МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

КУЗЬМИН НАТАЛІЯ ВАСИЛІВНА

УДК 618.3-06:[616.12-008.331.1-084:577.161.2]](043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ
ОПТИМІЗАЦІЯ ТАКТИКИ ВЕДЕННЯ ВАГІТНИХ ГРУПИ РИЗИКУ ЩОДО РОЗВИТКУ ПРЕЕКЛАМПСІЇ: ПЕРСОНІФІКАЦІЯ РИЗИКІВ, МОЖЛИВОСТІ ПРОГНОЗУВАННЯ І ТАРГЕТНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ.

22 «Охорона здоров'я»

222 «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

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

_____Кузьмин Н.В.

Науковий керівник: Манасова Гульсим Серікбаївна, доктор медичних наук, професор

Одеса – 2022 р.

АНОТАЦІЯ

Кузьмин Н.В. Оптимізація тактики ведення вагітних групи ризику щодо розвитку прееклампсії: персоніфікація ризиків, можливості прогнозування і таргетної профілактики.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 14.01.01 — акушерство та гінекологія 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2022 р.

Мета дослідження: покращення акушерських результатів у вагітних групи ризику щодо розвитку прееклампсії на основі комплексної клініко-лабораторної оцінки асоціативного зв′язку деяких маркерів ендотеліальної дисфункції та стану кровоплину в маткових судинах з рівнем кальцидіолу, вдосконалення підходів щодо прогнозування і профілактики прееклампсії.

Робота складалася з двох етапів. На *першому етапі* проведено проспективне описово-оціночне вибіркове дослідження за методом «випадок-контроль», у яке увійшли 96 жінок у третьому триместрі вагітності. Основну групу ІА склала 61 вагітна із підтвердженим діагнозом прееклампсія, групу контролю ІВ склали 35 жінок із фізіологічним перебігом вагітності. В обох групах визначали рівень забезпеченості вагітних вітаміном D та кореляцію вітамін D статусу із рівнем деяких маркерів ендотеліальної дисфункції (фактора некрозу пухлин α - ФНПα, інтерлейкінів IL-1β і IL-6) і показниками доплерометрії у фетоплацентарному комплексі. Крім того, з метою персоніфікації генетичних особливостей у жінок обох груп вивчали частоту поліморфізму гену, що кодує рецептори вітаміну D та генів, що відповідають за синтез деяких маркерів ендотеліальної дисфункції.

Аналіз вмісту деяких маркерів ендотеліальної дисфункції в крові показав достовірно вищий їх вміст у вагітних із прееклампсією. Так, вміст IL-1β в основній групі дорівнював (5,40 ± 1,44) пг/мл проти (3,53 ± 1,65) пг/мл в групі контролю ($U_{Емп}$ = 503,5; p = 0,00001), рівень IL-6 – відповідно (7,98 ± 2,88) пг/мл проти (4,52 ± 1,49) пг/мл ($U_{Емп}$ = 452; p = 0,00001), а рівень ФНПα відповідав

(9,37±1,6) пг/мл у жінок з прееклампсією, тоді як в групі з фізіологічним перебігом він був у 2 рази нижче та дорівнював (4,64 ± 1,66) пг/мл ($U_{Емп}$ = 108; p = 0,00001).

При вивченні VD статусу у жінок встановлено, що його вміст в крові жінок з прееклампсією був нижчий за рекомендований оптимум (30 нг/мл) і достовірно відрізнявся від середнього його показника у жінок з фізіологічним перебігом вагітності ((23,45 ± 7,56) нг/мл проти (44,08 ± 7,16) нг/мл; $U_{Емп}$ = 260; p = 0,00001). Дефіцит вітаміну D (рівень менший 20 нг / мл) був діагностований тільки у жінок з прееклампсією (34,43% – 21 особа), недостатність вітаміну D (рівень менший 30 нг / мл) також достовірно частіше була виявлена в групі із прееклампсією: 27,87% (17 осіб). проти 5,71% (2 особи) в групі із фізіологічним перебігом вагітності (F = 0,0083; p = 0,008735). Оптимальний рівень вітаміну D мали тільки 37,70 % (23 особи) в основній групі порівняно із 94,29 % (33 особи) з групи контролю (F = 0,00001; p = 0,00001).

Проведення кореляційного аналізу між рівнем вітаміну D та вмістом деяких маркерів ендотеліальної дисфункції в крові досліджуваних груп показало наявність сильного зворотнього статистично значимого зв'язку в обох групах за показниками IL-1β (r_s = -0,933, p = 0,00001 в основній групі та r_s = -0,712, p = 0,00001 в групі контролю), IL-6 (r_s = -0,797 в основній та r_s = -0,789 в контрольній p = 0,00001). Між рівнями ФНОα та VD статистично значимого зв'язку не було знайдено (r_s = -0,18; p = 0,165).

Аналіз *Bsml* (rs1544410) поліморфізму гену, що кодує рецептори VD, виявив достовірно вищу кількість носіїв генотипу *A/G* серед жінок із прееклампією – 70,49% (43 особи), тоді як у жінок із фізіологічним перебігом вагітності цей генотип був виявлений лише у 37,14% (13 осіб, OR = 4,04; CI 95%, 2,51-8,25; критерій $\chi 2$ = 10,17; p = 0,001423), що в умовах дефіциту / недостатності VD збільшує ризик розвитку прееклампсії у носіїв цього алелю в 4 рази. Носіїв гомозиготного, найбільш поширеного у популяції, G/G генотипу, було більше в групі жінок із фізіологічним перебігом вагітності (48,57% – 17 осіб), ніж в групі жінок із прееклампсією (18,03% – 11 осіб), (OR = 0,23; 95%CI

0,15-0,51; критерій $\chi 2$ = 10,04; p = 0,0015), що дозволяє говорити про менший ризик розвитку прееклампсії в умовах дефіциту VD у жінок із алельним гомозиготним поєднанням генів VDR за типом G/G. Достовірних відмінностей у поліморфізмі гену VD-рецепторів у поєднанні алельного варіанту A/A у порівнюваних групах виявлено не було – 11,48% та 14,29% відповідно до основної та контрольної груп (OR = 0,898; 95%CI 0,366-1,96; критерій $\chi 2$ = 3,0375; p = 0,08136).

При вивченні розподілу частоти поширеності rs1544410-поліморфізму гену VDR в досліджуваних групах відповідно до закону генетичної рівноваги за Hardy-Weinberg (HW) встановлено, що в групі контролю різниця між кількістю отриманих в популяції та очікуваних генотипів не було. Частота гомозигот з генотипом G/G склала 48,57% проти очікуванної 45,71%, частота гомозигот за рідкісним генотипом A/A склала 14,29% проти очікуваної 11,43%. Питома вага гетерозиготних жінок із генотипом A/G становила 36,1 % проти очікуваної 42,86%, ($\chi 2$ = 0,876, p = 0,64539). У групі вагітних із ПЕ, згідно із законом HW, є достовірна відмінність у частоті очікуваних у популяції та фактично отриманих результатів. Частота гомозиготного генотипу G/G гену VDR склала 18,03% на відміну від очікуваних 28,37%; рідкісного гомозиготного генотипу A/A – 11,48% проти 21,37%, а гетерозиготний генотип A/G був найчастішим і склав 70,49% проти очікуваної частоти – 50,26%, ($\chi 2$ = 17,57, p = 0,00015). Отримані дані вказують на те, що у жінок із ПЕ зустрічається поліморфний ген, питома вага якого статистично значима для впливу на розвиток патології, частіше ніж в популяції в цілому.

Вивчення поліморфізму генів, що кодують ФНПα та IL-1β, показало достовірну відмінність між основною та контрольною групою як за кількістю гомозигот з рідкісним в популяції і поліморфним генотипами, так і за кількістю гетерозигот. Так, аналіз розподілу генів, що кодують експресію IL-1β, показав достовірну відмінність між жінками основної та контрольної груп за частотою носійства гетерозиготного поліморфного генотипу C/T, який виявлено у 40 із 61 жінок із прееклампсією, і лише у 1 жінки в групі із фізіологічним перебігом

вагітності (65,57 % проти 2,86 %; OR = 62,77; 95% CI 18,51-212,85; $\chi 2 = 85,05$; p = 0,0001). Щодо поліморфізму гену, що кодує ФНПα, встановлено, що гомозиготний тип за поліморфним геном А зустрічався тільки у жінок з прееклампсією (9,84 % – 6 осіб), тоді як у групі здорових вагітних носійства даного генотипу А/А не було в жодної з жінок.

Показники доплерометричного дослідження маткових артерій показали наявність порушень матково-плацентарної перфузії у жінок з прееклампсією: встановлено достовірну різницю між групами за пульсаційним індексом (ПІ: 0,996 ± 0,37 в основній групі проти 0,872 ± 0,14 групи контролю; $U_{Емп} = 787,5$; p = 0,00332), за індексом резистентності (ІР: 0,652 ± 0,07 проти 0,539 ± 0,05 відповідно до груп; $U_{Емп} = 320$; p = 0,00001) і систоло-діастолічним співвідношенням (СДС: 2,394 ± 0,67 проти 1,832 ± 0,05 відповідно; $U_{Емп} = 608$; p = 0,00024) в басейні правої маткової артерії, що, ймовірно, пояснюється ротацією матки в 3 триместрі вагітності.

Статистично значимої відмінності між групами при визначенні стану гемодинаміки в басейні лівої маткової артерії за показниками ПІ та СДС встановлено не було, виявлено лише достовірну відмінність за ІР, який був достовірно вищим в групі із прееклампсією та склав 0,597 ± 0,12 проти 0,542 ± 0,03 ($U_{Емп} = 829,5$; p = 0,01835).

Дослідженням корреляції між рівнем вітаміну D та показниками доплерометрії виявлено статистично значимий зворотній зв’язок середньої сили лише за показником пульсаційного індексу по лівій матковій артерії у групі жінок із прееклампсією ($r_s = - 0,39661$, p = 0,001536). За іншими показниками як в правій так і в лівій матковій артеріях в обох групах було виявлено слабкий зворотній, статистично не значимий, зв’язок.

