)*	2 (6,5)	2,72 (0,57 - 7,85)
Функціональні доброякісні новоутворення яєчників	22 (28,9)*	4 (12,9)	2,75 (1,26 - 5,98)
Запальні захворювання ОМТ	32 (42,1)*	6 (19,3)	3,03 (1,61 - 5,91)
ПСШ	4 (5,3)	1 (3,2)	1,67 (0,20 - 14,9)
Примітка: * – статистично достовірні відмінності порівняно з групою Б ($p < 0,05$).			

В структурі гінекологічної захворюваності серед вагітних групи А переважали запальні захворювання жіночих статевих органів – 32 (42,1%) (група Б – 6 (19,3%), ВШ 3,03, 95 % ДІ 1,61 – 5,91, $p < 0,05$), порушення менструального циклу – 25 (32,9%) (група Б – 8 (25,8%), ВШ 1,41, 95 % ДІ 0,80 – 2,48, $p < 0,05$), функціональні доброякісні новоутворення яєчників – 22 (28,9%) (група Б – 4 (12,9%), ВШ 2,75, 95 % ДІ 1,26 – 5,98, $p < 0,05$), полікістоз яєчників – 14 (18,4%) (група Б – 3 (9,7%), ВШ 2,11, 95 % ДІ 1,02 – 4,84, $p < 0,05$), проліферативні захворювання ендометрія – поліп тіла матки (14 (18,4%) жінок, група Б – 2 (6,5%), ВШ 3,27, 95 % ДІ 1,35 – 7,96, $p < 0,05$) та залозиста гіперплазія ендометрія (9 (11,8%) жінок, група Б – 1 (3,2%), ВШ 4,02, 95 % ДІ 1,77 – 8,88, $p < 0,05$). Враховуючи вищу частоту цих захворювань у групі прееклампсії, можна припустити, що обтяжений гінекологічний анамнез, зокрема наявність запальних процесів, порушення функції яєчників і гормонального дисбалансу (гіперандрогенія, гіперестрогенія), може бути фактором ризику розвитку прееклампсії.

При дослідженні перебігу вагітності в першій половині гестації (до 20-ти повних тижнів) (табл. 3.6) встановлено, що у жінок групи А достовірно частіше відзначатись наступні ускладнення: загрозливе невиношування – 21 (23,8%) (група Б – 6 (11,5%), ВШ 2,40, 95 % ДІ 0,90 – 6,41, $p < 0,05$), включаючи наявність ретрохоріальної/ретроамніотичної гематоми – 11 (12,5%) (група Б – 2 (3,8%), ВШ 3,57, 95 % ДІ 0,76 – 16,82, $p < 0,05$), ранні гестози (нудота та блювання вагітних) – 14 (15,9%) (група Б – 3 (5,7%), ВШ 3,09, 95 % ДІ 0,84 – 11,32, $p < 0,05$), вагініти спостерігались у кожної четвертої вагітної – 23 (26,1%) (група Б – 7 (13,5%), ВШ 2,27, 95 % ДІ 0,90 – 5,75, $p < 0,05$). Таким чином, загрозливе невиношування, ранні гестози та наявність інфекції статевих шляхів є факторами, що потенційно збільшують ризик виникнення прееклампсії.

Таблиця 3.6

Структура гестаційних ускладнень в I половині вагітності в обстежених жінок (абс. ч., %)

Показник	Значення показника в групах обстежених (n)		
	Група А (пreeклампсії) (n = 88)	Група Б (контролю) (n = 52)	ВШ (95% ДІ)
Загрозливе невиношування	21 (23,8)*	6 (11,5)	2,40 (0,90 – 6,41)
Ретрохоріальна/ретро-амніотична гематома	11(12,5)*	2(3,8)	3,57 (0,76 – 16,82)
Нудота та блювання вагітних	14 (15,9)*	3 (5,7)	3,09 (0,84 – 11,32)
Анемія вагітних	19 (21,6)	8 (15,4)	1,51 (0,61 – 3,76)
Безсимптомна бактеріурія	8 (9,1)	3 (5,7)	1,63 (0,41 – 6,45)
Вагініт	23 (26,1)*	7 (13,5)	2,27 (0,90 – 5,75)
Примітка: * – статистично достовірні відмінності порівняно з групою Б (p<0,05).			

Аналізуючи перебіг другої половини гестації в групі А та групі Б, ми відзначили достовірне зростання випадків загрози передчасних пологів – 26 (29,5%) (група Б – 4 (7,7%), ВШ 5,03, 95 % ДІ 1,63 – 15,37, p<0,05), затримки росту плода – 23 (26,1%) (група Б – 2 (3,8%), ВШ 8,85, 95 % ДІ 1,99 – 39,30, p<0,05), анемії вагітних – 38 (43,2%) (група Б – 12 (23,1%), ВШ 2,53, 95 % ДІ 1,17 – 5,48, p<0,05) та вагінітів – 27 (30,7%) (група Б – 8 (15,4%), ВШ 2,43, 95 % ДІ 1,01 – 5,86, p<0,05) у жінок, вагітність яких перебігала на тлі пreeклампсії.

Таблиця 3.7

Структура гестаційних ускладнень в II половині вагітності в обстежених жінок (абс. ч., %)

Показник	Значення показника в групах обстежених (n)		
	Група А (n = 88)	Група Б (n = 52)	ВШ (95% ДІ)
Загроза передчасних пологів	26 (29,5)*	4 (7,7)	5,03 (1,63 – 15,37)
Затримка росту плода	23 (26,1)*	2 (3,8)	8,85 (1,99 – 39,30)
Анемія вагітних	38 (43,2) *	12 (23,1)	2,53 (1,17 – 5,48)
Інфекції сечовивідної системи	12 (13,6)	5 (9,6)	1,48 (0,49 – 4,48)
Вагініт	27 (30,7)*	8 (15,4)	2,43 (1,01 – 5,86)
Аntenатальна загибель плода	1(1,1)	-	1,79 (0,07 – 44,64)
Примітка: * – статистично достовірні відмінності порівняно з групою Б (p<0,05).			

Таким чином, у другій половині вагітності в пацієток групи А достовірно частіше визначаються прояви плацентарної дисфункції (загроза передчасних пологів, затримка росту плода), а також підвищена частота вагінітів, як і в першій половині вагітності. Однак, на відміну від першої половини, в другій половині спостерігається достовірно вища частота анемії. Ці фактори можуть бути предикторами прееклампсії та відігравати значну роль у клінічному перебігу захворювання. Відзначається певна ймовірність розвитку антенатальної загибелі плода в групі А порівняно з групою Б (ВШ 1,79, 95% ДІ 0,071 – 44,64), що вказує на потенційну асоціацію, але з великою варіативністю результатів.

В ході ретроспективного аналізу нами були додатково проаналізовані дані ультразвукового обстеження на всіх етапах вагітності (табл. 3.8). Зокрема, ми відзначили, що в групі А лише 17 (19,3%) вагітних не мали

жодних відхилень в ультразвукових параметрах, тоді як у групі Б таких жінок було значно більше — 36 (69,2%). В групі А достовірно частіше спостерігались гіпоплазія плаценти — 16 (18,2%) (група Б — 1 (1,9%), ВШ 7,81, 95 % ДІ 1,41 — 43,17, $p < 0,05$), кісти плаценти — 12 (13,6%) (група Б — 2 (3,8%), ВШ 3,30, 95 % ДІ 1,81 — 13,43, $p < 0,05$), маловоддя — 10 (11,4%) (група Б — жодного випадку, ВШ 14,04, 95 % ДІ 0,81 — 244,9, $p < 0,05$).

Ми також відзначили вищу частоту порушень матково-плацентарної (високорезистентний кровотік в маткових артеріях у 48 (54,5%) жінок, група Б — 9 (17,3%), ВШ 5,48, 95 % ДІ 2,42 — 12,41, $p < 0,05$) та фетоплацентарної гемодинаміки (порушення цереброваскулярного співвідношення (відношення швидкості кровотоку в середній мозковій артерії до кровотоку в артерії пуповини) у 18 (20,5%) жінок, група Б — 0, ВШ 27,55, 95 % ДІ 1,62 — 467,7, $p < 0,05$ та нульового/реверсного кровотоку в артерії пуповини (прояв дистресу плода) — 11 (12,5%) жінок, група Б — 2 (3,8%), ВШ 3,67, 95 % ДІ 0,77 — 17,54, $p < 0,05$). Достовірно частіше в групі А відзначались ускладнення з боку плода, зокрема мала гестаційна вага плода спостерігалась у 24 (27,2%) вагітних (група Б — 2 (3,8%), ВШ 7,67, 95 % ДІ 1,98 — 29,67, $p < 0,05$) та затримка росту плода — у 18 (20,5%) (група Б — жодного випадку, ВШ 27,55, 95 % ДІ 1,62 — 467,7, $p < 0,05$). Це свідчить про значну частоту ультразвукових патологій у жінок із преєклампсією, що може бути пов'язано з порушенням матково-плацентарного та фетоплацентарного кровообігу, спричиненого плацентарною дисфункцією та зривом адаптації материнського організму до вагітності. Отримані дані підкреслюють важливість плацентарних порушень у патогенезі преєклампсії та їх вплив на стан плода.

Таблиця 3.8

Ультразвукові параметри в обстежених жінок (абс. ч., %)

Показник	Значення показника в групах обстежених (n)		
	Група А (n = 88)	Група Б (n = 52)	ВШ (95% ДІ)
Гіпоплазія плаценти	16 (18,2)*	1 (1,9)	7,81 (1,41 – 43,17)
Гіперплазія плаценти	3 (3,4)	-	4,30 (0,22 – 84,89)
Додаткова часточка плаценти	9 (10,2)	3 (5,7)	1,69 (0,47 – 6,05)
Аномалії прикріплення плаценти (передлежання, низьке прикріплення)	6 (6,8)	4 (7,7)	0,85 (0,24 – 2,97)
Кісти плаценти	12 (13,6)*	2 (3,8)	3,30 (1,81 – 13,43)
Маловоддя	10 (11,4)*	-	14,04 (0,81 – 244,9)
Багатоводдя	2 (2,7)	1 (1,9)	0,99 (0,13 – 7,73)
Мала гестаційна вага плоду	24 (27,2)*	2 (3,8)	7,67 (1,98 – 29,67)
Затримка росту плоду	18 (20,5)*	-	27,55 (1,62 – 467,7)
Високорезистентний кровотік в маткових артеріях	48 (54,5)*	9 (17,3)	5,48 (2,42 – 12,41)
Порушення церебро-васкулярного співвідношення	18 (20,5)*	-	27,55 (1,62 – 467,7)
Нульовий/реверсний кровотік в артерії пуповини	11 (12,5)*	2 (3,8)	3,67 (0,77 – 17,54)
УЗ-ознак патології не виявлено	17 (19,3)	36 (69,2)*	0,11 (0,05 – 0,23)
Примітка: * – статистично достовірні відмінності порівняно з групою Б (p<0,05).			

Аналізуючи перебіг пологів у першовагітних жінок обстежуваних груп, ми відзначили вищу частоту передчасних пологів та оперативного розродження у вагітних групи А порівняно з групою Б (рис. 3.1). Зокрема, в групі А відбулось 74 (84,1%) термінових пологів та 14 (15,9%) передчасних, зокрема 1 (7,1%) випадок в терміні 26 – 27 тижнів, пов'язаний з передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти та антенатальною загибеллю плода на тлі прееклампсії помірного ступеня, 2 (14,3%) випадків в терміні 30 – 31 та 32 – 33 тижні, пов'язані з прееклампсією тяжкого ступеня, що не піддається медикаментозній корекції та 11 (78,6%) випадків в терміні 33 – 36⁺⁶ тижнів), в групі Б усі вагітні народили в термін.

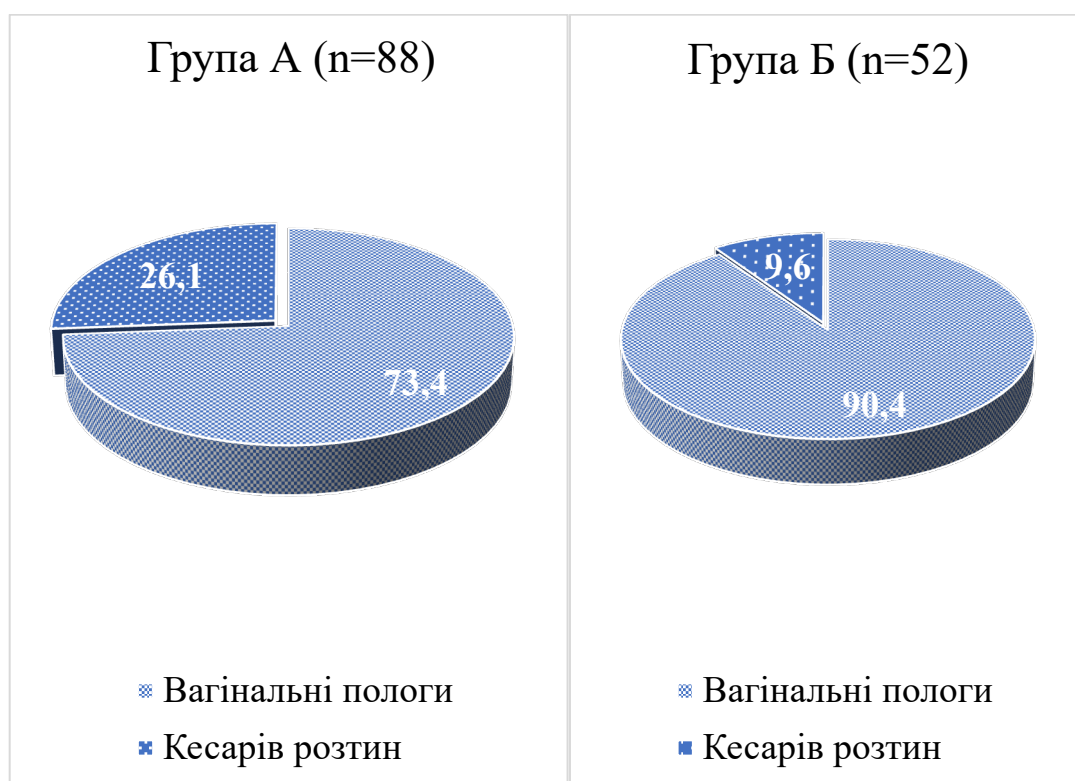


Рис. 3.1. Тип розродження у обстежених жінок, %

У групі А відбулось 65 (73,4%) пологів через природні пологові шляхи та 23 (26,1%) пологів шляхом кесаревого розтину. Показання до оперативного розродження пацієнток групи А пов'язані з прогресування

пreeкламписії до тяжкого ступеня з відсутністю клінічного ефекту від медикаментозного лікування – 8 (34,7%) жінок, дистресом плоду під час вагітності та в пологах – 10 (43,5%) жінок, передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти (ПВНРП) – 4 (17,4%) жінок, слабкістю пологової діяльності – 1 (4,4%) породілля. В групі Б 47 (90,4%) жінок народили через природні пологові шляхи, шляхом кесаревого розтину розроджено 5 (9,6%) жінок, зокрема 2 (40,0 %) вагітні прооперовані через дистрес плоду під час вагітності, обумовлений тугим обвиттям пуповини навколо шиї плоду в терміні 38 – 39 тижнів, 1 (20%) вагітна – внаслідок клінічно вузького тазу, 2 (40,0 %) вагітних – внаслідок аномалій пологової діяльності (слабкість пологової діяльності, що не піддається медикаментозній корекції та невдала спроба індукції пологів) (табл.3.9.)

Таблиця 3.9

Структура показів до оперативного розродження (абс. ч., %)

Показання	Значення показника в групах обстежених (n)	
	Група А (n = 23)	Група Б (n = 5)
Тяжка преєкламписія	8 (34,7)	-
Дистрес плоду	10 (43,5)	2 (40,0)
ПВНРП	4 (17,4)	-
Аномалії пологової діяльності	1 (4,4)	2 (40,0)
Клінічно вузький таз	-	1 (20,0)

Всього жінки групи А народили 88 новонароджених – 42 хлопчиків і 46 дівчаток, з яких 87 (98,9%) живими та 1 (1,1 %) мертвим (антенатальна асфіксія плода зумовлена дистресом плода при ПВНРП на тлі преєкламписії тяжкого ступеня в терміні 26 – 27 тижнів). Отже, перинатальна смертність в групі А становила 11,4 %. У групі Б народжено 52 (100%) живих новонароджених – 28 хлопчиків та 24 дівчинки.

Відомості щодо оцінки новонароджених за шкалою Апгар представлено в табл. 3.10.

Таблиця 3.10

Оцінка новонароджених за шкалою Апгар (абс. ч., %)

Час народження, хвилини	Бал	Значення показника в групах обстежених (n)	
		Група А (n=88)	Група Б (n=52)
1 – а	10	12 (13,6)*	28 (53,8)
	8-9	53 (60,3)	22 (42,4)
	7-6	14 (15,9)*	2 (3,8)
	< 6	8 (9,1)	-
	0	1 (1,1)	-
5 – а	10	16 (18,2)*	37 (71,2)
	8-9	58 (65,9)*	14 (26,9)
	7-6	9 (10,2)*	1 (1,9)
	< 6	4 (4,6)	-
	0	1 (1,1)	-
Примітка: * – статистично достовірні відмінності порівняно з групою Б (p < 0,05).			

Серед живих новонароджених групи А в стані асфіксії народилось 22 (25,0 %) немовлят, що достовірно перевищувало показник жінок групи Б – 2 (3,8 %) $p < 0,05$; з оцінкою за шкалою Апгар 8 – 10 балів – 65 (73,9%) новонароджених (група Б – 50 (96,2%).

Середня маса доношених новонароджених групи А становила $2860,0 \pm 80,0$ г., в групі Б – $3480,0 \pm 120,0$ г. Особливістю доношених новонароджених групи прееклампсії виявилось достовірне переважання кількості новонароджених з низькою масою при народженні (група А – 24 (27,2%), група Б – 2 (3,8%); $p < 0,05$), затримкою росту плода (група А – 18 (20,5%), група Б – 0; $p < 0,05$).

Достовірна більшість – 59 (96,2%) новонароджених від жінок групи Б народились здоровими (група А – 54 (61,4%), $p < 0,05$). В структурі перинатальної захворюваності новонароджених групи А переважали пренатальна гіпотрофія – 18 (52,9%), гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС – 6 (17,6%), внутрішньоутробне інфікування новонародженого – 3 (8,9%),

поєднану патологію неонатального періоду зареєстровано у 7 (20,6%) новонароджених.

Резюме:

1. За результатами ретроспективного клініко-статистичного аналізу історій вагітності і пологів за даними архівного матеріалу Центру материнства і дитинства КНП «КМКЛ №5» частота гіпертензивного синдрому в популяції вагітних неухильно зростає з 8,3% у 2018 році до 12,2% у 2023 році. Преєклампсія частіше зустрічається у першовагітних жінок (10,1%), у жінок з анамнезом хронічної гіпертензії (5,4%) та у жінок, що використовували допоміжні репродуктивні технології (3,8%).
2. До основних предикторів розвитку преєклампсії у першовагітних жінок варто віднести: ранній початок менархе до 11 років (ВШ 1,96, 95% ДІ 1,09 – 3,52; $p < 0,05$); наявність в соматичному анамнезі патологій: серцево-судинної системи (19,4%; ВШ 2,76; $p < 0,05$), особливо варикозного розширення вен нижніх кінцівок (29,0%; ВШ 4,56; $p < 0,05$); сечовивідної системи (17,7%; ВШ 4,00; $p < 0,05$); щитоподібної залози (12,9%; ВШ 4,08; $p < 0,05$); надлишкової маси тіла (24,2%; ВШ 2,32; $p < 0,05$); цукрового діабету (6,5%; ВШ 3,48; $p < 0,05$); перенесеного COVID-19 (41,9%; ВШ 1,83; $p < 0,05$); наявність в гінекологічному анамнезі запальних захворювань жіночих статевих органів (42,1%; ВШ 3,03; $p < 0,05$); порушень менструального циклу (32,9%; ВШ 1,41; $p < 0,05$); функціональних доброякісних новоутворень яєчників (28,9%; ВШ 2,75; $p < 0,05$); полікістозу яєчників (18,4%; ВШ 2,11; $p < 0,05$); проліферативних захворювання ендометрія (поліп тіла матки (18,4%; ВШ 3,27; $p < 0,05$), залозиста гіперплазія ендометрію (11,8%; ВШ 4,02; $p < 0,05$)).
3. Для перебігу вагітності в першій половині виявилось характерним більша кількість загрозливого невиношування (23,8%; ВШ 2,40; $p < 0,05$), в тому числі й з формуванням ретрохоріальних/ретроамніотичних гематом (12,5%; ВШ 3,57; $p < 0,05$), блювання вагітних (15,9%; ВШ 3,09; $p < 0,05$) та

вагініти (26,1%; ВШ 2,27; $p<0,05$). У другій половині вагітності відзначено збільшення кількості випадків загрози передчасних пологів (29,5%; ВШ 5,03; $p<0,05$), затримки росту плода (26,1%; ВШ 8,85; $p<0,05$), анемії вагітних (43,2%; ВШ 2,53; $p<0,05$), вагінітів (30,7%; ВШ 2,43; $p<0,05$) та плаценти-асоційованих ускладнень: гіпоплазія плаценти (18,2%; ВШ 7,81; $p<0,05$), кісти плаценти (13,6%; ВШ 3,30; $p<0,05$) та аномальна кількість амніотичної рідини (11,4%; ВШ 14,04; $p<0,05$), які супроводжувались порушеннями матково-плацентарного (високорезистентний кровотік у маткових артеріях (54,5%; ВШ 5,48; $p<0,05$) та фето-плацентарного кровообігу (зменшення цереброваскулярного співвідношення (20,5%; ВШ 27,55; $p<0,05$)).

4. У групі А спостерігалась висока частота передчасних пологів (15,9%) та кесаревого розтину (26,1%). Показання до оперативного розродження включали прогресування прееклампсії (34,7%), дистрес плода (43,5%), ПВНРП (17,4%) та слабкість пологової діяльності (4,4%).

5. Перинатальна смертність у групі А становила 11,4 %. Серед живих новонароджених групи А 22 (25,0 %) народились в стані асфіксії (група Б – 2 (3,8%); $p<0,05$). Крім того, у групі А відзначалося достовірне переважання новонароджених з низькою масою тіла при народженні – 24 (27,2%) проти 2 (3,8%) у групі Б ($p<0,05$), а також з затримкою росту плода – 18 (20,5%) проти 0 у групі Б ($p<0,05$).

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях:

Бенюк, В., Комар, В., Ковалюк, Т., Ластовецька, Л., Щерба, О., & Шаповалюк, О. (2025). Анамнестичні предиктори ризику розвитку прееклампсії: сучасний погляд на проблему. Репродуктивне здоров'я жінки, (3), 104–112. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2025.331554>

РОЗДІЛ 4

МАТЕМАТИЧНА МОДЕЛЬ ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ПРЕЕКЛАМПСІЇ У ПЕРШОВАГІТНИХ НА ОСНОВІ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛІЗУ

4.1. Розробка математичної мультифакторіальної моделі прогнозування ризику розвитку прееклампсії у першовагітних жінок

Прееклампсія є однією з основних причин материнської та перинатальної захворюваності та смертності, що обумовлює необхідність розробки надійних методів прогнозування її розвитку. Визначення факторів ризику прееклампсії є критично важливим для своєчасного впровадження ефективних профілактичних заходів. Оскільки існує великий спектр факторів, що впливають на розвиток прееклампсії, включаючи соматичні, гінекологічні та інші характеристики, важливо інтегрувати дані фактори в єдину модель, яка може бути використана для оцінки ризику на індивідуальному рівні.

Для розробки моделі оцінки ризику розвитку прееклампсії ми використали дані, отримані з проведеного ретроспективного аналізу, який охоплював пацієнток з різними факторами ризику. У ході дослідження проведено детальний аналіз анамнестичних, клінічних та інструментальних показників, що можуть впливати на розвиток прееклампсії під час вагітності. Для проведення аналізу ризику розвитку прееклампсії ми використали метод побудови моделей логістичної регресії. Логістична регресія – це статистичний метод, який використовується для моделювання залежності між незалежними змінними (предикторами) і бінарною (двійковою) залежною змінною. Вона застосовується, коли необхідно оцінити ймовірність настання певної події, зокрема, розвитку захворювання [28, 246].

На відміну від лінійної регресії, яка прогнозує числові значення, логістична регресія працює з ймовірностями і використовує логістичну (сигмоїдну) функцію для перетворення лінійної комбінації змінних у значення в діапазоні від 0 до 1. Основне рівняння моделі виглядає так:

$$P = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n}},$$

де P – ймовірність настання події,

β_0 – вільний член,

β_i – коефіцієнти регресії,

X_i – значення предикторних змінних.

Під час побудови моделі ми розглянули як однофакторний, так і багатофакторний підходи. Однофакторний аналіз дозволяє оцінити вплив кожного окремого предиктора, але він не враховує взаємодію між факторами та можливі кореляції. Це може призводити до викривлення оцінок та неправильної інтерпретації результатів. Саме тому для точнішого прогнозування ми застосували багатофакторну логістичну регресію, яка дозволяє оцінювати одночасний вплив кількох змінних, коригуючи їхній вплив одна на одну. В якості результатної змінної прогнозувався епізод виникнення прееклампсії, змінна P : $P = 1$ (прееклампсія виникла, 88 пацієнтів), $P = 0$ (прееклампсія не спостерігалась, 52 пацієнтів).

У якості потенційних факторів ризику ми розглянули 33 показники, що включали дані соматичної та гінекологічної захворюваності, віку пацієнток та віку менархе, а також ультразвукових параметрів, які можна визначити в першій половині вагітності. На першому етапі аналіз проведений для кожної факторної ознаки, використано метод побудови однофакторних моделей логістичної регресії, розрахунки відображені в таблиці 4.1.1.

Таблиця 4.1.1.

Коефіцієнти однофакторних моделей логістичної регресії прогнозування ризику розвитку преєклампсії у
першовагітних жінок

Факторна ознака	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності коефіцієнту моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% Вірогідний інтервал – ВІ)	Площа під кривою (AUC)
Анемія вагітних	$0,42 \pm 0,46$	0,371	1,51 (0,61 – 3,76)	0,531 (95% ВІ: 0,465 – 0,59)
Безсимптомна.бактеріурія	$0,49 \pm 0,70$	0,484	1,63 (0,41 – 6,45)	0,517 (95% ВІ: 0,473 – 0,561)
Вагініт	$0,82 \pm 0,47$	0,082	2,27 (0,9 – 5,75)	0,563 (95% ВІ: 0,498 – 0,629)
Варикозне розширення вен	$1,86 \pm 0,77$	0,015	6,43 (1,43 – 29,00)	0,583 (95% ВІ: 0,533 – 0,633)
Високорезистентний кровотік в маткових артеріях	$1,75 \pm 0,42$	$< 0,001$	5,73 (2,49 – 13,20)	0,686 (95% ВІ: 0,612 – 0,76)
Вік > 25 років	$- 0,23 \pm 0,27$	0,399	0,80 (0,47 – 1,36)	0,588 (95% ВІ: 0,381 – 0,796)
Вік < 25 років	$0,13 \pm 0,06$	0,039	1,14 (1,01 – 1,29)	0,635 (95% ВІ: 0,516 – 0,754)
Вік менархе > 11 років	$0,15 \pm 0,19$	0,439	1,16 (0,80 – 1,69)	0,557 (95% ВІ: 0,432 – 0,681)
Вік менархе < 11 років	$0,27 \pm 0,60$	0,065	1,31 (0,41 – 4,27)	0,650 (95% ВІ: 0,459 – 0,741)
Гіперплазія ендометрія (залозиста)	$1,76 \pm 1,07$	0,100	5,81 (0,72 – 47,20)	0,542 (95% ВІ: 0,505 – 0,579)

Факторна ознака	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності коефіцієнту моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% Вірогідний інтервал – ВІ)	Площа під кривою (AUC)
Гіпоплазія плаценти	$2,43 \pm 1,05$	0,020	11,30 (1,46 – 88,20)	0,581 (95% ВІ: 0,537 – 0,626)
Дисменорея	$0,49 \pm 0,70$	0,484	1,63 (0,41 – 6,45)	0,517 (95% ВІ: 0,473 – 0,561)
Ендометріоз	$1,37 \pm 0,79$	0,080	3,95 (0,85 – 18,40)	0,549 (95% ВІ: 0,504 – 0,594)
Загрозливе невиношування	$1,62 \pm 0,57$	0,005	5,03 (1,65 – 15,40)	0,609 (95% ВІ: 0,549 – 0,670)
Запальні захворювання ОМТ	$1,48 \pm 0,49$	0,002	4,38 (1,69 – 11,40)	0,624 (95% ВІ: 0,557 – 0,691)
Захворювання опорно-рухового апарату	$-0,53 \pm 1,43$	0,708	0,59 (0,04 – 9,58)	0,504 (95% ВІ: 0,482 – 0,526)
Захворювання сечовивідних шляхів	$1,99 \pm 1,06$	0,061	7,29 (0,91 – 58,10)	0,553 (95% ВІ: 0,513 – 0,592)
Захворювання ССС	$1,37 \pm 0,79$	0,080	3,95 (0,85 – 18,40)	0,549 (95% ВІ: 0,504 – 0,594)
Захворювання шийки матки	$0,18 \pm 0,73$	0,807	1,20 (0,29 – 5,00)	0,505 (95% ВІ: 0,464 – 0,547)
Захворювання ШКТ, печінки й ЖВШ	$1,04 \pm 0,67$	0,118	2,83 (0,77 – 10,50)	0,545 (95% ВІ: 0,496 – 0,594)
Захворювання щитоподібної залози	$0,92 \pm 0,81$	0,258	2,50 (0,51 – 12,30)	0,526 (95% ВІ: 0,486 – 0,566)
ІПСШ	$0,89 \pm 1,13$	0,433	2,43 (0,26 – 22,30)	0,513 (95% ВІ: 0,484 – 0,542)
Кісти плаценти	$1,37 \pm 0,79$	0,080	3,95 (0,85 – 18,40)	0,549 (95% ВІ: 0,504 – 0,594)

Факторна ознака	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності коефіцієнту моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% Вірогідний інтервал – ВІ)	Площа під кривою (AUC)
Лейоміома матки	$0,19 \pm 0,58$	0,747	1,21 (0,39 – 3,74)	0,509 (95% ВІ: 0,456 – 0,561)
Надлишкова маса тіла	$1,21 \pm 0,66$	0,066	3,36 (0,92 – 12,20)	0,556 (95% ВІ: 0,506 – 0,607)
Нудота та блювання вагітних	$1,13 \pm 0,66$	0,089	3,09 (0,84 – 11,30)	0,551 (95% ВІ: 0,501 – 0,601)
Перенесений COVID -19	$0,99 \pm 0,47$	0,034	2,70 (1,08 – 6,76)	0,580 (95% ВІ: 0,513 – 0,647)
Поліп тіла матки	$1,55 \pm 0,78$	0,046	4,73 (1,03 – 21,70)	0,560 (95% ВІ: 0,514 – 0,607)
Порушення МЦ	$0,89 \pm 0,45$	0,047	2,43 (1,01 – 5,86)	0,576 (95% ВІ: 0,507 – 0,646)
Ретрохоріальна гематома	$1,27 \pm 0,79$	0,107	3,57 (0,76 – 16,80)	0,543 (95% ВІ: 0,500 – 0,587)
Функціональні доброякісні новоутворення яєчників	$1,39 \pm 0,58$	0,016	4,00 (1,29 – 12,40)	0,587 (95% ВІ: 0,528 – 0,645)
СПКЯ	$1,55 \pm 0,78$	0,046	4,73 (1,03 – 21,70)	0,560 (95% ВІ: 0,514 – 0,607)
Хвороби очей	$-0,27 \pm 0,57$	0,642	0,77 (0,25 – 2,35)	0,512 (95% ВІ: 0,459 – 0,565)
Цукровий діабет	$1,63 \pm 1,08$	0,013	5,10 (0,62 – 42,00)	0,536 (95% ВІ: 0,50 – 0,571)
Шкідливі звички (куріння)	$0,18 \pm 0,73$	0,807	1,20 (0,29 – 5,00)	0,505 (95% ВІ: 0,464 – 0,547)

Аналізуючи вік обстежених вагітних та початок їх менструальної функції ми виявили, що жінки старше 25 років не мають значущого підвищення ризику прееклампсії ($p = 0,399$), відношення шансів (ВШ) становить 0,80 (95% ВІ: 0,47 – 1,36). Вік першовагітних молодше 25 років підвищує ризик прееклампсії в 1,14 разів (95% ВІ: 1,01 – 1,29, $p = 0,039$), що є статистично значущим фактором ризику. Жінки з початком менструацій після 11 років не показали статистично значущого підвищення ризику ($p = 0,439$), ВШ – 1,16 (95% ВІ: 0,80 – 1,69). Ранній початок менархе (до 11 років) підвищує ризик виникнення прееклампсії в 1,31 разів (95% ВІ: 0,41 – 4,27, $p = 0,065$), що є на межі статистичної значущості.

При аналізі соматичної патології у першовагітних жінок, проведення однофакторного аналізу дозволило визначити низку факторів, що мають вплив на ризик розвитку прееклампсії.

Зокрема, наявність цукрового діабету асоціювалася з 5,10-кратним підвищенням ризику прееклампсії (95% ВІ: 0,62 – 42,00, $p = 0,013$), що можна пояснити з точки зору патогенезу прееклампсії впливом інсулінорезистентності, яка призводить до гіперінсулінемії, хронічного запалення та оксидативного стресу ще до моменту настання вагітності, на виникнення ендотеліальної дисфункції та порушення процесів плацентації [208, 229, 234, 265].

Варикозне розширення вен також виявилось суттєвим фактором ризику, збільшуючи ймовірність розвитку прееклампсії у 6,43 рази (95% ВІ: 1,43 – 29,00, $p = 0,015$). Патогенетичний вплив варикозного розширення вен ми пов'язуємо з ураженням судинної стінки, що в свою чергу призводить до порушення вазодилатації та підвищує судинний тонус, хронічною гіпоксією тканин, зумовлену порушенням венозного відтоку, яка перешкоджає нормальній плацентації та підвищенням тромбогенного потенціалу у вагітних з варикозом, який призводить до плацентарної дисфункції [103, 187].

Крім того, жінки, які перенесли COVID-19 мали у 2,70 рази вищий ризик розвитку прееклампсії порівняно з групою Б (95% ВІ: 1,08 – 6,76, $p = 0,034$), що вочевидь пов'язано з порушенням мікроциркуляції та підвищеною схильністю до тромбозів [58, 96, 138, 239].

Деякі інші соматичні стани продемонстрували тенденцію до підвищення ризику прееклампсії, при цьому їх вплив залишався на межі статистичної значущості ($p < 0,1$), що вказує на потенційну важливість даних факторів для розвитку захворювання. Так, надлишкова маса тіла пов'язана з 3,36-кратним підвищенням ризику прееклампсії (95% ВІ: 0,92 – 12,20, $p = 0,066$), що ми пов'язуємо з наявністю гіперестрогенового стану через позагональний синтез в жировій тканині та розвитком проінфламаторних процесів [18, 145, 231]. Захворювання сечовивідних шляхів мали ще вищий показник ВШ – 7,29 (95% ВІ: 0,91 – 58,10, $p = 0,061$), однак у зв'язку з широким довірчим інтервалом цей фактор не досяг статистичної значущості. Захворювання серцево-судинної системи (ССС) продемонстрували 3,95-кратне підвищення ризику виникнення прееклампсії (95% ВІ: 0,85 – 18,40, $p = 0,080$), що пов'язано з порушеннями гемодинаміки, які зменшують компенсаторні можливості материнського організму, що, в свою чергу, ускладнює підтримку нормального рівня артеріального тиску та функціонування інших органів під час вагітності [89, 128, 142].

Захворювання щитоподібної залози, захворювання ШКТ, печінки та ЖВШ не продемонстрували статистично значущого зв'язку з розвитком прееклампсії ($p = 0,258$ і $p = 0,118$ відповідно), проте у жінок із зазначеними станами ризик помірно підвищений (ВШ = 2,50 та ВШ = 2,83 відповідно).

Водночас низка соматичних захворювань не продемонстрували жодного статистично значущого впливу на ризик розвитку прееклампсії. До них належать захворювання опорно-рухового апарату (ВШ = 0,59; 95% ВІ: 0,04 – 9,58, $p = 0,708$) та хвороби очей (ВШ = 0,77; 95% ВІ: 0,25 – 2,35, $p =$

0,642). Подібний результат отримано і для шкідливих звичок (куріння) (ВШ = 1,20; 95% ВІ: 0,29 – 5,00, $p = 0,807$), що свідчить про відсутність чіткої кореляції між цим фактором і розвитком гіпертензивних розладів під час вагітності.

При дослідженні впливу обтяженого гінекологічного анамнезу у першовагітних жінок за допомогою однофакторного аналізу виявлено, що порушення менструального циклу збільшують ризик прееклампсії в 2,43 рази (95% ВІ: 1,01 – 5,86, $p = 0,047$), а функціональні доброякісні новоутворення яєчників підвищують ризик в 4,00 рази (95% ВІ: 1,29 – 12,40, $p = 0,016$). Вплив зазначених факторів на розвиток гіпертензивних розладів під час вагітності ймовірно зумовлений гормональним дисбалансом, зокрема підвищеною продукцією андрогенів і естрогенів, що в свою чергу негативно впливають на судинну функцію та сприяють розвитку ендотеліальної дисфункції [32, 119, 288]. При наявності запальних захворювань органів репродуктивної системи ризик розвитку прееклампсії зростав в 4,38 рази (95% ВІ: 1,69 – 11,40, $p = 0,002$), що свідчить про значний вплив на розвиток гіпертензивних ускладнень у вагітних. При наявності інфекційного чинника перебудова спіральних артерій відбувається лише частково, що може призвести до порушень нормальної плацентації, недостатнього кровопостачання плаценти та компенсаторного підвищення артеріального тиску для забезпечення адекватної перфузії [59, 226, 254].

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) та поліп тіла матки достовірно підвищують ризик прееклампсії в 4,73 рази (95% ВІ: 1,03 – 21,70, $p = 0,046$), однак широкий довірчий інтервал свідчить про значну варіативність результату, що обмежує точність оцінки даних факторів ризику. Вплив ендометріоза виявився на межі статистичної значущості ($p = 0,080$). ВШ становить 3,95 (95% ВІ: 0,85 – 18,40), при цьому широкий довірчий інтервал зазначає високу ступінь невизначеності результату, що

обмежує використання вищезгаданого фактора як надійного предиктора для розвитку прееклампсії.

У результаті проведеного аналізу ми не виявили чіткої кореляції між дисменореєю (ВШ=1,63, $p=0,484$), гіперплазією ендометрія (ВШ=5,81, $p=0,100$), лейоміомою матки (ВШ=1,21, $p=0,747$), інфекціями, що передаються статевим шляхом (ВШ=2,43, $p=0,433$) та захворюваннями шийки матки (ВШ=1,20, $p=0,807$) та розвитком прееклампсії серед першовагітних жінок.

При аналізі взаємозв'язку між перебігом вагітності в першому триместрі та ризиком розвитку прееклампсії ми відзначили, що загрозливе невиношування достовірно підвищує ризик прееклампсії в 5,03 рази (95% ВІ: 1,65 – 15,40, $p = 0,005$). У свою чергу, наявність ретрохоріальної гематоми підвищує ризик прееклампсії в 3,57 разів (95% ВІ: 0,76 – 16,80, $p = 0,107$), але даний результат не досягає статистичної значущості. Нудота та блювання вагітних асоційована з підвищеним ризиком виникнення прееклампсії – ВШ становить 3,09 (95% ВІ: 0,84 – 11,30, $p = 0,089$), що знаходиться на межі статистичної значущості, однак широкий довірчий інтервал вказує на високу варіативність результату, що обмежує точність оцінки зазначеного фактору ризику. Ми також відзначили, що вагініт підвищує ризик прееклампсії в 2,27 разів (95% ВІ: 0,9 – 5,75, $p = 0,082$), що також знаходиться на межі статистичної значущості, але має більш вузький довірчий інтервал, що робить результат більш стабільним. При наявності інфекційного чинника перебудова спіральних артерій відбується лише частково зі збереженням в структурі артеріальної стінки гладком'язевих елементів, що є патогенетичною основою формування плацентарної дисфункції, яка в подальшому може асоціюватись з виникненням таких акушерських ускладнень як прееклампсія, ЗРП, мала маса тіла при народженні, призводити до потреби у передчасному розродженні [87, 181].

З іншого боку, анемія вагітних (ВШ = 1,51; 95% ВІ: 0,61–3,76, $p=0,371$) та безсимптомна бактеріурія (ВШ = 1,63; 95% ВІ: 0,41–6,45, $p=0,484$) не продемонстрували статистично значущого впливу на ризик розвитку прееклампсії.

Аналіз ультразвукових параметрів показав, що всі досліджені показники можуть відігравати роль у прогнозуванні розвитку прееклампсії, хоча їхній вплив варіюється за рівнем статистичної значущості. Високорезистентний кровотік у маткових артеріях підвищує ризик прееклампсії у 6,14 рази (95% ВІ: 1,88 – 20,00, $p = 0,003$), що робить його вагомим і статистично значущим фактором ризику. Гіперплазія плаценти (ВШ = 3,82; 95% ВІ: 0,88 – 16,50, $p = 0,075$) та кісти плаценти (ВШ = 3,95; 95% ВІ: 0,85 – 18,40, $p = 0,080$) також продемонстрували асоціацію з підвищеним ризиком прееклампсії. Хоча вищезазначені показники знаходяться на межі статистичної значущості, вони можуть мати додаткову прогностичну цінність у поєднанні з іншими параметрами, що робить їх важливими для комплексної оцінки ризику розвитку прееклампсії.

Здійснивши аналіз змінних за допомогою однофакторного аналізу, ми елімінували малозначущі предиктори. На наступному етапі для відбору сукупності факторних ознак, пов'язаних із ризиком розвитку прееклампсії, використано метод покрокового включення/виключення (stepwise selection) з критичним порогом включення $p<0,05$ та виключення $p>0,15$, що дозволило отримати оптимальну комбінацію факторів, які продемонстрували найбільшу прогностичну цінність. Коефіцієнти регресії оцінені з використанням стандартних статистичних критеріїв, зокрема Wald test, p -value та 95% довірчих інтервалів.

Під час проведення аналізу відібрано 13 ознак: вік менархе, надлишкова маса тіла, захворювання серцево-судинної системи, цукровий діабет, перенесений COVID-19, варикозне розширення вен, порушення менструального циклу, запальні захворювання органів малого таза, кісти

яєчників, загрозливе невиношування, гіпоплазія плаценти, кісти плаценти та високорезистентний кровотік у маткових артеріях.

Значення коефіцієнтів мультифакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику розвитку прееклампсії у першовагітних жінок наведені в таблиці 4.1.2.

Таблиця 4.1.2

Коефіцієнти моделі логістичної регресії прогнозування ризику розвитку прееклампсії у першовагітних жінок

Факторна ознака	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності коефіцієнту моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ВІ)
Варикозне розширення вен	$2,57 \pm 1,35$	0,056	4,87 (0,91–26,00)
Високорезистентний кровотік в маткових артеріях	$1,40 \pm 0,49$	0,004	4,04 (1,55–10,50)
Вік менархе <11 років	$-0,20 \pm 0,12$	0,081	0,81 (0,65–1,03)
Гіпоплазія плаценти	$2,22 \pm 1,40$	0,113	9,21 (0,59–144,00)
Загрозливе невиношування	$-0,55 \pm 0,79$	0,491	0,58 (0,12–2,74)
Запальні захворювання ОМТ	$1,03 \pm 0,73$	0,162	2,79 (0,66–11,80)
Захворювання ССС	$1,09 \pm 0,91$	0,229	2,97 (0,50–17,60)
Кісти плаценти	$-0,91 \pm 1,16$	0,437	0,40 (0,04–3,96)
Кісти яєчників	$0,72 \pm 1,04$	0,486	2,06 (0,27–15,70)
Надлишкова маса тіла	$0,26 \pm 0,86$	0,760	1,30 (0,24–7,09)
Перенесений COVID-19	$1,14 \pm 0,59$	0,054	3,14 (0,98–10,10)
Порушення МЦ	$-0,57 \pm 0,80$	0,476	0,57 (0,12–2,71)
Цукровий діабет	$14,75 \pm 1012,18$	0,988	Inf (немає випадків у контрольній групі)

Модель є адекватною ($\chi^2 = 45,94$ при 13 ступенях свободи; $p < 0.001$) і може бути виражена формулою:

$$\ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = 1.7533 + 2.57 \cdot X_1 + 1.40 \cdot X_2 + (-0.20) \cdot X_3 + 2.22 \cdot X_4 + (-0.55) \cdot X_5 + 1.03 \cdot X_6 + 1.09 \cdot X_7 + (-0.91) \cdot X_8 + 0.72 \cdot X_9 + 0.26 \cdot X_{10} + 1.14 \cdot X_{11} + (-0.57) \cdot X_{12} + 14.75 \cdot X_{13}$$

де X_1 – наявність варикозного розширення вен (1 – так, 0 – ні);

X_2 – наявність високорезистентного кровотоку в маткових артеріях (1 – так, 0 – ні);

X_3 – вік менархе (років);

X_4 – наявність гіпоплазії плаценти (1 – так, 0 – ні);

X_5 – наявність загрозливого невиношування (1 – так, 0 – ні);

X_6 – наявність запальних захворювань ОМТ (1 – так, 0 – ні);

X_7 – наявність захворювань ССС (1 – так, 0 – ні);

X_8 – наявність кіст плаценти (1 – так, 0 – ні);

X_9 – наявність кіст яєчників (1 – так, 0 – ні);

X_{10} – наявність надлишкової маси тіла (1 – так, 0 – ні);

X_{11} – наявність перенесеного COVID-19 (1 – так, 0 – ні);

X_{12} – наявність порушень МЦ (1 – так, 0 – ні);

X_{13} – наявність цукрового діабету (1 – так, 0 – ні).

