

Міністерство Охорони Здоров'я України
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Дудеріна Юлія Валентинівна

УДК:618.36:[618.33:616.12-007]

Роль плацентарних факторів у формуванні вроджених вад серця у плода
222 – медицина

Дисертація на здобуття наукового ступеня
доктора філософії

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

_____ Ю.В. Дудеріна

Науковий керівник Говсєєв Дмитро Олександрович, доктор медичних наук,
професор

Київ-2023

Анотація

Дудеріна Ю.В. Роль плацентарних факторів у формуванні вроджених вад серця у плода.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – медицина. – Інститут післядипломної освіти Національного Медичного Університету імені О.О. Богомольця, Київ, 2023.

У дисертаційній роботі представлені дані клінічного та патоморфологічного обґрунтування щодо необхідності визначення плацентарних факторів у крові вагітних з ізольованою вродженою вадю серця у плода (ВВС), проведення ультразвукових ехокардіографічних обстежень, морфологічних та гістохімічних досліджень плаценти з метою підвищення ефективності діагностики та прогнозування розвитку ВВС. Дана характеристика клініко-лабораторних та інструментальних даних досліджень у 30 вагітних з ізольованими ВВС у плода (досліджувана група) та у 60 вагітних зі здоровим плодом (контрольна група) за період часу 2020-2022 рр. на основі проспективних обстежень госпітальної вибірки. Показана необхідність мультидисциплінарного підходу у веденні вагітної у різні терміни гестації.

На початку роботи були визначені критерії відбору вагітних для досліджуваної та контрольної груп. Аналіз клінічних даних показав, що ізольовані вади серця у плода діагностовані у жінок з необтяженим соматичним, акушерським та сімейним анамнезом, вік яких відповідав у середньому $28,03 \pm 5,12$ років і статистично не відрізнявся від віку жінок зі здоровим плодом ($p=0,239$). У роботі наведені антропометричні дані вагітних обох груп (маса тіла, зріст, індекс маси тіла) до вагітності та перед пологами, які відповідали середнім антропометричним показникам жінок України, з відсутністю достовірної різниці визначеного індексу маси тіла (ІМТ) у групах ($p=0,252$). Методом багатофакторної моделі логістичної регресії не виявлено впливу віку жінки та її антропометричних даних на виникнення ВВС. Термін гестації первинного звернення до акушерського

стаціонару вагітних з ізольованою вадю серця у плода відповідав $28,26 \pm 8,45$, що було обумовлено необхідністю пренатального виключення інших вад розвитку та вирішенням питання відносно родорозродження. Термін пологів у вагітних досліджуваної групи становив $38,07 \pm 0,94$ тижні, що мав достовірно статистичну різницю з контрольною групою ($p=0,002$).

Щодо питання ультразвукової діагностики у вагітних відносно терміну гестації первинного виявлення ВВС у плода та її підтвердження лікарем кардіологом спеціалізованого закладу, виявлено, що у 46% випадків вада серця була діагностована в терміні 18-22 тижні, що вказує на необхідність покращення пренатальної діагностики на рівні амбулаторної ланки. Загальна кількість УЗД у вагітних з вадю серця у плода відповідала в середньому показнику $4,8 \pm 0,92$ рази, що дозволяє пренатально діагностувати вади розвитку. Отримані дані доплерографічних обстежень у вагітних з ізольованою вадю серця у плода свідчать про значний вплив вади серця на мозковий кровообіг, починаючи з II триместру вагітності, особливо у випадку складної вади. Тому, зниження пульсаційного індексу в II триместрі може бути додатковим ультразвуковим маркером наявності серцево-судинної патології у плода та показанням до проведення поглибленого експертного обстеження фетальним кардіологом для виключення складної вади серця.

У результаті проведених досліджень вмісту плацентарних факторів ангіогенезу в сироватці крові вагітних у III триместрі, таких як плацентарний фактор росту (PlGF) та розчинної форми тирозинкінази-1 (sFlt-1) виявлено достовірне зниження PlGF у крові вагітних з ізольованою ВВС у плода ($93,73 \pm 77,32$ пг/мл) у порівнянні з контролем ($198,63 \pm 168,27$ пг/мл) при $p=0,002$, що вказує на наявність судинних порушень у системі мати-плацента-плід. При визначенні вмісту антиангіогенного фактору sFlt-1 у сироватці крові вагітних, виявлена статистично значуща різниця у групах – у жінок з ізольованою ВВС у плода показник відповідав $9779,44 \pm 5407,53$ пг/мл у порівнянні з контрольною групою – $3124,6 \pm 1624,53$ пг/мл ($p < 0,001$). Показник співвідношення зазначених плацентарних факторів у

досліджуваній групі склав $sFlt-1/PlGF=180,9\pm 151,1$, у контрольній - $15,76\pm 14,7$ ($p < 0,001$), що є проявом ангиогенного дисбалансу.

У роботі проведений аналіз даних 30 доношених новонароджених, із клінічно підтвердженим діагнозом ВВС, який показав, що діти народилися доношеними і їх антропометричні дані (маса тіла, зріст, обвід голови) відповідали терміну гестації і не відрізнялися від показників контрольної групи. Виявлена різниця в оцінці стану новонароджених обох груп з кращими показниками у контролі, що не виключає впливу ВВС на стан дитини в перші хвилини життя і потребує ретельного моніторингу.

Проведення медико-генетичного консультування (МГК) та цитогенетичного обстеження новонароджених з використанням молекулярно-цитогенетичного методу FISH, не виявило хромосомної патології, у т.ч мікрделеційного синдрому 22q11.2 та інших синдромальних форм патології.

На основі виконаних у роботі макро- та мікроскопічних, гістологічних та імуногістохімічних досліджень плацент породіль з ізольованою вадою серця у новонародженого виявлено морфологічні зміни пошкодження плацентарного бар'єру на різних рівнях: макроскопічному – 80% випадків інфаркти, гістологічному – порушення фетальних стромально-васкулярних структур з наявністю у 40% випадків аваскулярних середніх та термінальних ворсин. Імуногістохімічне дослідження показало зниження експресії PlGF у хоріальних структурах плаценти та мембранах синцитію трофобласту, що підтверджує пошкодження структур плаценти у породіль з ізольованою вадою серця і свідчить про порушення метаболічних процесів та зниження перфузії у материнській та фетальній частинах плаценти.

Розроблені алгоритми ведення вагітної передбачають обов'язкову участь фахівців різного профілю та дозволять пренатально діагностувати ВВС, виключити синдромальні форми вродженої патології, визначити рівень плацентарних факторів у крові вагітної як індикаторів серцево-судинних порушень.

Використання у дисертаційній роботі багатофакторної моделі логістичної регресії підтвердило вірогідність впливу рівнів плацентарних факторів у крові вагітних на

виникнення ВВС у плода. Завдяки вищезгаданій моделі вдалося створити калькулятор ризику, який враховує ймовірність виникнення ВВС у плода на основі рівнів плацентарних факторів. Враховуючи виявлені зміни вмісту судинних факторів плаценти, можуть бути надані рекомендації щодо їх впровадження у якості маркерів плацентарної дисфункції.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше на основі проспективного дослідження показано, що у крові вагітних з ізольованою вадю серця у плода у III триместрі рівень фактору росту плаценти (PIGF) був достовірно знижений у порівнянні з вагітними зі здоровим плодом, а рівень антиангіогенного фактору sFlt-1 значно підвищений, що вказує на наявність порушень ангіогенезу плаценти і дозволяє рекомендувати їх як біохімічні маркери виникнення ізольованих ВВС. Вперше виявлені морфологічні та імуногістохімічні зміни плацентарного бар'єру у породіль з ізольованою ВВС у новонародженого у вигляді інфарктів, фіброзу, міжворсинчастого фібриноїду та зниження експресії PIGF у хоріальних структурах та мембранах синцитію трофобласту, які можуть призводити до зниження перфузії у материнській та фетальній частинах плаценти при формуванні серцево-плацентарної вісі.

Встановлено, що вік жінки, яка народила дитину з ВВС та її антропометричні дані не впливають на виникнення вади серця. На основі отриманих клініко-лабораторних та патоморфологічних даних, вперше створений алгоритм ведення вагітних у перинатальному періоді з урахуванням групи вагітних з критичними формами ВВС у плода.

Вперше був створений калькулятор ризику ВВС, який, використовуючи рівні плацентарних факторів вагітної, розраховує ймовірність виникнення серцевої вади плода.

На основі отриманих клініко-лабораторних та патоморфологічних даних, вперше створений алгоритм ведення вагітних в перинатальному періоді з урахуванням групи вагітних з критичними формами ВВС у плода.

Практичне значення отриманих результатів. Виявлені зміни вмісту плацентарних факторів (PIGF, sFlt-1) у крові вагітних з ізольованою ВВС у плода

у порівнянні зі здоровим плодом дають можливість запропонувати їх визначення в акушерській практиці в якості маркерів порушення плацентарної функції. Виявлені морфологічні та імуногістохімічні зміни плацентарного бар'єру у породіль з ізольованим ВВС у новонародженого, підтверджують необхідність проведення патоморфологічних досліджень плаценти у випадках ССС патології. Виявлена відсутність внутрішньоутробної затримки росту плода з ізольованою ВВС, необтяженого акушерського, соматичного та сімейного анамнезу, впливу віку на виникнення ВВС, не виключає необхідність пренатального обстеження вагітної, починаючи з ранніх термінів гестації, у спеціалізованому кардіологічному та генетичному центрах. Запропоновані до впровадження в акушерську, кардіологічну, генетичну служби алгоритми ведення вагітної у пре- та постнатальному періоді на рівні амбулаторної та стаціонарної служб. Результати дослідження впроваджені в роботу акушерського стаціонару Комунального Некомерційного Підприємства «Київський міський пологовий будинок №5» (КНП «КМПБ №5»).

Ключові слова: вагітність, плід, вроджені вади серця, плацентарні фактори, ангіогенез, плацента, пренатальна діагностика.

Annotation

Duderina Y.V. The role of placental factors in the development of congenital heart disease in the fetus.

Dissertation for the degree of PhD in specialty 222 – Medicine - Institute of Postgraduate Education of Bohomolets National Medical University, Kyiv, 2023.

The thesis presents clinical and pathomorphological data on the necessity to determine placental factors in the blood of pregnant women with isolated congenital heart disease in the fetus, ultrasound echocardiographic examinations, morphological and histochemical studies of the placenta in order to improve the efficiency of diagnosis and prognosis of CHD (Congenital Hardi Desis). The article describes the clinical, laboratory, and instrumental data of studies in 30 pregnant women with isolated fetal CHD (study group) and 60 pregnant women with a healthy fetus (control group) for the period 2020-2022 based on prospective examinations of a hospital sample. The need for a multidisciplinary approach in the management of pregnant women of different gestational ages is demonstrated.

At the beginning of the study, the criteria for the selection of pregnant women for the study and control groups were defined. Analysis of the clinical data showed that isolated fetal heart defects were diagnosed in women with an uncomplicated somatic, obstetric and family history, whose average age was 28.03 ± 5.12 years and was not statistically different from the age of women with a healthy fetus ($p=0.239$). The paper presents the anthropometric data of pregnant women of both groups (body weight, height, body mass index) before pregnancy and before delivery, which corresponded to the average anthropometric parameters of women in Ukraine, with no significant difference in the determined BMI in the groups ($p=0.252$). The multivariate logistic regression model did not reveal the influence of a woman's age and anthropometric data on the occurrence of GDM. The gestational age at the first visit to the obstetric hospital of pregnant women with isolated fetal heart disease was 28.26 ± 8.45 , which was due to the need for prenatal exclusion of other developmental defects and the decision to

deliver. The gestational age of pregnant women in the study group was 38.07 ± 0.94 weeks, which was statistically significantly different from the control group ($p=0.002$).

Regarding the issue of ultrasound diagnostics in pregnant women in relation to the gestational age of the first detection of CHD in the fetus and its confirmation by a cardiologist of a specialized institution, it was found that in 46% of cases the heart defect was diagnosed at 18-22 weeks, which indicates the need to improve prenatal diagnostics at the outpatient level. The total number of ultrasounds in pregnant women with fetal heart disease was on average 4.8 ± 0.92 times, which allows prenatal diagnosis of developmental defects. The data obtained from Doppler examinations in pregnant women with isolated fetal heart disease indicate a significant effect of heart disease on cerebral circulation, starting from the second trimester of pregnancy, especially in the case of complex disease. Therefore, a decrease in the pulsatile index in the second trimester may be an additional ultrasound marker of the presence of cardiovascular disease in the fetus and an indication for a detailed expert examination by a fetal cardiologist to exclude a complex heart defect.

Studies of the levels of placental angiogenesis factors in the blood serum of pregnant women in the third trimester, such as placental growth factor (PlGF) and the soluble form of tyrosine kinase-1 (sFlt-1), showed a significant decrease in PlGF in the blood of pregnant women with isolated fetal CHD ($93, 73 \pm 77.32$ pg/ml) compared to the control group (198.63 ± 168.27 pg/ml) at $p=0.002$, indicating the presence of vascular disturbances in the maternal-placental-fetal system. When determining the content of the anti-angiogenic factor sFlt-1 in the serum of pregnant women, a statistically significant difference was found between the groups - in women with isolated fetal GDM, the index corresponded to 9779.44 ± 5407.53 pg/ml compared to the control group - 3124.6 ± 1624.53 pg/ml ($p < 0.001$). The ratio of these placental factors in the study group was $sFlt-1/PlGF=180.9 \pm 151.1$, in the control group - 15.76 ± 14.7 ($p < 0.001$), which is a manifestation of angiogenic imbalance.

The study analyzed the data of 30 full-term newborns with clinically confirmed diagnosis of CHD, which showed that the children were born at term and their

anthropometric data (body weight, height, head circumference) corresponded to the gestational age and did not differ from the control group. There was a difference in the assessment of the condition of the newborns in both groups, with better indicators in the control group, which does not exclude the influence of EBV on the child's condition in the first minutes of life and requires careful monitoring. Medical genetic counseling and cytogenetic examination of newborns by molecular cytogenetic method FISH did not reveal any chromosomal pathology, including microdeletion syndrome 22q11.2 and other syndromic forms of pathology.

Based on macroscopic, microscopic and histological studies of placentas of parturients with isolated heart disease in the newborn, morphological changes in the damage of the placental barrier at different levels were revealed: macroscopically - 80% of cases of infarction, histologically - disruption of fetal stromal and vascular structures with the presence of avascular middle and terminal villi in 40% of cases. Immunohistochemical studies revealed a decrease in the expression of PIGF in the chorionic structures of the placenta and trophoblast syncytium membranes, which confirms the damage to placental structures in parturients with isolated heart disease and indicates a violation of metabolic processes and decreased perfusion in the maternal and fetal parts of the placenta.

The developed algorithms for the management of pregnant women involve the mandatory participation of specialists of different profiles and will allow prenatal diagnosis of CHD, exclude syndromic forms of congenital pathology and determine the level of placental factors in the blood of pregnant women as indicators of cardiovascular disorders.

The use of a multivariate logistic regression model in the thesis confirmed the probability of the influence of placental factors in the blood of pregnant women on the occurrence of CHD in the fetus. Thanks to the above-mentioned model it was possible to create a "risk calculator", which calculates the probability of occurrence of CHD in the fetus based on the level of placental factors. Considering the detected changes in the content of placental vascular factors, recommendations can be made for their use as markers of placental dysfunction.

Scientific novelty of the findings. For the first time, based on a prospective study, it was shown that in the blood of pregnant women with isolated fetal heart disease in the third trimester, the level of placental growth factor (PIGF) was significantly reduced compared to pregnant women with a healthy fetus, and the level of anti-angiogenic factor sFlt-1 was significantly increased, indicating the presence of placental angiogenesis disorders and allowing them to be recommended as biochemical markers of the occurrence of isolated CHD. For the first time, morphological and immunohistochemical changes in the placental barrier in parturients with isolated CHD were detected in the newborn in the form of infarcts, fibrosis, interstitial fibrinoid and decreased expression of PIGF in choroidal structures and trophoblast syncytium membranes, which may lead to a decrease in perfusion in the maternal and fetal part of the placenta during the formation of the cardioplacental axis.

It was found that the age of a woman who gave birth to a child with CHD and her anthropometric data did not affect the occurrence of a heart defect. Based on the obtained clinical, laboratory and pathomorphological data, an algorithm for the management of pregnant women in the perinatal period was created for the first time, considering the group of pregnant women with critical forms of CHD in fetus. For the first time, a risk calculator for CHD was created that uses a pregnant woman's placental factor levels to calculate the likelihood of fetal heart disease.

Practical significance of results. The detected changes in the content of placental factors (PIGF, sFlt-1) in the blood of pregnant women with isolated fetal EBV in comparison with a healthy fetus allow to propose their definition in obstetric practice as markers of placental dysfunction. The detected morphological and immunohistochemical changes in the placental barrier in parturients with isolated fetal EBV confirm the need for pathomorphological studies of the placenta in cases of CVD pathology. The detected absence of intrauterine growth retardation of the fetus with isolated CHD, unencumbered obstetric, somatic and family history, the influence of age on the occurrence of CHD, does not exclude the need for prenatal examination of a pregnant woman, starting from early pregnancy, in a specialized cardiological and genetic center. The algorithms for the management of pregnant women in the prenatal

and postnatal period at the level of outpatient and inpatient services are proposed for implementation in obstetrics, cardiology, and genetic services. The results of the study are implemented in the work of the midwifery hospital of the Communal Non-Commercial Enterprise "Kyiv City Maternity Hospital No. 5" (KNP "KMPB No. 5").

Key words: pregnancy, fetus, congenital heart diseases, placental factors, angiogenesis, placenta, prenatal diagnosis.

Перелік наукових праць здобувача, опублікованих за темою дисертації

1. Дудєріна Ю.В., Говсєєв Д.О., Галаган В.О., Куркевич А.К. Клінічна характеристика вагітних з ізольованими вродженими вадами серця у плода. Медична наука України, 2021, Vol. 17, №4. С. 56-62.
2. Дудєріна Ю.В., Келихевич С.М., Говсєєв Д.О., Галаган В.О. Морфологічні та імуногістохімічні особливості плаценти та плацентарного фактору у породіль з ізольованими вродженими вадами серця у новонародженого /Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. Vol. XII, №3(45), 2022 (Scopus)
3. Галаган В.О., Дудєріна Ю.В., Павлова А.О. Пренатальна діагностика хромосомного мікродуплікаційного синдрому 22q11.21 у плода з вродженою вадою серцево-судинної системи (клінічний випадок)". Український журнал серцево-судинної хірургії 2022. Том 30, №3. С.98-103 (Scopus)
4. Дудєріна Ю.В. Плацентарні фактори у вагітних з ізольованими вадами серця у плода. Український журнал "Перинатологія і педіатрія". 2023. №3(95).С.6-11(Scopus).
5. Дудєріна Ю.В., Говсєєв Д.О., Ярощук О.Б., Куркевич А.К., Дацько О.М. Тактика ведення вагітних жінок із вродженою патологією серцево-судинної системи у плода". Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. Липень-Вересень 2021, Том 14, №1. С.42-43

Апробація матеріалів дисертації

1. V. Galagan, A. Dorokhina, M. Tsyhankova, S. Kulbalaieva, **Y. Dudierina** at al. Genetic components of congenital heart defects in children. European Human Genetics Virtual Conference 2020, June 6-9, 2020 E-Poster Presentation
2. “A clinical case study of the inherited form of Williams microdeletion syndrome”. Abstract from the 33rd European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) Congress: e-Posters.2020
3. **Дудеріна Ю.В.** Науково-практична конференція з міжнародною участю “ I-а школа пре- та постнатальної діагностики вроджених вад розвитку”, 10 вересня 2021
4. Ярощук О.Б., Краснопорова О.Є., **Дудеріна Ю.В.**, Говсєєв Д.О. Науково-практична конференція з міжнародною участю “ II-а школа пре- та постнатальної діагностики: Фетальна діагностика та постнатальна хірургічна корекція”, 3-4 листопада 2022
5. N. Pozhar, V. Galagan, V. Kurakova, A. Kurkevych, **Y. Dudierina** at al. European Society of Human Genetics Conference (ESHG), Glasgow, Scotland UK 10-13.06. 2023 E-Poster Presentation

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	14
ВСТУП.....	15
РОЗДІЛ 1. ПЛАЦЕНТАРНІ ФАКТОРИ ТА ЇХ ЗНАЧЕННЯ У РЕГУЛЯЦІЇ І РОЗВИТКУ ВАГІТНОСТІ ТА ВРОДЖЕНИХ ВАД СЕРЦЯ У ПЛОДА.....	22
1.1. Роль плацентарних факторів у забезпеченні фетоплацентарного гомеостазу.....	22
1.2. Фактори васкуло- та ангіогенезу при патологічних станах у вагітних	25
1.3. Серцево-плацентарна вісь: сучасні погляди на взаємозв'язок та етіопатогенез ВВС.....	29
1.4. Нові погляди на розвиток та функціонально-морфологічні особливості патології плаценти і їх зв'язок з ВВС.....	35
1.4.1. Сучасне поняття терміну плацентарної недостатності.....	38
1.5. Особливості проведення доплерометрії у перинатальній медицині.....	41
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	46
2.1. Клінічна характеристика обстежених пацієнтів та критерії відбору вагітних для дослідження.....	46
2.2. Лабораторні методи дослідження.....	52
2.2.1. Біохімічні методи.....	52
2.2.2 Морфологічні та імуногістохімічний методи дослідження.....	53
2.3. Цитогенетичні методи.....	56
2.4. Статистичні методи.....	57
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.....	59
3.1. Характеристика клінічних даних у вагітних з ізольованими ВВС у плода.....	59
3.2 Оцінка показників плацентарних факторів ангіогенезу у вагітних з ВВС у плода.....	63

3.3. Вивчення ультразвукових доплерографічних даних кровотоку плода з ізольованою ВВС на різних термінах гестації.....	68
3.4. Аналіз даних клініко-генетичних обстежень новонароджених з ізольованими ВВС.....	75
3.4.1. Клінічна характеристика новонароджених з ізольованими ВВС у порівнянні зі здоровими дітьми.....	75
3.4.2 Генетична характеристика новонароджених з ізольованими ВВС.....	78
3.4.3. Алгоритм надання спеціалізованої допомоги вагітним з ізольованими ВВС у плода та зі здоровим плодом.....	79
3.4.4. Алгоритм надання спеціалізованої допомоги вагітним з ізольованими ВВС у плода в залежності від форми серцевої патології (критична/не критична).....	82
3.5. Морфологічні, гістологічні та імуногістохімічні особливості плаценти у породіль з ізольованими ВВС у новонародженого.....	84
3.5.1 Характеристика морфологічних та гістологічних даних плаценти у жінок, які народили дітей з ВВС.....	84
3.5.2. Характеристика морфологічних та гістологічних даних плаценти у жінок, які народили здорових новонароджених.....	91
3.5.3. Дослідження експресії PlGF у плаценті жінок досліджуваної та контрольної груп.....	94
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	96
ВИСНОВКИ.....	107
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	109
ДОДАТКИ.....	125

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ABK – атріовентрикулярна комунікація
BBC – вроджена вада серця
CHD - Congenital Hardi Desis (вроджена вада серця)
VEGF – судинно-ендотеліальний фактор
ГЛВС – гіпоплазія лівих відділів серця
Д – мінімальна діастолічна швидкість
ДОМС – двійне відходження магістральних судин
ДМШП – дефект міжшлуночкової перетинки
ДМПП – дефект міжпередсердної перетинки
Ко – коарктація аорти
МГК – медико-генетичне консультування
МПІ – мозково-плацентарний індекс
ІР – індекс резистентності
ІМТ – індекс маси тіла
ПА – пупкова артерія
ПІ – пульсаційний індекс
ППК – плацентарно-плодовий коефіцієнт
PLGF – фактор росту плаценти
С - пікова систолічна швидкість
СДІ – систоло-діастолічний індекс
СМА – середня мозкова артерія
ССС – серцево-судинна система
sFlt-1 – розчинна форма fms-подібної тирозинкінази-1
sEng – розчинний ендоглін
ТМС – транспозиція магістральних судин
ТФ – тетрада Фалло
УЗД – ультразвукова діагностика
FISH – гібридизація нуклеїнових кислот in situ

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Вивчення причин виникнення та формування вад серцево-судинної патології, пошук біомаркерів та інших індикаторів ВВС на пре- та постнатальному етапах розвитку обумовлено значною частотою та поширеністю даної патології, а також необхідністю надання спеціалізованої допомоги вагітним і новонародженим.

За даними європейських та вітчизняних досліджень частота ВВС серед живонароджених знаходиться у межах від 6 до 9 на 1000 [6,7], а патологія серцево-судинної системи (ССС) – одна з найбільш частих причин захворюваності та інвалідизації у ранньому дитячому віці [1,3]. Актуальність проблеми також обумовлена значною питомою вагою критичних форм ВВС (більше 20% від усіх вад серця), які потребують невідкладного кардіохірургічного лікування [102]. Не дивлячись на значний прогрес у розумінні механізмів формування та розвитку серця, причини ізольованих ВВС, у більшості випадків, залишаються невизначеними, мають мультифакторну етіологію і потребують вивчення взаємодії багатьох чинників як у пре- так і в постнатальному періоді. Актуальним є пошук та впровадження інформативних біохімічних, генетичних маркерів протягом вагітності, як предикторів патологічних станів. Особлива увага відводиться вивченню серцево-плацентарної вісі, взаємовідносинам матері та плода, їх гемодинамічній системі, в якій одночасно формується фето-плацентарний та матково-плацентарний кровообіг [51]. Зміни гемодинаміки в системі “мати-плацента-плід” є причиною гіпоксії плода як основного фактору стресу, що в свою чергу впливає на формування ВВС і на саму плаценту, порушуючи функцію її судинної системи [105]. Проаналізовані літературні дані показали різні рівні вмісту та співвідношення таких плацентарних факторів як: фактор росту плаценти (PIGF), фактор росту ендотелію судин (VEGF) та їх ізоформ і рецепторів, антиангіогенного фактору – розчинної форми fms-подібної тирозинкінази-1 (sFlt-1) у різні терміни у крові вагітних, що має значення не тільки для оцінки формування системи “мати-плацента-плід”, а також для оцінки

їх вмісту при патологічному протіканні вагітності та патології ССС у плода [11,12]. Концентрація рівнів PlGF у сироватці крові вагітної як одного з основних регуляторів ангиогенезу, змінюється у залежності від гестаційного віку, досягаючи максимального значення на 30 тижні вагітності [18]. Окремі клінічні та експериментальні роботи присвячені зміні рівнів ангиогенних та антиангиогенних факторів у крові вагітної (PlGF, sFlt-1) у випадках наявності преєклампсії, зміни діастолічного артеріального тиску, що позитивно корелювало зі співвідношенням sFlt-1/PlGF у терміні гестації 32-38 тижнів [13,28,29]. На основі клінічних досліджень у роботі Шаргородської Є.Б. та співавторів (2019 рік), присвяченій генетичним аспектам ВВС, показано, що рівень VEGF у крові вагітних був вищий у жінок з ВВС у плода у порівнянні з контролем на 20-30 тижні вагітності [35]. Описано більше 60 генів-кандидатів, дія яких пов'язана з формуванням вад серця у людини, але не всі з них експресуються у плаценті [50], що ускладнює визначення ефекту впливу основних генів. У результаті літературного пошуку індикаторів порушення ангиогенезу були обрані для дослідження такі плацентарні фактори як PlGF та sFlt-1. Клінічна робота щодо PlGF свідчить про те, що даний фактор є одним із основних медіаторів та координаторів росту кардіоміоцитів і процесу проангиогенезу [37]. Але в якій мірі ангиогенез визначає серцеву функцію і є прогностичним критерієм у клінічній медицині, ще продовжує вивчатися. Актуальним є дослідження взаємозв'язку між ангиогенезом та антиангиогенезом плаценти та наявністю ВВС у плода в різні терміни вагітності. Питання щодо ролі плаценти у формуванні та розвитку вроджених вад і зокрема ВВС, продовжує вивчатися як у клінічній так і в експериментальній медицині.

У клінічній практиці рання пренатальна діагностика вад ССС з допомогою ультразвукової доплерографії у I триместрі гестації не завжди можлива, так як потребує відповідного рівня кваліфікації спеціалістів та обладнання. Актуальним на сьогодні залишається пошук неінвазивних методів пренатальної діагностики ВВС, розширення їх спектру та удосконалення проведення ехокардіографічних обстежень в умовах амбулаторної та стаціонарної служб.

За останні роки приділяється увага діагностиці морфологічних та імуногістохімічних змін у плаценті при різних формах патології та вад розвитку у плода. Порушення розвитку на ранній стадії можуть впливати на зміни плацентарного кровообігу та в судинах хоріону, зниження судинної ємкості капілярного ложа плаценти, що в свою чергу може викликати тромботичну васкулопатію у плода, збільшуючи ризик розвитку ВВС у декілька разів [80,82,84]. На сьогодні недостатньо даних відносно морфологічних критеріїв оцінки змін у плаценті при морфометричному, гістологічному та імуногістохімічному дослідженні плаценти у випадку ізольованих ВВС у плода. Актуальним є продовження пошуку морфологічних відмінностей плацентарного бар'єру при наявності серцево-судинної патології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана на кафедрі акушерства та гінекології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця відповідно до планів науково-дослідних робіт установи та була фрагментом комплексної теми, яка виконувалась в інституті – «Актуальні питання гомеостазу, репродуктивного потенціалу, взаємозв'язку репродуктивного та соматичного здоров'я жінки, удосконалення методів прогнозування, діагностики та профілактики акушерських ускладнень та гінекологічних захворювань, вивчення впливу здоров'я матері на плід та новонародженого» (державний реєстраційний №0122U001307, 2022 – 2024 рр.).

Мета роботи: підвищити ефективність діагностики і прогнозування розвитку ВВС у плода на основі вивчення плацентарних ангіогенного (PlGF) та антиангіогенного (sFlt-1) факторів у крові вагітних, ехокардіографічних особливостей плодово-маткового кровотоку та морфологічних змін плаценти для визначення перинатальної тактики та покращення надання допомоги новонародженим з ВВС.

Завдання дослідження:

1. Оцінити антропометричні і клінічні дані у вагітних з ізольованими ВВС у плода та у вагітних зі здоровим плодом на основі проспективних досліджень госпітальної вибірки.

2. Визначити вміст індикаторів ангиогенезу плаценти – PlGF та sFlt-1 у сироватці крові та плаценті у вагітних з ВВС у плода та у вагітних з плодом без вад розвитку у III триместрі вагітності.
3. Проаналізувати ехокардіографічні доплер-параметри кровотоку плода на різних термінах гестації.
4. Оцінити дані клініко-генетичної характеристики у новонароджених з ВВС з метою виключення синдромальних форм патології.
5. Виявити відмінності морфо-функціональних особливостей плаценти у вагітних з ВВС у плода та у вагітних зі здоровим плодом.
6. Розробити алгоритми ведення вагітних з пренатально діагностованими ізолюваними ВВС, плацентарних обстежень та генетичного консультування жінки і новонародженого з метою покращення діагностики патології ССС.

Об'єкт дослідження: ефективність діагностики та можливості раннього прогнозування розвитку ВВС.

Предмет дослідження: плацентарні фактори у крові вагітної з ізолюваною ВВС у плода та у вагітної зі здоровим плодом, ультразвукові ехокардіографічні параметри ВВС у плода, патоморфологічні та імуногістохімічні зміни у плаценті.

Методи дослідження: клініко-лабораторні, інструментальні, цитогенетичний, молекулярно-цитогенетичний, морфологічні, імуногістохімічні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше на основі проспективного дослідження показано, що у крові вагітних з ізолюваною вадю серця у плода у III триместрі рівень фактору росту плаценти (PlGF) був достовірно знижений у порівнянні з вагітними зі здоровим плодом, а рівень антиангіогенного фактору sFlt-1 значно підвищений, що вказує на наявність порушень ангиогенезу плаценти і дозволяє рекомендувати їх як біохімічні маркери виникнення ізолюваних ВВС. Вперше виявлені морфологічні та імуногістохімічні зміни плаценти у породіль з ізолюваною ВВС у новонародженого у вигляді інфарктів, фіброзу, міжворсинчастого фібриноїду та зниження експресії PlGF у хоріальних структурах та мембранах синцитію трофобласту, які можуть призводити до

зниження перфузії у материнській та фетальній частинах плаценти при формуванні серцево-плацентарної вісі.

Встановлено, що вік жінки, яка народила дитину з ВВС та її антропометричні дані не впливають на виникнення вади серця. На основі отриманих клініко-лабораторних та патоморфологічних даних, вперше створений алгоритм ведення вагітних у перинатальному періоді з урахуванням групи вагітних з критичними формами ВВС у плода.

Вперше був створений калькулятор ризику ВВС, який, використовуючи рівні плацентарних факторів вагітної, розраховує ймовірність виникнення серцевої вади плода. На основі отриманих клініко-лабораторних та патоморфологічних даних, вперше створений алгоритм ведення вагітних в перинатальному періоді з урахуванням групи вагітних з критичними формами ВВС у плода.

Практичне значення отриманих результатів. Виявлені зміни вмісту таких плацентарних факторів як PIGF та sFlt-1 у крові вагітних з ізольованою ВВС у плода дають можливість запропонувати їх визначення в акушерській практиці в якості маркерів порушення плацентарної функції. Виявлені морфологічні та імуногістохімічні зміни плацентарного бар'єру у породіль з ізольованим ВВС у новонародженого, підтверджують необхідність проведення патоморфологічних досліджень плаценти у випадках патології ССС. Виявлена відсутність внутрішньоутробної затримки росту плода з ізольованою ВВС, необтяженого акушерського, соматичного та сімейного анамнезу, впливу віку на виникнення ВВС, не виключає необхідність пренатального обстеження вагітної, починаючи з ранніх термінів гестації у спеціалізованому кардіологічному та генетичному центрах. Запропоновані до впровадження в акушерську, кардіологічну, генетичну служби алгоритми ведення вагітної у пре- та постнатальному періоді на рівні амбулаторної та стаціонарної служб, можуть покращити ефективність діагностики і виключення синдромальних форм генетичної патології. Результати дослідження впроваджені в роботу акушерського стаціонару Комунального Некомерційного Підприємства «Київський міський пологовий будинок №5» (КНП «КМПБ №5»).

Особистий внесок здобувача. Дисертантом самостійно проведений інформаційно-патентний пошук. Автором визначені критерії відбору вагітних для дослідження основної та контрольної груп. Проведено особисто опрацювання та статистичний аналіз результатів клініко-лабораторних, інструментальних та патоморфологічних обстежень. Спільно з науковим керівником визначені мета, завдання, обговорені результати роботи та висновки. Всі розділи дисертації, практичні рекомендації були написані дисертантом самостійно. На основі отриманих результатів автором запропоновані діагностичні алгоритми для покращення пренатальної діагностики та можливостей прогнозування вад серця.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційної роботи представлено на 2 вітчизняних конференціях з міжнародною участю та 3 міжнародних конференціях:

European Human Genetics Virtual Conference 2020, June 6-9, 2020; Науково-практична конференція з міжнародною участю “ I-а школа пре- та постнатальної діагностики вроджених вад розвитку”, 10 вересня 2021; Науково-практична конференція з міжнародною участю “ II-а школа пре- та постнатальної діагностики: Фетальна діагностика та постнатальна хірургічна корекція”, 3-4 листопада 2022; European Society of Human Genetics Conference (ESHG), Glasgow, Scotland UK 10-13.06. 2023 E-Poster Presentation; “Genetic components of congenital heart defects in children”. European Human Genetics Virtual Conference 2020, June 6-9, 2020 E-Poster Presentation; “A clinical case study of the inherited form of Williams microdeletion syndrome”. Abstract from the 33rd European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) Congress: e-Posters.2020.

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 5 наукових робіт, у науково-фахових виданнях затверджених переліком МОН України, із яких 3 статті у виданні Scopus.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація складається із вступу, 4 розділів, результатів власних досліджень, висновків, списку використаної літератури та додатків. Робота викладена на 137 сторінках друкованого тексту, містить

10 таблиць, 26 рисунків в основному тексті, 22 додатки. Перелік використаних джерел охоплює 115 найменувань.

РОЗДІЛ 1

Плацентарні фактори та їх значення у регуляції і розвитку вагітності та вроджених вад серця у плода (Огляд літератури)

1.1. Роль плацентарних факторів у забезпеченні фетоплацентарного гомеостазу

Народження здорової дитини є пріоритетним в акушерській практиці, а визначення порушень життєдіяльності плода та можливість передбачити їх виникнення - основне завдання перинатальної медицини.

Серцево-судинна патологія на сьогодні залишається однією з основних причин захворюваності, смертності та ранньої інвалідизації у популяції, займає провідне місце серед вад розвитку у дітей (до 30%) [1, 2, 3, 4.]. За останні роки отримані дані європейських досліджень вказують на значну частоту показників ВВС, в т.ч. в складі синдромальних форм, яка знаходиться у межах 6-11 на 1000 живонароджених у залежності від географічних відмінностей [5, 6].

За даними, отриманими в результатах сумісної роботи лікарів неонатологів та клінічних генетиків, частота ізольованих (не синдромальних) форм ВВС серед новонароджених у місті Києві за період 2012- 2016 рр. склала 6 на 1000, а у 2018- 2019 рр. – 9 на 1000 живонароджених [7] що співзвучно з даними інших країн.

Показник частоти серцевих вад у різних країнах залежить від багатьох факторів, перш за все, від рівня пре- та постнатальної діагностики, проведення територіального моніторингу, використання новітніх методів оперативного лікування, попередження випадків антенатальної та малюкової смертності від ВВС [8], а також у зв'язку з тим, що більшість вроджених вад серця є вітальними формами патології. Не дивлячись на значний прогрес у розумінні механізмів, які визначають формування та розвиток серця, причини ізольованих ВВС, у більшості випадків, залишаються невизначеними і потребують вивчення взаємодії багатьох факторів як у пре- так і в постнатальному періоді.

На сьогодні розвиток медичної допомоги в клінічній медицині характеризується широким впровадженням скринінгових програм та неінвазивних пренатальних тестів, у т. ч. інформативних біохімічних маркерів, як предикторів патологічних станів. Актуальним є пошук та впровадження маркерів під час вагітності при вроджених вадах у плода. Вивчення внутрішньоутробно фізіологічних систем плода на різних рівнях, включаючи генний, клітинний, тканинний та системний, може допомогти в діагностиці структурних та функціональних змін. Автори експериментальних досліджень пов'язують постнатальні ускладнення у ССС та ендокринному метаболізмі зі змінами у внутрішньоматковому середовищі, материнським стресом, гіпоксією та іншими несприятливими станами [9].