До *другого етапу дослідження* увійшли 54 вагітні із факторами ризику розвитку прееклампсії, в яких було діагностовано недостатність або дефіцит вітаміну D у терміні гестації 10-12 тижнів. На цьому етапі досліджували ймовірність впливу VD статусу на показники гемодинаміки в маткових артеріях в першому триместрі вагітності та можливість профілактики прееклампсії

шляхом дотації вітаміну D. Усі вагітні із факторами ризику розвитку прееклампсії та недостатністю вітаміну D було поділено на дві групи: перша IIA (25 жінок) – отримувала профілактичну дозу ацетилсаліцилової кислоти та вітамінно-мінеральний комплекс (ВМК), що мав у своєму складі 800 мкг фолієвої кислоти та 500 МО холекальциферолу, друга IIB (29 жінок) додатково до ацетилсаліцилової кислоти та ВМК отримувала 4000 МО кальциферолу до нормалізації рівня VD в крові з наступним зниженням дози до 2000 МО до завершення вагітності.

Первинна оцінка вітамін D статусу у жінок із другого етапу дослідження не виявила статистично-значимої різниці та його вміст дорівнював 26,08 ± 7,5 нг/мл в групі IIA та 22,9 ± 6,9 нг / мл у групі IIB ($U_{Emп}$ = 284; p = 0,17702), тоді як перед пологами середній рівень вітаміну D був значно вищим в групі IIB, яка отримувала додаткову дотацію вітаміну D, та дорівнював 38,3 ± 7,1 нг / мл проти 28,7 ± 5,9 нг / мл в групі IIA ($U_{Emп}$ = 203; p = 0,00578). Перед пологами нормалізацію рівня вітаміну D достовірно частіше було відзначено в групі IIB (72,41% проти 56%; F = 0,0268; p = 0,018422), а його дефіцит був діагностований тільки у 8% жінок з групі IIA.

При доплерометричному дослідженні кровотоку у маткових артеріях в період з 11 по 13 тиждень в обох групах не було виявлено статистично значимої різниці: в групі IIA пульсаційний індекс дорівнював 1,95 ± 0,39 та 1,88 ± 0,61 в групі IIB ($U_{Emп}$ = 360,5; p = 0,97606). Дослідження кореляції вмісту вітаміну D в крові жінок із показниками ПІ в маткових артеріях в 1 триместрі вагітності виявило статистично значимий сильний зворотній зв'язок: r_s = - 0,811; p = 0,00001 в групі IIA та r_s = - 0,715; p = 0,00001 в групі IIB.

За показниками артеріального тиску у першому триместрі достовірної різниці між групами IIA та IIB не було, як за систолічним F = 0,8572; p = 0,7157, так і за діастолічним F = 0,0793; p = 0,07965, але в третьому триместрі, різниця між показниками артеріального тиску буда статистично значимою за рахунок збільшення питомої ваги пацієнток з артеріальною гіпертензією в групі IIA, в якій не було додаткової дотації вітаміну D: F = 0,0301; p = 0,03038 для

діастолічного та F = 0,0068; p = 0,00312 для систолічного. Разом з показниками артеріального тиску достовірно відрізнялися і показники вмісту білку в сечі у жінок другого етапу дослідження у 3 триместрі. Так, у жінок, які отримували 4000 МО вітаміну D, добовий рівень протеїнурії був достовірно нижче, ніж у жінок, які отримували стандартну профілактичну терапію ((0,194 ± 0,17) г/ л проти (1,157 ± 2,34) г / л; $U_{Емп}$ = 10,5; p = 0,0048).

Аналіз перинатальних результатів показав, що у вагітних з вихідним дефіцитом 25(OH)D3 у крові без додаткової до ВМК дотації препарату холекальциферолу достовірно частіше спостерігався розвиток клініки прееклампсії, ніж у групі, яка отримувала VD додатково до ВМК (24 % проти 6,9 %; F = 0,0014; p = 0,00177). Крім того, в групі ІІА достовірно частіше відзначалися передчасні пологи (36 % проти 17,2 %; F = 0,0037; p = 0,003927), відсоток розродження шляхом кесаревого розтину (48 % проти 27,6 %; F = 0,0055; p = 0,005642) та синдрому затримки розвитку плоду (16 % проти 3,45%; F = 0,0081; p = 0,002383).

Наукова новизна представленої роботи полягає в сучасному, з позиції 4П-медицини, підході до рішення актуального завдання акушерства, а саме вдосконалення підходів щодо персоніфікації ризиків, прогнозування і профілактики прееклампсії та пов'язаних з нею ускладнень вагітності і пологів. Здійснено персоніфікацію ризику розвитку прееклампсії шляхом визначення Bsml (rs1544410) поліморфізму гену, що кодує рецептори вітаміну D та генів, що кодують деякі маркери ендотеліальної дисфункції (ФНПα, IL-1β, IL-6). Показано, що в умовах VD дефіциту у жінок з Bsml поліморфним генотипом *A/G (рецепторів VD)* ризик розвитку прееклампсії є достовірно вищим (в 4 рази).

З'ясовано, що у вагітних з прееклампсією в крові достовірно нижчий середній рівень вітаміну D, а питома вага VD дефіцитного стану у них є в 10 разів вищою, ніж у жінок з фізіологічним перебігом вагітності (63 % проти 5,7%). Показано, що у вагітних з прееклампсією рівень деяких маркерів ендотеліальної дисфункції в крові є достовірно вищим, ніж у здорових жінок, а між рівнями IL6, IL1β та рівнем кальцитріолу в крові вагітних жінок є достовірний статистично

значимий кореляційний зв'язок: чим менший рівень кальцитріолу, тим вищий вміст маркерів ендотеліальної дисфункції.

В роботі показано, що між порушеним VD статусом та показниками матково-плацентарної перфузії, а саме в басейні маткових артерій, в 1 триместрі є достовірна пряма кореляційна залежність та в умовах дефіциту вітаміну D збільшується резистентність судинної стінки в маткових артеріях.

З метою зниження частоти розвитку прееклампсії і профілактики перинатальних ускладнень, додатково до загальноприйнятих рекомендацій, розроблено алгоритм обстеження і ведення жінок з групи високого ризику шляхом визначення та корекції вітамін D статусу.

Практичне значення отриманих результатів. Вдосконалено тактику ведення жінок з групи ризику розвитку прееклампсії, а саме запропоновано визначення та корекцію вітамін D статусу з етапу планування вагітності або з першого триместру. З урахуванням міжнародних рекомендацій останніх років, саплементація вітаміну D може здійснюватися без визначення його рівня в крові, а призначення препаратів колекальциферолу є виправданим як з медичної, так і з економічної сторін. Визначення Bsm l поліморфізму генів, що кодують рецептори вітаміну D та рецептори деяких маркерів ендотеліальної дисфункції (IL6, IL1β), може бути рекомендованим для прогнозування ризику розвитку прееклампсії як додатковий фактор персоніфікації ризиків.

За результатами дисертаційної роботи видано патенти на корисну модель № 143253 «Спосіб прогнозування розвитку прееклампсії у вагітних із плацентарною дисфункцією», №136131 «Спосіб прогнозування ризику реалізації внутрішньоутробного інфікування у вагітних», №136130 «Спосіб прогнозування ризику розвитку істміко-цервікальної недостатності у вагітних» та №135046 «Спосіб прогнозування розвитку плацентарної дисфункції у вагітних»; видано методичні рекомендації «Вітамін D статус-асоційовані проблеми вагітності: діагностика, профілактика» (МОЗ України, Асоціація акушерів-гінекологів України, Одеський національний медичний університет, 39 стор.)

Основні положення роботи впроваджені в навчальний процес кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного Університету, в програмі безперервного професійного розвитку лікарів акушерів-гінекологів та сімейних лікарів, в практичну роботу лікувальних закладів м. Одеси, а саме КНП «Пологовий будинок №1» ОМР, КНП «Пологовий будинок №5» ОМР, КНП «Пологовий будинок №2» ОМР, КНП «Пологовий будинок №7» ОМР та в роботу КНП "Пологовий будинок №3" Миколаївської міської ради.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: вагітність, прееклампсія, прогнозування, профілактика, прегравідарна підготовка, вітамін D, доплерометрія маткових судин, маркери ендотеліальної дисфункції, IL6, IL1β, TNFα, поліморфізм генів.

ПРАЦІ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ МАТЕРІАЛИ ДИСЕРТАЦІЇ:

1. Особенности тактики родоразрешения у беременных с плацентарной дисфункцией с учетом концентрации витамина D. / Г.С. Манасова, Н. В. Диденкул, Н. В. Шаповал, Н. В. Кузьмин, К. В. Короткая. *Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук*. 2020, №17(1). С.70–77.

2. Частота дефицита кальцитриола и полиморфизма гена рецепторов витамина D у беременных с плацентарной дисфункцией на фоне перинатального инфицирования. / Г. С. Манасова, А. А. Зелинский, Н. В. Диденкул, Н. В. Кузьмин, З. В. Чумак. *Здоровье женщины*. 2018. №8(134). С. 75-78.

3. Значення дефіциту вітаміну D та рівня прокальцитоніну в прогнозуванні плацентарної дисфункції у вагітних з ризиком внутрішньоутробного інфікування. / Г. С. Манасова, Н. В. Діденкул, З. В. Чумак, Н. В. Кузьмин. *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України.* 2019. № 2(44). С. 76-80,

4. Role of the hormonal system “vitamin D / vitamin D receptors” in the formation of some pregnancy complications. / G. S. Manasova, A. G. Andrievsky, N.

V. Didenkul, I. V. Shpak, M. I. Turchyn, N. V. Kuzmin. *Репродуктивна ендокринологія*. 2020, № 1(51). P. 65-68.

5. Faulty placentation and attitude in pregnant women with placental dysfunction: revisited of calcitirol possible role in the formation of pathology. / G. S. Manasova, A. A. Zelinsky, N. V. Didenkul, O. V. Zhovtenko, N. V. Kuzmin. *Deutscher Wissenschaftsherold • German Science Herald*. 2018. №4. P. 23-28.