Площа під кривою операційних характеристик (Area Under the Curve) $AUC = 0,821$ (95% ДІ: 0,75–0,893), що свідчить про добру вираженість здатності моделі передбачати ризик розвитку прееклампсії на основі вищевказаних факторів ризику (рис. 4.1.1).

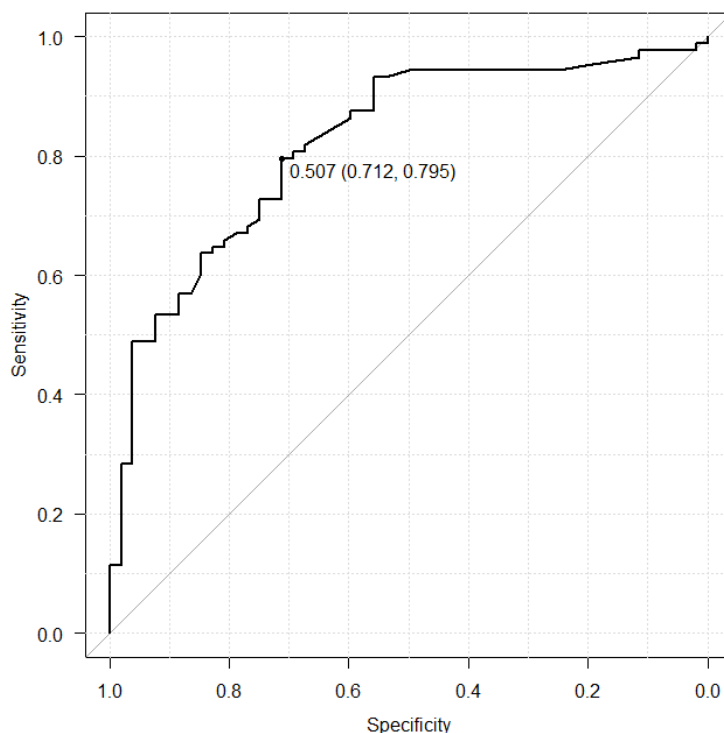


Рис. 4.1.1. ROC-крива багатфакторної моделі прогнозування ризику розвитку преєклампсії у першовагітних жінок з визначенням оптимальної границі

Для вибору оптимального граничного значення тесту використано метод розрахунку Yoden Index (J). Таким чином, оптимальне граничне значення для тесту визначено рівним $P_{гр.} = 0,507$: для P (вагітної) $\geq P_{гр.}$ – прогнозується ризик «випадку» (виникнення преєклампсії), для P (вагітної) $< P_{гр.}$ – прогнозується «не випадок».

Прогностична точність тесту, оцінена за рівнем прийняття рішення ($P_{гр.} = 0,507$), дозволяє оцінити його ефективність (табл. 4.1.3).

Таблиця 4.1.3.

Оцінка прогностичних характеристик тесту

Рішення, прийняте в тесті ($P_{гр.} = 0,507$)	Фактичний результат	
	Випадок	Не випадок
Тест позитивний	63	11
Тест негативний	25	41
Всього	88	52

При обраному порозі прийняття рішення $P_{гр.} = 0,507$ прогнозування ризику розвитку прееклампсії у першовагітних жінок за допомогою багатфакторної моделі логістичної регресії становить 71,6% (95% ДІ: 61,0% – 80,7%), специфічність моделі – 78,8% (95% ДІ: 65,3% – 88,9%), прогностична значущість позитивного результату моделі – 85,1% (95% ДІ: 75,0% – 92,3%), прогностична значущість негативного результату моделі – 62,1% (95% ДІ: 49,3% – 73,8%).

4.2. Порівняння існуючих моделей для прогнозування ризику розвитку прееклампсії з розрахованою моделлю для першовагітних жінок

Прогнозування ризику розвитку прееклампсії є надзвичайно важливим інструментом у сучасній акушерській практиці. Існує кілька широко застосовуваних моделей, які дають можливість оцінити ризик виникнення цього небезпечного стану у вагітних жінок.

Fetal Medicine Foundation (FMF) Risk Calculator — це одна з найвідоміших моделей для прогнозування ризику розвитку прееклампсії. Вона базується на численних біометричних та клінічних показниках, що включають вік матері, антропометричні показники (індекс маси тіла), рівень артеріального тиску (наявність хронічної гіпертензії), наявність хронічної патології, зокрема захворювань нирок, серцево-судинних порушень, цукрового діабету, попередні випадки прееклампсії в анамнезі, багатопліддя, спосіб запліднення, а також результат ультразвукових досліджень (куприко-тім'яний розмір плода – КТР, пульсаційний індекс маткових артерій) та рівень плацентарних маркерів PAPP-A та PlGF [102]. Чутливість і специфічність FMF Risk Calculator коливаються в межах 60 – 80%, залежно від якості вхідних даних [133, 157, 298]. Поширеність цього калькулятора в акушерській практиці пояснюється його здатністю охоплювати широкий спектр факторів ризику. Однак дана модель потребує

широкого спектра досліджень, включаючи біохімічні показники, що підвищує витрати на її використання, зменшуючи актуальність її використання в умовах обмежених ресурсів [186].

Aspirin for the Prevention of Preeclampsia Study (APPPS) була розроблена для оцінки ефективності аспірину у профілактиці прееклампсії серед жінок із підвищеним ризиком. Зазначена модель здебільшого фокусується на клінічних показниках, таких як артеріальний тиск, індекс маси тіла (ІМТ), попередні випадки прееклампсії та наявність метаболічних порушень. Чутливість і специфічність APPPS варіюються від 65% до 85%, в залежності від популяції та факторів ризику. Модель добре підходить для жінок із наявними хронічними захворюваннями чи ускладненнями в попередніх вагітностях [203]. Модель APPPS була порівняна з іншими підходами для оцінки ризику прееклампсії, зокрема з Fetal Medicine Foundation Risk Calculator (FMF), що використовують біометричні маркери та результати ультразвукових досліджень [13, 133]. Однак модель APPPS є унікальною тим, що вона орієнтується в основному на клінічні фактори (історія захворювання, наявність гіпертензії, діабету), що робить її менш залежною від дорогих лабораторних та ультразвукових досліджень. Вона також має досить високу прогностичну ефективність, особливо у групах з високим ризиком. Основним недоліком моделі APPPS є її орієнтованість на широкий контингент вагітних, без врахування паритету, що може впливати на її прогностичну точність [13, 281]. Особливу увагу в моделі приділяють анамнезу прееклампсії у попередніх вагітностях, що є вагомим предиктором для повторновагітних, проте не враховує специфічні ризики для першовагітних, що знижує ефективність прогнозування у жінок, які виношують першу дитину.

The Hypertension in Pregnancy Study зосереджена на вивченні гіпертонічних розладів у вагітних жінок, зокрема на прогнозуванні розвитку прееклампсії через раннє виявлення підвищеного артеріального

тиску. Модель враховує показники артеріального тиску, наявність хронічної гіпертонії, а також інші метаболічні і кардіологічні проблеми [13]. Чутливість цієї моделі зазвичай складає 60-80%, зі специфічністю близько 70% [161, 281]. Оскільки модель ґрунтується на даних про рівень тиску та супутні захворювання, вона дає досить точні результати для жінок, які вже мають порушення в здоров'ї, проте специфічність цієї моделі може бути меншою, що збільшує кількість хибнопозитивних результатів.

З метою порівняльної оцінки прогностичної ефективності розробленої моделі та загальноновизнаного інструменту скринінгу преєклампсії FMF Risk Calculator було проведено аналіз діагностичної точності обох методів на одній і тій самій вибірці вагітних. Для кожного клінічного випадку індивідуально розраховувався ризик розвитку преєклампсії з використанням обох моделей із подальшим формуванням таблиць спряженості 2×2 та обчисленням показників чутливості, специфічності, прогностичної значущості позитивного і негативного результатів, а також загальної точності.

За результатами аналізу чутливість авторської моделі становила 71,6%, тоді як для FMF Risk Calculator – 83,2%, що свідчить про вищу здатність останньої моделі до виявлення жінок із ризиком розвитку преєклампсії (табл. 4.2.1).

Таблиця 4.2.1.

Порівняльна характеристика прогностичної ефективності моделей оцінки ризику преєклампсії

Показник	Розроблена модель,% (95% ДІ)	FMF Risk Calculator, % (95% ДІ)
Чутливість	71,6 (61,0 – 80,7)	83,2 (73,5 – 90,5)
Специфічність	78,8 (65,3 – 88,9)	82,0 (69,0 – 91,0)
Прогностична значущість позитивного результату	85,1 (75,0 – 92,3)	88,5 (79,0 – 94,5)
Прогностична значущість негативного результату	62,1 (49,3 – 73,8)	72,0 (58,5 – 82,5)

Наша модель для першовагітних жінок включає лише анамнестичні предиктори та УЗД маркери, що дозволяє здійснювати прогнозування без потреби у визначенні фінансово обтяжливих лабораторних маркерах, таких як мікроальбумінурія чи біохімічних маркерів плацентарної дисфункції, які в основному сплачує пацієнтка. Це робить нашу модель не тільки зручнішою у застосуванні, але й економічно вигідною, оскільки не потребує дорогих лабораторних досліджень. Модель є легкою у використанні, зокрема для лікарів первинної ланки, таких як сімейні лікарі, терапевти та акушер-гінекологи, що може забезпечує її широке застосування в системі охорони здоров'я України.

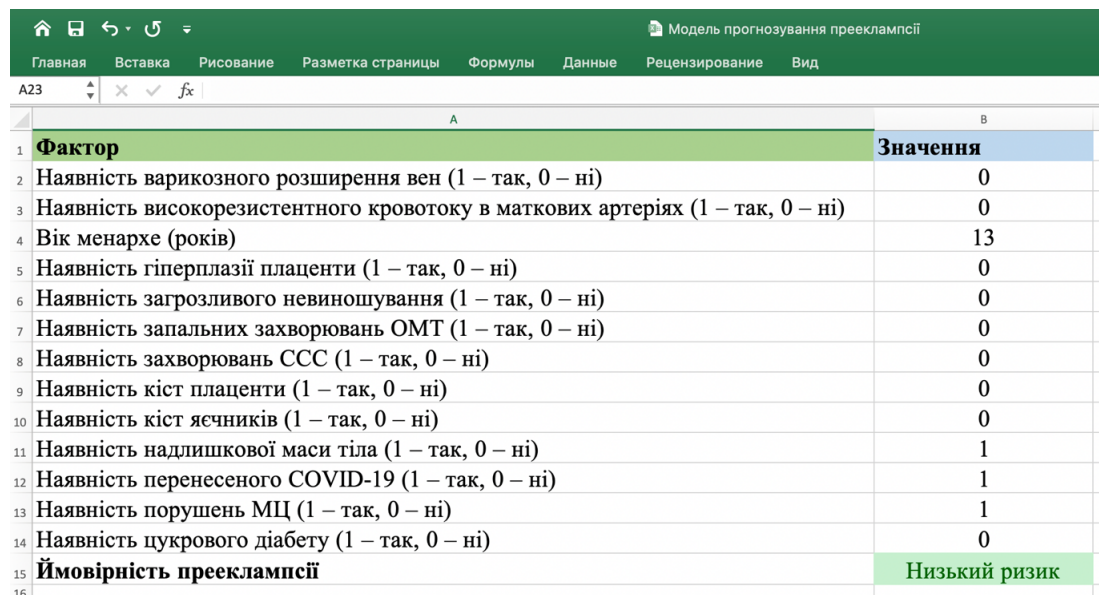
Оскільки запропонована модель не суттєво поступається за основними показниками FMF Risk Calculator, вона може бути використана як альтернативний або допоміжний інструмент, особливо в умовах обмеженого доступу до повного спектра біохімічних маркерів першого триместру.

4.3. Реалізація математичної мультифакторіальної моделі прогнозування ризику розвитку прееклампсії у першовагітних жінок

Модель реалізована у форматі Excel, що дозволяє медичним працівникам здійснювати прогнозування без спеціальних програмних навичок чи доступу до складного програмного забезпечення, забезпечуючи простоту введення та обробки даних. На основі математичних коефіцієнтів, отриманих в результаті логістичної регресії, створена формула, яка враховує вплив кожного з факторів на загальний ризик розвитку прееклампсії, та інтегрована в систему Excel, що дозволяє швидко і точно обчислювати прогноз за допомогою простого введення відповідних даних.

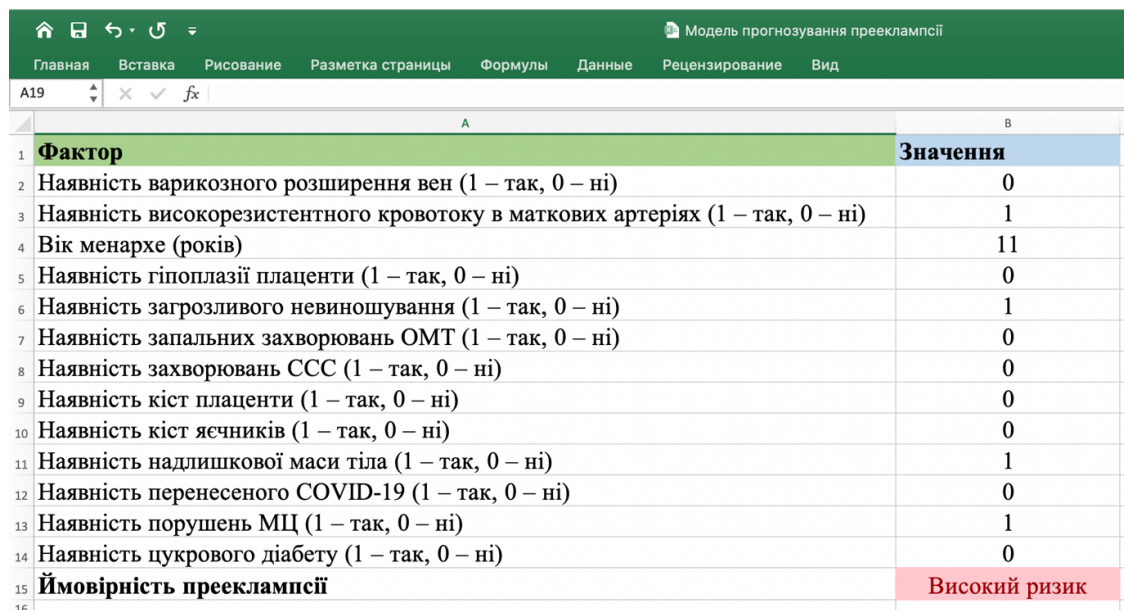
Інтерфейс програми розроблений таким чином, щоб користувач міг легко вводити значення необхідних змінних. У таблиці Excel кожен фактор ризику (наприклад, наявність варикозу, порушення менструального циклу,

наявність запальних захворювань органів малого таза тощо) представлений у вигляді комірки, де вводяться відповідні значення — для бінарних змінних (1 – так, 0 – ні) або фактичні значення для неперервних змінних, таких як вік менархе.



Фактор	Значення
Наявність варикозного розширення вен (1 – так, 0 – ні)	0
Наявність високорезистентного кровотоку в маткових артеріях (1 – так, 0 – ні)	0
Вік менархе (років)	13
Наявність гіперплазії плаценти (1 – так, 0 – ні)	0
Наявність загрозливого невиношування (1 – так, 0 – ні)	0
Наявність запальних захворювань ОМТ (1 – так, 0 – ні)	0
Наявність захворювань ССС (1 – так, 0 – ні)	0
Наявність кіст плаценти (1 – так, 0 – ні)	0
Наявність кіст яєчників (1 – так, 0 – ні)	0
Наявність надлишкової маси тіла (1 – так, 0 – ні)	1
Наявність перенесеного COVID-19 (1 – так, 0 – ні)	1
Наявність порушень МЦ (1 – так, 0 – ні)	1
Наявність цукрового діабету (1 – так, 0 – ні)	0
Ймовірність прееклампсії	Низький ризик

Рис. 4.3.1. Інтерфейс системи прогнозування ризику розвитку прееклампсії у першовагітних жінок (приклад розрахунку низького ризику)



Фактор	Значення
Наявність варикозного розширення вен (1 – так, 0 – ні)	0
Наявність високорезистентного кровотоку в маткових артеріях (1 – так, 0 – ні)	1
Вік менархе (років)	11
Наявність гіпоплазії плаценти (1 – так, 0 – ні)	0
Наявність загрозливого невиношування (1 – так, 0 – ні)	1
Наявність запальних захворювань ОМТ (1 – так, 0 – ні)	0
Наявність захворювань ССС (1 – так, 0 – ні)	0
Наявність кіст плаценти (1 – так, 0 – ні)	0
Наявність кіст яєчників (1 – так, 0 – ні)	0
Наявність надлишкової маси тіла (1 – так, 0 – ні)	1
Наявність перенесеного COVID-19 (1 – так, 0 – ні)	0
Наявність порушень МЦ (1 – так, 0 – ні)	1
Наявність цукрового діабету (1 – так, 0 – ні)	0
Ймовірність прееклампсії	Високий ризик

Рис. 4.3.2. Інтерфейс системи прогнозування ризику розвитку прееклампсії у першовагітних жінок (приклад розрахунку високого ризику)

Після введення даних, система автоматично виконує обчислення на основі формули логістичної регресії і надає результат у вигляді ймовірності розвитку прееклампсії у конкретної жінки. Оскільки обчислення здійснюються безпосередньо в Excel, користувач отримує прогноз миттєво, натискаючи лише одну клавішу «Enter» (рис. 4.3.1. та 4.3.2).

Резюме:

1. Розроблена математична модель логістичної регресії передбачає урахування даних соматичного (захворювань серцево-судинної системи, цукрового діабету, COVID-19 в анамнезі, варикозного розширення вен нижніх кінцівок, наявності надлишкової маси тіла) та гінекологічного (віку менархе, порушення менструального циклу, запальних захворювань органів малого таза, функціональних доброякісних новоутворень яєчників) анамнезів, а також обтяженого перебігу даної вагітності (загрозливе невиношування, гіпоплазія плаценти, кісти плаценти та високорезистентний кровотік у маткових артеріях).
2. Модель, побудована на зазначених ознаках, дозволяє з чутливістю 71,6% (95% ДІ: 61,0% – 80,7%) та специфічністю 78,8% (95% ДІ: 65,3% – 88,9%) прогнозувати ризик розвитку прееклампсії у першовагітних жінок. Прогностична значущість позитивного результату дорівнювала 85,1% (95% ДІ: 75,0–92,3%), а негативного – 62,1% (95% ДІ: 49,3–73,8%).

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях:

Бенюк, В., & Комар, В. (2025). Персоналізована стратифікація ризику прееклампсії у першовагітних: аналіз ретроспективних даних та математичне моделювання. *Репродуктивне здоров'я жінки*, (4), 97–103.
<https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2025.335430>

РОЗДІЛ 5

РЕЗУЛЬТАТИ ОБСТЕЖЕННЯ ПЕРШОВАГІТНИХ ЖІНОК З ВИСОКИМ РИЗИКОМ ПРЕЕКЛАМПСІЇ (ПРОСПЕКТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

5.1. Клінічна характеристика обстежуваних вагітних.

Після завершення ретроспективного етапу дослідження ініційовано проспективну фазу, у рамках якої залучено першовагітних жінок на ранніх термінах вагітності (до 12 тижнів гестації). Розподіл пацієнток за групами здійснювався на основі розробленої мультифакторної математичної моделі прогнозування ризику розвитку прееклампсії (розділ 4).

Вік вагітних в обох групах співставний: основна група – $25,0 \pm 5,2$ років, контрольна група – $26,0 \pm 4,0$ років ($p < 0,05$) (табл. 5.1.1).

Таблиця 5.1.1

Розподіл першовагітних за віком (років) (абс. ч., %)

Вік жінок, років	Значення показника в групах обстежених (n)	
	Основна група (n = 68)	Контрольна група (n = 30)
< 21	5 (7,4)	1 (3,3)
20 – 25	21 (30,8)	8 (26,7)
26 – 30	19 (27,9)	9 (30,0)
31 – 35	15 (22,1)	8 (26,7)
> 35	8 (11,8)	4 (13,3)

У основній групі зареєстрований шлюб мали 60 (88,2%) жінок, 5 (7,4%) проживали з чоловіком у громадянському шлюбі, 3 (4,4%) вважали себе самотніми. У контрольній групі зареєстрований шлюб мали 27 (90,0%) жінок, 2 (6,7%) – проживали у громадянському шлюбі, 1 (3,3%) – самотні ($p > 0,05$).

За професійною діяльністю у основній групі переважали державні службовці – 28 (41,2%), навчались – 20 (29,4%), домогосподарки – 12 (17,6%), робітничі – 8 (11,8%). У контрольній групі домінували

домогосподарки – 14 (46,7%), державні службовці – 8 (26,7%), робітниці – 5 (16,6%), жінки, які навчались становили 3 (10,0%).

Місцем проживання переважали мешканки м. Києва: у основній групі – 47 (69,1%), у контрольній – 21 (70,0%), решта жінок проживали в інших областях України ($p>0,05$).

Отже, за сімейним станом та місцем проживання вагітні обох груп виявились однорідними. В основній групі достовірно частіше зустрічались державні службовці та здобувачки вищої/професійної освіти, тоді як у контрольній – домогосподарки ($p<0,05$).

Стан соматичного здоров'я розглядався нами як специфічний преморбідний фон для виникнення гіпертензивних ускладнень вагітності. Встановлено, що серед обстежених пацієнток високий рівень соматичної захворюваності відзначався у 48 (70,6%) жінок основної та 13 (43,3%) контрольної груп ($p<0,05$) (табл. 5.1.2).

Таблиця 5.1.2

Стан соматичного здоров'я в обстежених першовагітних (абс. ч., %)

Показник	Значення показника в групах обстежених (n)	
	Основна група (n = 68)	Контрольна група (n = 30)
Соматично здорові	20 (29,4)	17 (56,7)
Наявність соматичної патології	48 (70,6)*	13 (43,3)
Примітка: * – статистично достовірні відмінності порівняно з контрольною групою ($p<0,05$).		

Серед жінок основної групи достовірно переважали патології серцево-судинної системи – 12 (25,0%) (контрольна – 2 (15,4 %)), в тому числі варикозне розширення вен – 19 (39,6 %) (контрольна – 2 (15,4 %)) сечовивідних шляхів – 11 (22,9 %) (контрольна – 1 (7,7%)), ($p<0,05$) (табл. 5.1.3).

У 15 (31,3 %) вагітних основної групи спостерігалися метаболічні порушення у вигляді надлишкової маси тіла, а цукровий діабет відзначався у 3 (6,3%) жінок (контрольна група – 3 (23,1 %) і 0 відповідно, $p < 0,05$). Достовірних відмінностей у кількості інших екстрагенітальних захворювань між групами не відзначено.

Таблиця 5.1.3

Структура соматичної патології в обстежених першовагітних
(абс. ч., %)

Показник	Значення показника в групах обстежених (n)	
	Основна група (n = 48)	Контрольна група (n = 13)
Захворювання ССС	12 (25,0)*	2 (15,4)
Хвороби очей	9 (18,8)	5 (38,5)
Захворювання опорно-рухового апарату	2 (4,2)	1 (7,7)
Захворювання щитовидної залози	8 (16,7)	2 (15,4)
Захворювання сечовивідних шляхів	11 (22,9)*	1 (7,7)
Захворювання ШКТ, печінки й ЖВШ	13 (27,1)	3 (23,1)
Надлишкова маса тіла	15 (31,3)*	3 (23,1)
Цукровий діабет	3 (6,3)*	0
Варикозне розширення вен	19 (39,6)*	2 (15,4)
Перенесений COVID-19	18 (37,5)	5 (38,5)
Шкідливі звички (куріння)	5 (10,4)	1 (7,7)
Примітка: * – статистично достовірні відмінності порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).		

Середній вік початку менструацій у жінок основної групи становив $12,0 \pm 1,8$ років, контрольної – $12,2 \pm 1,7$ років ($p > 0,05$). Варто зазначити, що 19 (27,9 %) жінок основної групи вказували на ранній початок менархе до 11 років, що було достовірно частіше, ніж у контрольній групі – 3 (10,0 %) ($p < 0,05$) (табл. 5.1.4).

Таблиця 5.1.4

Розподіл жінок за віком менархе (абс. ч., %)

Вік менархе, років	Значення показника в групах обстежених (n)	
	Основна група (n = 68)	Контрольна група (n = 30)
До 11	19 (27,9) *	3 (10,0)
11 – 13	26 (38,2)	16 (53,3)
> 13 – 15	19 (27,9)	9 (30,0)
> 15	4 (5,9)	2 (6,7)
Примітка: * – статистично достовірні відмінності порівняно з контрольною групою (p<0,05).		

Дані гінекологічного анамнезу свідчать, що 51 (75,0 %) вагітна основної групи мали гінекологічну патологію, з них 36 (52,9 %) – поєднану. Необтяжений гінекологічний анамнез спостерігався у 17 (25,0 %) жінок. У пацієнток контрольної групи переважав необтяжений гінекологічний анамнез – 26 (86,7 %), а наявна гінекологічна патологія реєструвалася лише у 4 (13,3 %) жінок, з них поєднана патологія – 2 (6,7 %) (табл. 5.1.5).

Таблиця 5.1.5

Стан гінекологічного здоров'я в обстежених першовагітних
(абс. ч., %)

Показник	Значення показника в групах обстежених (n)	
	Група I (n = 68)	Група II (n = 30)
Необтяжений гінекологічний анамнез	17 (25,0)	26 (86,7)
Наявність гінекологічної патології	51 (75,0)*	4 (13,3)
Примітка: * – статистично достовірні відмінності порівняно з групою (p<0,05).		

У структурі гінекологічних захворювань першовагітних основної частіше реєструвалися запальні процеси органів малого тазу, порушення менструального циклу, кісти та полікістоз яєчників, а також ендометріоз

(табл. 5.1.6). Зокрема, запальні захворювання органів малого тазу виявлені у 28 (54,9 %) жінок основної групи проти 1 (25,0 %) у контрольній ($p < 0,05$), порушення менструального циклу – у 22 (43,1 %) проти 1 (25,0 %), кісти яєчників – у 18 (35,3 %) проти 1 (25,0 %), полікістоз яєчників – у 15 (29,4 %) при відсутності випадків у контрольній групі.

У кожної третьої пацієнтки основної групи (17 (33,3 %)) в анамнезі встановлено діагноз ендометріозу, тоді як випадків у контрольній не спостерігалось.

Таблиця 5.1.6

Структура гінекологічних захворювань у обстежених жінок (абс. ч., %)

Показник	Значення показника в групах обстежених (n)	
	Основна група (n = 51)	Контрольна група (n = 4)
СПКЯ	15 (29,4)	0
Порушення МЦ	22 (43,1)	1 (25,0)
Дисменорея	7 (13,7)	1 (25,0)
Гіперплазія ендометрія	6 (11,8)	0
Поліп ендометрія	9 (17,6)	0
Лейоміома матки	9 (17,6)	1 (25,0)
Ендометріоз	17 (33,3)	0
Кісти яєчників	18 (35,3)	1 (25,0)
Запальні захворювання ОМТ	28 (54,9)	1 (25,0)
ІПСШ	3 (5,9)	0

У межах дослідження нами зібрано інформацію про перебіг першого триместру вагітності до моменту включення в дослідження на 11–13 тижні гестації, що дозволило встановити наявність ранніх гестаційних ускладнень, оцінити їх частоту та співвідношення між групами, а також розглянути зазначені стани як потенційні предиктори подальшого розвитку гіпертензивних ускладнень вагітності. Даний підхід забезпечив комплексну оцінку як анамнестичних даних, так і стану вагітних на момент включення

в дослідження, що дозволило більш обґрунтовано інтерпретувати отримані результати.

У першому триместрі вагітності (до 11–13 тижнів гестації) у жінок основної групи частіше відзначалось загрозливе невиношування – у 21 (30,9 %) вагітних (контрольна група – у 4 (13,3 %)), в тому числі з формуванням ретрохоріальних гематом – у 11 (16,2 %) жінок (контрольна група – 1 (3,3 %)), ($p < 0,05$). Прояви раннього гестозу у вигляді нудоти та блювання відзначались у 14 (20,6 %) вагітних основної групи та 3 (10,0 %) – контрольної. Вагініти спостерігалися порівняно однаково у обох групах: 15 (22,1 %) – у основній та 6 (20,0 %) – у контрольній ($p > 0,05$) (табл. 5.1.7).

Таблиця 5.1.7

Структура гестаційних ускладнень в I триместрі вагітності в обстежених першовагітних (абс. ч., %)

Показник	Значення показника в групах обстежених (n)	
	Основна група (n = 68)	Контрольна група (n = 30)
Без ускладнень	20 (29,4 %)	16 (53,3 %)
З ускладненнями	(70,6 %)*	14 (46,7 %)
Загрозливе невиношування	21 (30,9 %)*	4 (13,3 %)
Ретрохоріальна гематома	11 (16,2 %)*	1 (3,3 %)
Нудота та блювання вагітних	14 (20,6 %)	3 (10,0 %)
Вагініт	15 (22,1 %)	6 (20,0 %)
Примітка: * – статистично достовірні відмінності порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).		

Таким чином, дані анамнезу до моменту включення в дослідження свідчать про більш частий прояв загрозливого невиношування та ранніх гестозів у основній групі, тоді як інфекційні ураження нижніх статевих шляхів реєструвалися майже однаково в обох групах.

5.2. Стан гормонального гомеостазу обстежуваних першовагітних в першому триместрі

У рамках рутинного І-триместрового скринінгу (11–13 тижнів гестації) у всіх обстежених першовагітних визначались показники β -HCG та PAPP-A з метою оцінки плацентарної функції (табл. 5.1.1).

Таблиця 5.2.1

Рівні PAPP-A і β -HCG в обстежених першовагітних

Показник	Основна група, n = 68 Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	Контрольна група, n = 30 Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	p
β -HCG, МО/л	37,26 (20,72; 35,22)	42,09 (26,53; 40,70)	0,34
PAPP-A, МО/л	2,89 (2,02; 3,63)	5,48 (4,24; 6,78)	< 0,001

За результатами аналізу рівні β -HCG у основній та контрольній групах статистично достовірно не відрізнялися (Me 37,26 МО/л проти 42,09 МО/л; p = 0,338). Отримані дані свідчать про те, що β -HCG на даному гестаційному терміні не є чутливим маркером для раннього виявлення підвищеного ризику прееклампсії.

Натомість показники PAPP-A продемонстрували суттєву різницю між групами. У вагітних основної групи концентрація PAPP-A виявилась майже вдвічі нижчою (Me 2,89 МО/л проти 5,48 МО/л у контрольній; p < 0,001). Виявлені відмінності вказують на патогенетичну роль зниження рівня PAPP-A як маркера порушеної плацентації, що відображає ранні розлади трофобластичної інвазії та формування плацентарного ложа (рис. 5.2.1).

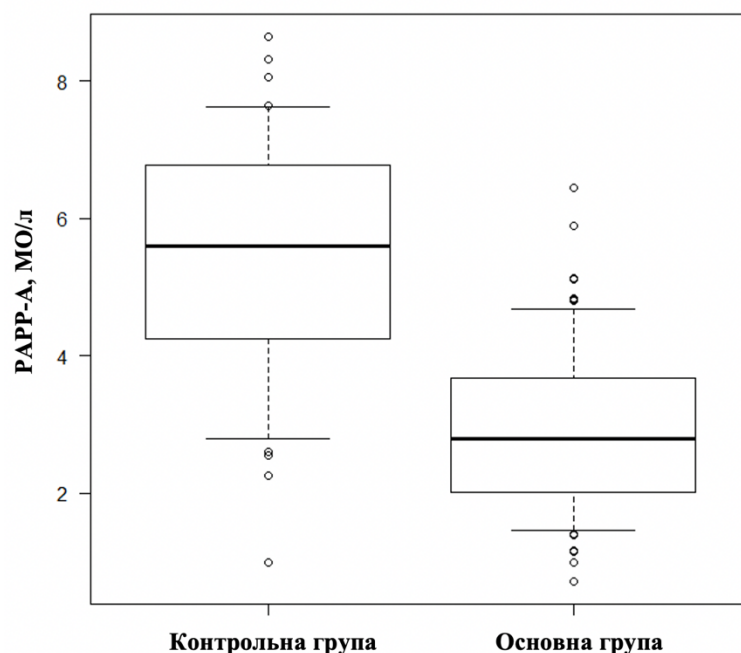


Рис. 5.2.1. Розподіл рівнів PAPP-A у обстежених першовагітних в терміні гестації 11-13 тижнів.

Для розширеної оцінки гормонального профілю та з'ясування можливих механізмів формування преєклампсії проаналізовано рівні основних стероїдних гормонів (естрадіолу, тестостерону та прогестерону).

У табл. 5.2.2 наведено порівняльні характеристики їх концентрацій у першовагітних жінок обох груп у терміні 11–13 тижнів гестації.

Таблиця 5.2.2

Рівні стероїдних гормонів в обстежених першовагітних

Показник	Основна група, n = 68 Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	Контрольна група, n = 30 Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	p
Естрадіол (E2), пг/мл	2223,1 (1768,6; 2622,7)	2684,7 (2311,7; 3061,9)	0,002
Тестостерон (Т), нмоль/мл	6,79 (5,96; 7,76)	3,98 (3,48; 4,36)	< 0,001
Прогестерон (P4), нмоль/л	45,13 (37,12; 50,38)	60,98 (53,23; 65,90)	< 0,001

Встановлено, що у вагітних основної групи концентрація естрадіолу виявилась нижчою – медіана становила 2223,1 пг/мл (Q_{25} – Q_{75} : 1768,6–2622,7) проти 2684,7 пг/мл (Q_{25} – Q_{75} : 2311,7–3061,9) у контрольній групі ($p = 0,002$). Зниження рівня естрадіолу може свідчити про недостатню плацентарну васкуляризацію та порушення адаптаційних механізмів у ранні терміни вагітності (рис. 5.2.2.).

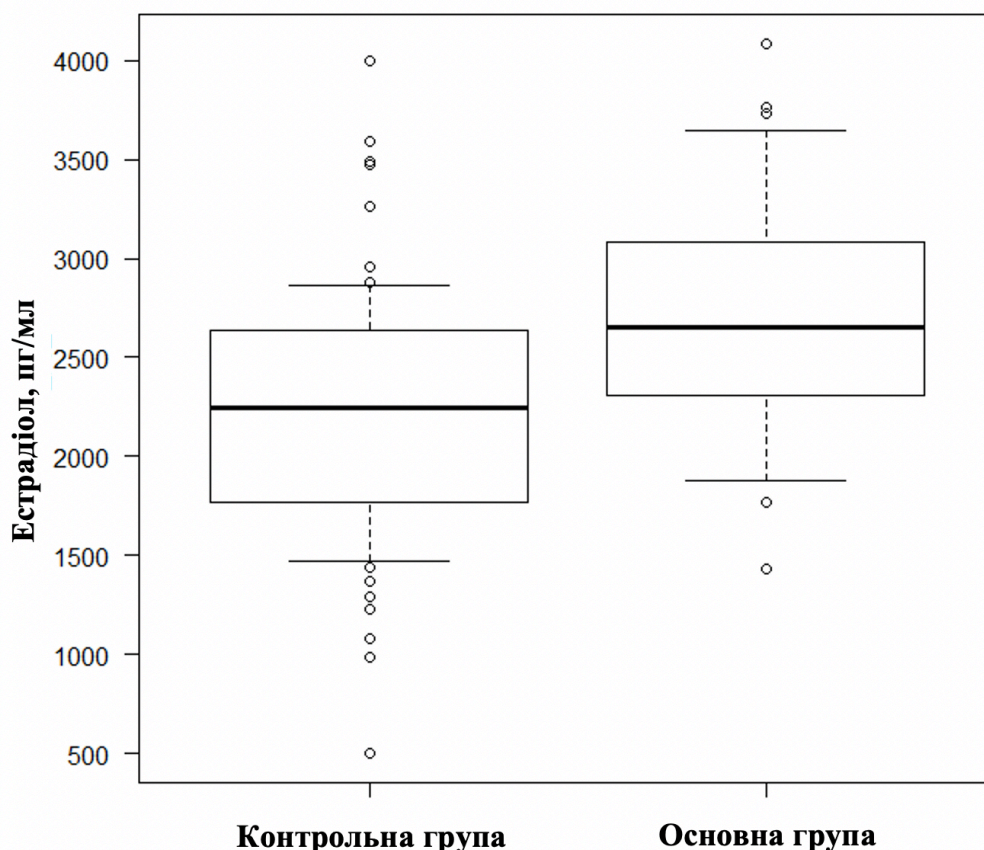


Рис. 5.2.2. Розподіл рівнів естрадіолу у обстежених першовагітних в терміні гестації 11-13 тижнів.

Аналіз рівня тестостерону показав протилежну динаміку: у жінок основної групи його концентрація майже вдвічі перевищувала показники контрольної – 6,79 нмоль/мл (Q_{25} – Q_{75} : 5,96–7,76) проти 3,98 нмоль/мл (Q_{25} – Q_{75} : 3,48–4,36) відповідно ($p < 0,001$). Підвищений рівень андрогенів розглядається як маркер гормонального дисбалансу, що може сприяти розвитку ендотеліальної дисфункції та гіпертензивних ускладнень (рис. 5.2.3.).

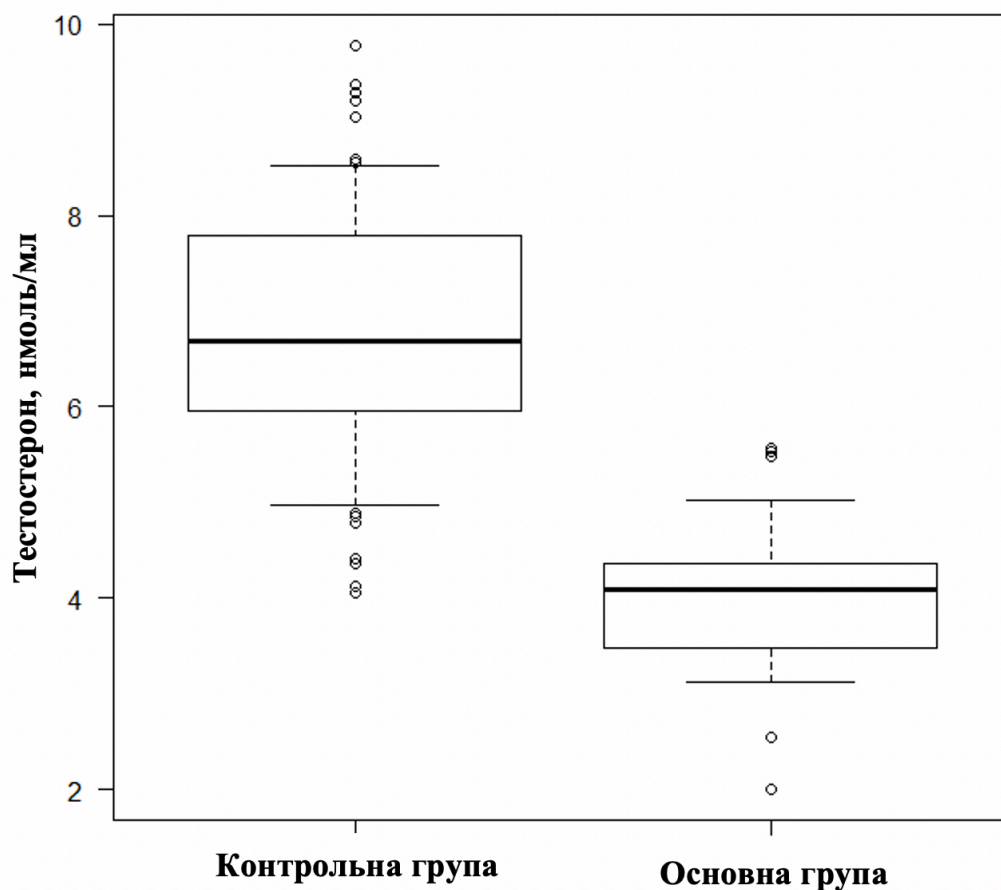


Рис. 5.2.3. Розподіл рівнів тестостерону у обстежених першовагітних в терміні гестації 11-13 тижнів.

Окрім відносної гіпоестрогенії та гіперандрогенії, у жінок основної групи відзначались також зниження рівнів прогестерону – медіана 45,13 нмоль/л (Q_{25} – Q_{75} : 37,12–50,38), контрольна група – 60,98 нмоль/л (Q_{25} – Q_{75} : 53,23–65,90) ($p < 0,001$). Зниження рівня прогестерону в групі високого ризику може свідчити про неповноцінну гормональну підтримку гестаційного процесу та потенційно асоціюватися з підвищеним ризиком ускладнень вагітності (рис. 5.2.4.).

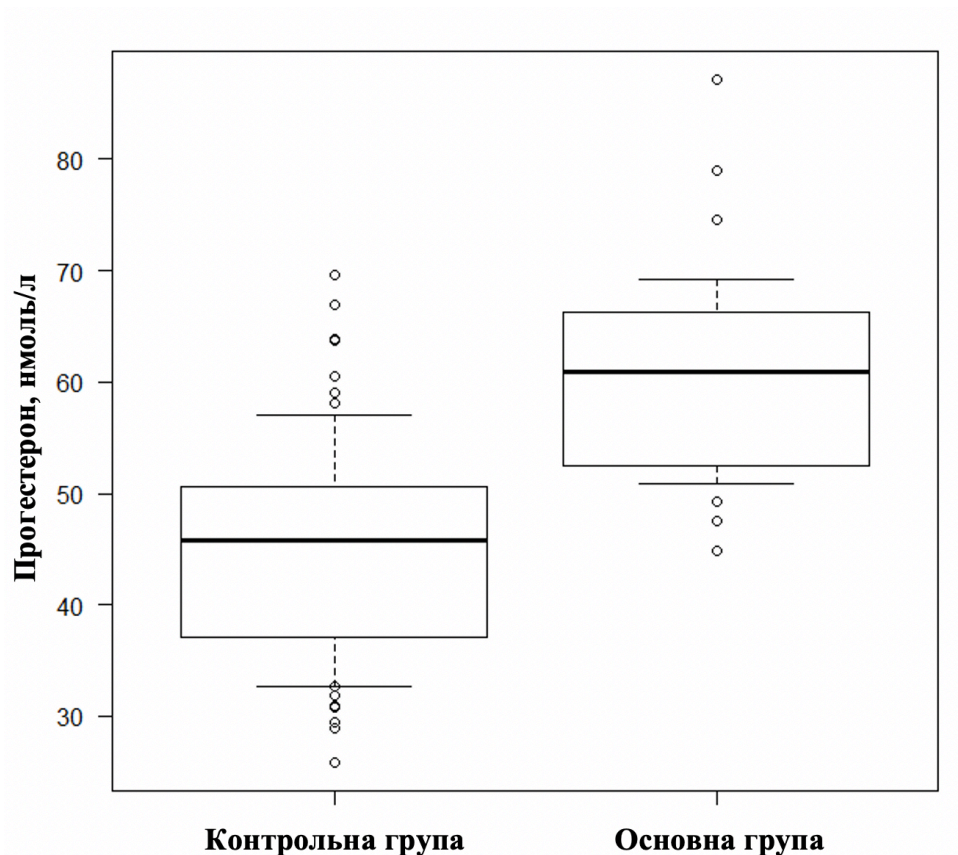


Рис. 5.2.4. Розподіл рівнів прогестерону в обстежених першовагітних в терміні гестації 11-13 тижнів.

З метою більш поглибленого аналізу нами розраховано співвідношення між основними стероїдними гормонами на рівні медіанних значень (табл. 5.2.3).

Встановлено, що співвідношення E2/P4 у вагітних основної групи перевищувало показники контрольної ($51,71 \pm 18,38$ проти $45,12 \pm 12,88$; Welch t-test, $t = 2,03$, $df = 77,49$, $p = 0,045$). Співвідношення E2/T та P4/T, які мали ненормальний розподіл, виявились нижчими у основній групі: E2/T – 339,24 (236,19; 446,84), контрольна група – 669,17 (532,05; 858,23; Wilcoxon rank-sum test, $W = 186$, $p < 0,001$), P4/T – 6,65 (5,75; 7,92) проти 15,25 (13,15; 18,50) (Wilcoxon rank-sum test, $W = 37$, $p < 0,001$) відповідно.

Таблиця 5.2.3

Співвідношення стероїдних гормонів в обстежених першовагітних

Показник	Група	Середнє $\pm$ SD/ Me (Q25; Q75)	Тест	p
E2/P4	Основна (n=68)	51,71 $\pm$ 18,38	Welch t-test	0,045
	Контрольна (n=30)	45,12 $\pm$ 12,88		
E2/T	Основна (n=68)	339,24 (236,19; 446,84)	Wilcoxon rank- sum	< 0,001
	Контрольна (n=30)	669,17 (532,05; 858,23)		
P4/T	Основна (n=68)	6,65 (5,75; 7,92)	Wilcoxon rank- sum	< 0,001
	Контрольна (n=30)	15,25 (13,15; 18,50)		

Примітка: Для нормально розподіленого показника E2/P4 виконано Welch t-test. Для показників з ненормальним розподілом (E2/T, P4/T) використано Wilcoxon rank-sum test.

Таким чином, отримані результати свідчать про наявність виражених порушень гормонального профілю у жінок основної групи, що проявляються дисбалансом рівнів статевих стероїдів. Найбільш інформативним виявилось співвідношення E2/T, значне зниження якого відображає відносну гіперандрогенію та може розглядатися як потенційний прогностичний маркер розвитку прееклампсії. Водночас зниження співвідношення P4/T свідчить про порушення прогестерон-андрогенового балансу. Відсутність суттєвих відмінностей у співвідношенні E2/P4 при наявності виражених змін у співвідношеннях із тестостероном підкреслює провідну роль андрогенів у формуванні виявлених гормональних порушень.

Для оцінки взаємозв'язків між основними статевими гормонами (естрадіол, прогестерон, тестостерон), їх співвідношеннями (E2/P4, E2/T, P4/T) та лабораторними показниками рутинного I-триместрового скринінгу

(β -HCG, PAPP-A) у обстежених жінок виконано кореляційний аналіз (рангова кореляція Спірмена) з метою виявлення потенційних закономірностей між гормональними рівнями та показниками плацентарної функції (табл. 5.2.4).