Відомо, що процеси, які мають місце в ранні терміни гестації, визначають прогноз та закінчення кожної вагітності. Наявність субклінічного розвитку ускладнень, які змінюються клінічними проявами під час вагітності, вказують на необхідність визначення предикторів адаптаційно-компенсаторних механізмів та підтримку гомеостазу організму матері та плода.

Плацента людини, як унікальний орган, що одночасно живить і захищає плід та впливає на організм матері, продукує цілий ряд судинно-ендотеліальних факторів росту VEGF, в т.ч. проангіогенну форму VEGF-A₁₆₅ а, антиангіогенний VEGF -A₁₆₅ b, PlGF і їх рецептори: VEGFR2, VEGFR1, нейропілін 1 та розчинна форма sFLT-1. Визначення взаємодії вказаних ізоформ з PlGF та співвідношення плацентарних факторів, може бути важливим для визначення плацентарного та ендотеліального бар'єру, як при нормальній вагітності так і при патологічній [10]. Взаємодія різних ізоформ ендотеліального фактору росту (VEGF) залежить, у більшості випадків, від взаємодії з їх рецепторами та ко-рецепторами, тоді як PlGF сприяє індукованому VEGF ангіогенезу в одних випадках, і може протидіяти в інших [11].

В експериментальному клінічному дослідженні *ex vivo* в плаценті людини доведено, що PlGF спроможний зменшити проникність судин, індуковану ізоформами VEGF, що в свою чергу може впливати на функцію плацентарного бар'єру [12].

Визначення вмісту плацентарних факторів у сироватці крові вагітної у різні терміни гестації при фізіологічній вагітності в залежності від її терміну має значення не тільки для оцінки формування морфо- функціональної системи “мати-плацента- плід”, а також для оцінки їх вмісту при патологічному протіканні вагітності. Слід відмітити особливе значення вивчення вмісту плацентарних факторів при наявності вродженої патології ССС у плода.

Для діагностики плацентарних порушень на ранніх термінах вагітності рядом робіт пропонується дослідження проангіогенних факторів, які відповідають за функцію матково- плацентарної судинної системи. Автори приділяють увагу плацентарним факторам росту, які є клітинними поліпептидами, здатними стимулювати чи гальмувати ріст тканин. Під час вагітності відбувається біологічний процес у вигляді ангиогенезу, який забезпечує розвиток судинної сітки та формування плаценти, основна роль у якому відводиться судинно-ендотеліальним факторам, у т. ч. PlGF [13].

На перших етапах розвитку плаценти, завдяки процесу васкулогенезу, утворення нових кровоносних судин з мезодермальних клітин шляхом міграції та диференціювання клітин-попередників ендотеліальних клітин, забезпечується швидкий ріст та метаболічні потреби плода. Процеси васкулогенезу та ангиогенезу знаходяться під контролем різних факторів росту та їх рецепторів, а саме VEGF, його рецепторів: VEGFR-1, VEGFR-2 [14,15]. В ендогенній регуляції ангиогенезу беруть участь такі ростові фактори як bFGF, VEGF, PlGF, основним джерелом яких є плацентарні макрофаги та самі ендотеліальні клітини. Фактор VEGF та bFGF також збільшують життєздатність ендотеліальних клітин, захищають їх від апоптозу шляхом підвищення експресії антиапоптичного білка в ендотеліальних клітинах [16].

Одним із важливих регуляторів формування плаценти є PlGF, який відноситься до сімейства VEGF і відповідає за васкуляризацію плацентарних ворсин, надає проангіогенну дію на фетоплацентарний кровообіг та підтримує ріст трофобластів. Білок PlGF є глікопротеїном, який синтезується у плаценті завдяки експресії гена, що знаходиться у довгому плечі хромосоми 14q14 і має

4 ізоформи, з яких найбільш поширеними є PlGF-1, PlGF-2. Фактор росту плаценти відповідає за проліферацію, міграцію та активацію ендотеліальних клітин [17, 18]. Слід зазначити, що PlGF синтезується не тільки в плаценті, незначні його рівні є у тканинах таких органів як серце, печінка, легені, скелетні м'язи та інші, в яких його основною функцією є ангиогенез у відповідь на ішемію або травму. В експерименті показано, що гіпоксія пригнічує транскрипційну активність PlGF у трофобласті, а нормоксичне середовище навпаки її посилює. В умовах гіпоксії PlGF збільшує проліферацію трофобластів, що зменшує їх апоптоз. [19].

Концентрації рівнів PlGF у крові вагітної змінюються у залежності від гестаційного віку і є низькими в першому триместрі нормальної неускладненої вагітності і зростають з 11-12 тижня, досягаючи максимального значення на 30 тижні гестації з подальшим їх зниженням [20].

Отже, для нормального розвитку плаценти та її функції важливе значення мають механізми ангиогенезу, баланс між його процесами та апоптозом, які підтримуються співвідношенням проангіогенних та антиангіогенних факторів. У свою чергу зміна балансу ростових факторів та цитокінів в оточенні ендотеліальних клітин є причиною порушення процесу плацентації та самої вагітності в різні її терміни [21].

1.2. Фактори васкуло- та ангиогенезу при патологічних станах у вагітних

Клінічно важливими є дані, проведені на основі проспективних досліджень щодо вмісту ангиогенних та антиангіогенних факторів у вагітної в різні терміни гестації, а також при різних патологічних станах. За останні роки вивчаються механізми регуляції експресії PlGF, такі як стрес ендоплазматичного ретикулуму, епігенетичні зміни, а також запальні процеси, особливо при розвитку прееклампсії [22, 23].

У дослідженнях окрім PlGF були ідентифіковані декілька інших плацентарних маркерів таких як прокінетин-1 (PK-1), який експресується у клітинах

трофобласта та приймає участь в інвазії плаценти в стінку матки [24], sFLT-1, розчинний ендоглін (sEng – Soluble endoglin), які регулюють ангиогенез плаценти та її ріст [25]. У дослідженні Yayasena C. N. et al. (2016) показано, що скориговані до терміну гестації циркулюючі в крові такі маркери, як sFLT-1, sEng та PlGF були нижчі у вагітних з нормальним клінічним станом, у яких був діагностований пізніше самовільний викидень, порівняно з контрольною групою [26]. Окрім того варто наголосити, що зі збільшенням концентрації у крові рівня sFLT-1 та PlGF, вірогідність пізнього викидню залишалась зниженою, що не характерно для sEng. Отримані дані дають можливість передбачити, що sFLT-1 та PlGF є маркерами життєздатності плаценти, але існують суперечливі дані про те, чи відрізняються рівні таких плацентарних факторів як sEng та PlGF при нормальній та ускладненій вагітності. Розчинна форма fms- подібної тирозинкінази-1 виконує роль антагоніста як для VEGF так і для PlGF та попереджає їх взаємодію з клітинними рецепторами [27]. В дослідженнях авторів показано, що концентрація sFLT-1 і PlGF та їх співвідношення є інформативними показниками преєклампсії у I та II триместрах вагітності, що може бути використано як скринуючий тест для діагностики внутрішньоутробної патології плода та дозволить вирішити питання про доцільність збереження вагітності [28]. Окремі клінічні та експериментальні роботи присвячені вивченню вмісту PlGF та fms- подібної тирозинкінази і змінам їх значень при фізіологічній вагітності та у жінок з преєклампсією. Встановлено, що у випадках наявності преєклампсії співвідношення sFLT-1 до PlGF значно перевищує даний показник порівняно з фізіологічною вагітністю [29].

Відомо, що у клінічних дослідженнях, присвячених зміні рівнів ангиогенних та антиангиогенних факторів, у залежності від показників артеріального тиску у вагітних виявили, що зміна діастолічного артеріального тиску позитивно корелювала зі співвідношенням sFLT-1 до PlGF у сировотці крові вагітної жінки у терміні гестації 32- 38 тижнів. У свою чергу при зміні середнього систолічного артеріального тиску спостерігалася зворотня кореляція з рівнями PlGF та sFLT-1 у тому ж терміні гестації [30,31]. Зазначається, що навіть незначне підвищення артеріального тиску в I та II триместрах вагітності можуть бути причиною

судинних змін у плаценті. Розвиток судин плаценти та їх адаптація до несприятливих чинників вимагає вивчення системи ангіогенних та антиангіогенних факторів, порушення якої може бути причиною аберацій у реконструкції спіральних артерій та васкуляризації плаценти, а також патологічної гемодинаміки матері та плода. Крім того, неадекватна відповідь організму жінки на запальні процеси та порушення ангіогенних факторів на материнсько-фетальній межі може бути причиною вродженої патології ССС, патологічного нейророзвитку з когнітивними порушеннями для нащадків [32]. При наявності інфекційного процесу у матері також відмічаються порушення регуляції ангіогенних медіаторів, таких як sFlt-1, Ang-2t1, розчинний ендоглін, PlGF та зміна плацентарно - судинної структури та функції [33]. Клінічні дослідження показали, що при обстеженні ВІЛ-інфікованих жінок, незважаючи на антивірусне лікування, спостерігалися порушення регуляції ангіогенних факторів, а саме збільшення розчинного ендогліну в крові та зниження рівня PlGF, що було причиною антиангіогенного стану, пов'язаного з репродуктивними втратами [34]. Отримані дані вказують на необхідність обстеження жінок на наявність інфекцій, особливо їх хронічного перебігу, при плануванні вагітності з урахуванням індивідуальних можливостей організму та терміну зараження під час вагітності. На основі клінічних досліджень у роботі Шаргородської Є.Б. та співавторів (2009р.), присвяченої визначенню у вагітних з ВВС у плода рівня фактора росту ендотелію судин було доведено, що в терміні вагітності 20-30 тижнів, рівень VEGF був вищий ($285,6 \pm 4,5$ пг/мл) у вагітних з вадою серця у плода в порівнянні з контрольною групою ($268,0 \pm 5,2$ пг/мл) при $p=0,029$. Крім цього, у даній роботі були використані молекулярно-генетичні методи дослідження, з допомогою яких було встановлено, що розподіл алелей та генотипів локусу 405C G гена VEGF у вагітних з ВВС у плода не відрізнявся від показників контрольної групи ($p=0,55$) [35]. Отримані результати даного дослідження підтверджують думку інших авторів щодо необхідності проведення подальшої роботи відносно визначення факторів росту плаценти в різні терміни вагітності.

Таким чином, рівень ангіогенних факторів під час вагітності змінюється і може бути по різному скоригованим у залежності від фізіологічних потреб жінки. Наведені дані вказують на різні результати дослідження, пов'язані з плацентарними маркерами та патологічними станами під час вагітності і потребують продовження пошуку предикторів для прогнозу розвитку ускладнень вагітності. Необхідні подальші дослідження щодо визначення рівня плацентарних факторів на різних термінах вагітності на основі проспективних клінічних спостережень, що важливо для стратифікації акушерського ризику у вагітних у допологовому періоді.

Можна підсумувати, що васкуло- та ангіогенез – складні процеси, що регулюються багатьма ростовими факторами, цитокінами, взаємодією ендотеліальних клітин між собою, макрофагами та іншими клітинами. Завершення даного процесу залежить від збалансованої дії проангіогенних та антиангіогенних факторів. Впродовж нормального розвитку плаценти відбувається зміна процесу васкулогенезу на ангіогенез. Порушення вказаного балансу може обумовити патологічний ангіогенез, що в свою чергу призведе до порушення будови судинної стінки плаценти та гіпоксії [36]. Стан васкуло- та ангіогенезу, матково-фетальна гемодинаміка відіграють вирішальну роль у внутрішньоутробному рості плода та його органів.

На сьогодні продовжується пошук біохімічних маркерів, що свідчать про вроджені вади розвитку плода, а саме вад серця та судин, які формуються раніше за інші органи. На особливу увагу заслуговують комплексні дослідження з оцінкою молекулярно- генетичних механізмів формування ВВС, що матиме значення для своєчасної діагностики, лікування та профілактики.

Слід зазначити, що на сьогодні проводяться клінічні дослідження з обстеженням тканини серця плода з ВВС у людини (після переривання вагітності), які вперше довели наявність аномального ангіогенезу в тканині серця порівняно з контролем у вигляді підвищеної експресії VEGF та sFLT-1 у результаті хронічної гіпоксії [37].

Показано, що PIGF є основним медіатором і координатором росту кардіоміоцитів та процесу проангіогенезу [38,39]. Отримані дані співзвучні з однотипними експериментальними роботами на тваринах і говорять про надмірну антиангіогенну передачу сигналів в ембріональному періоді, що може сприяти розвитку деяких ВВС [40]. Але в якій мірі ангіогенез визначає серцеву функцію і є прогностичним маркером у клінічній медицині – ще продовжує вивчатися і потребує наступного визначення взаємозв'язку серцевої недостатності та плацентарної дисфункції. Актуальним є подальші дослідження щодо вивчення взаємозв'язку ангіогенних та антиангіогенних факторів плаценти та ВВС у різні терміни вагітності.

Вивчення важливих факторів як генетичних та і факторів навколишнього середовища, і особливо їх взаємодії в організмі вагітної, сприятиме ранній антенатальній діагностиці ВВС та пошуку методів їх корекції.

1.3. Серцево- плацентарна вісь: сучасні погляди на взаємозв'язок та етіопатогенез ВВС

Одним із основних періодів у розвитку людського організму є пренатальний період, під час якого утворюються функціональні системи, необхідні для розвитку плода. Особливе місце у взаємовідносинах матері та плода відводиться гемодинамічній системі, в якій одночасно формується фето- плацентарний та матково- плацентарний кровообіг. Зміни гемодинаміки в системі « мати- плацента- плід» є причиною гіпоксії у плода, як основного фактору стресу, що в свою чергу впливає на його розвиток та на формування ВВС. Окрім того, гіпоксія діє не тільки на розвиток плода, а також на саму плаценту, порушуючи функцію її судинної системи [41]. На сьогодні все більшу зацікавленість у клініцистів різного профілю, особливо у кардіологів, акушерів- гінекологів, лікарів ультразвукової діагностики, викликають визначення різних шляхів взаємодії між плацентою, розвитком серця плода та ризиком виникнення серцевих порушень у більш пізньому віці. Питання щодо ролі плаценти у формуванні та розвитку

вроджених вад загалом та ВВС зокрема, знаходиться у стадії вивчення і більшість робіт мають експериментальний характер.

За останні роки такі дослідження присвячені серцево- плацентарній вісі, а саме генетичним аспектам їх взаємодії. Генетичні дослідження плаценти у випадку ВВС у плода, що маніфестують у вигляді ГЛВС, показали низьку експресію гена LAT2 у синцитії та ядрах порівняно з контролем, що свідчить про порушення транспорту поживних речовин до плода, і є причиною зменшення ваги плаценти [42].

Використання молекулярно- генетичних методів у клінічній медицині, а саме вивчення транскрипційних та посттранскрипційних змін деяких генів (I6F2, I6F2BP1, 2, 3, 4) у випадках гіпоплазії лівих відділів серця та транспозиції магістральних судин на початку вагітності, виявило їх значний вплив на плацентарну функцію та порушення формування серця плода.

Дослідження, пов'язані з вивченням цілих генних шляхів та їх продукту – білка, свідчать, що регуляція клітинних процесів розвитку в плаценті проходить на багатьох рівнях. Вважається, що плацента та серце мають загальні шляхи розвитку, які забезпечуються спільною роботою багатьох генів [43]. Значна кількість асоційованих із патологічними станами варіантів генів у регуляторних зонах ДНК, є активними під час ембріонального розвитку і можуть впливати на формування вроджених вад [44]. Важливим напрямком щодо розвитку вад ССС є вивчення епігенетичних процесів, пов'язаних з метилюванням ДНК, що важливо для регуляції експресії генів під час диференціації клітин [45]. Дослідження на геномодифікованих організмах мишей дозволили припустити, що ВВС у плода можуть бути наслідком порушення структури та функції плаценти і доказом того, що патологія плаценти може бути першопричиною вад серця. Визначена значна кількість генів (Ноха 13, P38a, Erk2, Braf, Erk5 та інші), які експресуються як у серці плода, так і в клітинах плаценти, але час роботи генів та час виникнення вад серця не завжди можна встановити

[46]. Знайдена також кореляція між серцевою та судинною патологією і дефектами плаценти, виявлені спільні гени, що впливають на розвиток серця та

судин. Описано більше 60 різних генів- кандидатів, дія яких пов'язана з формуванням вади серця у людини, але не всі з них експресуються у плаценті [47, 48].

Експериментальні дослідження останніх часів дозволили підійти до розкриття молекулярних механізмів, які лежать в основі вади серця та виникають при наявності плацентарної недостатності. Так, при видаленні деяких генів зародкових ліній розвитку плаценти, вади серця виникають, коли вказані гени видаляють лише в плаценті, а в свою чергу відновлення плацентарної функції попереджає розвиток ВВС. На сьогодні генетичні аспекти вад серця вивчені більше в порівнянні з розкриттям механізмів взаємодії системи « плацента- плід». Дані експериментальних досліджень щодо вивчення першопричини чи наслідку в серцево- плацентарній вісі показали, що при інактивації гена SENP2- специфічної протеази 2, яка необхідна для розвитку нормального серця, ВВС є вторинними по відношенню до плацентарної недостатності, так як вищевказана інактивація гена обумовлює появу дефектів трофобласту, але не всі форми плацентарної недостатності є причиною одного і того ж типу ВВС [49]

Не дивлячись на доведені докази того, що вісь « серце- плацента» існує, вивчення функціональної взаємодії багатьох генів, які експресуються під час розвитку обох органів, ще триває. Залишається недостатньо зрозумілою залежність форми та важкості вади серця від плацентарної недостатності, якщо генетичні зміни не обмежуються серцем.

Доведено, що більшість генів, які мають відношення до розвитку ВВС, експресуються також у плаценті. Знайдені загальні молекулярні шляхи регуляції васкуло- та ангіогенезу як у серці так і у плаценті [50].

Таким чином, завдяки генетичній вісі “плацента- серце”, існує їх скоординований розвиток і значний потенціал того, щоб вклад первинних дефектів і серця і плаценти мав значний вплив на розвиток вад серця, що свідчить про синергічний ефект [51].

Відомо, що ВВС це складна вада, в розвитку якої приймають участь генетичні, епігенетичні та фактори навколишнього середовища, але здоров'я жінки є

основним чинником, який суттєво впливає на стан плаценти та плода. Плацента залишається ключовим органом у відносинах “плід- плацента” і відіграє вирішальну роль у розвитку серця та у формуванні його вад [52].

Для дослідження механізмів порушення розвитку судинного дерева плаценти при певній формі ВВС був використаний у клінічній практиці молекулярно-генетичний метод, а саме секвенування РНК на плаценті від плодів з вад серця. При порівнянні отриманих даних з контрольною групою з допомогою кластерного аналізу були виявлені шляхи формування серцевої петлі, ліво- правої симетрії, розвитку м'язів та синтезу АТФ у плаценті плодів із синдромом гіпоплазії лівих відділів серця (ГЛВС) [53].

Популяційне вивчення різних форм ВВС та їх зв'язку з єдиною артерією пуповини у плода вказало на підвищений ризик виникнення вад серця у 7-8 раз [54]. У клінічній медицині дослідження плодів з одною пупковою артерією показали, що у 13% були ізольовані ВВС у вигляді ГЛВС та гіпоплазії легеневої артерії, відсутності венозного протоку, атрезії або стенозу легеневої артерії і транспозиції магістральних судин (ТМС) [55].

Як доказ того, що взаємодія між плацентою та серцем важлива, є окремі експериментальні роботи, під час яких вивчався вплив високих доз глюкокортикоїдів на розвиток плода та його ріст, що мав негативні наслідки на процес васкуляризації плаценти [56]. Судинні зміни в плаценті, в т.ч. порушення об'ємного кровотоку, є одним з головних факторів, що визначає серцевий викид та ріст плода [57].

В роботі вітчизняних авторів показано, що механізми розвитку вад атріо-вентрикулярних клапанів, як найбільш частої вади серця, пов'язані з механізмом розвитку самого серця та плаценти людини, в основі якого лежать клітинно-тканинні перетворення. При цьому порушення формування плаценти, що призводять до гіпоксії, у свою чергу є причиною виникнення дефектів у ранньому серці у вигляді змін септації. Вивчення морфологічних та імуногістохімічних змін у плаценті, можуть допомогти у пошуку предикторів для практичної медицини [58].

За останні роки з'являється все більше досліджень, присвячених особливостям структури та функції плаценти при різних патологічних станах у жінки, а також її ролі в розвитку внутрішніх органів у плода. Приділяється досить значна увага вивченню взаємозв'язку між дисфункцією плаценти, прееклампсією та вадами розвитку серця, а також морфологічним змінам плаценти при різних патологічних станах жіночого організму, в т. ч. при гестаційному діабеті, інфекційному процесі, а саме зв'язку материнської інфекції з патологією плаценти та зміненою гемодинамікою у матері та плода. При цьому гістологічне дослідження плаценти показало порушення архітектури її ворсин та зміну функції судин матері при вірусних і бактеріальних інфекціях [59,60,61].

Вивчення впливу материнських інфекцій на розвиток судин плаценти необхідно для розробки нових підходів щодо втручання для зменшення несприятливих наслідків.

Порушення прикріплення плаценти пов'язують з вадами серця, що вказує на спільне походження патології плаценти та розвитку ССС плода [62]. На основі популяційних досліджень доведено, що має місце зменшення ваги плаценти при народженні дітей з тетрадою Фало (ТФ) та дефектами міжшлуночкової перетинки (ДМШП) [63].

Використання МРТ плода для визначення низького рівня кисню у пупковій вені може допомогти в розумінні процесу ремоделювання серця при гіпоксії [64].

Основним фактором стресу у розвитку плода є гіпоксія, яка може бути причиною затримки внутрішньоутробного росту плода, низької маси тіла новонароджених, вроджених вад розвитку та інших патологічних станів. У плаценті гіпоксія може бути причиною загибелі клітин, що в свою чергу призводить до порушення ангиогенезу. Вплив гіпоксії на розвиток серця у дослідженнях обговорювався декількома авторами, які вказували на збільшення порушень васкуляризації, як причини серцевої недостатності [65,66].

Таким чином, на основі останніх досліджень, присвячених вивченню взаємозв'язку плацентарних порушень та ВВС, виникає багато запитань, у т. ч., можливість дослідження плаценти під час вагітності в акушерській практиці.

Недостатньо вивченими залишаються механізми передачі інформації між плодом та плацентою, що важливо для оцінки їх взаємодії.

На особливу увагу заслуговують дослідження, присвячені впливу хронічних захворювань жінки, а саме ендокринних, на функцію плаценти та розвиток ССС плода. Слід зазначити, що наявність прегестаційного та гестаційного цукрового діабету підвищує ризик розвитку ВВС у 2-3 рази. Зміни в плаценті при материнському діабеті характеризуються збільшенням її площі поверхні, потовщенням базальної мембрани трофобласта, що є причиною порушення швидкості передачі поживних речовин [67]. Оскільки ССС є першою системою органів, які формуються, перший триместр вагітності є періодом високого ризику для ембріона щодо змін не тільки в серці, а й у нервовій системі та процесі плацентації [68].

При вивченні негативного впливу факторів навколишнього середовища на плід, таких як алкоголь, препарати літію або гомоцистеїну, показано, що можна запобігти фетальним змінам застосовуючи фолієву кислоту на ранніх термінах після зачаття [69]. Клініко- епідеміологічні дослідження стосовно використання фолієвої кислоти в дозі 10 мг/кг у системі прекоцепційної профілактики показали її ефективність щодо профілактики розвитку ВВС [70].

Таким чином, є необхідність у вивченні етіологічних причин, у т.ч. екологічних, у формуванні ембріональної ССС і плацентарної функції та пошук біомаркерів вад серця у критичний період вагітності (16-19 день після зачаття).

Отже, вивчення механізмів впливу різних факторів зовнішнього середовища на формування органів в ембріональному періоді буде сприяти визначенню шляхів профілактики вад розвитку плода. Використання нових експериментальних моделей та клінічних досліджень, пов'язаних з механізмами кровотоку, може допомогти у визначенні особливостей патологічного внутрішньо- плацентарного кровотоку, який може бути причиною ВВС. Аналізуючи результати наведених досліджень, слід наголосити, що в закритій системі «серцево- плацентарна вісь» відбуваються постійні зміни, які можуть мати як адаптаційний, так і патологічний

характер. Також, у клінічній медицині має значення визначення порогових показників гемодинаміки, які обумовлюють розвиток різних аномалій.

Окремі дослідження виявили кореляційний зв'язок між об'ємними змінами в міжворсинчастому просторі плаценти та її артеріях і вродженими вадами розвитку плода [71].

Дослідження структури та функції плаценти можуть допомогти у пошуку маркерів, важливих для пренатальної діагностики та постнатального лікування. Плацента має відношення до розвитку багатьох захворювань у дорослому віці, завдяки своєму впливу на створення умов для функціонування органів та систем. Згідно з отриманими даними зарубіжних авторів, є актуальним на сьогодні вивчення плацентарних порушень при певних формах ВВС, що обумовлює пошук предикторів у пренатальному періоді.

Є необхідність у розробках неінвазивних методів обстеження для проведення динамічних клінічних спостережень у різні терміни вагітності за розвитком плаценти та серця. Особливе значення мають роботи, засновані на проспективних дослідженнях, у яких буде врахована сукупність факторів: материнських, плодових, плацентарних. Отримані знання можуть сприяти у виборі тактики лікування вагітних, що матиме значення у проведенні фетальної терапії.

1.4 Нові погляди на розвиток та функціонально-морфологічні особливості патології плаценти і їх зв'язок з ВВС

Плацента є найбільшим органом, і до кінця вагітності пуповина отримує щонайменше 40% двошлуночкового серцевого викиду. Тому не дивно, що існують тісні гемодинамічні зв'язки між розвитком плаценти та серцем плода. Нормальний розвиток плаценти залежить від адекватної імплантації, імунотолерантності матері та правильного формування плацентарного ложа, достатньої оксигенації та обміну речовин через плаценту, який забезпечується гемохоріальною плацентациєю.

Органогенез серця та плаценти плода відбувається одномоментно. Диференціація ембріональної серцевої трубки формується на 3-му тижні після зачаття, а серцебиття виникає до 4-5 тижня вагітності [72].

На цей момент фетоплацентарний кровообіг складається з двох компонентів: один спрямований до жовткового мішка (жовточний), а інший до плаценти - хоріонічний [73]. Жовтковий кровообіг формується першим і його функція є найважливішою у розвитку серця плода. Фетальна частина плаценти називається хоріоном, де його артерії беруть свій початок з пуповини та кровопостачають капілярне ложе плаценти (ворсинки хоріону). Протягом 5-го тижня вагітності, коли відбувається васкуляризація плаценти, ділянки кровообігу хоріону спостерігаються у мезенхімі ворсинок плаценти [74]. Концептуально вплив плаценти може бути двояким. По-перше, ефективність плаценти як джерела кисню та поживних речовин, а також як селективного бар'єру для ксенобіотиків, що може мати глибокий вплив на морфогенез і функціональну здатність багатьох систем органів через програмування розвитку. По-друге, незважаючи на відсутність експериментальних даних у людей, існує висока ймовірність того, що гемодинаміка пупково-плацентарного кровообігу впливає на серцевий розвиток плода [75].

Стійкість артеріальної та капілярної мережі всередині ворсинок плаценти змінюється залежно від стадії розвитку та наявності патології плаценти. Оскільки експресія серцевих генів дуже чутлива до біомеханічних сигналів, така стійкість може впливати на диференціювання кардіоміоцитів і морфогенез серця. Ембріональне серце починається як примітивна трубка, і перші скорочення спостерігаються приблизно через 22 дні (початок 5-го тижня після останньої менструації). Серце починає битися до розвитку провідної системи та до того, як сформується компетентний клапанний механізм [76].

Примітивні двосторонні аорти, кожна з яких складається з вентральної та дорсальної частин, зливаються протягом 4-го ембріонального тижня, утворюючи єдину остаточну низхідну аорту. Артерії пуповини з'єднуються з примітивною дорсальною аортою (рисунок 1.1)

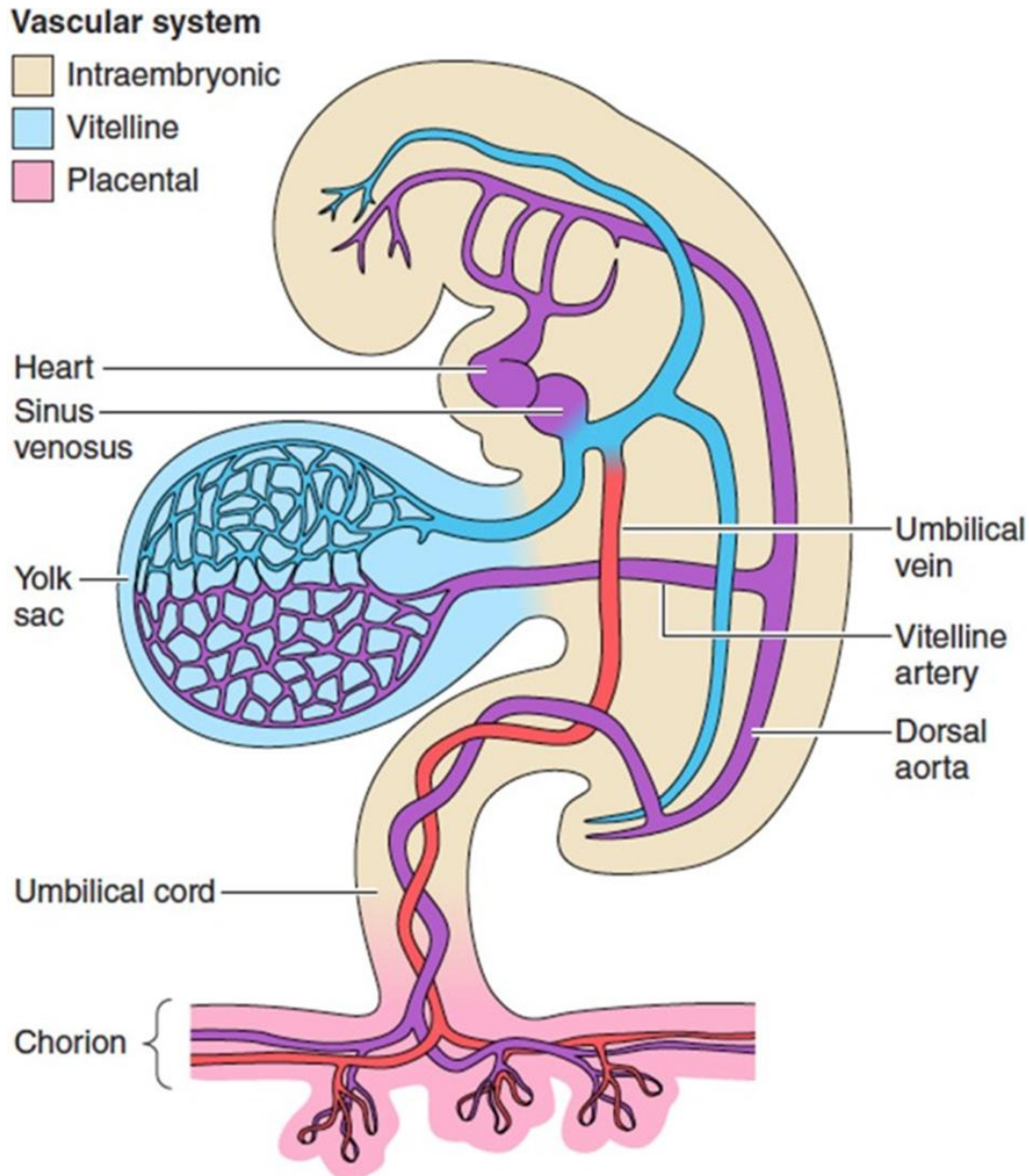


Рисунок 1.1 Екстраворсинчастий кровообіг. Жовтковий мішок є першою з екстраембріональних оболонок, яка васкуляризована, і, ймовірно, відіграє ключову роль у транспорті матері та плоду протягом періоду органогенезу до повного встановлення хоріонічного кровообігу на 12 тижні. Від *Burton G.* та ін. (2016).

Серцевий викид і частота серцевих скорочень зростають пропорційно розвитку ембріонального тіла. До 10 тижнів частота серцевих скорочень плода досягає

свого піку близько 170 ударів/хв (уд./хв.), а потім сповільнюється до 120–160 уд./хв. протягом решти вагітності [77].

Аномально повільне (Doubilet і Benson, 2005) і швидке серцебиття протягом другого місяця вагітності пов'язане з високим ризиком загибелі ембріона [78].

Під час ранньої загибелі плода жовтковий мішок збільшується в розмірах і стає менш щільним через набряк безпосередньо перед або відразу після зупинки серцевої діяльності плода. Ці варіації розміру та зовнішнього вигляду жовткового мішка є наслідком аномалії розвитку плода або смерті, а не основною причиною невиношування вагітності на ранніх термінах. Існує гіпотеза, що гіпоперфузія вторинного жовткового мішка, що спричиняє прогресуючу втрату структури та некроз або набряк, може пояснити ризик викидню, а зміни в діаметрі мішка можуть передувати зупинці серця ембріона за кілька днів. Порушення розвитку на ранній стадії можуть мати тривалий ефект на зміни плацентарного кровообігу та призвести до аномальної форми плаценти, неправильного прикріплення пуповини, змін у схемі розгалуження судин хоріону і зниження судинної ємності капілярного ложа плаценти. У свою чергу, зміни в судинах хоріону можуть викликати тромботичну васкулопатію у плода, збільшуючи ризик розвитку ВВС в 6 разів [79]. Ці зміни плацентарної гемодинаміки впливають на кровообіг плода у вені та артеріях пуповини. Шляхи розвитку обох органів включають загальні гени, живильні мікроелементи, такі як фолати і фактори росту, такі як VEGF і PlGF. Слід зазначити, що рівень PlGF у материнській плазмі знижувався при вагітності плодами з ВВС.

Таким чином, представлені дані дозволяють припустити, що недолік цих загальних компонентів і гіпоксія плаценти через аномальний ангиогенез може призвести до аномалій розвитку плаценти та/або серця плода [80].

1.4.1. Сучасне поняття терміну плацентарної недостатності

Концепція плацентарної недостатності (ПН), що виникла на початку II половини XX століття, під егідою якої розвивалася перинатальна медицина, розкрила багато

аспектів патогенезу різних дисфункцій фетоплацентарної системи. В акушерській практиці міцно вкорінилося поняття «плацентарна недостатність», детально розроблене акушерами та плацентологами. ПН діагностується під час вагітності при УЗД та біохімічному визначенні гормонів та білків вагітності як стан, що відображає багатофакторність порушень у системі «мати – плацента – плід» і вимагає акушерської уваги на етапі її початкових проявів як інтегральний показник неблагополуччя даної системи.

В даний час акушери і патологоанатоми широко застосовують термін плацентарна недостатність, визначаючи його як гострий або хронічний клініко-анатомічний синдром, який відображає патофізіологічний феномен, що складається з комплексу трофічної, ендокринної та метаболічної дисфункцій плаценти, що виникає в результаті поєднаної реакції плода та плаценти на різні порушення материнського організму, що ведуть до нездатності підтримувати її адекватний та достатній обмін між організмом матері та плода. У 2014 році група фахівців з 26 міжнародних плацентарних патологів запропонувала критерії уражень плаценти, які були вдосконалені Raymond et al (2015) (Amsterdam Placenta Workshop Group) [81].

Стромально-судинні ураження поділені на материнські та плодові: порушення диференціювання, мальперфузія та порушення цілісності кровотоку. До переваг класифікації слід віднести те, що вона є патогенетичною, містить усі морфологічні ознаки, характерні для плацентарної недостатності, вперше введено поняття «мальперфузія» (с англ. *malperfusion* – патологічна, низька перфузія), та деталізовані порушення диференціювання ворсин. Однак у даній класифікації відсутнє клініко-морфологічне поняття «плацентарна недостатність», представлені лише морфологічні зміни. В Амстердамській класифікації до плодових порушень диференціювання відносяться: ураження капілярів, дефекти дозрівання та дизморфізм ворсин. Порушення їх капілярогенезу поділяються на: хорангіоз, хорангіома (доброякісна судинна пухлина, з хоріальної судинної пластинки ворсин) і хорангіоматоз (гіперплазія дрібних судин у периферичних відділах проміжних недиференційованих ворсин). Також були впроваджені єдині

критерії та терміни для опису макроскопічного ураження плаценти та мікроскопічного аналізу її змін. Наприклад, хоріонангіоз – це судинна зміна ворсинок хоріону в плаценті, яка характеризується гіперплазією, збільшенням капілярної щільності ворсинок у певній ділянці в результаті гіпоксії тканин. Всі порушення капілярогенезу ворсин пов'язані з плідною мальперфузією та/або надмірною експресією фактора зростання судин. Уповільнене диференціювання характеризується переважанням великих (гіперплазованих) ворсин, зменшенням частки судин, домінуванням строми, дефіцитом термінальних ворсин, гіпоплазією капілярів і синцитіокапілярних мембран. Дизморфізм проявляється найважчими порушеннями диференціювання ворсин, що нагадують ворсини при хромосомних кількісних порушеннях (анеуплоїдія). До них відносяться: нерівні контури, включення синцитіотрофобласта, кістозна дегенерація строми, фіброз, диспропорція між проксимальними та дистальними відділами ворсин та різні порушення ангиогенезу. До ранніх змін відноситься фрагментація еритроцитів, деструкція ендотелію капілярів та строми ворсин. Вся сукупність поразок позначається як «каріорексіс судин та строми ворсин». В результаті ворсини стають аваскуляризованими з фіброзом строми.

В даний час Амстердамська класифікація є загальноприйнятою сучасною морфологічною класифікацією пошкоджень плаценти і широко використовується при гістологічних дослідженнях із зіставленням клінічних даних при трактуванні патологічних процесів.

Вивчення патогенетичних механізмів розвитку аномалій плаценти та їх зв'язку з формуванням ВВС – вкрай актуальне завдання, знайшовши вирішення якого, можна буде частково зрозуміти патогенез ВВС. Не дивлячись на те, що післяпологовий аналіз плацент дозволив виявити їх аномалії при ВВС, на даному етапі відомо, що деякі фактори пренатального ризику можуть призводити до порушення росту плода та його органів, однак, в більшості випадків причина ВВС досі невідома [82].

Широке дослідження проведене N.B. Matthiesen et al (2016) у Данії, при вивченні плацент після пологів встановило зв'язок між аномаліями плаценти та

ВВС, вказавши, що деякі вади серця, пов'язані з нижчою масою плаценти можуть впливати на розвиток плода [83].