6. On the effectiveness of a personalized approach in the prevention of calcitriol-associated complications of pregnancy and childbirth. / G. S. Manasova, I. V. Shpak, N. V. Didenkul, N. V. Kuzmin, N. S. Badiuk. *PharmacologyOnLine.* 2020, Vol.3. P. 270-278.

7. Some aspects of the effect of vitamin D- deficient condition on gestation and bone tissue in preg¬nant women with perinatal infection. / Manasova G.S., Zelinsky A. A., Shapoval N. V., Kuzmin N. V., Kazarenko O. N. *Fundamental and Applied Studies in EU and CIS Countries.Proc. of the the Vth Int. Academic Congress.Cambridge.* 2015. P. 52-58.

8. Vitamin D as a component of calcium-controling hormones system in pregnant women with perinatal infection. / Manasova G.S., Zelinsky A. A., Shapoval N. V., Kuzmin N. V., Kazarenko O. N. *Hystory, Problems and Prospects of Development of Modern Civilization. Proc. of the XVIIth Int. Academic Congress. Tokyo University Press.* 2016. P. 68-74.

9. О влиянии перинатального инфицирования на кальций-фосфорный обмен и структурное состояние костной ткани у беременных. / Manasova G.S., Zelinsky A. A., Derishov. S. V., Kuzmin N. V. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016. Vol. 6, N 4. P. 271-280,

10. Витамин D и синдром системного воспалительного ответа в акушерстве: клинические параллели (обзор). / Зелинский А. А., Кузьмин Н. В. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа.* 2016. Vol. 6, N 3. P. 393-402.

11. Сучасні аспекти етіології та патогенезу прееклампсії з позиції синдрому внутрішньочеревної гіпертензії. / Артьоменко В.В., Берлінська Л.І.,

Кузьмин Н.В. *Збірник Асоціації акушерів-гінекологів України.* 2018. Vol. 2 (42). P. 20-25.

12. Suplementation of vitamin D in pregnant woman with 25(OH) D deficiency and risk of preeclamsia development improves perinatal outcomes. / Manasova G. S., Kuzmin N. V. Didenkul N. V., Derishov S.V., Badiuk N.S. *PharmacologyOnLine*. 2021. Vol.3. 1107-1116.

13. On the relationship of vitamamin D status and indicators of the uterine arteries pulsayion index in pulsation index in pregnant women at risk of preeclampsia developing: cross-sectional study. Manasova G. S., Kuzmin N. V. Drozd A.B., Arbuzova E. A., Badiuk N.S. *PharmacologyOnLine*. 2021. Vol.3. 1206-1217.

14. Кузьмин НВ. Рівні ФНП-α, ІЛ-1, ІЛ-1β і кальциферолу та їхній взаємозв'язок як маркери ендотеліальної дисфункції у вагітних з прееклампсією. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021; 9-10: 88-93.

ПРАЦІ, ЯКІ ЗАСВІДЧУЮТЬ АПРОБАЦІЮ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ:

15. Манасова Г.С., Зелінський О.О., Діденкул Н.В., Кузьмин Н.В. Спосіб прогнозування ризику реалізації внутрішньоутробного інфікування у вагітних: пат № 136131, Україна, МПК G01N 33/50 (2006.01). № u201900648 ; заявл. 22.01.2019; опубл. 12.08.2019, Бюл.№ 15.

16. Манасова Г.С., Зелінський О.О., Діденкул Н.В., Кузьмин Н.В., Жовтенко О.В. Спосіб прогнозування ризику розвитку істміко-цервікальної недостатності у вагітних: пат №136130, Україна, МПК (2019.01) G01N 33|50 (2006.01), A61B 8/00, № u201900647 ; заявл. 22.01.2019; опубл. 12.08.2019, Бюл.№ 15.

17. Манасова Г.С., Зелінський О.О., Діденкул Н.В., Кузьмин Н.В. Спосіб прогнозування ризику розвитку плацентарної дисфункції у вагітних: пат. № 135046, Україна, МПК G01N 33/50 (2006.01). № u201900573 ; заявл. 21.01.2019; опубл. 10,06.2019, Бюл.№ 11.

ПРАЦІ, ЯКІ ДОДАТКОВО ВІДОБРАЖАЮТЬ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ:

18. Про можливі механізми впливу кальцитріолу на розвиток прееклампсії вагітних. / Г. С. Манасова, А. А. Зелінський, Н. В. Діденкул, Н. В. Кузьмін, С. В. Дерішов. *Врачебное дело*. 2019. № 1–2. № 53-62.

19. Вітамін D статус-асоційовані проблеми вагітності: діагностика, профілактика. Методичні рекомендації. Манасова Г.С., Діденкул Н.В., Кузьмин Н.В., Латій К.В. Одеса. 2022, 33 с.

ANNOTATION

Kuzmin N.V. Optimizing the tactics of managing pregnant women at risk for the development of preeclampsia: personalization of risks, the possibility of prediction and targeted prevention.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in 222 "Medicine" (22 "Health Care"). - Odessa National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Odesa, 2021.

The aim of the study was to improve pereinatal outcomes in pregnant women at risk of developing preeclampsia based on a comprehensive clinical and laboratory assessment of the associative relationship of some markers of endothelial dysfunction and blood flow in the uterine vessels with calcidiol levels, improving approaches to predicting and preventing preeclampsia.

The work consisted of two stages. At the first stage, a prospective descriptive and evaluative sample study was conducted using the case-control method, which included 96 women in the third trimester of pregnancy. The main group - IA was 61 pregnant women with a confirmed diagnosis of preeclampsia, the control group -IB was 35 women with physiological pregnancy. Both groups determined the level of vitamin D (VD) supply in pregnant women and the correlation of vitamin D status with the level of some markers of endothelial dysfunction (tumor necrosis factor - TNFα, interleukins IL-1β and IL-6) and Doppler parameters in the fetoplacental complex. In addition, in order to personify the genetic characteristics of women in both groups, the frequency of BsmI (rs1544410) polymorphism distribution of genes encoding vitamin D receptors and genes responsible for the synthesis of endothelial markers was studied.

Analysis of the content of some markers of endothelial dysfunction in the blood showed a significantly higher content in pregnant women with preeclampsia; Thus, IL-1β in the main group was equal to 5.40 ± 1.44 pg / ml against 3.53 ± 1.65 pg / ml in the control group ($U_{Эмп}$ = 503,5; p = 0,00001), the level of IL-6 - respectively 7.98 ± 2.88 vs. 4.52 ± 1.49 pg / ml (UEmp = 452; p = 0,00001), and the level of TNFα corresponded to 9.37 ± 1.6 pg / ml in women with preeclampsia, whereas in the group

with physiological course it was 2 times lower and was equal to 4.64 ± 1.66 pg / ml (UEmp = 108; p = 0,00001).

When studying the VD status in women, it was found that its content in the blood of women with preeclampsia was lower than the recommended optimum (30 ng / ml) and significantly different from its average content in women with physiological pregnancy (23.45 ± 7.56 ng / ml vs. 44.08 ± 7.16 ng / ml; Uemp = 260; p = 0,00001). Vitamin D deficiency (less than 20 ng / ml) was diagnosed only in women with preeclampsia (34.43% - 21 people), vitamin D deficiency (less than 30 ng / ml) was also significantly more common in the group with preeclampsia and amounted to 27.87% (17 people) against 5.71% (2 people) in the group with the physiological course of pregnancy (F = 0,0083; p = 0,008735). Only 37.70% (23 people) in the main group had the optimal level of vitamin D compared to 94.29% (33 people) in the control group (F = 0,00001; p = 0,00001).

Correlation analysis between vitamin D levels and the content of some markers of endothelial dysfunction in the blood of the studied groups showed a strong statistically significant feedback in both groups for IL-1β (rs = -0,933 in the main group and rs = -0,712 in the control group), IL-6 (rs = -0,797 in the main and rs = -0,789 in the control). No statistically significant association was found between TNFα and VD levels (rs = -0,18; p = 0,165).

The study of the frequency of BsmI (rs1544410) polymorphism of genes encoding VD receptors revealed a significantly greater number of carriers of the A/G genotype among women with preeclampsia – 70,49% (43 people), while in women with physiological pregnancy this genotype was found only in 37,14% (13 people; F = 0,00001; p = 0,00001), (OR = 4.04; CI 95%, 2.51-8.25; criterion $\chi 2$ = 20,88; p = 0,00001), which in conditions of deficiency / insufficiency of VD increases the risk of preeclampsia in carriers of this allele in 4 times. Carriers of the homozygous, most common in the population, G / G genotype, were more in the group of women with physiological pregnancy (48.57% - 17 people) than in the group of women with preeclampsia (18.03% - 11 people; p = 0,00001), (OR = 0,27; 95% CI 0,15-0,51; criterion $\chi 2$ = 16,71; p = 0,0001), which suggests a lower risk development of

preeclampsia in conditions of VD deficiency in women with allelic homozygous combination of VDR genes by type G / G. No significant differences in the rs1544410 polymorphism of VD-receptor genes in the combination of allelic variant A / A in the compared groups were found - 11.48% and 14.29%, respectively, according to the main and control groups (OR = 0,898; 95% SI 0,366-1,96 ; criterion $\chi 2 = 0,149$; p = 0,6689)

When studying the distribution of genotypes of the VDR gene in the studied groups according to the Hardy-Weinberg's law of genetic equilibrium, it was found that in the control group there was no difference between the number obtained in the population and the expected genotypes. Thus, the frequency of homozygotes with genotype G / G was 48.57% against the expected 45.71%, the frequency of homozygotes with rare genotype A / A was 14.29% against the expected 11.43%. The proportion of heterozygous women with genotype A / G was 36.1% against the expected 42.86% ($\chi 2 = 0,876$, p = 0,64539).

In the group of pregnant women with PE, according to HW law, there is a significant difference in the frequency of expected in the population and actually obtained results. The frequency of homozygous genotype G / G VDR was 18.03% in contrast to the expected - 28.37%; rare homozygous genotype A / A - 11.48% vs. 21.37%, and heterozygous genotype A / G was the most common and amounted to 70,49% against the expected frequency - 50,26%, ($\chi 2 = 17,57$, p = 0,00015). The obtained data indicate that in the group with PE there is the rs1544410 polymorphic gene, the proportion of which is statistically significant for influencing the development of pathology, more often than in the general population.