Таблиця 5.2.4

Кореляційна матриця між гормональними показниками та маркерами І скринінгу у обстежених першовагітних

Змінна	E2	P4	T	E2/P4	E2/T	P4/T	β -HCG	PAPP-A
E2	—	0,125 (ns)	-0,444 ***	—	—	—	0,019 (ns)	0,151 (ns)
P4		—	-0,431 ***	—	—	—	0,111 (ns)	0,406 ***
T			—	—	—	—	-0,184 (ns)	-0,378 ***
E2/P4				—	0,387 ***	-0,271 **	-0,051 (ns)	-0,161 (ns)
E2/T					—	0,746 ***	0,123 (ns)	0,429 **
P4/T						—	0,212*	0,465 ***
β -HCG							—	—
PAPP-A								—

Кореляційний аналіз продемонстрував наявність патогенетично значущих взаємозв'язків між гормональними показниками та плацентарними маркерами. Між рівнем прогестерону та PAPP-A виявлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили ($\rho = 0,406$, $p < 0,001$), що відображає залежність синтезу прогестерону від функціональної активності плаценти. Натомість між тестостероном та PAPP-A встановлено помірний зворотний кореляційний зв'язок ($\rho = -0,378$, $p < 0,001$), що свідчить про негативний вплив андрогенного компонента на процеси плацентації.

Більш інформативними виявилися інтегративні гормональні співвідношення. Так, співвідношення E2/T та P4/T демонстрували помірні прямі кореляційні зв'язки з рівнем PAPP-A ($\rho = 0,429$, $p = 0,001$ та $\rho = 0,465$, $p < 0,001$ відповідно), що підкреслює їхню здатність краще відображати взаємозв'язок між гормональним гомеостазом і плацентарною функцією порівняно з абсолютними концентраціями окремих гормонів.

Найбільш тісний взаємозв'язок зафіксовано між співвідношеннями E2/T та P4/T – сильна пряма кореляція ($\rho = 0,746$, $p < 0,001$), що свідчить про узгоджену регуляцію естроген-андрогенного та прогестерон-андрогенного балансів (рис. 5.2.5).

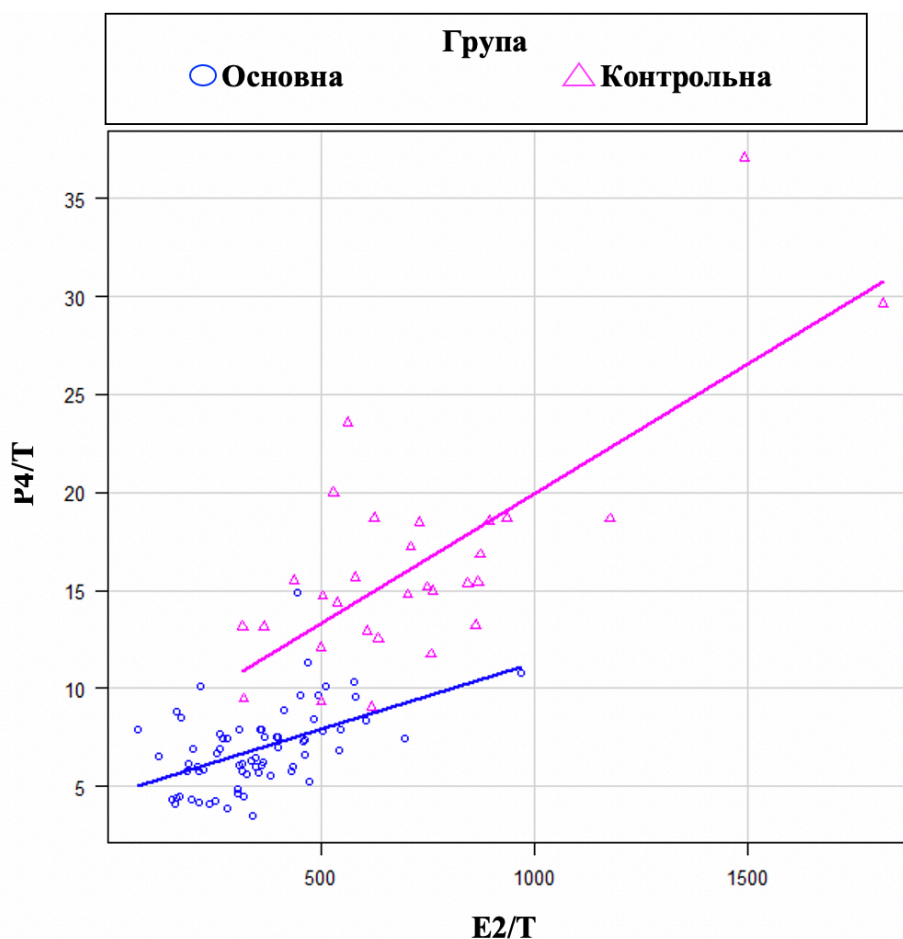


Рис. 5.2.5. Взаємозв'язок співвідношень гормонів естрадіол/тестостерон (E2/T) та прогестерон/тестостерон (P4/T) у першовагітних жінок на 11–13 тижні гестації

Водночас слабка зворотня кореляція між E2/P4 та P4/T ($\rho = -0,271$, $p = 0,007$) відображає складність гормональних взаємодій та можливі індивідуальні відмінності синтезу й метаболізму стероїдних гормонів.

Додатково встановлено помірні зворотні кореляції між естрадіолом і тестостероном ($\rho = -0,444$, $p < 0,001$), а також між прогестероном і тестостероном ($\rho = -0,431$, $p < 0,001$), що підтверджує провідну роль андрогенного компонента у формуванні гормонального дисбалансу у жінок групи ризику.

Загалом результати кореляційного аналізу вказують на інтегративну гормональну регуляцію процесів плацентації, за якої функціональний стан плаценти визначається не ізольованим впливом окремих гормонів, а балансом між естрогенами, прогестероном та андрогенами. Виявлені взаємозв'язки між рівнем PAPP-A та гормональними співвідношеннями свідчать про чутливість плацентарної функції до змін гормонального гомеостазу, зокрема до посилення андрогенного компоненту, що може негативно впливати на ранні етапи плацентації.

Водночас, з огляду на тісний кореляційний зв'язок між співвідношеннями E2/T та P4/T, у практичному застосуванні доцільно обмежитися використанням одного інтегративного маркера. У жінок основної групи значення E2/T виявилось майже вдвічі нижчим порівняно з контрольною групою (339,24 проти 669,17), що підкреслює його перспективність як раннього біомаркера ризику прееклампсії (рис. 5.2.6).

ROC-аналіз продемонстрував високу діагностичну цінність співвідношення E2/T у прогнозуванні розвитку прееклампсії. Оптимальне cut-off значення (індекс Юдена) дорівнювало 498,25, що забезпечувало чутливість 0,87 та специфічність 0,87 (рис. 5.2.7).

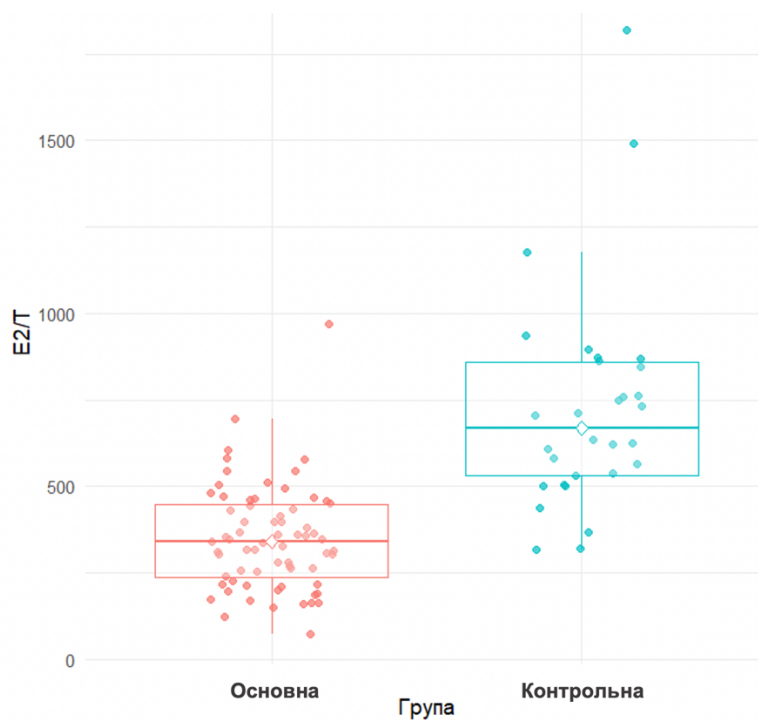


Рис. 5.2.6 Співвідношення естрадіолу до тестостерону у обстежених першовагітних в терміні гестації 11-13 тижнів

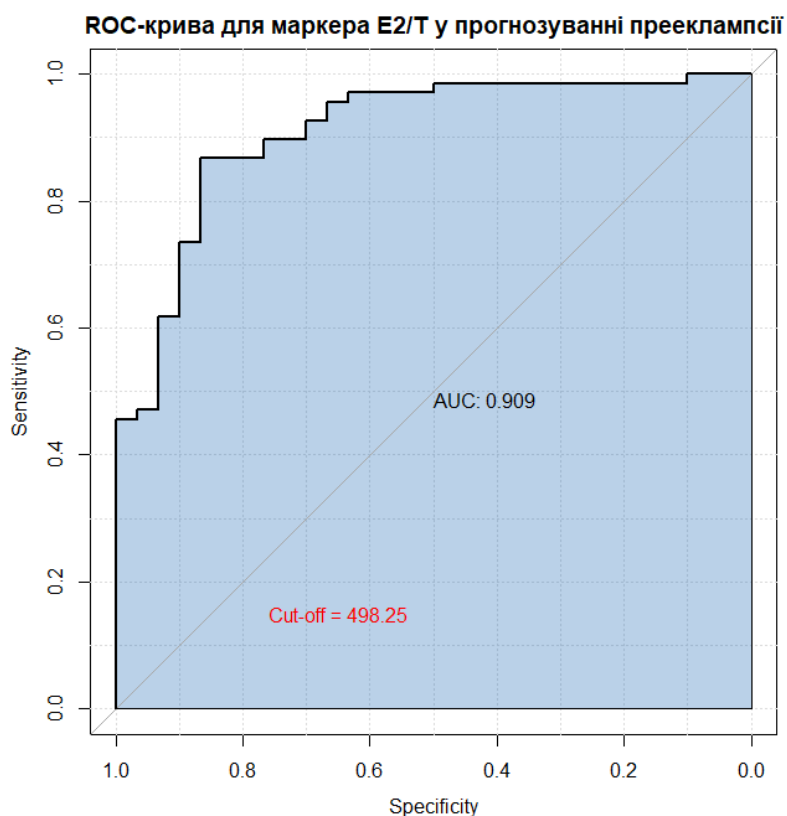


Рис. 5.2.7 ROC-крива для гормонального предиктора прееклампсії E2/T із зазначенням порогового значення (cut-off)

Це підкреслює перспективність саме E2/T, який може розглядатися як ранній біомаркер ризику розвитку преєклампсії, відкриваючи нові можливості для своєчасної стратифікації пацієнток та впровадження індивідуалізованих стратегій ведення вагітності.

5.3. Показники доплерометрії обстежуваних першовагітних в першому триместрі

Для оцінки гемодинаміки у маткових артеріях проведено доплерометричне дослідження маткових артерій на етапі першого ехографічного скринінгу (11–13 тижнів). Визначали індекс резистентності правої (RIп) та лівої (RIл) маткових артерій, пульсаційний індекс правої (PIп) та лівої (PIл) маткових артерій з подальшим розрахунком середніх значень (RIср. та PIср.), а також аналізували форму доплерометричної хвилі. Використання середнього значення дозволяє згладити природні коливання та асиметрію кровотоку між артеріями, що підвищує достовірність оцінки гемодинамічного стану маткових судин у ранні терміни гестації.

Аналіз медіан та міжквартильних інтервалів (Q_{25} – Q_{75}) свідчить про достовірне підвищення показників RI та PI у вагітних основної групи порівняно з контрольною (табл. 5.3.1). Зокрема, RIср. у жінок основної групи становив 0,83 (Q_{25} – Q_{75} 0,81–0,86), в той час як у контрольній – 0,76 (0,73–0,78) ($p < 0.001$, Mann–Whitney U test). Аналогічно, PI ср. був вищим у основній (2,52, Q_{25} – Q_{75} 2,24–2,75) порівняно з контрольною групою (1,99, 1,79–2,14, $p < 0.001$).

Отримані дані вказують на збільшений опір і пульсаційність кровотоку в маткових артеріях у першому триместрі у жінок основної групи, що відповідає механізму формування матково-плацентарного кровотоку при порушеній інвазії трофобласту.

Таблиця 5.3.1

Показники гемодинаміки в басейні маткових артерій в обстежених
першовагітних в терміні гестації 11-13 тижнів

Показник	Основна група, n = 68 Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	Контрольна група, n = 30 Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	p
RI _п	0,84 (0,79; 0,87)	0,76 (0,71; 0,78)	< 0,001
RI _л	0,83 (0,79; 0,86)	0,76 (0,72; 0,80)	< 0,001
RI _{ср.}	0,83 (0,81; 0,86)	0,76 (0,73; 0,78)	< 0,001
PI _п	2,46 (2,09; 2,87)	2,00 (1,76; 2,19)	< 0,001
PI _л	2,53 (2,14; 2,96)	1,95 (1,73; 2,18)	< 0,001
PI _{ср.}	2,53 (2,24; 2,75)	1,99 (1,79; 2,14)	< 0,001

Для більшої інформативності аналізу оцінювали також морфологічні особливості доплерометричної хвилі в маткових артеріях. Особливу увагу приділяли наявності діастолічної виїмки (diastolic notch) — характерного поглиблення на спадній частині спектра, що зумовлене уповільненням або короткочасною зупинкою кровотоку під час діастолі. Її поява свідчить про підвищений імпеданс та нестабільність кровотоку в маткових артеріях.

На рисунку 5.3.1 продемонстровано приклад високорезистентного кровотоку у матковій артерії з правильною, збереженою формою спектральної кривої, що характеризується підвищеним систоло-діастолічним співвідношенням при відсутності патологічних змін діастолічної частини хвилі у пацієнтки А. з основної групи в терміні гестації 12⁺⁴ тижнів.

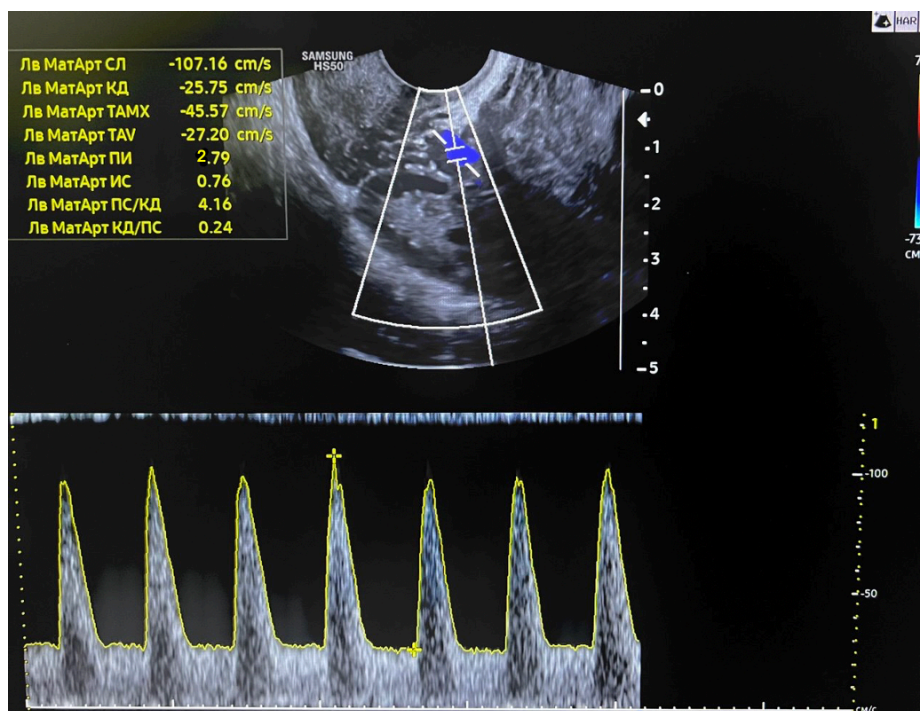


Рис. 5.3.1. Високорезистентний кровотік в матковій артерії зі збереженою формою спектальної кривої терміні гестації 12^{+4} тижнів

На рисунку 5.3.2 наведено приклади спектральних доплерограм з наявністю діастолічної виїмки у двох вагітних основної групи (пацієнтка Б., термін 11^{+6} днів та пацієнтка В., термін 13^{+0} тижнів).

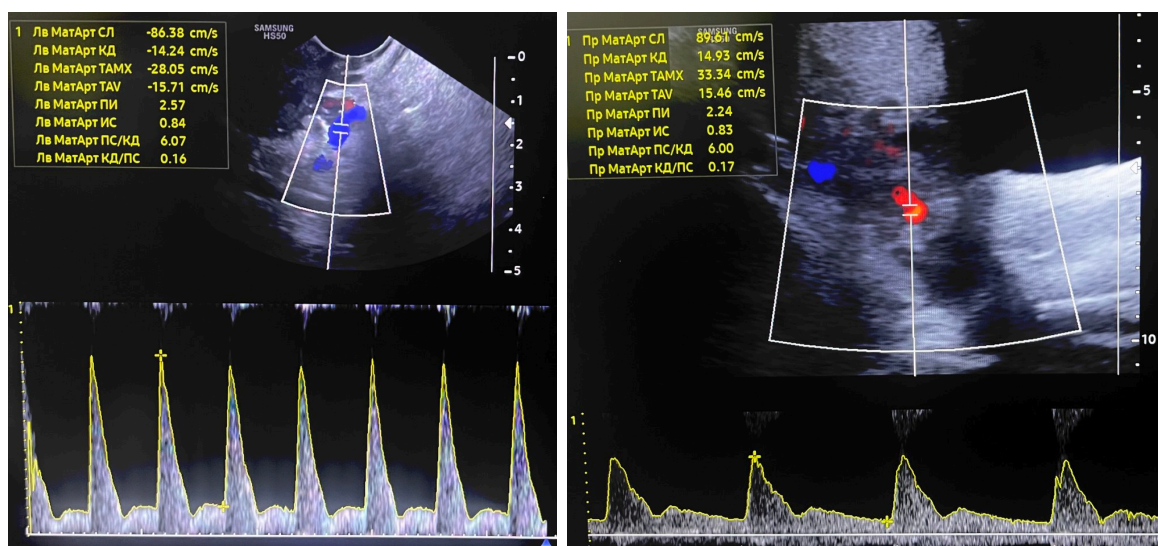


Рис. 5.3.2. Спектральна доплерограма маткової артерії з діастолічною виїмкою у пацієнток основної групи (зліва – термін 11^{+6} днів, справа – 13^{+0} тижнів)

Діастолічна виїмка є відображенням неповноцінності ремоделювання спіральних артерій і маркером високого периферичного опору в басейні маткових артерій [50, 72, 147, 170, 255]. Даний феномен може виявлятися як в одній, так і одночасно в обох маткових артеріях. Узагальнені дані щодо частоти виявлення діастолічної виїмки наведено в таблиці 5.3.2.

Таблиця 5.3.2

Частота виявлення діастолічної виїмки в обстежених першовагітних в терміні гестації 11-13 тижнів

Показник	Група	Присутня	% з наявною виїмкою	p
Діастолічна виїмка в обох МА	Основна (n=68)	22	32,4	0,001
	Контрольна (n=30)	1	3,3	
Діастолічна виїмка в одній МА	Основна (n=68)	8	11,8	0,719
	Контрольна (n=30)	2	6,7	

У третини жінок основної групи (22; 32,4 %) виявлялась двобічна діастолічна виїмка маткових артерій (контрольна група – 1; 3,3 %). ($p = 0,001$). Що стосується наявності діастолічної виїмки лише в одній артерії, відмінності між групами не досягали статистичної значущості: в основній групі — 8 випадків (11,8 %), у контрольній — 2 (6,7 %), $p = 0,719$.

Проведені дослідження свідчать, що наявність двобічної діастолічної виїмки може розглядатися як ознака, асоційована з підвищеним ризиком виникнення прееклампсії.

Оскільки діастолічна виїмка відображає неповноцінність ремоделювання спіральних артерій, ми також проаналізували її взаємозв'язок із середнім RІср. та PІср.

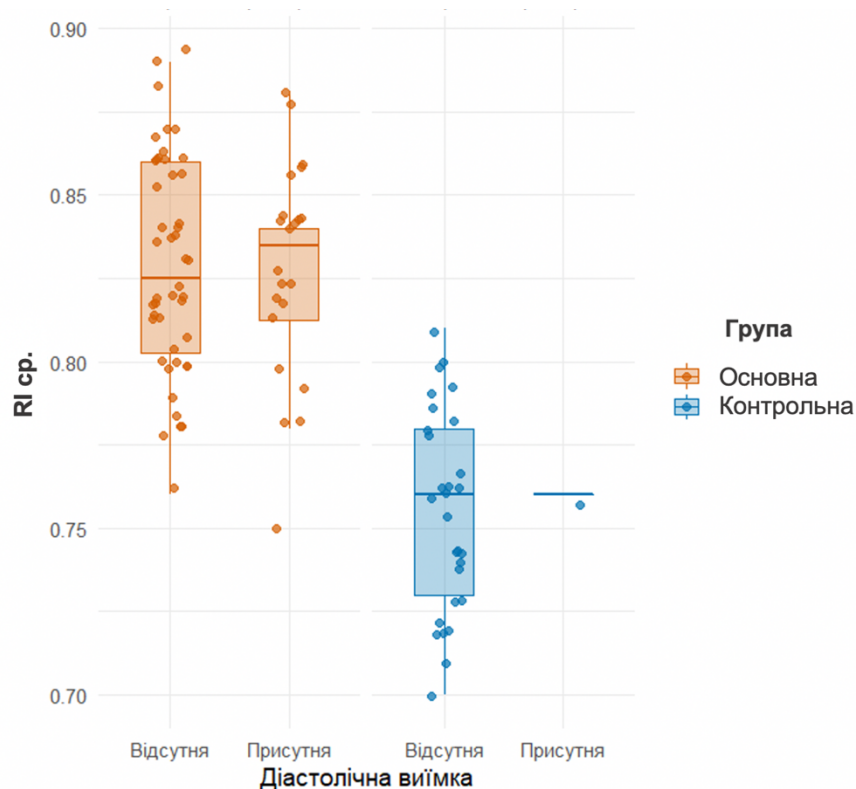


Рис. 5.3.3. Розподіл середнього індексу резистентності ($RI_{ср.}$) залежно від наявності діастолічної виїмки в обстежених першовагітних

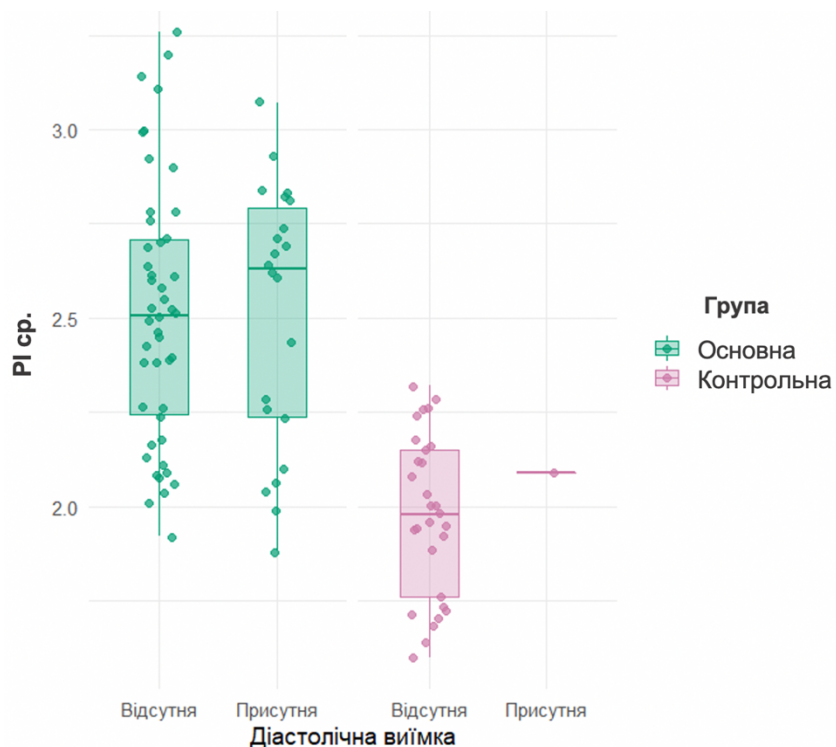


Рис. 5.3.4. Розподіл середнього пульсаційного індексу ($PI_{ср.}$) залежно від наявності діастолічної виїмки в обстежених першовагітних

RI_{ср.} у пацієнток основної групи без діастолічної виїмки становив 0,83 (0,80; 0,86), а з діастолічною виїмкою – 0,84 (0,81; 0,84); відповідно, RI_{ср.} у цих підгрупах був 2,51 (2,25; 2,71) та 2,63 (2,24; 2,79). У контрольній групі без діастолічної виїмки RI_{ср.} становив 0,76 (0,73; 0,78), а з діастолічною виїмкою – 0,76 (0,76; 0,76); відповідно, RI_{ср.} у цих підгрупах складав 1,98 (1,76; 2,15) та 0,97 (0,87; 1,12) (рис. 5.3.3 та 5.3.4).

Отримані результати свідчать, що індекс резистентності та пульсаційний індекс відображають єдину патофізіологічну основу – підвищений судинний опір у матково-плацентарному басейні – і можуть розглядатися як взаємодоповнюючі кількісні показники.

Водночас форма доплерометричної хвилі (зокрема, поява діастолічної виїмки) забезпечує якісну характеристику гемодинамічних порушень, відображаючи неповноцінність ремоделювання спіральних артерій та посилення периферичного опору.

Отримані дані щодо наявності діастолічної виїмки та змін індексів резистентності підтверджують, що саме гемодинамічні параметри маткових артерій є чутливими маркерами ранніх порушень плацентації. Разом із цим, виникає потреба проаналізувати їх у поєднанні з гормональними показниками, оскільки судинні зміни не є ізольованими, а формуються під впливом системних регуляторних механізмів. Саме інтеграція гормональних і ультразвукових характеристик може дозволити відслідкувати послідовний ланцюг подій, що призводять до підвищеного судинного опору і, зрештою, до формування клінічних проявів прееклампсії.

Аналіз даних показав наявність послідовного ланцюга взаємозв'язків між гормональними та ультразвуковими показниками у вагітних, що дозволяє виділити інтегративні маркери ризику розвитку прееклампсії.

По-перше, співвідношення E2/T демонструє помірний негативний зв'язок із RI_{ср.} ($\rho = -0,47$, Spearman), що свідчить про асоціацію відносного

переважання естрогенів над андрогенами з нижчим судинним опором у матково-плацентарному басейні. З огляду на відому вазодилатуючу та ангіогенну дію естрогенів, зниження співвідношення E2/T може відображати дисбаланс гормональної регуляції, який сприяє формуванню ендотеліальної дисфункції та порушенню адаптації маткових артерій у ранні терміни вагітності (рис. 5.3.5).

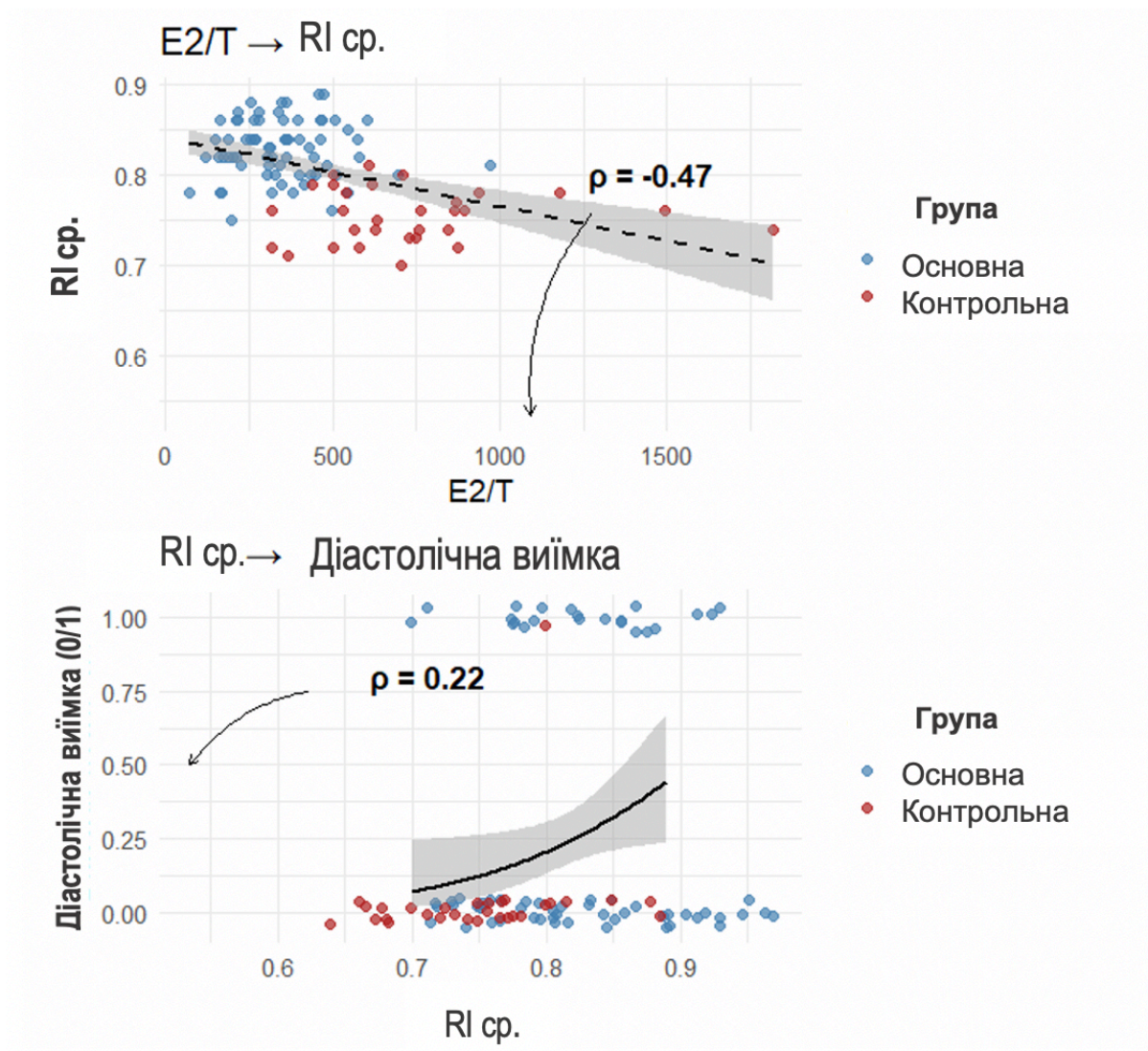


Рис. 5.3.5. Ланцюг взаємозв'язків: E2/T → RI sr. → Діастолічна виїмка

По-друге, RI sr. має легкий позитивний зв'язок із наявністю двобічної діастолічної виїмки ($\rho = 0,22$, Spearman), що узгоджується з уявленнями про взаємозв'язок підвищеного судинного опору та неповної трансформації

спіральних артерій. Наявність діастолічної виїмки розглядається як прояв збереження високорезистентного кровотоку, а виявлений зв'язок може відображати ранні порушення матково-плацентарної гемодинаміки, асоційовані з неадекватною судинною адаптацією у процесі плацентації.

Поєднаний аналіз гормонального гомеостазу, плацентарного маркера PAPP-A та матково-плацентарного кровообігу дозволяє виділити послідовну ланку патогенезу розвитку прееклампсії: дисбаланс гормональних співвідношень (зниження E2/T та P4/T) виступає як ініціатор, який провокує ранню дисфункцію трофобласта – ключовий медіатор порушень плацентації, що відображається зниженням рівня PAPP-A; це, у свою чергу, сприяє підвищенню судинного опору в маткових артеріях та дисфункції ендотелію, що є центральними ланками механізму формування клінічних проявів прееклампсії.

Резюме:

1. Перебіг вагітності у жінок із високим ризиком прееклампсії характеризується обтяженим соматичним (варикозна хвороба вен нижніх кінцівок – 17,6 % проти 6,7 % у контрольній групі) та гінекологічним (ендометріоз – 11,8 % проти 3,3 %; запальні захворювання геніталій – 26,5 % проти 10,0 %) анамнезом. Виявлені особливості фонові патології можна розцінювати як чинники, що потенціюють ризик розвитку плацентарної дисфункції та прееклампсії.
2. У першовагітних жінок із високим ризиком розвитку прееклампсії гормональний гомеостаз характеризувався зсувом стероїдного профілю у бік відносної гіпоестрогенії (естрадіол — 2223,1 пг/мл проти 2684,7 пг/мл; $p = 0,002$) та гіпопрогестеронемії (45,13 нмоль/л проти 60,98 нмоль/л; $p < 0,001$) на тлі підвищеного рівня тестостерону (6,79 нмоль/мл проти 3,98 нмоль/мл відповідно; $p < 0,001$). На тлі зазначених гормональних змін відзначалося зниження рівня плацентарного маркера PAPP-A (2,89 МО/л

проти 5,48 МО/л; $p < 0,001$), що свідчить про ранні порушення трофобластичної функції та плацентації.

3. Інтегративна оцінка гормонального профілю засвідчила дисбаланс стероїдного регулювання процесів плацентації у першовагітних жінок із високим ризиком розвитку преєклампсії. Співвідношення E2/P4 характеризувалося тенденцією до підвищення — $51,71 \pm 18,38$ проти $45,12 \pm 12,88$ у контрольній групі ($p = 0,045$), що відображає відносну недостатність прогестеронової ланки. Водночас співвідношення P4/T знижувалось більш ніж у два рази — $6,65 (5,75; 7,92)$ проти $15,25 (13,15; 18,50)$ відповідно ($p < 0,001$). Співвідношення E2/T зменшувалося майже вдвічі — $339,24 (236,19; 446,84)$ проти $669,17 (532,05; 858,23)$ у контрольній групі ($p < 0,001$), що свідчить про формування гіперандрогенного варіанту гормонального дисбалансу. Кореляційний аналіз показав помірний прямий зв'язок середньої сили співвідношень E2/T і P4/T з рівнем PAPP-A ($r = 0,47$ та $r = 0,42$ відповідно; $p < 0,05$), тоді як окремі гормони в абсолютних значеннях кореляційної асоціації не виявили. ROC-аналіз співвідношення E2/T підтверджує високу чутливість у прогнозуванні преєклампсії: оптимальне cut-off за індексом Юдена — 498,25, чутливість — 0,87, специфічність — 0,87.

4. Доплерометричне дослідження у першовагітних із високим ризиком преєклампсії засвідчило достовірне підвищення судинного опору в матково-плацентарному басейні, що проявлялося зростанням індексу резистентності ($0,78$ проти $0,65$; $p < 0,01$) та пульсаційного індексу ($1,72$ проти $1,42$; $p < 0,01$) у маткових артеріях. У 32,4% пацієток основної групи виявлено ранню діастолічну виїмку в обох маткових артеріях ($p = 0,001$), що свідчить про порушення процесів судинного ремоделювання.

5. Таким чином, поєднаний аналіз гормонального гомеостазу, плацентарного маркера PAPP-A та показників матково-плацентарного кровообігу дозволяє реконструювати послідовний патогенетичний ланцюг

розвитку прееклампсії: порушення гормональних співвідношень, зокрема зниження E2/T та P4/T, призводить до ранньої дисфункції трофобласта, що відображається зменшенням рівня PAPP-A, що, у свою чергу, спричиняє підвищення судинного опору в маткових артеріях і формування клінічних проявів прееклампсії.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях:

Бенюк, В., Комар, В., Вигівська, Л., Манжула, Л., Ільницька, Т., Шаповалюк, О., & Ковалюк, Т. (2025). Гормонально-судинна інтеграція як основа ранніх порушень плацентації у жінок із високим ризиком розвитку прееклампсії. *Репродуктивне здоров'я жінки*, (8), 105–115. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.8.2025.349136>

РОЗДІЛ 6

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОЇ СТРАТЕГІЇ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ У ПЕРШОВАГІТНИХ ЖІНОК З ВИСОКИМ РИЗИКОМ РОЗВИТКУ ПРЕЕКЛАМПСІЇ

6.1. Патогенетичне обґрунтування обраного режиму комплексної стратегії медикаментозної профілактики для запобігання розвитку пreekлампсії у першовагітних жінок групи високого ризику.

Аналіз наукової літератури та результатів проведених клінічних досліджень свідчить про те, що, хоча існує широкий спектр підходів до профілактики пreekлампсії, їх ефективність усе ще залишається обмеженою. Незважаючи на застосування різних стратегій, спрямованих на зниження ризику розвитку гіпертензивних станів під час вагітності, жоден із методів не забезпечує повної профілактики, що зумовлює необхідність пошуку нових стратегій та вдосконалення існуючих.

У цьому контексті проведене нами клінічне обстеження першовагітних жінок із високим ризиком розвитку пreekлампсії (розділ 5) дало змогу ідентифікувати низку взаємопов'язаних патогенетичних чинників, які визначають несприятливий прогноз та зумовлюють необхідність розробки цілеспрямованих профілактичних заходів.

Встановлено, що для вагітних з високим ризиком розвитку пreekлампсії характерною є наявність обтяженого соматичного та гінекологічного анамнезу, зокрема варикозної хвороби, ендометріозу, запальних захворювань статевих органів, які, вочевидь, формують преморбідне тло для розвитку ендотеліальної дисфункції та порушень локальної гемодинаміки, що в подальшому виступає фоном для неповноцінної плацентації.

Особливої уваги заслуговують виявлені зміни гормонального гомеостазу: достовірне зниження рівня PAPP-A та естрадіолу на тлі підвищеної концентрації тестостерону супроводжувалося істотним зниженням інтегративних показників E2/T та P4/T, які, на відміну від абсолютних концентрацій гормонів, продемонстрували більш тісний зв'язок із біохімічними маркерами функціонування трофобласту. Таким чином, виявлений дисбаланс можна розглядати як ранній біохімічний предиктор порушеної плацентації, що зумовлює подальше формування судинно-гемодинамічних змін.

У свою чергу, за результатами доплерометрії у вагітних групи високого ризику простежувалося підвищення індексу резистентності та пульсаційного індексу маткових артерій, а також значно вища частота виявлення двобічної діастолічної виїмки, що розцінюється як ознака дефектної інвазії трофобласту й персистенції високорезистентного кровотоку.

Підсумовуючи, інтеграція гормональних та ультразвукових характеристик дозволяє реконструювати послідовний патогенетичний ланцюг: зниження співвідношень E2/T та P4/T → редукція рівня PAPP-A → підвищення судинного опору у матково-плацентарному басейні → формування клінічних проявів прееклампсії.

У цьому контексті, виходячи як із даних літератури, так і з власних результатів, постає очевидним, що профілактика прееклампсії має бути комплексною та патогенетично обґрунтованою, а не універсальною або «стандартною». Саме ці спостереження створюють наукове підґрунтя для розробки режиму комплексної стратегії медикаментозної профілактики, спрямованого на багаторівневу корекцію виявлених патогенетичних зрушень.

У межах такої стратегії ми виділили три основні напрями впливу:

1. Судинно-ендотеліальний компонент: включення препаратів із вазодилатуючими, антиоксидантними та метаболічними властивостями (зокрема L-аргініну та кальцію), які сприяють нормалізації ендотеліальної функції, покращенню мікроциркуляції та оптимізації процесів плацентації.
2. Антиагрегантний компонент: застосування низьких доз ацетилсаліцилової кислоти, що забезпечує антиагрегантний та ендотеліопротекторний ефекти, знижуючи судинний опір у матково-плацентарному басейні.
3. Гормональна підтримка та корекція дисбалансу: використання мікронізованого прогестерону як засобу гормональної підтримки, що коригує виявлений дефіцит прогестерону та забезпечує антианδροгенний вплив.

У межах судинно-ендотеліального компонента комплексної стратегії особлива увага приділяється препаратам, здатним нормалізувати функцію ендотелію, покращити мікроциркуляцію та сприяти оптимальній плацентації. Це зумовлено тим, що під час патологічної вагітності порушення ендотеліальної функції є одним із ключових патогенетичних факторів у розвитку гіпертензивних розладів. Гестаційна ендотеліопатія, характерна для гіпертензивних розладів вагітності, супроводжується порушенням функції ендотелію, що проявляється недостатньою продукцією судинорозширювальних медіаторів, зокрема оксиду азоту (NO) [40, 152, 180]. NO є ключовим вазоактивним агентом, який регулює тонус судин, інгібує адгезію та агрегацію тромбоцитів, підтримує нормальний оксидантний баланс, контролює проліферацію та апоптоз клітин, а також обмежує запальні процеси в ендотелії [101, 171, 253].

При гестаційних гіпертензивних розладах підвищується рівень ендогенного інгібітора синтази NO – асиметричного диметиламін-окислотного деривату (ADMA), що конкурентно блокує NOS (особливо NOS3) і знижує перетворення L-аргініну в NO [69, 286]. Відтак зменшується

продукція NO, підвищується периферичний судинний опір у матково-плацентарному басейні і порушується адекватна плацентарна перфузія — ключовий етап у формуванні прееклампсії [77].

Поповнення субстрату (L-аргініну) або модулювання метаболітів аргініна-NO-шляху здатні відновити продукцію NO, знизити судинний тонус, поліпшити мікроциркуляцію та зменшити тромбоагрегативні й запальні процеси [262, 282]. Саме тому застосування L-аргініну (як прекурсора NO) має патогенетичний сенс у профілактиці/модифікації перебігу прееклампсії — особливо в групах з підвищеним ADMA або ранніми ультразвуковими ознаками високорезистентного кровотоку.

Добова доза препарату становила 3 г/добу (що еквівалентно 1г тричі на добу), пероральна форма прийому. Профілактичний курс розпочинався вже з етапу першого пренатального скринінгу (11–13 тижнів гестації) та тривав протягом 8 тижнів. Надалі, у випадках виявлення високорезистентного кровотоку за даними другого скринінгу (20–22 тижні), додатково проводився доплерометричний аналіз кровотоку в очній артерії. При наявності змін, що свідчили про персистенцію судинних порушень, курс профілактики продовжувався до 35⁺⁶ тижнів вагітності.

Патогенетичне обґрунтування призначення кальцієвої суплементації ґрунтується на ролі кальцію в регуляції судинного тонусу, ендотеліальної функції та кальцій-залежних сигнальних шляхів, що беруть участь у формуванні матково-плацентарного кровообігу. Дефіцит кальцію асоціюється з підвищенням внутрішньоклітинної концентрації кальцію в гладеньком'язових клітинах судин, активацією вазоконстрикторних механізмів і зростанням судинного опору, що сприяє розвитку гестаційної гіпертензії та прееклампсії [112, 166, 264, 266, 267, 277, 279]. Починаючи з другого триместру, коли відбувається інтенсивна перебудова матково-плацентарного кровотоку та зростає потреба плода в кальції, адекватна кальцієва суплементація сприяє зниженню судинної реактивності,

покращенню ендотелій-залежної вазодилатації та стабілізації гемодинамічних процесів, що обґрунтовує її застосування з 16⁺⁰ до 35⁺⁶ тижнів вагітності в дозування 2,0 г/добу як патогенетично доцільний профілактичний підхід.

Антиагрегантний компонент профілактики представлений застосуванням низьких доз ацетилсаліцилової кислоти (АСК), яка чинить антиагрегантний та ендотеліопротекторний вплив, сприяючи зниженню судинного опору у матково-плацентарному басейні [143]. Подібно до L-аргініну, де ефективність залежить від патогенетично обґрунтованого та поетапного застосування, використання АСК також залишається предметом наукових дискусій [88, 123]. Зокрема, актуальним є питання вибору оптимальної дози та термінів початку терапії, оскільки універсального стандарту призначення наразі не існує [127].

З патогенетичної точки зору застосування аспірину ґрунтується на гіпотезі про дисбаланс між простагліном (простаглідином I₂) і тромбоксаном A₂ у розвитку прееклампсії, а його низькі дози вибірково пригнічують синтез тромбоксану A₂, що сприяє зниженню ризику захворювання та покращенню перфузії утеро-плацентарного комплексу [165, 270, 271, 273]. У наукових дослідженнях і клінічних настановах, зокрема рекомендаціях Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ, 2011) [278], Національного інституту охорони здоров'я та удосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE, 2019) [274], Американського коледжу акушерів і гінекологів (ACOG, 2018, 2020) [10, 19], Міжнародної федерації гінекології та акушерства (FIGO, 2019) [201] та Міжнародного товариства з вивчення гіпертонії під час вагітності (ISSHP, 2018) [36], переважно рекомендується застосування препарату в дозах від 75 до 150 мг на добу.

В нашому дослідженні ми орієнтувалися на наведені вище рекомендації щодо використання АСК у жінок з високим ризиком

пreeкламписії, враховуючи результати розрахунку ризиків за допомогою розробленої нами математичної моделі прогнозування (розділ 4) в першому триместрі. Прийом аспірину в дозі 150 мг щоденно розпочинався з 11–13⁺⁶ тижнів вагітності та продовжувався до 35⁺⁶ тижнів.

Раніше прогестерон розглядався як засіб профілактики пreeкламписії. Хоча в клінічній практиці його застосування для цієї мети не набуло широкого поширення, сучасні дані вказують, що він здатен реалізовувати декілька взаємодоповнюючих механізмів: відновлення гормонального балансу, антиандрогенний вплив та сприяння розвитку імунологічної толерантності між матір'ю та плодом [224, 289]. Таким чином, використання мікронізованого прогестерону може розглядатися як патогенетично обґрунтована стратегія, що здатна впливати як на ендокринний, так і на імунний рівень регуляції гестації, знижуючи ризик формування пreeкламписії [283].