В одному з досліджень автори продемонстрували патологічні зміни плаценти в 120 випадках, що включають кілька видів ВВС, в більшості випадків яких спостерігалось зниження співвідношення плаценти до маси тіла новонародженого. В плаценті виявлені: тромбоз (41%), хоріонангіоз (18%), інфаркти (17%) та незрілі ворсинки (15%). Зміни ваги плаценти, незрілість ворсинок зі зниженою васкуляризацією та підвищене відкладення фібрину спостерігалися в плацентах вагітностей із синдромом ГЛВС [84].

Морфологічні дослідження з пошуку корелятив ВВС після пологів були зосереджені на артеріях у стовбурових ворсинках, які, як вважають, є основними опорними судинами плацентарного кровообігу. Хоча не спостерігалось зменшення кількості судин у термінальних ворсинках, що свідчить про те, що васкуло- і ангиогенез спочатку були нормальними, є послідовні повідомлення про медіальну гіпертрофію та зменшення калібру їх просвіту [85].

Можливо, що зміна плацентарного судинного опору та пупкової артерії є вторинним по відношенню до посилення плацентарного окисного стресу в останні терміни вагітності, хоча патофізіологічні основи цих змін закладаються протягом першого триместру. Вплив окисного на серце плода на даний момент невідомий, але можна припустити, що підвищений опір пупково-плацентарного кровообігу викликає певний ступінь гіперплазії судин у стовбурових ворсинках [86].

Таким чином, необхідне подальше дослідження визначення взаємозв'язку між структурою плаценти, патернами пренатального кровотоку і ефектами плацентарних аномалій у плодів з різними типами ВВС. Це може дозволити нам розпізнавати пренатальну адаптацію в затримці росту і післяпологового ремоделювання ССС.

1.5. Особливості проведення доплерометрії у перинатальній медицині

Вроджена патологія ССС, як найбільш розповсюджений вид серед усіх вад, пов'язана з високою перинатальною захворюваністю та смертністю і потребує

своєчасної пренатальної діагностики, що необхідно для планування акушерського спостереження і забезпечення ранньої неонатальної діагностики та лікування. Розробка та широке впровадження в акушерську практику нових діагностичних методів, таких як МРТ плода, трансвагінальна ехокардіографія та інші, дозволили досягти значних успіхів у пренатальній діагностиці різних форм ВВС, а їх використання як селективних скринінгових досліджень, значно покращить діагностику вродженої патології [87]. У даній роботі автори зазначають, що скринінгові кардіологічні дослідження плода у II триместрі вагітності сприяють пренатальній діагностиці випадків з ризиком генетичної синдромальної патології та наданню міждисциплінарної допомоги. У практичних рекомендаціях міжнародного товариства ультразвуку в акушерстві та гінекології (ISUG) вказано, що оптимальні терміни для виконання скринінгових досліджень плода є 18-22 тижні вагітності. В Україні розроблена система ультразвукового скринінгу вад розвитку серця плода з трьома УЗД у 9-11 тижнів гестації, 16-21, 30-31 тижні, на базі Державної Установи Науково-практичного Медичного Центру Дитячої Кардіології Кардіохірургії (ДУ НПМЦДКК) МОЗ України з 2004 року, коли була створена програма пренатальної діагностики вад серця, завдяки якій за 20 років вдалося уцілому в країні підвищити рівень виявлення вад ССС до 19-20% [88].

Перша згадка про використання доплерографічного методу дослідження в акушерстві відноситься до 1964 р., коли Callaghan D.A. (1964) зі співавторами використали доплерографію для виявлення рухів серця плода [89]. Спочатку доплерографію використовували виключно для вимірювання частоти серцевих скорочень плода, пізніше – для тривалішого неінвазивного моніторингу частоти серцевих скорочень. Проте, найбільшого застосування і практичного значення в акушерстві доплерографія набула з кінця 70-х років минулого століття, коли почали публікуватися неінвазивні дослідження швидкостей через різні структури і клапани серця плода, а також фето-плацентарного кровотоку. Першими дослідниками в акушерській доплерографії, які майже одночасно опублікували свої дослідження у 1977 р., були FitzGerald D.E. і Drumm J.E. з Дубліна (Ірландія) [90] та McCallum W.D. з групою співавторів зі Сієтла (США) [91]. Дані роботи

дали поштовх до появи цілої низки публікацій, в яких дослідники значно розширили використання доплерографічного методу для оцінки як фетальної, так і фето-плацентарної циркуляції. Якщо FitzGerald D.E. і Drumm J.E. обмежилися вивченням кровотоку в основному через пупкову артерію (umbilical artery) на різних термінах гестації, то інші дослідники у 80-х роках ХХ ст. доповнили гемодинамічні дослідження вивченням кровотоку через пупкову вену [92] і венозну протоку [93], оцінкою фетального кровотоку через аорту [94] і артеріальну протоку [95], а також оцінкою матково-плацентарного [96], фетального серцевого і мозкового кровотоків [97,98,99].

Вищезгадані дослідження внесли великий вклад в розуміння гемодинамічних змін плода в нормальних умовах внутрішньоутробного розвитку на різних термінах гестації, а також при його патології (наприклад, при ВВС, затримці внутрішньоутробного росту, анемії, водяниці плода та ін.). Завдяки отриманим кількісним доплерографічним параметрам гемодинаміки вдалося дослідити і виявити типові зразки (шаблони) кровотоку на різних рівнях фето-плацентарної циркуляції для оцінки в процесі акушерського УЗД в різних триместрах вагітності, а також для діагностичного спостереження за внутрішньоутробним станом плода при патології.

У роботі Гребініченко Г.О. (2019) перелічені етапи комплексного пренатального обстеження плода, а саме детальне вивчення анатомії плода, діагностика вроджених вад розвитку та їх системна класифікація згідно МКХ, визначення прогнозу відповідно до критеріїв пренатальних диспансерних груп. Вказано також, що родина має бути вичерпно проінформована про ризик антенатальної загибелі плода при різних формах ВВР, високий ризик неонатальної летальності, а також про те, що хірургічна корекція після народження може не призвести до повного одужання дитини[100]. На особливу увагу заслуговують складні та критичні ВВС у плода, при яких вагітна потребує медичної допомоги у спецзакладі, здатного забезпечити своєчасне лікування новонародженому з використанням малоінвазивних хірургічних методів. Критичні форми ВВС у дітей займають досить значну питому вагу серед усіх вад

серця – від 25 до 40% і є причиною критичних станів у новонароджених з перших хвилин життя [101,102]. Показники ефективності пренатальної діагностики вад серця є розбіжними і можуть бути обумовлені різними факторами, у тому числі рівнем спеціалізованої підготовки фахівців з УЗД, технічним забезпеченням, недостатнім своєчасним скеруванням жінок групи ризику з вродженої патології, відсутністю зворотного зв'язку та іншим. За даними вітчизняних досліджень за період 2015-2019 рр. серед 224 випадків ВВС у плода, підтверджених після народження, лише у 69% випадків вада серця була діагностована пренатально [103]. Автором показано, що з підтверджених ВВС у живонароджених, конотрункальні вади діагностовані у 42% випадків. На сьогодні продовжується пошук високочутливих неінвазивних методів діагностики ВВС та оцінки плацентарних та плодових порушень. Слід зазначити, що вивчення судинної функції плаценти під час вагітності має свої обмеження через недостатню кількість розроблених неінвазивних методів для динамічного спостереження внутрішньоутробного розвитку. Доплерівські вимірювання є опосередкованою оцінкою функції плаценти, порушення якої має значення для розвитку серця. Пренатальна діагностика дозволяє оптимізувати роботу лікарів різного фаху, перш за все, акушерів-гінекологів щодо ведення вагітності, способу та місця пологів, об'єму кардіохірургічних втручань та їх ранній початок у новонародженого. Крім того, пренатально встановлений діагноз ВВС, дає можливість для збору аутологічної крові пуповини, яку можна використати під час хірургічного втручання на серці [104].

На сучасному етапі ультразвукове доплерографічне вимірювання тисків і швидкостей фето-плацентарного кровотоку стало важливою і невід'ємною частиною перинатального спостереження для оцінки різних акушерських станів і гемодинаміки плода.

Таким чином, рання діагностика ВВС дає можливість сім'ї прийняти рішення щодо подальшої своєчасної хірургічної допомоги новонародженому, продовження вагітності, в т.ч., при наявності критичних ВВС. При цьому вагітна отримує повну інформацію про майбутнє дитини в залежності від форми ВВС та

ведення новонародженого після пологів. Не дивлячись на численні наукові досягнення у галузі акушерства, кардіології та кардіохірургії, є необхідність у дослідженнях, які сприятимуть своєчасній пренатальній діагностиці та постнатальній хірургічній корекції ВВС.

РОЗДІЛ 2

Матеріал та методи дослідження

2.1. Клінічна характеристика обстежених пацієнтів та критерії відбору вагітних для дослідження

Робота виконана на основі клінічних проспективних досліджень госпітальної вибірки на базі акушерського стаціонару КНП «КМПБ №5», куди вагітні були скеровані з різних областей України. Проведена характеристика клінічних, ехокардіографічних та лабораторних даних у 30 вагітних з ізольованими ВВС у плода (досліджувана група) та у 60 вагітних зі здоровим плодом (контрольна група) за період часу 2020-2021 рр. В залежності від типу ВВС у плодів досліджувана група була поділена на 2 підгрупи: I підгрупа (12 випадків) – прості вади серця (септальні); II підгрупа (18 випадків) – складні вади серця. Проводився аналіз отриманих антропометричних даних, показників вікової характеристики, акушерського анамнезу та терміну гестації у вагітних з ВВС у плода в порівнянні з аналогічними параметрами контрольної групи. З метою мінімізації впливу вірогідних факторів ризику розвитку ВВС у плода, рахували за необхідне визначення критеріїв відбору вагітних для дослідження. У роботі визначені критерії відбору вагітних з ізольованими ВВС у плода та вагітних зі здоровим плодом. Проведений аналіз даних УЗД вагітних щодо терміну гестації, при якому було вперше діагностовано вадю серця у плода та ехокардіографічних даних при первинному зверненні до акушерського стаціонару.

Наведені дані антропометричного дослідження новонародженого та оцінки його стану при народженні у випадку ВВС та контрольної групи. Враховані дані медико-генетичного консультування (МГК) дітей з ізольованими ВВС та результати їх цитогенетичного та молекулярно - цитогенетичного обстеження.

У дослідженні проаналізовані дані лікарів акушерів-гінекологів, фахівців УЗД, кардіологів та лікарів-генетиків. Враховуючи різну етіологію вад серця та судин, а також наявність різних факторів ризику їх виникнення, з метою мінімізації їх впливу на появу ізольованих ВВС, вважали за доцільне визначення критеріїв

відбору для вагітних з не синдромальними формами вад ССС. До критеріїв відбору досліджуваної групи були віднесені: соматично здорова жінка, необтяжений перебіг вагітності, природне запліднення (без використання репродуктивних технологій), наявність ізольованої вади серця у плода, підтвердженої лікарем кардіологом за допомогою ехокардіографії (клінічний діагноз “Вроджена вада серця” згідно МКХ-10, Q20-Q28. Вроджені вади розвитку системи кровообігу). Одним із критеріїв відбору також була відсутність підвищеного ризику з хромосомної патології у плода за результатом пренатального генетичного скринінгу I та II триместрів вагітності або результатів інвазивної пренатальної діагностики в обох групах. Оцінка даних скринінгових генетичних програм та огляд дитини проводилися лікарем-генетиком.

Нами визначені критерії включення у роботу вагітних як досліджуваної так і контрольної групи. До критеріїв основної групи були включені: запліднення природнім шляхом, здорова вагітна, доношена вагітність, не обтяжений перебіг вагітності, підтверджена ВВС у плода лікарем-кардіологом на основі ехокардіографічного обстеження, відсутність інших вад розвитку у плода та відсутність групи ризику з хромосомної патології.

Для контрольної групи критеріями включення в дослідження були: здорова вагітна, доношена вагітність, здоровий плід, відсутність групи ризику з хромосомної патології у плода.

До критеріїв відбору віднесений також вік вагітних від 17 до 45 років. За результатами дослідження вік жінок обох групи коливався у межах 17-39 років і склав в середньому для досліджуваної групи $28,36 \pm 5,12$. Вік жінок контрольної групи відповідав у середньому $29,63 \pm 5,39$ (таб.2.1).

Таблиця 2.1

Вікова характеристика вагітних досліджувальної та контрольної груп

Група	Кількість жінок (n%)	Вік вагітної (роки)				
		18-20	21-25	26-30	31-35	36 та ≥
Досліджувана	30	3 (10%)	5 (17%)	11 (37%)	10 (33%)	1 (3%)
Контрольна	60	2 (3%)	13 (22%)	22 (37%)	18 (30%)	5 (8%)

До акушерського стаціонару були скеровані вагітні лікарем-кардіологом фахівцем з УЗД в 73% випадків та акушер-гінекологом амбулаторної ланки – в 27% випадків у різні терміни гестації. Гестаційний термін жінок досліджуваної групи при поступленні у середньому склав $(28,26 \pm 8,45$ тиж) (рис.2.2).

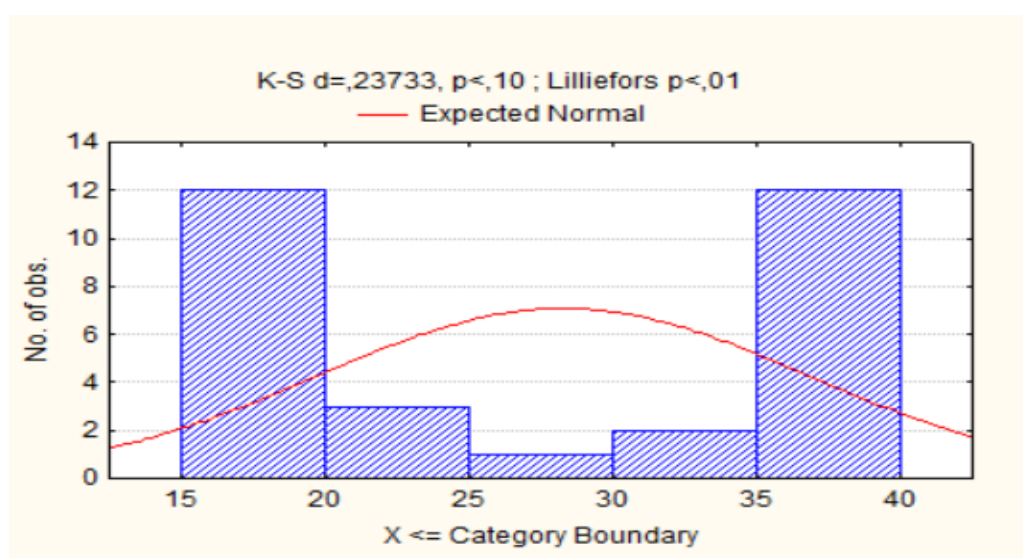


Рис.2.2 Термін гестації при зверненні вагітних досліджуваної групи

Слід зазначити, що вагітні звертались до акушерського стаціонару з підтвердженою вадю серця у плода з метою подальшого спостереження за

перебігом вагітності і станом плода та визначення тактики розродження. Результати вищезазначених отриманих даних наведені у власній публікації [106]. Загальна кількість УЗД плода у вагітних обох груп в середньому склала $4,80 \pm 0,92$ рази.

Середній показник терміну гестації, при якому вперше з допомогою УЗД виявили ізольовану ВВС у плода відповідав $22,23 \pm 5,04$ тиж. (рис.2.3).

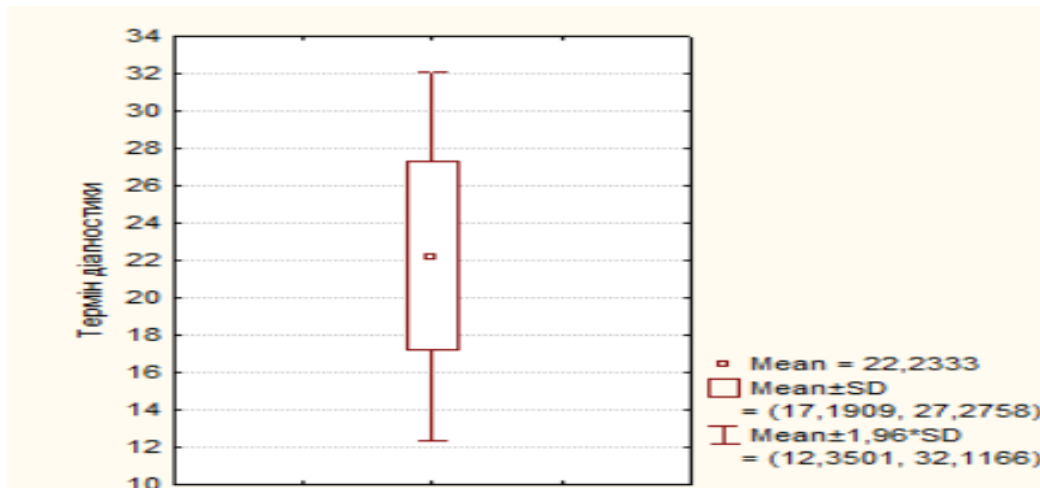


Рис.2.3 Термін гестації, на якому ВВС у плода виявлено вперше (тижні)

Ультразвукові дослідження плодів у досліджуваній та контрольній групах проводили у ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України» в II та III триместрах вагітності на ультразвуковому апараті EPIQ фірми Philips (США) за допомогою конвексного датчика з частотою від 2 до 9 МГц. Усі обстеження проводилися згідно Практичних рекомендацій Міжнародного товариства ультразвуку в акушерстві та гінекології щодо використання доплерографії в акушерстві (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, ISUOG) за 2013 р. [114]. Для оцінки гемодинамічних процесів у плодово-плацентарному кровотоці використовувався метод пульсової доплерографії з вимірюванням певних параметрів кровотоку. Записи доплерографічних параметрів проводилися при відсутності рухів плода. Для оцінки гемодинамічного показника використовували

як мінімум три послідовні ультразвукові хвилі з контрольним об'ємом імпульсно-хвильового доплера в певній ділянці досліджуваної судини.

Кровотік в середній мозковій артерії (СМА) ідентифікувався за допомогою кольорової доплерографії. На отриманому аксіальному зрізі голови плода на рівні клиновидної кістки ультразвуковий датчик відхилявся до моменту візуалізації кровотоку у Вілізевому колі. Пробний об'єм імпульсно-хвильового доплера розміром 2 мм розташовувався у проксимальній третині СМА близько до її виходу з внутрішньої сонної артерії. При цьому кут відхилення між ультразвуковим променем і напрямком кровотоку в судині був якомога ближчим до 0 градусів, але не перевищував 20 градусів [Mlynarczyk M, Romary L, Abuhamad AZ. Role of Doppler sonography in obstetrics. In: Callen PW, ed. Ultrasonography in obstetrics and gynecology. 5th ed. Philadelphia, Pa: Saunders/Elsevier, 2007; 733–748]. Для оцінки кровотоку через СМА вимірювалися на доплерограмі пікова систолічна швидкість С (найвища точка пульсової хвилі), мінімальна діастолічна швидкість (найнижча точка пульсової хвилі) Д та середня швидкість СШ (усі параметри в см/с).

Кровотік у пупковій артерії (ПА) визначали при розміщенні пробного об'єму імпульсно-хвильового доплера розміром 2 мм у вільній петлі пуповини (згідно рекомендацій ISUOG за 2013 рік), оскільки біля плацентарного кінця пуповини кровотік має вищу кінцево-діастолічну швидкість через зниження опору порівняно з абдомінальним кінцем пуповини, що впливає на результати вимірювання індексів.

Кровотік через венозну протоку (ВП) визначали при розміщенні пробного об'єму в ділянці вузького входу ВП після її відходження від пупкової вени.

При вимірюванні швидкостей в СМА і ПА за допомогою формул вдавалося визначати гемодинамічні індекси, а саме:

1. Пульсаційний індекс (ПІ) оцінював судинний опір досліджуваних структур і вимірювався за формулою:

$$\text{ПІ} = (\text{С} - \text{Д})/\text{СШ},$$

де C – пікова систолічна швидкість (см/с), D – мінімальна діастолічна швидкість (см/с), $CШ$ – середня швидкість (см/с);

1. Індекс резистентності (ІР) оцінював опір у пульсуючій судинній системі і вимірювався за формулою:

$$IP = (C - D)/C,$$

де V_{max} – пікова систолічна швидкість (см/с), V_{min} – мінімальна діастолічна швидкість (см/с);

1. Систоло-діастолічний індекс (СДІ) визначався співвідношенням максимальної систолічної та мінімальної діастолічної швидкостей кровотоку за формулою:

$$СДІ = C/D$$

1. Мозково-плацентарний індекс (МПІ) вимірювався співвідношенням пульсаційних індексів в СМА і ПА:

$$МПІ = ПІ_{СМА}/ПІ_{ПА}$$

Для оцінки кровотоку у ВП визначалися два показники:

1. Пульсаційний індекс для вен ($ПІ_v$), який визначався за формулою

$$ПІ_v = (C - D)/СЧМШ,$$

де C – пікова систолічна швидкість (см/с), D – кінцево-діастолічна швидкість (см/с), $СЧМШ$ – середня за часом максимальна швидкість (см/с);

1. Систоло-діастолічний індекс для вен ($СДІ_v$), який визначався за формулою

$$СДІ_v = C/D,$$

де C – пікова систолічна швидкість (см/с), D – кінцево-діастолічна швидкість (см/с).

Проведений аналіз даних МГК вагітних з ВВС у плода в терміні гестації 18-22 тижнів, яке було виконане лікарем-генетиком на базі Спеціалізованого Медико-генетичного центру НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України (СМГЦ НДСЛ

«ОХМАТДИТ») з метою виключення групи ризику з хромосомної та синдромальної патології у плода. У роботі враховані дані аналізу щодо оцінки лікарем-генетиком результатів комбінованого пренатального генетичного скринінгу I та II триместрів вагітності у жінок досліджуваної групи. Лікарем генетиком проконсультовані діти з ізольованими ВВС з метою виключення синдромальної патології, в т.ч., хромосомної та визначення об'єму лабораторного обстеження.

2.2 Лабораторні методи дослідження

2.2.1. Біохімічні методи

Проводили визначення рівня індикаторів ангиогенезу плаценти – PLGF та sflt-1 у сироватці крові вагітних у III триместрі досліджуваної та контрольної групи. При цьому використовували набір реагентів ELISA, призначених для визначення концентрації плацентарного фактору росту та набір ELISA для визначення вмісту sflt-1 у сироватці крові людини методом імуноферментного аналізу, який був використаний згідно інструкції.

Антитіло, що покриває VEGF-R1 людини, адсорбується на мікролунки. VEGF-R1 людини, присутній у зразку або стандарті, зв'язується з антитілами, адсорбованими в мікролунках. Антитіло проти VEGF-R1, кон'юговане з біотином, додається та зв'язується з VEGF-R1, захопленим першим антитілом. Після інкубації незв'язане з біотином антитіло проти VEGF-R1 видаляють під час етапу промивання. Додається стрептавідин-HRP, який зв'язується з біотин-кон'югованим антитілом проти VEGF-R1. Після інкубації незв'язаний стрептавідин-HRP видаляється під час етапу промивання, і розчин субстрату реагує з HRP і додається в лунки. Кольоровий продукт утворюється пропорційно до кількості VEGF-R1, присутнього у зразку або стандарті. Реакцію припиняють додаванням кислоти та вимірюють поглинання при 450 нм. Стандартну криву

готують із 7 стандартних розведень VEGF-R1 та визначають концентрацію зразка VEGF-R1.

Набір PLGF ІФА є твердофазним імуноферментним аналізом (ІФА), заснованим на принципі сендвіча. Лунки мікротитратора покриті моноклональним антитілом, спрямованим на унікальну антигенну ділянку молекули PLGF. Аліквоту зразка пацієнта, що містить ендogenous PLGF, інкубують у покритій лунці. Після етапу промивання в лунки додають пов'язане з біотином поліклональне антитіло, специфічне для PLGF. Після промивання для видалення будь-яких незв'язаних антитіл у лунки додають ферментний комплекс стрептавідин HRP. Після інкубації незв'язаний ферментний комплекс змивають. Кількість зв'язаної пероксидази пропорційна концентрації PLGF у зразку. Після додавання розчину субстрату інтенсивність забарвлення пропорційна концентрації PLGF у зразку пацієнта. Визначення вмісту в крові вагітних плацентарного фактору sflt-1 проводилось також за вказаним вище принципом сендвіча. Біохімічне дослідження проводилося на базі лабораторії КНП "КМПБ №5".

Жінки, які брали участь у дослідженні надали згоду щодо обстеження.

2.2.2 Морфологічні та імуногістохімічний методи дослідження плаценти

Морфологічні, гістологічні та імуногістохімічні дослідження проводилися на базі лабораторії патоморфології Державної Установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М.Лук'янової Національної академії медичних наук України». Для дослідження брали 2 фрагменти пуповини, 2 фрагменти оболонок, 3 фрагменти плаценти з центральної, парацентральної та крайової частин.

Для вирішення поставлених завдань у дослідженні були використані наступні методи:

- 1. Органометричний** - включає вимірювання маси плаценти її розмірів (максимальний та мінімальний діаметр, максимальну та мінімальну

товщину), діаметр та товщину пупкового канатику, а також плацентарно-плодовий коефіцієнт (ППК).

У дослідженні проводилося визначення ППК, який вивчався як відношення маси плаценти до маси новонародженого. При доношеній вагітності в терміні 40 тижнів ППК складає від 0,13 до 0,19. Збільшення даного показника спостерігається у випадках недоношеної вагітності та деяких внутрішньоутробних інфекціях, а його зниження при доношеній вагітності може свідчити про плацентарну недостатність.[58]

2. Макроскопічний – вивчався за 32 стигмами, а саме: цілісність тканин плаценти, її реконструкція, форма материнської, плодової поверхні, пупковий канатик.

При огляді плодової поверхні відмічався колір, наявність гематом, валику, обідку, варикозного розширення судин, кіст вогнищевих ущільнень, пухлин, набряку та травматичних ушкоджень. При огляді плідних оболонок увагу звертали на їх товщину, колір, а також наявність включень.

При вивченні пуповини оцінювали її товщину, поперечний розріз, прикріплення, наявність набряку, тромбозу судин, справжніх та несправжніх вузлів, гематом, ушкоджень, варикозного розширення судин.

При огляді материнської поверхні визначали цілісність децидуальної тканини, форму, розміри плаценти, наявність допоміжних часточок, їх кількість та розміри, виразність та глибину борозн, виразність та глибину зон з нетиповим забарвленням і щільністю та кількість свіжих та старих згортків крові; при огляді плодової поверхні плаценти звертали увагу на форму та контури, кількість основних судин хоріона, забарвлення амніону, місце прикріплення пуповини, ділянки пошкодження, відшарування, присутність обідка на плаценті. Відмічалася також наявність утворень, які деформують поверхню, а саме кіст та пухлин. Визначали товщину плодових оболонок, їх забарвлення, включення (кров, меконій) та набряк; при огляді пуповини, звертали увагу на зміни кольору

поверхні, довжину і товщину; набряк сполучної тканини, присутність справжніх та несправжніх вузлів, гематом, травматичних ушкоджень.

3. Загальногістологічний - проводили за стандартною схемою. З фіксованої у нейтральному формаліні тканини плаценти через всю товщу вирізали 6 шматочків (2- з краю; 2- з парацентральної частини, 2- з центральної зони плаценти). Матеріал обробляли в парафіновій заливці, зрізи фарбували гематоксилін-еозином та пікрофуксином по Ван-Гізон:

а) забарвлення гематоксилін-еозином;

б) забарвлення пікрофуксином по Ван-Гізон - дана методика дозволяє виявити сполучну тканину;

4) Імуногістохімічний метод. Це метод полімерної детекції антигенів PLGF за допомогою системи детекції Ultra Vision Quanto Пероксидаза полімер і DAB плюс хромоген.

Використовувалися реагенти фірми Thermoscientific.

Проводилося імуногістохімічне дослідження PLGF.

Протокол забарвлення:

Всі етапи процедури проводяться при кімнатній температурі.

- 1.Депарафінізувати та зневоднити зріз тканини.
- 2.Промити буфером.
3. Провести високотемпературне демаскування антигена в цитратному буфері (ph 6,0).
- 4.Промити буфером.
5. Для зменшення неспецифічного фонового забарвлення із-за ендогенної пероксидази, інкубують скло в Hydrogen Peroxide Block протягом 10 хв.
6. Промити буфером.
7. Нанести реагент Ultra Vblock для блокування неспецифічних реакцій фонового забарвлення та інкубувати протягом 5 хв.
8. Промити буфером.
9. Нанести первинні антитіла фірми Thermoscientific та інкубувати 30 хв.

10. Промити буфером.
11. Нанести Primary Antibody Amplifier Quanto та інкубувати протягом 10хв.
12. Промити буфером.
13. Нанести HRP Polymer Quanto та інкубувати протягом 10 хв.
14. Промити буфером.
15. Додати 1 краплю DAB Chromogen Quanto до 1 мл DAB Substrate Quanto, перемішати і нанести на зріз, інкубувати протягом 5 хв., у залежності від потрібного ступеня забарвлення.
16. Промити дистильованою водою 4 рази.
17. Провести контрастне забарвлення та заключити в бальзам.

Розповсюдженість та інтенсивність реакції оцінювали напівкількісним методом у балах від 0 до 3 балів:

а) розповсюдженість:

- 1) 0 – немає забарвлення;
- 2) 1 – менше 10% позитивно забарвлених клітин;
- 3) 2 – більше 10% і менше 50% позитивно забарвлених клітин;
- 4) 3- гомогенне забарвлення більше 50% клітин;

б) інтенсивності реакції:

- 1) 0 – немає видимого забарвлення;
- 2) 1 – слабе забарвлення;
- 3) 2 – помірне забарвлення;
- 4) 3 – виразне забарвлення.

2.3. Цитогенетичні методи

З метою виключення хромосомної патології у дітей, які народилися у жінок досліджуваної групи, обстеження проводилося у вигляді стандартного цитогенетичного та молекулярно-цитогенетичного (FISH-метод) обстеження на базі цитогенетичної лабораторії СМГЦ НДСЛ «ОХМАТДИТ». Для визначення каріотипу використовувався метод стандартного каріотипування: стимульовані

ФГА і культивовані 72 години лімфоцити венозної крові, оброблені гіпотонічним розчином і фіксовані в 3:1 етанол-оцтовій кислоті; пофарбовані фарбником Гімза з попередньою обробкою предметних скелець трипсином. Аналіз хромосом проводився з допомогою системи автоматичного розбору хромосом Lucia Cytogenetics (Чехія), якість хромосом - не менше, ніж 400-500 сегментів на гаплоїдний набір, аналізувалось не менше 20 метафазних пластинок [107].

FISH-метод (гібридизація нуклеїнових кислот *in situ*) був застосований з метою виключення мікрodelеційного синдрому 22q11.2. Для аналізу використаний двокольоровий ДНК-зонд DiGeorge Region Probe - LSI TUPLE1 SpectrumOrange/LSI ARSA SpectrumGreen (Vysis). Розмір досліджуваного локусу HIRA становить 110 kb. Методика приготування FISH-препаратів проводилась згідно з інструкцією виробника [108]. Предметні скельця після гібридизації і відмивки оброблялися флуоресцентним барвником DAPI, аналіз хромосом проводився на флуоресцентному мікроскопі Olympus (Японія).

Характеристика розташування досліджуваних регіонів хромосоми 22 представлена на Рис 2.4.



Рис.2.4 Схематичне розташування сигналів на хромосомі 22.

2.4. Статистичні методи

Статистичний аналіз проводився засобами пакету R- програми: - R version 4.2.2 (2022-10-31 ucrt) Copyright (C) 2022 The R Foundation for Statistical Computing.

Для кожного з показників, що вивчався обчислювали їх середні арифметичні значення та відповідні їм стандартні відхилення ($M \pm m$). Порівняння та визначення вірогідності відмінностей у вибірках, які містили кількісні показники,

проводили за коефіцієнтом Стюдента та W-критерій Вілкоксона. Був використаний ROC-аналіз та AUC (area under ROC curve) для кількісної інтерпретації даних. Перевірку статистичних гіпотез проводили на рівні значущості $p < 0,05$.

Для оцінки вірогідності впливу ознак на виникнення ВВС застосовувалася багатофакторна модель логістичної регресії. На її основі був розроблений калькулятор ризику виникнення ВВС у плода, який визначає ймовірність від 0 до 1, використовуючи рівні плацентарних факторів у сироватці крові вагітної.

РОЗДІЛ 3

Результати власних досліджень та їх обговорення

3.1 Характеристика клінічних даних у вагітних з ізольованими ВВС у плода

У формуванні ВВС антенатально існує чимало причин, вивчення яких продовжується і на сьогодні. Дане дослідження не ставило за мету визначення факторів ризику виникнення ВВС. Враховуючи, що деякі роботи вказують на вік жінки, як одного з можливих факторів ризику, та відповідно до критеріїв відбору, вважали за доцільне проаналізувати віковий показник у вагітних з ізольованими ВВС у плода в порівнянні з даними жінок зі здоровим плодом.

Аналізуючи вікові дані обох груп, слід зазначити, що вік жінок досліджуваної групи в середньому становив $28,03 \pm 5,12$, контрольної – $29,63 \pm 5,39$ (рис.3.5,3.6). Статистичний аналіз не виявив відмінності між групами ($p=0,239$).

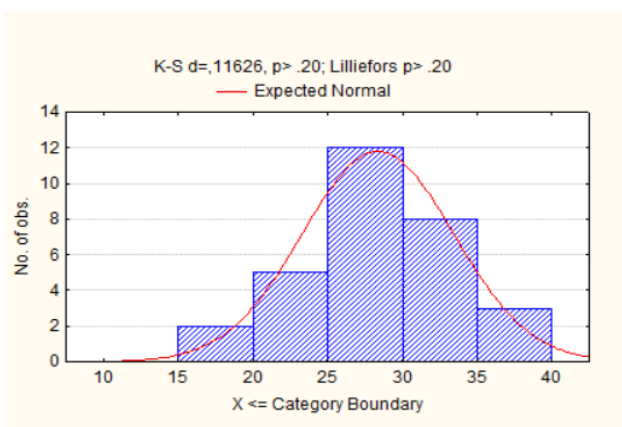


Рис.3.5 Віковий розподіл жінок з ізольованими ВВС у плода

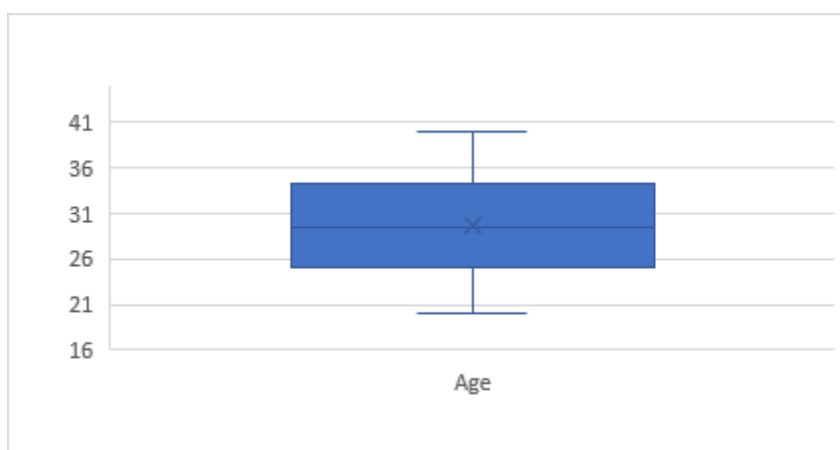


Рис.3.6 Віковий розподіл жінок контрольної групи

Найбільшу питому вагу серед усіх жінок як досліджуваної, так і контрольної груп, склали вагітні віком від 26 до 30 років (37%), старше 36 років – лише 3%. Отримані дані щодо віку свідчать про те, що більшість жінок перебувала у репродуктивному віці, який не відноситься до групи підвищеного ризику щодо виникнення вад розвитку у плода, в тому числі ВВС.

Відповідно до критеріїв відбору до клінічного дослідження (соматично здорова жінка) були проаналізовані антропометричні дані вагітних, такі як маса тіла жінки (кг) та зріст (см) до вагітності та перед пологами для визначення приросту маси (таб.3.2).

Таблиця 3.2

Характеристика антропометричних даних вагітних

Показники	Досліджувана група	Контрольна група	P
Вага до вагітності, кг	60,68±10,31	60,63±2,91	=0,976
Вага перед пологами, кг	71,45±10,79	72,42±4,88	=0,124
Зріст, см	164,65±5,14	170,3±3,01	<0,001
ІМТ	22,41±4	20,09±1	=0,252

Маса тіла жінок до вагітності в досліджуваній та контрольній групах відповідала в середньому 60 кг і не мала статистичної різниці між групами ($p=0,976$). Показники маси тіла жінок перед пологами з ізольованими ВВС та жінок контрольної групи також не мали значимої статистичної різниці ($p=0,124$).

Таким чином, приріст маси тіла у жінок досліджуваної групи не перевищував 11кг, у вагітних контрольної групи склав 11,79 кг, що є одним з показників соматичного здоров'я жінки.

Оцінюючи дані зросту вагітних, отримали виявлену статистично достовірну різницю, а саме зріст жінок досліджуваної групи становив 164,65±5,14 см, контрольної відповідно 170,3±3,01 ($p<0,001$).

З метою виключення з дослідження жінок з надмірною масою тіла, визначався індекс маси тіла (ІМТ) перед вагітністю в обох групах. Порівняльний аналіз даних не виявив статистичної відмінності у групах, так як показники були в межах норми ($p=0,252$).

У даній роботі використання методу багатофакторної моделі логістичної регресії не виявило впливу віку та антропометричних даних у вагітних на виникнення ВВС у плода.

До акушерського стаціонару вагітні з ізольованими ВВС у плода були скеровані, в більшості випадків, лікарями-кардіологами фахівцями з УЗД (73%). При поступленні до пологового будинку у всіх жінок досліджуваної групи була підтверджена ВВС у плода у спеціалізованому кардіоцентрі. Варто відмітити, що серед жінок з ВВС у плода 77% становили жінки з різних областей України, в 23% випадків – жителі міста Києва. Термін гестації при первинному зверненні до стаціонару у жінок досліджуваної групи у середньому склав $28,26 \pm 8,45$ тижнів. Слід наголосити, що вагітні звертались до пологового будинку з метою визначення тактики родорозродження, виключення інших вад розвитку та подальшого спостереження за вагітністю. Термін пологів у вагітних з ізольованою ВВС у плода становив у середньому $38,07 \pm 0,94$ тижнів та $39,07 \pm 1,2$ у групі контролю, що мало статистично достовірну різницю показників ($p=0,002$). Отримані дані свідчать про те, що в більшості випадків (90%) вагітні з ВВС у плода зверталися до акушерського стаціонару у зв'язку з проведенням планового кесарського розтину. Лише 3 (10%) вагітні досліджуваної групи мали вагінальні пологи.