The study of polymorphism of genes encoding TNFα and IL-1β showed a significant difference between the main and control groups both in the number of homozygotes with rare in the population and polymorphic genotypes, and in the number of heterozygotes. Thus, analysis of the distribution of genes encoding IL-1β expression showed a significant difference between women in the main and control groups in the frequency of carriers of the heterozygous polymorphic genotype C / T, which was found in 40 of 61 women with preeclampsia and only 1 woman in the physiological group during pregnancy (65.57% vs. 2.86%; OR = 62.77; 95% SI 18.51-

212.85; $\chi 2 = 85,05$; $p = 0,0001$). Regarding the polymorphism of the gene encoding TNFα, it was found that the homozygous type of polymorphic gene A occurs only in women with preeclampsia (9.84% - 6 people), while in the group of healthy pregnant women carriers of this genotype A / A were not in any from women ($\chi 2 = 8,53$; $p = 0,0001$).

Indicators of Doppler examination of uterine arteries showed the presence of uteroplacental perfusion disorders in women with preeclampsia: a significant difference was found between groups by pulsation index (PI: 0,996 ± 0,37 in the main group against 0,872 ± 0,14 control group; UEmp = 787,5; $p = 0,00332$), the resistance index (IR: 0,652 ± 0,07 vs. 0,539 ± 0,05 according to groups; UEmp = 320; $p = 0,00001$) and systolic-diastolic ratio (SDS: 2.394 ± 0,67 against 1,832 ± 0,05 accordingly; UEmp = 608; $p = 0,00024$) in the pool of the right uterine artery, which is probably due to the rotation of the uterus in the 3rd trimester of pregnancy.

There were no statistically significant differences between the groups in determining the state of hemodynamics in the left uterine artery by PI and SDS, only a significant difference in IR, which was significantly higher in the group with preeclampsia and was 0,597 ± 0,12 vs. 0,542 ± 0, 03 (Uemp = 829,5; $p = 0,01835$).

The study of the correlation between vitamin D levels and dopplerometry revealed statistically significant feedback of medium strength only on the pulsation index of the left uterine artery in the group of women with preeclampsia ($rs = -0,39661$, $p = 0,001536$). According to other indicators, both in the right and in the left uterine arteries in both groups there was a weak feedback, statistically insignificant, connection.

The second phase of the study included 54 pregnant women with risk factors for preeclampsia (according to the recommendations of the ACOG 2020), who were diagnosed with vitamin D deficiency or deficiency at 10 to 12 weeks of gestation. At this stage, the possible impact of VD status on hemodynamic parameters in the uterine arteries in the first trimester of pregnancy and the possibility of preventing preeclampsia by vitamin D subsidy were investigated. All pregnant women with risk factors for preeclampsia and vitamin D deficiency were divided into two groups: -

received a prophylactic dose of acetylsalicylic acid and vitamin-mineral complex (VMC), which contained 800 mcg of folic acid and 500 IU of cholecalyciferol, the second IIB (29 women) in addition to acetylsalicylic acid and VMC received 4000 IU of cholecalciferol before the level of vitamin D in the blood are normalized and after this the reduction of the dose of cholecalciferol to 2000 IU carried out until the end of pregnancy.

The initial assessment of vitamin D status in women from the second stage of the study did not show a statistically significant difference and its content was 26.08 ± 7.5 ng / ml in group IIA and 22.9 ± 6.9 ng / ml in group IIB (Uemp = 284; p = 0,17702), while before childbirth the average level of vitamin D was significantly higher in group IIB, which received an additional subsidy of vitamin D, and was equal to 38,3 ± 7,1 ng / ml against 28,7 ± 5,9 ng / ml in group IIA (Uemp = 203; p = 0,00578). Before childbirth, the normalization of the level of vitamin D was significantly more often noted in the IIB group (72.41% vs. 56%; F = 0.0268; p = 0.018422), and its deficiency was diagnosed only in 8% of women from the IIA group.

Doppler blood flow in the uterine arteries in the period from 11 to 13 weeks in both groups did not show a statistically significant difference: in group IIA pulsation index was 1.95 ± 0,39 and 1,88 ± 0,61 in group IIB (Uemp = 360,5; p = 0,97606). A study of the correlation of vitamin D content in the blood of women with PI in the uterine arteries in the 1st trimester of pregnancy revealed statistically significant strong feedback: rs = - 0,811; p = 0,00001 in group IIA and rs = - 0,715; p = 0,00001 in group IIB.

In terms of blood pressure in the first trimester, there was no significant difference between groups IIA and IIB, as in systolic (F = 0,8572; p = 0,7157), and diastolic pressure (F = 0,0793; p = 0,07965), but in the third trimester, the difference between blood pressure will be statistically significant due to the increase in the proportion of patients with hypertension in group IIA, in which there was no additional subsidy of vitamin D: F = 0,0301; p = 0,03038 for diastolic and F = 0,0068; p = 0,00312 for systolic. Along with the indicators of blood pressure, the indicators of protein content in the urine of women in the second stage of the study in the 3rd trimester also

differed significantly. Thus, in women who received 4000 IU of vitamin D, the daily level of proteinuria was significantly lower than in women who received standard prophylactic therapy (0,194 ± 0,17 g / l vs 1,157 ± 2,34 g / l; Uemp = 10,5; p = 0,0048).

Analysis of perinatal results showed that pregnant women with baseline deficiency of 25(OH)D3 in the blood without additional to VMC donation of cholecalciferol significantly more often developed preeclampsia than in the group receiving VD in addition to VMC (24% vs. 6.9% ; F = 0,0014; p = 0,00177). In addition, in the IIA group premature births were significantly more frequent (36% vs. 17.2%; F = 0,0037; p = 0,003927), the percentage of births by cesarean section (48% vs. 27.6%; F = 0,0055; p = 0,005642) and fetal growth retardation syndrome (16% vs. 3.4 5%; F = 0,0081; p = 0,002383).

The scientific novelty of the presented work is a modern, from the standpoint of 4P-Medicine, approach to solving the urgent problem of obstetrics, namely improving approaches to risk personification, prediction and prevention of preeclampsia and related complications of pregnancy and childbirth. For the first time, the risk of preeclampsia was personified by determining the BsmI polymorphism of genes encoding vitamin D receptors and genes encoding some markers of endothelial dysfunction (TNFα, IL-1β, IL-6). It has been shown that in conditions of VD deficiency in women with polymorphic genotype A / G (VD receptors) the risk of preeclampsia is significantly higher (4 times).

It was found that pregnant women with preeclampsia have significantly lower average levels of vitamin D in the blood, and the proportion of VD deficiency in them is 10 times higher than in women with physiological pregnancy (63% vs. 5.7%). It has been shown that in pregnant women with preeclampsia the level of some markers of endothelial dysfunction is significantly higher than in healthy women, and between the levels of IL6, IL1β and the level of calcitriol in the blood of pregnant women there is a significant statistically significant correlation.

It was shown for the first time that there is a significant direct correlation between impaired vitamin D status and uteroplacental perfusion, namely in the uterine

artery basin, in the 1st trimester and in conditions of vitamin D deficiency vascular wall resistance in uterine vessels increases.

For the first time, in order to reduce the incidence of preeclampsia and prevent perinatal complications, in addition to the generally accepted recommendations, an algorithm for screening and management of women at high risk by determining and correcting vitamin D status.

The practical significance of the results obtained. Tactics for managing women at risk of preeclampsia have been improved, namely the definition and correction of vitamin D status from the planning stage of pregnancy or from the first trimester. Given the international recommendations of recent years, the supplementation of vitamin D can be carried out without determining its level in the blood, and the appointment of colecalciferol drugs is justified both medically and economically. Determining the polymorphism of genes encoding vitamin D receptors and receptors for some markers of endothelial dysfunction (IL-6, IL-1β) may be recommended to predict the risk of preeclampsia as an additional risk factor.

Based on the results of the dissertation, patents were issued for the utility model № 143253 "Method for predicting the development of preeclampsia in pregnant women with placental dysfunction", №136131 "Method for predicting the risk of intrauterine infection in pregnant women", №136130 and №135046 "Method for predicting the development of placental dysfunction in pregnant women"; issued guidelines "Vitamin D status-associated pregnancy problems: diagnosis, prevention" (Ministry of Health of Ukraine, Association of Obstetricians and Gynecologists of Ukraine, Odessa National Medical University, 39 p.)

The main provisions of the work are implemented in the educational process of the Department of Obstetrics and Gynecology of Odessa National Medical University, in the program of continuous professional education of obstetricians and gynecologists and family doctors, in the practical work of maternity hospitals in Odessa, Nikolaev.