Існує багато факторів, які впливають на регуляцію імунної системи на фето-материнському інтерфейсі, серед яких особливу роль відіграє антиген людських лейкоцитів G (HLA-G), що запобігає імунному відторгненню плоду та забезпечує нормальний розвиток плоду і плацентацию. Під час нормальної вагітності клітини екстравільозного трофобласту активно експресують HLA-G, що визначає здатність до інвазії. HLA-G має кілька ізоформ, серед яких найбільш поширеними є HLA-G1 та HLA-G5, які існують у вигляді розчинних форм. HLA-G1 регулює проліферацію та активацію Т-лімфоцитів і NK-клітин для підтримки фето-материнської імунної толерантності, а HLA-G5 – контролює продукцію цитокінів Т-клітинами, активованими алоантигенами. У жінок з пreeкламписією плацентарні трофобласти мають порушену здатність до регуляції експресії HLA-G, а рівень розчинного HLA-G у сироватці значно знижений порівняно з жінками без пreeкламписії. Дослідження також показують, що

зниження рівня HLA-G в плаценті та сироватці може бути пов'язане з порушенням процесу плацентації, що сприяє розвитку прееклампсії [150].

У дослідженні Wan J та колег (2018) виявлено значне зниження рівнів прогестерону в сироватці крові у жінок з прееклампсією порівняно з контрольною групою. Це зниження також спостерігалось в культурах плацентарних експлантатів від жінок із прееклампсією, що свідчить про порушення функції плаценти при цьому захворюванні [272]. У нашому проспективному дослідженні першовагітних жінок із високим ризиком розвитку прееклампсії аналогічно було виявлено достовірне зниження рівня прогестерону, що супроводжувалося зміщенням співвідношень E2/T та P4/T у бік відносного дефіциту естрогенів і прогестерону відносно тестостерону. Ці гормональні зміни корелювали зі зниженням рівня PAPP-A та підвищенням судинного опору у матково-плацентарному басейні, що підтверджує тісний патогенетичний зв'язок між гормональним дисбалансом та ранніми порушеннями плацентації у жінок групи високого ризику.

Відомо, що прогестерон стимулює підвищення рівня білка HLA-G у цитотрофобластах плаценти, що визначає можливість використання прогестерону як засобу для зниження ризику розвитку прееклампсії [106].

У дослідженні PROMISE (2015), яке оцінювало ефективність вагінального прогестерону для профілактики викидня у 836 жінок з рецидивуючими викиднями, одним із вторинних результатів виявилось зниження ризику розвитку прееклампсії на 25% (відношення ризиків (BP) 0,75, 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,29–1,96) [60]. У дослідженні PRISM (2019), яке порівнювало вагінальний прогестерон з плацебо для профілактики викидня на значно більшій вибірці 4153 жінок з загрозою викидня в першому триместрі, підтверджено попередні результати: у групі, що отримувала прогестерон, ризик розвитку прееклампсії знизився на 37% (BP 0,63, 95% ДІ 0,39–1,01) [185].

Враховуючи виявлений високий ризик розвитку прееклампсії у пацієнток з порушеннями функції яєчників та гормональним дисбалансом в анамнезі, а також ознаками загрози переривання вагітності в першому триместрі, ми розглянули застосування прогестерону для профілактики цього стану. Зокрема, серед вагітних групи ризику ми призначали вагінальний мікронізований прогестерон у дозі 200 мг двічі на добу (400 мг на добу) з 11–13⁺⁶ тижнів до 33⁺⁶ тижнів вагітності.

6.2. Ультразвукові морфометричні та доплерометричні критерії утеро-фето-плацентарного комплексу у 2–3 триместрі у першовагітних досліджуваних груп залежно від застосованої профілактичної стратегії.

Для оцінки стану фето-плацентарного комплексу у другому триместрі вагітності (20–22 тижні) проведено аналіз ультразвукових маркерів патологічних змін у плаценті, навколоплідних водах та плода (табл. 6.2.1.).

Аналіз ультразвукових маркерів порушень фето-плацентарного комплексу в другому триместрі демонструє вищу частоту патологічних змін у вагітних обох підгруп по відношенню до контрольної групи, проте застосування розробленої комплексної профілактики асоціювалось із менш вираженими відхиленнями порівняно зі стандартною профілактикою.

Гіперплазія плаценти спостерігалася у поодиноких випадках і частіше реєструвалася у жінок II підгрупи – у 5 (15,6%), порівняно з I підгрупою – 3 (8,3%) та контрольною групою – 1 (3,3%; $p > 0,05$). Аналогічна тенденція відзначалася і щодо гіпоплазії плаценти, частота якої була вищою у II підгрупі – 4 (12,5%) проти 1 (2,8%) у I підгрупі та 1 (3,3%) у контролі ($p > 0,05$). Аномалії прикріплення плаценти (низьке розташування, передлежання) виявлено у 6 (18,8%) жінок II підгрупи, що вдвічі перевищувало показник I підгрупи – 3 (8,3%), у контрольній групі жодного випадку не зафіксовано ($p=0,02$ для II підгрупи проти контролю).

Таблиця 6.2.1

Ультразвукові маркери порушень фето-плацентарного комплексу в обстежених першовагітних в другому триместрі

Ознака	I підгрупа, n=36	II підгрупа, n=32	Контрольна група, n=30	p1-2 p1-3 p2-3
Гіперплазія плаценти	3 (8,3%)	5 (15,6%)	1 (3,3%)	0,58 0,74 0,22
Гіпоплазія плаценти	1 (2,8%)	4 (12,5%)	1 (3,3%)	0,28 0,54 0,38
Аномалії прикріплення плаценти	3 (8,3%)	6 (18,8%)	0 (0,0%)	0,37 0,27 0,02
Додаткова часточка плаценти	4 (11,1%)	2 (6,2%)	2 (6,7%)	0,78 0,83 0,65
Кісти плаценти	6 (16,7%)	5 (15,6%)	2 (6,7%)	0,83 0,38 0,47
Маловоддя	2 (5,6%)	2 (6,2%)	0 (0,0%)	0,69 0,54 0,49
Багатоводдя	2 (5,6%)	4 (12,5%)	0 (0,0%)	0,56 0,54 0,11
Мала гестаційна вага плода	1 (2,8%)	1 (3,1%)	0 (0,0%)	0,51 0,93 0,98

Кісти плаценти частіше реєструвалися у жінок із високим ризиком розвитку преєклампсії – у 16,7% I підгрупи та 15,6% II підгрупи, тоді як серед пацієнток контрольної групи їх частота становила 6,7% ($p > 0,05$). Щодо порушень амніотичної рідини, маловоддя зустрічалось у 2 випадках (5,6%) як в I, так і в II підгрупах, тоді як у контрольній групі не виявлено жодного випадку. Натомість багатоводдя зареєстровано у 4 (12,5%) жінок

II підгрупи та лише у 2 (5,6%) пацієнток I підгрупи, у контролі патологія не виявлена.

Мала гестаційна вага плода виявлена поодинокими випадками в I (2,8%) та II (3,1%) підгрупах і не зустрічалась у контрольній ($p>0,05$).

Аналіз ультразвукових маркерів фето-плацентарного комплексу у третьому триместрі (30 – 32 тижні гестації) показав збереження тенденції, виявленої на попередньому етапі під час другого скринінгу (20 – 22 тижні вагітності). Загалом патологічні зміни частіше зустрічались у II підгрупі, тоді як комплексна профілактика сприяла зменшенню вираженості відхилень та частіше наближала показники до контрольної групи (табл. 6.2.2).

Так, гіперплазія плаценти мала подібну частоту в обох підгрупах – 5 (13,9%) в I та 4 (12,5%) у II, тоді як у контрольній групі зафіксовано лише 1 (3,3%) випадок ($p>0,05$).

Натомість для гіпоплазії плаценти виявлено достовірні відмінності: у II підгрупі – 7 (21,9%) випадків, в I підгрупі – 6 (16,7%), у контрольній групі патологія була відсутня ($p=0,03$ для II підгрупи проти контролю, $p=0,01$ для I підгрупи проти контролю).

Аномалії прикріплення плаценти у третьому триместрі траплялись рідко та відзначались лише у II підгрупі – 2 (6,3%), тоді як в I підгрупі та контрольній групі їх не зареєстровано ($p>0,05$).

Додаткова часточка плаценти мала стабільний характер: 4 (11,1%) в I підгрупі, 2 (6,2%) у II підгрупі та 2 (6,7%) у контролі ($p>0,05$). Аналогічно кісти плаценти діагностовано у 11,1%, 15,6% та 6,7% жінок відповідно ($p>0,05$).

Щодо кількості амніотичної рідини, маловоддя відзначалось у 2 (5,6%) жінок I підгрупи та 4 (12,5%) пацієнток II підгрупи, у контролі – лише 1 (3,3%) випадок ($p>0,05$). Багатоводдя реєструвалось у 2 (5,6%), 4 (12,5%) та 2 (6,7%) жінок відповідно ($p>0,05$).

Таблиця 6.2.2

Ультразвукові маркери порушень фето-плацентарного комплексу в обстежених першовагітних в третьому триместрі

Ознака	I група, n=36	II підгрупа, n=32	Контрольна група, n=30	p1-2 p1-3 p2-3
Гіперплазія плаценти	5 (13,9%)	4 (12,5%)	1 (3,3%)	0,85 0,28 0,38
Гіпоплазія плаценти	6 (16,7%)	7 (21,9%)	0 (0,0%)	0,81 0,03 0,01
Аномалії прикріплення плаценти	0 (0,0%)	2 (6,3%)	0 (0,0%)	0,42 1,00 0,49
Додаткова часточка плаценти	4 (11,1%)	2 (6,2%)	2 (6,7%)	0,78 0,84 0,65
Кісти плаценти	4 (11,1%)	5 (15,6%)	2 (6,7%)	0,85 0,84 0,47
Маловоддя	2 (5,6%)	4 (12,5%)	1 (3,3%)	0,56 0,87 0,38
Багатоводдя	2 (5,6%)	4 (12,5%)	2 (6,7%)	0,56 0,74 0,73
Мала гестаційна вага плода	2 (5,6%)	6 (18,8%)	1 (3,3%)	0,19 0,87 0,12
Затримка росту плода	1 (2,8%)	5 (15,6%)	0 (0,0%)	0,15 0,93 0,05

Серед показників розвитку плода мала гестаційна вага зустрічалась переважно у II підгрупі – 6 (18,8%) випадків проти 2 (5,6%) в I підгрупі та 1 (3,3%) у контролі ($p>0,05$). Водночас затримка росту плода (ЗРП) діагностована у 5 (15,6%) жінок II групи, в I підгрупі лише у 1 (2,8%)

випадку, а в контрольній групі – відсутня. Відмінність між II підгрупою та контролем була статистично достовірною ($p=0,05$).

Порівняльний аналіз другого та третього триместрів демонструє, що спектр ультразвукових маркерів патології фето-плацентарного комплексу змінюється в динаміці вагітності. У другому триместрі домінували переважали структурно-анатомічні зміни (аномалії прикріплення плаценти, поява кіст, початкові зміни амніотичної рідини), тоді як у третьому триместрі більш чітко проявилися маркери плацентарної недостатності та порушення росту плода (гіпоплазія плаценти, мала гестаційна вага плода, ЗРП).

Розроблений профілактичний комплекс асоціювався із менш вираженим накопиченням патологічних змін: у другому триместрі дозволив зменшити ранні ехографічні маркери плацентарної дисфункції, а в третьому – запобігав формуванню клінічно значущих проявів, таких як гіпоплазія плаценти та ЗРП, що підкреслює патогенетичну спрямованість комплексу та його переваги над стандартними підходами.

У таблиці 6.2.3 наведено показники фетальної та материнської гемодинаміки, отримані за допомогою доплерометрії у II та III триместрах вагітності у досліджуваних групах. Оцінювались цереброплацентарне відношення (CPR), пульсаційний індекс середньої мозкової артерії плода (PI MCA), пуповинної артерії (PI UA) та маткової артерії (PI UtA).

Зменшення CPR та PI MCA свідчить про можливу фетальну адаптацію до гіпоксії, тоді як підвищення PI UA та PI UtA відображає підвищений опір у плацентарному та матковому руслі відповідно [94, 107, 125, 159].

У I підгрупі показник PI UtA зменшився у 1,46 рази (з $1,45 \pm 0,06$ у II триместрі до $0,99 \pm 0,09$ у III триместрі), що свідчить про поступову нормалізацію матково-плацентарного кровотоку на тлі запропонованої комплексної терапії. У контрольній групі показники пульсаційного індексу

маткової артерії склали відповідно: II триместр – $1,39 \pm 0,06$, III триместр – $0,95 \pm 0,10$. У III триместрі показник PI UtA у I підгрупі перевищував контрольне значення лише на 4,2%, що свідчить про відновлення матково-плацентарного кровотоку під впливом комплексної профілактики.

У II підгрупі показник PI UtA знизився з $1,52 \pm 0,07$ у II триместрі до $1,04 \pm 0,09$ у III триместрі. Проте, у III триместрі його значення залишались на 9,5 % вищими, ніж у контрольній групі, що свідчить про менш виражений вплив стандартизованих профілактичних заходів на стан матково-плацентарного кровотоку.

Однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA свідчить про статистично значущу різницю показників між триместрами ($p < 0,001$): парні порівняння показали, що у III триместрі PI UtA у I підгрупі знизився на 5,1% у порівнянні з II підгрупою ($p = 1,3e-05$), та на 4,2 % перевищував показники контрольної групи ($p = 0,0004$). У II підгрупі показники PI UtA у III триместрі перевищували відповідні значення у вагітних контрольної групи на 9,5 %, що свідчить про менш ефективний вплив стандартної профілактики на відновлення матково-плацентарної гемодинаміки.

Таким чином, визначена динаміка PI UtA підтверджує послідовність гемодинамічних змін від I до III триместру, що доводить переваги розробленого профілактичного комплексу у нормалізації опору в маткових артеріях та оптимізації матково-плацентарної перфузії.

Решта показників гемодинаміки плода теж продемонстрували покращення в динаміці на тлі запропонованого комплексу медикаментозної профілактики. Показник PI MCA у I підгрупі знизився з $1,75 \pm 0,13$ у II триместрі до $1,49 \pm 0,12$ у III, дорівнюючи значенням контрольної групи ($1,49 \pm 0,12$), що свідчить про повну нормалізацію церебрального кровотоку плода під впливом комплексної профілактики. У II підгрупі PI MCA знизився з $1,74 \pm 0,11$ у II триместрі до $1,39 \pm 0,13$ у III, що відповідає на 6,7 % нижчому значенню порівняно з контролем ($p = 0,002$).

Таблиця 6.2.3

Динаміка показників фетальної та материнської гемодинаміки у II та III триместрах вагітності в обстежених групах

Показник	Група	II триместр (середнє ± SD, Q ₂₅ –Q ₇₅)	III триместр (середнє ± SD, Q ₂₅ –Q ₇₅)	ANOVA p	Парні порівняння p (Bonferroni)
PI UA (Pulsatility Index of Umbilical Artery)	I підгрупа	1,12 ± 0,09, 1,05–1,18	0,80 ± 0,06, 0,74–0,87	<0,001	Контроль – 0,006, II підгрупа – 0,422
	Контроль	1,04 ± 0,09, 0,97–1,08	0,76 ± 0,06, 0,70–0,82		I підгрупа – 0,006, II підгрупа – 0,00006
	II підгрупа	1,15 ± 0,10, 1,08–1,25	0,85 ± 0,07, 0,78–0,93		Контроль – 0,00006, I підгрупа – 0,422
PI MCA (Pulsatility Index of Middle Cerebral Artery)	I підгрупа	1,75 ± 0,13, 1,62–1,85	1,49 ± 0,12, 1,38–1,59	0,002	Контроль – 0,012, II підгрупа – 1,000
	Контроль	1,84 ± 0,11, 1,73–1,91	1,49 ± 0,12, 1,37–1,61		I підгрупа – 0,012, II підгрупа – 0,004
	II підгрупа	1,74 ± 0,11, 1,65–1,83	1,39 ± 0,13, 1,27–1,53		Контроль – 0,004, I підгрупа – 1,000
CPR (Cerebroplacental Ratio)	I підгрупа	1,31 ± 0,09, 1,27–1,41	1,13 ± 0,07, 1,08–1,20	<0,001	Контроль – 0,002, II підгрупа – 0,884
	Контроль	1,39 ± 0,09, 1,32–1,46	1,19 ± 0,08, 1,12–1,26		I підгрупа – 0,002, II підгрупа – 0,00002
	II підгрупа	1,28 ± 0,10, 1,19–1,37	1,10 ± 0,08, 1,03–1,18		Контроль – 0,00002, I підгрупа – 0,884
PI UtA (Pulsatility Index of Uterine Artery)	I підгрупа	1,45 ± 0,06, 1,36–1,54	0,99 ± 0,09, 0,82–1,16	<0.001	Контроль – 0,0004, II підгрупа – 1,3e-05
	Контроль	1,39 ± 0,06, 1,31–1,47	0,95 ± 0,10, 0,77–1,13		I підгрупа – 0,0004, II підгрупа – 6,5e-13
	II підгрупа	1,52 ± 0,07, 1,41–1,63	1,04 ± 0,09, 0,90–1,18		Контроль – 6,5e-13, I підгрупа – 1,3e-05

Синхронно з покращенням PI MCA та PI UA, CPR у I підгрупі знизився з $1,31 \pm 0,09$ у II триместрі до $1,13 \pm 0,07$ у III, що на 5,0 % менше, ніж у контрольній групі ($1,19 \pm 0,08$), демонструючи позитивну динаміку цереброспалентарного балансу під впливом комплексної профілактики. У II підгрупі CPR у II триместрі становив $1,28 \pm 0,10$, а у III – $1,10 \pm 0,08$, що на 7,6 % нижче контрольних значень ($p < 0,001$).

Оцінка PI UtA у II–III триместрах дозволила відстежити динаміку матково-плацентарного кровотоку у жінок із високим та низьким ризиком прееклампсії. Дані I триместру показали, що у жінок із високим ризиком розвитку прееклампсії спостерігався підвищений опір та пульсаційність маткових артерій, що відповідає дефектній інвазії спіральних артерій і є раннім біомаркером появи клінічних проявів прееклампсії у більш пізніх гестаційних термінах (розділ 5).

Отримані результати демонструють чітку тенденцію до покращення матково-плацентарного кровотоку у жінок, які отримували розроблений профілактичний комплекс. Зокрема, у 72,2 % пацієток I підгрупи показники PI UtA досягли референтних для гестаційного віку значень у II триместрі, що в 1,65 рази перевищувало кількість пацієток з нормативними показниками у II підгрупі. Незважаючи на позитивну динаміку, у 10 (27,8%) пацієток показники PI UtA виходили за межі референтних значень, яким відповідно до розробленого протоколу продовжено прийом L-аргініну до 35⁺⁶ тижнів гестації (табл. 6.2.4).

У I підгрупі показник PI UtA зменшився у 1,46 рази (з $1,45 \pm 0,06$ у II триместрі до $0,99 \pm 0,09$ у III триместрі), що свідчить про поступову нормалізацію матково-плацентарного кровотоку на тлі запропонованої комплексної терапії. У контрольній групі показники пульсаційного індексу маткової артерії склали відповідно: II триместр – $1,39 \pm 0,06$, III триместр – $0,95 \pm 0,10$. У III триместрі показник PI UtA у I підгрупі перевищував

контрольне значення лише на 4,2%, що свідчить про відновлення матково-плацентарного кровотоку під впливом комплексної профілактики.

Таблиця 6.2.4

Розподіл першовагітних за показниками пульсаційного індексу маткових артерій (PI UtA) у II триместрі (20-22 тижні) в залежності від профілактичної стратегії (абс. ч., %)

Група	PI UtA нормальний	PI UtA підвищений	p
I підгрупа, n = 36	26 (72,2%)	10 (27,8%)	0,034
II підгрупа, n = 32	14 (43,8%)	18 (56,2%)	

У II підгрупі показник PI UtA знизився з $1,52 \pm 0,07$ у II триместрі до $1,04 \pm 0,09$ у III триместрі. Проте, у III триместрі його значення залишались на 9,5 % вищими, ніж у контрольній групі, що свідчить про менш виражений вплив стандартизованих профілактичних заходів на стан матково-плацентарного кровотоку.

Однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA свідчить про статистично значущу різницю показників між триместрами ($p < 0,001$): парні порівняння показали, що у III триместрі PI UtA у I підгрупі знизився на 5,1% у порівнянні з II підгрупою ($p = 1,3e-05$), та на 4,2 % перевищував показники контрольної групи ($p = 0,0004$). У II підгрупі показники PI UtA у III триместрі перевищували відповідні значення у вагітних контрольної групи на 9,5 %, що свідчить про менш ефективний вплив стандартної профілактики на відновлення матково-плацентарної гемодинаміки.

Таким чином, визначена динаміка PI UtA підтверджує послідовність гемодинамічних змін від I до III триместру, що доводить переваги комплексної профілактики у нормалізації опору в маткових артеріях та оптимізації матково-плацентарної перфузії.

6.3. Доплерометричні показники очної артерії у першовагітних досліджуваних груп у II триместрі залежно від застосованої профілактичної стратегії

Оцінка матково-плацентарної гемодинаміки у II–III триместрах показала, що підвищений опір у маткових артеріях може відображати системні судинні зміни матері, що передують клінічній маніфестації ознак прееклампсії. З метою ранньої верифікації зазначених порушень було проведено доплерометричне дослідження очної артерії вагітних у II триместрі (20–22 тижні гестації). Таким чином, оцінка доплерометричних характеристик очної артерії є логічним продовженням дослідження системної гемодинаміки матері та дозволяє поєднати локальні (матково-плацентарні) та центральні судинні зміни для більш точної стратифікації ризику та своєчасної корекції профілактичної терапії.

На рис. 6.3.1 представлено типову доплерограму очної артерії у II триместрі з візуалізацією першої (PSV1) та другої (PSV2) пікових систолічних швидкостей.

Результати доплерометрії очної артерії у II триместрі наведені в таблиці 6.3.1. Перша пікова систолічна швидкість (PSV1), що відображає початкову фазу систолічного кровоплину, істотно не відрізнялась між групами ($p=0,455$), що свідчить про співставний базовий рівень центральної гемодинаміки.

Натомість друга пікова систолічна швидкість (PSV2), яка є більш чутливим маркером судинного опору та тонуусу інтракраніальних артерій, виявилась достовірно вищою у II підгрупі ($30,64 \pm 1,24$ см/с) порівняно як з контрольною групою ($28,42 \pm 1,15$ см/с), так і з I підгрупою ($29,08 \pm 1,36$ см/с), $p<0,001$. Аналогічну тенденцію відображає співвідношення PSV2/PSV1: найнижчі показники відзначені у контрольній групі ($0,846 \pm 0,016$), проміжні – у I ($0,874 \pm 0,019$), та найвищі – у II підгрупі ($0,911 \pm 0,020$), $p<0,001$.

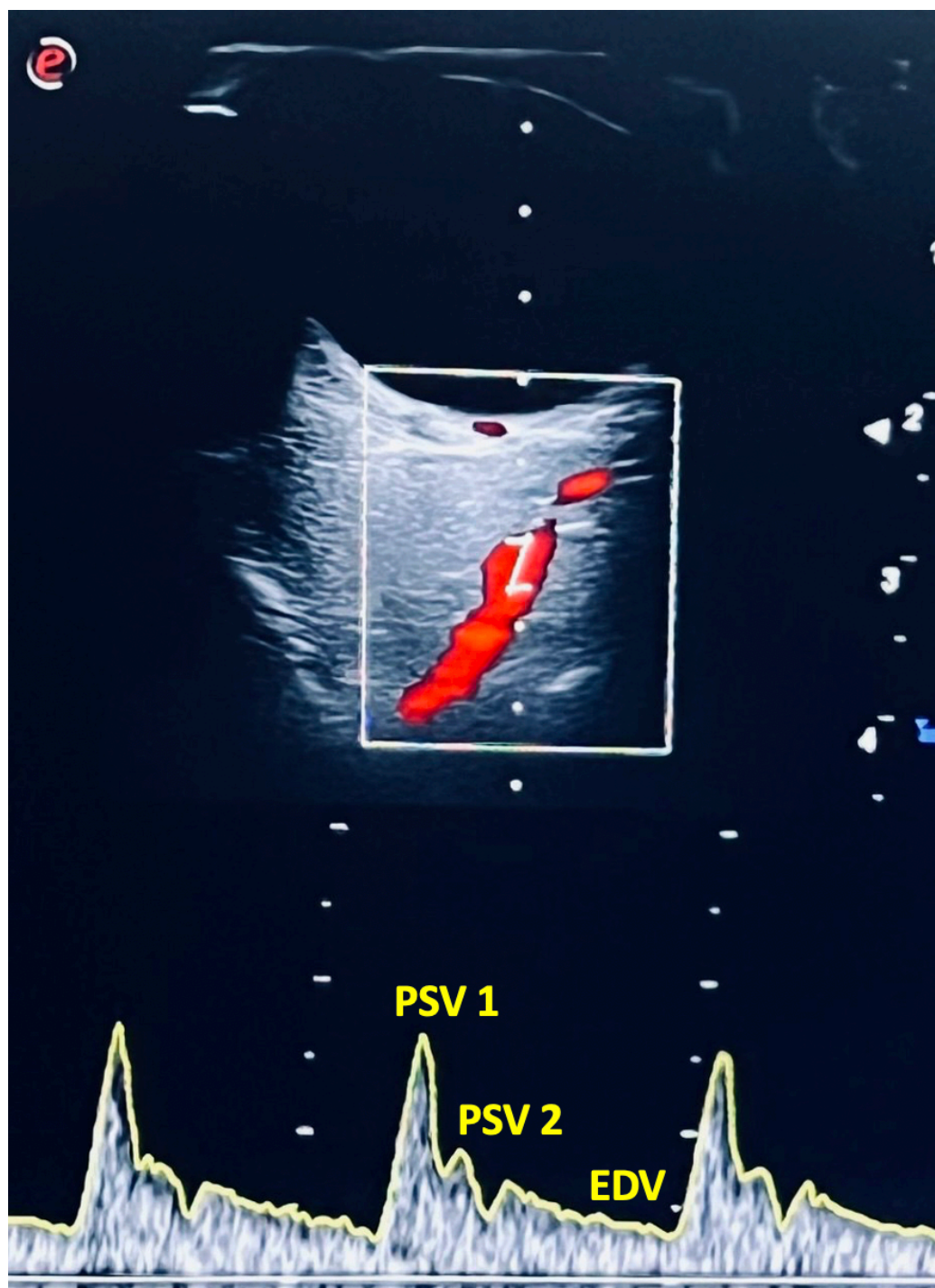


Рис. 6.3.1. Доплерограма очної артерії у II триместрі: позначено першу (PSV1) та другу (PSV2) пікові систолічні швидкості, а також кінцеву діастолічну швидкість (EDV).

Таблиця 6.3.1

Розподіл першовагітних за показниками доплерометрії очної артерії у II триместрі (20-22 тижні) в залежності від профілактичної стратегії

Показник	Контрольна група (n=30) (середнє $\pm$ SD)	I підгрупа (n=36) (середнє $\pm$ SD)	II підгрупа (n=32) (середнє $\pm$ SD)	p ANOVA
PSV1, см/с	33,61 $\pm$ 1,36	33,26 $\pm$ 1,41	33,63 $\pm$ 1,28	0,455
PSV2, см/с	28,42 $\pm$ 1,15	29,08 $\pm$ 1,36	30,64 $\pm$ 1,24	<0,001
PSV2/PSV1	0,846 $\pm$ 0,016	0,874 $\pm$ 0,019	0,911 $\pm$ 0,020	<0,001
PI OA	1,10 $\pm$ 0,038	1,08 $\pm$ 0,046	1,05 $\pm$ 0,062	<0,001

Показник PI OA поступово зменшувався між групами: у I підгрупі він був на 1,8 % нижчим, ніж у контрольній групі (1,10 $\pm$ 0,038 проти 1,08 $\pm$ 0,046). В II підгрупі відзначалось зниження зазначеного показника на 4,5 % проти контрольної групи, та на 2,8% – проти I підгрупи (1,05 $\pm$ 0,062; $p < 0,001$), що може відображати феномени децентралізації кровотоку та цереброваскулярної вазодилатації при високому судинному стресі.

Таким чином, розроблений профілактичний комплекс забезпечує більш збалансований цереброваскулярний кровотік, утримуючи доплерометричний профіль очної артерії у межах, наближених до фізіологічних значень. Натомість стандартна профілактика виявилася недостатньою для запобігання формуванню гіпердинамічного типу кровотоку, що є типовим для доклінічного періоду прееклампсії.

На рисунку 6.3.2. представлено розподіл показника PSV2/PSV1 серед вагітних із нормальним та високорезистентним типом кровотоку в маткових артеріях (UtA): у пацієток з підвищеним PI UtA співвідношення PSV2/PSV1 є значно вищим, ніж у жінок із нормальними показниками утеро-плацентарної гемодинаміки.

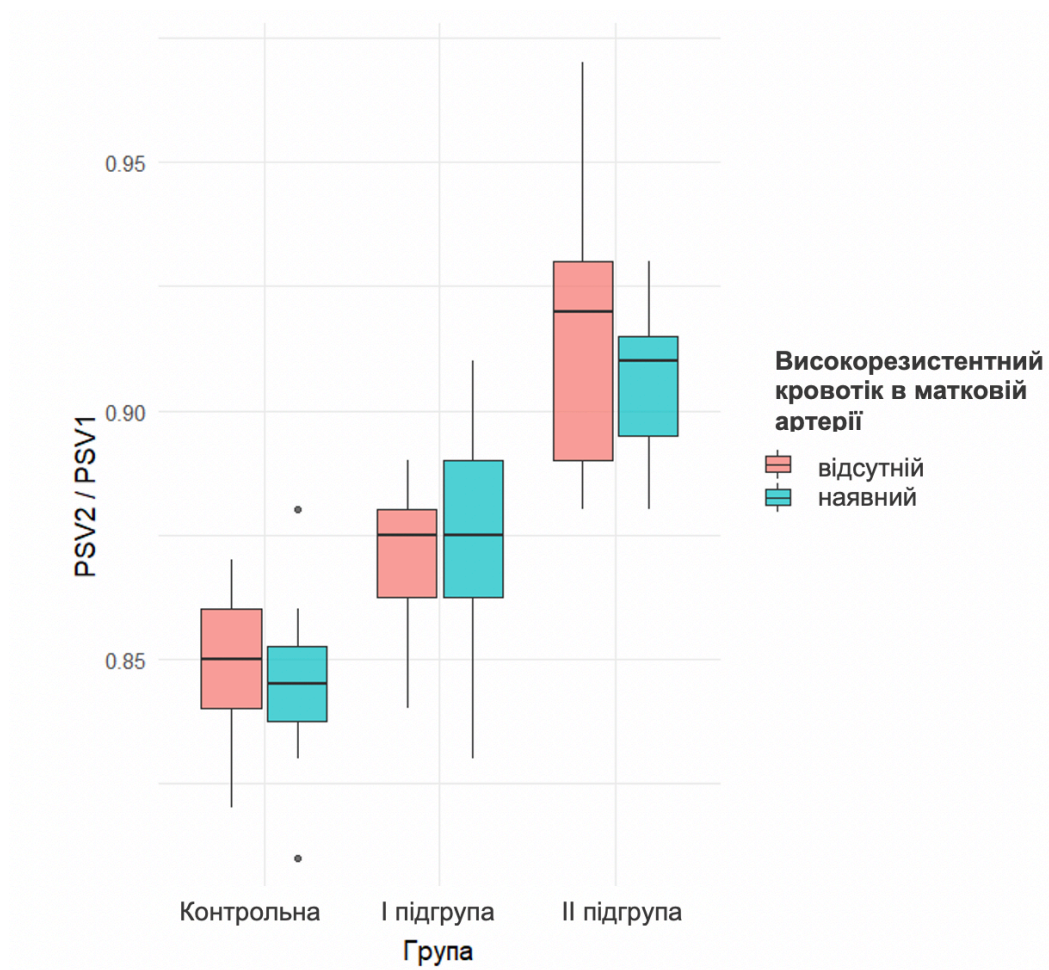


Рис. 6.3.2. Співвідношення PSV2/PSV1 очної артерії у II триместрі залежно від резистентності кровотоку в маткових артеріях.

Відзначений паралельний приріст PSV2/PSV1 при збереженні високорезистентного потоку в UtA може свідчити про системну судинну адаптацію з ознаками центральної цереброваскулярної гіпердинамії у відповідь на периферичний ангіоспазм. Це підтверджує гіпотезу про те, що порушення матково-плацентарної перфузії супроводжується компенсаторною зміною мозкового кровотоку у матері, що є типовим для доклінічної стадії преєклампсії.

Важливо підкреслити, що навіть за умов профілактики у жінок груп високого ризику зберігається тенденція до підвищення PSV2 та співвідношення PSV2/PSV1 порівняно з контрольною групою. Це дозволяє

розглядати доплерометрію очної артерії у II триместрі не лише як інструмент моніторингу ефективності терапії, але і як перспективний маркер субклінічної ендотеліальної дисфункції та раннього прогнозування прееклампсії, який доцільно інтегрувати в алгоритми стратифікації ризику.

6.4. Динаміка гормонального гомеостазу у другому триместрі у першовагітних залежно від схеми медикаментозної профілактики

Враховуючи встановлені у попередніх підрозділах закономірності взаємозв'язку між порушеннями матково-плацентарного кровотоку та підвищеним ризиком розвитку прееклампсії, на наступному етапі дослідження ми оцінили динаміку гормонального гомеостазу у другому триместрі вагітності залежно від обраної схеми медикаментозної профілактики. Особливу увагу приділено ключовим регуляторам гестаційної адаптації, зокрема прогестерону та естрадіолу, а також інтегративним показникам гормонального балансу (співвідношення E2/T, P4/T, E2/P4), що відображають взаємодію статевих стероїдів та їх потенційний вплив на плацентарну функцію.

У другому триместрі (20–22 тижні) у першовагітних жінок спостерігали достовірні відмінності у рівнях стероїдних гормонів залежно від обраної профілактичної стратегії (табл.6.4.1).

Завдяки призначенню мікронізованого прогестерону відзначалося підвищення рівня прогестерону в II триместрі (20-22 тижні) у I підгрупі до 223,69 нмоль/л, що достовірно перевищувало показник II підгрупи – 197,32 нмоль/л ($p < 0,001$).

Таблиця 6.4.1.

Рівні стероїдних гормонів та їх співвідношення в обстежених першовагітних у II триместрі (20-22 тижні) в залежності від профілактичної стратегії

Показник	I підгрупа (n=36) Me (Q25; Q75)	II підгрупа (n=32) Me (Q25; Q75)	Контрольна група (n=30) (Me (Q25; Q75)	ANOVA p	Парні порівняння p (Bonferroni)
Естрадіол (E2), пг/мл	3882,9 (3660,8–4202,9)	2987,8 (2635,2–3251,2)	3532,85 (3185,3–3802,6)	<0,001	I > II p<0,001; I > Контрольна p=0,0066; Контрольна > II p=3,1e-05
Тестостерон (Т), нмоль/мл	4,09 (3,81–4,40)	3,57 (3,30–3,75)	3,76 (3,43–4,17)	<0,001	I > II p=0,0004; I > Контрольна p=0,124; Контрольна > II p=0,229
Прогестерон (P4), нмоль/л	223,69 (201,69–242,28)	197,32 (171,32–207,97)	204,26 (184,68–230,63)	<0,001	I > II p=0,0004; I > Контрольна p=0,0878; Контрольна > II p=0,299
E2/P4	18,03 (16,53–19,67)	15,31 (13,53–17,86)	17,59 (14,97–19,84)	0,01	I > II p=0,017; Контрольна > II p=0,035
E2/T	957,11 (834,52– 1039,63)	833,25 (748,25–913,64)	945,10 (796,88–1046,33)	0,05	— (ANOVA p=0,05, парні незначущі)
P4/T	53,39 (47,16–61,20)	53,12 (49,33–61,62)	55,07 (48,29–66,36)	0,99	— (ANOVA p=0,992, парні незначущі)

Поліпшення плацентації, опосередковане стабільним прогестероновим забезпеченням, сприяло підвищенню плацентарного секретії естрадіолу (3882,9 пг/мл у I підгрупі, 2987,8 у II підгрупі; $p < 0,001$, 3532,85 у контрольній групі; $p = 0,007$). Рівень тестостерону при цьому залишався низьким (4,09 нмоль/мл), що сприяло нівелюванню залишкового андрогенного впливу.

Інтегративні показники гормонального балансу підтверджують ефективність комплексу: співвідношення E2/P4 у I підгрупі становило 56,72 проти 49,65 в II підгрупі ($p = 0,017$), співвідношення E2/T продемонструвало тенденцію до підвищення – 388,4 проти 343,9 ($p = 0,05$). Співвідношення P4/T залишалося подібним у всіх групах (54–55,7; $p = 0,99$) через одночасне зростання тестостерону в групах без призначення прогестерону, тоді як у I підгрупі підвищений прогестерон забезпечував нормалізацію цього співвідношення.

Таким чином, у II триместрі у жінок, які отримували розроблений профілактичний комплекс, спостерігається відновлення більш збалансованого гормонального профілю, насамперед завдяки підвищенню прогестерону та естрадіолу, а також нормалізації інтегративних співвідношень. Це пояснює більш сприятливу гемодинамічну відповідь та потенційно знижений ризик формування клінічних проявів прееклампсії порівняно зі стандартною профілактикою.

6.5. Порівняльна характеристика перебігу другої половини гестації за частотою ускладнень у групах спостереження залежно від виду профілактичної терапії.

Основним критерієм ефективності профілактичної терапії є клінічні результати, у зв'язку з чим проаналізовано частоту гестаційних ускладнень у другій половині вагітності (табл. 6.5.1).

Таблиця 6.5.1

Структура гестаційних ускладнень в II половині вагітності в обстежених жінок (абс. ч., %)

Показник	Значення показника в групах обстежених (n)				
	I підгрупа (n=36)	II підгрупа (n=32)	Контрольна група (n=30)	Fisher p	Парні порівняння (Fisher + Bonferroni)
Хибні перейми до 37 тижнів	3 (8,3%)	8 (25,0%)	2 (6,7%)	0,009	I < II p=0,248; Контр < II p=1,000; I vs Контр p=0,295
Затримка росту плода	1 (2,8%)	5 (15,6%)	0 (0,0%)	0,017	I < II p=0,159; Контр < II p=1,000; I vs Контр p=0,277
Анемія вагітних	9 (25,0%)	10 (31,3%)	7 (23,3%)	0,327	— (p>0,5, парні незначущі)
Дистрес плоду під час вагітності	3 (8,3%)	7 (21,9%)	1 (3,3%)	0,008	I < II p=0,162; Контр < II p=1,000; I vs Контр p=0,516
Гестаційна гіпертензія	3 (8,3%)	7 (21,9%)	0 (0,0%)	0,021	I < II p=0,033; I > Контр p=0,516; Контр < II p=0,734
Помірна прееклампсія	1 (2,8%)	3 (9,4%)	0 (0,0%)	0,041	I < II p=0,015; Контр vs II p=0,030; Контр vs I p=1,000
Важка прееклампсія	0 (0,0%)	1 (3,1%)	0 (0,0%)	0,049	— (p>0,6, парні незначущі)
Прееклампсія (сумарно)	1 (2,8%)	4 (12,5%)	0 (0,0%)	0,001	I < II p=0,004; Контр < II p<0,001; I vs Контр p=0,009

Спостереження за перебігом вагітності в динаміці продемонструвало, що застосування розробленого профілактичного комплексу знижувало частоту розвитку прееклампсії (сумарно) порівняно зі стандартною профілактикою. Так, сумарна частота прееклампсії у I підгрупі становила 1/36 (2,8%), у II підгрупі – 4/32 (12,5%), контрольна група – 0/30, що свідчить про високу ефективність комплексної терапії (Fisher exact test, $p=0,001$; парні порівняння з корекцією Бонферроні: I vs II $p=0,004$; I vs Контроль $p=0,009$).

Водночас ускладнення, які розглядалися як вторинні показники, також демонстрували сприятливу динаміку. Хибні перейми до 37 тижнів спостерігались у 3/36 (8,3%) жінок I, 8/32 (25,0%) – II підгрупи та 2/30 (6,7%) у контролі (χ^2 $p=0,009$). Затримка росту плода реєструвалася у 1/36 (2,8%), 5/32 (15,6%) та 0/30 відповідно ($p=0,017$).

Дистрес плоду під час вагітності мав одиничний випадок у контрольній групі, пов'язаний із істинним вузлом пуповини на 37⁺² тижні, що не відображає системної патології, а є випадковим епізодом. Гестаційна гіпертензія, помірна та важка прееклампсія реєструвалися рідше в I підгрупі порівняно з II ($p<0,05$).

Інші показники, такі як анемія вагітних, відзначалися з подібною частотою у всіх групах ($p>0,05$), що свідчить про відсутність негативного впливу комплексної терапії на загальний стан матері.

Таким чином, отримані дані демонструють високу ефективність розробленого профілактичного комплексу, який не лише знижує ризик основного ускладнення, але й позитивно впливає на перебіг вагітності та частоту вторинних гестаційних ускладнень, пов'язаних з плацентарною дисфункцією.

6.6. Особливості перебігу пологів та стану новонароджених у першовагітних досліджуваних груп залежно від застосованої профілактичної стратегії

Аналіз особливостей перебігу пологів у жінок із різними підходами до профілактики прееклампсії показав, що застосування розробленого комплексу супроводу вагітності сприяло більш фізіологічному перебігу пологового акту та кращим неонатальним результатам.

Аналізуючи термін пологів у обстежених жінок, ми відзначили, що термінові пологи мали місце у всіх (100%) пацієнток контрольної групи, тоді як серед жінок I підгрупи зазначений показник становив 91,7%, у II підгрупі – 84,4% ($p > 0,05$). Відповідно, частота передчасних пологів у II підгрупі у 1,9 раза перевищувала показник I підгрупи (15,6% проти 8,3%). У контрольній групі випадків передчасних пологів не зафіксовано.

Передчасні пологи у терміні 28–33⁺⁶ тижнів виявлено у 2 (6,3%) жінок II та в 1 (2,8%) – I підгруп. Аналогічна тенденція відзначена і для передчасних пологів у терміні 34–36⁺⁶ тижнів: 9,3% проти 5,5% відповідно.

Хоча за результатами точного критерію Фішера загальна різниця між групами не досягла статистичної значущості ($p = 0,277$), спостерігається тенденція до підвищення частоти передчасних пологів серед жінок, які отримували стандартну профілактику (табл.6.6.1).

Таблиця 6.6.1

Терміни пологів у обстежених жінок (абс. ч., %)

Показник	Значення показника в групах обстежених (n)			
	I підгрупа (n = 36)	II підгрупа (n = 32)	Контрольна група (n = 30)	p (Fisher exact test)
Пологи термінові	33 (91,7%)	27 (84,4%)	30 (100%)	0,277
Передчасні пологи (28 – 33 ⁺⁶ тижнів)	1 (2,8%)	2 (6,3%)	0 (0%)	—
Передчасні пологи (34 – 36 ⁺⁶ тижнів)	2 (5,5%)	3 (9,3%)	0 (0%)	—

Водночас при моделюванні ризику за допомогою Firth логістичної регресії, яка дозволяє оцінити відносні шанси виникнення передчасних пологів у досліджуваних підгрупах порівняно з контрольною, виявлено суттєві міжгрупові розбіжності (табл.6.6.2).

Зокрема, у жінок II підгрупи ризик передчасних пологів був у 12,2 раза вищим, ніж у контрольній групі (ВШ = 12,2; 95%ДІ 1,29–1610; $p = 0,026$). У I підгрупі також спостерігалась тенденція до підвищення ризику (ВШ = 6,36; $p = 0,143$), однак вона не досягла статистичної значущості.

Таблиця 6.6.2.

Порівняльний аналіз ризику передчасних пологів у першовагітних досліджуваних груп (Firth логістична регресія) (абс. ч., %)

Група	Термінові, n (%)	Передчасні, n (%)	ВШ (95% ДІ)	p
I підгрупа (n = 36)	33 (91,7%)	3 (8,3%)	6,36 (0,58–872)	0,143
II підгрупа (n = 32)	27 (84,4%)	5 (15,6%)	12,2 (1,29–1610)	0,026
Контрольна (n = 30)	30 (100%)	0 (0%)	1 (референт)	–

Примітка: ВШ – відношення шансів для передчасних пологів порівняно з контрольною групою; 95% ДІ – профільні довірчі інтервали;

Виявлене майже дворазове зниження частоти передчасних пологів у групі, які приймали запропонований профілактичний комплекс, порівняно зі стандартною схемою ведення, свідчить про її більш виражений протекторний ефект щодо пролонгації вагітності, зокрема завдяки системному впливу на ключові патогенетичні ланки гестаційних ускладнень, та підтверджує ефективність персоналізованого ведення вагітності у першовагітних жінок групи високого ризику розвитку прееклампсії.

Аналіз методу розродження у трьох групах показав, що більшість жінок розроджувалися вагінально без додаткових втручань (табл. 6.6.3). Водночас у першовагітних з високим ризиком порівняно з контрольною

групою частіше спостерігалось розродження шляхом кесаревого розтину або застосування вакуум-екстрактора у другому періоді пологів. Частка вагінальних пологів без втручань у I підгрупі перевищувала на 11,1 % II підгрупу (86,1 % проти 75,0 %) та зменшувалась на 10,6 % порівняно з контрольною групою (86,1 % проти 96,7 %).

Використання вакуум-екстрактора відзначалося лише в основній групі (8,3% у I підгрупі та 9,4% у II підгрупах), частота кесаревих розтинів у II підгрупі виявилось вищою у 2,8 раза, ніж у I підгрупі (15,6 % проти 5,6 %), і 4,7 раза вищою, ніж у контрольній групі (15,6 % проти 3,3 %).

Таблиця 6.6.3

Розподіл методів розродження у першовагітних досліджуваних груп
(Firth логістична регресія) (абс. ч., %)

Показник	Значення показника в групах обстежених (n)		
	I підгрупа (n = 36)	II підгрупа (n = 32)	Контрольна група (n = 30)
Вагінальні пологи без втручань	31 (86,1%)	24 (75,0%)	29 (96,7%)
Вагінальні пологи з використанням вакуум-екстрактора	3 (8,3%)	3 (9,4%)	0 (0%)
Кесарів розтин (КР)	2 (5,6%)	5 (15,6%)	1 (3,3%)
Оперативне розродження (Вакуум-екстрактор + КР)	5 (13,9%)	8 (25,0%)	1 (3,3%)
ВШ (95% ДІ) vs II	3,44 (0,63–35,2)	6,83 (1,39–67,8)	1 (референт)
p - значення	0,161	0,016	—

Для підвищення статистичної потужності було здійснено бінарне групування (“вагінальні пологи без втручань” vs “оперативне розродження (вакуум-екстрактор + КР)”). За результатами Fisher test із симуляцією, між групами виявлено статистично значущі відмінності ($p = 0,0446$).