Аналіз даних акушерського анамнезу досліджуваної групи вагітних щодо терміну гестації першого УЗД, на якому була виявлена ВВС чи підозра на дану ваду, показав, що в 46% випадків вада серця у плода діагностована вперше у терміні 18 - 22 тижнів при обстеженні за місцем проживання, що вказує на необхідність покращення пренатальної діагностики вад серця у плода на рівні амбулаторної служби. Щодо терміну гестації, при якому було підтверджено ВВС у плода кардіологом спеціалізованого центру, слід вказати, що в половині випадків

вагітність відповідала терміну 18-22 тижнів, що обумовлено терміном первинного звернення жінки на УЗД обстеження в кардіоцентр. Наведені дані свідчать про налагодження логістики вагітних фахівцями амбулаторної ланки та спеціалізованої кардіологічної служби і вказують на необхідність ранньої (в I триместрі) пренатальної діагностики вад ССС.

Загальна кількість УЗД у вагітних з ВВС у плода склала в середньому $4,80 \pm 0,92$ рази (рис.3.7).

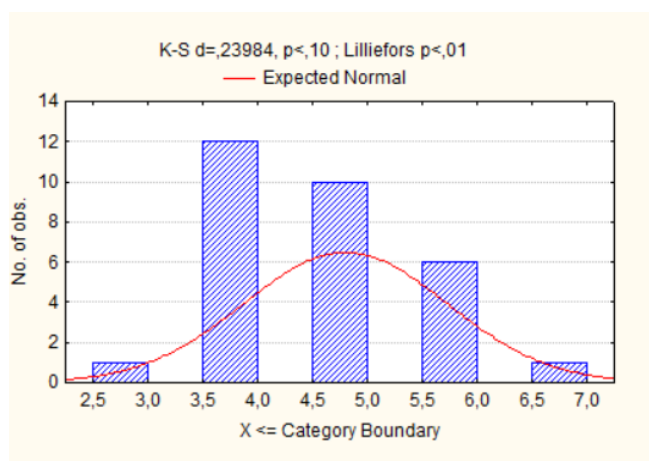


Рис.3.7 Кількісна характеристика проведених УЗД у вагітних з ВВС у плода.

Вказана кількість УЗД вагітних з вадю серця у плода дозволяє виявити не тільки вади ССС, а також патологію інших органів, у т.ч. вад розвитку, які можуть бути проявами генетично обумовлених синдромів. За даними акушерського анамнезу жінки як досліджуваної групи (в середньому $1,94 \pm 1,18$), так і групи контролю ($2,27 \pm 1,34$) мали другу вагітність. Отримані вищезазначені клінічні дані наведені в особистій публікації [109].

Таким чином, ізольовані вади серця у плода діагностовані у жінок репродуктивного віку, який не відноситься до групи високого ризику щодо виникнення ВВС. Аналіз отриманих даних методом багатофакторної моделі логістичної регресії також не виявив впливу віку та антропометричних показників у вагітних на виникнення ВВС у плода. Вищезгадані дані УЗД ВВС свідчать про необхідність покращення пренатальних діагностичних можливостей на рівні амбулаторної ланки. Верифікація діагнозу ВВС у плода за допомогою

ехокардіографії, як в амбулаторному закладі, так і в спеціалізованому кардіохірургічному центрі, відповідала терміну 18-22 тижнів гестації, що відображає результат сумісної роботи фахівців різного рівня надання медичної допомоги і в зв'язку з розвитком технологій у пренатальній діагностиці та підвищенням кваліфікації лікарів, вказує на доцільність підтвердження даної патології у I триместрі вагітності.

Наведені особисті дані зазначеного підрозділу представлені в публікації: **Дудєріна Ю.В.**, Говсеєв Д.О., Галаган В.О., Куркевич А.К. Клінічна характеристика вагітних з ізольованими вродженими вадами серця у плода. Медична наука України, 2021, Vol. 17, №4. С. 56-62.

3.2. Оцінка показників плацентарних факторів ангіогенезу у вагітних з ВВС у плода

Метою даного підрозділу роботи було визначення вмісту ангіогенного фактору PLGF та антиангіогенного sFLT-1 у сироватці крові вагітних з ізольованими ВВС у плода та у вагітних зі здоровим плодом, оскільки процеси васкуло- та ангіогенезу знаходяться під контролем різних факторів росту плаценти та їх рецепторів. У розділі проведений аналіз показників вмісту білка PLGF, який має проангіогенну дію на фетоплацентарний кровообіг та показника sFLT-1, яка в свою чергу виконує роль антагоніста PLGF і пригнічує його взаємодію з рецепторами. На сьогодні найбільш вивчена значимість про- і антиангіогенних факторів у вагітних як предикторів патологічних станів у вагітної, особливо у випадках преєклампсії [25,27]. Вважали за доцільне визначення вищезазначених плацентарних факторів у сироватці крові вагітних, враховуючи їх порушення на материнсько-фетальному рівні, що може бути однією з причин вродженої серцево-судинної патології у плода. Оскільки наведені різні дані щодо показників вмісту плацентарних факторів у крові жінок з неускладненим перебігом вагітності

і патологією у плода в різні терміни гестації, зростання чутливості та специфічності даного показника по мірі зростання терміну вагітності, а також контролю за станом плода і враховуючи практичну можливість забору крові у вагітних в акушерському стаціонарі, проводили обстеження жінок обох груп у III триместрі вагітності. Забір крові у вагітних досліджуваної та контрольної груп для визначення вмісту PLGF та fms- тирозинкінази проводили в терміні 37-41 тиждень. Слід зазначити, що вагітні зверталися до пологового будинку з підтвердженою ізольованою ВВС у плода та з метою подальшого спостереження за перебігом вагітності і визначення тактики родорозродження. Обстеження щодо плацентарних факторів у крові вагітних проводили з урахуванням віку жінок. За результатами дослідження вікові показники обох груп були статистично порівнянними і їх аналіз не виявив статистично значущої різниці між ними, а саме вік жінок з ізольованими ВВС у плода склав у середньому $28,36 \pm 5,12$, контрольної групи – $29,63 \pm 5,39$ ($p=0,239$), що свідчить про відсутність даної вікової категорії, щодо наявності високого ризику розвитку вроджених вад у плода.

Результати дослідження показали, що дані рівня PLGF у крові жінок досліджуваної групи відповідали в середньому $93,73 \pm 77,32$ пг/мл, у той час як у контрольній групі даний показник становив $198,63 \pm 168,27$ пг/мл (рис.3.8,3.9).



Рис.3.8 Середній рівень PLGF у крові вагітних досліджуваної групи (пг/мл)

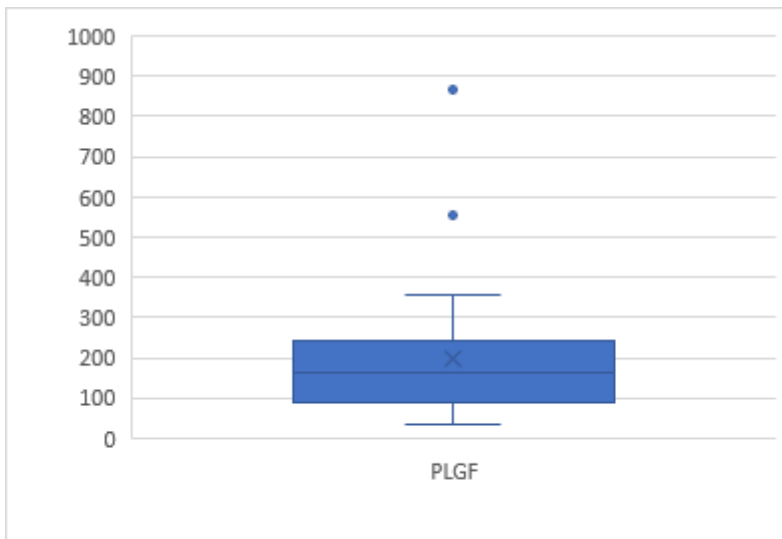


Рис.3.9 Середній рівень PLGF у крові вагітних контрольної групи (пг/мл)

При порівнянні показника PLGF у крові вагітних обох груп, отримали в два рази нижчі дані в досліджуваній групі з достовірною різницею ($p=0,002$), що може свідчити про наявність порушення ангиогенезу плаценти у жінок з ізольованою ВВС у плода.

Середній рівень антиангіогенного фактору sFlt-1 у сироватці крові жінок досліджуваної групи відповідав даним $9779,44 \pm 5407,53$ пг/мл (рис.3.10), натомість у вагітних контрольної групи він варіював у межах $3124,6 \pm 1624,53$ (рис.3.11). При порівняльному аналізі вищенаведених показників обох груп, наявна статистично значуща різниця ($p < 0,001$).

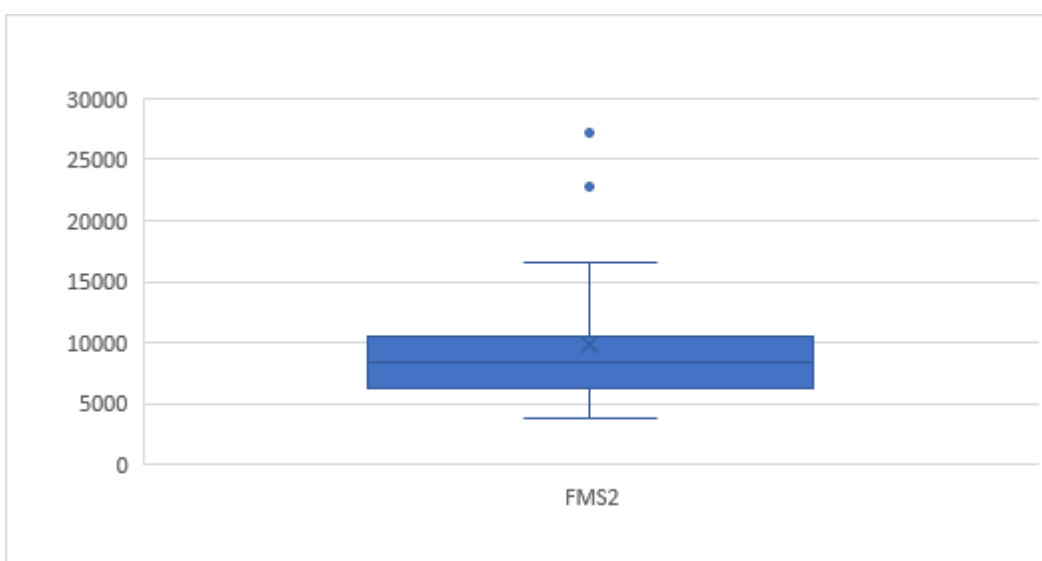


Рис.3.10 Рівень fms-тирозинкінази у жінок з ВВС у плода (пг/мл)

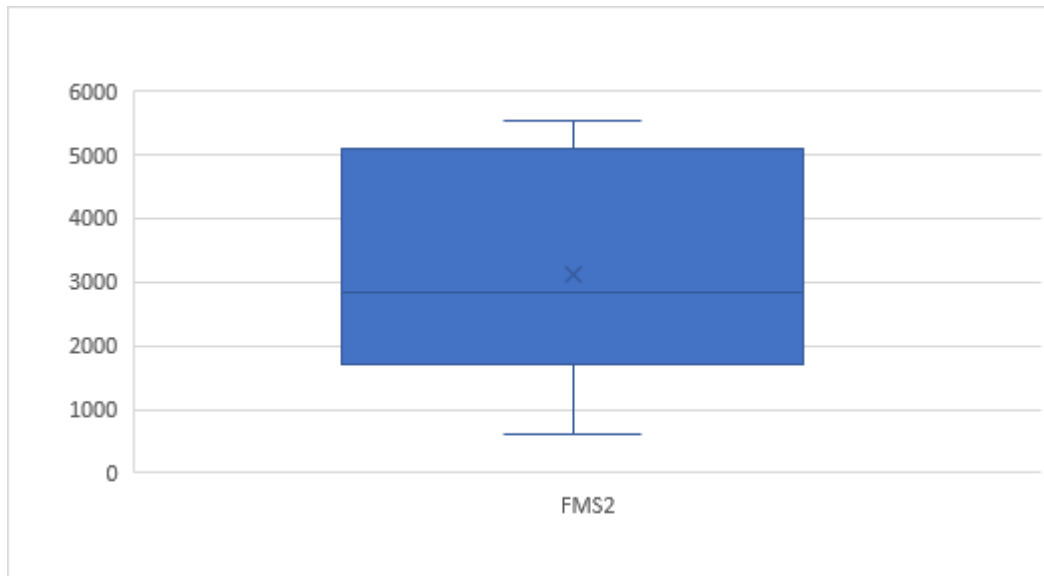


Рис.3.11 Рівень sFlt-1 у жінок контрольної групи (пг/мл)

Підвищений вміст антиангіогенного фактору sFlt-1 у сироватці крові вагітних досліджуваної групи порівняно з контролем може свідчити про виникнення або наявність судинних порушень у системі “мати-плацента-плід” протягом всього терміну вагітності.

У даній роботі визначався не тільки вміст маркерів ангиогенезу плаценти, а також їх співвідношення. Взаємодія факторів PlGF та fms-тирозинкінази і їх співвідношення може мати важливе значення для визначення стану ендотеліального бар'єру плаценти, стану самого плода та в подальшому новонародженого при вадах ССС. У групі вагітних з ВВС у плода співвідношення sFlt/PlGF склало $180,9 \pm 151,1$, у групі контролю – $15,76 \pm 14,7$. Різниця показників є статистично достовірною ($p < 0,001$), що вказує на підвищений вміст sFlt-1 у крові вагітних з вадю серця у плода.

Використання у даній роботі статистичного методу у вигляді багатofакторної моделі логістичної регресії підтвердило вірогідність впливу рівнів плацентарних факторів у сироватці крові вагітної на виникнення ВВС у плода. Завдяки вищезгаданому методу був розроблений калькулятор ризику, який,

використовуючи рівні плацентарних факторів вагітної, розрахував ймовірність виникнення серцевої вади у плода (значення ймовірності від 0 до 1).

Таким чином, враховуючи відсутність соматичної патології у жінок досліджуваної групи, в особливості прееклампсії, аутоімунних захворювань, плацентарної недостатності, інфекцій та іншої патології, можна стверджувати, що на достовірну відмінність у рівнях показників обох груп вплинула наявність ізольованої ВВС у плода. За результатами власних досліджень, дана гіпотеза підтверджується наявністю морфологічних та імуногістохімічних змін у плацентарному бар'єрі жінок досліджуваної групи у вигляді інфарктів, фіброзу, міжворсинчастого фібриноїду та порушення експресії PLGF у структурах плаценти [109], що призводять до змін стромально-судинних процесів зі зниженням перфузії, і відповідають терміну “плацентарна дисфункція”. На сьогодні триває пошук біомаркерів як предикторів вродженої патології ССС у плода та плацентарної недостатності.

Отримані результати у вигляді зниження фактору росту плаценти в крові вагітних з ізольованими ВВС у плода та підвищення антиангіогенного фактору в даній групі в III триместрі у порівнянні зі здоровим плодом, можуть опосередковано свідчити про порушення ангіогенезу у фетоплацентарній системі і дають можливість запропонувати включення даних маркерів плацентарної функції у протокол обстеження вагітних. Крім того, отримані дані щодо вмісту плацентарних факторів ангіогенезу у крові вагітних можуть бути використані в майбутніх дослідженнях в різні терміни гестації на популяційних вибірках.

Наведені особисті дані, зазначеного підрозділу представлені у публікації: **Дудеріна Ю.В.** Плацентарні фактори у вагітних з ізольованими вадами серця у плода. Український журнал “Перинатологія і педіатрія”. 2023, №3(95). С.6-11 (Scopus).

3.3 Вивчення ультразвукових доплерографічних даних кровотоку плода з ізольованою ВВС на різних термінах гестації

Усі ультразвукові обстеження і доплерографічні вимірювання у плодів в II триместрі виконувалися у період від 20 до 24 тижнів гестації, а в III триместрі – від 32 до 36 тижнів. Досліджувана група плодів з ВВС (n=30) була поділена на 2 підгрупи в залежності від типу вади серця: I підгрупа (n = 12; 40%) – прості вади серця, II підгрупа (n = 18; 60%) – складні вади серця. Контрольна група складала 60 плодів. До I підгрупи були віднесені такі ВВС, як – судинне кільце та септальні вади – ДМШП і ДМПП; до II підгрупи – ТМС, КоА, ГЛВС, АВК, ТФ, ДОМС, атрезія легеневої артерії. Перелік форм ВВС, наданий в додатку 1.

Для оцінки мозкового кровотоку ми порівнювали доплерографічні показники С, Д, СДІ, ПІ та ІР в СМА у плодів досліджуваної та контрольної груп на різних термінах вагітності. Як видно з таблиці 3.3, у II триместрі у плодів з простою ВВС (I підгрупа) порівняно з контрольною групою були достовірно знижені показники СДІ та ІР (відповідно $4,60 \pm 0,67$ і $5,74 \pm 1,03$; $p < 0,001$ та $0,80 \pm 0,04$ і $0,84 \pm 0,04$; $p < 0,01$), тоді як ПІ був знижений недостовірно (відповідно $1,62 \pm 0,20$ і $1,74 \pm 0,14$; $p = 0,07$). У плодів зі складною ВВС (II підгрупа) усі показники мозкового кровотоку були достовірно значно знижені порівняно з контрольною групою (СДІ = $4,35 \pm 0,88$; $p < 0,001$; ПІ = $1,49 \pm 0,19$; $p < 0,001$; ІР = $0,80 \pm 0,04$; $p < 0,001$). Отримані дані, наведені в таблиці 3.3 показали, що зниження індексів мозкового кровотоку в II триместрі, як і в I, а також в двох підгрупах відбувалося за рахунок зниження пікової систолічної швидкості (С), тоді як мінімальна діастолічна швидкість (Д) не відрізнялася від показників контрольної групи.

У III триместрі усі показники мозкового кровотоку у плодів як з простою, так і складною вадю серця були достовірно нижчими, порівнюючи з контролем ($p < 0,01$). У плодів з простою вадю серця (I підгрупа) отримали нижчі значення СДІ, ПІ та ІР (відповідно $5,34 \pm 0,77$; $1,65 \pm 0,14$ та $0,80 \pm 0,04$) порівняно з контрольною групою відповідно $6,34 \pm 1,13$, $p=0,001$; $1,86 \pm 0,16$, $p < 0,001$ та

0,84 ±0,04. $p < 0,01$) були за рахунок недостовірного зниження С та недостовірного підвищення Д. У групі складних вад серця у плода (II підгрупа) спостерігалось значне достовірне зниження індексів мозкового кровотоку, яке відбулося за рахунок як достовірного зниження С, так і підвищення Д (відповідно 40.56 ± 7.29 та 51.60 ± 12.30 , $p < 0,001$; 10.24 ± 2.76 та 8.32 ± 2.39 , $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою). Отримані дані узгоджуються з літературними даними, щодо впливу наявності складної вади серця у плода на мозковий кровообіг і відповідно на показники кровотоку у СМА [110,111].

Таблиця 3.3

Доплерографічні показники кровотоку в СМА

в II (20-24 тижнів гестації) і III (32-36 тижнів гестації) триместрах вагітності

Термін вагітності	Показник СМА	Група з ВВС		Контрольна група (n = 60)	p-value	
		Прості (n = 12)	Складні (n = 18)		прості vs. контроль	складні vs. контроль
II триместр	С	25.15±4.46	24.48±8.38	30.74±5.17	<0,01	<0,01
	Д	5.50±0.77	5.65±1.78	5.57±1.55	0,86	0,81
	СДІ	4.60±0.67	4.35±0.88	5.74±1.03	<0,001	<0,001
	ПІ	1.62±0.20	1.49±0.19	1.74±0.14	0,07	<0,001
	ІР	0.80±0.04	0.76±0.04	0.84±0.04	<0,01	<0,001
III триместр	С	45.34±15.29	40.56±7.29	51.60±12.30	0,20	<0,001
	Д	8.61±3.11	10.24±2.76	8.32±2.39	0,77	<0,05
	СДІ	5.34±0.77	4.14±0.90	6.34±1.13	0,001	<0,001
	ПІ	1.65±0.14	1.53±0.27	1.86±0.16	<0,001	<0,001
	ІР	0.80±0.04	0.74±0.05	0.84±0.04	<0,01	<0,001

Прим. С – пікова систолічна швидкість, см/с; Д – мінімальна діастолічна швидкість, см/с; СДІ – систоло-діастолічний індекс; ПІ – пульсаційний індекс; ІР – індекс резистентності.

При аналізі найбільш чутливого і загальноживаного в акушерській практиці показника ПІ в СМА, виявлено, що в II триместрі тільки у плодів зі складною ВВС даний показник був достовірно нижчим порівняно з контрольною

групою, проте в III триместрі у всіх плодів з ВВС (I і II підгрупи) III був значно нижчим ($p < 0,001$) (Рис. 3.12)

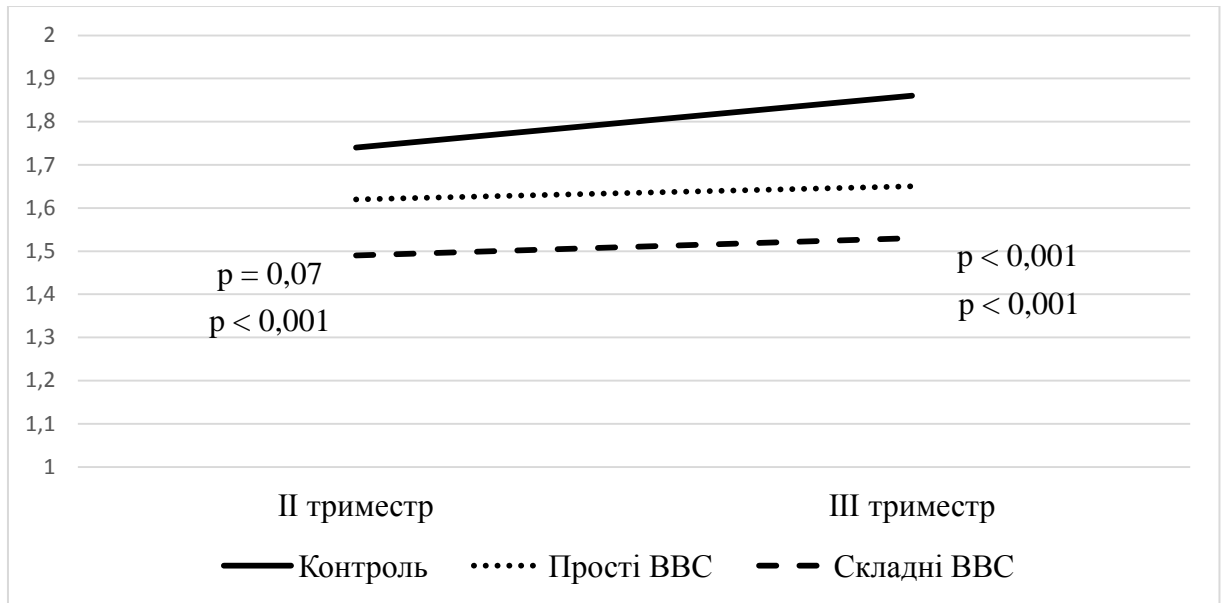


Рис.3.12 III у СМА у різні терміни вагітності в обох групах.

Отримані дані свідчать про значний вплив вади серця на мозковий кровообіг, починаючи з II триместру вагітності, особливо у випадку складної ВВС. Тому, зниження III в II триместрі може бути додатковим ультразвуковим маркером наявності серцево-судинної патології у плода та показанням до проведення поглибленого експертного обстеження ССС фетальним кардіологом для виключення складної вади серця в спеціалізованому кардіологічному закладі.

Аналогічно до СМА ми оцінювали кровотік через ПА у плодів з ВВС і в контрольній групі. Доплерографічні показники в ПА відображають особливості фето-плацентарного кровообігу і залежать як від змін в резистентності плаценти, так і внутрішньоутробного стану плода.

Дані, наведені в таблиці 3.4, показали відсутність достовірної різниці в показнику доплерографічного індекса кровотоку в ПА у плодів з простими вадами серця (I підгрупа) та контрольною групою. Пікова систолічна швидкість (С), як в II так і в III триместрах була достовірно нижчою порівняно з контрольною групою (відповідно $37,25 \pm 5,30$ і $47,38 \pm 9,00$ порівняно з $41,15 \pm 5,40$, $p < 0,05$ і $57,91 \pm 8,79$, $p < 0,01$). Слід зазначити, що за рахунок зниження Д в II та III триместрах

вагітності, показники СДІ, ПІ та ІР були близькими до контрольної групи. (табл.3.4)

Таблиця 3.4

Доплерографічні показники кровотоку в ПА в ІІ (20-24 тижнів гестації) і ІІІ (32-36 тижнів гестації) триместрах

Термін вагітності	Показник ПА	Група з ВВС		Контрольна група (n = 60)	p-value	
		Прості (n = 12)	Складні (n = 18)		прості vs. контроль	складні vs. контроль
ІІ триместр	С	37.25±5.30	35.52±5.29	41.15±5.40	<0,05	<0,001
	Д	9.98±2.68	8.80±2.68	11.57±2.91	0,08	<0,001
	СДІ	3.93±0.07	4.33±1.16	3.71±0.82	0,47	<0,05
	ПІ	1.24±0.13	1.36±0.20	1.17±0.16	0,14	<0,01
	ІР	0.74±0.06	0.75±0.06	0.71±0.06	0,19	<0,05
ІІІ триместр	С	47.38±9.00	48.92±8.42	57.91±8.79	<0,01	<0,001
	Д	17.93±4.74	16.90±3.04	21.87±5.58	<0,05	<0,001
	СДІ	2.71±0.38	2.92±0.39	2.72±0.35	0,91	0,06
	ПІ	0.99±0.15	1.15±0.24	0.94±0.10	0,30	<0,01
	ІР	0.63±0.05	0.65±0.04	0.62±0.05	0,76	<0,05

Прим. С – пікова систолічна швидкість, см/с; Д – мінімальна діастолічна швидкість, см/с; СДІ – систоло-діастолічний індекс; ПІ – пульсаційний індекс; ІР – індекс резистентності.

У плодів зі складними вадами серця (ІІ підгрупа), всі показники кровотоку через ПА, за винятком СДІ в ІІ триместрі, були достовірно вищими порівняно з контрольною групою як в ІІ, так і в ІІІ триместрах. Якщо в І триместрі вагітності опір кровотоку в ПА є високим, то по мірі прогресування вагітності і поступового дозрівання плаценти опір плацентарного кровотоку знижувався для збільшення об'ємного кровотоку і забезпечення нормального функціонування плода. При порушенні функції плаценти, що спостерігалось у досліджуваній групі, підвищувався опір фето-плацентарного кровотоку і зменшувався кровотік через ПА. Як видно з таблиці 3.4 зменшення кровотоку відбулося за рахунок зниження

С (особливо в III триместрі) порівняно з контрольною групою (відповідно 48.92 ± 8.42 та 57.91 ± 8.79 , $p < 0,001$), а також зниження Д (відповідно 16.90 ± 3.04 та 21.87 ± 5.58 $p < 0,001$).

Отже, згідно отриманих даних підвищення показників ПІ та ІР в ПА в II триместрі може поєднуватися зі складною вадою серця у плода і бути ще одним ультразвуковим маркером і показанням до виконання поглибленої фетальної ехокардіографії для виключення складної серцевої патології, що узгоджується з останніми літературними даними [112]. В Таблиці 3.4 та рисунку 3.13 показано, що особливо чутливим і достовірним виявився ПІ в ПА, який був значно вищим у плодів зі складною вадою серця в II і III триместрах (відповідно $1,36 \pm 0,20$ та $1,15 \pm 0,24$) порівняно з контрольною групою (відповідно $1,17 \pm 0,16$, $p < 0,01$ та $0,94 \pm 0,10$, $p < 0,01$).

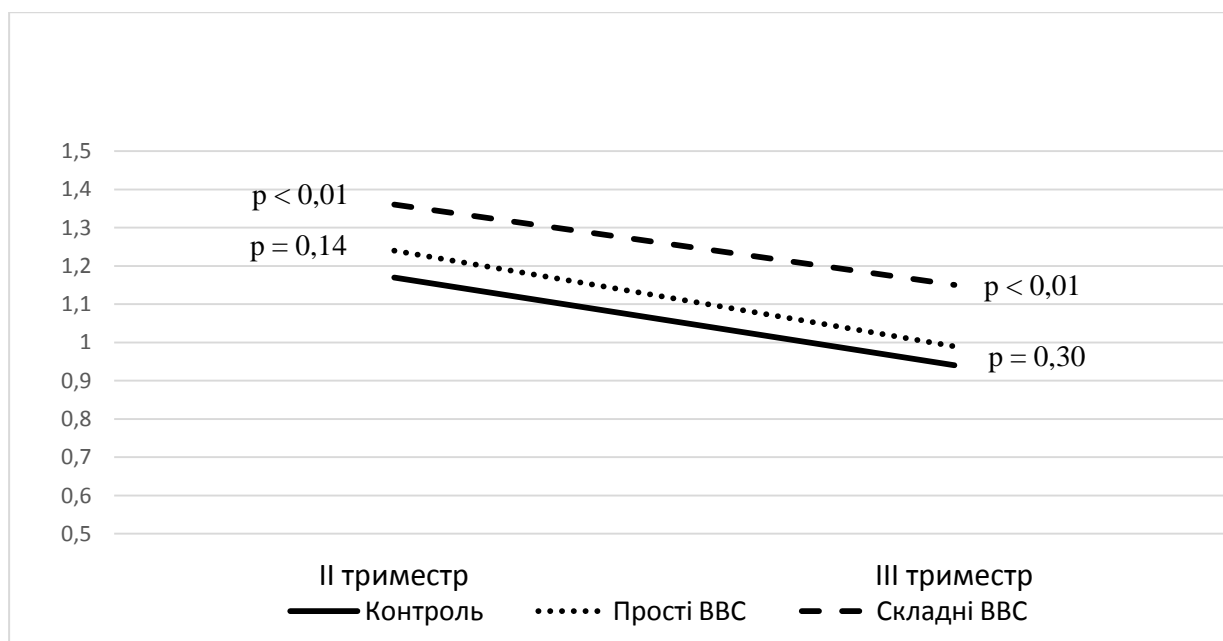


Рис.3.13 Пульсаційний індекс у ПА у різні терміни вагітності в обох групах

Оскільки ПІ в СМА та ПА виявився найчутливішим маркером у досліджуваній групі, була необхідність в додатковому порівнянні МПІ, який є співвідношенням ПІ в СМА і ПА у двох підгрупах плодів з ВВС і контрольній групі.

Аналізуючи дані Таблиці 3.5, варто відмітити, що МПІ був достовірно нижчим у плодів з ВВС в II триместрі (I підгрупа - $1,33 \pm 0,20$, II підгрупа - $1,12 \pm 0,24$,

контрольна група - $1,53 \pm 0,33$, p відповідно $<0,05$ і $<0,001$), але особливо відрізнявся від контрольної групи в III триместрі (I підгрупа - $1,69 \pm 0,22$, II підгрупа - $1,36 \pm 0,27$, контрольна група - $2,00 \pm 0,28$, $p < 0,001$). Крім того, на відміну від окремих ПІ в СМА і ПА даний інтегральний показник стану фето-плацентарного кровотоку достовірно відрізнявся між групами у плодів з простою і складною вадою серця в II і III триместрах ($p < 0,05$), що свідчить про більш негативний вплив складної вади серця на фето-плацентарну гемодинаміку на різних термінах гестації.

Таблиця 3.5

Доплерографічні показники мозково-плацентарного індексу в II (20-24 тижнів гестації) і III (32-36 тижнів гестації) триместрах вагітності

Термін вагітності	Група з ВВС		Контрольна група (n = 60)	P		
	Прості (n = 12)	Складні (n = 18)		прості ВВС та складні	прості ВВС та контроль	складні ВВС та контроль
II триместр	$1,33 \pm 0,20$	$1,12 \pm 0,24$	$1,53 \pm 0,33$	$<0,05$	$<0,05$	$<0,001$
III триместр	$1,69 \pm 0,22$	$1,36 \pm 0,27$	$2,00 \pm 0,28$	$<0,05$	$<0,001$	$<0,01$

Отримані доплерографічні показники МПІ наведені в таблиці 3.5 узгоджуються з дослідженням Donofrio et al. (2003), які оцінювали МПІ як показник мозкової ауторегуляції і виявили достовірне зниження МПІ у 44% плодів з ВВС в III триместрі [115].

Наведені дані на рисунку 3.14 повторно підтверджують, що найнижчий показник МПІ в II і III триместрах був у плодів зі складною вадою серця, який достовірно відрізнявся від аналогічного показника у групі з простою вадою серця і контрольною групою.

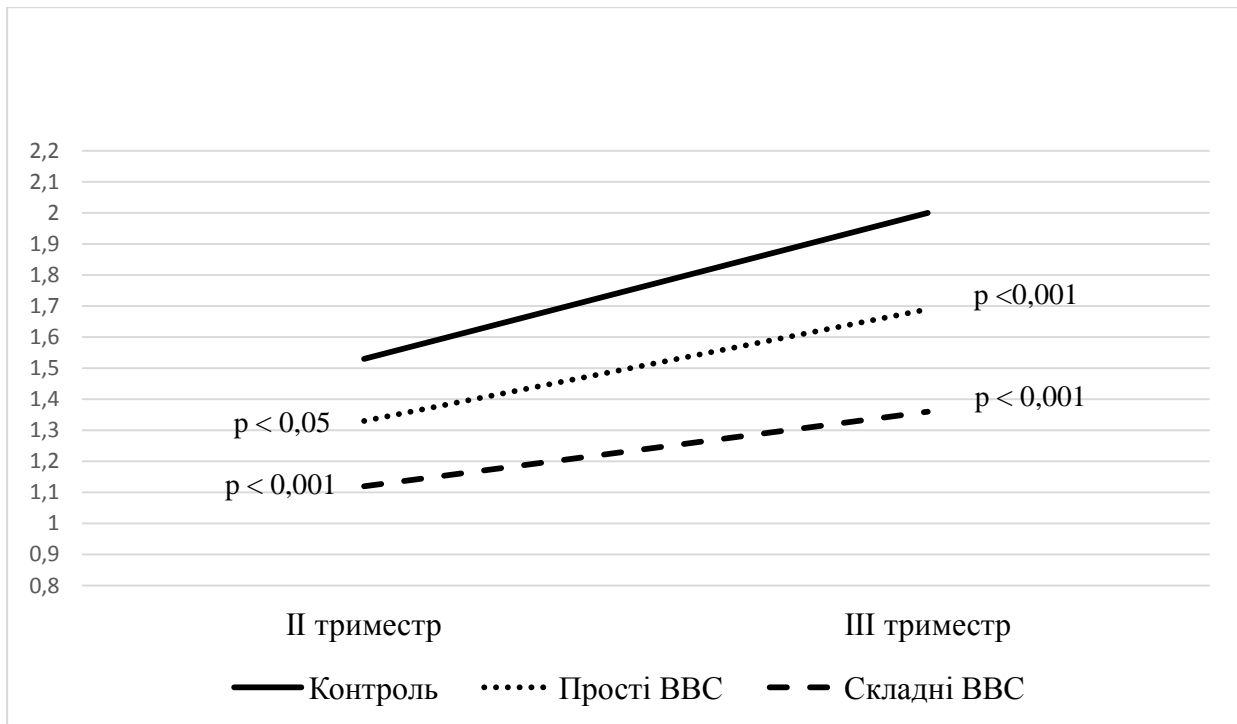


Рис.3.14 Мозково-плацентарний індекс у різні терміни вагітності

При аналізі показників кровотоку у вензній протоці (СДІ та ПІ), як видно з Таблиці 3.6, не виявлено достовірної різниці між групами з ВВС і контрольною групою. Окремі літературні дані вказують на зміни кровотоку та доплерівських показників у вензній протоці при наявності вади серця, що в основному стосується випадків, коли у плода діагностується патологія правих відділів серця з обструкцією чи вираженою недостатністю кровотоку через тристулковий клапан або наявні ознаки внутрішньоутробної серцевої декомпенсації [113]. Слід зазначити, що при проведенні обстеження у плодів досліджуваної групи таких випадків не спостерігалось, за винятком трьох випадків агенезії вензної протоки, коли показники кровотоку через вензну протоку були не змінені порівняно з контрольною групою.

Таблиця 3.6

Характеристика доплерографічних показників кровотоку в венозній протоці в II (20-24 тижнів гестації) і III (32-36 тижнів гестації) триместрах вагітності

Термін вагітності	Показник ВП	Група з ВВС		Контрольна група (n = 60)	p	
		Прості (n = 12)	Складні (n = 18)		прості ВВС контроль	складні ВВС контроль
II триместр	СДв.	2,35±0,53	2,48±0,55	2,45±0,70	0,60	0,84
	Пів.	0,72±0,16	0,75±0,21	0,70±0,15	0,90	0,36
III триместр	СДв.	1,92±0,33	1,86±0,42	2,10±0,36	0,12	0,06
	Пів.	0,63±0,12	0,59±0,15	0,59±0,08	0,25	0,61

Прим. СДв. – систоло-діастолічний індекс; Пів. – пульсаційний індекс.

Отже, оцінка кровотоку через венозну протоку не може бути ультразвуковим скринінговим маркером наявності вади серця у плода в II або III триместрах.

Таким чином, на основі аналізу даних УЗД та доплерографічних вимірювань у плодів з ВВС виявлено зниження показника ПІ у СМА в II триместрі вагітності, які можна запропонувати в якості додаткового ультразвукового маркеру наявності серцево-судинної патології у плода та показанням до проведення експертного обстеження ССС фетальним кардіологом з метою діагностики складної вади серця.

3.4. Аналіз даних клініко-генетичних обстежень новонароджених з ізольованими ВВС.

3.4.1. Клінічна характеристика новонароджених з ізольованими ВВС у порівнянні зі здоровими дітьми.

Відповідно до критеріїв включення у досліджувану групу, проводився аналіз антропометричних даних у 30 доношених новонароджених з клінічно

підтвердженим діагнозом ВВС лікарем-кардіологом за допомогою УЗД на базі спеціалізованого кардіологічного центру IV рівня акредитації. Діти двох груп дослідження народилися доношеними, від здорових жінок і без супутньої патології. Показник терміну гестації при народженні дітей із ВВС відповідав у середньому $38,07 \pm 0,94$ тижнів, у контрольній групі – $39,07 \pm 1,2$, що вказує на достовірну різницю між групами ($p = 0,002$), та підтверджує доношену вагітність і обумовлено родорозродженням у більш ранні терміни у зв'язку з наявністю ВВС у плода. Аналіз отриманих результатів щодо антропометричних даних новонароджених двох груп та терміну гестації наведені в таблиці 3.7.