KEY WORDS: pregnancy, preeclampsia, forecasting, prevention, pre-pregnancy preparation, vitamin D, uterine vascular dopplerometry, markers of endotheliosis, IL6, IL1β, TNFα, gene polymorphism.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ І ТЕРМІНІВ …….. 22

ВСТУП…… 24

РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕТІОПАТОГЕНЕЗ, МОЖЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ, ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ПРЕЕКЛАМСІЇ…….. 32

1.1. Сучасні уявлення про етіопатогенез і фактори ризику прееклампсії……. 32

1.2. Плейотропні ефекти холекальциферолу та їх роль у розвитку прееклампсії …… 36

1.3. Про роль біохімічних, біофизічних та генетичних маркерів в прогнозуванні розвитку прееклампсії ……..... 39

1.4.Методи профілактики прееклампсії……. 43

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ…… 45

2.1.Дизайн дослідження, клінічна характеристика обстежених груп……..... 45

2.2. Методи дослідження……... 48

2.2.1. Загально-клінічні, лабораторні та інструментальні методи дослідження…… 48

2.2.2. Імуноферментні та молекулярно-генетичні методи дослідження…… 50

2.2.3. Методи статистичної обробки результатів дослідження…… 54

РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНОГО ПРОСПЕКТИВНОГО ДОСЛІЖЕННЯ ВАГІТНИХ ……. 58

3.1. Порівняльний аналіз анамнестичних даних, особливості перебігу вагітності у жінок з прееклампсією та у здорових вагітних …… 58

РОЗДІЛ 4 ДОСЛІДЖЕННЯ ВІТАМІН D СТАТУСУ, ДЕЯКИХ 74

МАРКЕРІВ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ І ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ, ЩО КОДУЮТЬ ЇХ РЕЦЕПТОРИ. РЕЗУЛЬТАТИ ДОТАЦІЇ КОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛУ……
4.1. Характеристика статусу вітаміну D та поліморфізму генів, що кодують його рецептори, у вагітних з прееклампсією та у здорових вагітних..... 74
4.2. Рівень деяких маркерів ендотеліальної дисфункції та особливості поліморфізму генів, що їх кодують у вагітних з прееклампсією та у здорових вагітних…… 82
4.3. Прогностичні можливості вивчення ассоціації вітамін D статусу та гемодинамічних особливостей кровотоку у фетоплацентарному комплексі у вагітних з групи ризику розвитку прееклампсії……..... 88
4.4. Вплив дотації вітаміну D на перинатальні наслідки у вагітних з групи ризику розвитку прееклампсії …… 92
РОЗДІЛ 5 АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ…… 103
ВИСНОВКИ…… 123
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ…… 125
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ…… 127
ДОДАТКИ……
1) Додаток 1. Список публікацій здобувача
2) Додаток 2. Відомості про апробацію 146
3) Додаток 3. Патенти
4) Додаток 4. Акти впровадження

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ І ТЕРМІНІВ

БПП – біофізичний профіль плоду
БЧСС – базальна частота серцевих скорочень
ВМК – вітамінно-мінеральний комплекс
ГРВІ – гостра респіраторна вірусна інфекція
ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота
ЕД – ендотеліальна дисфункція
ІМТ – індекс маси тіла
ІФА – імуноферментний аналіз
КТГ – кардіотокографія
МППК – матково-плодово-плацентарний кровообіг
ПД – плацентарна дисфункція
ПЕ – прееклампсія
ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція
ППК – плодово-плацентарній кровообіг
ПРПО – передчасний розрив плодових оболонок
СЗРП - синдром затримки росту плоду
СПКЯ – синдром склерополікістозних яєчників
ССС – сердцево-судинна система
УЗД – ультразвукове дослідження
ФНП-α – фактор некрозу пухлин α
ФПК – фето-плацентарний комплекс
ХГЛ – хоріонічний гонадотропін людини
TNFα - фактор некрозу пухлин альфа
HW – закон Hardy-Weinberg
IL1β – інтерлейкін 1β

IL6	– інтерлейкін 6
NO	– оксид азоту
Real-Time PCR	– ПЛР в режимі реального часу
VD	– вітамін D
VDBP	– vitamin D binding protein
VDR	– vitamin D receptors

ВСТУП

Актуальність теми дослідження

Прееклампсія (ПЕ) є одним з найважчих ускладнень вагітності, яке є загрозою для здоров'я матері та дитини як в період вагітності, так і в післяпологовому періоді [1, 2, 3, 4]. ПЕ виникає, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, більш ніж у 4 мільйонів жінок у рік, а на частку гіпертензивних порушень у всьому світі припадає близько 14% випадків материнської смертності [4, 5, 6]. Особливість гіпертензивних розладів полягає в тому, що більшість негативних наслідків та смертей через прееклампсію та еклампсію можна уникнути за допомогою профілактичних заходів та надання своєчасної та ефективної допомоги жінкам із цими ускладненнями [7, 8].

ПЕ ускладнює перебіг від 2 до 8% всіх вагітностей і є однією з провідних причин не тільки материнської, але й перинатальної смертності, а прогнозування ПЕ ґрунтується на анамнестичних та акушерських факторах ризику. За даними численних досліджень, однією із головних ланок патогенезу захворювання є зміни гемодинаміки вже з ранніх термінів вагітності, які анатомічно характеризуються аномальним ремоделюванням спіральних артерій матки [9, 10, 11].

Останнім часом звертають на себе увагу певні механізми розвитку ПЕ, такі як імунна дезадаптація, спадкова складова, патологічний апоптоз та некроз трофобластів, розвиток синдрому запальної відповіді в організмі вагітної, метаболічні порушення ліпідного обміну, пов'язані з токсичною дією ліпопротеїдів дуже низької щільності, а також хронічна матково-плацентарна ішемія [12, 13]. Крім того, є дослідження, які у патогенезі ПЕ виділяють роль дисбалансу ангіогенних факторів [14, 15].

Порушення інвазії трофобласту, неповна трансформація спіралевидних судин із залишками м'язової оболонки та виникаюча на тлі цього ендотеліальна дисфункція є базовими механізмами розвитку ПЕ. Враховуючи, що

вищезазаначені процеси проходять на ранніх етапах розвитку вагітності, важливими є розробка методів профілактики розвитку ПЕ, що впливають саме на ці ланки патогенезу [16, 17].

За останні роки все більше значення надається вазопротекторному ефекту кальцитріола і з'являються нові дослідження, присвячені вивченню ендотеліальної дисфункції при дефіциті VD. Тому одним з можливих методів профілактики ПЕ може бути вплив на функцію гормональної системи вітамін D / рецептори вітаміну D (VDR). Встановлено, що крім безпосередньої участі VD в ангіогенезі, у клітинах ендотелію кальцитріолом регулюється синтез оксиду азоту (NO) та активується ендотеліальна NO-синтаза (eNOS), яка бере участь у забезпеченні оптимальних умов гемодинаміки та гемореології у мікроциркуляторному руслі. Дисбаланс в діяльності біорегуляторної системи NO / NO-синтаза є, в свою чергу, умовою для розвитку ендотеліальної дисфункції [18, 19, 20].

З метою розробки дієвих методів профілактики ПЕ продовжується пошук можливих її предикторів на доклінічному етапі. Зокрема, в якості потенційних предикторів або для оцінки тяжкості ПЕ активно вивчається роль деяких прозапальних цитокінів, а саме фактору некрозу пухлини (TNF-α), інтерлейкіну-6 (IL-6) та інтерлейкіну 1β (IL-1β) [21, 22]. В даний час відомо, що VD має властивість інгібувати вироблення прозапальних цитокінів через пригнічення сигналів ядерного фактора транскрипції *NF-κB* (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF -kB*) та знижує їх експресію [23, 24].

Враховуючи відомості про вплив кальцитріолу на стан мікроциркуляторного русла, розвиток ендотеліальної дисфункції та рівень експресії прозапальних цитокінів, вивчення рівня VD в крові у вагітних з ПЕ та його взаємовідношення з активністю деяких прозапальних цитокінів та станом кровообігу в матково-плодово-плацентарному комплексі (МППК) є актуальним та перспективним напрямом розробки нових методів прогнозування та профілактики ПЕ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Робота є частиною науково-дослідної теми кафедри акушерства і гінекології Одеського національного медичного університету «Стан мікроциркулятрно-тканинних, клітинних та ендокринних факторів в розвитку гіпер-, гіпопластичних процесів ендометрію і плацентарного комплексу та етіопатогенетичні напрямки їх корекції та терапії», № державної реєстрації 0115 U006647. Автор була співвиконавицею теми.

Мета дослідження

Покращення акушерських результатів у вагітних групи ризику щодо розвитку прееклампсії на основі комплексної клініко-лабораторної оцінки асоціативного зв′язку деяких маркерів ендотеліальної дисфункції та стану кровоплину в маткових судинах з рівнем кальцидіолу, вдосконалення підходів щодо прогнозування і профілактики прееклампсії.

Завдання дослідження

1. Вивчити сучасні уявлення про етіопатогенез і фактори ризику щодо розвитку ПЕ, про патогенетичну роль кальцитриолу в її розвитку та можливості прогнозування і профілактики ПЕ у жінок із групи ризику.

2. Провести проспективне порівняльне дослідження особливостей перебігу вагітності, пологів і післяпологового періоду у вагітних із ПЕ та у вагітних з фізіологичним перебігом вагітності.

3. Визначити вітамін D статус та дослідити взаємозв′язок між показниками деяких маркерів ендотеліальної дисфункції (IL1β, IL6, TNFα), особливостями поліморфізму генів, що контролюють їх експресію, станом кровоплину в маткових судинах і рівнем кальцидіолу у вагітних із ПЕ та у вагітних з фізіологичним перебігом вагітності.

4. Вивчити особливості перебігу вагітності і пологів у жінок з ПЕ в залежності від забезпеченості організму вагітних жінок вітаміном D.

5. Дослідити однонуклеотидний поліморфізм генів, що кодують рецептори VD, IL6, IL1β і ФНПα, відповідність розподілу генотипів закону генетичної рівноваги Hardy-Weinberg у жінок з ПЕ і у здорових вагітних та визначити ймовірність розвитку ПЕ в залежности від генотипу та вітамін D статусу.

6. На основі оцінки отриманих даних розробити новий патогенетично обумовлений метод прогнозування та профілактики ПЕ та оцінити його ефективність.

Об'єкт дослідження - нозологічна одиниця "прееклампсія" і перебіг вагітності та пологів у жінок групи ризику щодо розвитку ПЕ.

Предмет дослідження - катамнез, перебіг вагітності та пологів у жінок з прееклампсією; рівень кальцитріолу, IL1β, IL6, TNFα, дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) вагітних жінок, допплерометричні показники фетоплацентарного кровообігу, перебіг вагітності, пологів і післяпологового періоду у жінок групи ризику щодо розвитку прееклампсії.

Методи дослідження

Анамнестичні, антропометричні, загальноклінічні, біохімічні, функціональні, молекулярно-генетичні, імуноферментні, математично-статистичні методи.

Наукова новизна одержаних результатів

У роботі вперше визначено нові особливості патогенетичних механізмів розвитку ПЕ, пов'язані з фукціонюванням гормональної системи вітамін D/вітамін D рецептори. Показано значення плейотропних ефектів кальцитріола в процесах імплантації, інвазії трофобласту, формуванні і функціонюванні маточно-плацетарно-плодового кровообігу, в розвитку ендотеліальної дисфункції і ПЕ.