Зокрема, у жінок I підгрупи ймовірність оперативного розродження (використання вакуум-екстрактора або розродження шляхом кесаревого розтину) перевищувала більш ніж у 6 разів показник контрольної групи (ВШ = 6,83; 95% ДІ 1,39–67,8; $p = 0,016$). У II підгрупі також спостерігалась тенденція до підвищення ризику оперативного розродження (ВШ = 3,44; 95% ДІ 0,63–35,2; $p = 0,161$), проте вона не досягла статистичної значущості.

Застосування запропонованої профілактичної стратегії у першовагітних жінок групи високого ризику розвитку прееклампсії дозволило майже вдвічі знизити ймовірність оперативного розродження порівняно зі стандартною схемою ведення (ВШ у I підгрупі = 3,44 проти ВШ у II підгрупі = 6,83 порівняно з контролем). Завдяки персоналізованому підходу ведення вагітності ми досягли зменшення частоти оперативних розроджень, що сприяло більш безпечному перебігу пологів, зниженню післяпологових ускладнень і покращенню здоров'я матері.

У структурі показань для оперативного розродження у вагітних високого ризику розвитку прееклампсії переважали дистрес плода (I підгрупа – 1 (2,8%), II підгрупа – 2 (6,3%), контрольна група – 1 (3,3%), $p > 0,05$), слабкість пологової діяльності (I підгрупа – 3 (8,3%), II підгрупа – 2 (6,3%), $p > 0,05$), прееклампсія, що не піддавалася корекції (I підгрупа – 1 (2,8%), II підгрупа – 3 (9,4%), $p > 0,05$) та передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (II підгрупа – 2 [6,3%], $p > 0,05$) (табл. 6.6.4).

Таким чином, хоча між групами не виявлено статистично значущих відмінностей за окремими показаннями до кесаревого розтину, тенденційне зменшення частоти дистресу плода, прееклампсії та відшарування плаценти в I підгрупі свідчить про більш сприятливий перебіг пологів при застосуванні запропонованого профілактичного комплексу.

Таблиця 6.6.4

Показання до оперативного розродження у першовагітних досліджуваних груп (абс. ч., %)

Показник	I підгрупа (n = 36)	II підгрупа (n = 32)	Контрольна група (n = 30)	p (Fisher exact test)
Дистрес плода	1 (2,8%)	2 (6,3%)	1 (3,3%)	0,919
Слабкість пологової діяльності/ потуг	3 (8,3%)	2 (6,3%)	0	0,779
Прееклампсія, що не піддається медикаментозній корекції	1 (2,8%)	3 (9,4%)	0	0,445
ПВНРП	0	2 (6,3%)	0	0,318

В ході дослідження проаналізовано вплив профілактичної стратегії на стан новонароджених, зокрема на оцінку новонароджених за шкалою Апгар через 1 та 5 хвилин після народження (табл. 6.6.5).

Таблиця 6.6.5

Оцінка новонароджених за шкалою Апгар (абс. ч., %)

Час народження, хвилини	Бал	Значення показника в групах обстежених (n)			
		I підгрупа (n = 36)	II підгрупа (n = 32)	Контрольна група (n = 30)	p (Fisher exact test)
1 – а	10	29 (80,6%)	23 (71,9%)	28 (93,4%)	0,172
	8-9	6 (16,6%)	6 (18,8%)	1 (3,3%)	
	7-6	1 (2,8%)	3 (9,3%)	1 (3,3%)	
	< 6	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
5 – а	10	31 (86,1%)	26 (81,3%)	29 (96,7%)	0,358
	8-9	4 (11,1%)	5 (15,6%)	1 (3,3%)	
	7-6	1 (2,8%)	1 (3,1%)	0 (0%)	
	< 6	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

На 1-й хвилині після народження розподіл оцінок за шкалою Апгар не відрізнявся статистично значущо між групами ($p = 0,172$). Максимальну

оцінку 10 балів отримали 28 (93,4%) дітей у контрольній групі, 29 (80,6%) – у I підгрупі та 23 (71,9%) – у II підгрупі. Оцінку 8–9 балів мали 1 (3,3%) дитина у контрольній групі, 6 (16,6%) – у I підгрупі та 6 (18,8%) – у II підгрупі, а 6–7 балів отримали 1 (3,3%), 1 (2,8%) та 3 (9,3%) новонароджених відповідно. Новонароджених із оцінкою менше 6 балів не було в жодній групі.

Через 5 хвилин після народження тенденція до покращення показників спостерігалась у всіх групах, проте міжгрупові відмінності залишались статистично незначущими ($p = 0,358$). Оцінку 10 балів мали 31 (86,1%) дитина в I підгрупі, 26 (81,3%) – у II підгрупі та 29 (96,7%) – у контрольній. 8–9 балів зафіксовано відповідно у 11,1%, 15,6% і 3,3% новонароджених. Оцінка 7–6 балів зустрічалась в поодиноких випадках (2,8% в I та 3,1% у II підгрупах), у контрольній групі не зафіксовано.

Аналіз відхилень від контрольної групи (Δ) дає можливість наочно оцінити клінічні тенденції у стані новонароджених за показниками шкали Апгар на 1-й та 5-й хвилинах життя (рис. 6.6.1).

На 1-й хвилині після народження частка дітей із максимальною оцінкою 10 балів в I підгрупі відхилялася від контрольних значень на –12,8%, у II підгрупі – на –21,5%. Для категорій 8–9 та 7–6 балів відзначено зворотну тенденцію: у досліджуваних групах частка дітей з дещо нижчими оцінками перевищувала показники контрольної, що відображено у позитивних Δ , особливо виражених у II підгрупі. Категорія <6 балів залишалася порожньою у всіх групах ($\Delta = 0$).

На 5-й хвилині спостерігається аналогічна динаміка. Відхилення для категорії 10 балів становило –10,6% у I та –15,5% – у II підгрупах. Для категорій 8–9 і 7–6 балів Δ залишалися позитивними, що вказує на більшу частку дітей із оцінками нижчими за максимальні, особливо у II підгрупі. Категорія <6 балів залишалася незаповненою.

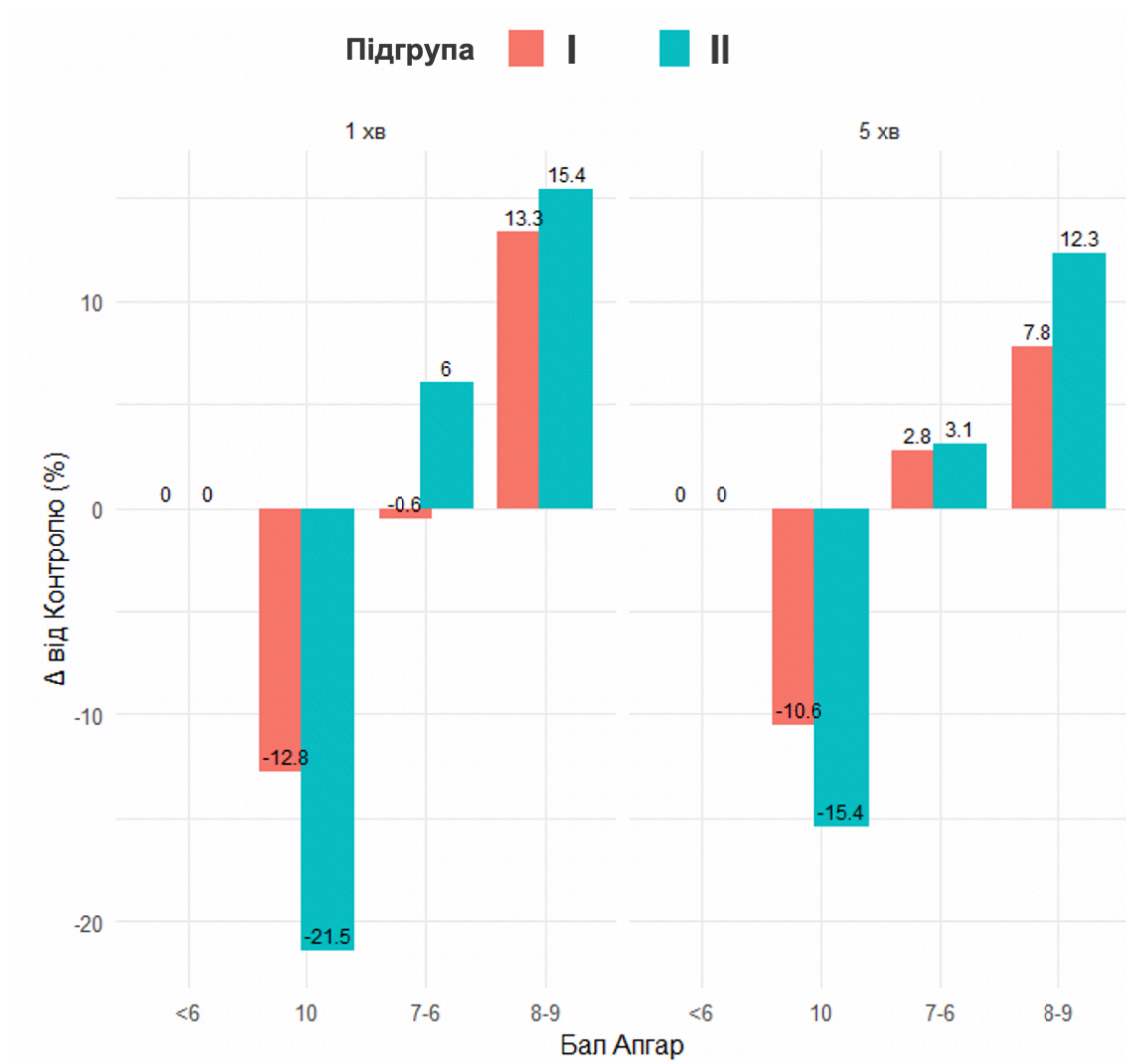


Рис. 6.6.1. Відхилення частки новонароджених від контрольної групи (Δ) за балами Апгар на 1 та 5 хвилин після народження залежно від застосованої профілактичної стратегії

Незважаючи на відсутність статистично значущих відмінностей за критерієм Fisher's exact test, розроблений профілактичний комплекс продемонстрував клінічну перевагу над стандартною профілактикою, що відображається у меншому відхиленні показників від контрольного рівня.

В ході роботи ми також проаналізували вплив стратегії профілактики прееклампсії у вагітних групи високого ризику на масу тіла та довжину новонароджених (табл. 6.6.6).

Розподіл новонароджених за масою тіла при народженні не мав статистично значущих відмінностей між групами ($p = 0,386$; Fisher's exact test). Спостерігалася тенденція до кращих показників у I підгрупі. Кількість новонароджених із масою <2500 виявилась найменшою в I підгрупі – 5 (13,9%) випадків, у II підгрупі – 7 (21,9%), у контрольній групі – 0. Основна частка дітей мала масу 3000,1–3500,0 г: 13 (36,1%) у I підгрупі, 10 (31,3%) – у II підгрупі, 13 (43,3%) – у контрольній групі. Маса понад 3500 г спостерігалася у 9 (25,0%), 6 (18,7%) та 11 (36,7%) новонароджених відповідно.

Щодо довжини новонароджених, міжгрупові відмінності також не досягли статистичної значущості ($p = 0,752$; Fisher's exact test). Більшість дітей мали довжину 45–49 см – 23 (63,9%) у I, 21 (65,6%) – у II підгрупах та 15 (50,0%) – у контрольній групі. Довжину 50–54 см мали 12 (33,3%) дітей I, 10 (31,3%) II підгруп та 14 (46,7%) контрольної групи. Частка новонароджених із довжиною понад 55 см була низькою й однаковою у всіх групах (2,8–3,3%).

На графіку «Δ» відзначено, що I підгрупа відхилялася від контрольних значень на $-13,9\%$, що свідчить про наближення маси новонароджених до нормальних показників. Натомість II підгрупа демонструвала більш виражене відхилення $-21,9\%$. Такий підхід дозволяє підкреслити клінічну значущість комплексної профілактичної стратегії в основній групі: навіть за відсутності статистично значущих відмінностей ($p = 0,386$; Fisher's exact test) менші відхилення від контрольного рівня маси новонароджених демонструють реальний позитивний ефект на внутрішньоутробний ріст плода.

Таблиця 6.6.6

Відомості про маса та довжину новонароджених (г, абс. ч., %, см, абс. ч., %)

Показник	Значення показника в групах обстежених (n)			
	I підгрупа (n = 36)	II підгрупа (n = 32)	Контрольна група (n = 30)	p (Fisher exact test)
Маса новонароджених				
1500,1 – 2000,0	1 (2,8 %)	2 (6,3 %)	0 (0 %)	0,386
2000,1 – 2500,0	4 (11,1 %)	5 (15,6 %)	0 (0%)	
2500,1 – 3000,0	9 (25,0 %)	9 (28,1 %)	6 (20,0 %)	
3000,1 – 3500,0	13 (36,1 %)	10 (31,3 %)	13 (43,3 %)	
3500,1 – 4000,0	8 (22,2 %)	5 (15,6 %)	8 (26,7 %)	
Понад 4000,0	1 (2,8 %)	1 (3,1 %)	3 (10,0 %)	
Довжина новонароджених				
45 – 49	23 (63,9 %)	21 (65,6 %)	15 (50,0 %)	0,752
50 – 54	12 (33,3 %)	10 (31,3 %)	14 (46,7 %)	
Понад 55	1 (2,8 %)	1 (3,1 %)	1 (3,3 %)	

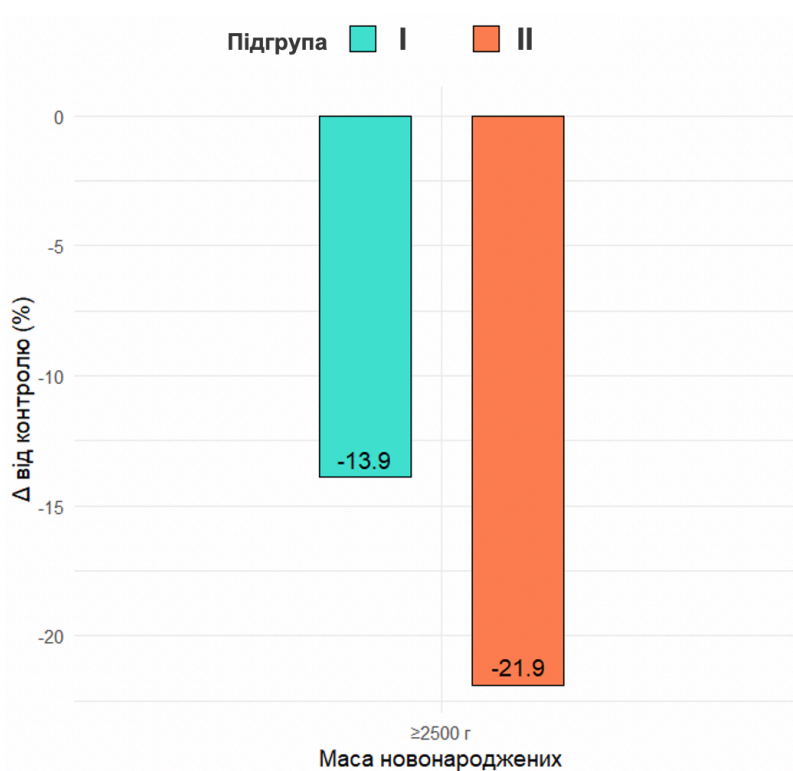


Рис. 6.6.2. Відхилення частки новонароджених від контрольної групи (Δ) за масою при народженні залежно від застосованої профілактичної стратегії

Загалом, аналіз морфометричних характеристик новонароджених демонструє тенденцію до більш сприятливих результатів у основній групі, де комплекс профілактичних заходів асоціювався з меншою частотою низької маси тіла при народженні та відсутністю випадків глибокої гіпотрофії. Наведені дані свідчать про покращення перинатальних результатів завдяки використанню комбінованої стратегії профілактики.

Резюме:

1. Комплексна профілактична стратегія сприяла зниженню частоти маркерів патології фето-плацентарного комплексу у другому та третьому триместрах. У II триместрі (20–22 тижні) аномалії прикріплення плаценти частіше спостерігалися в II підгрупі – 6 (18,8%) проти 3 (8,3%) в I та відсутні в контролі ($p=0,02$), кісти плаценти – 15,6% та 16,7% відповідно ($p>0,05$). Маловоддя відзначалося однаково (5,6%), багатоводдя частіше в II підгрупі (12,5% проти 5,6%), мала гестаційна вага плода траплялася рідко у всіх групах (2,8–3,3%, $p>0,05$). У III триместрі маркери плацентарної недостатності та порушення росту проявилися чіткіше: гіпоплазія плаценти – 21,9% у II та 16,7% в I підгрупах, відсутня у контролі ($p=0,03$; $p=0,01$), затримка росту плода – 15,6% у II проти 2,8% в I підгрупи, відсутня у контролі ($p=0,05$). Аномалії прикріплення плаценти траплялися рідко, мала гестаційна вага та аномальна кількість навколоплідних вод – без достовірних відмінностей. Таким чином, комплексна профілактика знижує частоту ранніх і пізніх ознак фето-плацентарної дисфункції та сприяє оптимізації внутрішньоутробного росту плода.

2. Аналіз доплерометричних показників у II–III триместрах демонструє, що комплексна профілактика у жінок високого ризику розвитку прееклампсії забезпечувала більш виражене покращення матково-плацентарно-фетальної гемодинаміки порівняно зі стандартними профілактичними підходами. У III триместрі PI UtA знизився до $0,99 \pm 0,09$ в I підгрупі проти $1,04 \pm 0,09$ у II підгрупі ($p=1,3 \times 10^{-5}$), а у 72,2% жінок I підгрупи PI UtA вже

у II триместрі відповідало референтним межам. PI UA у III триместрі знизився з $1,12 \pm 0,09$ до $0,80 \pm 0,06$ (контроль – $0,76 \pm 0,06$), тоді як у II підгрупі зниження менш виражене ($0,85 \pm 0,07$). PI MCA в I підгрупі знизився до $1,49 \pm 0,12$, зберігаючи нормальний профіль мозкового кровотоку, тоді як у II підгрупі зниження до $1,39 \pm 0,13$ відображало компенсаторну реакцію на плацентарну гіперперфузію. CPR)у III триместрі в I підгрупі становило $1,13 \pm 0,07$, близько до контрольного рівня ($1,19 \pm 0,08$) і вище, ніж у II підгрупі ($1,10 \pm 0,08$). Таким чином, комплексна профілактика сприяла відновленню збалансованого кровопостачання мати–плацента–плід і оптимізації перфузії без ознак стресової адаптації.

3. Доплерометрія очної артерії у II триместрі (20–22 тижні) продемонструвала, що розроблений профілактичний комплекс забезпечує більш збалансований цереброваскулярний кровотік порівняно зі стандартною профілактикою. У II підгрупі PSV2 становив $30,64 \pm 1,24$ см/с та співвідношення PSV2/PSV1 – $0,911 \pm 0,020$ ($p < 0,001$), PI OA – $1,05 \pm 0,062$, що свідчить про гіпердинамічний кровотік та підвищений судинний стрес. У I підгрупі показники PSV2 ($29,08 \pm 1,36$ см/с), PSV2/PSV1 ($0,874 \pm 0,019$) та PI OA ($1,08 \pm 0,046$) виявились проміжними між контролем та II підгрупою, наближаючись до фізіологічних значень. Доплерометрія очної артерії у II триместрі може виступати не лише як інструмент моніторингу ефективності терапії, а й як перспективний маркер субклінічної ендотеліальної дисфункції та раннього прогнозування прееклампсії.

4. Розроблений профілактичний комплекс сприяв підвищенню рівня прогестерону в II триместрі (20-22 тижні) у I підгрупі до $223,69$ нмоль/л, що достовірно перевищувало показник II підгрупи – $197,32$ ($p < 0,001$). Поліпшення плацентації, опосередковане стабільним прогестероновим забезпеченням, сприяло підвищенню плацентарного секретії естрадіолу ($3882,9$ пг/мл у I підгрупі, $2987,8$ у II підгрупі; $p < 0,001$, $3532,85$ у контрольній групі; $p = 0,007$). Рівень тестостерону при цьому залишався

низьким (4,09 нмоль/мл), що сприяло нівелюванню залишкового андрогенного впливу. Інтегративні показники гормонального балансу підтверджують ефективність комплексу: співвідношення E2/P4 у I підгрупі становило 56,72 проти 49,65 в II підгрупі ($p=0,017$), співвідношення E2/T продемонструвало тенденцію до підвищення – 388,4 проти 343,9 ($p=0,05$). Співвідношення P4/T залишалось подібним у всіх групах (54–55,7; $p=0,99$) через одночасне зростання тестостерону в групах без призначення прогестерону, тоді як у I підгрупі підвищений прогестерон забезпечував нормалізацію цього співвідношення.

5. У II половині вагітності комплексна профілактика суттєво знижувала частоту преєклампсії у першовагітних: 1 (2,8%) у I підгрупі проти 4 (12,5%) у II підгрупі (Fisher exact $p=0,0001$; I vs II $p=0,004$; I vs Контроль $p=0,009$). Вторинні ускладнення також траплялися рідше: хибні перейми до 37 тижнів – 8,3%, 25,0% та 6,7% відповідно (χ^2 $p=0,009$), затримка росту плода – 2,8%, 15,6% та 0% ($p=0,017$), гестаційна гіпертензія значно частіше спостерігалася у II підгрупі – 7 (21,9) проти 3 (8,3) в I підгрупі ($p<0,05$). Комплексна стратегія знижує ризик преєклампсії та покращує перебіг вагітності, зменшуючи частоту ускладнень, пов'язаних із плацентарною дисфункцією.

6. Застосування розробленого профілактичного комплексу сприяло зниженню частоти передчасних пологів, потреби в оперативному розродженні та ускладнень пологового акту. Термінові пологи відбулися у 91,7% жінок I підгрупи, 84,4% – II підгрупи та 100% – у контролі. Передчасні пологи частіше спостерігалися у II підгрупі (15,6%) порівняно з I (8,3%), демонструючи тенденцію до пролонгації вагітності ($p=0,277$). За Firth логістичною регресією, ризик передчасних пологів був у 12,2 раза вищим у II підгрупі ($p=0,026$) і знижувався вдвічі при застосуванні розробленого профілактичного комплексу (ВШ=6,36; $p=0,143$). Більшість жінок народжували вагінально: фізіологічні пологи відзначалися у 96,7% у

контролі, 86,1% – в I та 75,0% – в II підгрупах. Частота оперативних втручань виявилась нижчою в I підгрупі ($p=0,0446$). Ризик оперативного розродження перевищував контроль у 6,8 рази при стандартній профілактиці ($p=0,016$) і знижувався майже вдвічі в разі використання запропонованого профілактичного комплексу ($ВШ=3,44$; $p=0,161$).

7. Стан новонароджених також підтвердив клінічну ефективність комплексної профілактики. Частка дітей із максимальною оцінкою за шкалою Апгар на 1-й та 5-й хвилинах була вищою, а відхилення від контрольних значень (Δ) меншими ($-12,8\%$ та $-10,6\%$ проти $-21,5\%$ та $-15,5\%$ у II підгрупі). Середня маса новонароджених наближалася до контрольної, частка маловагових дітей (<2500 г) становила $13,9\%$ проти $21,9\%$, без випадків глибокої гіпотрофії.

Таким чином, розроблений профілактичний комплекс забезпечує багатовекторний позитивний вплив – від нормалізації гормонального та гемодинамічного профілів матері до покращення перинатальних і неонатальних результатів, що підтверджує його клінічну ефективність та доцільність застосування у першовагітних групи високого ризику розвитку прееклампсії.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях:

Бенюк В.О., Комар В.М., Никонюк Т.Р., Манжула Л.В., Диндар О.А. Вплив профілактичної терапії на показники церебро-васкулярної реактивності та маткової гемодинаміки у першовагітних з високим ризиком розвитку прееклампсії. *Medical Science of Ukraine / Медична наука України*. 2025;21(4):3-11. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.4.2025.01>

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Враховуючи поширеність, відсутність чітких підходів до профілактики прееклампсії мета нашого дослідження полягала у зниженні частоти виникнення прееклампсії у першовагітних групи високого ризику шляхом удосконалення методів раннього прогнозування та розробки алгоритму таргетної профілактики.

Завдання дослідження:

1. Оцінити поширеність прееклампсії та ідентифікувати групи підвищеного ризику її виникнення в сучасних умовах.
2. На основі клініко-статистичного аналізу визначити анамнестичні предиктори розвитку прееклампсії у першовагітних.
3. Визначити особливості перебігу гестації та пологів у першовагітних із прееклампсією за даними ретроспективного аналізу.
4. Розробити математичну персоналізовану прогностичну модель розрахунку ризику розвитку прееклампсії у першовагітних жінок та оцінити її ефективність.
5. Визначити особливості гормонального профілю та їх роль у генезі прееклампсії у першовагітних жінок з урахуванням взаємозв'язку з плацентарними маркерами та показниками матково-плацентарного кровообігу.
6. Розробити патогенетично обґрунтований персоналізований комплекс таргетної профілактики прееклампсії у першовагітних жінок групи високого ризику та оцінити його клінічну ефективність.

Об'єкт дослідження: перебіг вагітності у першовагітних жінок групи високого ризику щодо розвитку прееклампсії.

Предмет дослідження – гормональні та біофізичні предиктори розвитку прееклампсії; алгоритм прогнозування ризику в ранніх термінах гестації; патогенетично обґрунтований персоналізований комплекс

таргетної профілактики і його вплив на частоту акушерських та перинатальних ускладнень.

Методи дослідження – клінічні, клініко-статистичні, біохімічні, ультразвукові, методи прикладної статистики.

Для реалізації поставлених завдань, дослідження проводилось в чотири етапи. Перший етап передбачав аналіз анамнестичних, клінічних та інструментальних показників для визначення потенційних факторів ризику розвитку прееклампсії. Для реалізації даного етапу нами відібрано та проаналізовано 1098 випадків гіпертензивних розладів у вагітних за період 2018-2023 р.р. з подальшим ретроспективним клініко-статистичним аналізом даних 140 обмінних карт вагітних, історій вагітностей та пологів першовагітних жінок, які розподілено на групу А (88 жінок із прееклампсією) та групу Б (52 жінки без гіпертензивного синдрому). Відбір учасниць проводили рандомізовано. Критерії включення: перша вагітність, вік 18–35 років, одноплідна вагітність. До критеріїв виключення належали повторна або багатоплідна вагітність, вагітність, що настала внаслідок застосування допоміжних репродуктивних технологій, а також тяжка соматична патологія у вагітної.

За даними архівного матеріалу, частота гіпертензивного синдрому в популяції вагітних динамічно зростає з 8,3% у 2018 році до 12,2% у 2023 році. Прееклампсія частіше зустрічається у першовагітних жінок (10,1%), у жінок з анамнезом хронічної гіпертензії (5,4%) та у жінок, в яких з метою настання вагітності застосовано допоміжні репродуктивні технології (3,8%). Отримані нами результати резонують із висновками огляду Paré та співавт. (2014), де серед вагомих предикторів прееклампсії відзначено першу вагітність (скориговане відношення шансів [ВШ] 1,73; 95% ДІ 1,26–2,38) та застосування допоміжних репродуктивних технологій (скориговане ВШ 1,72; 95% ДІ 1,10–2,68) [192].

Встановлено, що у структурі першовагітних жінок із прееклампсією переважали пацієнтки з раннім початком менархе до 11 років ($p < 0,05$; ВШ 1,96). Серед соматичних порушень достовірно переважали варикозне розширення вен (29,0%; ВШ 4,56; $p < 0,05$), патології серцево-судинної системи (19,4%; ВШ 2,76; $p < 0,05$), захворювання сечовивідної системи (17,7%; ВШ 4,00; $p < 0,05$), патології щитоподібної залози (12,9%; ВШ 4,08; $p < 0,05$), надлишкова маса тіла (24,2%; ВШ 2,32; $p < 0,05$), цукровий діабет (6,5%; ВШ 3,48; $p < 0,05$) та перенесений COVID-19 в анамнезі (41,9%; ВШ 1,83; $p < 0,05$).

Отримані результати частково узгоджуються з даними систематичного огляду та метааналізу Bartsch і співавт. (2016), у якому серед основних клінічних факторів ризику розвитку прееклампсії виокремлено цукровий діабет (ВР 3,7; 95% ДІ 3,1–4,3) та ожиріння (ІМТ > 30) (ВР 2,8; 95% ДІ 2,6–3,1) [26]. У нашому дослідженні також зафіксовано вищу частоту метаболічних порушень серед жінок із прееклампсією, зокрема надлишкову масу тіла та цукровий діабет, що підтверджує важливу роль цих предикторів у формуванні гіпертензивних ускладнень вагітності.

Водночас окремі фактори, що мали високе прогностичне значення в нашій когорті, зокрема захворювання сечовивідних шляхів, щитоподібної залози та варикозне розширення вен, не були проаналізовані в огляді Bartsch та колег, що може свідчити про специфіку локальної популяції або різницю у підходах до реєстрації супутньої патології. Важливо також відзначити зв'язок між перенесеним COVID-19 та підвищеним ризиком прееклампсії, який наразі активно вивчається у світовій літературі, проте поки що не включений до більшості систематизованих моделей прогнозування прееклампсії у ранньому гестаційному періоді.

У структурі гінекологічної патології групи А переважали запальні захворювання жіночих статевих органів (42,1%; ВШ 3,03; $p < 0,05$), порушення менструального циклу (32,9%; ВШ 1,41; $p < 0,05$), кісти яєчників

(28,9%; ВШ 2,75; $p < 0,05$), полікістоз яєчників (18,4%; ВШ 2,11; $p < 0,05$), гіперпроліферативні захворювання ендометрія, зокрема поліп (18,4%; ВШ 3,27; $p < 0,05$) та гіперплазія (11,8%; ВШ 4,02; $p < 0,05$).

Отримані результати частково узгоджуються з даними дослідження Zu та співавт. (2025), у якому встановлено, що наявність ендометріозу та пов'язаних гінекологічних патологій, включно з поліпами ендометрія, асоціюється з підвищеним ризиком розвитку прееклампсії (18 % проти 7 %; $p = 0,013$) [297]. Додатково, отримані результати співставляються із висновками огляду Corduneanu та співавт. (2023), які підкреслювали, що підвищений запальний статус у вагітних жінок відіграє значну роль у патогенезі прееклампсії та гестаційної гіпертензії, зокрема через імунні, судинні та ендотеліальні порушення [61].

Висока поширеність соматичних та гінекологічних патологій серед жінок із прееклампсією свідчить, що наявні зміни гомеостазу сприяють підвищеному навантаженню на адаптаційні системи організму під час вагітності, що може виступати в якості преморбідного фону для розвитку прееклампсії. Отримані дані стали підґрунтям для подальшого поглибленого обстеження першовагітних, спрямованого на визначення провідних факторів ризику та оптимізацію заходів таргетної профілактики прееклампсії.

Другий етап передбачав розробку математичної мультифакторіальної моделі прогнозування ризику розвитку прееклампсії у першовагітних жінок, із використанням даних ретроспективного аналізу та застосуванням методу побудови логістичної регресії. Нами відібрано 13 найбільш інформативних ознак, що мають прогностичне значення у формуванні ризику прееклампсії: вік менархе, надлишкова маса тіла, захворювання серцево-судинної системи, цукровий діабет, перенесений COVID-19, варикозне розширення вен, порушення менструального циклу, запальні захворювання органів малого таза, кісти яєчників, загрозливе

невиношування, гіперплазія плаценти, кісти плаценти та високорезистентний кровотік у маткових артеріях. Модель, яку побудовано на зазначених ознаках, дозволяє з чутливістю 71,6% (95% ДІ: 61,0% – 80,7%) та специфічністю 78,8% (95% ДІ: 65,3% – 88,9%) прогнозувати ризик розвитку прееклампсії у першовагітних жінок.

На відміну від існуючих моделей, зокрема Fetal Medicine Foundation (FMF) Risk Calculator [251] та Aspirin for the Prevention of Preeclampsia Study (APPPS) [203], запропонована нами модель орієнтована виключно на першовагітних і базується на анамнестичних предикторах та ультразвукових маркерах. Даний підхід забезпечує можливість раннього прогнозування без необхідності визначення фінансово обтяжливих лабораторних показників, що підвищує її практичну доступність у широкій клінічній практиці.

Після завершення ретроспективного етапу дослідження ініційовано проспективну фазу, у рамках якої залучено 98 першовагітних, серед яких основну групу ($n = 68$) склали пацієнтки з високим ризиком розвитку прееклампсії. В залежності від застосованої медикаментозної профілактики жінок основної групи розподілено на дві підгрупи: до I підгрупи ($n = 36$) увійшли вагітні, комплексна профілактика прееклампсії яких включала ацетилсаліцилову кислоту (АСК) (150 мг/добу з 11–13⁺⁶ до 35⁺⁶ тижнів вагітності), L-аргінін (3 г/добу до 35⁺⁶ тижнів при збереженні ознак судинних порушень), кальцій 2 г/добу з 16⁺⁰ до 35⁺⁶ тижнів, вагінальний мікронізований прогестерон (400 мг/добу до 33⁺⁶ тижнів); II підгрупу ($n = 32$) склали жінки, які отримували АСК (150 мг/добу з 11–13⁺⁶ до 35⁺⁶ тижнів) та кальцій (2 г/добу з 16⁺⁰ до 35⁺⁶ тижнів). Контрольну групу ($n = 30$) сформували вагітні низького ризику розвитку прееклампсії, яким медикаментозну профілактику не проводили.

Під час проспективного етапу дослідження на третьому етапі усім включеним першовагітним на 11–13 тижнях гестації проведено комплексне

біохімічне обстеження з метою оцінки плацентарної функції та репродуктивного гормонального статусу.

У рамках пренатального скринінгу I-триместру визначали показники β -ХГЛ та РАРР-А для оцінки плацентарної функції. Рівні β -ХГЛ у цьому гестаційному періоді не виступають чутливим маркером для раннього виявлення підвищеного ризику прееклампсії (Ме 37,26 МО/л у основній групі проти 42,09 МО/л у контрольній групі; $p = 0,338$). Отримані результати узгоджуються з даними дослідження Goetzinger KR та ін. (2010), які вказують на низьку прогностичну цінність β -ХГЛ як окремого маркера для скринінгу прееклампсії [93]. Аналогічні висновки подає Lai J та співавт. (2013), які не виявили значущих відмінностей у рівнях β -ХГЛ між групами [131].

Однак, як зазначено в ряді досліджень, включення β -ХГЛ до комбінованих біомаркерних панелей (разом із РАРР-А, PlGF, альфа-фетопротейном та іншими) суттєво підвищує прогностичну точність моделей оцінки ризику прееклампсії. Наприклад, Cohen JL та ін. (2014) повідомили про досягнення прогностичної здатності до 91% при використанні комбінації декількох маркерів [57].

На відміну від β -ХГЛ, показники РАРР-А у першому триместрі продемонстрували суттєву різницю між групами. У жінок основної групи концентрація РАРР-А виявилась майже удвічі нижчою (Ме 2,89 МО/л проти 5,48 МО/л у контрольній групі; $p < 0,001$). Виявлені відмінності підтверджують патогенетичне значення зниженого рівня РАРР-А як одного з ранніх маркерів порушеної плацентації.

Отримані результати корелюють із даними численних міжнародних досліджень. Зокрема, у дослідженні Luewan S та співавт. (2018), жінки з рівнем РАРР-А < 10 -го перцентилля мали істотно підвищений ризик розвитку як загальної, так і ранньої прееклампсії (відносний ризик – 3,27 та 9,26 відповідно) [148]. Подібні результати отримані й у масштабному

проспективному дослідженні FASTER (Dugoff та ін., 2004), де низький рівень PAPP-A асоціювався з вищою частотою не лише прееклампсії, а й передчасних пологів, затримки внутрішньоутробного розвитку та неонатальної смертності [79].

Таким чином, зниження рівня PAPP-A у першому триместрі можна розглядати як індикатор дефектної трофобластичної інвазії та плацентації, що створює передумови для виникнення прееклампсії та відповідає патофізіологічній концепції синдрому плацентарної недостатності з імунологічними порушеннями взаємодії між материнським організмом і трофобластом [16].

При оцінці гормонального гомеостазу встановлено, що в основній групі концентрація естрадіолу виявилась статистично значуще нижчою порівняно з контролем: медіана становила 2223,1 пг/мл (Q_{25} – Q_{75} : 1768,6–2622,7) проти 2684,7 пг/мл (Q_{25} – Q_{75} : 2311,7–3061,9) у контрольній групі ($p = 0,002$). Зниження рівня естрадіолу може свідчити про недостатню плацентарну васкуляризацію та порушення адаптаційних механізмів у ранні терміни вагітності. Отримані в ході дослідження результати співставні з даними Jobe S.O. та ін. (2013), Mandalà M. (2020) та Parisi F та співавт. (2023), які також продемонстрували зниження рівнів основних естрогенів у жінок з прееклампсією [118, 155, 193]. Порушення синтезу естрогенів, зокрема внаслідок зниженої експресії плацентарної ароматази, може призводити до накопичення C19 стероїдів, таких як тестостерон, що сприяє розвитку гіперандрогенії та ендотеліальної дисфункції [126, 197, 296].

Встановлені патофізіологічні взаємозв'язки частково пояснюють спостережену нами динаміку рівнів тестостерону: у жінок основної групи його концентрація була майже в 1,7 раза вищою, ніж у контрольній групі – 6,79 нмоль/мл (Q_{25} – Q_{75} : 5,96–7,76) проти 3,98 нмоль/мл (Q_{25} – Q_{75} : 3,48–4,36); $p < 0,001$). Підвищений рівень андрогенів розглядається як маркер

гормонального дисбалансу, що може сприяти розвитку ендотеліальної дисфункції та гіпертензивних ускладнень.

Отримані дані перебувають у відповідності з результатами систематичного аналізу Kumar S та співавт. (2018), який встановив, що у 12 з 14 проаналізованих досліджень спостерігалось значне підвищення рівня андрогенів у жінок з преєклампсією – зокрема, загального та вільного тестостерону [126]. Крім того, Laivuori H та ін. (1998) вказують на довготривале збереження підвищених рівнів тестостерону у жінок з перенесеною преєклампсією навіть через 17 років після вагітності [132].

Щодо прогестерону, який є ключовим гормоном підтримки ранньої гестації, у основній групі його медіана становила 45,13 нмоль/л (Q_{25} – Q_{75} : 37,12–50,38), тоді як у контрольній групі — 60,98 нмоль/л (Q_{25} – Q_{75} : 53,23–65,90) ($p < 0,001$). Зниження рівня прогестерону в основній групі може свідчити про неповноцінну гормональну підтримку гестаційного процесу та потенційно асоціюватися з підвищеним ризиком ускладнень вагітності. При цьому слід зауважити, що дані щодо змін рівня прогестерону при преєклампсії є суперечливими. Різні автори вказують як на його нормальні [110, 224], так і на знижені [9, 272] або навіть підвищені [164, 249] рівні у жінок із преєклампсією. Виявлені розбіжності можуть бути зумовлені відмінностями у гестаційних термінах, методах визначення або фенотипах преєклампсії.

Аналіз показників гормонів у основній та контрольній групах показав, що співвідношення E2/P4 у основній групі ($51,71 \pm 18,38$) достовірно перевищувало показник контрольної групи ($45,12 \pm 12,88$; t-критерій Велча, $t = 2,03$, $df = 77,49$, $p = 0,045$). Співвідношення E2/T та P4/T, які мали ненормальний розподіл, значно нижчі у основній групі: E2/T - 339,24 (236,19; 446,84) проти 669,17 (532,05; 858,23) у контрольній групі (критерій Вілкоксона, $W = 186$, $p < 0.001$), P4/T - 6,65 (5,75; 7,92) проти 15,25 (13,15; 18,50) (критерій Вілкоксона, $W = 37$, $p < 0.001$).

Таким чином, найбільш інформативним виявився показник E2/T, зниження якого може розглядатися як потенційний прогностичний маркер прееклампсії. Водночас відмінності у співвідношенні P4/T також заслуговують на увагу, оскільки вони підкреслюють дисбаланс у взаємодії прогестерону та андрогенів у жінок групи ризику.

Результати аналізу кореляційних зв'язків між статевими стероїдними гормонами та показниками I триместрового скринінгу продемонстрували, що прогестерон та тестостерон мають помірні за силою зв'язки з PAPP-A: прогестерон демонстрував помірний прямий корелятивний зв'язок ($\rho = 0,406$; $p < 0,001$), тоді як тестостерон – помірний зворотній ($\rho = -0,378$; $p < 0,001$).

Інтегративні показники – співвідношення гормонів – виявилися більш інформативними: E2/T, P4/T та E2/P4 демонстрували помірні прямі корелятивні зв'язки з PAPP-A ($\rho = 0,329$; $0,465$ та $0,387$ відповідно; $p \leq 0,001$).

Виявлений помірний прямий корелятивний зв'язок між співвідношенням естрадіолу до тестостерону та рівнем плацентарного маркера PAPP-A свідчить про інтегративну взаємодію гормональної регуляції та плацентарної функції на ранніх термінах вагітності та підкреслює прогностичну цінність відносних показників гормонального профілю.

Додатково було встановлено сильний прямий корелятивний зв'язок між співвідношеннями E2/T та P4/T ($\rho = 0,746$; $p < 0,001$), що вказує на позитивну взаємну регуляцію цих гормональних показників у ранні терміни вагітності. Водночас спостерігався помірний зворотній корелятивний зв'язок між естрадіолом і тестостероном ($\rho = -0,444$; $p < 0,001$) та між прогестероном і тестостероном ($\rho = -0,431$; $p < 0,001$), що може свідчити про антагоністичний вплив андрогенів на синтез естрогенів та прогестинів. Отриманий результат підкреслює, що баланс між естрогенами та

прогестероном через співвідношення до тестостерону є важливим показником гормональної регуляції у першовагітних жінок на ранніх термінах і може бути пов'язаний із ризиком розвитку прееклампсії.

Зважаючи на тісний кореляційний зв'язок між співвідношеннями E2/T та P4/T, у практичному застосуванні доцільно обмежитися використанням одного інтегративного маркера. У жінок основної групи значення E2/T виявилось майже вдвічі нижчим порівняно з контрольною групою (339,24 проти 669,17), що підкреслює його перспективність як раннього біомаркера ризику прееклампсії та потенціал для своєчасної стратифікації пацієток і індивідуалізованого ведення вагітності. ROC-аналіз продемонстрував високу діагностичну цінність співвідношення E2/T у прогнозуванні розвитку прееклампсії. Оптимальне cut-off значення (індекс Юдена) дорівнювало 498,25, що забезпечувало чутливість 0,87 та специфічність 0,87.

У межах дослідження проведено доплерометрію маткових артерій (I–III триместри), очних артерій (II триместр), середньої мозкової та пуповинної артерій із розрахунком цереброплацентарного співвідношення (II–III триместри), а також плаценти- та фетометрію.

Дані доплерометрії маткової артерії в I триместрі (11-13 тижнів) показали, що у жінок основної групи спостерігався підвищений опір та пульсаційність маткових артерій, що відповідає дефектній інвазії спіральних артерій і є раннім біомаркером появи клінічних проявів прееклампсії на більш пізніх гестаційних термінах.

Медіани та міжквартильні інтервали (Q₂₅–Q₇₅) вказують на вищі значення показників RI в основній групі порівняно з контролем, зокрема, RI UtA ср. у основній групі (2,52 [2,24–2,75]) перевищував показники контрольної групи (1,99 [1,79–2,14]) у 1,27 разів. Аналогічно, RI UtA ср. у основній групі становив 0,83 (Q₂₅–Q₇₅: 0,81–0,86) проти 0,76 (0,73–0,78) у контрольній групі ($p < 0,001$; критерій Манна–Вітні). Виявлений у

дослідженні гемодинамічний патерн, вочевидь, обумовлений проявами дефектної інвазії та недостатньої морфологічної модифікації спіральних артерій [16].

Подібні тенденції доплерометричних показників описані у метааналізі Liu Y. та співавт. (2024), який охопив 27 досліджень і 81 673 учасниць (3309 випадків прееклампсії та 78 364 контролю). Авторами встановлено, що показник пульсаційного індексу маткових артерій має помірну чутливість (0,586) та високу специфічність (0,879) у прогнозуванні прееклампсії [144].

Для підвищення інформативності аналізу оцінювали морфологію доплерометричної хвилі в маткових артеріях, зокрема наявність діастолічної виїмки – поглиблення на спадній частині спектра, що відображає уповільнення або короткочасну зупинку кровотоку під час діастолі та свідчить про підвищений судинний опір і нестабільність кровотоку [146, 255].

У третини пацієнток основної групи (22 із 68; 32,4 %) відзначено наявність діастолічної виїмки в обох маткових артеріях, тоді як у контрольній групі двобічна виїмка спостерігалася лише в однієї жінки (3,3%) (тест Фішера, $p = 0,001$). Щодо наявності діастолічної виїмки лише в одній матковій артерії, суттєвих відмінностей між групами не виявлено: у основній групі її спостерігали у 8 із 68 жінок (11,8 %), тоді як у контрольній – у 2 із 30 (6,7 %) ($p = 0,719$).

Таким чином, двобічна діастолічна виїмка виявляється асоційованою з підвищеним ризиком розвитку прееклампсії, тоді як поодинокі виїмки не має статистично значущого відмінності між групами.

Отримані результати узгоджується з даними попередніх досліджень. Lubis M.P. та співавт. (2019) продемонстрували, що виявлення двобічної діастолічної виїмки у першому триместрі вагітності асоціюється з підвищеним ризиком раннього розвитку прееклампсії та може розглядатися

як один із ранніх ультразвукових маркерів порушеної плацентації [146]. Автори зазначають, що саме поєднання двобічної виїмки з низькими концентраціями PlGF та підвищеним рівнем розчинного ендогліну має найвищу прогностичну цінність щодо ранньої прееклампсії [146].