Таблиця №3.7

Клінічна характеристика новонароджених обох груп дослідження та їх гестаційний вік (тижні), $M \pm m$

Показник	Досліджувана група	Контрольна група	P
Гестаційний вік, тижні	$38,07 \pm 0,94$	$39,07 \pm 1,2$	$p = 0,002$
Маса тіла, г	$3182 \pm 410,92$	$3386 \pm 404,35$	$p = 0,055$
Довжина тіла, см	$51,52 \pm 2,94$	$52,63 \pm 2,31$	$p = 0,232$
Обвід голови, см	$34,06 \pm 1,77$	$34,47 \pm 1,07$	$p = 0,794$

Маса тіла новонароджених досліджуваної групи становила в середньому $3182 \pm 410,92$ г, що статистично не мало різниці з групою контролю. Вище наведені показники щодо маси тіла новонароджених вказують на відсутність значимої різниці між групами, що підтверджує правильний вибір критеріїв включення вагітних до дослідження. Аналіз показника довжини тіла дітей з ВВС відповідав значенню $51,52 \pm 2,94$ см і не мав достовірної різниці у порівнянні з дітьми контрольної групи – $52,63 \pm 2,31$, ($p = 0,232$).

Вважали за доцільне включити до антропометричних даних показник обводу голови у новонароджених, оскільки зміна даного виміру може бути складовою синдромальної патології, починаючи з неонатального періоду. Аналізуючи дані двох груп виявлена відсутність достовірної різниці у групах ($p=0,794$) (табл.3.7).

Оцінка стану дітей при народженні визначалася в балах за шкалою Апгар на 1 та 5 хвилині життя і склала в середньому у дітей з ВВС на 1 хвилині – $6,87 \pm 0,5$ балів, на 5 хвилині – $7,32 \pm 0,54$ балів; у контрольній групі відповідно – $7,23 \pm 0,43$ та $8,1 \pm 0,48$ балів. Отримана достовірна різниця в оцінці стану дітей з кращими показниками в контрольній групі як на 1 так і на 5 хвилинах життя ($p=0,004$, $p<0,01$), яка свідчить про вплив ВВС на стан дитини після народження та вказує на необхідність підвищеного моніторингу стану дитини (додатки: 2, 3, 4, 5).

Розподіл новонароджених з ВВС за статтю виявив перевагу чоловічої статі. Кількість новонароджених хлопчиків з ВВС склала 24 (80%) від загальної кількості обстежених. Значна кількість дітей з ВВС чоловічої статі в даній роботі обумовлена характером вибірки, яка в дослідженні є госпітальною і не відображає популяційні дані, щодо даного показника та наявності тих форм ВВС, які найчастіше зустрічаються у хлопчиків (ТМС, ТФ та інші).

Таким чином, новонароджені обох груп дослідження народилися доношеними, їх основні антропометричні дані такі як маса тіла, зріст та обвід голови на момент народження знаходилися у межах нормальних значень і достовірно не відрізнялися між собою. Відсутність затримки внутрішньоутробного росту у дітей з ізольованою вадю серця вказує на наявність компенсаторних механізмів у системі мати-плацента-плід. Виявлена різниця в оцінці стану дітей на 1 та 5 хв після народження з кращими показниками в контрольній групі, що не виключає вплив ВВС на стан дитини в перші хвилини життя. Слід зазначити, що перебіг раннього неонатального періоду у дітей з вадю серця не вимагав використання невідкладних та реанімаційних заходів.

3.4.2 Генетична характеристика новонароджених з ізольованими ВВС

У роботі наведені дані, які отримані в результаті аналізу медико-генетичних карт дітей з ізольованою вадою серця. З метою виключення синдромальних форм ВВС, проводилося проспективне МГК дітей у динаміці лікарем-генетиком спеціалізованого генетичного центру, який проводив клінічне обстеження та визначав об'єм лабораторного дослідження. У даному підрозділі проведений аналіз результатів МГК, яке включало: клініко-генеалогічні дані, оцінку фенотипу новонародженого з ВВС, оцінку отриманих лабораторних обстежень у дітей та оцінку даних пренатального біохімічного генетичного скринінгу. Запропоновані алгоритми проведення УЗ-доплерографічних, плацентарних обстежень та МГК у вагітних з ізольованою ВВС у плода та зі здоровим плодом.

За даними анамнезу у жінок досліджуваної групи була відсутня професійна шкідливість та шкідливі звички. Аналіз родоводу не виявив у батьків дитини з ВВС та у родичів I та II ступеню спорідненості вад розвитку, хромосомної, у т.ч. синдромальної патології. Були також відсутні в родині випадки кровноспорідненого шлюбу.

Одним з методів пренатальної діагностики є комбінований генетичний скринінг I та II триместру вагітності, який проводився з метою виявлення груп ризику хромосомної патології у плода. Аналіз отриманих результатів біохімічного скринінгу у вагітних досліджуваної групи показав, що у 24 (80%) жінок був проведений скринінг, показники якого знаходилися у межах нормальних значень (0,5-2,5 MOM). У 6 (20%) вагітних скринінг в I та II триместрі не проводився за бажанням жінки. Крім того, в одній вагітній був проведений не інвазивний пренатальний метод у вигляді НІПТ-тесту, з допомогою якого діагностуються найбільш часті хромосомні порушення у плода по крові вагітної і який не виявив у даному випадку анеуплоїдії. Варто наголосити, що пренатальний біохімічний генетичний скринінг I та II триместру вагітності має недостатню інформативність щодо наявності хромосомної патології у плода в порівнянні з іншими методами і потребує підтвердження чи виключення кількісних змін хромосом. У даній роботі

лише 4 (15%) жінок погодилися на проведення амніоцентезу, як одного з найбільш інформативних на сьогодні пренатальних досліджень. При проведенні цитогенетичного аналізу у плода на матеріалі амніотичної рідини у 100% випадків був отриманий з допомогою стандартного цитогенетичного методу та FISH-методу нормальний каріотип плода з виключенням мікроделеції довгого плеча хромосоми 22 (22q11.2), як найбільш частієї причини однієї з синдромальних форм ВВС – синдрому мікроделеції 22q11.2.

Недивлячись на відсутність клінічних проявів хромосомної патології та іншої синдромальної, у дітей з ВВС усім матерям досліджуваної групи було рекомендовано визначення каріотипу їхнім дітям після народження. Аналіз даних показав, що 15 (50%) жінок погодилися на проведення у їх дітей хромосомного аналізу, який відповідав нормі. Методом FISH була виключена мікроделеція по довгому плечу хромосоми 22 (22q11.2), як найбільш часта причина конотрункальних вад серця.

Слід зазначити, що в описі даних фенотипу у всіх дітей з ВВС не виявлено під час МГК підвищеного порогу стигматизації, інших вад розвитку, які можуть свідчити на користь синдромальної генетичної патології.

Отже, проведення клінічного та цитогенетичного обстеження дітей з ВВС не виявило хромосомної патології, в т.ч. мікроделеційного синдрому 22q11.2, що підтверджує наявність ізольованої вади серця.

3.4.3. Алгоритм надання спеціалізованої допомоги вагітним з ізольованими ВВС у плода та зі здоровим плодом

У процесі виконання даної роботи, яка потребувала мультидисциплінарного підходу в пренатальній діагностиці ВВС, в наданні акушерської допомоги та МГК, була необхідність у створенні алгоритму дій для своєчасної діагностики та надання кардіологічної та кардіохірургічної допомоги новонародженому з патологією ССС (рис.3.15).

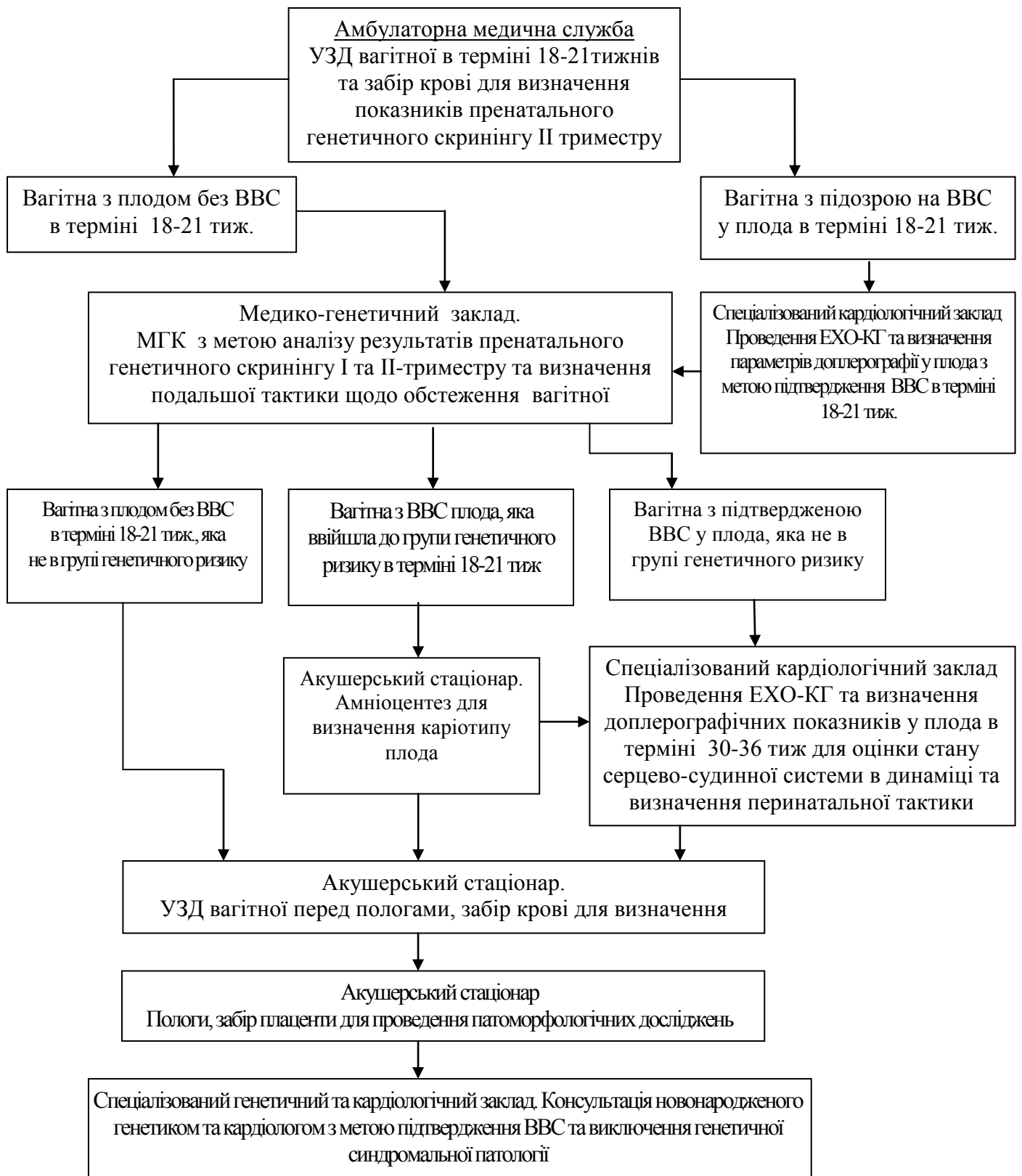


Рисунок 3.15 Алгоритм проведення доплерографічних і плацентарних обстежень та МГК у вагітних з ізольованою ВВС у плода та у вагітних зі здоровим плодом.

На сьогодні кожна вагітна має пройти ряд обстежень, починаючи з мережі амбулаторної медичної служби до пологового стаціонару з метою виключення

патологічних станів як у жінки так і у плода. Оскільки для діагностики вродженої патології, в т.ч. ВВС, найбільш інформативним терміном вагітності є II триместр (18-21 тиж.), алгоритм ведення жінки в амбулаторній службі починається із УЗД та визначення показників неінвазивного пренатального генетичного скринінгу у вигляді біохімічних обстежень, і/або НППТ-тесту. Враховуючи використання у роботі методу «випадок-контроль», кожна вагітна з ВВС у плода та зі здоровим плодом отримала МГК для аналізу показників генетичного пренатального скринінгу I і II триместру та визначення подальшої тактики обстеження. У випадку підозри чи виявлення ВВС у плода, вагітній проводилося ЕХО-КГ та визначення доплерографічних показників у терміні 18-22 тижнів у спеціалізованому кардіологічному закладі з метою підтвердження вади серця. У подальшому вагітні з підтвердженою ВВС у плода, які ввійшли до групи підвищеного генетичного ризику з хромосомної патології, були скеровані до акушерського стаціонару для проходження інвазивної пренатальної діагностики у вигляді амніоцентезу (за згодою жінки), з допомогою якого визначався каріотип майбутньої дитини. Повторні УЗД вагітної лікарем кардіологом проводилося у терміні 30-36 тижнів для оцінки стану ССС у динаміці та визначення перинатальної тактики. При зверненні вищезазначеної групи вагітних до акушерського стаціонару перед пологами проводився забір плацентарних факторів у крові жінки та забір плаценти після пологів для проведення патоморфологічних та гістохімічних досліджень. Обов'язковим етапом у вказаному алгоритмі було проведення ехокардіографічних обстежень та МГК у новонароджених з ВВС з метою підтвердження діагнозу вади серця та виключення синдромальної форми патології.

Стосовно вагітних з підтвердженою ізольованою ВВС у плода, які не ввійшли до групи підвищеного генетичного ризику, та вагітних зі здоровим плодом, наступним етапом був забір крові у жінок перед пологами для визначення плацентарних факторів в акушерському стаціонарі та забір плаценти після народження дитини для патоморфологічних та гістохімічних обстежень.

Новонароджені даної групи жінок були оглянуті лікарем генетиком та лікарем кардіологом у спеціалізованих медичних закладах.

3.4.4. Алгоритм надання спеціалізованої допомоги вагітним з ізольованими ВВС у плода в залежності від форми серцевої патології (критична/не критична).

Під час виконання даного дослідження виникла потреба у визначенні послідовності обстеження вагітних з критичними формами ізольованих ВВС у плода, що пов'язано, перш за все, з невідкладною кардіологічною та кардіохірургічною допомогою новонародженому, а також з наявністю генетичної синдромальної патології.



Рисунок 3.16 Алгоритм проведення клінічних обстежень у вагітних у залежності від форми ВВС у плода (критична/не критична).

З наведених даних рис. 3.16, кожній вагітній з підозрою чи наявністю ВВС у плода необхідне проведення ехокардіографічного обстеження у спеціалізованому кардіологічному закладі з метою підтвердження діагнозу критичної вади серця та оцінки клінічного перебігу. Вагітним з підтвердженою критичною ВВС показано проведення пренатального обстеження у терміні до 22 тижнів гестації у вигляді амніоцентезу з метою визначення каріотипу плода, в т.ч. мікроструктурних перебудов хромосом. Після генетичного обстеження плода з критичною вадю серця, необхідне МГК вагітної з метою постановки пренатального діагнозу та розрахунку генетичного ризику для сім'ї. У випадку діагностики у вагітної з ізольованою некритичною ВВС у плода до 22 тижнів вагітності, яка увійшла до групи високого генетичного ризику також необхідне проведення амніоцентезу для визначення каріотипу та подальшої МГК. При зверненні вагітної з некритичною ВВС у терміні після 22 тижнів з високим генетичним ризиком, рекомендовано проведення інвазивної пренатальної діагностики за бажанням жінки з наступною консультацією генетика. Вагітним з низьким генетичним ризиком та не критичним перебігом вади серця у плода до 22 тижнів гестації, також рекомендовано проведення каріотипування плода за бажанням жінки з наступним МГК. Жінкам, у яких діагностована не критична ізольована ВВС у плода після 22 тижнів гестації і які не увійшли до групи високого генетичного ризику, рекомендовано МГК вагітної для надання інформації щодо проведення генетичного обстеження новонародженого з метою виключення хромосомної та іншої синдромальної патології.

Таким чином, запропоновані алгоритми ведення вагітної передбачають обов'язкову участь фахівців акушерсько-гінекологічної, кардіологічної, медико-генетичної та патологоанатомічної (дослідження посліду) спеціалізованої служби. Використання даних алгоритмів дозволить пренатально діагностувати ВВС, виключити синдромальні форми вродженої генетичної патології, визначити рівень плацентарних факторів у крові вагітної, як індикаторів ССС порушень. У

свою чергу мультидисциплінарний підхід та моніторинг у веденні кожної вагітної забезпечить індивідуальний підхід у пренатальній діагностиці вроджених вад.

3.5 Морфологічні, гістологічні та імуногістохімічні особливості плаценти у породіль з ізольованими ВВС у новонародженого

3.5.1 Характеристика морфологічних та гістологічних даних плаценти у жінок, які народили дітей з ВВС

Характеризуючи морфологічні особливості структур плаценти у жінок з ВВС у новонародженого слід зазначити, що вага плацент жінок варіювала в межах від 300 до 650 г і складала в середньому $(465 \pm 15,5)$ г. Було відмічено, що у 15 (50%) випадків виявлена плацента, оточена валиком шириною 1,0-2,5см (рис.3.17)



Рис.3.17 Плацента з обідком.

У 25 (83%) плацентах під хоріальними оболонками виявлені дрібні інфаркти, які були розташовані центрально, парацентрально та по краям, розмірами 1-4 см, а в одній з плацент – до 8 інфарктів. (рис.3.18)

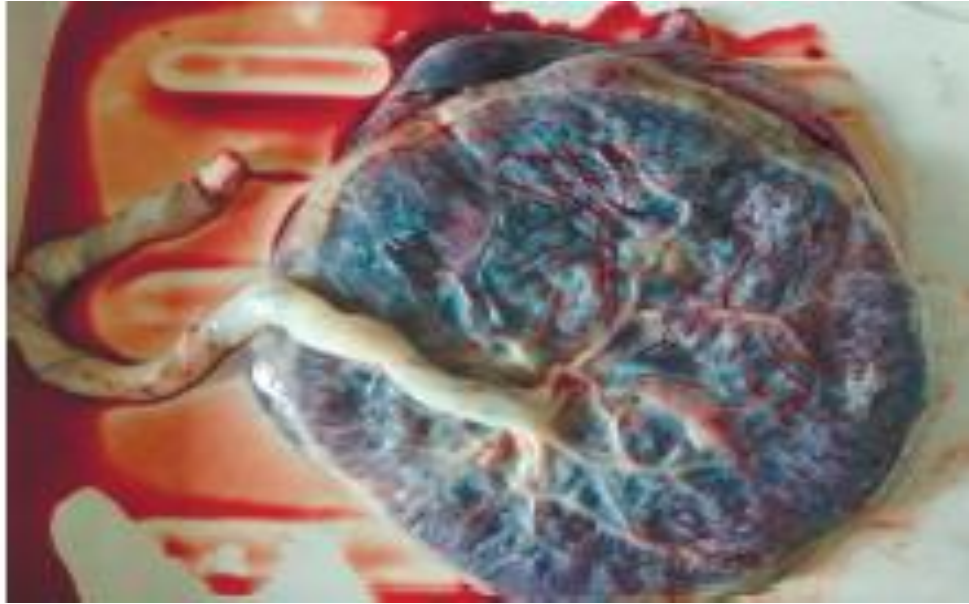


Рис.3.18 Плацента з множинними субхоріальними інфарктами, розташованими центрально та парацентрально.

Також в одному спостереженні відмічалась дводольова плацента.

Прикріплення пуповини в більшості випадків було центральне та парацентрально. В одному випадку була виявлена аномалія прикріплення та розгалуження судин в хоріальній плодовій частині. (рис.3.19)



Рис. 3.19 Аномалія прикріплення судин пуповини плаценти

Плодова поверхня у 83 % спостережень гладенька, блискуча, сіруватого кольору, напівпрозора з добре контурованим малюнком розгалуджень судин пуповини. Плідні оболонки тонкі, сірувато-білосуваті, місцями з помірним набряком. У 2 (6,3%) плацентах спостерігались дрібні, вогнищеві ущільнення (amnion nodosum), які являють собою дифузні білі вузлики. (додаток 6, 7).

У 83,3% випадків пуповина в діаметрі відповідала параметрам норми – 1,25-2,0 см. У 5 (16,6%) плацент пуповина була незначно потовщена за рахунок помірного набряку. У всіх спостереженнях судини пуповини представлені двома артеріями і однією веною. На розрізі тканина плаценти рожево-білуватого кольору, губчастого вигляду, а материнська поверхня дольчаста. Борозни переважно різні за глибиною. Глибокі борозни між котиледонами відзначені тільки в 5 (16,6%) випадках, неглибокі – у 4 (13,3 %), різної глибини – у 21 (70%) випадку. У половині плацент відмічалось повнокрів'я (додаток 8).

У більшості плацент гістоархітектоніка ворсинчастого дерева характеризувалася пропорційним розгалудженням, характерною щільністю ворсинок у міжворсинчастому просторі. (рис.3.20)

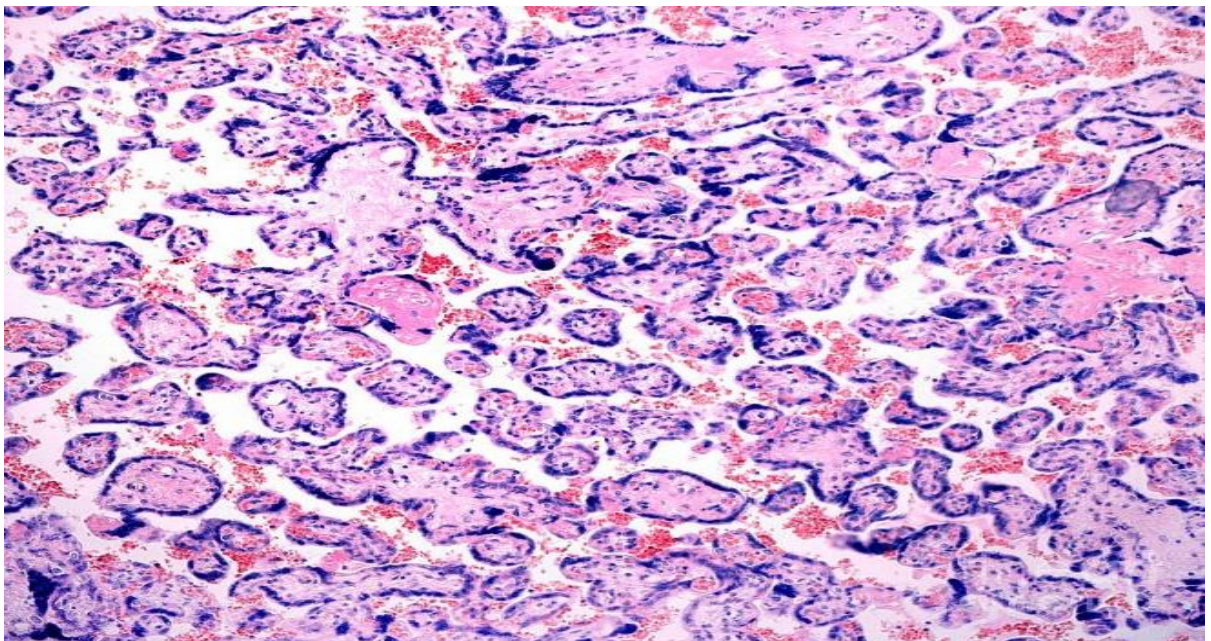


Рис.3.20 Гістоархітектоніка розгалудження ворсин Хоріона з характерною щільністю термінальних ворсинок в міжворсинчастому просторі. Зabarвлення за гематоксилін-еозином X 150.

Домінують рідкі опорні ворсини, в яких проходять артерії з товстою мязовою оболонкою та вузьким просвітом, а також розширені вени; проміжні диференційовані, а також термінальні ворсини приблизно в рівному співвідношенні. (рис.3.21)

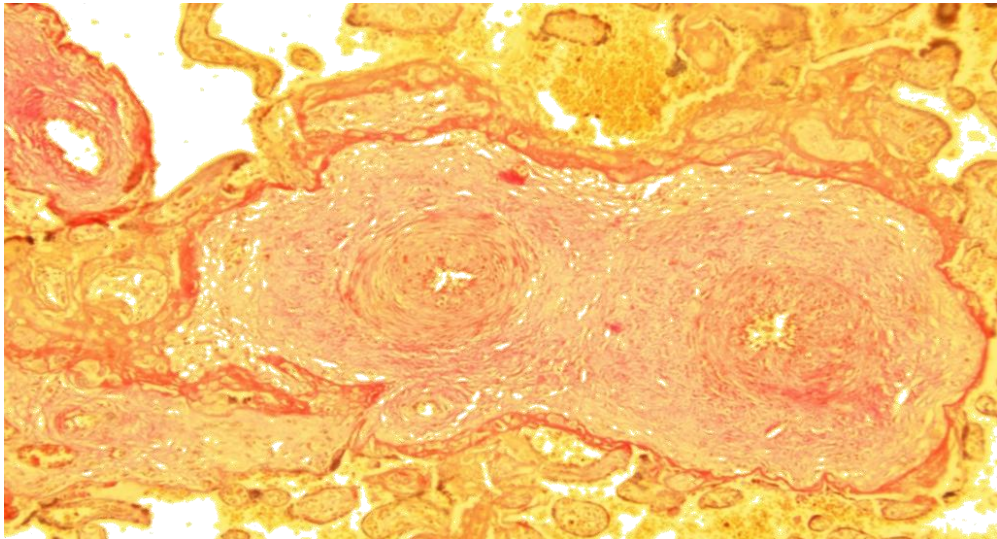


Рис.3.21 Периваскулярні сполучнотканинні манжети в опорних ворсинах зі значно звуженими просвітами судин. Забарвлення пікрофуксином по Ван Гізону x 200.

Термінальні ворсини добре васкуляризовані, мають пухку строму. У багатьох термінальних ворсинах спостерігається синусоїдальна трансформація капілярів з утворенням синцитіокапілярних мембран. Гістологічна оцінка ступеню зрілості ворсинчастого дерева дозволила виявити достатню його зрілість. Будова ворсинок в 90% спостережень відповідала гестаційному терміну 37-41 тижнів. (додаток 9)

У децидуальному шарі виявлено дистрофію окремих децидуальних клітин, оточених фібриноїдом, вогнищевий набряк та невелику кількість дрібновогнищевих лімфогістіоцитарних інфільтратів. (рис.3.22)

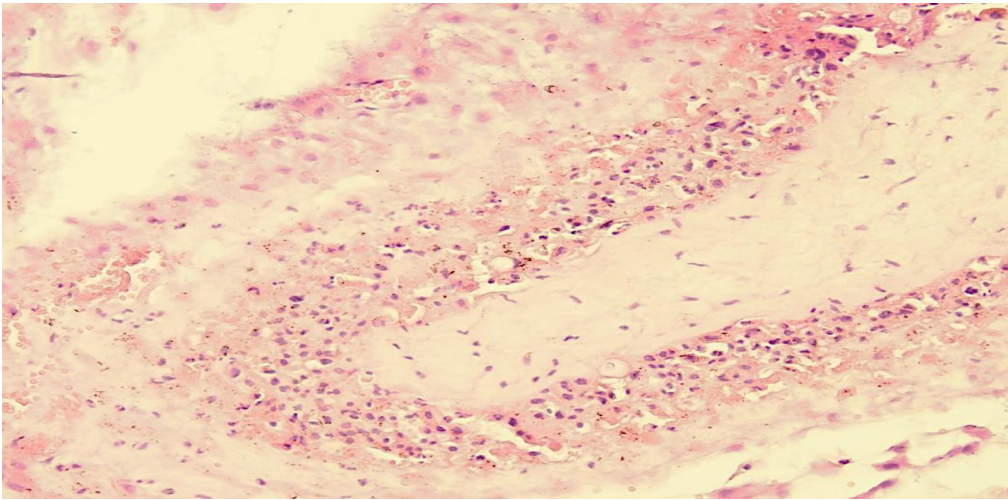


Рис.3.22 Децидуальний шар з дистрофією децидуальних клітин, дрібновогнищевими лімфогістіоцитарними інфільтратами та фібріноїдом. Забарвлення гематоксилин-еозином, x100.

У частині (18, 60%) плацент у товщі ворсинчастого хоріона зустрічалися різнокаліберні у діаметрі 0,5-3,0см білясто-жовтуваті інфаркти, помірна петрифікація. Інфаркти частіше локалізувалися у товщі ворсинчастого хоріона або ближче до базальної пластинки. (рис.3.23)

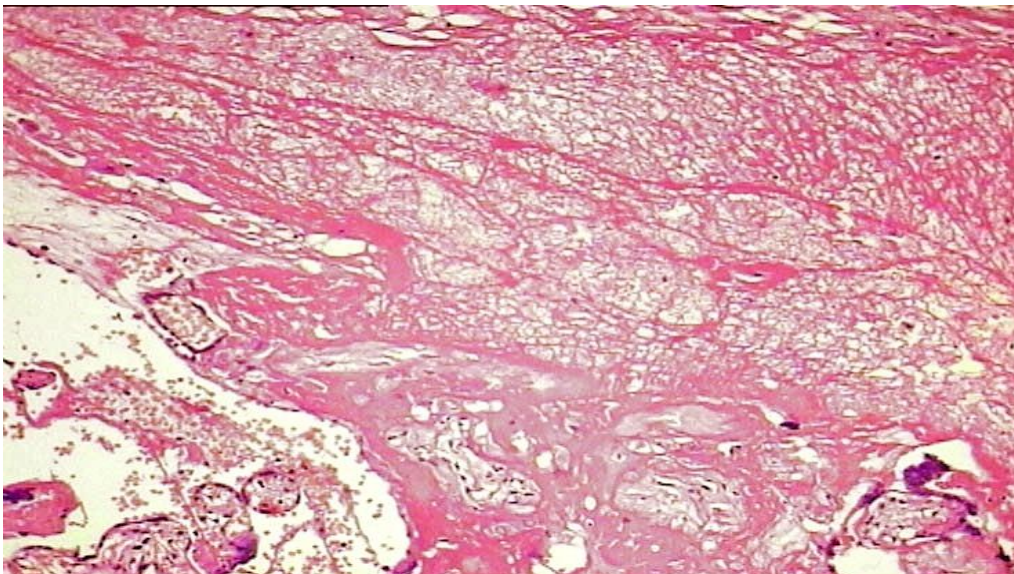


Рис.3.23 Облітерація фібріноїдом міжворсинчастого простору. Ворсини некротизовані, фетальні судини спорожнілі. Фарбування гематоксилін-еозином, x200.

На гістологічному рівні фібриноїдні некрози виявлені в стромі ворсин хоріону, що вказує на парціальне зниження плацентарних васкулярних процесів. Не відмічено їх значення в оцінці стану новонародженого, які народилися з масою 2800-3000 г, по шкалі Апгар 7-8 балів. Дані літератури наголошують на зв'язок фібриноїдних некрозів з клінічними проявами при масивних змінах, які займають площу більше 30% [71].

У 5(16,6%) плацент визначалися вогнища виражених фіброзних змін у стромі термінальних та проміжних ворсин зі збільшенням кількості синцитіальних вузликів і підвищеним відкладенням кальцинатів. (додаток 10, 11)
У 3 (10%) плацентах мали місце порушення дозрівання ворсин з їх гіперплазією за рахунок переваги стромы, зменшення кількості фетальних судин у термінальних ворсинках та синцитіокапілярних мембранах. (рис. 3.24)

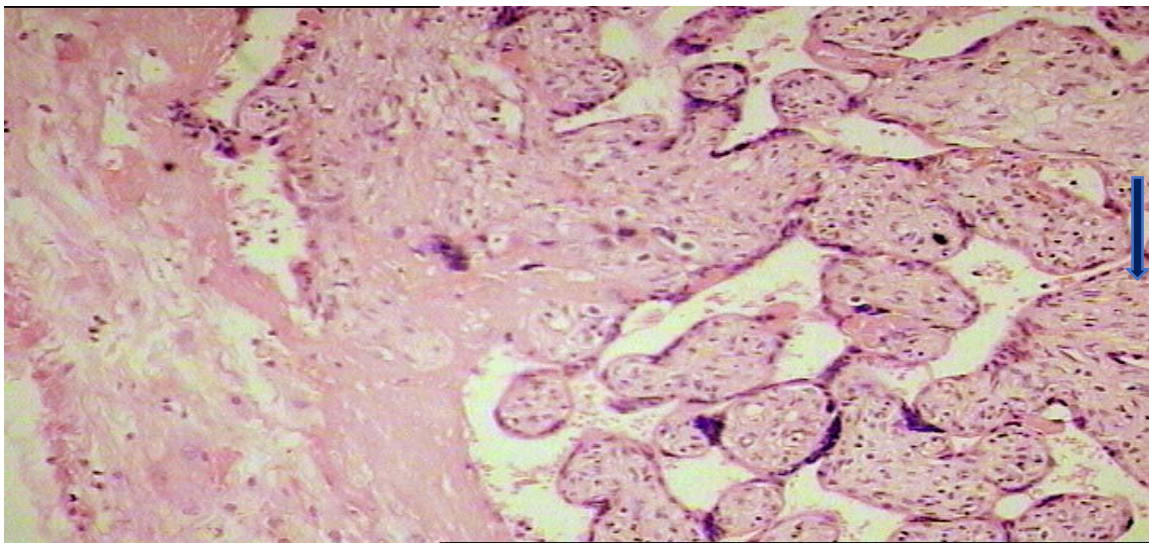


Рис. 3.24 Порушення дозрівання ворсин , гіперплазія за рахунок переваги стромы, дефіцит термінальних ворсин з гіпоплазією капілярів та синцитію капілярних мембран. Фарбування гематоксилін-еозином, x200.

У плацентах досліджуваної групи судини відрізнялися різним кровонаповненням, особливо визначалося значне розширення судин проміжних ворсин. (рис.3.25)

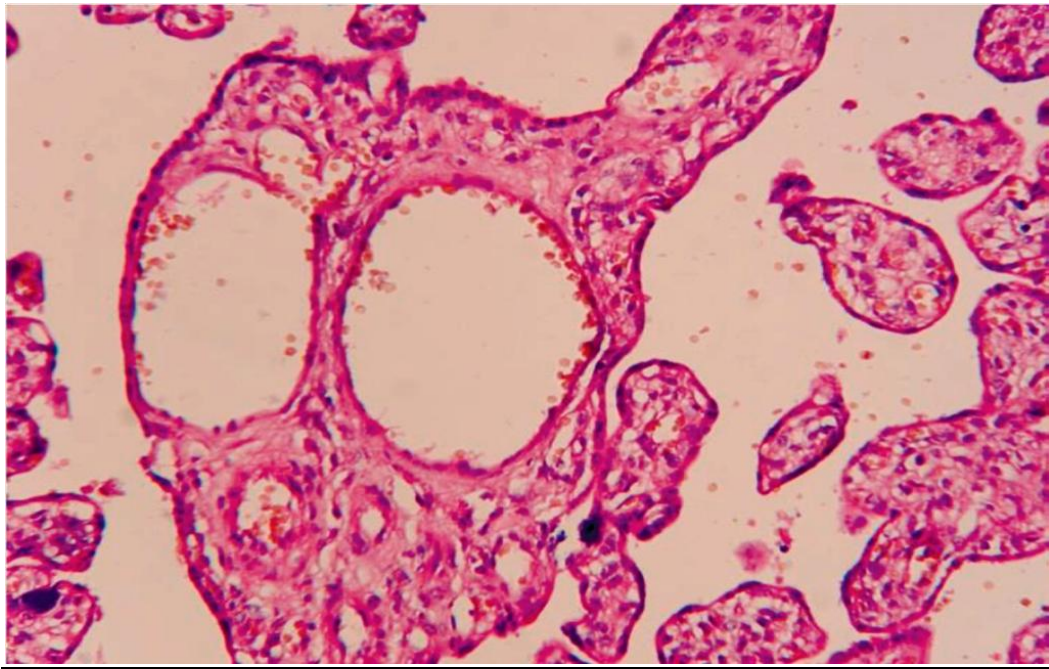


Рис. 3.25 Різке розширення судин проміжних ворсинок. Забарвлення гематоксилін-еозином , x100.

У 3 (10%) плацентах визначалися вогнища дизморфізму термінальних та проміжних ворсин зі збільшенням кількості синцитіальних вузликів, підвищеним відкладенням кальцинатів і зонами фібриноїдного некрозу.

Дизморфізм проявляється найбільш вираженими порушеннями диференціювання ворсин, що нагадують ворсини при хромосомній патології. До їх морфологічних ознак відносяться: нерівні контури, кістозна дегенерація строми, фіброз, дизпропорція між проксимальними і дистальними відділами ворсин і поліморфні порушення ангиогенезу. (додатки 12, 13, 14)

У двох випадках (6,6%) визначались окремі вогнища хорангіозу, що являється адаптивною реакцією на гіпоксію. Усі порушення капілярогенеза ворсин пов'язані з плодовою мальперфузією та/або чрезмірною експресією фактора росту судин. (рис.3.26)

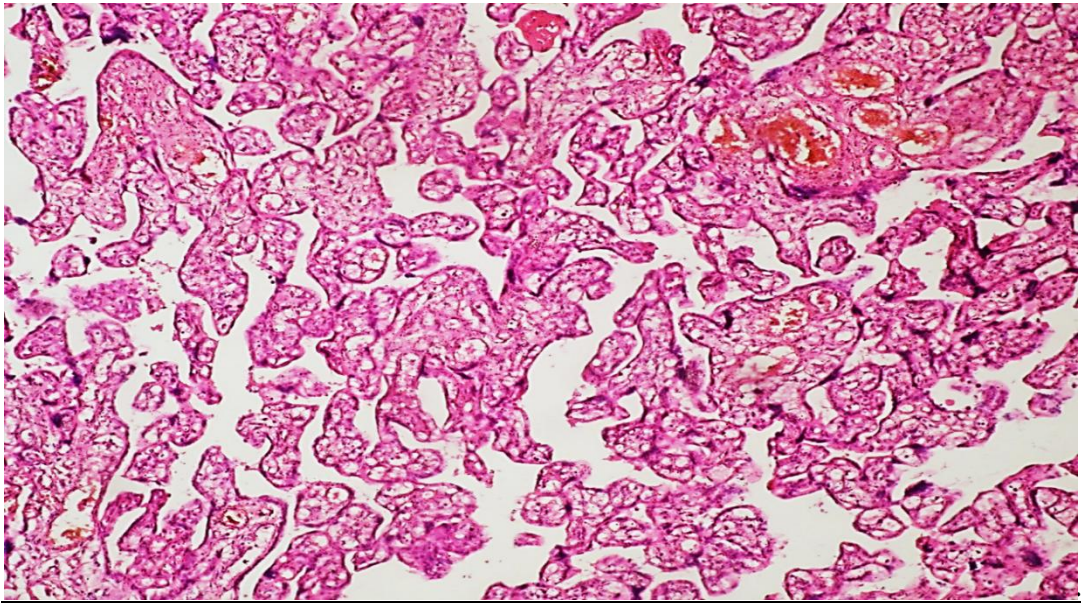


Рис.3.26 Порушення капілярогенезу ворсин : хорангіоз (гіперкапіляризація термінальних ворсин). Фарбування гематоксилін-еозином, x150.