На підставі визначення вітамін D статусу та Bsml (rs1544410) поліморфізму гену, що кодує рецептори вітаміну D та генів, що кодують деякі маркери ендотеліальної дисфункції (ФНПα, IL-1β, IL-6) здійснено персоніфікацію ризиків щодо розвитку ПЕ. Доведено, що в умовах недостатності або дефіциту кальцитріолу у жінок з Bsml поліморфним генотипом A/G гену, що кодує рецептори VD, ризик розвитку ПЕ є достовірно вищим.

Доведено, що у вагітних з ПЕ підвищений рівень деяких маркерів ендотеліальної дисфункції, а саме ФНПα, IL-1β, IL-6, асоційований з меншим рівнем кальцитріолу.

Показано, що у вагітних з ПЕ та недостатністю або дефіцитом кальцитріолу, перебіг гестаційного процессу супроводжується також значно вищою частотою загрози переривання, порушеннями плацентації, дисфункцією плаценти, кесарева розтину та меншими антропометричними показниками новонароджених на відміну від жінок з ПЕ та оптимальним вітамін D статусом

З'ясовано, що між порушеним VD статусом та показниками матково-плацентарної гемодинамики в басейні маткових артерій в 1 триместрі є достовірна пряма кореляційна залежність і в умовах дефіциту вітаміну D збільшується резистентність судинної стінки в маткових артеріях, що є підгрунтям для розвитку ПЕ.

Розроблено і рекомендовано проведення патогенетично обгрунтуваного прогнозування та цільової профілактики прееклампсії на підставі визначення рівня кальцидіолу, BsmL (rs1544410) поліморфізму гену, що кодує його рецептори і стану гемодинаміки в маткових артеріях в 1 триместрі вагітності, а також на прегравідарному етапі.

Практичне значення отриманих результатів

Визначення рівня вітаміну D на етапі прегравідарної підготовки і своєчасна корекція порушеного його статусу у вагітних з групи ризику розвитку ПЕ дозволяє рекомендувати цей метод для її прогнозування та профілактики.

Патогентично обґрунтованим та практично орієнтованим є, поряд з визначенням рівня 25(OH)D в сиворотці крові, визначення однонуклеотидного *BsmI*-поліморфізму гену рецепторів VD, що дозволяє прогнозувати розвиток ПЕ у жінок із цим поліморфізмом в умовах дефіциту кальцитріолу на доклінічному етапі.

Розроблений метод профілактики прееклампсії шляхом корекції недостатності або дефіциту VD може бути рекомендованим до широкого застосування в практичній діяльності як в програмі прегравідарної підготовки жінок з групи ризику розвитку ПЕ, так і з ранніх строків вагітності на додаток до існуючих методів.

Основні положення роботи впроваджені в навчальний процес кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного Університету, в практичну роботу пологових будинків м. Одеси, Миколаєва та Херсону, використовуються в програмі безперервного професійного розвитку лікарів акушерів-гінекологів, сімейних лікарів та на курсах тематичного удосконалення.

Особистий внесок здобувача

Дисертаційна робота є завершеним, самостійним науковим дослідженням автора і внеском здобувача у вирішення проблеми прогнозування та профілактики прееклампсії. Здобувач самостійно здійснила пошук та систематичний аналіз літератури, провела клінічні, лабораторні та інструментальні дослідження, здійснила аналіз та інтерпретацію отриманих даних. Викладені в дисертації наукові положення, висновки, написання та оформлення дисертаційної роботи, підготовка наукових публікацій до друку виконані за постійної консультативної допомоги наукового керівника.

Апробація матеріалів дисертації

Основні положення дисертації опробовано на розширеному засіданні кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету. Результати роботи оприлюднено на Пленумі асоціації акушерів-

гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія та репродуктологія: освіта, клініка, наука» (Одеса, 2017); українсько-білоруській міжнародній конференції «Дефіцит та недостатність вітаміну D у клінічній практиці» (Чернігів, 2017); науково-практичній конференції з міжнародною участю “Захворювання кістково-м’язової системи та вік” (Одеса, 2017); науково-практичній конференції “Роль витамина D в неонатологии, терапии и акушерстве” (Миколаїв, 2017); XI міжнародній конференції молодих вчених “Захворювання кістково-м’язової системи та вік” , присвяченій пам’яті Є. П. Подрушняка (Київ, 2018); на всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання репродуктивної медицини в Україні» (Дніпро, 2018); пленумі асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Репродуктивне здоров’я в Україні: тенденції, досягнення, виклики та пріорітети» (Київ, 2018); науково-практичній конференції з міжнародною участю “Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров’я жінки” (Вінниця, 2018); 3-й міжнародній науково-практичній конференції EVIDAS «Vitamin D – minimum, maximum, optimum» (Варшава, Польща, 2018); на міжнародному конгресі FOCUS in O&G «Fertility, obstetrics, cancers, urogynaecology and endoscopy» (Гонконг, 2018); науково-практичній конференції з міжнародною участю "Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети", (Чернівці, 2019); науково-практичній конференції з міжнародною участю "Контроверсії в сучасному акушерстві: прееклампсія та передчасні пологи", (Київ, 2019); на Міжнародному медичному конгресі «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров’я жінки», (Вінниця, 2019); науково-практичній конференції лікарів південного регіону України – Миколаївської, Одеської, Херсонської та Кіровоградської областей «Безпечне материнство: союз лікарів анестезіологів, акушерів-гінекологів. Сучасні погляди на спільні проблеми», (Коблево, 2019); на Пленумі асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання» (Київ, 2019 р.); 4-

й міжнародній конференції «Vitamin D – minimum, maximum, optimum» (Варшава, 2019); 3-му Світовому конгресі Maternal Fetal Neonatal Medicine (MFNM), from periconception to early infancy, (Венеція, Італія, 2021); 5-ий Міжнародній конгрес «Vitamin D- minimum, maximum, optimum» (Варшава, 2021).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 19 наукових робіт, з яких 7 статей у фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України; 8 статтей у закордонних виданнях; 3 патенти на корисну модель та 3 патенти на винахід та методичні рекомендації, тези.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 159 сторінках тексту і складається із анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалу та методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який включає 161 наіменування (52 – кирилицею, 109 – латиницею) і займає 28 сторінок, додатків. Робота ілюстрована 22 таблицями, 19 рисунками, які займають 15 цілих сторінок.

РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕТІОПАТОГЕНЕЗ, МОЖЛИВОСТІ ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ПРЕЕКЛАМСІЇ

1.1. Сучасні уявлення про етіопатогенез і фактори ризику прееклампсії

Прееклампсія є специфічним, характерним тільки для вагітності синдромом, внаслідок якого розвивається вторинне зниження перфузії органів та систем вагітної через генеральний вазоспазм, який супроводжується ендотеліальною активацією. Сучасні уявлення про причини розвитку ПЕ дозволяють говорити про мультисистемний патологічний стан, який виникає із другого триместру вагітності та характеризується артеріальною гіпертензією, протеїнурією, набряками та клінічними проявами поліорганної недостатності [25, 26, 27].

Частота ПЕ в світі дорівнює 5-7% всіх вагітностей, що сягає майже 10 мільйонів випадків. Цей патологічний стан є причиною більш ніж 70 тисяч материнських смертей, серед дитячої смертності кожного року в світі зустрічається майже 500 тисяч випадків [28]. Найбільш частою причиною загибелі серед жінок із ПЕ є крововиливи у мозок, набряк головного мозку, відшарування сітківки, набряк легень, поліорганна недостатність та еклампсія [29, 30, 31].

По Україні спостерігається 74,6 випадків гіпертензії пов'язанної із вагітністю на 1000 пологів, при цьому в Одеському регіоні цей показник вище, ніж в середньому по країні та дорівнює 85,6 випадків на 1000 пологів. Випадки ПЕ при цьому складають 39,3 випадків на 1000 пологів по Україні, та 39,6 в Одеській області [32].

Варто зазначити, що під час розвитку вагітності спостерігаються певні адаптивні механізми, що забезпечують нормальне функціонування органів та

систем вагітної. Так, спостерігається зниження системного периферійного опору судин, збільшення об'єму циркулюючої крові та збільшення сердцевого викиду. В той же час відбувається подразнення ендоплазматичного ретикулуму, що призводить до виділення вазоактивних речовин, а саме вазодилятаторів, що забезпечують вазодилятуючий тип вагітності [33, 34, 35].

В цих умовах, при нормальному перебігу вагітності, відбувається ремоделювання спіральних судин із вазоконстрикторного типу, тобто судин, які мають ендотеліальну та м'язову оболонку, у вазодилятуючий тип – плацентарні судини, де м'язова та ендотеліальна оболонка відсутні. Таке ремоделювання забезпечує нечутливість судин плаценти до факторів, що призводять до вазоспазму та ішемії [36, 37, 38].

Ендотеліальні клітини заміщуються трофобластом, а м’язова тканина фібриноїдом, що забезпечує пружність судин, при цьому останні не реагують на речовини, що призводять до вазоспазму та артеріальної гіпертензії в судинах із м’язовою оболонкою [39, 40].

Якщо ж на етапі першої та другої хвилі інвазії трофобласту не відбувається його адекватна та повноцінна інвазія, та ремоделювання судин матки проходить неповністю, це призводить до того, що вони стають чутливими до вазоконстрикторів. Крім того, відбувається централізація кровотоку в плаценті, що призводить до крововиливів в першому триместрі вагітності із відшаруванням хоріону, формуванням у подальшому плацентарного синдрому, який ще більше ускладнює перебіг вагітності, та призводить до різних гестаційних ускладнень, в тому числі і ПЕ [41, 42, 43, 44].

Порушення фізіологічного ремоделювання децидуальних судин призводить до зниження перфузії плаценти, що в свою чергу супроводжується вивільненням плацентарних факторів, вазоактивних молекул, прозапальних цитокінів. Це в прикінцевому етапі призводить до системної ендотеліальної дисфункції [45, 46, 47].