У той же час результати Yu S. та співавт. (2024) підтверджують, що кількісна оцінка глибини та тривалості діастолічної виїмки підвищує точність прогнозування фетального дистресу та затримки росту плода [287]. Автори вказують, що навіть однобічна виїмка може мати прогностичне значення, особливо у поєднанні з біохімічними показниками порушеної плацентації. Проте у нашому дослідженні частота однобічної виїмки не відрізнялася достовірно між групами, що може бути зумовлено невеликим розміром вибірки або більш вираженим впливом системних гормональних факторів на двобічні порушення кровотоку.

Отримані результати свідчать, що індекс резистентності та пульсаційний індекс відображають єдину патофізіологічну основу – підвищений судинний опір у матково-плацентарному басейні – і можуть розглядатися як взаємодоповнюючі кількісні показники. Водночас форма доплерометричної хвилі (зокрема, поява діастолічної виїмки) забезпечує якісну характеристику гемодинамічних порушень, відображаючи неповноцінність ремоделювання спіральних артерій та посилення периферичного опору.

У досліджуваній когорті також простежується зв'язок між наявністю двобічної виїмки та зниженими рівнями PAPP-A, що свідчить про синергічну роль гормонального та доплерометричного компонентів у формуванні патологічного матково-плацентарного кровотоку. Це узгоджується з концепцією, згідно з якою гормональний дисбаланс (гіперандрогенія, зниження естрадіолу) створює метаболічне та судинне тло для розвитку порушень плацентації, які морфологічно й функціонально

проявляються у вигляді персистенції діастолічної виїмки [146, 224, 272, 287].

У даному контексті проаналізовано доплерометричні показники у поєднанні з гормональними, враховуючи, що судинні зміни не є ізольованими, а формуються під впливом системних регуляторних механізмів. Виявлено, що співвідношення естрадіолу до тестостерону демонструє помірний негативний зв'язок із RI UtA ср. ($\rho = -0,47$, критерій Спірмена). Отримані результати свідчать про те, що у вагітних із підвищеним E2/T спостерігається тенденція до збільшення судинної резистентності, що може відображати ранні порушення плацентарного кровотоку. Натомість, RI UtA ср. має легкий позитивний зв'язок із наявністю двобічної діастолічної виїмки ($\rho = 0,22$, критерій Спірмена), що вказує на більшу ймовірність порушень матково-плацентарного кровотоку у пацієнток із підвищеним судинним опором.

Саме інтеграція гормональних і ультразвукових характеристик дозволяє відслідкувати послідовний ланцюг подій, що призводять до підвищеного судинного опору і, зрештою, до формування клінічних проявів преєклампсії: високий E2/T асоціюється з підвищеним RI UtA ср., що в свою чергу пов'язано з наявністю двобічної діастолічної виїмки. Ця послідовність відображає потенційний механізм розвитку преєклампсії, де гормональні зміни (E2/T) впливають на судинний опір, а підвищений RI UtA ср. пов'язаний з ультразвуковими ознаками порушення кровотоку в системі «мати-плід».

Дані *in vivo* досліджень на тваринних моделях (Chinnathambi V. та ін., 2013 – 2014; Fornes R. та ін., 2017) підтверджують, що експериментальне підвищення рівня тестостерону у вагітних щурів призводить до гіпертензії, порушень ендотеліальної функції та змін у ренін-ангіотензиновій системі [51, 52, 53, 84]. Наведені дані свідчать про прямий вплив андрогенів на судинну реактивність та підтримку гестаційного гомеостазу.

Підсумовуючи, інтеграція гормональних та ультразвукових характеристик дозволяє реконструювати послідовний патогенетичний ланцюг: зниження співвідношень E2/T та P4/T призводить до редукції рівня PAPP-A, що в свою чергу зумовлює підвищення судинного опору у матково-плацентарному басейні, який в подальшому запускає механізм формування клінічних проявів прееклампсії.

Отримані дані стали підставою для застосування комплексної стратегії медикаментозної профілактики на четвертому етапі, спрямованої на багаторівневу корекцію патогенетичних порушень, що включає судинно-ендотеліальну підтримку (вазодилататори та антиоксиданти, зокрема L-аргінін та кальцій), антиагрегантну терапію (низькі дози ацетилсаліцилової кислоти) та гормональну корекцію дефіциту прогестерону з антиандрогенним ефектом.

Подальші наші дослідження спрямовувались на вивчення ультразвукових маркерів патологічних змін у плаценті, навколоплідних водах та плода, а також особливостей гемодинаміки у фетоплацентарному комплексі в другому та третьому триместрах гестації на тлі застосованого комплексу медикаментозної профілактики.

У другому триместрі вагітності (20 – 22 тижні) у II підгрупі частіше відзначалися структурно-анатомічні зміни фето-плацентарного комплексу: аномалії прикріплення плаценти зустрічались у 2,3 частіше серед жінок II підгрупи – 6 (18,8%) проти 3 (8,3%) в I підгрупі та відсутні в контролі ($p=0,02$); тоді як поява кіст плаценти спостерігалася у 15,6% і 16,7% відповідно ($p>0,05$). Маловоддя зустрічалось з однаковою частотою в обох підгрупах (5,6%), багатоводдя – вдвічі частіше серед вагітних II підгрупи – 12,5%, тоді як у I підгрупі даний показник становив 5,6% ($p>0,05$). Мала гестаційна вага плода зустрічалася рідко і практично з однаковою частотою у всіх групах: 3,1% у II підгрупі, 2,8% в I підгрупі та 3,3% у контрольній групі ($p>0,05$).

У третьому триместрі більш чітко проявилися маркери плацентарної недостатності та порушення росту плода. Так, гіпоплазія плаценти реєструвалась у 1,3 частіше серед жінок II підгрупи (21,9%) порівняно з показниками I підгрупи (16,7%), тоді як у контролі патологія відсутня ($p=0,03$ та $p=0,01$ відповідно). Затримка росту плода спостерігалася у 5,6 разів частіше серед пацієнток II підгрупи (15,6%) в порівнянні з I підгрупою (2,8%), у контрольній групі – відсутня ($p=0,05$). Аномалії прикріплення плаценти у третьому триместрі траплялись рідко – лише у 6,3% жінок II підгрупи, у I підгрупі та контрольній групі не виявлялись ($p>0,05$). Мала гестаційна вага плода та багатоводдя/маловоддя в третьому триместрі відзначались рідко і не мали достовірних відмінностей.

Отже, у другому триместрі домінували структурні зміни, тоді як у третьому триместрі найбільш виразними та клінічно значущими виявились гіпоплазія плаценти та затримка росту плода, що підтверджує ефективність запропонованого комплексу профілактики у зниженні частоти основних патологій фето-плацентарного комплексу у жінок високого ризику.

При оцінці особливостей гемодинаміки фето-плацентарного комплексу визначались цереброплацентарне співвідношення (CPR), пульсаційний індекс середньої мозкової артерії плода (PI MCA), пуповинної артерії (PI UA) та маткової артерії (PI UtA) в динаміці.

Отримані результати демонструють чітку тенденцію до покращення матково-плацентарного кровотоку у жінок, які отримували комплексну профілактику. Зокрема, у 72,2 % пацієнток I підгрупи показники PI UtA досягли референтних для гестаційного віку значень у II триместрі, що в 1,65 рази перевищувало кількість пацієнток з нормативними показниками у II підгрупі. Незважаючи на позитивну динаміку, у 10 (27,8%) пацієнток показники PI UtA виходили за межі референтних значень, яким відповідно до розробленого протоколу продовжено прийом L-аргініну до 35⁺⁶ тижнів гестації.

У I підгрупі показник PI UtA зменшився у 1,46 рази (з $1,45 \pm 0,06$ у II триместрі до $0,99 \pm 0,09$ у III триместрі), що свідчить про поступову нормалізацію матково-плацентарного кровотоку на тлі запропонованої комплексної терапії. У контрольній групі показники пульсаційного індексу маткової артерії склали відповідно: II триместр – $1,39 \pm 0,06$, III триместр – $0,95 \pm 0,10$. У III триместрі показник PI UtA у I підгрупі перевищував контрольне значення лише на 4,2%, що свідчить про відновлення матково-плацентарного кровотоку під впливом комплексної профілактики.

У II підгрупі показник PI UtA знизився з $1,52 \pm 0,07$ у II триместрі до $1,04 \pm 0,09$ у III триместрі. Проте, у III триместрі його значення залишались на 9,5 % вищими, ніж у контрольній групі, що свідчить про менш виражений вплив стандартизованих профілактичних заходів на стан матково-плацентарного кровотоку

Однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA свідчить про статистично значущу різницю показників між триместрами ($p < 0,001$): парні порівняння показали, що у III триместрі PI UtA у I підгрупі знизився на 5,1% у порівнянні з II підгрупою ($p = 1,3e-05$), та на 4,2 % перевищував показники контрольної групи ($p = 0,0004$). У II підгрупі показники PI UtA у III триместрі перевищували відповідні значення у вагітних контрольної групи на 9,5 %, що свідчить про менш ефективний вплив стандартних профілактичних підходів на відновлення матково-плацентарної гемодинаміки.

Таким чином, визначена динаміка PI UtA підтверджує послідовність гемодинамічних змін від I до III триместру, що доводить переваги комплексної профілактики у нормалізації опору в маткових артеріях та оптимізації матково-плацентарної перфузії.

Оцінка матково-плацентарної гемодинаміки у II–III триместрах показала, що підвищений опір у маткових артеріях може відображати системні судинні зміни у вагітних, що передують клінічним проявам

пreeклампсії. Для ранньої верифікації системних порушень проведено доплерометричне дослідження очних артерій у II триместрі (20–22 тижні гестації), що дозволило поєднати локальні (матково-плацентарні) та центральні судинні зміни для точнішої стратифікації ризику та своєчасної корекції профілактичної терапії.

Перша пікова систолічна швидкість (PSV1), що відображає початкову фазу систолічного кровоплину, істотно не відрізнялась між групами ($p=0,455$), що свідчить про співставний базовий рівень центральної гемодинаміки. Натомість, друга пікова систолічна швидкість (PSV2), яка є більш інформативним маркером судинного опору та тонуусу інтракраніальних артерій, у II підгрупі на 7,8% ($30,64 \pm 1,24$ см/с) перевищувала аналогічний показник порівняно з контрольною групою ($28,42 \pm 1,15$ см/с) та на 5,3 % – з I підгрупою ($29,08 \pm 1,36$ см/с), $p < 0,001$. Аналогічну тенденцію відображає співвідношення PSV2/PSV1: найнижче – у контрольній групі ($0,846 \pm 0,016$), проміжне – у I підгрупі ($0,874 \pm 0,019$) та максимальне – у II підгрупі ($0,911 \pm 0,020$), $p < 0,001$.

Отримані нами результати співставні з даними Sapantzoglu I та співавт. (2022), які демонструють, що підвищення PSV2 та співвідношення PSV2/PSV1 корелює з ризиком пreeклампсії, особливо при ранньому початку захворювання, і поліпшує прогнозування ранньої та пізньої пreeклампсії при додаванні до материнських факторів, зокрема середнього АТ та PI UtA [230].

Систематичні огляди Arkorful J та співавт. (2025) та Kalafat E та співавт. (2018) підтвердили, що співвідношення PSV2/PSV1 у II та III триместрах має добру прогностичну цінність для пreeклампсії, тоді PI ОА не показав клінічно значущої прогностичної цінності [20, 120]. У нашому дослідженні показник PI ОА поступово зменшувався між групами: у I підгрупі він виявився на 1,8 % нижчим, ніж у контрольній групі ($1,10 \pm 0,038$ проти $1,08 \pm 0,046$). В II підгрупі відзначалось зниження зазначеного

показника на 4,5 % проти контрольної групи, та на 2,8% – проти I підгрупи ($1,05 \pm 0,062$; $p < 0,001$), що може відображати феномени децентралізації кровотоку та цереброваскулярної вазодилатації при високому судинному стресі.

З огляду на вищезазначене, розроблений профілактичний комплекс забезпечує більш збалансований цереброваскулярний кровотік, утримуючи доплерометричний профіль очної артерії у межах, наближених до фізіологічних значень. Варто зазначити, що стандартні підходи виявились недостатніми для запобігання формуванню гіпердинамічного типу кровотоку, що є типовим для доклінічної стадії прееклампсії.

Визначено, що у пацієток із підвищеним PI UtA, співвідношення PSV2/PSV1 виявилось вищим порівняно з жінками з референтними показниками матково-плацентарної гемодинаміки: у I підгрупі – на 3,3 %, у II підгрупі – на 7,7 % відносно контрольної групи.

Відображення паралельного приросту PSV2/PSV1 при збереженні високорезистентного кровотоку в UtA може свідчити про системну судинну адаптацію з ознаками центральної цереброваскулярної гіпердинамії у відповідь на периферичний ангіоспазм. Отримані результати підтверджують гіпотезу, що порушення матково-плацентарної перфузії супроводжується компенсаторною зміною мозкового кровотоку у вагітної, що є типовим для доклінічної стадії прееклампсії [117, 198, 205, 220].

Важливо підкреслити, що навіть за умов профілактики, у жінок груп високого ризику зберігається тенденція до підвищення PSV2 та співвідношення PSV2/PSV1, порівняно з контрольною групою. Значення PSV2/PSV1 $> 0,89$ у контрольній групі не спостерігалось; воно зустрічалося виключно серед вагітних основної групи, що дозволяє розглядати доплерометрію очної артерії у II триместрі не лише як інструмент моніторингу ефективності терапії, але і як перспективний маркер

субклінічної ендотеліальної дисфункції та раннього прогнозування прееклампсії, який доцільно інтегрувати в алгоритми стратифікації ризику.

Показники гемодинаміки плода теж продемонстрували покращення в динаміці на тлі запропонованого комплексу медикаментозної профілактики. У I підгрупі показник PI UA знизився з $1,12 \pm 0,09$ у II триместрі до $0,80 \pm 0,06$ у III триместрі. У III триместрі його значення наблизились до контрольної групи ($0,76 \pm 0,06$), що свідчить про ефективну нормалізацію плацентарного кровотоку під впливом комплексної профілактики. У II підгрупі показники PI UA знизилися з $1,15 \pm 0,10$ у II триместрі до $0,85 \pm 0,07$ у III, що свідчить про менш виражену нормалізацію та залишковий підвищений опір у плаценті. У III триместрі показники даної групи залишалися на 12 % вищими, ніж у контрольній групі, тоді як у I підгрупі різниця з контролем становила лише 5 % ($p < 0,001$).

Показник PI MCA у I підгрупі знизився з $1,75 \pm 0,13$ у II триместрі до $1,49 \pm 0,12$ у III, дорівнюючи значенням контрольної групи ($1,49 \pm 0,12$), що свідчить про повну нормалізацію церебрального кровотоку плода під впливом комплексної профілактики. У II підгрупі PI MCA знизився з $1,74 \pm 0,11$ у II триместрі до $1,39 \pm 0,13$ у III, що відповідає на 6,7 % нижчому значенню порівняно з контролем ($p = 0,002$).

Синхронно з покращенням PI MCA та PI UA, CPR у I підгрупі знизився з $1,31 \pm 0,09$ у II триместрі до $1,13 \pm 0,07$ у III, що на 5,0 % менше, ніж у контрольній групі ($1,19 \pm 0,08$), демонструючи позитивну динаміку церебросплацентарного балансу під впливом комплексної профілактики. У II підгрупі CPR у II триместрі становив $1,28 \pm 0,10$, а у III – $1,10 \pm 0,08$, що на 7,6 % нижче контрольних значень ($p < 0,001$).

Комплексна медикаментозна профілактика сприяла нормалізації гомонального профілю в другому триместрі, зокрема, E2 у I підгрупі досяг медіани 3882,9 пг/мл (Q25–Q75: 3660,8 – 4202,9), достовірно перевищуючи рівні у II підгрупі (2987,8 пг/мл; 2635,2 – 3251,2) та контрольній групі

(3532,85 пг/мл; 3185,3 – 3802,6) (ANOVA $p < 0,001$), що свідчить про ефективну стимуляцію естрогенного компонента гормонального гомеостазу при комплексній профілактиці. Рівень Т у II триместрі складав 4,09 нмоль/мл (3,81 – 4,40) в I підгрупі та 3,57 нмоль/мл (3,30 – 3,75) у II підгрупі, що відображає залишковий вплив андрогенного компонента; у контрольній групі показник становив 3,76 нмоль/мл (3,43 – 4,17) ($p < 0,001$). Р4 у I підгрупі досягав 223,69 нмоль/л (201,69 – 242,28) перевищуючи показники II підгрупи на 13 % – 197,32 нмоль/л (171,32–207,97) ($p = 0,0004$), тоді як контрольна група мала проміжні значення (204,26 нмоль/л; 184,68 – 230,63).

Інтегративні показники гормонального балансу відобразили специфічні відмінності між групами. Зокрема, співвідношення Е2/Р4 виявилось достовірно вищим у I підгрупі (56,72; 48,35–64,97) порівняно з II підгрупою (49,65; 42,25–55,95; $p = 0,017$). У контрольній групі спостерігалось перевищення даного показника над II підгрупою (55,77; 46,91–63,10; $p = 0,036$), що свідчить про ефективну стимуляцію естрогенового компонента при застосуванні розробленого профілактичного комплексу. Співвідношення Е2/Т продемонструвало тенденцію до підвищення у I підгрупі (388,4; 334,6–427,6) порівняно з II підгрупою (343,9; 312,0–392,7), ANOVA $p = 0,05$, відображаючи більш сприятливий баланс естрогенів і андрогенів. Водночас співвідношення Р4/Т залишалось стабільним у всіх групах (54–55,7) без достовірних відмінностей ($p = 0,99$), що свідчить про підтримку стабільного взаємозв'язку прогестерону та андрогенів у другому триместрі.

Таким чином, у II триместрі у жінок, які отримували запропоновану комплексну профілактику, спостерігається відновлення більш збалансованого гормонального профілю, насамперед завдяки підвищенню естрадіолу та прогестерону, а також нормалізації інтегративних співвідношень, що пояснює більш сприятливу гемодинамічну відповідь та

потенційно знижений ризик формування клінічних проявів прееклампсії порівняно з монотерапією АСК.

Хоча доплерометричні та гормональні показники відображають патогенетичні механізми впливу профілактичної терапії, вирішальним критерієм її ефективності залишаються клінічні результати. У зв'язку з цим нами проведено аналіз частоти гестаційних ускладнень у II половині вагітності як інтегрального показника впливу різних профілактичних схем на перебіг гестації. Спостереження за перебігом вагітності в динаміці продемонструвало, що застосування розробленої комплексної профілактичної стратегії у першовагітних жінок значно знижувало частоту розвитку прееклампсії порівняно з вагітними, які отримували стандартну профілактику. Так, сумарна частота прееклампсії у I підгрупі становила 1/36 (2,8%), у II підгрупі — 4/32 (12,5%), у контролі випадків прееклампсії не зафіксовано, що свідчить про високу ефективність запропонованої комплексної терапії ($p < 0,001$).

Водночас ускладнення, які розглядалися як вторинні показники, також демонстрували сприятливу динаміку. Загрозливе невиношування спостерігалася у 3/36 (8,3%) жінок I підгрупі, 8/32 (25,0%) у II підгрупі та 2/30 (6,7%) у контролі (χ^2 $p = 0,009$). Затримка росту плода реєструвалася у 1/36 (2,8%), 5/32 (15,6%) та 0/30 відповідно ($p = 0,017$). Таким чином, отримані дані демонструють високу ефективність розробленої комплексної стратегії медикаментозної профілактики прееклампсії, яка не лише знижує ризик основного ускладнення, але й позитивно впливає на перебіг вагітності та частоту вторинних гестаційних ускладнень, пов'язаних з плацентарною дисфункцією.

Аналіз особливостей перебігу пологів у жінок із різними підходами до профілактики прееклампсії демонструє, що застосування розробленого комплексу супроводу вагітності сприяло більш фізіологічному перебігу пологового акту та кращим неонатальним результатам.

Аналізуючи термін пологів у обстежених жінок, ми відзначили, що термінові пологи мали місце у всіх (100%) пацієнток контрольної групи, тоді як серед жінок I підгрупи даний показник становив 91,7%, а у II підгрупі — 84,4%. Відповідно, частка передчасних пологів у II підгрупі перевищувала показник I підгрупи майже вдвічі (15,6% проти 8,3%). У контрольній групі випадків передчасних пологів не зафіксовано. Передчасні пологи у терміні 28–33⁺⁶ тижнів виявлено у 2 (6,3%) жінок II підгрупи та в 1 (2,8%) — I підгрупи, тоді як у контрольній групі вони не спостерігались. Аналогічна тенденція відзначена і для передчасних пологів у терміні 34–36⁺⁶ тижнів: 9,3% у II підгрупі, 5,5% — в I підгрупі та відсутність випадків у контрольній ($p = 0,277$).

Водночас при моделюванні ризику за допомогою Firth логістичної регресії, яка дозволяє оцінити відносні шанси виникнення передчасних пологів у кожній групі порівняно з контрольною, виявлено суттєві міжгрупові розбіжності. Зокрема, у жінок II підгрупи ризик передчасних пологів був у 12,2 раза вищим, ніж у контрольній групі (ВШ = 12,2; 95%ДІ 1,29–1610; $p = 0,026$). У I підгрупі також спостерігалась тенденція до підвищення ризику (ВШ = 6,36; $p = 0,143$), однак вона не досягла статистичної значущості.

Виявлене майже дворазове зниження частоти передчасних пологів у групі, де застосовувалася запропонована профілактична стратегія, порівняно зі стандартною схемою ведення, свідчить про її більш виражений протекторний ефект щодо пролонгації вагітності. Отримані результати свідчать, що комплексний профілактичний підхід чинить системний вплив на ключові патогенетичні ланки гестаційних ускладнень і підтверджує ефективність персоналізованого ведення вагітності у першовагітних жінок групи високого ризику розвитку прееклампсії.

Аналіз методу розродження у трьох групах показав, що більшість жінок розроджувалися вагінально без додаткових втручань. Водночас у

першовагітних з високим ризиком порівняно з контрольною групою частіше спостерігалось розродження шляхом кесаревого розтину або застосування вакуум-екстрактора у другому періоді пологів. Частка вагінальних пологів без втручань у I підгрупі перевищувала на 11,1 % II підгрупу (86,1 % проти 75,0 %) та зменшувалась на 10,6 % порівняно з контрольною групою (86,1 % проти 96,7 %).

Використання вакуум-екстрактора відзначалося лише в основній групі (8,3% у I підгрупі та 9,4% у II підгрупі), частота кесаревих розтинів у II підгрупі виявилось вищою у 2,8 раза, ніж у I підгрупі (15,6 % проти 5,6 %), і 4,7 раза вищою, ніж у контрольній групі (15,6 % проти 3,3 %).

Для підвищення статистичної потужності здійснено бінарне групування (“вагінальні пологи без втручань” vs “ оперативне розродження (вакуум-екстрактор + КР)”). За результатами Fisher test із симуляцією, між групами виявлено статистично значущі відмінності ($p = 0,0446$). Зокрема, у жінок II підгрупи ймовірність оперативного розродження (використання вакуум-екстрактора або розродження шляхом кесаревого розтину) перевищувала більш ніж у 6 разів показник контрольної групи (ВШ = 6,83; 95% ДІ 1,39–67,8; $p = 0,016$). У I підгрупі також спостерігалась тенденція до підвищення ризику оперативного розродження (ВШ = 3,44; 95% ДІ 0,63–35,2; $p = 0,161$), проте вона не досягла статистичної значущості.

Застосування запропонованої комплексної профілактичної стратегії у першовагітних жінок групи високого ризику розвитку прееклампсії дозволило майже вдвічі знизити ймовірність оперативного розродження порівняно зі стандартною схемою ведення (ВШ у I підгрупі = 3,44 проти ВШ у II підгрупі = 6,83 порівняно з контролем). Завдяки персоналізованому підходу ведення вагітності відзначалось зменшення частоти оперативних розроджень, що сприяло більш безпечному перебігу пологів, зниженню післяпологових ускладнень і покращенню здоров'я матері.

У структурі показань для оперативного розродження у вагітних високого ризику розвитку прееклампсії переважали дистрес плода (I підгрупа – 1 (2,8%), II підгрупа – 2 (6,3%), контрольна група – 1 (3,3%), $p > 0,05$), слабкість пологової діяльності (I підгрупа – 3 (8,3%), II підгрупа – 2 (6,3%), $p > 0,05$), прееклампсія, що не піддавалася корекції (I підгрупа – 1 (2,8%), II підгрупа – 3 (9,4%), $p > 0,05$) та передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (II підгрупа – 2 (6,3%), $p > 0,05$). Таким чином, хоча між групами не виявлено статистично значущих відмінностей за окремими показаннями до кесаревого розтину, тенденційне зменшення частоти дистресу плода, прееклампсії та відшарування плаценти в I підгрупі свідчить про більш сприятливий перебіг пологів при застосуванні запропонованого профілактичного комплексу.

В ході нашого дослідження ми також проаналізували вплив профілактичної стратегії на стан новонароджених, зокрема на оцінку новонароджених за шкалою Апгар через 1 та 5 хвилин після народження. На 1-й хвилині після народження частка дітей із максимальною оцінкою 10 балів в I підгрупі відхилялася від контрольних значень на -12,8%, тоді як у II підгрупі – на -21,5%. Для категорій 8–9 та 7–6 балів відзначено зворотну тенденцію: у I підгрупі частка дітей з дещо нижчими оцінками перевищувала контрольну групу, що відображено у позитивних Δ , особливо виражених у II підгрупі. Категорія < 6 балів залишалася порожньою у всіх групах ($\Delta = 0$). На 5-й хвилині спостерігається аналогічна динаміка. Відхилення для категорії 10 балів становило -10,6% у I підгрупі та -15,5% – у II підгрупі. Для категорій 8–9 і 7–6 балів Δ залишалися позитивними, що вказує на більшу частку дітей із оцінками нижчими за максимальні, особливо у II підгрупі. Категорія < 6 балів залишалася незаповненою.

Таким чином, аналіз Δ підтверджує, що новонароджені з I підгрупи продемонстрували результати, ближчі до контрольної, тоді як у II підгрупі відзначалася більша частота оцінок нижче 10 балів.

Розподіл новонароджених за масою тіла при народженні не мав статистично значущих відмінностей між групами ($p = 0,386$). Проте спостерігалася певна тенденція до кращих показників у I підгрупі. Зокрема, кількість дітей із масою $<2500,0$ г, що може свідчити про внутрішньоутробну затримку росту, була найменшою саме в I підгрупі — 5 (13,9%) випадків, тоді як у II підгрупі — 7 (21,9%), у контрольній групі таких випадків не спостерігалось. I підгрупа відхилялася від контрольних значень на $-13,9\%$, що свідчить про наближення маси новонароджених до нормальних показників та меншу частоту маловагових дітей порівняно з II підгрупою. Натомість II підгрупа демонструвала більш виражене відхилення $-21,9\%$, що відображає неспроможність плода реалізувати свій потенціал росту внаслідок плацентарної дисфункції. Такий підхід дозволяє підкреслити клінічну значущість комплексної профілактичної стратегії в I підгрупі: навіть за відсутності статистично значущих відмінностей ($p = 0,386$) менші відхилення від контрольного рівня маси новонароджених демонструють реальний позитивний ефект на внутрішньоутробний ріст плода.

Щодо довжини новонароджених, міжгрупові відмінності також не досягли статистичної значущості ($p = 0,752$). Більшість дітей мали довжину 45–49 см — 23 (63,9%) у I підгрупі, 21 (65,6%) у II підгрупі та 15 (50,0%) у контрольній. Довжину 50–54 см мали 12 (33,3%) дітей I підгрупи, 10 (31,3%) у II підгрупі та 14 (46,7%) у контрольній. Частка новонароджених із довжиною понад 55 см була низькою й однаковою у всіх групах (2,8–3,3%).

Загалом, аналіз морфометричних характеристик новонароджених демонструє тенденцію до більш сприятливих результатів у основній групі, де комплекс профілактичних заходів асоціювався з меншою частотою низької маси тіла при народженні та відсутністю випадків глибокої гіпотрофії. Наведені дані свідчать про покращення перинатальних

результатів завдяки використанню запропонованого комплексу профілактики.

ВИСНОВКИ

1. За результатами ретроспективного клініко-статистичного аналізу історій вагітності та пологів вагітних і породіль, які знаходились на лікуванні та розродженні в Центрі материнства і дитинства КНП «КМКЛ №5», частота гіпертензивного синдрому має тенденцію до збільшення: 2018 р. – 8,3%; 2019 р. – 8,5%; 2020 р. – 9,2%; 2021 р. – 9,2%; 2022 р. – 11,7%; 2023 р. – 12,2%.

Отримані дані засвідчують збільшену вірогідність маніфестації преєклампсії у першовагітних жінок (10,1%), жінок з хронічною артеріальною гіпертензією в анамнезі (5,4%) та у жінок, яким з метою настання вагітності застосовувались допоміжні репродуктивні технології (3,8%).

2. До основних предикторів розвитку преєклампсії у першовагітних жінок відносяться: ранній початок менархе до 11 років (ВШ 1,96, $p<0,05$); наявність в соматичному анамнезі патологій: серцево-судинної системи (ВШ 2,76; $p<0,05$), особливо варикозного розширення вен нижніх кінцівок (ВШ 4,56; $p<0,05$); сечовивідної системи (ВШ 4,00; $p<0,05$); щитоподібної залози (ВШ 4,08; $p<0,05$); надлишкової маси тіла (ВШ 2,32; $p<0,05$); цукрового діабету (ВШ 3,48; $p<0,05$); перенесеного COVID-19 (41,9%; ВШ 1,83; $p<0,05$); наявність в гінекологічному анамнезі запальних захворювань жіночих статевих органів (ВШ 3,03; $p<0,05$); порушень менструального циклу (ВШ 1,41; $p<0,05$); функціональних доброякісних новоутворень яєчників (ВШ 2,75; $p<0,05$); полікістозу яєчників (ВШ 2,11; $p<0,05$); проліферативних захворювань ендометрія (поліп (ВШ 3,27; $p<0,05$), залозиста гіперплазія ендометрію (ВШ 4,02; $p<0,05$)).

3. Проведений аналіз встановив, що в першій половині вагітності частота загрозливого невиношування складала 23,8% (ВШ 2,40; $p<0,05$), в тому числі з формуванням ретрохоріальних/ретроамніотичних гематом –

12,5% (ВШ 3,57; $p<0,05$), блювання вагітних – 15,9% (ВШ 3,09; $p<0,05$) та вагінітів – 26,1% (ВШ 2,27; $p<0,05$).

У другій половині вагітності частота випадків хибних перейм до 37 тижнів вагітності складала 29,5% (ВШ 5,03; $p<0,05$), затримка росту плода – 26,1% (ВШ 8,85; $p<0,05$), анемія вагітних – 43,2% (ВШ 2,53; $p<0,05$), вагініти – 30,7% (ВШ 2,43; $p<0,05$). Частота плаценти-асоційованих ускладнень становила: гіпоплазія плаценти – 18,2% (ВШ 7,81; $p<0,05$), кісти плаценти – 13,6% (ВШ 3,30; $p<0,05$), аномальна кількість амніотичної рідини – 11,4% (ВШ 14,04; $p<0,05$), з порушеннями матково-плацентарного (високорезистентний кровотік у маткових артеріях – 54,5% (ВШ 5,48; $p<0,05$) та фето-плацентарного кровообігу (зменшення цереброваскулярного співвідношення – 20,5% (ВШ 27,55; $p<0,05$)).

Дані ускладнення перебігу гестації обумовлювали реалізацію передчасних пологів (15,9%), збільшення кількості випадків кесаревого розтину (26,1%).

Серед живих новонароджених у жінок з преєклампсією 25,0% народжувались в стані асфіксії різного ступеня ($p<0,05$), 27,2% мали низьку масу тіла при народженні, 20,5% – затримку росту плода.

4. Розроблена математична модель логістичної регресії передбачає урахування даних соматичного (захворювань серцево-судинної системи, цукрового діабету, COVID-19 в анамнезі, варикозного розширення вен нижніх кінцівок, наявності надлишкової маси тіла) та гінекологічного (віку менархе, порушення менструального циклу, запальних захворювань органів малого таза, функціональних доброякісних новоутворень яєчників) анамнезів, а також обтяженого перебігу даної вагітності (загрозливе невиношування, гіпоплазія плаценти, кісти плаценти та високорезистентний кровотік у маткових артеріях).

Модель, побудована на зазначених ознаках, дозволяє з чутливістю 71,6% (95% ДІ: 61,0% – 80,7%) та специфічністю 78,8% (95% ДІ: 65,3% –

88,9%) прогнозувати ризик розвитку прееклампсії у першовагітних жінок. Прогностична значущість позитивного результату дорівнювала 85,1% (95% ДІ: 75,0–92,3%), а негативного – 62,1% (95% ДІ: 49,3–73,8%).

5. У першовагітних жінок із високим ризиком розвитку прееклампсії гормональний профіль характеризувався зсувом в сторону відносної гіпоестрогенії (естрадіол – 2223,1 пг/мл; контроль – 2684,7 пг/мл; $p = 0,002$) та гіпопрогестеронемії (45,13 нмоль/л; контроль – 60,98 нмоль/л; $p < 0,001$) на тлі підвищеного рівня тестостерону (6,79 нмоль/мл; контроль – 3,98 нмоль/мл; $p < 0,001$). Виявлені порушення стероїдогенезу, в свою чергу, обумовлюють зниження рівня плацентарного маркера PAPP-A (2,89 МО/л проти 5,48 МО/л; $p < 0,001$), що може свідчити про ранню маніфестацію порушень трофобластичної функції та плацентації.

Інтегративний аналіз гормонального профілю показав дисбаланс стероїдного регулювання процесів плацентації у першовагітних жінок із високим ризиком прееклампсії. Так, співвідношення E2/P4 становило $51,71 \pm 18,38$; контроль – $45,12 \pm 12,88$ ($p = 0,045$), що відображає відносну недостатність прогестеронової ланки. Водночас співвідношення P4/T становило 6,65 (5,75; 7,92); контроль – 15,25 (13,15; 18,50; $p < 0,001$). Особливе значення має співвідношення E2/T, що становило 339,24 (236,19; 446,84); контроль – 669,17 (532,05; 858,23; $p < 0,001$), що свідчить про формування гіперандрогенного варіанту гормонального дисбалансу.

Кореляційний аналіз показав помірний прямий зв'язок середньої сили співвідношень E2/T і P4/T з рівнем PAPP-A ($\rho = 0,47$ та $\rho = 0,42$ відповідно; $p < 0,05$), тоді як окремі гормони в абсолютних значеннях кореляційної асоціації не виявили. ROC-аналіз співвідношення E2/T підтверджує високу чутливість у прогнозуванні прееклампсії: оптимальне cut-off значення за індексом Юдена – 498,25, чутливість – 0,87, специфічність – 0,87.

Доплерометричне дослідження у першовагітних із високим ризиком прееклампсії виявило достовірне підвищення судинного опору в матково-

плацентарному басейні, що проявлялося зростанням індексу резистентності (0,78 проти 0,65; $p < 0,01$) та пульсаційного індексу (1,72 проти 1,42; $p < 0,01$) у маткових артеріях. У 32,4% пацієнток основної групи виявлено ранню діастолічну виїмку в обох маткових артеріях ($p = 0,001$), що свідчить про порушення процесів судинного ремоделювання.

Поєднаний аналіз гормонального гомеостазу, плацентарного маркера РАРР-А та показників матково-плацентарного кровообігу дозволив реконструювати послідовний патогенетичний ланцюг розвитку прееклампсії: порушення гормональних співвідношень, зокрема зниження Е2/Т та Р4/Т, призводить до ранньої дисфункції трофобласта, що відображається зменшенням рівня РАРР-А, що, в свою чергу, обумовлює підвищення судинного опору в маткових артеріях і формування клінічних проявів прееклампсії.

6. Розроблений патогенетично обґрунтований персоналізований комплекс профілактики прееклампсії у першовагітних групи високого ризику включав: судинно-ендотеліальний компонент (L-аргінін 3 г/добу з 11–13⁺⁶ тижнів протягом 8 тижнів із можливим продовженням курсу до 35⁺⁶ тижнів при збереженні ознак судинних порушень, а також кальцій 2 г/добу з 16⁺⁰ до 35⁺⁶ тижнів), антиагрегантний компонент (АСК в дозуванні 150 мг/добу з 11–13⁺⁶ до 35⁺⁶ тижнів), гормональна підтримка та корекція дисбалансу (мікронізований прогестерон 400 мг/добу з 11–13⁺⁶ до 33⁺⁶ тижнів).

Впровадження комплексу медикаментозної профілактики у першовагітних з високим ризиком розвитку прееклампсії сприяло:

- в другій половині вагітності зниженню абсолютного ризику розвитку прееклампсії на 9,7%, (І підгрупа – 2,8%, у II підгрупа – 12,5% , $p < 0,001$), загрожуючих передчасних пологів на 16,7% (І підгрупа – 8,3%, у II підгрупа – 25,0% , $p = 0,009$) та затримки росту плода на 12,8% (І підгрупа – 2,8%, у II підгрупа – 15,6%, $p = 0,017$). Комплексна стратегія

медикаментозної профілактики преєклампсії дозволяє не лише знизити ризик основного ускладнення, але й позитивно впливає на перебіг вагітності та частоту вторинних гестаційних ускладнень, пов'язаних з плацентарною дисфункцією.

- пролонгуванню вагітності – зниження вдвічі ймовірності передчасних пологів: ВШ у I підгрупі становив 6,36 ($p = 0,143$), у II підгрупі — 12,2 ($p = 0,026$), порівняно з контролем.

- фізіологічному перебігу пологів – зниження ймовірності оперативного розродження порівняно зі стандартною схемою ведення: ВШ у I підгрупі становив 3,44 ($p = 0,161$), у II підгрупі — 6,83 ($p = 0,016$), порівняно з контролем.

- покращенню перинатальних результатів – на 1-й хвилині після народження частка дітей із максимальною оцінкою 10 балів в I підгрупі відхилялася від контрольних значень на -12,8%, тоді як у II підгрупі – на -21,5%. На 5-й хвилині спостерігається аналогічна динаміка: відхилення для категорії 10 балів становило -10,6% у I підгрупі та -15,5% – у II підгрупі. Відхилення кількості дітей з масою <2500 г від контрольних значень становило -13,9% у I підгрупі та -21,9% у II підгрупі.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У першовагітних жінок рекомендується рання (11-13 тижнів) оцінка ризику прееклампсії з урахуванням віку менархе, надлишкової маси тіла, соматичної (захворювання серцево-судинної системи, цукровий діабет, перенесений COVID-19, варикозне розширення вен) та гінекологічної патології (порушення менструального циклу, запальні захворювання органів малого таза кісти яєчників), а також ускладненого перебігу вагітності (загрозливе невиношування) та ультразвукових ознак (гіперплазія плаценти, кісти плаценти та високорезистентний кровотік у маткових артеріях). Пацієнтки з наявністю згаданих вище факторів повинні розглядатися як група високого ризику і включатися у програми спостереження та профілактики. Модель, побудована на зазначених ознаках, дозволяє з чутливістю 71,6% (95% ДІ: 61,0% – 80,7%) та специфічністю 78,8% (95% ДІ: 65,3% – 88,9%) прогнозувати ризик розвитку прееклампсії у першовагітних жінок.
2. Зниження співвідношення E2/T < 498,25 слід розглядати як ранній гормональний біомаркер ризику розвитку прееклампсії.
3. Доплерометрію очної артерії у II триместрі можна застосовувати не лише як інструмент моніторингу ефективності терапії, але і як перспективний маркер субклінічної ендотеліальної дисфункції та раннього прогнозування прееклампсії. При $PSV2/PSV1 > 0,89$ у пацієнтки зберігається високий ризик прееклампсії.
4. Вагітним високого ризику розвитку прееклампсії доцільно призначати комплекс медикаментозної профілактики починаючи з I триместру, що включає ацетилсаліцилову кислоту (150 мг/добу з 11–13⁺⁶ до 35⁺⁶ тижнів вагітності), L-аргінін (3 г/добу протягом 8 тижнів із можливим продовженням курсу до 35⁺⁶ тижнів при збереженні ознак судинних порушень), кальцій (2 г/добу з 16⁺⁰ до 35⁺⁶ тижнів) та вагінальний мікронізований прогестерон (400 мг/добу до 33⁺⁶ тижнів).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Говсєєв Д.О. Повторна акушерська і перинатальна патологія (прееклампсія, плацентарна дисфункція і гестаційна анемія): діагностика, профілактика та прогнозування : дис. д-ра мед. наук : 14.01.01 – акушерство та гінекологія / Дмитро Олександрович Говсєєв. – Київ, 2020.
2. Камінський В.В. Прогнозування, профілактика та лікування пізніх гестозів (клініко-лабораторне та антропогенетичне дослідження) : дис. д-ра мед. наук : 14.01.01 – акушерство та гінекологія / В'ячеслав Володимирович Камінський. – Київ, 1999.
3. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ МОЗ України від 05.01.2022 № 8 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної та третинної медичної допомоги «Кесарів розтин». Київ: МОЗ України; 2022.
4. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ МОЗ України від 09.08.2022 № 1437 «Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Нормальна вагітність». Київ: МОЗ України; 2022.
5. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ МОЗ України від 24.01.2022 № 151 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної та третинної медичної допомоги «Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді». Київ: МОЗ України; 2022.
6. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ МОЗ України від 26.01.2022 № 170 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної та третинної медичної допомоги «Фізіологічні пологи». Київ: МОЗ України; 2022.
7. Сківка Л.М. Імунологія репродукції - Київ, 2009 - 152 с.
8. Abalos E, Cuesta C, Carroli G, Qureshi Z, Widmer M, Vogel JP, Souza JP; WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health Research Network.

Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG*. 2014 Mar;121 Suppl 1:14-24. doi: 10.1111/1471-0528.12629. PMID: 24641531.

9. Açıkgoz S, Bayar UO, Can M, Güven B, Mungan G, Doğan S, Sümbüloğlu V. Levels of oxidized LDL, estrogens, and progesterone in placenta tissues and serum paraoxonase activity in preeclampsia. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:862982. doi: 10.1155/2013/862982. Epub 2013 Mar 28. PMID: 23606795; PMCID: PMC3625559.

10. ACOG Committee Opinion No. 743: Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018 Jul;132(1):e44-52.

11. Admas WT, Teoh AN, Chonu K. The effects of prenatal psychosocial work stress on adverse pregnancy outcomes: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Scand J Work Environ Health*. 2025 Sep 1;51(5):355-369. doi: 10.5271/sjweh.4236. Epub 2025 Jun 6. PMID: 40478210; PMCID: PMC12409662.

12. Agarwal I, Karumanchi SA. Preeclampsia and the Anti-Angiogenic State. *Pregnancy Hypertens*. 2011 Jan 1;1(1):17-21. doi: 10.1016/j.preghy.2010.10.007. PMID: 21709826; PMCID: PMC3087187.

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 Aug;123(9):1441-52. doi: 10.1111/1471-0528.14029. Epub 2016 May 26. Erratum in: *BJOG*. 2018 Apr;125(5):635. doi: 10.1111/1471-0528.15155. PMID: 27225348.

14. Alipour, J., Payandeh, A. & Karimi, A. Prevalence of maternal mortality causes based on ICD-MM: a systematic review and meta-analysis. *BMC*

Pregnancy Childbirth 23, 821 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12884-023-06142-y>

15. Allen RE, Rogozinska E, Cleverly K, Aquilina J, Thangaratinam S. Abnormal blood biomarkers in early pregnancy are associated with preeclampsia: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 Nov;182:194-201. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.09.027. Epub 2014 Sep 22. PMID: 25305662.

16. Allerkamp HH, Clark AR, Lee TC, Morgan TK, Burton GJ, James JL. Something old, something new: digital quantification of uterine vascular remodelling and trophoblast plugging in historical collections provides new insight into adaptation of the utero-placental circulation. *Hum Reprod.* 2021 Feb 18;36(3):571-586. doi: 10.1093/humrep/deaa303. PMID: 33600565.

17. Alqudah A, McKinley MC, McNally R, Graham U, Watson CJ, Lyons TJ, McClements L. Risk of pre-eclampsia in women taking metformin: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2018 Feb;35(2):160-172. doi: 10.1111/dme.13523. PMID: 29044702.

18. Alston MC, Redman LM, Sones JL. An Overview of Obesity, Cholesterol, and Systemic Inflammation in Preeclampsia. *Nutrients.* 2022 May 17;14(10):2087. doi: 10.3390/nu14102087. PMID: 35631228; PMCID: PMC9143481.

19. American College of Obstetricians and Gynecologists. "Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222." *Obstetrics & Gynecology*, vol. 135, no. 6, 2020, pp. e237–e260. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003891>

20. Arkorful J, Browne JL, Adu-Bonsaffoh K, Ali S, Srofenyoh E, Bloemenkamp KMW. Predictive accuracy of ophthalmic artery Doppler for pre-eclampsia: a systematic review. *BMJ Open.* 2025 Jun 27;15(6):e094348. doi: 10.1136/bmjopen-2024-094348. PMID: 40578856; PMCID: PMC12207145.

21. Atamamen TF, Naing NN, Oyetunji JA, Wan-Arfah N. Systematic literature review on the neonatal outcome of preeclampsia. *Pan Afr Med J.* 2022

Jan 31;41:82. doi: 10.11604/pamj.2022.41.82.31413. PMID: 35432694; PMCID: PMC8977357.

22. Audibert F, Boucoiran I, An N, Aleksandrov N, Delvin E, Bujold E, et al. Screening for preeclampsia using first-trimester serum markers and uterine artery Doppler in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203:383. doi: 10.1016/j.ajog.2010.06.014. e1-8.

23. Axelrod L. Insulin, prostaglandins, and the pathogenesis of hypertension. *Diabetes*. 1991 Oct;40(10):1223-7. doi: 10.2337/diab.40.10.1223. PMID: 1936584.