Також у частині спостережень в окремих стовбурових ворсинах відмічалася повна або часткова облітерація артерій та артеріол з гіпертрофією їх м'язової стінки та периваскулярним фіброзом, що вважається одним з проявів плодової мальперфузії. (додаток 15)

Такі стовбурові та проміжні ворсинки були оточені ділянками інфарктів або замуrowані фібриноідом. У деяких таких ділянках епітелій ворсинок повністю або частково відсутній і замінений фібриноїдними масами. (додаток 16)

Аналіз даних морфологічного та гістологічного дослідження плацент у жінок з ізольованими ВВС у новонароджених потребує проведення аналогічних обстежень у жінок, які народили здорових дітей.

3.5.2 Характеристика морфологічних та гістологічних даних плацент у жінок, які народили здорових новонароджених

При проведенні морфологічного дослідження плацент контрольної групи виявлено, що макроскопічно всі плаценти в даній групі жінок були переважно овальної, рідше округлої форми. Вага плацент варіювала в межах 420-580 грамів

(500±30,5г). Плацента нерівномірної товщини, губчастого вигляду, середньодольчаста. Борозни переважно не глибокі, в більшості плацент відмічалось повнокрів'я (70 %). Кровонаповнення було рівномірним. Плодова поверхня усіх досліджених плацент - гладенька, сірувато-голубуватого кольору, з добре контурованим малюнком судин пуповини. Плідні оболонки тонкі, напівпрозорі. Відходження пуповини парацентрального, рідше центрального з розсипним розподілом судин. На розрізі судини пуповини представлені двома артеріями і однією веною. В окремих спостереженнях пупковий канатик помірно потовщений за рахунок набряку. В 15% плацент виявлені дрібні ішемічні інфаркти сірувато-білого кольору, еластичної консистенції, які розташовані переважно в парацентральної та крайовій зонах.

При гістологічному дослідженні у 20 % спостережень у базальній материнській частині плаценти у децидуальному шарі відмічалися вогнища помірного набряку, місцями з дрібними переваскулярними крововиливами в перифокальних тканинах. У пуповині плацент у 20 % відмічено помірний набряк вартонових драглів. Амніотичне покриття представлене переважно одношаровим кубічним або циліндричним епітелієм з вогнищевими ознаками дистрофії та десквамації. Сполучнотканинні волокна хоріонічної пластинки нерівномірної щільності та неоднорідної орієнтації. Просвіти судин - пластинки нерівномірної ширини та кровонаповнення. Стінки більшості вен нерівномірно потовщені, просвіти їх розширені, повнокровні. Гістоархітектоніка ворсинчастого дерева характеризується пропорційним розгалуженням, характерною щільністю ворсинок у міжворсинчастому просторі. Гістологічна оцінка ступеню зрілості ворсинчастого дерева дозволила виявити достатню його зрілість. Будова ворсинок в 90% спостережень відповідала гестаційному терміну 37-41 тижнів.

Термінальні спеціалізовані ворсини містять багато синцитіокапілярних мембран, які складаються з безклітинного ендотелію, базальних мембран, та без'ядерних ділянок синцитіотрофобласта. Завдяки такій будові здійснюється пряма дифузія кисню та метаболітів протягом останніх тижнів вагітності. Найбільша кількість

термінальних ворсин локалізувалась поблизу базальних відділів плаценти (додаток 17, 18).

Порівняльна характеристика морфологічних особливостей плаценти обох груп представлена в таблиці 3.8.

Таблиця 3.8

Порівняльна характеристика морфологічних особливостей плацент досліджувальної та контрольної груп.

<i>Групи</i>	<i>Гістологія</i>			
	Розлади кровообігу (n/%)	Інфаркти (n/%)	Фіброз (ворсини)(n/%)	Міжворсинчастий фібриноід (n/%)
Досліджувальна	Вогнищево (18/60%)	Центрально, парацентрально та по краях (25/83%)	Стовбурові (5/15%)	6 (20%)
			проміжні (3/10%)	
			термінальні (3/10%)	
Контрольна	Поодинокі (2/1%)	Парацентрально та по краям (9/1,5%)	Вогнищево в стовбурових, проміжних, термінальних (2/1%)	3 (10%)

Морфологічне дослідження плацент показало наявність явищ фіброзу ворсин різного калібру у 10-15% випадків в порівнянні з контролем – у 5%, підвищеної кількості зон фібриноїдного некрозу - у 20% випадків, в порівнянні з контролем – у 10% випадків.

Таким чином, в структурах плацент породіль з ізольованими ВВС у новонароджених в порівнянні з групою контролю виявлені наступні морфологічні критерії пошкодження плацентарного бар'єру на різних рівнях:

- макроскопічному – виявлені інфаркти в різних структурах плаценти у 80% випадків спостережень та аномалії прикріплення пуповини та судинного компоненту в них у 2% випадках;

- гістологічно – достовірно збільшені мікровогнища материнських внутрішніх інфарктів в усіх випадках досліджуваної групи в порівнянні з контролем з порушеннями часткової перфузії в материнських структурах плаценти;
- Порушення фетальних стромально-васкулярних структур в плацентах жінок досліджуваної групи з наявністю аваскулярних середніх та термінальних ворсин у 40% випадків, веде до зниження перфузії у плодових структурах плаценти.

3.5.3 Дослідження експресії PLGF у плаценті жінок досліджуваної та контрольної груп

У роботі проводилося імуногістохімічне дослідження ангіогенного фактору росту плаценти – PLGF в хоріальних структурах плаценти в досліджуваній та контрольній групах. На відміну від групи контролю при імуногістохімічному дослідженні PIGF у досліджуваній групі відмічалася менш виразна експресія у синцитії, децидуальній оболонці та клітинах строми ворсинок у порівнянні з групою контролю, яка склала 1 бал. (табл.3.9).

Таблиця 3.9

Експресія маркера PIGF у структурах плацент жінок з ВВС у новонароджених в порівнянні з групою контролю (в балах).

Група	Синцитій ворсинок хоріона	Строма ворсинок	Децидуальна оболонка
Досліджувана	1-2 бали	1-2 бали	1-2 бали
Контрольна	2-3 бали	2-3 бали	2-3 бали

На відміну від досліджуваної групи, у групі контролю при імуногістохімічному дослідженні плацентарного фактору росту спостерігалась більш виразна експресія у синцитії, децидуальній оболонці та проміжних і стовбурових ворсинках і складала 2-3 бали (додатки 19, 20).

Таким чином, імуногістохімічно встановлено зниження експресії PLGF в 1 бал в хоріальних структурах плаценти, особливо в мембранах синцитію трофобласта, що може порушувати функціональні особливості судинного компоненту. При проведенні аналізу отриманих даних морфологічних досліджень виявлені значні розлади кровообігу в досліджувальній групі, які знаходяться в межах 60% випадків. В контрольній групі даний показник відповідав 20%.

Для кращого розуміння взаємозв'язку між плацентою та плодом, а також його функцією ССС, вважали за доцільне визначити ППК. У досліджуваної групи даний показник відповідав $0,16 \pm 0,05$, у контрольній групі відповідно $0,13 \pm 0,2$. У результаті розрахунку показники ППК в обох групах знаходилися у межах нормальних значень, але статистично відрізнялися між собою ($p < 0,001$). Збільшення маси плаценти та зменшення ваги новонародженого з ВВС можуть бути однією з причин судинних порушень у плаценті.

Таким чином, виявлені зміни в плаценті при морфометричному, морфологічному та імуногістохімічному дослідженні на різних рівнях плацентарного бар'єру, документують пошкодження структур плаценти у породіль з ізольованими ВВС, які можуть призводити до порушення метаболічних процесів та зниження перфузії в материнській та фетальній частинах плаценти.

Наведені дані вищезазначеного підрозділу представлені в публікації:

Ю.В. Дудеріна, С.М. Келихевич, Д.О. Говсєєв, В.О. Галаган Морфологічні та імуногістохімічні особливості плаценти та плацентарного фактору у породіль з ізольованими вродженими вадами серця у новонародженого. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина, 2022, Vol. 12, №3. С. 48-57.

РОЗДІЛ 4

Аналіз та узагальнення результатів досліджень

Вроджені вади ССС, як загально-медична та соціальна проблема, потребують вирішення питань стосовно ведення вагітності, терміну та способу родорозродження, вибору діагностичних методів, обстеження новонароджених та розрахунку ризиків. Своєчасна пре- та постнатальна діагностика ВВС є одним з основних резервів зниження перинатальної смертності, інвалідизації в ранньому дитячому віці та запорука ефективного лікування дітей, починаючи з неонатального періоду. Вирішення цілої низки проблем, пов'язаних з веденням вагітності та новонародженого, потребує злагодженої сумісної роботи різного напрямку фахівців, що необхідно для проведення профілактичних заходів.

Вроджені вади розвитку ССС на сьогодні залишаються предметом пошуку багатьох дослідників, враховуючи їх значну частоту- від 8-9 до 10 на 1000 живонароджених [5,6,7], та значну питому вагу критичних ВВС (більше 20%) серед усіх вад серця [102]. Не дивлячись на досягнення у розумінні механізмів, які визначають формування та розвиток серця, у значній частині випадків не вдається встановити причину їх виникнення, що вказує на необхідність пошуку інформативних маркерів та предикторів адаптаційно-компенсаторних механізмів в організмі матері та плода. Особливе місце у взаємовідносинах матері і плода відводиться гемодинамічній системі, зміни в якій є причиною гіпоксії у плода, що впливає як на його розвиток, так і на саму плаценту, змінюючи функцію її судинної системи[41]. На сьогодні все більшу зацікавленість, як в клінічній практиці так і в експериментальній медицині, викликає визначення взаємодії між функцією плаценти та розвитком серця, так звана «серцево-плацентарна вісь», в якій одночасно формується фето-плацентарний та матково-плацентарний кровообіг. За останні роки питанню взаємозв'язку плаценти та серця, присвячені роботи, здебільшого зарубіжних авторів, особливо, що стосується молекулярних механізмів формування плаценти та диференціювання клітин трофобластів [29,82,105].

Фактор росту плаценти, як один з важливих регуляторів її формування відповідає за проліферацію, міграцію та активацію ендотеліальних клітин і змінюється у крові вагітних в залежності від терміну гестації [17,18,19,20]. Розчинна форма fms-подібної тирозинкінази-1 є антагоністом PlGF, а їх співвідношення являється інформативним показником при різних патологічних станах у вагітної[27,28], але не достатньо даних відносно співвідношення факторів ангіо- і антиангіогенезу при наявності ізольованих ВВС у плода в різні терміни гестації.

Проаналізувавши дані літератури в роботі була вибрана мета, яка полягала у визначенні рівнів таких плацентарних факторів ангіогенезу як PlGF та sFlt-1 у крові вагітних та плаценті при наявності ізольованої (несиндромальної) форми ВВС у плода з метою підвищення ефективності діагностики та прогнозування розвитку вади серця.

Більшість робіт присвячено вивченню вмісту ангіогенних факторів у вагітних при різних патологічних станах, таких як преєклампсія, плацентарна недостатність, самовільні викидні, інфекційні захворювання та інші [25,27,28,30,31].

На сьогодні продовжують проводитися клінічні дослідження щодо визначення рівня ангіогенних факторів під час вагітності у випадку ВВС у плода, в т.ч. з обстеженням тканини серця (після переривання вагітності), які вперше показали наявність аномального ангіогенезу в тканині серця у вигляді підвищеної експресії плацентарного фактору VEGF та sFlt-1 [36,37]. Показано, що одним з основних координаторів росту кардіоміоцитів та процесу ангіогенезу є фактор росту плаценти PlGF [38,39].

В результаті аналізу літературних даних, щодо різних показників плацентарних факторів у крові жінок у різні терміни вагітності, їх зміну в залежності від патології плода та фізіологічних потреб вагітної, а також враховуючи важливість стану васкуло- та ангіогенезу у внутрішньоутробному рості плода і його органів, в роботі одним з поставлених завдань було визначення вмісту ангіогенного фактору

PIGF та антиангіогенного sFlt-1 та їх співвідношення в сироватці крові вагітних з ізольованою ВВС у плода в III триместрі.

Не дивлячись на більшість рекомендацій щодо визначення плацентарних факторів у крові вагітних на ранніх термінах гестації, як предикторів виникнення ВВС, в роботі мали практичну можливість обстежити вагітних та їх плаценту у випадку наявності ізольованої ВВС у плода в III триместрі гестації (37-41 тижнів) в порівнянні з контрольною групою (вагітні зі здоровим плодом) на основі проспективного обстеження госпітальної вибірки. Визначення плацентарних факторів у крові вагітних в III триместрі та у їх плаценті залежало, перш за все, від згоди жінки на родорозродження в акушерському стаціонарі де проводилося обстеження, від можливості забору та обстеження плаценти, а також від терміну верифікації ВВС у плода. Слід відмітити, що до пологового стаціонару вагітні зверталися з підтвердженою ВВС у плода лікарем-кардіологом в терміні 18-22 тижнів гестації для вирішення подальшої тактики ведення та родорозродження.

Зважаючи на те, що в значній частині випадків причину ВВС встановити не вдається, важливим є комплексне обстеження вагітної з урахуванням її вікової характеристики. Тому, одним із завдань роботи була клінічна характеристика вагітної з оцінкою антропометричних даних. У представленому дослідженні надані результати обстеження вагітних двох груп за віком – досліджувальної (n=30) з наявністю ізольованої ВВС у плода, та контрольної (n=60) зі здоровим плодом, які показали, що жінки обох груп були репродуктивного віку. Порівняльна характеристика вікового показника не виявила достовірної різниці між групами - вік досліджуваної групи в середньому відповідав $28,36 \pm 5,12$, контрольної – $29,63 \pm 5,39$, $p=0,239$, що підтверджує правильність вибірки для дослідження. Оцінка антропометричних даних жінок обох груп (маса, зріст) відповідала середнім нормативним значенням.

Отримані дані відносно вікової категорії жінок у випадку наявності ВВС у плода, співзвучні з результатами вітчизняного автора, які вказують на відсутність зв'язку

ВВС та віку жінки, що потребує необхідності пренатального поглибленого обстеження ССС у кожній вагітній незалежно від віку[35].

У підтвердження отриманих результатів , щодо незалежності виникнення ВВС та віку вагітної є один з висновків роботи, який базувався на використанні методу багатофакторної моделі логістичної регресії , де вперше було показано відсутність впливу віку та антропометричних даних вагітної на виникнення ізольованої ВВС у плода.

Унаслідок проведеного клінічного проспективного пренатального дослідження жінок з вадю серця у плода, встановлений термін гестації, на якому вперше діагностована та підтверджена лікарем кардіологом з УЗД вада серця і який відповідав 18-22 тижнів, що свідчить про сумісну співпрацю фахівців УЗД-кардіологів та акушерів-гінекологів амбулаторної ланки і потребує розгляду питання, щодо необхідності ранньої (I триместр) діагностики вад ССС.

Оскільки плацента, як унікальний орган людини, продукує цілий ряд судинно-ендотеліальних факторів та їх рецепторів, важливих для розвитку плода, в роботі визначали вміст ангіогенного фактору росту плаценти PlGF та антиангіогенного фактору у вигляді розчинної форми sFlt-1 тирозинкінази в сироватці крові вагітних обох груп. При порівнянні показника середнього рівня PlGF в сироватці крові вагітних з ізольованою вадю серця у плода, який відповідав даним $93,73 \pm 77,32$ пг/мл з контрольною групою ($198,63 \pm 168,27$ пг/мл при $p=0,002$), отримали в два рази нижчі дані у групі вагітних з ВВС у плода, що може свідчити про порушення ангіогенезу у випадку вади серця. Відносно показника sFlt-1 у групах отримали: у досліджуваній групі – $9779,44 \pm 5407,53$ пг/мл, в контрольній – $3124 \pm 1624,53$, $p < 0,001$, що вказує на підвищений вміст антиангіогенного фактору в сироватці крові з ізольованою ВВС у плода і може свідчити про виникнення або наявність судинних порушень в системі «мати-плацента-плід» протягом усього терміну вагітності.

Вважали за доцільне визначити не тільки вміст вищезазначених плацентарних факторів у крові вагітних, а також їх співвідношення, оскільки даний показник має важливе значення для визначення стану ендотеліального бар'єру плаценти, самого плода та в подальшому для новонародженого при вадах ССС. У групі жінок з ВВС у плода показник співвідношення sFlt-1/ PlGF склав $180,9 \pm 151,1$, в групі контролю відповідно $15,75 \pm 14,7$, де різниця даних є статистично достовірною $p < 0,001$ і підтверджує підвищений вміст sFlt-1 у крові вагітних досліджуваної групи, що впливає на стан судинної системи плаценти.

Для визначення вірогідності впливу рівнів плацентарних факторів у сироватці крові вагітної на виникнення ВВС у плода, в роботі був вперше використаний статистичний метод у вигляді багатофакторної моделі логістичної регресії. Завдяки вказаному методу розроблений калькулятор ризику, який використовуючи показники вмісту плацентарних факторів PlGF та sFlt-1 у крові вагітної, розрахував ймовірність виникнення серцевої вади у плода (значення ймовірності від 0 до 1). На основі отриманих в роботі досліджень у вагітних з ізольованою ВВС у плода при відсутності соматичної патології, в особливості прееклампсії, плацентарної недостатності, інфекційних захворювань, аутоімунної патології, гестаційного діабету та інших, можна стверджувати, що на достовірну відмінність у рівнях показників PlGF та sFlt-1 обох груп мала вплив наявність ізольованої ВВС у плода. Дана гіпотеза була підтверджена в роботі наявністю морфологічних та імуногістохімічних змін у плаценті у вигляді: інфарктів – 80%, порушення кровообігу – 60%, наявності фіброзу – 20% та збільшення міжворсинчастого фібриноїду з облітерацією просвіту у – 20% випадків, у жінок, які народили дітей з несиндромальною формою ВВС. Крім того, виявлено порушення стромально-васкулярних структур у плацентах жінок з вадю серця у дітей з наявністю у 40% випадків аваскулярних середніх та термінальних ворсин, що може бути причиною зниження перфузії у плодових структурах плаценти.

Аналізуючи літературні дані відносно морфологічних особливостей структур плаценти у жінок, які народили дітей з ВВС, слід вказати на зміни ваги плаценти,

незрілість ворсинок зі зниженою васкуляризацією, підвищенням відкладення фібрину в плацентах у випадку наявності синдрому ГЛВС у плода [84]. За результатом виконаної роботи вага плацент у жінок, які народили дітей з ізольованою формою ВВС склала в середньому $465 \pm 15,5$ г і не мала різниці з вагою плацент контрольної групи- $500 \pm 30,5$ ($p=0,05$), що асоціюється з вагою дітей при народженні у двох групах: у досліджувальній вага дітей склала $3182 \pm 410,92$ г, в контрольній відповідно $3386 \pm 404,35$ ($p=0,55$) та вказує на відсутність значимої різниці між групами і підтверджує правильний вибір критеріїв включення вагітних до дослідження. Відсутність затримки внутрішньоутробного росту плода обумовлена наявністю несиндромальної форми вади серця та вказує на дію компенсаторних механізмів у системі мати-плацента-плід. Не дивлячись на те, що новонароджені з ВВС були доношеними і не мали різниці в антропометричних показниках в порівнянні зі здоровими дітьми, була виявлена різниця в оцінці стану дитини на 1 та 5 хв. життя з кращими показниками в контрольній групі, що не виключає впливу вади серця на стан після народження. Діти з ізольованою ВВС не мали показів для надання невідкладних та реанімаційних лікувальних заходів.

Аналіз літературних даних показав, що в системі «серцево-плацентарна вісь» відбуваються постійні зміни, як адаптаційного, так і паталогічного характеру, що має значення та впливає на визначення порогових показників гемодинаміки і розвиток різних аномалій. Виявлений кореляційний зв'язок між об'ємними змінами в міжворсинчастому просторі плаценти, її артеріях та вродженими вадами плода [71]. Дослідження структури та функції плаценти є важливим у пошуку маркерів для пренатальної діагностики та постнатального лікування. Плацента має відношення не тільки для розвитку вроджених вад, а також багатьох захворювань у дорослому віці, завдяки її впливу на створення умов для функціонування органів та систем.

Тому, одним із завдань дослідження було виявлення відмінностей морфофункціональних особливостей плаценти у вагітних з ізольованою ВВС у плода в порівнянні з плодом без вроджених аномалій.

В роботі виявлені морфологічні особливості структур плаценти у жінок, які народили дітей з ізольованою ВВС (n=30) у вигляді інфарктів-у 25 (83%) плацентах виявлені дрібні інфаркти під хоріальними оболонками, розташовані центрально, парацентрально та по краям розміром від 1 до 4 см на відміну від контролю, де в плаценті жінок які народили здорових дітей (n=60) виявлені значно в меншій кількості дрібні ішемічні інфаркти еластичної консистенції у 9 (15%) плацентах, які розташовані переважно в парацентральных та крайовій зонах.

Перелік морфологічних та гістологічних змін в структурах плацент у породіль з ізольованою ВВС у новонароджених в порівнянні з групою контролю наведені в таблиці 3.10

Таблиця 3.10

Характеристика морфологічних особливостей плацент досліджувальної групи в порівнянні з контрольною групою

<i>Групи</i>	<i>Гістологія</i>		
	Розлади кровообігу (n/%)	Інфаркти (n/%)	Фіброз (ворсини)(n/%)
Досліджувальна	Вогнищево (18/60%)	Центрально, парацентрально та по краях (25/83%)	Стовбурові (5/15%)
			проміжні (3/10%)
			термінальні (3/10%)
Контрольна	Поодинокі (2/1%)	Парацентрально та по краям (9/1,5%)	Вогнищево в стовбурових, проміжних, термінальних (2/1%)

При гістологічному дослідженні плацент у породіль з ВВС у дітей, виявлені фібриноїдні некрози в стромі ворсин, які свідчать про зниження плацентарних васкулярних процесів. Зазначені особливості плацент не вплинули на оцінку стану новонародженого (за шкалою Апгар 7-8 балів), що співзвучно з даними окремих досліджень, які наголошують на зв'язок некрозів з клінічними проявами при обширних змінах в плаценті (<30%) [63]. Гістологічна оцінка ступеню зрілості ворсинчастого дерева плаценти в контрольній групі виявила достатню його зрілість, а будова ворсин відповідала терміну гестації 37-41 тижнів.

На ряду з визначенням плацентарних факторів у крові вагітних одним з поставлених завдань роботи було імуногістохімічне дослідження ангіогенного фактору PlGF в хоріальних структурах плаценти. Даний показник не є кількісним, тому оцінювався в бальній системі. На відміну від групи контролю у плацентах досліджуваної групи спостерігалася менш виразна експресія PlGF в синцитії трофобласта та децидуальній оболонці, яка склала 1 бал.

На відміну даному дослідженню інше дослідження було присвячено вивченню змін в плаценті у I та II триместрах вагітності після її переривання [62,71].

На сьогодні продовжуються дослідження, щодо експресії плацентарних факторів, як предикторів патологічних станів у плода, проте обмеженими є дані стосовно критеріїв плацентарних змін у випадку несиндромальних форм патології ССС. Актуальним є вивчення патогенетичних механізмів розвитку аномалій плаценти та їх зв'язку з формуванням ВВС. Не дивлячись на те, що післяпологове обстеження плаценти дозволяє виявити її аномалії при ВВС, продовжуються дослідження враховуючи можливий вплив деяких факторів пренатального ризику на ріст плода та його органів [82]. Тому, важливим питанням на початку роботи було визначення критеріїв відбору вагітних для дослідження з максимальним виключенням у них зовнішніх та внутрішніх факторів ризику виникнення ВВС. Отримані в роботі результати дослідження про виявлені особливості змін в плаценті при формуванні «серцево - плацентарної вісі», корелюють з даними інших авторів [51,74], і можуть бути розглянуті в якості критеріїв формування

плацентарної структури та прогнозування розвитку дитини. Подальші дослідження можуть зосереджуватися на виявленні морфологічних і клінічних факторів ризику та розробці нових пренатальних шляхів терапії для поліпшення довгострокових результатів в популяції пацієнтів з ВВС.

Одним з важливих завдань роботи був аналіз ехокардіографічних доплер-параметрів кровотоку плода на різних термінах гестації у випадку ізольованого ВВС та в порівнянні зі здоровим плодом. УЗД обстеження та доплерографічні вимірювання проводились в II та III триместрах вагітності, як в досліджуваній (n=30), так і в контрольній групі (n=60) на одному УЗД-апараті та відповідно розробленому протоколу.

При визначенні загальноприйнятих ультразвукових показників С,Д, СДІ, ПІ та ІР в СМА виявлено достовірне зниження СДІ, ІР у плодів I та II підгрупи з ВВС в II триместрі вагітності (20-24 тижнів гестації) у порівнянні з контрольною групою відповідно: $4,60 \pm 0,67$ і $5,74 \pm 1,03$, $p < 0,01$ та $0,80 \pm 0,04$ і $0,84 \pm 0,04$, $p < 0,01$. У III триместрі (32-36 тижнів вагітності) усі показники мозкового кровотоку у плодів в обох групах були достовірно нижчими у порівнянні з контролем, що узгоджується з літературними даними [110]. Крім того аналіз ПІ в СМА в II та III триместрах вагітності виявив достовірне зниження у порівнянні з контролем ($1,49 \pm 0,19$ та $1,74 \pm 0,14$ при $p < 0,001$), що свідчить про вплив вади серця на мозковий кровообіг, особливо у випадку складної несиндромальної форми ВВС.

Таким чином, на основі отриманих УЗ-даних у плода з вадю серця зниження ПІ в II триместрі вагітності, запропоновано в якості додаткового ультразвукового маркера наявності серцево-судинної патології у плода та показанням до проведення експертного обстеження ССС фетальним кардіологом. Крім того, виявлено підвищення показників ПІ та ІР в ПА в II триместрі у плодів зі складною ВВС, що обумовлює високий опір у фето-плацентарному кровообігу та зменшує кровотік через ПА і може поєднуватися зі складною вадю серця у плода та бути також ультразвуковим маркером наявності серцево судинної патології і показанням до проведення поглибленої ехокардіографії. Отримані дані співзвучні

з результатом клінічного дослідження за останні роки [112]. З метою характеристики взаємозв'язку в період розвитку між двома органами – серцем та головним мозком, в роботі визначали показник МПІ, як співвідношення ПІ в СМА і ПА в двох підгрупах вагітних з ізольованою ВВС у плода. Методом ультразвукової доплерографії виявлено, що МПІ, як інтегральний показник стану фето-плацентарного кровотоку достовірно відрізнявся між групами плодів з простою та складною вадою серця в I та II триместрах ($p < 0,005$), що свідчить про більш негативний вплив складної ВВС на фетоплацентарну гемодинаміку на різних термінах гестації. Наведені дані співзвучні з дослідженням Donofrio MT et al. (2003) [115].

Таким чином, виявлені в роботі зміни основних УЗ-показників фетоплацентарного кровотоку у плодів в II та III триместрах вагітності, мають практичне значення в роботі, перш за все, фетального кардіолога, акушера-гінеколога та лікарів УЗД.

З метою покращення пре- та постнатальної діагностики вад ССС, в т.ч. критичних вад, і невідкладної допомоги новонародженим, вперше були створені алгоритми надання медичної допомоги вагітним. Розроблені та запропоновані алгоритми ведення вагітних дозволяють виключити синдромальні форми вродженої патології, до складу яких входять ВВС, а мультидисциплінарний підхід забезпечить персоналізовану медичну допомогу.

Однією з умов включення в досліджувану групу вагітних з ВВС, була відсутність синдромальної генетичної патології, яка часто виникає внаслідок хромосомних або генних порушень.

Вперше в роботі проведений аналіз результатів МГК, яке включало комплексне обстеження у вигляді: аналізу родоводу в сім'ї дитини з різними формами ВВС, оцінку її фенотипу з метою виявлення мікроаномалій розвитку, оцінку клініко-лабораторних обстежень в т.ч. стандартного цитогенетичного та молекулярно-цитогенетичного (FISH-метод) для виключення мікрделеційного синдрому

22q11.2, як найбільш частої причини виникнення вад серця. Результати пре- та постнатального цитогенетичного обстеження вагітних з ВВС у плода показали, що серед 4 (15%) жінок, які дали згоду на обстеження плода з допомогою амніоцентезу не було виявлено хромосомної патології, в т.ч. мікрделеції хромосоми 22. Незважаючи на відсутність клінічних проявів синдромальної патології, підвищеного порогу стигматизації та інших вроджених вад розвитку у новонароджених з вадю серця, 15 (50%) жінок погодилися на цитогенетичне обстеження їх дітей, яке не виявило кількісного порушення хромосом та мікрделеції 22q11.2. Крім вказаних обстежень у дітей з ВВС з метою виключення синдромальної генної патології, були проведені повторні консультації дітей лікарем-генетиком.

Отже, враховуючи підтвердження ізольованої вади серця пренатально та незалежно від типу ВВС у плода, після народження усім дітям з вадю серця необхідне проведення МГК та цитогенетичне обстеження, яке потрібне не тільки для виключення синдромальної патології, а також для прогнозу розвитку дитини та розрахунку ризику в сім'ї.

Незважаючи на досягнення в методах пре- та постнатальної діагностики, а саме УЗД, МРТ, доплерографічних обстежень серця у плода, генетичних та патогістологічних досліджень плацент і враховуючи мультифакторну природу ВВС, в наш час продовжується пошук клінічних неінвазивних тестів з допомогою яких можна оцінити внутрішньоутробну та після народження функцію плаценти, а також порушення формування серця у плода.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлені дані клінічного та патоморфологічного обґрунтування необхідності визначення плацентарних факторів у крові вагітних з ізольованою ВВС у плода, проведення ехокардіографічних обстежень, морфологічних та гістохімічних досліджень плаценти.

1. Ізольовані ВВС у плода діагностовані у здорових жінок репродуктивного віку, який відповідав у середньому $28,03 \pm 5,12$ років; у контролі – $29,63 \pm 5,39$ років, без статистичної різниці ($p=0,239$), з необтяженим акушерським та сімейним анамнезом.
2. Методом багатофакторної моделі логістичної регресії не виявлено впливу віку жінки та її антропометричних даних на виникнення ВВС у плода.
3. Встановлено достовірне зниження ангіогенного фактору PIGF у сироватці крові вагітних у III триместрі з ізольованою вадю серця у плода (показник досліджуваної групи – $93,73 \pm 77,32$ пг/мл порівняно з контролем $198,63 \pm 168,27$ пг/мл при $p=0,002$), та підвищення вмісту антиангіогенного фактору sFlt-1 у сироватці крові вагітних з несиндромальною формою ВВС, який відповідав даним $9779,44 \pm 5407,53$ пг/мл і статистично відрізнявся від групи контролю ($3124 \pm 1624,53$ пг/мл), $p < 0,001$, що вказує на наявність судинних порушень у системі “мати-плацента-плід”.
4. Створений калькулятор ризику ВВС, для розрахунку ймовірності виникнення вади серця у плода та прогнозування плацентарної дисфункції.
5. Зниження показника пульсаційного індекса в середній мозковій артерії у плода з ізольованою ВВС (досліджувана група – $1,49 \pm 0,19$, контрольна – $1,74 \pm 0,14$ при $p < 0,001$) у II триместрі вагітності, може бути додатковим ультразвуковим маркером наявності серцево-судинної патології та показанням до проведення поглибленого кардіологічного експертного обстеження.
6. Виявлені морфологічні критерії пошкодження плацентарного бар'єру у породіль з ізольованими ВВС у новонародженого у вигляді: інфарктів –

80% випадків, порушення кровообігу – 60%, наявність фіброзу – 20% та збільшення міжворсинчастого фібриноїду з облітерацією просвіту – 20%. Порушення фетальних стромально-васкулярних структур у плацентах жінок з ізольованими ВВС у дітей з наявністю у 40% випадків аваскулярних середніх та термінальних ворсин призводить до зниження перфузії у плодових структурах плаценти.

7. Імуногістохімічне дослідження PlGF у жінок, які народили дітей з вадою серця, виявило зниження експресії ангіогенного фактору у хоріальних структурах плаценти, мембранах синцитію трофобласту, що порушує функцію судинного компоненту.
8. Новонароджені з ізольованою ВВС не мали затримки внутрішньоутробного росту (маса тіла в середньому відповідала $3182 \pm 410,92$ г, довжина тіла – $51,52 \pm 2,94$ см), як одного з пренатальних діагностичних ознак вродженої патології, що свідчить про наявність компенсаторних механізмів у системі “мати-плацента-плід”.
9. Розроблені алгоритми ведення вагітної з ізольованою ВВС у плода, у т. ч. з критичними формами вад серця дозволяють визначити перинатальну тактику ведення вагітної індивідуально в кожному випадку із залученням мультидисциплінарної команди фахівців: акушерів-гінекологів, дитячих кардіологів, генетиків та патоморфологів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Wu W, He J, Shao X. Incidence and mortality trend of congenital heart disease at the global, regional, and national level, 1990-2017. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99:e20593 - PMC -PubMed
2. Editorial Office of Asian Biomedicine. Congenital heart disease: magnitude of problem and possible interventions. *Asian Biomed (Res Rev News)*. 2021 Dec 30;15(6):251-252. doi: 10.2478/abm-2021-0031. PMID: 37551365; PMCID: PMC10321218.
3. Lopes SAVDA, Guimarães ICB, Costa SFO, Acosta AX, Sandes KA, Mendes CMC. Mortality for Critical Congenital Heart Diseases and Associated Risk Factors in Newborns. A Cohort Study. *Arq Bras Cardiol*. 2018 Nov;111(5):666-673. doi: 10.5935/abc.20180175. Epub 2018 Sep 21. PMID: 30281694; PMCID: PMC6248247.
4. Phibbs CS, Passarella M, Schmitt SK, Rogowski JA, Lorch SA. Understanding the relative contributions of prematurity and congenital anomalies to neonatal mortality. *J Perinatol*. 2022 May;42(5):569-573. doi: 10.1038/s41372-021-01298-x. Epub 2022 Jan 16. PMID: 35034095; PMCID: PMC9098660.
5. Morán-Barroso, Verónica F., Cervantes, Alicia, García-Cavazos, Ricardo J., Queipo, Gloria, Briones-Garduño, Jesús C., Coronel-Cruz, Fausto, Durán-Ruíz, R. Eréndira, Firó-Reyes, Verónica, López-Noria, Omar F., Ochoa-Pérez, Víctor, Ortega-Cruz, Manuel, & Varela-Luna, Joaquín. (2020). Genetic aspects in the medical approach of congenital heart defects. *Revista médica del Hospital General de México*, 83(2), 75-87. Epub 06 de septiembre de 2021. <https://doi.org/10.24875/hgmx.19000023>
6. eurocat-network.eu [Internet]. Cases and prevalence (per 10,000 births) for all full member registries from 2005 to 2021. Available from: <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>
7. V. Galagan, A. Dorokhina, M. Tsyhankova, S. Kulbalaieva , Y. Dudierina, V. Samilyk, (2020) Genetic components of congenital heart defects in children.

8. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016 Jan 26;133(4):e38-360. doi: 10.1161/CIR.0000000000000350. Epub 2015 Dec 16. Erratum in: *Circulation*. 2016 Apr 12;133(15):e599. PMID: 26673558.
9. Placental abnormalities in congenital heart disease. Andescavage NN, Limperopoulos C. *Transl Pediatr*. 2021 Aug;10(8):2148-2156. doi: 10.21037/tp-20-347. PMID: 34584887
10. Draker N, Torry DS, Torry RJ. Placenta growth factor and sFlt-1 as biomarkers in ischemic heart disease and heart failure: a review. *Biomark Med*. 2019 Jun;13(9):785-799. doi: 10.2217/bmm-2018-0492. Epub 2019 Jun 3. PMID: 31157982.
11. Cébe-Suarez S, Zehnder-Fjällman A, Ballmer-Hofer K. The role of VEGF receptors in angiogenesis; complex partnerships. *Cell Mol Life Sci*. 2006 Mar;63(5):601-15. doi: 10.1007/s00018-005-5426-3. PMID: 16465447; PMCID: PMC2773843.
12. Pang V, Bates DO, Leach L. Regulation of human fetoplacental endothelial barrier integrity by vascular endothelial growth factors: competitive interplay between VEGF-A_{165a}, VEGF-A_{165b}, PlGF and VE-cadherin. *Clin Sci (Lond)*. 2017 Nov 23;131(23):2763-2775. doi: 10.1042/CS20171252. PMID: 29054861; PMCID: PMC5869853.
13. Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, Mărginean M, Mişu C, Istrate M, Moldovan IM, Roman AL, Mişu CM. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol*. 2018;59(2):455-467. PMID: 30173249.
14. Yoo SA, Kim M, Kang MC, Kong JS, Kim KM, Lee S, Hong BK, Jeong GH, Lee J, Shin MG, Kim YG, Apicella I, Cicatiello V, De Falco S, Yoon CH, Cho CS, Ryoo ZY, Lee SH, Kim WU. Placental growth factor regulates the generation of T_H17 cells to link angiogenesis with autoimmunity. *Nat Immunol*. 2019 Oct;20(10):1348-1359. doi: 10.1038/s41590-019-0456-4. Epub 2019 Aug 12. PMID: 31406382.

15. Chen DB, Zheng J. Regulation of placental angiogenesis. *Microcirculation*. 2014 Jan;21(1):15-25. doi: 10.1111/micc.12093. PMID: 23981199; PMCID: PMC5589442.
16. Delcombel R, Janssen L, Vassy R, Gammons M, Haddad O, Richard B, Letourneur D, Bates D, Hendricks C, Waltenberger J, Starzec A, Sounni NE, Noël A, Deroanne C, Lambert C, Colige A. New prospects in the roles of the C-terminal domains of VEGF-A and their cooperation for ligand binding, cellular signaling and vessels formation. *Angiogenesis*. 2013 Apr;16(2):353-71. doi: 10.1007/s10456-012-9320-y. Epub 2012 Dec 20. PMID: 23254820.
17. Bhattacharya, A., Freedman, A.N., Avula, V. et al. Placental genomics mediates genetic associations with complex health traits and disease. *Nat Commun* 13, 706 (2022). doi:10.1038/s41467-022-28365-x
18. Potente M, Carmeliet P. The Link Between Angiogenesis and Endothelial Metabolism. *Annu Rev Physiol*. 2017;79:43-66. doi:10.1146/annurev-physiol-021115-105134
19. Mizuuchi M, Cindrova-Davies T, Olovsson M, Charnock-Jones DS, Burton GJ, Yung HW. Placental endoplasmic reticulum stress negatively regulates transcription of placental growth factor via ATF4 and ATF6 β : implications for the pathophysiology of human pregnancy complications. *J Pathol*. 2016 Mar;238(4):550-61. doi: 10.1002/path.4678. Epub 2016 Jan 12. PMID: 26648175; PMCID: PMC4784173.
20. Huang Z, Huang S, Song T, Yin Y, Tan C. Placental Angiogenesis in Mammals: A Review of the Regulatory Effects of Signaling Pathways and Functional Nutrients. *Adv Nutr*. 2021 Dec 1;12(6):2415-2434. doi: 10.1093/advances/nmab070. PMID: 34167152; PMCID: PMC8634476.
21. Albonici L, Benvenuto M, Focaccetti C, Cifaldi L, Miele MT, Limana F, Manzari V, Bei R. PlGF Immunological Impact during Pregnancy. *Int J Mol Sci*. 2020 Nov 18;21(22):8714. doi: 10.3390/ijms21228714. PMID: 33218096; PMCID: PMC7698813.