Під час пошкодження ендотелію відбувається порушення його антикоагулянтних властивостей, шляхом вивільнення прокоагулянтих речовин,

запуском каскаду мікротромбозів та системних ішемічних порушень в різних органах і системах вагітної жінки [48, 49, 50].

Важливу роль у патогенезі формування ПЕ відіграють імунологічні фактори. Взаємодія між децидуальними лейкоцитами та трофобластом, що здійснює інвазію, є основним фактором нормального плацентарного розвитку, який може бути порушений через імунну дезадаптацію [51, 52, 53].

Не останню роль в розвитку ПЕ відіграє й оксидативний стрес. Так, при нормальному розвитку вагітності спостерігається підвищення оксидативного стресу та активності ліпідної пероксидази. Поряд з цим підвищується антиоксидантна активність, яка регулює процеси перекисного окислення ліпідів та мінімізує їх вплив на судини та органи як вагітної так і плоду. У вагітних із ПЕ процеси в системі антиоксидантного захисту порушені [54, 55].

Більш низькі рівні антиоксидантів при ПЕ у порівнянні із здоровими вагітними вказують на те, що вільні радикали є індукторами материнської судинної дисфункції через вплив на вазодилятуючу, протективну та антиангіогенну функції ендотелію [55, 56, 57].

ПЕ розвивається із порушенням перерозподілу рідини в організмі матері та розвитком гіповолемії. Внаслідок цього спостерігається зростання периферичного опору, зниження серцевого викиду та порушення перфузії внутрішніх органів [58, 59].

Генералізований вазоспазм є основним симптомом з боку серцево-судинної системи. Так, вазоспазм спостерігається у всіх постраждалих від ПЕ органах. Судинний спазм призводить до підвищення опору судинної стінки та є основою в патогенезі АГ, що спостерігається у жінок із ПЕ. Крім того, він сам по собі є фактором ураження судинної стінки, а разом із ангіотензином II призводить до пошкодження ендотелію із відкладенням клітинних елементів та та фібриногену у субендотеліальному просторі [60, 61].

Підвищений синтез таких вазопресорів, як ендотелін та тромбоксан, а також зниження продукції оксиду азоту та простацикліну, що мають вазодилятуючий ефект сприяють розвитку ПЕ. В той же час, за рахунок

зниження вазодилятуючих субстанцій, судинні стінки у жінок із ПЕ більш чутливі до таких пресорних агентів, як ангіотензин II, епінефрин та норепінефрин, що також посилює клінічні прояви АГ при ПЕ [62, 63].

Згідно рекомендаціям Американського коледжу акушерів та гінекологів (ACOG) 2020 року фактори ризику розвитку ПЕ поділяються на високого та середнього ризику [64, 65]. Так, до факторів високого ризику розвитку ПЕ відносяться:

1) цукровий діабет 1 або 2 типу;

2) хронічна гіпертензія або виникнення гіпертензивних розладів під час попередньої вагітності;

3) хронічна хвороба нирок;

4) аутоімунні захворювання (системний червоний вовчак, антифосфоліпідний синдром);

5) багатоплідна вагітність.

Перелічені фактори ризику постійно асоціюються з найбільшим ризиком розвитку ПЕ. Захворюваність на ПЕ у популяції вагітних, які мають один із цих факторів ризику становить щонайменше 8%.

До факторів середнього ризику відносяться:

1) перша вагітність;

2) ожиріння (тобто індекс маси тіла > 30);

3) сімейний анамнез прееклампсії (тобто мати чи сестра);

4) соціально-демографічні характеристики (афроамериканська раса);

5) низький соціально-економічний статус;

6) вік 35 років і старше;

7) фактори особистого анамнезу (наприклад, низька вага при народженні або малий для гестаційного віку, попередній несприятливий результат вагітності, >10-річний інтервал між вагітностями);

8) екстракорпоральне запліднення.

Вищезазначені фактори незалежно пов'язані із помірним ризиком розвитку ПЕ, поєднання кількох факторів помірного ризику може підвищити ризик розвитку цього ускладнення у вагітної.

Прогнозування ПЕ є важливою метою зниження та попередження смертності та захворюваності в глобальному розумінні. Враховуючи гетерогенність ПЕ, її важко передбачити, та достатньо широкий перелік факторів ризику ПЕ впроваджений ACOG є наочним прикладом.

В рамках плацентарної теорії розвитку ПЕ імунологічне направлення у вивченні розвитку ПЕ є одним з найбільш перспективних, зокрема цитокінова гіпотеза індукції артеріальної гіпертензії. Це розширює кордони поліфункціональності цитокінів, змінює саме поняття цитокінів та їх ролі в організмі, зокрема як біомаркерів ендотеліальної дисфункції [66, 67, 68].

Ще одним із перспективних напрямів вивчення можливих механізмів попередження розвитку ПЕ та впливу біомаркерів ендотеліальної дисфункції є вивчення забезпеченості кальцитріолом організму вагітної жінки. Враховуючи відомі на данний час плейотропні ефекти вітаміну D на його вплив на інвазію трофобласту при першій та другій хвилі, а також його безпосередній вплив як на клітинний так і на гуморальний імунітет [69, 70, 71].

На сьогоднішній день не існує специфічного лікування ПЕ, окрім як розродження, тому більшість досліджень спрямовані на розробку прогностичних маркерів для попередження розвитку ПЕ. Саме тому вивчення взаємозв'язку цитокінів як маркерів ендотеліальної дисфункції, та їх співвідношення із рівнем кальцитріолу з урахуванням генетичних факторів може мати перспективний напрямок у жінок із факторами ризику розвику ПЕ.

1.2. Плейотропні ефекти холекальциферолу та їх роль у розвитку прееклампсії

На даний час увага приділяється певним механізмам розвитку ПЕ, таким як імунна дезадаптація, спадкова складова, патологічний апоптоз і некроз

трофобластів та розвиток синдрому запальної відповіді в організмі вагітної, метаболічні порушення ліпідного обміну, пов'язані з токсичним впливом ліпопротеїдів, плацентарна ішемія [51, 55, 61, 72]. Також є дослідження, які у патогенезі ПЕ виділяють роль дисбалансу ангіогенних факторів [48, 49, 51, 73].

Також наукові дослідження останніх десятиліть суттєво доповнили уявлення про біологічну роль гормональної системи вітамін D/вітамін D рецептори (VD/VDR) в організмі людини [74]. Зокрема, це відомості про синтез гладком'язовими клітинами судин, кардіоміоцитами та ендотеліальними клітинами ферменту 1-α-гідроксилази, основного каталізатора перетворення 25(OH)D на 1,25(OH)2D, який є природним лігандом VDR. Завдяки цьому механізму безпосередньо в судинному руслі може здійснюватись синтез активної форми VD, який бере участь у регуляції ренін-ангіотензинової системи, у процесах ангіогенезу, регуляції коагуляційного потенціалу крові [75, 76, 77].

Можливий вплив VD на серцево-судинну систему також може бути опосередкований його імунногенним ефектом, участю в регуляції гомеостазу кальцію-фосфору та вуглеводного обміну. Сукупність зазначених ефектів VD дозволяє говорити про його патогенетичне значення у розвитку кардіоваскулярних розладів [78, 79].

Вплив VD/VDR на процеси інвазії трофобласту та формування мікроциркуляторного русла системи мати-плацента-плід, участь кальцитріолу в активації NO-синтетази та формуванні ендотеліальної дисфункції, а також участь VD у формуванні системної запальної відповіді дають можливість припускати, що кальциол відіграє одну із ключових ролей у патогенетичних механізмах розвитку прееклампсії [80, 81, 82].

Встановлено, що активність запальної відповіді є VDR-залежним процесом і кальцитріол здатний пригнічувати запальний процес у трофобласті, активований прозапальними цитокінами. При дослідженні з метою імітації запального процесу клітин трофобласту оброблених ФНП-α, інтерферону-γ та IL-6 та одночасному використанні кальцитріолу відзначалося дозозалежне пригнічення експресії цих цитокінів [83, 84].

Враховуючи, що ПЕ є неспецифічною генералізованою системною запальною відповіддю та участь ендокринної системи VD/VDR у регуляції активності про- та протизапальних цитокінів дозволяє припустити його участь у патогенезі розвитку ПЕ [85, 86].

Наявність VDR на імунокомпетентних клітинах організму свідчить про участь VD у реакціях вродженого та набутого імунітету. Деякі дослідження вказують на підвищення синтезу активних форм VD децидуальною тканиною у першому триместрі вагітності, тобто кальцитріол ауто- та паракринним шляхом модулює імунні взаємозв'язки між організмом матері та ембріоном [87, 88, 89].

В культурах ендотеліальних клітин пупкової вени людини за наявності кальцитріолу відзначено дозозалежну активацію NO, яка супроводжується значним збільшенням рівня фосфорилювання внутрішньоклітинних протеїнкіназ, таких які відіграють важливу роль у регуляції клітинного циклу, апоптозу, метаболізму глюкози, а також ангіогенезу та імунних запальних реакцій [90, 91].

Недостатність або дефіцит VD супроводжується дисфункцією біорегуляторної системи L-аргінін – оксид азоту, що в подальшому призводить до імунологічних порушень та ендотеліальні дисфункції. Це є важливим патогенетичним фактором артеріальної гіпертензії, у тому числі і у випадку ПЕ вагітних [92, 93].

Дослідження експресії VDR у клітинах міометрію у пацієнток із фізіологічним перебігом вагітності та у жінок з ПЕ показало, що при ПЕ експресія VDR у міоцитах міометрію знижена. Виявлено, що у пацієнток із ПЕ ядра клітин міометрію із сильним та середнім ступенем фарбування, характерним для оптимального рівня кальцитріолу в крові, зустрічаються рідше, ніж у жінок з фізіологічним перебігом вагітності. Це вказує на безпосередню участь в VD у гестаційних процесах, та є непрямим свідченням впливу недостатності кальцитріолу на розвиток ПЕ [94, 95, 96].