24. Barrientos G, Pussetto M, Rose M, Staff AC, Blois SM, Toblli JE. Defective trophoblast invasion underlies fetal growth restriction and preeclampsia-like symptoms in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat. *Mol Hum Reprod*. 2017 Jul 1;23(7):509-519. doi: 10.1093/molehr/gax024. PMID: 28402512.

25. Bartho LA, Kandel M, Walker SP, Cluver CA, Hastie R, Bergman L, Pritchard N, Cannon P, Nguyen TV, Wong GP, MacDonald TM, Keenan E, Hannan NJ, Tong S, Kaitu'u-Lino TJ. Circulating Chemerin Is Elevated in Women With Preeclampsia. *Endocrinology*. 2023 Mar 13;164(5):bqad041. doi: 10.1210/endocr/bqad041. PMID: 36882076; PMCID: PMC10032305.

26. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG; High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016 Apr 19;353:i1753. doi: 10.1136/bmj.i1753. PMID: 27094586; PMCID: PMC4837230.

27. Beardmore-Gray A, Seed PT, Fleminger J, Zwertbroek E, Bernardes T, Mol BW, Battersby C, Koopmans C, Broekhuijsen K, Boers K, Owens MY, Thornton J, Green M, Shennan AH, Groen H, Chappell LC. Planned delivery or expectant management in preeclampsia: an individual participant data meta-

- analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Aug;227(2):218-230.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2022.04.034. Epub 2022 Apr 26. PMID: 35487323.
28. Bewick V, Cheek L, Ball J. Statistics review 14: Logistic regression. *Crit Care*. 2005 Feb;9(1):112-8. doi: 10.1186/cc3045. Epub 2005 Jan 13. PMID: 15693993; PMCID: PMC1065119.
29. 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 Feb;41(2):233-39. doi: 10.1002/uog.12371. PMID: 23371348.
30. Bhide, Amarnath & Acharya, Ganesh & Baschat, A. & Bilardo, Caterina & Brezinka, C. & Cafici, D. & Ebbing, Cathrine & Hernandez Andrade, Edgar & Kalache, Karim & Kingdom, John & Kiserud, Torvid & Kumar, S. & Lee, Wonyeoul & Lees, Conrad & Leung, K. & Malinger, Gustavo & Mari, Giancarlo & Prefumo, Federico & Sepulveda, Waldo & Trudinger, Brian. (2021). ISUOG Practice Guidelines (updated): use of Doppler velocimetry in obstetrics. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 58. 10.1002/uog.23698.
31. Bodnar LM, Catoy JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3517–22. (Level II-2)
32. Bonnesen B, Oddgeirsdóttir HL, Naver KV, Jørgensen FS, Nilas L. Women with minor menstrual irregularities have increased risk of preeclampsia and low birthweight in spontaneous pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016 Jan;95(1):88-92. doi: 10.1111/aogs.12792. Epub 2015 Oct 27. PMID: 26453458.
33. Bosio PM, McKenna PJ, Conroy R, O'Herlihy C. Maternal central hemodynamics in hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1999 Dec;94(6):978-84. doi: 10.1016/s0029-7844(99)00430-5. PMID: 10576186.

34. Briceño-Pérez C, Briceño-Sanabria L, Vigil-De Gracia P. Prediction and prevention of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2009 May;28(2):138-55. doi: 10.1080/10641950802022384. PMID: 19437225.
35. Brosens I, Puttemans P, Benagiano G. Placental bed research: I. The placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Nov;221(5):437-456. doi: 10.1016/j.ajog.2019.05.044. Epub 2019 Jun 1. PMID: 31163132.
36. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, Hall DR, Warren CE, Adoyi G, Ishaku S; International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension*. 2018 Jul;72(1):24-43. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803. PMID: 29899139.
37. Brownfoot FC, Hastie R, Hannan NJ, Cannon P, Tuohey L, Parry LJ, Senadheera S, Illanes SE, Kaitu'u-Lino TJ, Tong S. Metformin as a prevention and treatment for preeclampsia: effects on soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin secretion and endothelial dysfunction. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Mar;214(3):356.e1-356.e15. doi: 10.1016/j.ajog.2015.12.019. Epub 2015 Dec 22. PMID: 26721779.
38. Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ*. 2019 Jul 15;366:l2381. doi: 10.1136/bmj.l2381. PMID: 31307997.
39. Bussen SS, Sütterlin MW, Steck T. Plasma renin activity and aldosterone serum concentration are decreased in severe preeclampsia but not in the HELLP-syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1998 Jul;77(6):609-13. doi: 10.1034/j.1600-0412.1998.770606.x. PMID: 9688237.
40. Camarena Pulido EE, García Benavides L, Panduro Barón JG, Pascoe Gonzalez S, Madrigal Saray AJ, García Padilla FE, Totsuka Sutto SE. Efficacy of L-arginine for preventing preeclampsia in high-risk pregnancies: A double-

- blind, randomized, clinical trial. *Hypertens Pregnancy*. 2016 May;35(2):217-25. doi: 10.3109/10641955.2015.1137586. Epub 2016 Mar 22. PMID: 27003763.
41. Cameron AR, Morrison VL, Levin D, Mohan M, Forteath C, Beall C, McNeilly AD, Balfour DJ, Savinko T, Wong AK, Viollet B, Sakamoto K, Fagerholm SC, Foretz M, Lang CC, Rena G. Anti-Inflammatory Effects of Metformin Irrespective of Diabetes Status. *Circ Res*. 2016 Aug 19;119(5):652-65. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308445. Epub 2016 Jul 14. PMID: 27418629; PMCID: PMC4990459.
 42. Carlino C, Trotta E, Stabile H, Morrone S, Bulla R, Soriani A, Iannitto ML, Agostinis C, Mocchi C, Minozzi M, Aragona C, Perniola G, Tedesco F, Sozzani S, Santoni A, Gismondi A. Chemerin regulates NK cell accumulation and endothelial cell morphogenesis in the decidua during early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Oct;97(10):3603-12. doi: 10.1210/jc.2012-1102. Epub 2012 Jul 12. PMID: 22791765; PMCID: PMC3462933.
 43. Chau K, Hennessy A, Makris A. Placental growth factor and preeclampsia. *J Hum Hypertens*. 2017 Dec;31(12):782-786. doi: 10.1038/jhh.2017.61. Epub 2017 Aug 24. PMID: 29115294; PMCID: PMC5680413.
 44. Chen DB, Zheng J. Regulation of placental angiogenesis. *Microcirculation*. 2014 Jan;21(1):15-25. doi: 10.1111/micc.12093. PMID: 23981199; PMCID: PMC5589442.
 45. Chen J, Huai J, Yang H. Low-molecular-weight heparin for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnancies without thrombophilia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2024 Jan 17;24(1):68. doi: 10.1186/s12884-023-06218-9. PMID: 38233773; PMCID: PMC10792962.
 46. Chen J, Zhao D, Liu Y, Zhou J, Zou G, Zhang Y, Guo M, Duan T, Van Mieghem T, Sun L. Screening for preeclampsia in low-risk twin pregnancies at early gestation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020 Oct;99(10):1346-1353. doi: 10.1111/aogs.13890. Epub 2020 May 17. PMID: 32356359.

47. Chen MJ, Yang WS, Yang JH, Chen CL, Ho HN, Yang YS. Relationship between androgen levels and blood pressure in young women with polycystic ovary syndrome. *Hypertension*. 2007 Jun;49(6):1442-7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.106.083972. Epub 2007 Mar 26. PMID: 17389259.
48. Cheng, Decui & Zhou, Xuexin & Xu, Xianming. (2021). The Role of Metformin in Treating Preeclampsia. *Maternal-Fetal Medicine*. Publish Ahead of Print. 10.1097/FM9.0000000000000086.
49. Chernov A. Dynamics of childbirth and hypertensive disorders that occurred during pregnancy in Ukraine (2022–2024). *Perinatology and Reproductology: from Research*
50. Chilumula K, Saha PK, Muthyala T, Saha SC, Sundaram V, Suri V. Prognostic role of uterine artery Doppler in early- and late-onset preeclampsia with severe features. *J Ultrasound*. 2021 Sep;24(3):303-310. doi: 10.1007/s40477-020-00524-0. Epub 2020 Aug 14. PMID: 32797405; PMCID: PMC8363681.
51. Chinnathambi V, Balakrishnan M, Ramadoss J, Yallampalli C, Sathishkumar K. Testosterone alters maternal vascular adaptations: role of the endothelial NO system. *Hypertension*. 2013 Mar;61(3):647-54. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00486. Epub 2013 Jan 21. PMID: 23339170; PMCID: PMC3596870.
52. Chinnathambi V, Blesson CS, Vincent KL, Saade GR, Hankins GD, Yallampalli C, Sathishkumar K. Elevated testosterone levels during rat pregnancy cause hypersensitivity to angiotensin II and attenuation of endothelium-dependent vasodilation in uterine arteries. *Hypertension*. 2014 Aug;64(2):405-14. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03283. Epub 2014 May 19. PMID: 24842922; PMCID: PMC4096063.
53. Chinnathambi V, More AS, Hankins GD, Yallampalli C, Sathishkumar K. Gestational exposure to elevated testosterone levels induces hypertension via

heightened vascular angiotensin II type 1 receptor signaling in rats. *Biol Reprod*. 2014 Jul;91(1):6. doi: 10.1095/biolreprod.114.118968. Epub 2014 May 22. PMID: 24855104; PMCID: PMC4434963.

54. Chiswick C, Reynolds RM, Denison F, Drake AJ, Forbes S, Newby DE, Walker BR, Quenby S, Wray S, Weeks A, Lashen H, Rodriguez A, Murray G, Whyte S, Norman JE. Effect of metformin on maternal and fetal outcomes in obese pregnant women (EMPOWaR): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Oct;3(10):778-86. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00219-3. Epub 2015 Jul 9. PMID: 26165398; PMCID: PMC4673088.

55. Cluver CA, Rohwer C, Rohwer AC. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev*. 2025 Dec 3;12(12):CD001059. doi: 10.1002/14651858.CD001059.pub6. PMID: 41330480; PMCID: PMC12672055.

56. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, Zwinderman AH, Robson SC, Bindels PJ, Kleijnen J, Khan KS. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ*. 2008 Mar 11;178(6):701-11. doi: 10.1503/cmaj.070430. PMID: 18332385; PMCID: PMC2263112.

57. Cohen JL, Smilen KE, Bianco AT, Moshier EL, Ferrara LA, Stone JL. Predictive value of combined serum biomarkers for adverse pregnancy outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;181:89–94. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.07.018

58. Conde-Agudelo A, Romero R. SARS-CoV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Jan;226(1):68-89.e3. doi: 10.1016/j.ajog.2021.07.009. Epub 2021 Jul 21. PMID: 34302772; PMCID: PMC8294655.

59. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. Maternal infection and risk of preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Jan;198(1):7-22. doi: 10.1016/j.ajog.2007.07.040. PMID: 18166297.
60. Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, Seed PT, Small R, Quenby S, Gupta P, Dawood F, Koot YE, Atik RB, Bloemenkamp KW, Brady R, Briley A, Cavallaro R, Cheong YC, Chu J, Eapen A, Essex H, Ewies A, Hoek A, Kaaijk EM, Koks CA, Li TC, MacLean M, Mol BW, Moore J, Parrott S, Ross JA, Sharpe L, Stewart J, Trépel D, Vaithilingam N, Farquharson RG, Kilby MD, Khalaf Y, Goddijn M, Regan L, Rai R. PROMISE: first-trimester progesterone therapy in women with a history of unexplained recurrent miscarriages - a randomised, double-blind, placebo-controlled, international multicentre trial and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2016 May;20(41):1-92. doi: 10.3310/hta20410. PMID: 27225013; PMCID: PMC4904188.
61. Corduneanu, Alina-Georgiana & Pavaleanu, Ioana & Căpîlna, Mihai. (2023). Inflammation, Gestational Hypertension, and Preeclampsia -a Dangerous Association. *Journal of Cardiovascular Emergencies.* 9. 10.2478/jce-2023-0002.
62. Costa Fda S, Murthi P, Keogh R, Woodrow N. Early screening for preeclampsia. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2011 Nov;33(11):367-75. doi: 10.1590/s0100-72032011001100008. PMID: 22267116.
63. Cresswell JA, et al. Global and regional causes of maternal deaths 2009–20: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health.* 2025;13(4):e626–e634. doi:10.1016/S2214-109X(24)00560-6.
64. Creswell L, O'Gorman N, Palmer KR, da Silva Costa F, Rolnik DL. Perspectives on the Use of Placental Growth Factor (PlGF) in the Prediction and Diagnosis of Pre-Eclampsia: Recent Insights and Future Steps. *Int J Womens Health.* 2023 Feb 13;15:255-271. doi: 10.2147/IJWH.S368454. PMID: 36816456; PMCID: PMC9936876.
65. Crispi F, Llurba E, Domínguez C, Martín-Gallán P, Cabero L, Gratacós E. Predictive value of angiogenic factors and uterine artery Doppler for early- versus

late-onset pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Mar;31(3):303-9. doi: 10.1002/uog.5184. PMID: 18058842.

66. Cristodoro M, Messa M, Tossetta G, Marzioni D, Dell'Avanzo M, Inversetti A, Di Simone N. First Trimester Placental Biomarkers for Pregnancy Outcomes. *Int J Mol Sci.* 2024 Jun 2;25(11):6136. doi: 10.3390/ijms25116136. PMID: 38892323; PMCID: PMC11172712.

67. Cruz-Lemini M, Vázquez JC, Ullmo J, Llurba E. Low-molecular-weight heparin for prevention of preeclampsia and other placenta-mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb;226(2S):S1126-S1144.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2020.11.006. Epub 2021 Apr 20. PMID: 34301348.

68. Dathan-Stumpf A., Rieger A., Verlohren S., Wolf C., Stepan H. sFlt-1/PlGF ratio for prediction of preeclampsia in clinical routine: A pragmatic real-world analysis of healthcare resource utilisation. *PLoS ONE.* 2022;17:e0263443. doi: 10.1371/journal.pone.0263443.

69. Davis BJ, Xie Z, Viollet B, Zou MH. Activation of the AMP-activated kinase by antidiabetes drug metformin stimulates nitric oxide synthesis in vivo by promoting the association of heat shock protein 90 and endothelial nitric oxide synthase. *Diabetes.* 2006 Feb;55(2):496-505. doi: 10.2337/diabetes.55.02.06.db05-1064. PMID: 16443786.

70. De Bie FR, Basurto D, Kumar S, Deprest J, Russo FM. Sildenafil during the 2nd and 3rd Trimester of Pregnancy: Trials and Tribulations. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Sep 6;19(18):11207. doi: 10.3390/ijerph191811207. PMID: 36141480; PMCID: PMC9517616.

71. De Falco S, Gigante B, Persico MG. Structure and function of placental growth factor. *Trends Cardiovasc Med.* 2002 Aug;12(6):241-6. doi: 10.1016/s1050-1738(02)00168-8. PMID: 12242046.

72. de Ganzo Suárez T, de Paco Matallana C, Plasencia W. Spiral, uterine artery doppler and placental ultrasound in relation to preeclampsia. *Best Pract*

- Res Clin Obstet Gynaecol. 2024 Feb;92:102426. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2023.102426. Epub 2023 Nov 28. PMID: 38039843.
73. de Melo PFMV, Roevers L, Mendonça TMS, da Silva Costa F, Rolnik DL, Diniz ALD. Ophthalmic artery Doppler in the complementary diagnosis of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023 May 12;23(1):343. doi: 10.1186/s12884-023-05656-9. PMID: 37173625; PMCID: PMC10176747.
74. de Vries JI, van Pampus MG, Hague WM, Bezemer PD, Joosten JH; FRUIT Investigators. Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT. *J Thromb Haemost*. 2012 Jan;10(1):64-72. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04553.x. Erratum in: *J Thromb Haemost*. 2015 Feb;13(2):327. PMID: 22118560.
75. Dellamea BS, Leitão CB, Friedman R, Canani LH. Nitric oxide system and diabetic nephropathy. *Diabetol Metab Syndr*. 2014 Feb 12;6(1):17. doi: 10.1186/1758-5996-6-17. PMID: 24520999; PMCID: PMC3928920.
76. Dodd JM, Grivell RM, Deussen AR, Hague WM. Metformin for women who are overweight or obese during pregnancy for improving maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jul 24;7(7):CD010564. doi: 10.1002/14651858.CD010564.pub2. PMID: 30039871; PMCID: PMC6513233.
77. Dorniak-Wall T, Grivell RM, Dekker GA, Hague W, Dodd JM. The role of L-arginine in the prevention and treatment of pre-eclampsia: a systematic review of randomised trials. *J Hum Hypertens*. 2014 Apr;28(4):230-5. doi: 10.1038/jhh.2013.100. Epub 2013 Oct 31. PMID: 24172291.
78. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2005 Mar 12;330(7491):565. doi: 10.1136/bmj.38380.674340.E0. Epub 2005 Mar 2. PMID: 15743856; PMCID: PMC554027.

79. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial) *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191:1446–51. doi: 10.1016/j.ajog.2004.06.052.
80. Duley L, Henderson-Smith David J. Reduced salt intake compared to normal dietary salt, or high intake, in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 3. Art. No.: CD001687. (Level III)
81. Dymara-Konopka W, Laskowska M, Oleszczuk J. Preeclampsia - Current Management and Future Approach. *Curr Pharm Biotechnol*. 2018;19(10):786-796. doi: 10.2174/1389201019666180925120109. PMID: 30255751.
82. Espinoza J, Romero R, Mee Kim Y, Kusanovic JP, Hassan S, Erez O, Gotsch F, Than NG, Papp Z, Jai Kim C. Normal and abnormal transformation of the spiral arteries during pregnancy. *J Perinat Med*. 2006;34(6):447-58. doi: 10.1515/JPM.2006.089. PMID: 17140293; PMCID: PMC7062302.
83. Fornes R, Hu M, Maliqueo M, Kokosar M, Benrick A, Carr D, Billig H, Jansson T, Manni L, Stener-Victorin E. Maternal testosterone and placental function: Effect of electroacupuncture on placental expression of angiogenic markers and fetal growth. *Mol Cell Endocrinol*. 2016 Sep 15;433:1-11. doi: 10.1016/j.mce.2016.05.014. Epub 2016 May 18. PMID: 27208621.
84. Fornes R, Maliqueo M, Hu M, Hadi L, Jimenez-Andrade JM, Ebefors K, Nyström J, Labrie F, Jansson T, Benrick A, Stener-Victorin E. The effect of androgen excess on maternal metabolism, placental function and fetal growth in obese dams. *Sci Rep*. 2017 Aug 14;7(1):8066. doi: 10.1038/s41598-017-08559-w. PMID: 28808352; PMCID: PMC5556034.
85. Friedman AM, Cleary KL. Prediction and prevention of ischemic placental disease. *Semin Perinatol*. 2014 Apr;38(3):177-82. doi: 10.1053/j.semperi.2014.03.002. PMID: 24836830.

86. Ganapathy R, Ayling LJ, Whitley GS, Cartwright JE, Thilaganathan B. Effect of first-trimester serum from pregnant women with high-resistance uterine artery Doppler resistance on extravillous trophoblast invasion. *Hum Reprod*. 2006 May;21(5):1295-8. doi: 10.1093/humrep/dei482. Epub 2006 Jan 23. PMID: 16431899.
87. Gereade A, Nikolettos K, Vavoulidis E, Margiouda-Siarkou C, Petousis S, Giourga M, Fotinopoulos P, Salagianni M, Stavros S, Dinas K, Nikolettos N, Domali E. Vaginal Microbiome and Pregnancy Complications: A Review. *J Clin Med*. 2024 Jun 30;13(13):3875. doi: 10.3390/jcm13133875. PMID: 38999442; PMCID: PMC11242209.
88. Ghesquiere L, Guerby P, Marchant I, Kumar N, Zare M, Foisy MA, Roberge S, Bujold E. Comparing aspirin 75 to 81 mg vs 150 to 162 mg for prevention of preterm preeclampsia: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2023 Jul;5(7):101000. doi: 10.1016/j.ajogmf.2023.101000. Epub 2023 May 4. PMID: 37146687.
89. Ghossein-Doha C, Thilaganathan B, Vaught AJ, Briller JE, Roos-Hesselink JW. Hypertensive pregnancy disorder, an under-recognized women specific risk factor for heart failure? *Eur J Heart Fail*. 2025 Mar;27(3):459-472. doi: 10.1002/ejhf.3520. Epub 2024 Nov 19. PMID: 39563186; PMCID: PMC11955315.
90. Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. *Semin Perinatol*. 2012 Feb;36(1):56-9. doi: 10.1053/j.semperi.2011.09.011. PMID: 22280867.
91. Gibson DA, Greaves E, Critchley HO, Saunders PT. Estrogen-dependent regulation of human uterine natural killer cells promotes vascular remodelling via secretion of CCL2. *Hum Reprod*. 2015 Jun;30(6):1290-301. doi: 10.1093/humrep/dev067. Epub 2015 Mar 27. PMID: 25820695; PMCID: PMC4498222.

92. Giudice LC, Conover CA, Bale L, Faessen GH, Ilg K, Sun I, Imani B, Suen LF, Irwin JC, Christiansen M, Overgaard MT, Oxvig C. Identification and regulation of the IGFBP-4 protease and its physiological inhibitor in human trophoblasts and endometrial stroma: evidence for paracrine regulation of IGF-II bioavailability in the placental bed during human implantation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 May;87(5):2359-66. doi: 10.1210/jcem.87.5.8448. PMID: 11994388.
93. Goetzinger KR, Singla A, Gerkowicz S, Dicke JM, Gray DL, Odibo AO. Predicting the risk of pre-eclampsia between 11 and 13 weeks' gestation by combining maternal characteristics and serum analytes, PAPP-A and free β -hCG. *Prenat Diagn.* 2010;30:1138–42. doi: 10.1002/pd.2627.
94. Golshahi F, Sahebdel B, Shirazi M, Rahimi Sharbaf F, Rezaei Aliabadi H, Taghavipour M, Houra Mousavi Vahed S, Sedighi Darijani T, Nezamnia M. Relationship between fetal middle cerebral artery pulsatility index and cerebroplacental ratio with adverse neonatal outcomes in low-risk pregnancy candidates for elective cesarean section: A cross-sectional study. *Int J Reprod Biomed.* 2022 Sep 6;20(8):663-670. doi: 10.18502/ijrm.v20i8.11755. PMID: 36313256; PMCID: PMC9596926.
95. Gonzales RJ, Krause DN, Duckles SP. Testosterone suppresses endothelium-dependent dilation of rat middle cerebral arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004 Feb;286(2):H552-60. doi: 10.1152/ajpheart.00663.2003. Epub 2003 Oct 9. PMID: 14551047.
96. González-Vanegas O, Martinez-Perez O. SARS-CoV-2 Infection and Preeclampsia-How an Infection Can Help Us to Know More about an Obstetric Condition. *Viruses.* 2023 Jul 17;15(7):1564. doi: 10.3390/v15071564. PMID: 37515250; PMCID: PMC10385171.
97. Gopalakrishnan K, Mishra JS, Chinnathambi V, Vincent KL, Patrikeev I, Motamedi M, Saade GR, Hankins GD, Sathishkumar K. Elevated Testosterone Reduces Uterine Blood Flow, Spiral Artery Elongation, and Placental

Oxygenation in Pregnant Rats. *Hypertension*. 2016 Mar;67(3):630-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06946. Epub 2016 Jan 18. PMID: 26781277; PMCID: PMC4752400.

98. Grill S, Rusterholz C, Zanetti-Dällenbach R, Tercanli S, Holzgreve W, Hahn S, Lapaire O. Potential markers of preeclampsia--a review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2009 Jul 14;7:70. doi: 10.1186/1477-7827-7-70. PMID: 19602262; PMCID: PMC2717076.

99. Gris, J. C., Chauleur, C., Molinari, N., Marès, P., Fabbro-Peray, P., Quere, I., ... & Dauzat, M. (2011). Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe pre-eclampsia. *Thrombosis and haemostasis*, 106(12), 1053-1061.

100. Groom KM, McCowan LM, Mackay LK, Lee AC, Said JM, Kane SC, Walker SP, van Mens TE, Hannan NJ, Tong S, Chamley LW, Stone PR, McLintock C; Enoxaparin for Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction Trial Investigator Group. Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a history: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Mar;216(3):296.e1-296.e14. doi: 10.1016/j.ajog.2017.01.014. Epub 2017 Jan 30. PMID: 28153659.

101. Guerby P, Tasta O, Swiader A, Pont F, Bujold E, Parant O, Vayssiere C, Salvayre R, Negre-Salvayre A. Role of oxidative stress in the dysfunction of the placental endothelial nitric oxide synthase in preeclampsia. *Redox Biol*. 2021 Apr;40:101861. doi: 10.1016/j.redox.2021.101861. Epub 2021 Jan 19. PMID: 33548859; PMCID: PMC7873691.

102. Guizani M, Valsamis J, Dutemeyer V, Kang X, Ceccotti V, Khalife J, Duiella SF, Blavier F, Faraca A, Cos T, Jani JC. First-Trimester Combined Multimarker Prospective Study for the Detection of Pregnancies at a High Risk of Developing Preeclampsia Using the Fetal Medicine Foundation-Algorithm. *Fetal Diagn Ther*. 2018;43(4):266-273. doi: 10.1159/000477934. Epub 2017 Jul 18. PMID: 28715818.

103. Gwozdziński L, Pieniazek A, Gwozdziński K. Factors Influencing Venous Remodeling in the Development of Varicose Veins of the Lower Limbs. *Int J Mol Sci*. 2024 Jan 26;25(3):1560. doi: 10.3390/ijms25031560. PMID: 38338837; PMCID: PMC10855638.
104. Haddad B, Winer N, Chitrit Y, Houfflin-Debarge V, Chauleur C, Bages K, Tsatsaris V, Benachi A, Bretelle F, Gris JC, Bastuji-Garin S; Heparin-Preeclampsia (HEPEPE) Trial Investigators. Enoxaparin and Aspirin Compared With Aspirin Alone to Prevent Placenta-Mediated Pregnancy Complications: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2016 Nov;128(5):1053-1063. doi: 10.1097/AOG.0000000000001673. PMID: 27741174.
105. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements--a prospective study. *Am J Obstet Gynecol*. 1985 Feb 1;151(3):333-7. doi: 10.1016/0002-9378(85)90298-4. PMID: 3881966.
106. Hakam MS, Miranda-Sayago JM, Hayrabyan S, Todorova K, Spencer PS, Jabeen A, Barnea ER, Fernandez N. Preimplantation Factor (PIF) Promotes HLA-G, -E, -F, -C Expression in JEG-3 Choriocarcinoma Cells and Endogenous Progesterone Activity. *Cell Physiol Biochem*. 2017;43(6):2277-2296. doi: 10.1159/000484378. Epub 2017 Oct 27. PMID: 29073617.
107. Hemeda MS, Sayed HY, Hamed WM, Kamel M, Saleh M, Sileem SA, Elhamid AA, Arafa IAR, Abdelmooty EA. Efficacy of Cerebroplacental Doppler Ratio in Predicting Adverse Fetal Outcomes in Cases of Fetal Growth Restriction Multicenter Study. *J Clin Ultrasound*. 2025 Oct;53(8):1721-1730. doi: 10.1002/jcu.24076. Epub 2025 May 12. PMID: 40351232.
108. Henderson JT, Thompson JH, Burda BU, Cantor A, Beil T, Whitlock EP. Screening for Preeclampsia: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2017 Apr. Report No.: 14-05211-EF-1. PMID: 28813128.

109. Herr F, Baal N, Reisinger K, Lorenz A, McKinnon T, Preissner KT, Zygmunt M. HCG in the regulation of placental angiogenesis. Results of an in vitro study. *Placenta*. 2007 Apr;28 Suppl A:S85-93. doi: 10.1016/j.placenta.2007.02.002. Epub 2007 Mar 26. PMID: 17382384.
110. Hertig A, Liere P, Chabbert-Buffet N, Fort J, Pianos A, Eychenne B, Cambourg A, Schumacher M, Berkane N, Lefevre G, Uzan S, Rondeau E, Rozenberg P, Rafestin-Oblin ME. Steroid profiling in preeclamptic women: evidence for aromatase deficiency. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Nov;203(5):477.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2010.06.011. Epub 2010 Aug 5. PMID: 20691412.
111. Hoffman MK. The great obstetrical syndromes and the placenta. *BJOG*. 2023 Nov;130(Suppl 3):8-15. doi: 10.1111/1471-0528.17613. Epub 2023 Aug 2. PMID: 37530495; PMCID: PMC10834844.
112. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah ÁN, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Oct 1;10(10):CD001059. doi: 10.1002/14651858.CD001059.pub5. PMID: 30277579; PMCID: PMC6517256.
113. Hong K, Kim SH, Cha DH, Park HJ. Defective Uteroplacental Vascular Remodeling in Preeclampsia: Key Molecular Factors Leading to Long Term Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci*. 2021 Oct 18;22(20):11202. doi: 10.3390/ijms222011202. PMID: 34681861; PMCID: PMC8539609.
114. Huhn E.A., Kreienbühl A., Hoffmann I., Schoetzau A., Lange S., De Tejada B.M., Hund M., Hoesli I., Lapaire O. 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.

115. Hund M, Allegranza D, Schoedl M, Dilba P, Verhagen-Kamerbeek W, Stepan H. Multicenter prospective clinical study to evaluate the prediction of short-term outcome in pregnant women with suspected preeclampsia (PROGNOSIS): study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014 Sep 18;14:324. doi: 10.1186/1471-2393-14-324. PMID: 25230734; PMCID: PMC4262142.
116. Ikonomidis I, Pavlidis G, Tsoumani M, Kousathana F, Katogiannis K, Tsilivarakis D, Thymis J, Kountouri A, Korakas E, Pliouta L, Raptis A, Parissis J, Andreadou I, Lambadiari V. Endothelial Dysfunction Is Associated with Decreased Nitric Oxide Bioavailability in Dysglycaemic Subjects and First-Degree Relatives of Type 2 Diabetic Patients. *J Clin Med*. 2022 Jun 9;11(12):3299. doi: 10.3390/jcm11123299. PMID: 35743370; PMCID: PMC9224886.
117. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, Tita ATN, Oparil S. Preeclampsia-Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Oct 6;76(14):1690-1702. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.014. PMID: 33004135.
118. Jobe SO, Tyler CT, Magness RR. Aberrant synthesis, metabolism, and plasma accumulation of circulating estrogens and estrogen metabolites in preeclampsia implications for vascular dysfunction. *Hypertension*. 2013 Feb;61(2):480-7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.201624. Epub 2013 Jan 14. PMID: 23319542; PMCID: PMC3674508.
119. Joshi A, Aluko A, Styer AK, Young BC, Johnson KM, Hacker MR, Modest AM. PCOS and the risk of pre-eclampsia. *Reprod Biomed Online*. 2022 Nov;45(5):961-969. doi: 10.1016/j.rbmo.2022.05.026. Epub 2022 Jun 4. PMID: 35953416; PMCID: PMC9637709.
120. Kalafat E, Laoreti A, Khalil A, Da Silva Costa F, Thilaganathan B. Ophthalmic artery Doppler for prediction of pre-eclampsia: systematic review

and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Jun;51(6):731-737. doi: 10.1002/uog.19002. Epub 2018 May 3. PMID: 29330892.

121. Kariori M, Katsi V, Tsioufis C. Late vs. Early Preeclampsia. *Int J Mol Sci.* 2025 Nov 16;26(22):11091. doi: 10.3390/ijms262211091. PMID: 41303573; PMCID: PMC12652060.

122. Khalili P, Zhong Z, Peng Y. The role of statins during pregnancy on maternal risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2025 Aug 12;25(1):841. doi: 10.1186/s12884-025-07967-5. PMID: 40796817; PMCID: PMC12341335.

123. Khander A, Thomas C, Matthews K, Christos P, Alcus C, Alam T, Bush L, Deshmukh D, Chasen ST, Riley LE, Skupski DW, August P, Malha L. Comparison of 162 mg and 81 mg Aspirin for Prevention of Preeclampsia: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2025 Oct 24. doi: 10.1097/AOG.00000000000006100. Epub ahead of print. PMID: 41296512.

124. Khattab S, Mohsen IA, Aboul Foutouh I, Ashmawi HS, Mohsen MN, van Wely M, van der Veen F, Youssef MA. Can metformin reduce the incidence of gestational diabetes mellitus in pregnant women with polycystic ovary syndrome? Prospective cohort study. *Gynecol Endocrinol.* 2011 Oct;27(10):789-93. doi: 10.3109/09513590.2010.540600. Epub 2011 Jan 19. Retraction in: *Gynecol Endocrinol.* 2024 Dec;40(1):2401196. doi: 10.1080/09513590.2024.2401196. PMID: 21247239.

125. Kumar A, Singh A, Kumari S, Saha SC, Singh T, Saini SS. Role of Cerebroplacental Ratio in Predicting Perinatal Outcome. *Cureus.* 2024 Feb 24;16(2):e54816. doi: 10.7759/cureus.54816. PMID: 38405647; PMCID: PMC10893822.

126. Kumar S, Gordon GH, Abbott DH, Mishra JS. Androgens in maternal vascular and placental function: implications for preeclampsia pathogenesis. *Reproduction.* 2018 Oct 16;156(5):R155-R167. doi: 10.1530/REP-18-0278. PMID: 30325182; PMCID: PMC6198264.

127. Kupka E, Hesselman S, Gunnarsdóttir J, Wikström AK, Cluver C, Tong S, Hastie R, Bergman L. Prophylactic Aspirin Dose and Preeclampsia. *JAMA Netw Open*. 2025 Feb 3;8(2):e2457828. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.57828. PMID: 39899294; PMCID: PMC11791696.
128. Kutllovcic Hasani K, Ajeti N, Goswami N. Understanding Preeclampsia: Cardiovascular Pathophysiology, Histopathological Insights and Molecular Biomarkers. *Med Sci (Basel)*. 2025 Aug 25;13(3):154. doi: 10.3390/medsci13030154. PMID: 40981151; PMCID: PMC12452302.
129. Labarrere CA, DiCarlo HL, Bammerlin E, Hardin JW, Kim YM, Chaemsaitong P, Haas DM, Kassab GS, Romero R. Failure of physiologic transformation of spiral arteries, endothelial and trophoblast cell activation, and acute atherosclerosis in the basal plate of the placenta. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Mar;216(3):287.e1-287.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2016.12.029. Epub 2016 Dec 27. PMID: 28034657; PMCID: PMC5881902.
130. Lafuente-Ganuza P, Lequerica-Fernandez P, Carretero F, Escudero AI, Martinez-Morillo E, Sabria E, Herraiz I, Galindo A, Lopez A, Martinez-Triguero ML, Alvarez FV. A more accurate prediction to rule in and rule out pre-eclampsia using the sFlt-1/PIGF ratio and NT-proBNP as biomarkers. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Feb 25;58(3):399-407. doi: 10.1515/cclm-2019-0939. PMID: 31734648.
131. Lai J, Pinas A, Poon LC, Agathokleous M, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor, pregnancy-associated plasma protein A and free β -141 human chorionic gonadotrophin at 30-33 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Fetal Diagn Ther*. 2013;33(3):164-72.
132. Laivuori H, Kaaja R, Rutanen EM, Viinikka L, Ylikorkala O. Evidence of high circulating testosterone in women with prior preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Feb;83(2):344-7. doi: 10.1210/jcem.83.2.4543. PMID: 9467538.
133. Lakovscek IC, Ulrich D, Jauk S, Csapo B, Kolovetsiou-Kreiner V, Mayer-Pickel K, Stern C, Lang U, Obermayer-Pietsch B, Cervar-Zivkovic M.

Risk assessment for preterm preeclampsia in first trimester: Comparison of three calculation algorithms. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018 Dec;231:241-247. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.11.006. Epub 2018 Nov 5. PMID: 30439653.

134. Lal NP. Placental growth factor (PlGF) regulation and expression in endothelial cells. Birmingham (UK): University of Birmingham; 2016. PhD thesis.

135. Lan KC, Lai YJ, Cheng HH, Tsai NC, Su YT, Tsai CC, Hsu TY. Levels of sex steroid hormones and their receptors in women with preeclampsia. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020 Feb 18;18(1):12. doi: 10.1186/s12958-020-0569-5. PMID: 32070380; PMCID: PMC7027096.

136. Landsbergis PA, Hatch MC. Psychosocial work stress and pregnancy-induced hypertension. *Epidemiology.* 1996 Jul;7(4):346-51. doi: 10.1097/00001648-199607000-00002. PMID: 8793358.

137. Laskowska M, Bednarek A, Stworowski M. The Etiopathogenesis of Preeclampsia: Where Do We Stand Now? *J Clin Med.* 2025 Nov 11;14(22):7992. doi: 10.3390/jcm14227992. PMID: 41303027; PMCID: PMC12653203.

138. Leal D, Ferreira J, Mansilha A. Thromboembolic risk in pregnant women with SARS-CoV-2 infection - A systematic review. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2022 Nov;61(6):941-950. doi: 10.1016/j.tjog.2022.06.012. Epub 2022 Sep 23. PMID: 36427996; PMCID: PMC9500082.

139. Leños-Miranda A., Méndez-Aguilar F., Ramírez-Valenzuela K.L., Serrano-Rodríguez M., Berumen-Lechuga G., Molina-Pérez C.J., Isordia-Salas I., Campos-Galicia I. Circulating angiogenic factors are related to the severity of gestational hypertension and preeclampsia, and their adverse outcomes. *Medicine.* 2017;96:e6005. doi: 10.1097/MD.0000000000006005.

140. Lee NMW, Chaemsaithong P, Poon LC. Prediction of preeclampsia in asymptomatic women. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2024 Feb;92:102436. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2023.102436. Epub 2023 Nov 23. PMID: 38056380.

141. Levine R.J., Maynard S.E., Qian C., Lim K.-H., England L.J., Yu K.F., Schisterman E.F., Thadhani R., Sachs B.P., Epstein F.H., et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N. Engl. J. Med.* 2004;350:672–683. doi: 10.1056/NEJMoa031884.
142. Lewey J. Challenges and opportunities to improving research in maternal cardiovascular health. *Nat Cardiovasc Res.* 2023 Jan;2(1):6-7. doi: 10.1038/s44161-022-00201-x. Epub 2023 Jan 5. PMID: 36875777; PMCID: PMC9979619.
143. Liu HS, Chu TY, Yu MH, Chang YK, Ko CS, Chao CF. Thromboxane and prostacyclin in maternal and fetal circulation in pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 1998 Oct;63(1):1-6. doi: 10.1016/s0020-7292(98)00101-5. PMID: 9849704.
144. Liu Y, Xie Z, Huang Y, Lu X, Yin F. Uterine arteries pulsatility index by Doppler ultrasound in the prediction of preeclampsia: an updated systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2024 Feb;309(2):427-437. doi: 10.1007/s00404-023-07044-2. Epub 2023 May 22. PMID: 37217697.
145. Lopez-Jaramillo P, Barajas J, Rueda-Quijano SM, Lopez-Lopez C, Felix C. Obesity and Preeclampsia: Common Pathophysiological Mechanisms. *Front Physiol.* 2018 Dec 19;9:1838. doi: 10.3389/fphys.2018.01838. PMID: 30618843; PMCID: PMC6305943.
146. Lubis MP, Hariman H, Lumbanraja SN, Bachtiar A. The Role of Placental Growth Factor, Soluble Endoglin, and Uterine Artery Diastolic Notch to Predict the Early Onset of Preeclampsia. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019 Apr 14;7(7):1153-1159. doi: 10.3889/oamjms.2019.154. PMID: 31049099; PMCID: PMC6490477.
147. Lubis, Muara & Lumbanraja, Sarma & Hariman, Herman & Bachtiar, Adang. (2019). The Role of Uterine Artery Diastolic Notch and Uterine Artery Pulsatility Index to Predict the Event of Early Onset Preeclampsia. 243-246. 10.5220/0009864002430246.

148. Luewan S, Teja-Intr M, Sirichotiyakul S, Tongsong T. Low maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A as a risk factor of preeclampsia. *Singapore Med J*. 2018 Jan;59(1):55-59. doi: 10.11622/smedj.2017034. Epub 2017 Apr 28. PMID: 28451695; PMCID: PMC5778261.
149. Magee LA, Brown MA, Hall DR, Gupte S, Hennessy A, Karumanchi SA, Kenny LC, McCarthy F, Myers J, Poon LC, Rana S, Saito S, Staff AC, Tsigas E, von Dadelszen P. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens*. 2022 Mar;27:148-169. doi: 10.1016/j.preghy.2021.09.008. Epub 2021 Oct 9. PMID: 35066406.
150. Maghsudlu S, Ghazanfari Hashemi M, Talebi V, Vahabi E, Sharifpour S, Hajibeygi R, Maleki F. Association between Serum HLA-G Levels in The First Trimester of Pregnancy and The Onset of Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-analysis Study. *Int J Fertil Steril*. 2023 Aug 7;17(4):231-235. doi: 10.22074/ijfs.2023.559787.1349. PMID: 37577904; PMCID: PMC10439989.
151. Magness, R.R. (1998). Maternal Cardiovascular and Other Physiologic Responses to the Endocrinology of Pregnancy. In: Bazer, F.W. (eds) *Endocrinology of Pregnancy*. Contemporary Endocrinology, vol 9. Humana Press, Totowa, NJ. https://doi.org/10.1007/978-1-4612-1804-3_18
152. Makama M, McDougall ARA, Cao J, Mills K, Nguyen PY, Hastie R, Ammerdorffer A, Gülmezoglu AM, Vogel JP. L-Arginine and L-Citrulline for Prevention and Treatment of Pre-Eclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BJOG*. 2025 May;132(6):698-708. doi: 10.1111/1471-0528.18070. Epub 2025 Jan 12. PMID: 39800868; PMCID: PMC11969923.
153. Mäkinen JJ, Perheentupa A, Irjala K, Pöllänen P, Mäkinen J, Huhtaniemi I, Raitakari OT. Endogenous testosterone and brachial artery endothelial function in middle-aged men with symptoms of late-onset hypogonadism. *Aging Male*. 2011 Dec;14(4):237-42. doi: 10.3109/13685538.2011.593655. Epub 2011 Aug 11. PMID: 21831030.

154. Man AWC, Li H, Xia N. The Role of Sirtuin1 in Regulating Endothelial Function, Arterial Remodeling and Vascular Aging. *Front Physiol.* 2019 Sep 12;10:1173. doi: 10.3389/fphys.2019.01173. PMID: 31572218; PMCID: PMC6751260.
155. Mandalà M. Influence of Estrogens on Uterine Vascular Adaptation in Normal and Preeclamptic Pregnancies. *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 8;21(7):2592. doi: 10.3390/ijms21072592. PMID: 32276444; PMCID: PMC7177259.
156. Margaritis M, Channon KM, Antoniades C. Statins as regulators of redox state in the vascular endothelium: beyond lipid lowering. *Antioxid Redox Signal.* 2014 Mar 10;20(8):1198-215. doi: 10.1089/ars.2013.5430. Epub 2014 Jan 3. PMID: 24111702; PMCID: PMC3934595.
157. Martins JG, Miller E, Aboukhater D, Bittner M, Rolnik DL, Kawakita T. Performance of a first-trimester combined screening for preterm preeclampsia in the United States population using the fetal medicine foundation competing risks model. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2025 Dec;7(12):101803. doi: 10.1016/j.ajogmf.2025.101803. Epub 2025 Sep 29. PMID: 41033489.
158. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, Libermann TA, Morgan JP, Sellke FW, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest.* 2003 Mar;111(5):649-58. doi: 10.1172/JCI17189. PMID: 12618519; PMCID: PMC151901.
159. Meena S, Dadhwal V, Sharma KA, Perumal V. Cerebroplacental ratio as a predictor of intrapartum fetal compromise in term pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021 Jul;154(1):31-38. doi: 10.1002/ijgo.13501. Epub 2020 Dec 22. PMID: 33258119.
160. Meher S, Duley L, Hunter K, Askie L. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data

meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:121–8.e2. (Systematic Review and Meta-Analysis)

161. Mehta B, Kumar V, Chawla S, Sachdeva S, Mahopatra D. Hypertension in Pregnancy: A Community-Based Study. *Indian J Community Med.* 2015 Oct-Dec;40(4):273-8. doi: 10.4103/0970-0218.164403. PMID: 26435602; PMCID: PMC4581149.

162. Meijerink L, Wever KE, Terstappen F, Ganzevoort W, Lely AT, Depmann M. Statins in pre-eclampsia or fetal growth restriction: A systematic review and meta-analysis on maternal blood pressure and fetal growth across species. *BJOG.* 2023 May;130(6):577-585. doi: 10.1111/1471-0528.17393. Epub 2023 Feb 20. PMID: 36681887.

163. Melesse MF, Aynalem GL, Badi MB, Aynalem BY. Maternal outcomes of severe preeclampsia and eclampsia and associated factors among women admitted at referral hospitals of amhara regional state, institutional-based cross-sectional study, North-West Ethiopia. *Front Glob Womens Health.* 2025 Mar 27;6:1555778. doi: 10.3389/fgwh.2025.1555778. PMID: 40213383; PMCID: PMC11983513.

164. Metz TD, Allshouse AA, Euser AG, Heyborne KD. Preeclampsia in high risk women is characterized by risk group-specific abnormalities in serum biomarkers. *Am J Obstet Gynecol.* 2014 Nov;211(5):512.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2014.04.027. Epub 2014 Apr 23. PMID: 24769011; PMCID: PMC4831655.

165. Mills JL, DerSimonian R, Raymond E, Morrow JD, Roberts LJ 2nd, Clemens JD, Hauth JC, Catalano P, Sibai B, Curet LB, Levine RJ. Prostacyclin and thromboxane changes predating clinical onset of preeclampsia: a multicenter prospective study. *JAMA.* 1999 Jul 28;282(4):356-62. doi: 10.1001/jama.282.4.356. PMID: 10432033.

166. Mlay GH, Shayo PA, Kiritta RF, Matovelo DK, Kidenya BR. Strong association between hypocalcemia and preeclampsia-eclampsia among pregnant

women attending at a tertiary referral hospital in Northwestern Tanzania. *Sci Rep*. 2025 May 31;15(1):19151. doi: 10.1038/s41598-025-03580-w. PMID: 40450096; PMCID: PMC12126578.