22. Kleinrouweler CE, Wiegerinck MM, Ris-Stalpers C, Bossuyt PM, van der Post JA, von Dadelszen P, Mol BW, Pajkrt E; EBM CONNECT Collaboration. Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2012 Jun;119(7):778-87. doi: 10.1111/j.1471-0528.2012.03311.x. Epub 2012 Mar 20. PMID: 22433027.
23. Chau K, Hennessy A, Makris A. Placental growth factor and pre-eclampsia. *J Hum Hypertens*. 2017 Dec;31(12):782-786. doi: 10.1038/jhh.2017.61. Epub 2017 Aug 24. PMID: 29115294; PMCID: PMC5680413.
24. Brouillet S, Hoffmann P, Benharouga M, Salomon A, Schaal JP, Feige JJ, Alfaidy N. Molecular characterization of EG-VEGF-mediated angiogenesis: differential effects on microvascular and macrovascular endothelial cells. *Mol Biol Cell*. 2010 Aug 15;21(16):2832-43. doi: 10.1091/mbc.E10-01-0059. Epub 2010 Jun 29. PMID: 20587779; PMCID: PMC2921113.
25. Sovio U, Gaccioli F, Cook E, Hund M, Charnock-Jones DS, Smith GC. Prediction of Preeclampsia Using the Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1 to Placental Growth Factor Ratio: A Prospective Cohort Study of Unselected Nulliparous Women. *Hypertension*. 2017 Apr;69(4):731-738. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08620. Epub 2017 Feb 6. PMID: 28167687; PMCID: PMC5344177.
26. Jayasena CN, Abbara A, Comninou AN, Narayanaswamy S, Gonzalez Maffe J, Izzi-Engbeaya C, Oldham J, Lee TT, Sarang Z, Malik Z, Dhanjal MK, Williamson C, Regan L, Bloom SR, Dhillon WS. Novel circulating placental markers prokineticin-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1, soluble endoglin and placental growth factor and association with late miscarriage. *Hum Reprod*. 2016 Dec;31(12):2681-2688. doi: 10.1093/humrep/dew225. Epub 2016 Sep 22. PMID: 27664209
27. Hoeller A, Ehrlich L, Golic M, Herse F, Perschel FH, Siwetz M, Henrich W, Dechend R, Huppertz B, Verlohren S. Placental expression of sFlt-1 and PlGF in

- early preeclampsia vs. early IUGR vs. age-matched healthy pregnancies. *Hypertens Pregnancy*. 2017 May;36(2):151-160. doi: 10.1080/10641955.2016.1273363. Epub 2017 Feb 10. PMID: 28609172.
28. Agrawal S, Shinar S, Cerdeira AS, Redman C, Vatish M. Predictive Performance of PlGF (Placental Growth Factor) for Screening Preeclampsia in Asymptomatic Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2019 Nov;74(5):1124-1135. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13360. Epub 2019 Sep 16. PMID: 31522621.
29. Jääskeläinen T, Heinonen S, Hämäläinen E, Pulkki K, Romppanen J, Laivuori H. Angiogenic profile in the Finish genetics of pre-eclampsia consortium (FINNPEC) cohort. *Pregnancy Hypertens*. 2018 Oct;14:252-259. doi: 10.1016/j.preghy.2018.03.004. Epub 2018 Mar 10. PMID: 29803331
30. Ukah UV, Hutcheon JA, Payne B, Haslam MD, Vatish M, Ansermino JM, Brown H, Magee LA, von Dadelszen P. Placental Growth Factor as a Prognostic Tool in Women With Hypertensive Disorders of Pregnancy: A Systematic Review. *Hypertension*. 2017 Dec;70(6):1228-1237. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10150. Epub 2017 Oct 30. PMID: 29084878; PMCID: PMC5680987.
31. Ющенко, М.І. and Дука, Ю.М. (2023) *Оцінка генетичної схильності до виникнення плацента-асоційованих ускладнень у вагітних з ретрохоріальними гематомами в I триместрі вагітності*. Український журнал Перинатологія і Педіатрія = Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics, 1 (93). pp. 12-18. ISSN 2707-1375
32. Ruiz A, Cruz-Lemini M, Masoller N, Sanz-Cortés M, Ferrer Q, Ribera I, Martínez JM, Crispi F, Arévalo S, Gómez O, Pérez-Hoyos S, Carreras E, Gratacós E, Llurba E. Longitudinal changes in fetal biometry and cerebroplacental hemodynamics in fetuses with congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Mar;49(3):379-386. doi: 10.1002/uog.15970. PMID: 27214694.

33. Weckman AM, Ngai M, Wright J, McDonald CR, Kain KC. The Impact of Infection in Pregnancy on Placental Vascular Development and Adverse Birth Outcomes. *Front Microbiol.* 2019 Aug 22;10:1924. doi: 10.3389/fmicb.2019.01924. PMID: 31507551; PMCID: PMC6713994.
34. Smithmyer ME, Mabula-Bwalya CM, Mwape H, Chipili G, Spelke BM, Kasaro MP, De Paris K, Vwalika B, Sebastião YV, Stringer JSA, Price JT. Circulating angiogenic factors and HIV among pregnant women in Zambia: a nested case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021 Jul 28;21(1):534. doi: 10.1186/s12884-021-03965-5. PMID: 34320947; PMCID: PMC8317322.
35. Шаргородська Є.Б., Макух Г.В., Гайбонюк І.Є., Малахова А.Й., Бобич О.Б. Рівень фактору росту ендотелію судин під час вагітності та алельний поліморфізм rs2010963 гена VEGF у жінок з вродженими вадами серця у плода. *Вісник проблем біології медицини – 2009 – Вип. 3(152)*
36. Conroy AL, McDonald CR, Gamble JL, Olwoch P, Natureeba P, Cohan D, Kamya MR, Havlir DV, Dorsey G, Kain KC. Altered angiogenesis as a common mechanism underlying preterm birth, small for gestational age, and stillbirth in women living with HIV. *Am J Obstet Gynecol.* 2017 Dec;217(6):684.e1-684.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2017.10.003. Epub 2017 Oct 12. PMID: 29031892; PMCID: PMC5723571.
37. Stanek J. Placental hypoxic overlap lesions: a clinicoplacental correlation. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015 Mar;41(3):358-69. doi: 10.1111/jog.12539. Epub 2014 Oct 10. PMID: 25762365.
38. Witman, N., Zhou, C., Häneke, T. et al. Placental growth factor exerts a dual function for cardiomyogenesis and vasculogenesis during heart development. *Nat Commun* 14, 5435 (2023). doi: 10.1038/s41467-023-41305-7
39. Shen H, Cavallero S, Estrada KD, Sandovici I, Kumar SR, Makita T, Lien CL, Constancia M, Sucov HM. Extracardiac control of embryonic cardiomyocyte proliferation and ventricular wall expansion. *Cardiovasc Res.* 2015 Mar 1;105(3):271-8. doi: 10.1093/cvr/cvu269. Epub 2015 Jan 5. PMID: 25560321; PMCID: PMC4366578.

40. Romanowicz J, Guerrelli D, Dhari Z, Mulvany C, Reilly M, Swift L, Vasandani N, Ramadan M, Leatherbury L, Ishibashi N, Posnack NG. Chronic perinatal hypoxia delays cardiac maturation in a mouse model for cyanotic congenital heart disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2021 May 1;320(5):H1873-H1886. doi: 10.1152/ajpheart.00870.2020. Epub 2021 Mar 19. PMID: 33739154; PMCID: PMC8163656.
41. Kingdom J, Huppertz B, Seaward G, Kaufmann P. Development of the placental villous tree and its consequences for fetal growth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000 Sep;92(1):35-43. doi: 10.1016/s0301-2115(00)00423-1. PMID: 10986432.
42. Grossfeld P, Nie S, Lin L, Wang L, Anderson RH. Hypoplastic Left Heart Syndrome: A New Paradigm for an Old Disease? *J Cardiovasc Dev Dis*. 2019 Feb 23;6(1):10. doi: 10.3390/jcdd6010010. PMID: 30813450; PMCID: PMC6462956.
43. Cohen JA, Rychik J, Savla JJ. The placenta as the window to congenital heart disease. *Curr Opin Cardiol*. 2021 Jan;36(1):56-60. doi: 10.1097/HCO.0000000000000816. PMID: 33074934.
44. Russell MW, Chung WK, Kaltman JR, Miller TA. Advances in the Understanding of the Genetic Determinants of Congenital Heart Disease and Their Impact on Clinical Outcomes. *J Am Heart Assoc*. 2018 Mar 9;7(6):e006906. doi: 10.1161/JAHA.117.006906. PMID: 29523523; PMCID: PMC5907537.
45. Apicella C, Ruano CSM, Méhats C, Miralles F, Vaiman D. The Role of Epigenetics in Placental Development and the Etiology of Preeclampsia. *Int J Mol Sci*. 2019 Jun 11;20(11):2837. doi: 10.3390/ijms20112837. PMID: 31212604; PMCID: PMC6600551.
46. Scotti M, Kmita M. Recruitment of 5' Hoxa genes in the allantois is essential for proper extra-embryonic function in placental mammals. *Development*. 2012 Feb;139(4):731-9. doi: 10.1242/dev.075408. Epub 2012 Jan 4. PMID: 22219351; PMCID: PMC4508127.

47. Maruyama EO, Lin H, Chiu SY, Yu HM, Porter GA, Hsu W. Extraembryonic but not embryonic SUMO-specific protease 2 is required for heart development. *Sci Rep.* 2016 Feb 17;6:20999. doi: 10.1038/srep20999. PMID: 26883797; PMCID: PMC4756675.
48. Shabana NA, Shahid SU, Irfan U. Genetic Contribution to Congenital Heart Disease (CHD). *Pediatr Cardiol.* 2020 Jan;41(1):12-23. doi: 10.1007/s00246-019-02271-4. Epub 2019 Dec 23. PMID: 31872283.
49. Taghvaei S, Sabouni F, Minuchehr Z. Identification of Natural Products as SENP2 Inhibitors for Targeted Therapy in Heart Failure. *Front Pharmacol.* 2022 Apr 1;13:817990. doi: 10.3389/fphar.2022.817990. PMID: 35431915; PMCID: PMC9012495.
50. Wilson RL, Yuan V, Courtney JA, Tipler A, Cnota JF, Jones HN. Analysis of commonly expressed genes between first trimester fetal heart and placenta cell types in the context of congenital heart disease. *Sci Rep.* 2022 Jun 24;12(1):10756. doi: 10.1038/s41598-022-14955-8. PMID: 35750800; PMCID: PMC9232495.
51. Maslen CL. Recent Advances in Placenta-Heart Interactions. *Front Physiol.* 2018 Jun 14;9:735. doi: 10.3389/fphys.2018.00735. PMID: 29962966; PMCID: PMC6010578.
52. Andescavage, N. N., & Limperopoulos, C. (2021). Placental abnormalities in congenital heart disease. *Translational pediatrics*, 10(8), 2148–2156. doi:10.21037/tp-20-347
53. Salman HE, Alser M, Shekhar A, Gould RA, Benslimane FM, Butcher JT, Yalcin HC. Effect of left atrial ligation-driven altered inflow hemodynamics on embryonic heart development: clues for prenatal progression of hypoplastic left heart syndrome. *Biomech Model Mechanobiol.* 2021 Apr;20(2):733-750. doi: 10.1007/s10237-020-01413-5. Epub 2021 Jan 22. PMID: 33481120; PMCID: PMC7979615.

54. Ebbing C, Kessler J, Moster D, Rasmussen S. Single umbilical artery and risk of congenital malformation: population-based study in Norway. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 Apr;55(4):510-515. doi: 10.1002/uog.20359. PMID: 31132166.
55. Li J, Yuan Q, Ding H, Yang Z, Wang B, Wang B. Ultrasonic detection of fetal persistent right umbilical vein and incidence and significance of concomitant anomalies. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020 Oct 9;20(1):610. doi: 10.1186/s12884-020-03310-2. PMID: 33036561; PMCID: PMC7547413.
56. Wyrwoll CS, Noble J, Thomson A, Tesic D, Miller MR, Rog-Zielinska EA, Moran CM, Seckl JR, Chapman KE, Holmes MC. Pravastatin ameliorates placental vascular defects, fetal growth, and cardiac function in a model of glucocorticoid excess. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016 May 31;113(22):6265-70. doi: 10.1073/pnas.1520356113. Epub 2016 May 16. PMID: 27185937; PMCID: PMC4896723.
57. Midgett M, Thornburg K, Rugonyi S. Blood flow patterns underlie developmental heart defects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2017 Mar 1;312(3):H632-H642. doi: 10.1152/ajpheart.00641.2016. Epub 2017 Jan 6. PMID: 28062416; PMCID: PMC5402020.
58. Антипкин Ю.Г., Задорожная Т.Д., Парницкая О.И. Патология плаценты (Современные Аспекты). 2016;127
59. Boyd HA, Basit S, Behrens I, Leirgul E, Bundgaard H, Wohlfahrt J, Melbye M, Øyen N. Association Between Fetal Congenital Heart Defects and Maternal Risk of Hypertensive Disorders of Pregnancy in the Same Pregnancy and Across Pregnancies. *Circulation.* 2017 Jul 4;136(1):39-48. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024600. Epub 2017 Apr 19. PMID: 28424221.
60. Chou HH, Chiou MJ, Liang FW, Chen LH, Lu TH, Li CY. Association of maternal chronic disease with risk of congenital heart disease in offspring. *CMAJ.* 2016 Dec 6;188(17-18):E438-E446. doi: 10.1503/cmaj.160061. Epub 2016 Oct 11. PMID: 27729382; PMCID: PMC5135520.

61. Weckman AM, Ngai M, Wright J, McDonald CR, Kain KC. The Impact of Infection in Pregnancy on Placental Vascular Development and Adverse Birth Outcomes. *Front Microbiol.* 2019 Aug 22;10:1924. doi: 10.3389/fmicb.2019.01924. PMID: 31507551; PMCID: PMC6713994.
62. Albalawi A, Brancusi F, Askin F, Ehsanipoor R, Wang J, Burd I, Sekar P. Placental Characteristics of Fetuses With Congenital Heart Disease. *J Ultrasound Med.* 2017 May;36(5):965-972. doi: 10.7863/ultra.16.04023. Epub 2017 Mar 4. PMID: 28258617.
63. Hayward CE, Lean S, Sibley CP, Jones RL, Wareing M, Greenwood SL, Dilworth MR. Placental Adaptation: What Can We Learn from Birthweight:Placental Weight Ratio? *Front Physiol.* 2016 Feb 5;7:28. doi: 10.3389/fphys.2016.00028. PMID: 26903878; PMCID: PMC4742558.
64. Do QN, Lewis MA, Xi Y, Madhuranthakam AJ, Happe SK, Dashe JS, Lenkinski RE, Khan A, Twickler DM. MRI of the Placenta Accreta Spectrum (PAS) Disorder: Radiomics Analysis Correlates With Surgical and Pathological Outcome. *J Magn Reson Imaging.* 2020 Mar;51(3):936-946. doi: 10.1002/jmri.26883. Epub 2019 Aug 9. PMID: 31397528.
65. Sun L, Macgowan CK, Sled JG, Yoo SJ, Manlhiot C, Porayette P, Grosse-Wortmann L, Jaeggi E, McCrindle BW, Kingdom J, Hickey E, Miller S, Seed M. Reduced fetal cerebral oxygen consumption is associated with smaller brain size in fetuses with congenital heart disease. *Circulation.* 2015 Apr 14;131(15):1313-23. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013051. Epub 2015 Mar 11. PMID: 25762062; PMCID: PMC4398654.
66. Abe H, Semba H, Takeda N. The Roles of Hypoxia Signaling in the Pathogenesis of Cardiovascular Diseases. *J Atheroscler Thromb.* 2017 Sep 1;24(9):884-894. doi: 10.5551/jat.RV17009. Epub 2017 Jul 28. PMID: 28757538; PMCID: PMC5587513.
67. Ehlers E, Talton OO, Schust DJ, Schulz LC. Placental structural abnormalities in gestational diabetes and when they develop: A scoping review. *Placenta.* 2021

- Dec;116:58-66. doi: 10.1016/j.placenta.2021.04.005. Epub 2021 Apr 26. PMID: 33958235; PMCID: PMC9295324.
- 68.Rosenfeld CS. The placenta-brain-axis. *J Neurosci Res.* 2021 Jan;99(1):271-283. doi: 10.1002/jnr.24603. Epub 2020 Feb 27. PMID: 32108381; PMCID: PMC7483131.
- 69.Han M, Neves AL, Serrano M, Brinez P, Huhta JC, Acharya G, Linask KK. Effects of alcohol, lithium, and homocysteine on nonmuscle myosin-II in the mouse placenta and human trophoblasts. *Am J Obstet Gynecol.* 2012 Aug;207(2):140.e7-19. doi: 10.1016/j.ajog.2012.05.007. Epub 2012 May 14. PMID: 22704764; PMCID: PMC3408570.
- 70.Obeid R, Holzgreve W, Pietrzik K. Folate supplementation for prevention of congenital heart defects and low birth weight: an update. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2019 Oct;9(Suppl 2):S424-S433. doi: 10.21037/cdt.2019.02.03. PMID: 31737547; PMCID: PMC6837928.
- 71.Angela Desmond, et al,Prenatal Congenital Heart Disease and Placental Phenotypes: Preserved Neonatal Weight Despite Small Placentas, *JACC: Advances*, Volume 2, Issue 4,2023,100383,ISSN 2772-963X, doi:10.1016/j.jacadv.2023.100383.
- 72.Reddy D.P., Viswamitra S. Cardiac embryology. In: *CT and MRI in congenital heart diseases.* Springer, 2021. 29–54. Doi:10.1007/978-981-15-6755-1_2.
- 73.Salman HE, Alser M, Shekhar A, Gould RA, Benslimane FM, Butcher JT, Yalcin HC. Effect of left atrial ligation-driven altered inflow hemodynamics on embryonic heart development: clues for prenatal progression of hypoplastic left heart syndrome. *Biomech Model Mechanobiol.* 2021 Apr;20(2):733-750. doi: 10.1007/s10237-020-01413-5. Epub 2021 Jan 22. PMID: 33481120; PMCID: PMC7979615.
- 74.Burton GJ, Jauniaux E. Development of the Human Placenta and Fetal Heart: Synergic or Independent? *Front Physiol.* 2018 Apr 12;9:373. doi: 10.3389/fphys.2018.00373. PMID: 29706899; PMCID: PMC5906582.

75. Burton GJ, Fowden AL, Thornburg KL. Placental Origins of Chronic Disease. *Physiol Rev.* 2016 Oct;96(4):1509-65. doi: 10.1152/physrev.00029.2015. PMID: 27604528; PMCID: PMC5504455.
76. Linask KK, Han M, Bravo-Valenzuela NJ. Changes in vitelline and utero-placental hemodynamics: implications for cardiovascular development. *Front Physiol.* 2014 Nov 11;5:390. doi: 10.3389/fphys.2014.00390. PMID: 25426076; PMCID: PMC4227466.
77. Gray's Anatomy, 39th Edition: The Anatomical Basis of Clinical Practice. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005 Nov;26(10):2703–4. PMCID: PMC7976199.
78. Datta MR, Raut A. Efficacy of first-trimester ultrasound parameters for prediction of early spontaneous abortion. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017 Sep;138(3):325-330. doi: 10.1002/ijgo.12231. Epub 2017 Jun 30. PMID: 28602043.
79. Saleemuddin A., Tantbirojn P., Sirois K. et al. Obstetric and perinatal complications in placentas with fetal thrombotic vasculopathy. *PediatrDev Pathol.* 2010;13(6):459–64. doi:10.2350/10-01-0774-OA.1.
80. Laakkonen JP, Lähteenvuo J, Jauhiainen S, Heikura T, Ylä-Herttuala S. Beyond endothelial cells: Vascular endothelial growth factors in heart, vascular anomalies and placenta. *Vascul Pharmacol.* 2019 Jan;112:91-101. doi: 10.1016/j.vph.2018.10.005. Epub 2018 Oct 17. PMID: 30342234.
81. Redline RW. Classification of placental lesions. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Oct;213(4 Suppl):S21-8. doi: 10.1016/j.ajog.2015.05.056. PMID: 26428500.
82. Rychik J, Goff D, McKay E, Mott A, Tian Z, Licht DJ, Gaynor JW. Characterization of the Placenta in the Newborn with Congenital Heart Disease: Distinctions Based on Type of Cardiac Malformation. *Pediatr Cardiol.* 2018 Aug;39(6):1165-1171. doi: 10.1007/s00246-018-1876-x. Epub 2018 May 4. PMID: 29728721; PMCID: PMC6096845.
83. Matthiesen NB, Henriksen TB, Agergaard P, Gaynor JW, Bach CC, Hjortdal VE, Østergaard JR. Congenital Heart Defects and Indices of Placental and Fetal Growth in a Nationwide Study of 924 422 Liveborn Infants. *Circulation.* 2016

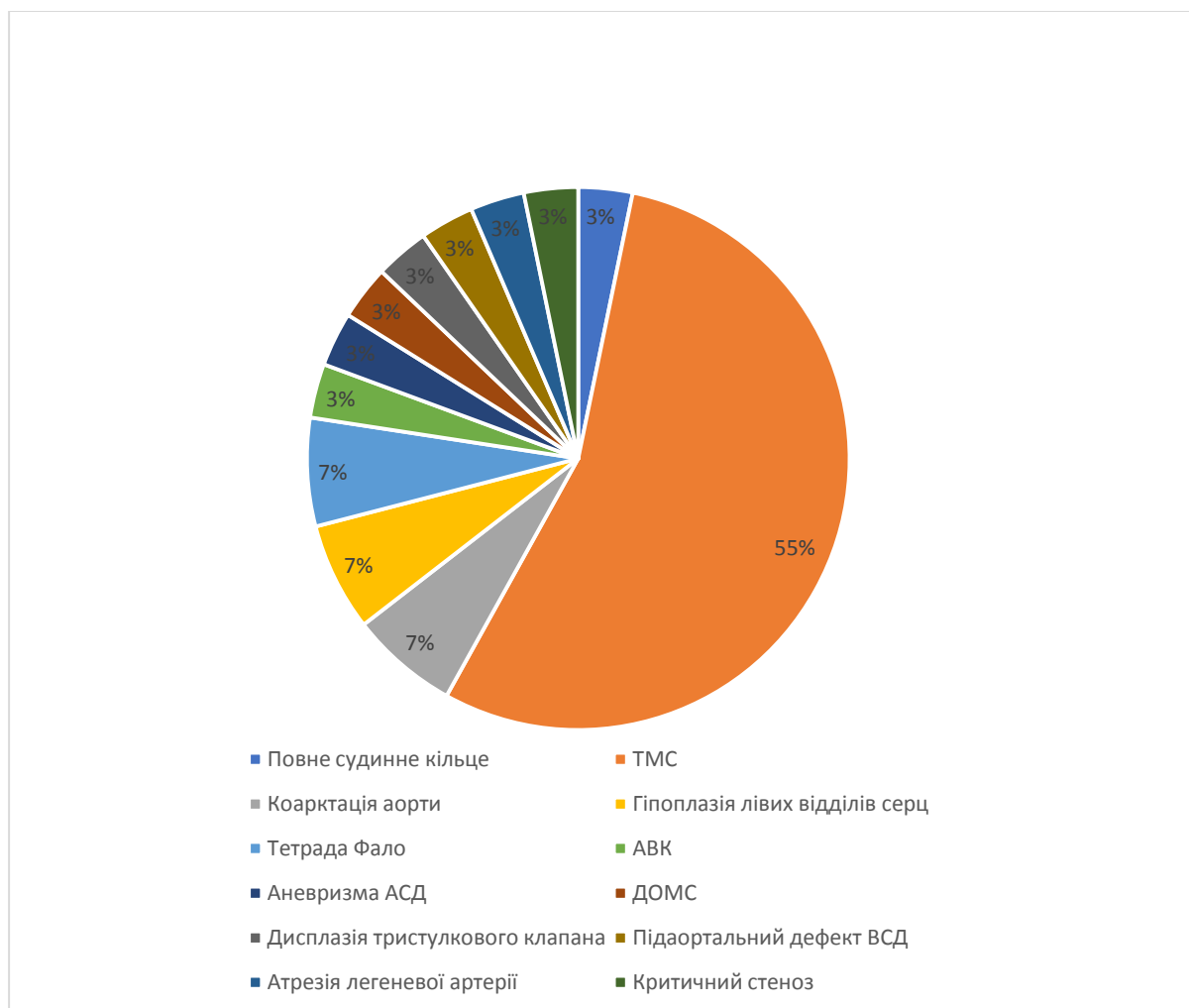
- Nov 15;134(20):1546-1556. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021793. Epub 2016 Oct 14. PMID: 27742737.
84. Johnson J.A., Canavan T. Placental expression of vascular endothelial growth factor in patients with hypoplastic left heart syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(11 Suppl 1):630. doi:10.1016/s0735-1097(20)31257-2.
85. Salafia CM, Pezzullo JC, Minior VK, Divon MY. Placental pathology of absent and reversed end-diastolic flow in growth-restricted fetuses. *Obstet Gynecol.* 1997 Nov;90(5):830-6. doi: 10.1016/S0029-7844(97)00473-0. PMID: 9351773.
86. Gudmundsson S, Korszun P, Olofsson P, Dubiel M. New score indicating placental vascular resistance. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003 Sep;82(9):807-12. doi: 10.1034/j.1600-0412.2003.00203.x. PMID: 12911441.
87. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Carvalho JS, Allan LD, Chaoui R, Copel JA, DeVore GR, Hecher K, Lee W, Munoz H, Paladini D, Tutschek B, Yagel S. ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Mar;41(3):348-59. doi: 10.1002/uog.12403. PMID: 23460196.
88. А.К. Куркевич (2015) Пренатальна ехокардіографія в діагностиці критичних вроджених вад серця, 2015. – 180с.
89. Callaghan DA, Rowland TC, Goldman DE (1964) Ultrasound Doppler observation of the fetal heart. *Obstet Gynecol* 23:637-641.
90. FitzGerald DE, Drumm JE (1977) Noninvasive measurement of the fetal circulation using ultrasound: a new method. *BMJ* 2:1450-1451.
91. McCallum WD, Olson RF, Daigle RE, Baker DW (1977) Real time analysis of Doppler signals obtained from the fetoplacental circulation. *Ultrasound Med* 3B:1361-1364.
92. Gill RW, Kosoff G (1979) Pulsed Doppler combined with B-mode imaging for blood flow measurement. *Contrib Gynecol Obstetr* 6:139-141.
93. Kiserud T, Eik-Nes SH, Blaas HG, Hellevik LR (1991) Ultrasonographic velocimetry of the fetal ductus venosus. *Lancet* 338:1412-1414.

94. Eik-Nes SH, Bruback AO, Ulstein MK (1980) Measurement of human blood flow. *BMJ* 28:283-287.
95. Huhta JC, Moise KJ, Fisher DJ, Sharif DS, Wassersturm N, Martin C. (1987) Detection and quantification of constriction of the fetal ductus arteriosus by Doppler echocardiography. *Circulation* 75:406-412.
96. Campbell S, Diaz-Recasens J, Griffin DR et al. (1983) New Doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. *Lancet* 1:675-677.
97. Maulik D, Nanda NC, Saini VD (1984) Fetal Doppler echocardiography: methods and characterization of normal and abnormal hemodynamics. *Am J Cardiol* 53:572-578.
98. Arbeille P, Tranquart F, Body G (1986) Evolution de la circulation artérielle ombilicale et cérébrale du fœtus au cours de la grossesse. *Progrès en néonatalogie* 6:30-37.
99. Wladimiroff JW, Tonge HM, Stewart PA (1986) Doppler ultrasound assessment of cerebral blood flow in the human fetus. *Br J Obstet Gynaecol* 93:471-475.
100. Гордієнко ІЮ, Нідельчук ОВ, Гребініченко ГО, Тарапурова ОМ. Вплив вроджених вад розвитку легень, грудної клітки та вродженої діафрагмальної кили в плода на перинатальні показники. Фактори ризику (огляд літератури). *Акушерство. Гінекологія. Генетика*. 2019;5:63-68.
101. Dolk H, Loane M, Garne E; European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Working Group. Congenital heart defects in Europe: prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. *Circulation*. 2011 Mar 1;123(8):841-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.958405. Epub 2011 Feb 14. PMID: 21321151.
102. Сличко М., Артеменко Є., Руденко Н. «Критичні вроджені вади серця» *Педіатрія*, 1 том, С. 221-240, 2022
103. Lukyanova, I. S., Medvedenko, G. F., Dziuba, O. M., & Tarasiuk, B. A. (2019). Особливості перинатальної діагностики й тактики при вроджених вадах серця (досвід ду «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені

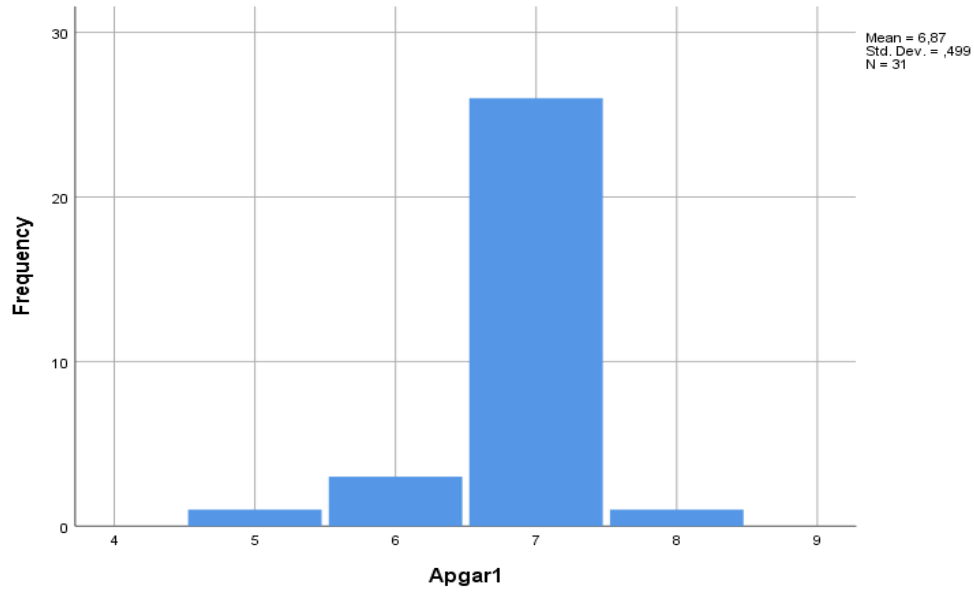
- академіка о. м. Лук'янової на мн України», 2015–2019 рр.). *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*, (4 (80)), 24-29.
104. Жовнір В. А. Вплив пренатальної діагностики на структуру неонатальних кардіохірургічних втручань /В. А. Жовнір, О. М. Федевич, А. К. Куркевич // Современная педиатрия, 2015. т.№ 2.-С.28-31
105. Patterson AJ, Zhang L. Hypoxia and fetal heart development. *Curr Mol Med*. 2010 Oct;10(7):653-66. doi: 10.2174/156652410792630643. PMID: 20712587; PMCID: PMC3075953.
106. Дудеріна Ю.В., Говсєєв Д.О., Галаган В.О., Куркевич А.К. Клінічна характеристика вагітних з ізольованими вродженими вадами серця у плода. *Медична наука України*, 2021, Vol. 17, №4. С. 56-62.
107. Цитогенетичні методи дослідження хромосом людини // МОЗ України, Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика. – Київ, 2003. – 23 с. – (методичні рекомендації).
108. The AGT Cytogenetics Laboratory Manual, 4th Edition. | Marilyn S. Arsham (Editor), Margaret J. Barch (Editor), Helen J. Lawce (Editor). | Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons Inc., [2016]
109. Дудеріна Ю.В., Келихевич С.М., Говсєєв Д.О., Галаган В.О. Морфологічні та імуногістохімічні особливості плаценти та плацентарного фактору у породіль з ізольованими вродженими вадами серця у новонародженого/Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. Vol. XII, №3(45), 2022
110. Masoller N, Martínez JM, Gómez O, et al. Evidence of second-trimester changes in head biometry and brain perfusion in fetuses with congenital heart disease//*Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44:182–187
111. Graupner O, Koch J, Enzensberger C, et al. Cerebroplacental and Uterine Doppler Indices in Pregnancies Complicated by Congenital Heart Disease of the Fetus//*Ultraschall Med*. 2021; 42(1):48-55].

112. Xu X, Ye B, Li M, et al. The UA Doppler Index, Plasma HCY, and Cys C in Pregnancies Complicated by Congenital Heart Disease of the Fetus. *J Clin Med*. 2022, 10; 11(19):5962.
113. Seravalli V, Miller JL, Block-Abraham D, Baschat AA. Ductus venosus Doppler in the assessment of fetal cardiovascular health: an updated practical approach. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016 Jun;95(6):635-44
114. Bhide A, Acharya G, Bilardo CM, et al. ISUOG Practice Guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 233–239
115. Donofrio MT, Bremer YA, Schieken RM, Gennings C, Morton LD, Eidem BW, Cetta F, Falkensammer CB, Huhta JC, Kleinman CS. Autoregulation of cerebral blood flow in fetuses with congenital heart disease: the brain sparing effect. *Pediatr Cardiol* 2003; 24: 436–443.

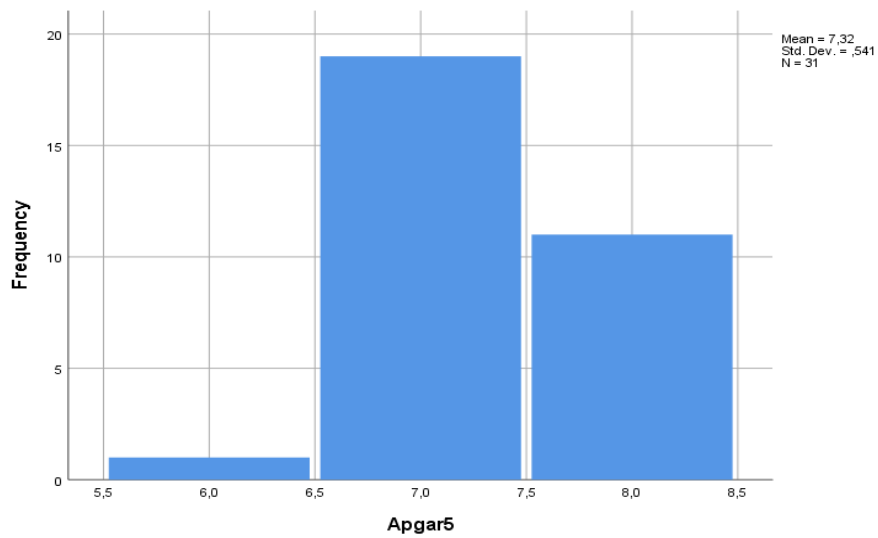
ДОДАТКИ



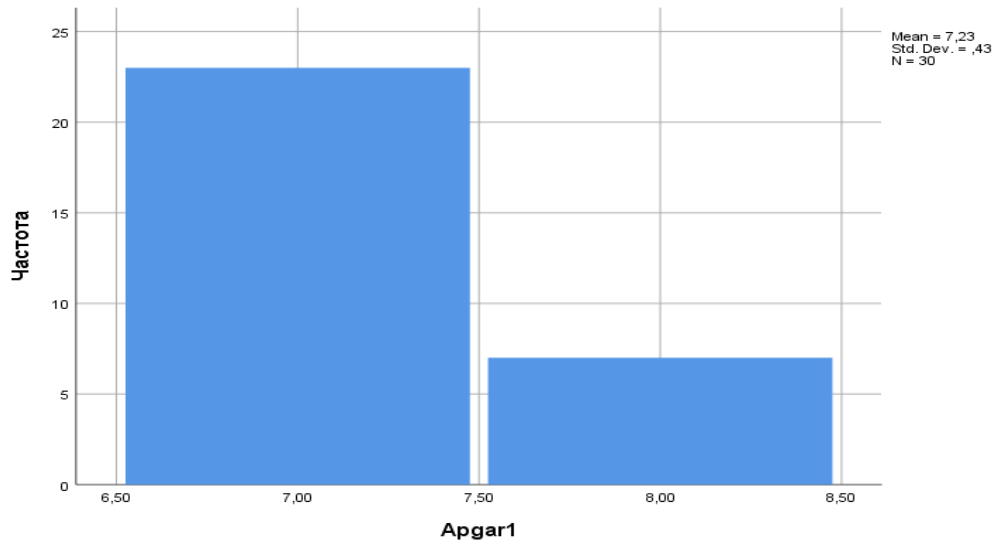
Додаток 1. Структура діагностованих ізольованих ВВС у новонароджених



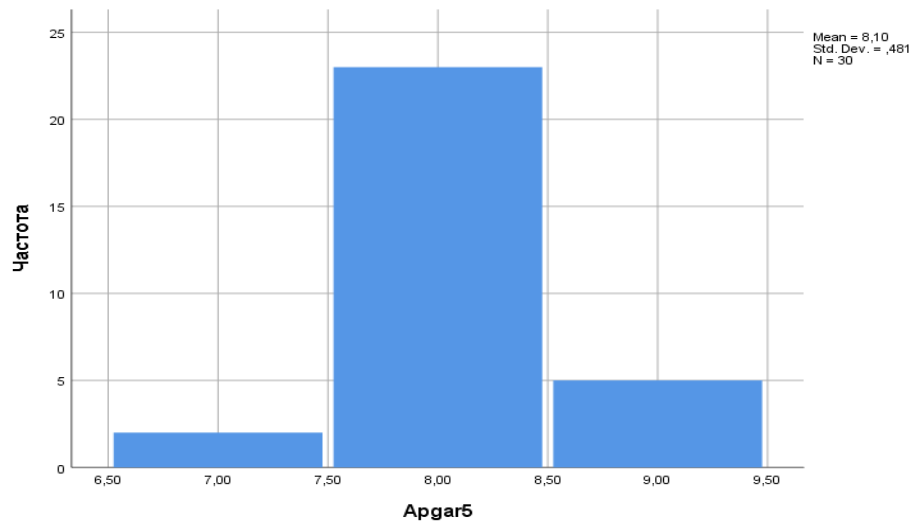
Додаток 2. Оцінка стану новонародженого на 1 хв. життя(досліджувана група).



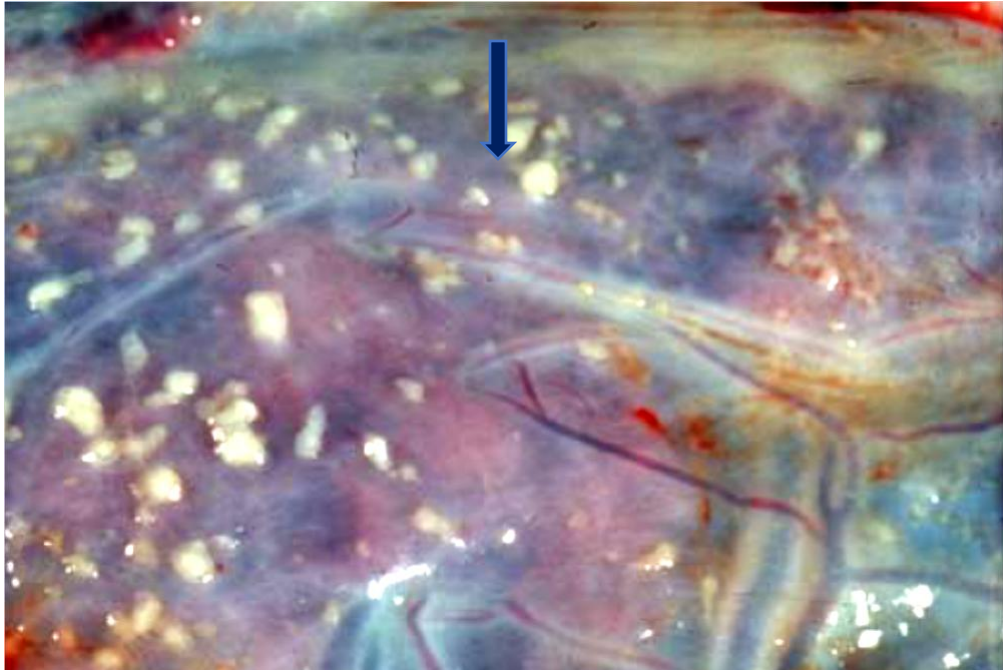
Додаток 3. Оцінка стану новонародженого на 5 хв. життя (досліджувана група)



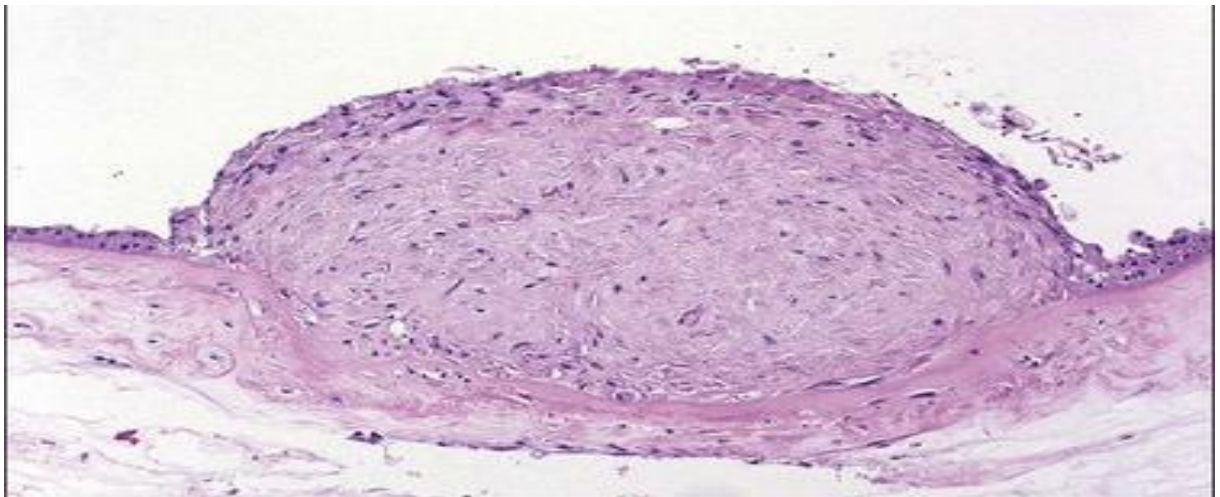
Додаток 4. Оцінка стану новонародженого на 1 хв. життя (контрольна група).



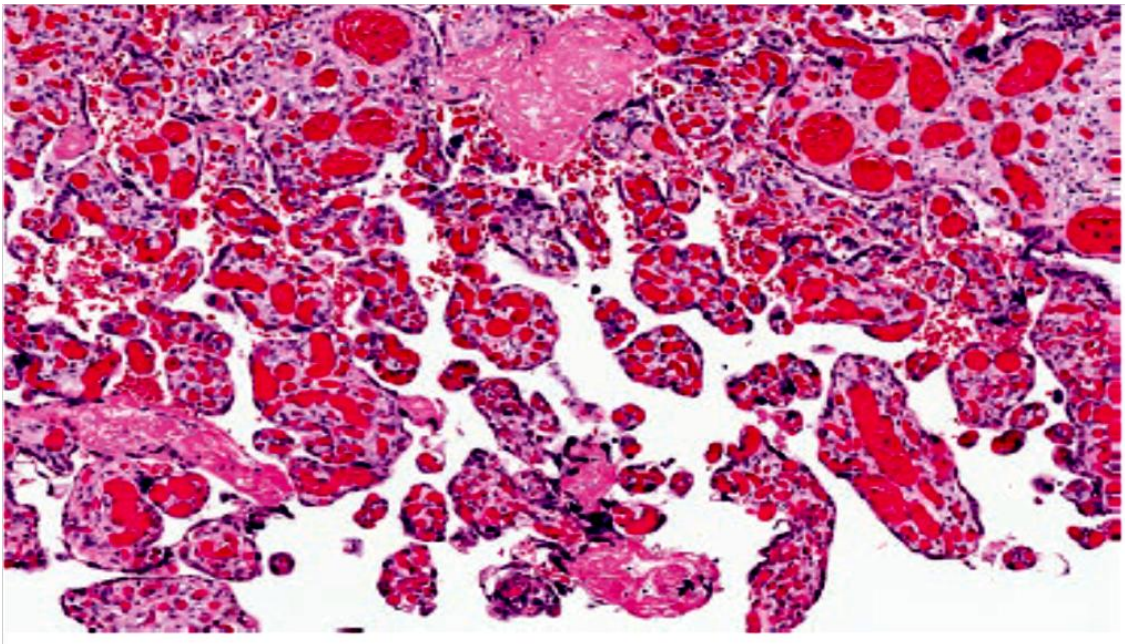
Додаток 5. Оцінка стану новонародженого на 5 хв. життя (контрольна група).



Додаток 6. Плідні оболонки тонкі, сірувато - білі, з помірно виразним набряком та дрібними, вогнищевими ущільненнями (amnion nodosum), які являють собою дифузні білі вузлики.



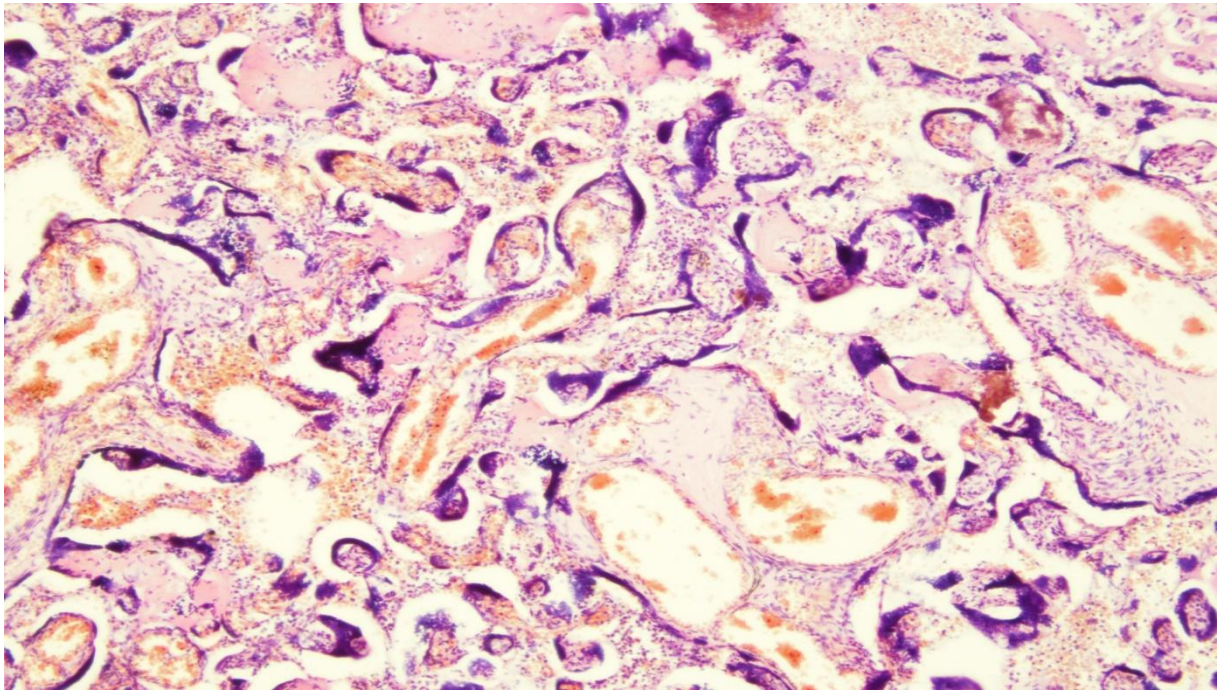
Додаток 7. Amnion nodosum. Зabarвлення за гематоксилін-еозином X 150



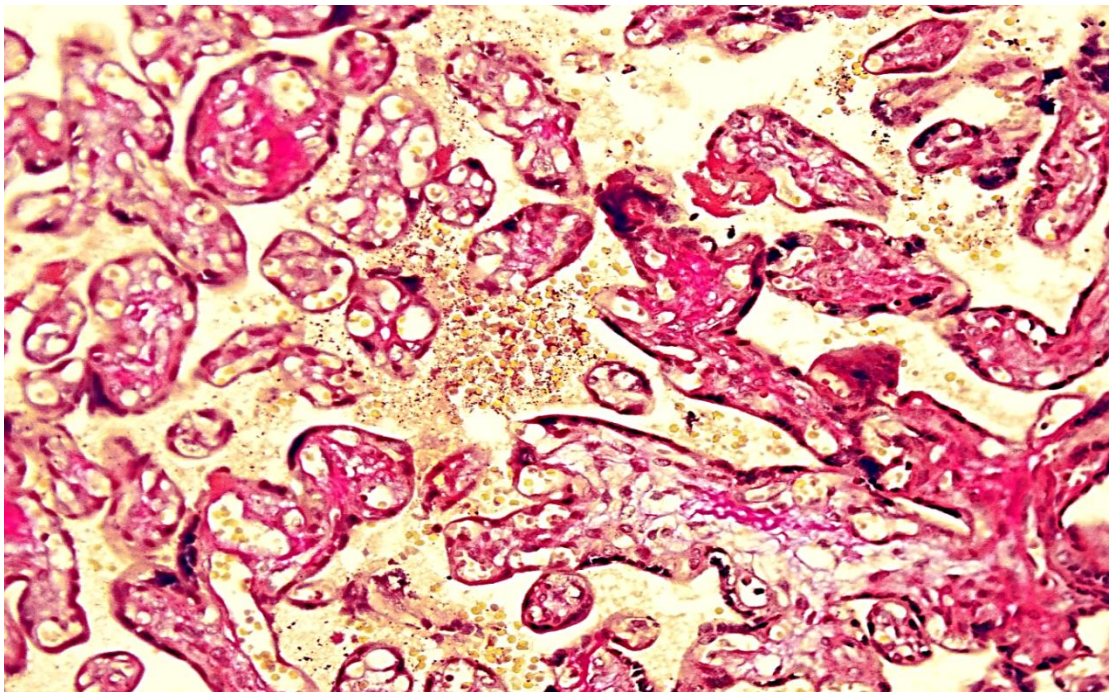
Додаток 8. Термінальні ворсини плаценти з ознаками вираженого повнокрів'я.Забарвлення за гематоксилін-еозином X 150.



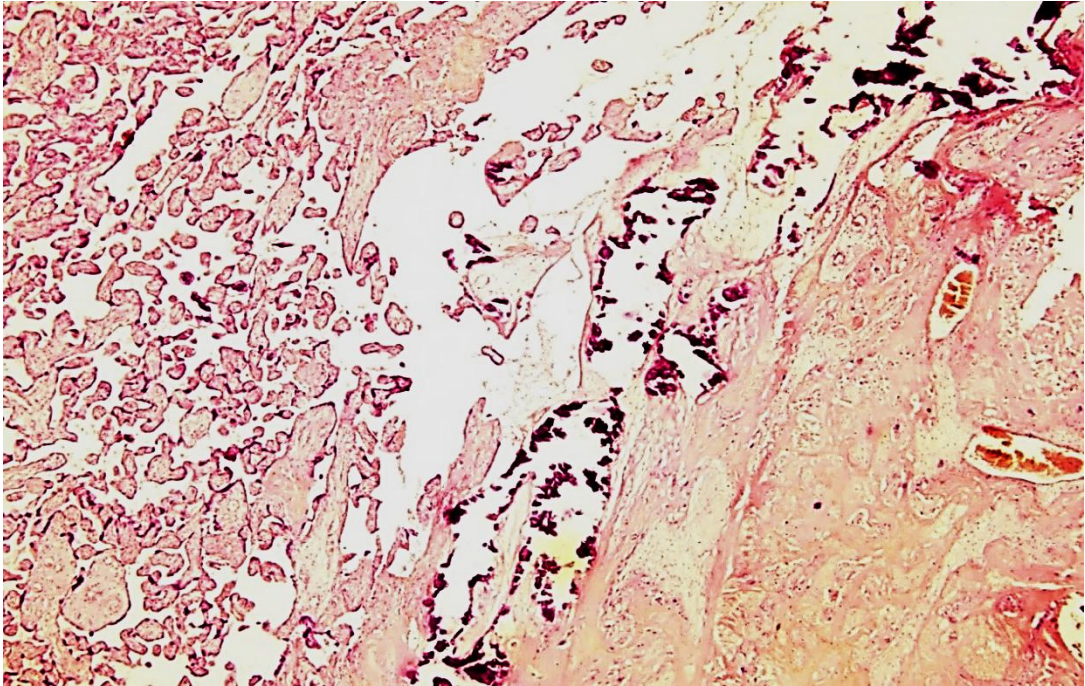
Додаток 9. Зрілі термінальні (ТВ) ворсини із синусоїдальною трансформацією капілярів з утворенням синцитіокапілярних мембран. Забарвлення гематоксилін-еозином, x300.



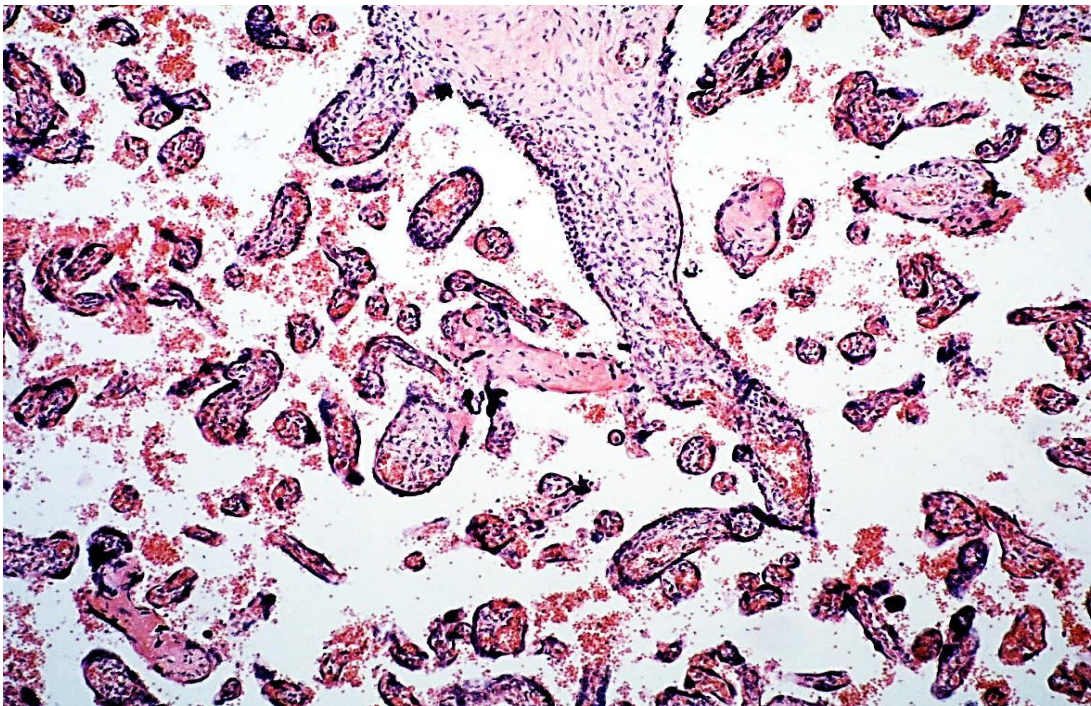
Додаток 10. Окремі вогнища хаотичних склерозованих ворсин на тлі зрілої плаценти. Фарбування гематоксилін-еозином, 100.



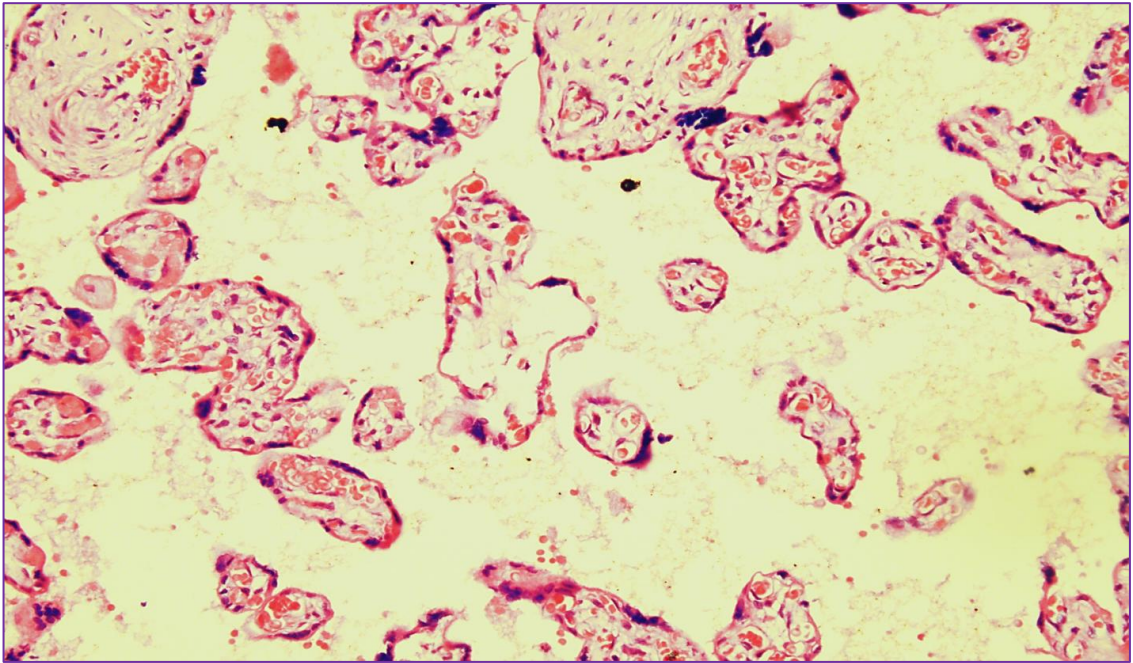
Додаток 11. Склерозовані ворсини, при забарвленні на колаген чітко видно фуксинофільні (червоні) осередки склерозу строми (стрілки). Забарвлення, пікофуксином по Ван Гізону x 200.



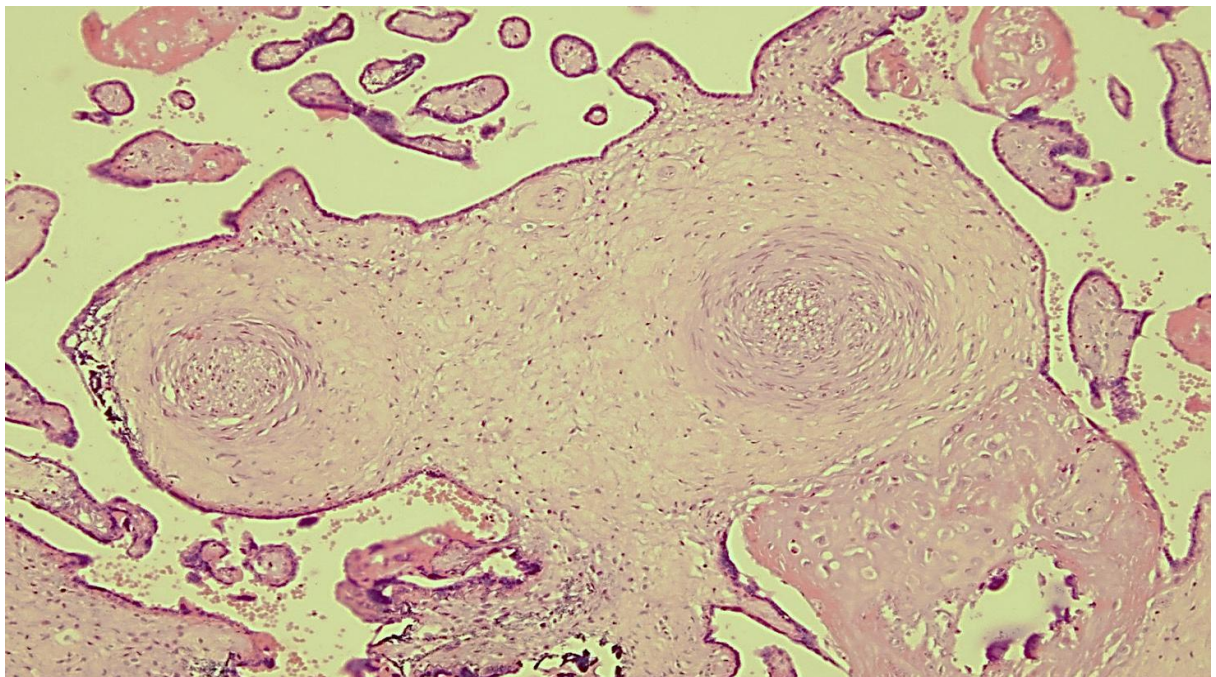
Додаток 12. Дизморфізм термінальних ворсин, вогнищевий кальциноз, міжворсинчастий простір частково облітерований фібриноїдним некрозом. Зabarвлення , пікрофуксином по Ван Гізону x 100.



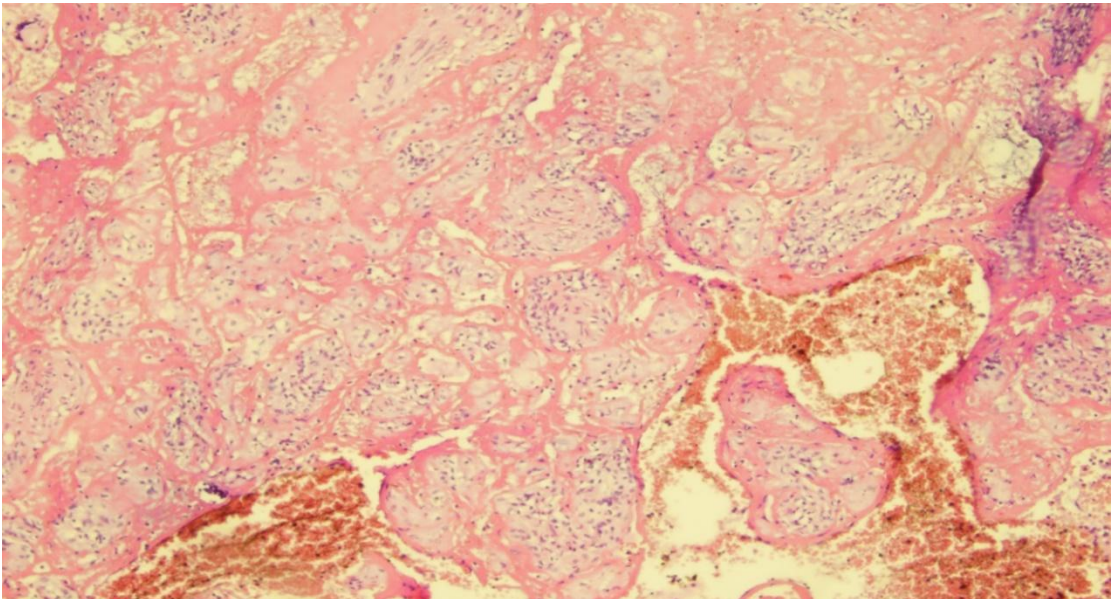
Додаток 13. Дизморфізм ворсин –нерівні контури, диспропорція між проксимальними і дистальними відділами ворсин, різні порушення ангиогенезу. Фарбування гематоксилін-еозином,. x150



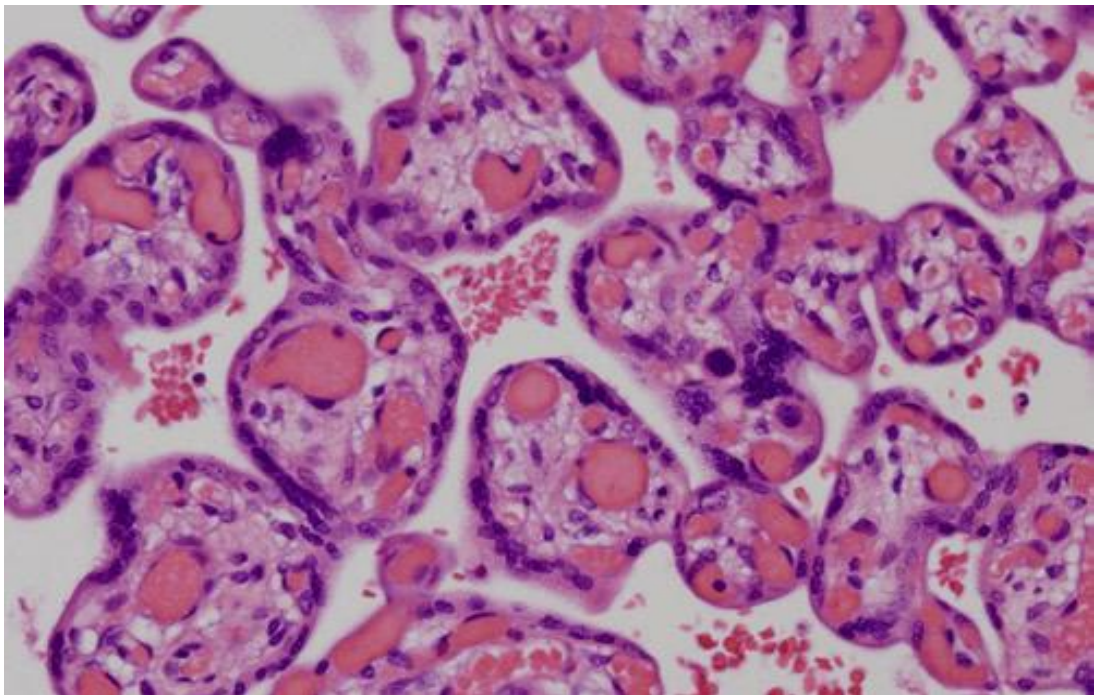
Додаток 14. Дизморфізм ворсин- кістозна дегенерація строми (стрілка).
Фарбування гематоксилін-еозином, х300.



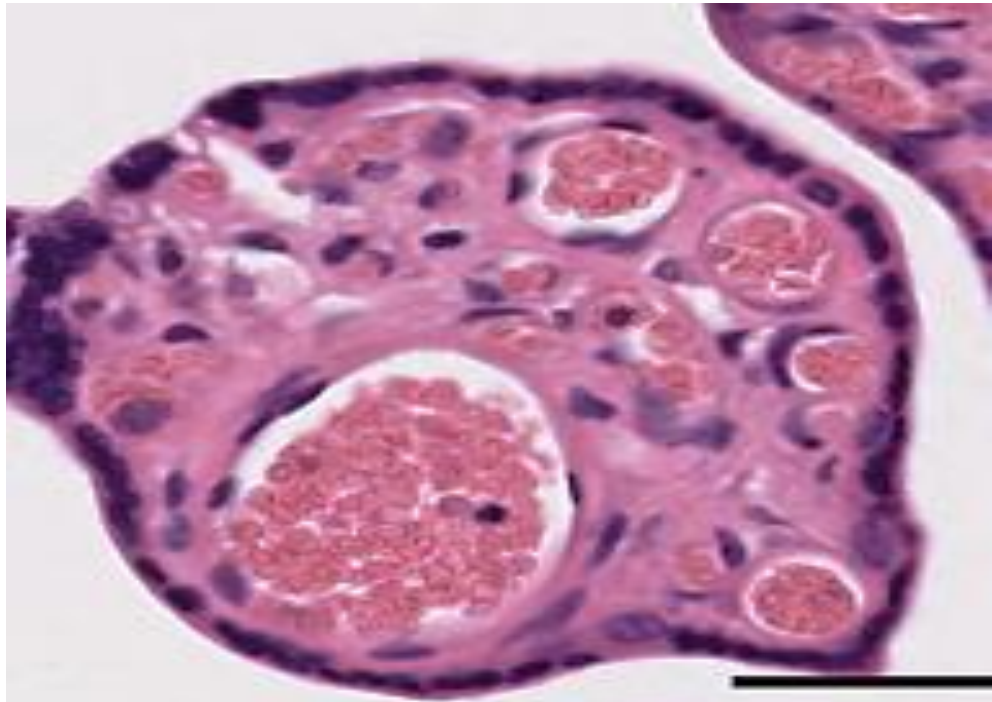
Додаток 15. Склероз строми опорних стовбурових ворсин з облітерацією судин. Забарвлення , гематоксилін-еозином , х 100.



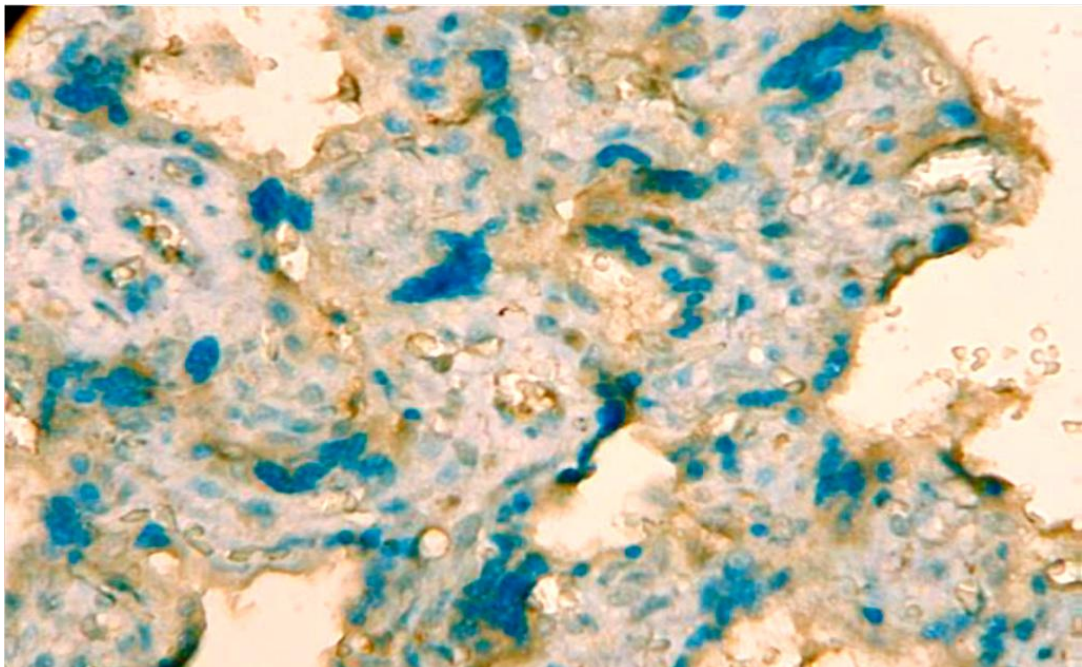
Додаток 16. Стовбурові та проміжні ворсинки замуrowані фібриноїдом. Збережені лише «тіні» ворсин. Епітелій ворсинок повністю замінений фібриноїдними масами. Фарбування гематоксилін-еозином, x200.



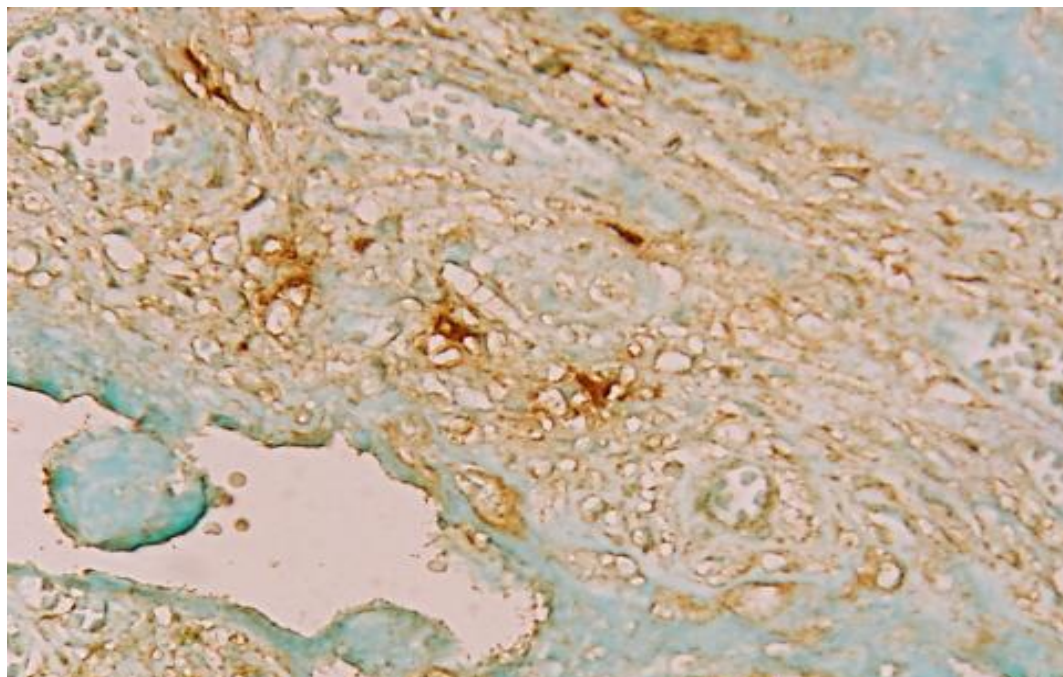
Додаток 17. Пропорційне розгалудження з характерною щільністю термінальних ворсинок у міжворсинчастому просторі. Зabarвлення за гематоксилін-еозином X 150.



Додаток 18. Термінальна спеціалізована ворсина з синцитіокапілярними мембранами (СКП), які складаються з безклітинного ендотелію, базальних мембран та без'ядерних ділянок синцитіотрофобласта. Забарвлення за гематоксилін-еозином x 400.



Додаток 19. Імуногістохімічна реакція МКАТ PIGF. Експресія PIGF в синцитії ворсинок (2-3 бала). Імуногістохімічна реакція МКАТ PIGF.



Додаток 20. Імуногістохімічна реакція МКАТ PIGF. Експресія PIGF в децидуальних клітинах (2-3 бала).

Перелік наукових праць здобувача, опублікованих за темою дисертації

1. **Дудеріна Ю.В.**, Говсєєв Д.О., Галаган В.О., Куркевич А.К. Клінічна характеристика вагітних з ізольованими вродженими вадами серця у плода. Медична наука України, 2021, Vol. 17, №4. С. 56-62.
2. **Дудеріна Ю.В.**, Келихевич С.М., Говсєєв Д.О., Галаган В.О. Морфологічні та імуногістохімічні особливості плаценти та плацентарного фактору у породіль з ізольованими вродженими вадами серця у новонародженого /Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. Vol. XII, №3(45), 2022 (Scopus)
3. **Дудеріна Ю.В.** Плацентарні фактори у вагітних з ізольованими вадами серця у плода. Український журнал “Перинатологія і педіатрія”. 2023. №3(95).С.6-11(Scopus).
4. Галаган В.О., **Дудеріна Ю.В.**, Павлова А.О. Пренатальна діагностика хромосомного мікродуплікаційного синдрому 22q11.21 у плода з вродженою вадою серцево-судинної системи (клінічний випадок). Український журнал серцево-судинної хірургії 2022. Том 30, №3. С.98-103 (Scopus)
5. **Дудеріна Ю.В.**, Говсєєв Д.О., Ярощук О.Б., Куркевич А.К., Дацько О.М. Тактика ведення вагітних жінок із вродженою патологією серцево-судинної системи у плода. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. Липень-Вересень 2021, Том 14, №1. С.42-43

Апробація матеріалів дисертації

1. V. Galagan, A. Dorokhina, M. Tsyhankova, S. Kulbalaieva, **Y. Dudierina** at al. Genetic components of congenital heart defects in children. European Human Genetics Virtual Conference 2020, June 6-9, 2020 E-Poster Presentation
2. “A clinical case study of the inherited form of Williams microdeletion syndrome”. Abstract from the 33rd European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) Congress: e-Posters.2020
3. **Дудеріна Ю.В.** Науково-практична конференція з міжнародною участю “ I-а школа пре- та постнатальної діагностики вроджених вад розвитку”, 10 вересня 2021
4. Ярощук О.Б., Краснопьяорова О.Є., **Дудеріна Ю.В.**, Говсеев Д.О. Науково-практична конференція з міжнародною участю “ II-а школа пре- та постнатальної діагностики: Фетальна діагностика та постнатальна хірургічна корекція”, 3-4 листопада 2022
5. N. Pozhar, V. Galagan, V. Kurakova, A. Kurkevych, **Y. Dudierina** at al. European Society of Human Genetics Conference (ESHG), Glasgow, Scotland UK 10-13.06. 2023 E-Poster Presentation