167. Mone F, O'Mahony JF, Tyrrell E, Mulcahy C, McParland P, Breathnach F, Morrison JJ, Higgins J, Daly S, Cotter A, Hunter A, Dicker P, Tully E, Malone FD, Normand C, McAuliffe FM. Preeclampsia Prevention Using Routine Versus Screening Test-Indicated Aspirin in Low-Risk Women. *Hypertension*. 2018 Dec;72(6):1391-1396. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11718. PMID: 30571234.

168. Monget P, Oxvig C. PAPP-A and the IGF system. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2016 Jun;77(2):90-6. doi: 10.1016/j.ando.2016.04.015. Epub 2016 May 5. PMID: 27155776.

169. Moore TR. The role of amniotic fluid assessment in evaluating fetal well-being. *Clin Perinatol*. 2011 Mar;38(1):33-46, v. doi: 10.1016/j.clp.2010.12.005. PMID: 21353088.

170. Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, Spong CY, Hauth JC, Varner MW, Wapner RJ, Thorp JM Jr, Mercer BM, Grobman WA, Ramin SM, Carpenter MW, Samuels P, Sciscione A, Harper M, Tolosa JE, Saade G, Sorokin Y, Anderson GD; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units Network (MFMU). The utility of uterine artery Doppler velocimetry in prediction of preeclampsia in a low-risk population. *Obstet Gynecol*. 2012 Oct;120(4):815-22. doi: 10.1097/AOG.0b013e31826af7fb. PMID: 22996099; PMCID: PMC3449210.

171. Naderipour F, Keshavarzi F, Mirfakhraee H, Dini P, Jamshidnezhad N, Abolghasem N, Sabzghabaei F, Shariatinia F. Efficacy of L-Arginine for Preventing Preeclampsia and Improving Maternal and Neonatal Outcomes in High-Risk Pregnancies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Fertil Steril*. 2024 Oct 30;18(4):323-328. doi: 10.22074/ijfs.2024.2016433.1580. PMID: 39564822; PMCID: PMC11589976.

172. Nakao J, Change WC, Murota SI, Orimo H. Testosterone inhibits prostacyclin production by rat aortic smooth muscle cells in culture. *Atherosclerosis*. 1981 May;39(2):203-9. doi: 10.1016/0021-9150(81)90070-8. PMID: 7018504.
173. Nanjo S., Minami S., Mizoguchi M., Yamamoto M., Yahata T., Toujima S., Shiro M., Kobayashi A., Muragaki Y., Ino K. Levels of serum-circulating angiogenic factors within 1 week prior to delivery are closely related to conditions of pregnant women with pre-eclampsia, gestational hypertension, and/or fetal growth restriction. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2017;43:1805–1814. doi: 10.1111/jog.13452.
174. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2023). Hypertension in pregnancy: diagnosis and management (NICE guideline NG133). <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133>
175. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). PLGF-based testing to help diagnose suspected preterm pre-eclampsia (Diagnostics guidance DG49). NICE; 27 July 2022
176. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). PLGF-based testing to help diagnose suspected preterm pre-eclampsia. Diagnostics guidance DG23 (original guidance published 2016). London: NICE; 2016
177. Nicolaides KH, Sarno M, Wright A. Ophthalmic artery Doppler in the prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb;226(2S):S1098-S1101. doi: 10.1016/j.ajog.2020.11.039. Epub 2021 Apr 24. PMID: 34292158.
178. Nie P, Wang M, Mo Y, Zhou H, Zha Q, Lash GE, Li P. Metformin in gynecological disorders: pathogenic insights and therapeutic implications. *Front Pharmacol.* 2025 Apr 22;16:1526709. doi: 10.3389/fphar.2025.1526709. PMID: 40331195; PMCID: PMC12052884.
179. Nikuei P., Rajaei M., Roozbeh N., Mohseni F., Poordarvishi F., Azad M., Haidari S. Diagnostic accuracy of sFlt1/PlGF ratio as a marker for preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20:80. doi: 10.1186/s12884-020-2744-2.

180. Noris M, Todeschini M, Cassis P, Pasta F, Cappellini A, Bonazzola S, Macconi D, Maucci R, Porra F, Benigni A, Picciolo C, Remuzzi G. L-arginine depletion in preeclampsia orients nitric oxide synthase toward oxidant species. *Hypertension*. 2004 Mar;43(3):614-22. doi: 10.1161/01.HYP.0000116220.39793.c9. Epub 2004 Jan 26. PMID: 14744923.
181. Nourollahpour Shiadeh M, Behboodi Moghadam Z, Adam I, Saber V, Bagheri M, Rostami A. Human infectious diseases and risk of preeclampsia: an updated review of the literature. *Infection*. 2017 Oct;45(5):589-600. doi: 10.1007/s15010-017-1031-2. Epub 2017 Jun 2. PMID: 28577241.
182. Nwabuobi C, Arlier S, Schatz F, Guzeloglu-Kayisli O, Lockwood CJ, Kayisli UA. hCG: Biological Functions and Clinical Applications. *Int J Mol Sci*. 2017 Sep 22;18(10):2037. doi: 10.3390/ijms18102037. PMID: 28937611; PMCID: PMC5666719.
183. Nzelu D, Palmer T, Stott D, Pandya P, Napolitano R, Casagrandi D, Ammari C, Hillman S. First trimester screening for pre-eclampsia and targeted aspirin prophylaxis: a cost-effectiveness cohort study. *BJOG*. 2024 Jan;131(2):222-230. doi: 10.1111/1471-0528.17598. Epub 2023 Jul 11. PMID: 37431533.
184. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Alvarado M, Carbone IF, Dutemeyer V, Fiolna M, Frick A, Karagiotis N, Mastrodima S, de Paco Matallana C, Papaioannou G, Pazos A, Plasencia W, Nicolaides KH. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Jun;49(6):756-760. doi: 10.1002/uog.17455. Erratum in: *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Dec;50(6):807. doi: 10.1002/uog.18950. PMID: 28295782.
185. Okeke Ogwulu CB, Goranitis I, Devall AJ, Cheed V, Gallos ID, Middleton LJ, Harb HM, Williams HM, Eapen A, Daniels JP, Ahmed A, Bender-Atik R, Bhatia K, Bottomley C, Brewin J, Choudhary M, Deb S, Duncan WC, Ewer AK,

Hinshaw K, Holland T, Izzat F, Johns J, Lumsden M, Manda P, Norman JE, Nunes N, Overton CE, Kriedt K, Quenby S, Rao S, Ross J, Shahid A, Underwood M, Vaithilingham N, Watkins L, Wykes C, Horne AW, Jurkovic D, Coomarasamy A, Roberts TE. The cost-effectiveness of progesterone in preventing miscarriages in women with early pregnancy bleeding: an economic evaluation based on the PRISM trial. *BJOG*. 2020 May;127(6):757-767. doi: 10.1111/1471-0528.16068. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32003141; PMCID: PMC7187468.

186. Ontario Health (Quality). First-Trimester Screening Program for the Risk of Pre-eclampsia Using a Multiple-Marker Algorithm: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2022 Dec 8;22(5):1-118. PMID: 37772268; PMCID: PMC10530459.

187. Ortega MA, Romero B, Asúnsolo Á, Martínez-Vivero C, Sainz F, Bravo C, De León-Luis J, Álvarez-Mon M, Buján J, García-Honduvilla N. Pregnancy-associated venous insufficiency course with placental and systemic oxidative stress. *J Cell Mol Med*. 2020 Apr;24(7):4157-4170. doi: 10.1111/jcmm.15077. Epub 2020 Mar 6. PMID: 32141705; PMCID: PMC7171392.

188. Ota H, Akishita M, Eto M, Iijima K, Kaneki M, Ouchi Y. Sirt1 modulates premature senescence-like phenotype in human endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol*. 2007 Nov;43(5):571-9. doi: 10.1016/j.yjmcc.2007.08.008. Epub 2007 Aug 22. PMID: 17916362.

189. Pankiewicz K, Issat T. Understanding the Role of Chemerin in the Pathophysiology of Pre-Eclampsia. *Antioxidants (Basel)*. 2023 Mar 29;12(4):830. doi: 10.3390/antiox12040830. PMID: 37107205; PMCID: PMC10135338.

190. Papageorghiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery

Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001 Nov;18(5):441-9. doi: 10.1046/j.0960-7692.2001.00572.x. PMID: 11844162.

191. Papamichail M, Fasoulakis Z, Daskalakis G, Theodora M, Rodolakis A, Antsaklis P. Importance of Low Pregnancy Associated Plasma Protein-A (PAPP-A) Levels During the First Trimester as a Predicting Factor for Adverse Pregnancy Outcomes: A Prospective Cohort Study of 2636 Pregnant Women. *Cureus.* 2022 Nov 8;14(11):e31256. doi: 10.7759/cureus.31256. PMID: 36505175; PMCID: PMC9731607.

192. Paré E, Parry S, McElrath TF, Pucci D, Newton A, Lim KH. Clinical risk factors for preeclampsia in the 21st century. *Obstet Gynecol.* 2014 Oct;124(4):763-770. doi: 10.1097/AOG.0000000000000451. PMID: 25198274.

193. Parisi F, Fenizia C, Introini A, Zavatta A, Scaccabarozzi C, Biasin M, Savasi V. The pathophysiological role of estrogens in the initial stages of pregnancy: molecular mechanisms and clinical implications for pregnancy outcome from the periconceptional period to end of the first trimester. *Hum Reprod Update.* 2023 Nov 2;29(6):699-720. doi: 10.1093/humupd/dmad016. PMID: 37353909; PMCID: PMC10628507.

194. Park KM, Kim JI, Ahn Y, Bonventre AJ, Bonventre JV. Testosterone is responsible for enhanced susceptibility of males to ischemic renal injury. *J Biol Chem.* 2004 Dec 10;279(50):52282-92. doi: 10.1074/jbc.M407629200. Epub 2004 Sep 8. PMID: 15358759.

195. Parry AH, Hassan I, Rehaman B, Bhat SA, Mir S, Khan NA, Bhat IM, Ashraf S. Uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation in the prediction of preeclampsia: An observational study. *World J Radiol.* 2025 Sep 28;17(9):112173. doi: 10.4329/wjr.v17.i9.112173. PMID: 41025058; PMCID: PMC12476804.

196. Pennati G, Socci L, Rigano S, Boito S, Ferrazzi E. Computational patient-specific models based on 3-D ultrasound data to quantify uterine arterial flow

during pregnancy. *IEEE Trans Med Imaging*. 2008 Dec;27(12):1715-22. doi: 10.1109/TMI.2008.924642. PMID: 19033087.

197. Perez-Sepulveda A, Monteiro LJ, Dobierzewska A, España-Perrot PP, Venegas-Araneda P, Guzmán-Rojas AM, González MI, Palominos-Rivera M, Irarrazabal CE, Figueroa-Diesel H, Varas-Godoy M, Illanes SE. Placental Aromatase Is Deficient in Placental Ischemia and Preeclampsia. *PLoS One*. 2015 Oct 7;10(10):e0139682. doi: 10.1371/journal.pone.0139682. PMID: 26444006; PMCID: PMC4596497.

198. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2019 May;15(5):275-289. doi: 10.1038/s41581-019-0119-6. Erratum in: *Nat Rev Nephrol*. 2019 Jun;15(6):386. doi: 10.1038/s41581-019-0156-1. PMID: 30792480; PMCID: PMC6472952.

199. Poon LC, Maiz N, Valencia C, Plasencia W, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009 Jan;33(1):23-33. doi: 10.1002/uog.6280. PMID: 19090499.

200. Poon LC, Nicolaides KH. Early prediction of preeclampsia. *Obstet Gynecol Int*. 2014;2014:297397. doi: 10.1155/2014/297397. Epub 2014 Jul 17. PMID: 25136369; PMCID: PMC4127237.

201. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, McAuliffe F, da Silva Costa F, von Dadelszen P, McIntyre HD, Kihara AB, Di Renzo GC, Romero R, D'Alton M, Berghella V, Nicolaides KH, Hod M. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019 May;145 Suppl 1(Suppl 1):1-33. doi: 10.1002/ijgo.12802. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet*. 2019 Sep;146(3):390-391. doi: 10.1002/ijgo.12892. PMID: 31111484; PMCID: PMC6944283.

202. Poon LC, Staboulidou I, Maiz N, Plasencia W, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Aug;34(2):142-8. doi: 10.1002/uog.6452. PMID: 19644947.
203. Poon LC, Wright D, Rolnik DL, Syngelaki A, Delgado JL, Tsokaki T, Leipold G, Akolekar R, Shearing S, De Stefani L, Jani JC, Plasencia W, Evangelinakis N, Gonzalez-Vanegas O, Persico N, Nicolaides KH. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia in subgroups of women according to their characteristics and medical and obstetrical history. *Am J Obstet Gynecol.* 2017 Nov;217(5):585.e1-585.e5. doi: 10.1016/j.ajog.2017.07.038. Epub 2017 Aug 4. Erratum in: *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Apr;218(4):454. doi: 10.1016/j.ajog.2018.01.002. PMID: 28784417.
204. Pre eclampsia Fact Sheet (WHO, 10 Dec 2025), доступно за посиланням: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pre-eclampsia?utm_source
205. Pridjian G, Puschett JB. Preeclampsia. Part 1: clinical and pathophysiologic considerations. *Obstet Gynecol Surv.* 2002 Sep;57(9):598-618. doi: 10.1097/00006254-200209000-00023. PMID: 12218668.
206. Provinciatto H, Barbalho ME, Almeida J, Provinciatto A, Philip CE. The role of pravastatin in preventing preeclampsia in high-risk pregnant women: a meta-analysis with trial sequential analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2024 Feb;6(2):101260. doi: 10.1016/j.ajogmf.2023.101260. Epub 2023 Dec 17. PMID: 38109997.
207. Puspitasari MK, Siddiq A, Virgana R, Pramartirta AY, Irianti S, Handono B, Mose JC, Effendi JS. Hemodynamic Insights into Preeclampsia: Comparing Ophthalmic and Uterine Artery Resistive Indices. *Med Sci Monit.* 2025 Jul 22;31:e947528. doi: 10.12659/MSM.947528. PMID: 40692170; PMCID: PMC12303014.

208. Rao R, Sen S, Han B, Ramadoss S, Chaudhuri G. Gestational diabetes, preeclampsia and cytokine release: similarities and differences in endothelial cell function. *Adv Exp Med Biol.* 2014;814:69-75. doi: 10.1007/978-1-4939-1031-1_6. PMID: 25015801.
209. Reckelhoff JF, Zhang H, Granger JP. Testosterone exacerbates hypertension and reduces pressure-natriuresis in male spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 1998 Jan;31(1 Pt 2):435-9. doi: 10.1161/01.hyp.31.1.435. PMID: 9453341.
210. Reddy, M., & Rolnik, D. L. (n.d.). Preventing pre-eclampsia and its complications. *The Continuous Textbook of Women's Medicine Series – Obstetrics Module*, Volume 2: Health and risk in pregnancy and childbirth. In C. Hanson & N. Vousden (Eds.), *Glob. Libr. Women's Med.* ISSN: 1756-2228. <https://doi.org/10.3843/GLOWM.416343>
211. Redman CW, Sargent IL. Immunology of pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 2010 Jun;63(6):534-43. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00831.x. Epub 2010 Mar 23. PMID: 20331588.
212. Redman CW, Sargent IL. Placental stress and pre-eclampsia: a revised view. *Placenta.* 2009 Mar;30 Suppl A:S38-42. doi: 10.1016/j.placenta.2008.11.021. Epub 2009 Jan 12. PMID: 19138798.
213. Rey E, Garneau P, David M, Gauthier R, Leduc L, Michon N, Morin F, Demers C, Kahn SR, Magee LA, Rodger M. Dalteparin for the prevention of recurrence of placental-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial. *J Thromb Haemost.* 2009 Jan;7(1):58-64. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.03230.x. Epub 2008 Nov 20. PMID: 19036070.
214. Ridder A, Giorgione V, Khalil A, Thilaganathan B. Preeclampsia: The Relationship between Uterine Artery Blood Flow and Trophoblast Function. *Int J Mol Sci.* 2019 Jul 2;20(13):3263. doi: 10.3390/ijms20133263. PMID: 31269775; PMCID: PMC6651116.

215. Ridding G, Schluter PJ, Hyett JA, McLennan AC. Uterine artery pulsatility index assessment at 11-13 weeks' gestation. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36(4):299-304. doi: 10.1159/000361021. Epub 2014 Aug 1. PMID: 25096380.
216. Rk K, Ramakrishnan KK, Gunasekaran D, Aram A, Natarajan P. Role of Uterine Artery Doppler Study Between 11 and 14 Weeks as a Predictor of Preeclampsia. *Cureus*. 2024 Jul 1;16(7):e63591. doi: 10.7759/cureus.63591. PMID: 39087160; PMCID: PMC11290376.
217. Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216:110–20.e6. (Systematic Review and Meta-Analysis)
218. Roberts JM, Hubel CA. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta*. 2009 Mar;30 Suppl A(Suppl A):S32-7. doi: 10.1016/j.placenta.2008.11.009. Epub 2008 Dec 13. PMID: 19070896; PMCID: PMC2680383.
219. Roberts JM, Redman CW. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet*. 1993 Jun 5;341(8858):1447-51. doi: 10.1016/0140-6736(93)90889-o. Erratum in: *Lancet* 1993 Aug 21;342(8869):504. PMID: 8099148.
220. Roberts JM. Preeclampsia epidemiology(ies) and pathophysiology(ies). *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2024 Jun;94:102480. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2024.102480. Epub 2024 Feb 22. PMID: 38490067.
221. Robins JC, Heizer A, Hardiman A, Hubert M, Handwerger S. Oxygen tension directs the differentiation pathway of human cytotrophoblast cells. *Placenta*. 2007 Nov-Dec;28(11-12):1141-6. doi: 10.1016/j.placenta.2007.05.006. Epub 2007 Aug 13. PMID: 17706280.
222. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, Syngelaki A, O'Gorman N, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Nicolaides KH.

ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Oct;50(4):492-495. doi: 10.1002/uog.18816. Epub 2017 Aug 24. Erratum in: *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Dec;50(6):807. doi: 10.1002/uog.18950. PMID: 28741785.

223. Romero R, Erez O, Hüttemann M, Maymon E, Panaitescu B, Conde-Agudelo A, Pacora P, Yoon BH, Grossman LI. Metformin, the aspirin of the 21st century: its role in gestational diabetes mellitus, prevention of preeclampsia and cancer, and the promotion of longevity. *Am J Obstet Gynecol.* 2017 Sep;217(3):282-302. doi: 10.1016/j.ajog.2017.06.003. Epub 2017 Jun 12. PMID: 28619690; PMCID: PMC6084482.

224. Rosing U, Carlström K. Serum levels of unconjugated and total oestrogens and dehydroepiandrosterone, progesterone and urinary oestriol excretion in pre-eclampsia. *Gynecol Obstet Invest.* 1984;18(4):199-205. doi: 10.1159/000299081. PMID: 6096231.

225. Rumbold A, Duley L, Crowther CA, Haslam RR. Antioxidants for preventing pre-eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD004227. (Systematic Review and Meta-Analysis)

226. Rustveld LO, Kelsey SF, Sharma R. Association between maternal infections and preeclampsia: a systematic review of epidemiologic studies. *Matern Child Health J.* 2008 Mar;12(2):223-42. doi: 10.1007/s10995-007-0224-1. Epub 2007 Jun 19. PMID: 17577649.

227. Sabrià E, Lequerica-Fernández P, Ganuza PL, Ángeles EE, Escudero AI, Martínez-Morillo E, Álvarez FV. Use of the sFlt-1/PlGF ratio to rule out preeclampsia requiring delivery in women with suspected disease. Is the evidence reproducible? *Clin Chem Lab Med.* 2018 Jan 26;56(2):303-311. doi: 10.1515/cclm-2017-0443. PMID: 28841572.

228. Samangaya RA, Mires G, Shennan A, Skillern L, Howe D, McLeod A, Baker PN. A randomised, double-blinded, placebo-controlled study of the phosphodiesterase type 5 inhibitor sildenafil for the treatment of preeclampsia.

Hypertens Pregnancy. 2009 Aug;28(4):369-82. doi: 10.3109/10641950802601278. PMID: 19843000.

229. Sánchez-Aranguren LC, Prada CE, Riaño-Medina CE, Lopez M. Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress. *Front Physiol.* 2014 Oct 10;5:372. doi: 10.3389/fphys.2014.00372. PMID: 25346691; PMCID: PMC4193194.

230. Sapantzoglou I, Wright A, Arozena MG, Campos RV, Charakida M, Nicolaides KH. Ophthalmic artery Doppler in combination with other biomarkers in prediction of pre-eclampsia at 19-23 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021 Jan;57(1):75-83. doi: 10.1002/uog.23528. Epub 2020 Dec 4. Erratum in: *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022 Mar;59(3):407. doi: 10.1002/uog.24878. PMID: 33142353.

231. Schiavone MJ, Pérez MP, Aquieri A, Nosetto D, Pronotti MV, Mazzei M, Kudrle C, Avaca H. The Role of Obesity in the Development of Preeclampsia. *Curr Hypertens Rep.* 2024 Jun;26(6):247-258. doi: 10.1007/s11906-024-01299-z. Epub 2024 Mar 21. PMID: 38512586.

232. Schiffer V, Evers L, de Haas S, Ghossein-Doha C, Al-Nasiry S, Spaanderman M. Spiral artery blood flow during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020 Nov 11;20(1):680. doi: 10.1186/s12884-020-03150-0. PMID: 33176723; PMCID: PMC7656690.

233. Schneider H. Placental Dysfunction as a Key Element in the Pathogenesis of Preeclampsia. *Dev Period Med.* 2017;21(4):309-316. doi: 10.34763/devperiodmed.20172104.309316. PMID: 29291358; PMCID: PMC8522933.

234. Scioscia M, Gumaa K, Rademacher TW. The link between insulin resistance and preeclampsia: new perspectives. *J Reprod Immunol.* 2009 Nov;82(2):100-5. doi: 10.1016/j.jri.2009.04.009. Epub 2009 Jul 22. PMID: 19628283.

235. Serrano, A.; Cunha, V.; Teixeira, J.P.; Pires, M.B.; O'Neill, J.G.; Vassilenko, V. Hemodynamics in human uterine arteries: Modeling and computational fluid dynamics calculations. In Proceedings of the 2019 IEEE 6th Portuguese Meeting on Bioengineering (ENBENG), Lisbon, Portugal, 22–23 February 2019; IEEE: Piscataway, NJ, USA, 2019; pp. 1–4.
236. Sharma DD, Chandresh NR, Javed A, Girgis P, Zeeshan M, Fatima SS, Arab TT, Gopidasan S, Daddala VC, Vaghasiya KV, Soofia A, Mylavarapu M. The Management of Preeclampsia: A Comprehensive Review of Current Practices and Future Directions. *Cureus*. 2024 Jan 2;16(1):e51512. doi: 10.7759/cureus.51512. PMID: 38304688; PMCID: PMC10832549.
237. Shen Y, Cao J, Yao L, Li S, Zhao X, Li W, Wei Z, Zhang L, Wang J, Chang Y. Serum estradiol to testosterone ratio as a novel predictor of severe preeclampsia in the first trimester. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2023 Jan;25(1):53-60. doi: 10.1111/jch.14601. Epub 2022 Dec 7. PMID: 36478152; PMCID: PMC9832226.
238. Shentu, Tzu Pin & He, Ming & Sun, Xiaoli & Zhang, Jianlin & Zhang, Fan & Gongol, Brendan & Marin, Traci & Zhang, Jiao & Wen, Liang & Wang, Yinsheng & Geary, Gregory & Zhu, Yi & Johnson, David & Shyy, John. (2016). AMP-Activated Protein Kinase and Sirtuin 1 Coregulation of Cortactin Contributes to Endothelial Function. *ATVB*. 36. 2358. 10.1161/ATVBAHA.116.307871.
239. Shetty S, Kshirsagar S, Bansal S, Rangarajan S, Phadke V. COVID-19 and preeclampsia: The unique and the mutually nonexclusive clinical manifestations. *Am J Reprod Immunol*. 2023 May;89(5):e13700. doi: 10.1111/aji.13700. Epub 2023 Mar 30. PMID: 36994784.
240. Shiefa S, Amargandhi M, Bhupendra J, Moulali S, Kristine T. First Trimester Maternal Serum Screening Using Biochemical Markers PAPP-A and Free β -hCG for Down Syndrome, Patau Syndrome and Edward Syndrome. *Indian*

J Clin Biochem. 2013 Jan;28(1):3-12. doi: 10.1007/s12291-012-0269-9. Epub 2012 Oct 12. PMID: 24381414; PMCID: PMC3547446.

241. Smith DD, Costantine MM. The role of statins in the prevention of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Feb;226(2S):S1171-S1181. doi: 10.1016/j.ajog.2020.08.040. Epub 2020 Aug 17. PMID: 32818477; PMCID: PMC8237152.

242. Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Apr;87(4):1762-7. doi: 10.1210/jcem.87.4.8430. PMID: 11932314.

243. Staff AC, Fjeldstad HE, Fosheim IK, Moe K, Turowski G, Johnsen GM, Alnaes-Katjavivi P, Sugulle M. Failure of physiological transformation and spiral artery atherosclerosis: their roles in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Feb;226(2S):S895-S906. doi: 10.1016/j.ajog.2020.09.026. Epub 2020 Sep 21. PMID: 32971013.

244. Steller JG, Khalil A, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH. Calculation of Cerebroplacental Ratio (CPR) using both Umbilical Arteries versus Individual Umbilical Arteries. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(1 Suppl):S423. doi:10.1016/j.ajog.2019.11.665.

245. Stepan H., Hund M., Andrzejczak T. Combining Biomarkers to Predict Pregnancy Complications and Redefine Preeclampsia: The Angiogenic-Placental Syndrome. *Hypertension*. 2020;75:918–926. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13763.

246. Stoltzfus JC. Logistic regression: a brief primer. *Acad Emerg Med*. 2011 Oct;18(10):1099-104. doi: 10.1111/j.1553-2712.2011.01185.x. PMID: 21996075.

247. Sunjaya AF, Sunjaya AP. Evaluation of Serum Biomarkers and Other Diagnostic Modalities for Early Diagnosis of Preeclampsia. *J Family Reprod Health*. 2019 Jun;13(2):56-69. PMID: 31988641; PMCID: PMC6969892.
248. Syngelaki, A., Nicolaides, K. H., Balani, J., Hyer, S., Akolekar, R., Kotecha, R., ... & Shehata, H. (2016). Metformin versus placebo in obese pregnant women without diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*, 374(5), 434-443.
249. Tamimi R, Lಾಗಿou P, Vatten LJ, Mucci L, Trichopoulos D, Hellerstein S, Ekblom A, Adami HO, Hsieh CC. Pregnancy hormones, pre-eclampsia, and implications for breast cancer risk in the offspring. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003 Jul;12(7):647-50. PMID: 12869405.
250. Tan L, Chen Z, Sun F, Zhou Z, Zhang B, Wang B, Chen J, Li M, Xiao T, Neuman RI, Niu J, Verdonk K, Lu X, Zhang JV, Danser AHJ, Yang Q, Fan X. Placental trophoblast-specific overexpression of chemerin induces preeclampsia-like symptoms. *Clin Sci (Lond)*. 2022 Feb 25;136(4):257-272. doi: 10.1042/CS20210989. PMID: 35103285; PMCID: PMC8844909.
251. Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, Rolnik DL, O'Gorman N, Delgado JL, Akolekar R, Konstantinidou L, Tsavdaridou M, Galeva S, Ajdacka U, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Greco E, Papaioannou G, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018 Aug;52(2):186-195. doi: 10.1002/uog.19112. Epub 2018 Jul 11. PMID: 29896812.
252. Tariq M, Shaheen G, David M, Jahan S, Afsar T, Husain FM, Amor H, Razak S. Evaluation of oxidative stress markers and the angiogenic factors in preeclampsia and associated features. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2025 Oct 2;25(1):1006. doi: 10.1186/s12884-025-08165-z. PMID: 41039366; PMCID: PMC12492581.
253. Tashie W, Fondjo LA, Owiredo WKBA, Ephraim RKD, Asare L, Adu-Gyamfi EA, Seidu L. Altered Bioavailability of Nitric Oxide and L-Arginine Is a

Key Determinant of Endothelial Dysfunction in Preeclampsia. *Biomed Res Int*. 2020 Oct 22;2020:3251956. doi: 10.1155/2020/3251956. PMID: 33145345; PMCID: PMC7599412.

254. Tavarna T, Wolfe B, Wu XJ, Reyes L. Porphyromonas gingivalis-mediated disruption in spiral artery remodeling is associated with altered uterine NK cell populations and dysregulated IL-18 and Htra1. *Sci Rep*. 2022 Aug 30;12(1):14799. doi: 10.1038/s41598-022-19239-9. PMID: 36042379; PMCID: PMC9427787.

255. Thaler I, Weiner Z, Itskovitz J. Systolic or diastolic notch in uterine artery blood flow velocity waveforms in hypertensive pregnant patients: relationship to outcome. *Obstet Gynecol*. 1992 Aug;80(2):277-82. PMID: 1635744.

256. Tomkiewicz J, Darmochwał-Kolarz DA. Biomarkers for Early Prediction and Management of Preeclampsia: A Comprehensive Review. *Med Sci Monit*. 2024 May 23;30:e944104. doi: 10.12659/MSM.944104. PMID: 38781124; PMCID: PMC11131432.

257. Tong S, Kaitu'u-Lino TJ, Hastie R, Brownfoot F, Cluver C, Hannan N. Pravastatin, proton-pump inhibitors, metformin, micronutrients, and biologics: new horizons for the prevention or treatment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Feb;226(2S):S1157-S1170. doi: 10.1016/j.ajog.2020.09.014. Epub 2020 Sep 16. PMID: 32946849.

258. Trends in maternal mortality estimates 2000 to 2023: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and UNDESA/Population Division. Geneva: World Health Organization; 2025.

259. Tsiakkas A, Mendez O, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Maternal serum soluble fms-like tyrosine kinase-1 at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016 Apr;47(4):478-83. doi: 10.1002/uog.15817. Epub 2016 Mar 9. PMID: 26582564.

260. Turco MY, Moffett A. Development of the human placenta. *Development*. 2019 Nov 27;146(22):dev163428. doi: 10.1242/dev.163428. PMID: 31776138.

261. US Preventive Services Task Force; Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, Davis EM, Donahue KE, Doubeni CA, Kubik M, Li L, Ogedegbe G, Pbert L, Silverstein M, Simon MA, Stevermer J, Tseng CW, Wong JB. Aspirin Use to Prevent Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021 Sep 28;326(12):1186-1191. doi: 10.1001/jama.2021.14781. PMID: 34581728.
262. Vadillo Ortega F., et al. Effect of supplementation during pregnancy with L arginine and antioxidant vitamins in medical food on pre eclampsia in high risk population: a randomised controlled trial. *BMJ*. 2011;342:d2901.
263. Vahedian-Azimi A, Karimi L, Reiner Ž, Makvandi S, Sahebkar A. Effects of statins on preeclampsia: A systematic review. *Pregnancy Hypertens*. 2021 Mar;23:123-130. doi: 10.1016/j.preghy.2020.11.014. Epub 2020 Dec 11. PMID: 33333432.
264. van den Elzen HJ, Wladimiroff JW, Overbeek TE, Morris CD, Grobbee DE. Calcium metabolism, calcium supplementation and hypertensive disorders of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1995 Mar;59(1):5-16. doi: 10.1016/0028-2243(94)01992-g. PMID: 7781861.
265. van Niekerk G, Christowitz C, Engelbrecht AM. Insulin-mediated immune dysfunction in the development of preeclampsia. *J Mol Med (Berl)*. 2021 Jul;99(7):889-897. doi: 10.1007/s00109-021-02068-0. Epub 2021 Mar 25. PMID: 33768298.
266. Villa-Etchegoyen C, Lombarte M, Matamoros N, Belizán JM, Cormick G. Mechanisms Involved in the Relationship between Low Calcium Intake and High Blood Pressure. *Nutrients*. 2019 May 18;11(5):1112. doi: 10.3390/nu11051112. PMID: 31109099; PMCID: PMC6566648.
267. Villar J, Abdel-Aleem H, Merialdi M, Mathai M, Ali MM, Zavaleta N, Purwar M, Hofmeyr J, Nguyen TN, Campódonico L, Landoulsi S, Carroli G, Lindheimer M; World Health Organization Calcium Supplementation for the

Prevention of Preeclampsia Trial Group. World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Mar;194(3):639-49. doi: 10.1016/j.ajog.2006.01.068. PMID: 16522392.

268. Vinayagam, Dimuthu. (2015). Preeclampsia - What is to blame? The placenta, maternal cardiovascular system or both?. *World Journal of Obstetrics and Gynecology.* 4. 77. 10.5317/wjog.v4.i4.77.

269. Wakeland AK, Soncin F, Moretto-Zita M, Chang CW, Horii M, Pizzo D, Nelson KK, Laurent LC, Parast MM. Hypoxia Directs Human Extravillous Trophoblast Differentiation in a Hypoxia-Inducible Factor-Dependent Manner. *Am J Pathol.* 2017 Apr;187(4):767-780. doi: 10.1016/j.ajpath.2016.11.018. Epub 2017 Feb 4. PMID: 28167044; PMCID: PMC5397702.

270. Walsh SW. Eicosanoids in preeclampsia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2004 Feb;70(2):223-32. doi: 10.1016/j.plefa.2003.04.010. PMID: 14683695.

271. Walsh SW. Preeclampsia: an imbalance in placental prostacyclin and thromboxane production. *Am J Obstet Gynecol.* 1985 Jun 1;152(3):335-40. doi: 10.1016/s0002-9378(85)80223-4. PMID: 3923838.

272. Wan J, Hu Z, Zeng K, Yin Y, Zhao M, Chen M, Chen Q. The reduction in circulating levels of estrogen and progesterone in women with preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2018 Jan;11:18-25. doi: 10.1016/j.preghy.2017.12.003. Epub 2017 Dec 21. PMID: 29523268.

273. Wang YP, Walsh SW, Guo JD, Zhang JY. The imbalance between thromboxane and prostacyclin in preeclampsia is associated with an imbalance between lipid peroxides and vitamin E in maternal blood. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 Dec;165(6 Pt 1):1695-700. doi: 10.1016/0002-9378(91)90017-1. PMID: 1750462.

274. Webster K, Fishburn S, Maresh M, Findlay SC, Chappell LC; Guideline Committee. Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary

of updated NICE guidance. *BMJ*. 2019 Sep 9;366:l5119. doi: 10.1136/bmj.l5119. PMID: 31501137.

275. Wen SW, White RR, Rybak N, Gaudet LM, Robson S, Hague W, et al. Effect of high dose folic acid supplementation in pregnancy on preeclampsia (FACT): double blind, phase III, randomised controlled, international, multicentre trial. FACT Collaborating Group. *BMJ* 2018;362:k3478. (Level I)

276. Whitley GS, Cartwright JE. Trophoblast-mediated spiral artery remodelling: a role for apoptosis. *J Anat*. 2009 Jul;215(1):21-6. doi: 10.1111/j.1469-7580.2008.01039.x. Epub 2009 Feb 9. PMID: 19215319; PMCID: PMC2714635.

277. WHO recommendation on calcium supplementation before pregnancy for the prevention of pre-eclampsia and its complications (2020), доступно за посиланням: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240003118>

278. WHO recommendation: Prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva: World Health Organization, 2011.

279. Woo Kinshell ML, Sarr C, Sandhu A, Bone JN, Vidler M, Moore SE, Elango R, Cormick G, Belizan JM, Hofmeyr GJ, Magee LA, von Dadelszen P; PRECISE Network. Calcium for pre-eclampsia prevention: A systematic review and network meta-analysis to guide personalised antenatal care. *BJOG*. 2022 Oct;129(11):1833-1843. doi: 10.1111/1471-0528.17222. Epub 2022 Jun 28. PMID: 35596262.

280. World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *Bulletin of the World Health Organization*. 2001;79(4):373–374

281. Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Poon LC, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Jul;213(1):62.e1-62.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2015.02.018. Epub 2015 Feb 25. PMID: 25724400.

282. Xu L, Wang X, Wang C, Li W, Liu H. Efficacy of L Arginine for Preventing Preeclampsia and Improving Maternal and Neonatal Outcomes in High Risk Pregnancies: A Systematic Review and Meta Analysis. *Front Nutr.* 2022
283. Xu Q.-L., Zhu M., Jin Y., Wang N., Xu H.-X., Quan L.-M., Wang S.-S., Li S.-S. The Predictive Value of the First-Trimester Maternal Serum Chemerin Level for Pre-Eclampsia. *Peptides.* 2014;62:150–154. doi: 10.1016/j.peptides.2014.10.002.
284. Yaghi O, Prasad S, Boorman H, Kalafat E, Khalil A. Is micronized vaginal progesterone effective for the prevention of preeclampsia in twin pregnancies? *Am J Obstet Gynecol.* 2024 Aug;231(2):e72-e75. doi: 10.1016/j.ajog.2024.04.013. Epub 2024 Apr 16. PMID: 38621482.
285. Yanes LL, Sartori-Valinotti JC, Iliescu R, Romero DG, Racusen LC, Zhang H, Reckelhoff JF. Testosterone-dependent hypertension and upregulation of intrarenal angiotensinogen in Dahl salt-sensitive rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009 Apr;296(4):F771-9. doi: 10.1152/ajprenal.90389.2008. Epub 2009 Feb 11. PMID: 19211690; PMCID: PMC2670635.
286. Yang X., Yao J., Wei Q., Ye J., Yin X., Quan X., Lan Y., Xing H. Role of Chemerin/CMKLR1 in the Maintenance of Early Pregnancy. *Front. Med.* 2018;12:525–532. doi: 10.1007/s11684-017-0577-9.
287. Yu JW, Deng YP, Han X, Ren GF, Cai J, Jiang GJ. Metformin improves the angiogenic functions of endothelial progenitor cells via activating AMPK/eNOS pathway in diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol.* 2016 Jun 18;15:88. doi: 10.1186/s12933-016-0408-3. PMID: 27316923; PMCID: PMC4912824.
288. Yu S, Nair AG, Huang T, Melamed N, Mei Dan E, Aviram A. Bridging the notch: quantification of the end diastolic notch to better predict fetal growth restriction. *Ultraschall Med.* 2024 Oct;45(5):501-508. English. doi: 10.1055/a-2257-8557. Epub 2024 Jan 31. PMID: 38295834.

289. Yu T, Wu D, Cao Y, Zhai J. Association Between Menstrual Patterns and Adverse Pregnancy Outcomes in Patients With Polycystic Ovary Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Nov 18;12:740377. doi: 10.3389/fendo.2021.740377. PMID: 34867783; PMCID: PMC8637325.
290. Zamudio S, Leslie KK, White M, Hagerman DD, Moore LG. Low serum estradiol and high serum progesterone concentrations characterize hypertensive pregnancies at high altitude. *J Soc Gynecol Investig*. 1994 Jul-Sep;1(3):197-205. doi: 10.1177/107155769400100304. PMID: 9419771.
291. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, Olovsson M, Brennecke SP, Stepan H, Allegranza D, Dilba P, Schoedl M, Hund M, Verlohren S. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2016 Jan 7;374(1):13-22. doi: 10.1056/NEJMoa1414838. PMID: 26735990.
292. Zhang K., Zen M., Popovic N.L., Lee V., Alahakoon T.I. Urinary placental growth factor in preeclampsia and fetal growth restriction: An alternative to circulating biomarkers? *J. Obstet. Gynaecol. Res*. 2019;45:1828–1836. doi: 10.1111/jog.14038.
293. Zhang X, Huangfu Z, Shi F, Xiao Z. Predictive Performance of Serum β -hCG MoM Levels for Preeclampsia Screening: A Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jun 10;12:619530. doi: 10.3389/fendo.2021.619530. PMID: 34177797; PMCID: PMC8223748.
294. Zhao Q, He J. Efficacy and safety of metformin in pregnant women with polycystic ovary syndrome: a systematic review with meta-analysis of randomized and non-randomized controlled trials. *Gynecol Endocrinol*. 2022 Jul;38(7):558-568. doi: 10.1080/09513590.2022.2080194. Epub 2022 May 27. PMID: 35621312.
295. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, Wu M, Ventre J, Doebber T, Fujii N, Musi N, Hirshman MF, Goodyear LJ, Moller DE. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest*.

2001 Oct;108(8):1167-74. doi: 10.1172/JCI13505. PMID: 11602624; PMCID: PMC209533.

296. Zhou SJ, Yelland L, McPhee AJ, Quinlivan J, Gibson RA, Makrides M. Fish-oil supplementation in pregnancy does not reduce the risk of gestational diabetes or preeclampsia. *Am J Clin Nutr* 2012;95:1378–84. (Level I)

297. Zhu D, Huang J, Gu X, Li L, Han J. Downregulation of aromatase plays a dual role in preeclampsia. *Mol Hum Reprod*. 2021 Mar 24;27(4):gaab013. doi: 10.1093/molehr/gaab013. PMID: 33624796.

298. Zu Y, Xie Y, Zhang H, Chen L, Yan S, Wang Z, Fang Z, Lin S, Yan J. Endometriosis Severity and Risk of Preeclampsia: A Combined Mendelian Randomization and Observational Study. *Int J Womens Health*. 2025 Mar 27;17:923-935. doi: 10.2147/IJWH.S508174. PMID: 40165857; PMCID: PMC11956705.

299. Zwertbroek EF, Groen H, Fontanella F, Maggio L, Marchi L, Bilardo CM. Performance of the FMF First-Trimester Preeclampsia-Screening Algorithm in a High-Risk Population in The Netherlands. *Fetal Diagn Ther*. 2021;48(2):103-111. doi: 10.1159/000512335. Epub 2021 Jan 5. PMID: 33401268.

ДОДАТКИ

Додаток А

Акти впровадження



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

Математична модель прогнозування ризику прееклампсії у першовагітних жінок.

2. Ким запропоновано, адреса виконавця:

01601, м. Київ, 6-р Т.Г. Шевченка, 13, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра акушерства і гінекології №3.
Укладачі: В.О. Бенюк, Комар В.М.

3. Джерела інформації:

Бенюк, В., & Комар, В. (2025). Персоналізована стратифікація ризику прееклампсії у першовагітних: аналіз ретроспективних даних та математичне моделювання. Репродуктивне здоров'я жінки, (4), 97–103.

4. Де і коли було впроваджено: амбулаторне відділення акушерсько-гінекологічного спостереження КНП «КМКЛ № 5» 2025-2026 рр.

5. Строки впровадження: з 30.07.2025 р. по теперішній час.

6. Загальна кількість спостережень: 48.

7. Результати використання методу: з 30.07.2025 р. по теперішній час.

позитивні (кількість спостережень) - 45; негативні (кількість спостережень) - 1; невизначені (кількість спостережень) - 2.

8. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:

9. Відмітки і пропозиції: своєчасна ідентифікація груп високого ризику, раннє проведення профілактичних заходів, покращення материнських і перинатальних результатів.

« 30 » липня 2025 року
(дата)

В.О. Бенюк

Василь БЕНЮК
(підпис)

В.М. Комар

Вікторія КОМАР
(підпис)



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

Математична модель прогнозування ризику прееклампсії у першовагітних жінок.

2. Ким запропоновано, адреса виконавця:

01601, м. Київ, 6-р Т.Г. Шевченка, 13, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра акушерства і гінекології №3.
Укладачі: В.О. Бенюк, Комар В.М.

3. Джерела інформації:

Бенюк, В., & Комар, В. (2025). Персоналізована стратифікація ризику прееклампсії у першовагітних: аналіз ретроспективних даних та математичне моделювання. Репродуктивне здоров'я жінки, (4), 97–103.

4. Де і коли було впроваджено: амбулаторно-поліклінічний блок КНП «Перинатальний центр міста Києва» 2025-2026 рр.

5. Строки впровадження: з 30.07.2025 р. по теперішній час.

6. Загальна кількість спостережень: 53.

7. Результати використання методу: з 30.07.2025 р. по теперішній час.

позитивні (кількість спостережень) - 48; негативні (кількість спостережень) - 4; невизначені (кількість спостережень) - 1.

8. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:

9. Відмітки і пропозиції: своєчасна ідентифікація груп високого ризику, раннє проведення профілактичних заходів, покращення материнських і перинатальних результатів.

« 30 » липня 2025 року
(дата)

 Василь БЕНЮК
(підпис)

 Вікторія КОМАР
(підпис)

Додаток Б

Список публікацій здобувача за темою дисертації

1. Бенюк, В., Комар, В., Ковалюк, Т., Ластовецька, Л., Щерба, О., & Шаповалюк, О. (2025). Анамнестичні предиктори ризику розвитку преєклампсії: сучасний погляд на проблему. *Репродуктивне здоров'я жінки*, (3), 104–112. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2025.331554>
2. Бенюк, В., & Комар, В. (2025). Персоналізована стратифікація ризику преєклампсії у першовагітних: аналіз ретроспективних даних та математичне моделювання. *Репродуктивне здоров'я жінки*, (4), 97–103. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2025.335430>
3. Бенюк В.О., Комар В.М., Никонюк Т.Р., Манжула Л.В., Диндар О.А. Вплив профілактичної терапії на показники церебро-васкулярної реактивності та маткової гемодинаміки у першовагітних з високим ризиком розвитку преєклампсії. *Medical Science of Ukraine / Медична наука України*. 2025;21(4):3-11. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.4.2025.01>
4. Бенюк, В., Комар, В., Вигівська, Л., Манжула, Л., Ільницька, Т., Шаповалюк, О., & Ковалюк, Т. (2025). Гормонально-судинна інтеграція як основа ранніх порушень плацентації у жінок із високим ризиком розвитку преєклампсії. *Репродуктивне здоров'я жінки*, (8), 105–115. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.8.2025.349136>
5. Бенюк, В. О., Комар, В. М., & Ковалюк, Т. В. (2025). Вплив преєклампсії у першовагітних на перебіг пологів та стан новонародженого в контексті безпечного материнства. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю до Всесвітнього дня безпеки пацієнтів* (17 вересня 2025 р., Київ, Україна). *Український науково-медичний молодіжний журнал*, дод. 3(156), 25–26. <https://doi.org/10.32345/SUPPLEMENT.3.2025.2-82>