Плазмова концентрація біологічно активного метаболіту вітаміну D контролюється за допомогою позитивного зворотного зв'язку з 1α-гідроксилазою

нирок та негативною – з 24 гідроксилазою. Під час вагітності вміст активного метаболіту кальцитріолу значно підвищується. Достовірно збільшується синтез VD у нирках: його рівень у крові жінок у III триместрі вагітності вдвічі вищий, ніж у невагітних жінок, що вказує на його важливу роль у прогресуванні вагітності [97, 98].

Дані про поліфункціональні плейотропні ефекти вітаміну D та його здатність брати участь у регуляції процесів ангіогенезу, клітинного апоптозу, імунологічних реакціях, формуванні синдрому системної запальної відповіді свідчить про його участь у патогенетичних механізмах формування та розвитку різноманітних ускладнень гестаційного процесу [99, 100].

В той же час мультифакторіальна природа ПЕ вагітних, яка супроводжується формуванням клінічної картини синдрому поліорганної недостатності може бути одним із проявів недостатнього забезпечення організму вагітної вітаміном D, що потребує більш детального вивчення його впливу та взаємозв'язків, як на маркери ендотеліальної дисфункції, так і на стан матково-плодово-плацентарного кровообігу у вагітних із ПЕ.

1.3. Про роль біохімічних, біофизічних та генетичних маркерів в прогнозуванні розвитку прееклампсії

Враховуючи плацентарну теорію розвитку ПЕ та роль системної запальної відповіді у формуванні ендотеліальної дисфункції важливим є пошук нових діагностичних маркерів, що можуть характеризувати порушення, що спостерігаються під час цього гестаційного ускладнення.

Так прозапальні цитокіни, такі як ФНПα, IL1β та IL6 можуть бути маркерами ендотеліальної дисфункції враховуючи їх вплив на ангогенез, в тому числі і на етапі плацентогенезу, та стан системного ендотелію. Багато плацентарних факторів сприяють прогресуванню синдрому системної запальної відповіді під час ПЕ, і прозапальні цитокіни були визначені як одні із таких медіаторів [101, 102].

Сімейство цитокінів інтерлейкіну IL-1 є одними з ключових регуляторів запального процесу в плаценті. Ці цитокіни є потужними компонентами вродженої імунної системи, які впливають на синтез та апоптоз багатьох типів клітин, а також впливають на вроджені та адаптивні імунні реакції. Найбільш вивченим під час вагітності є прозапальний цитокін IL-1β [103, 104].

Є роботи, в яких показано, що вміст IL-1β та ФНП-α зростає пропорційно до показників гемостазу та неспецифічної резистентності, що особливо виражено в третьому триместрі вагітності. Зміни продукції цитокінів супроводжуються розвитком хронічного ДВС-синдрому та посиленням фагоцитарної активності лейкоцитів [105, 106].

Під час вагітності спостерігається феномен лейкоцитарної депресії. Цей феномен спостерігається як під час фізіологічного перебігу вагітності, так і при розвитку ПЕ. При тяжкому перебігу ПЕ у вагітних феномен лейкоцитарної депресії корелює із вираженістю ДВС-синдрому, а також супроводжується підвищенням рівня ІЛ-1 [107].

Деякі дослідження механізмів розвитку прееклампсії виявили підвищений синтез та продукцію нейтрофілами багатьох цитокінів, що зумовлюють взаємодію клітин імунної системи, до яких, зокрема, відносяться інтерлейкіни 1, 6, та ФНП-α [108].

ФНП-α також, як і IL6 та IL1β синтезується клітинами синцитіотрофобласту та стромою плаценти. Цей цитокін впливає на різні інфекційні та неінфекційні процеси, в тому числі і на внутрішньо маткове запалення. Важливу роль ФНП-α також відіграє у перебігу як нормальної так і ускладненої вагітності [109, 110, 111].

ФНП-α є безпосередньо маркером ендотеліальної дисфункції, враховуючи його прямий та опосередкований вплив на ендотелій судин. Крім того, цей цитокін разом із судинним ендотеліальним фактором зросту регулює міграцію позаворсинчастого хоріону, та може призводити до апоптозу у цитотрофобласті. В результаті цього впливу порушується міграція цитотрофобласту в спіральні судини та їх нормальне ремоделювання [112, 113].

Відомо, що при ПЕ на рівні плаценти співвідношення цитокінів зрушено у бік прозапальних. Так, в трофобласті плаценти при ПЕ збільшено вміст ФНП-α, і IL6 та IL1β, та знижено кількість IL10, виявлено, що це явище є локальною та системною імунологічною відповіддю при вагітності, що є причиною плацентарної ішемії, системної активації ендотеліальних клітин [114, 115].

Відомо, що ФНП-α може впливати безпосередньо на ендотелій судин, та викликати в ньому процеси апоптозу за рахунок генерації активних форм кисню. Здатність цього цитокіну викликати системну судинну дисфункцію реалізується через NO-залежний механізм. Прицьому всі зміни, що відбуваються у ендотелії судин зворотні, так само як і при вагітності, ускладненій ПЕ, коли після видалення плаценти з організму жінки, системна єндотеліально дисфункція також має зворотний перебіг [116, 117].

Менш вивченим у процесах розвитку клініки ПЕ є IL6. Є різні спірні дослідження, одні з яких вказують на його вплив на стан ендотелію судин, його вазоконстрикторні ефекти та безпосередню участь у розвитку патологічної вагітності. Інші дослідження не знаходять статистично значимого підвищення вмісту IL6 у жінок із ПЕ, на відміну від ФНП-α та IL1β [114, 117].

В той же час є дослідження, які знаходять кореляцію між підвищеним вмістом IL6 та артеріальною гіпертензією. Крім того, при системних аутоімунних захворюваннях, таких як ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, які так само, як і ПЕ супроводжуються системною ендотеліальною дисфункцію, знаходять достовірний вплив на ендотелій судин. Механізми впливу IL6 на ендотелій судин, такі ж як і у ФНП-α, але його значимість як маркеру ендотеліальної дисфункції у вагітних із ПЕ ще потребує подальшого вивчення [118, 119].

Вазопротекторному ефекту кальцитріолу за останні роки надається все більше значення. З'являються нові дослідження, присвячені вивченню ендотеліальної дисфункції при дефіциті вітаміну D. Встановлено, що у клітинах ендотелію кальцитріолом регулюється синтез оксиду азоту та активується ендотеліальна NO-синтаза, яка бере участь у забезпеченні оптимальних умов

гемодинаміки та гемореології у мікроциркуляторному руслі [120, 121, 122, 123, 124, 125].

В умовах оксидативного стресу та пригнічення синтезу NO кальцитріолом, опосередковується вироблення супероксиддисмутази, що сприяє покращенню антиоксидантної здатності крові. Крім того, завдяки VD інгібується вироблення прозапальних цитокінів, які розглядають як маркери ендотеліаьної дисфункції, а саме ФНП-α, IL1β та IL-6, через пригнічення сигналів ядерного фактора транскрипції NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF -kB). VD, знижуючи експресію прозапальних цитокінів, знижує вміст молекул клітинної адгезії (inter-cellular adhesion molecule-1 – ICAM-1, vascular cell adhesion molecule-1 – VCAM-1), та Е-селектину шляхом блокування сигнального шляху NF- kB [126, 127, 128, 129, 130, 131].

Тому враховуючи дані про активність ФНП-α, IL1β та IL-6 при ПЕ, та їх вплив на системну ендотеліальну дусфункцію, а також досліджені раніше дані про вплив кальцитріолу на вміст цих прозапальних цитокінів та їх опосередкований вплив на молекули клітинної адгезії та систему оксиду азоту цікавим є дослідження можливого впливу недостатності вітаміну D на їх активність у жінок із ПЕ [132, 133, 134, 135, 136].

Не останню роль у визначенні стану плаценти та вагітності, особливо під час розвитку клініки ПЕ та для її попередження мають такі біофізичні маркери, як стан кровообігу у матково-плодово-плацентарному кровотоці (МППК) у вагітних на ранніх термінах вагітності, а саме в строці 11-13 тижнів, тобто після першої хвилі інвазії трофобласту, що може бути раннім прогностичним маркером розвитку ПЕ [137, 138, 139, 140].

Однією з основних є гемодинамічна складова адаптаційно компенсаторних змін в організмі жінки під час вагітності для забезпечення нормального розвитку плоду. Порушення цих компенсаторних механізмів значно збільшує ризик ускладненого перебігу вагітності. Застосування доплерівського дослідження з метою оцінки параметрів гемодинаміки в МППК стало суттєвим доповненням у прогнозуванні ПЕ [141, 142, 143, 144].

Вважають, що доплерометричне дослідження кровообігу в МППК до 13 тижнів вагітності включно, може бути прогностично значимим біофізичним маркером ПЕ, але ізольовано цей метод має низьку ефективність, тому включення його в мультипараметричний метод прогнозування ПЕ в сукупності із рівнем кальцитріолу на етапах першої хвилі інвазії трофобласту, та вмістом прозапальних цитокінів, як маркерів ендотеліальної дисфункції може мати перспективний напрямок.

1.4. Методи профілактики прееклампсії

Пріоритетним медико-соціальним завданням сучасної медицини є безпечне материнство. Можливість доклінічної діагностики та профілактики різних ускладнень вагітності відіграє у цьому ключову роль та забезпечує «здоровий старт життя» для майбутніх поколінь. У сфері особливої уваги акушерів-гінекологів, як і раніше, залишається проблема профілактики такого ускладнення гестаційного процесу, як ПЕ, частота якої не має тенденції до зниження [145,146].

Враховуючи, що при ПЕ зростає відсоток материнської та перинатальної захворюваності та смертності, але до сьогодні немає жодної ефективної лікувальної тактики цього захворювання, окрім розродження, що може у достроковому терміні призвести до негативних наслідків як для здоров'я матері, так і новонародженого, профілактика та запобігання розвитку ПЕ має дуже значну роль, та потребує пошуку нових методів, або удосконалення вже існуючих [147, 148].

Серед методів профілактики розвитку ПЕ широке застосування мають методи, засновані на виявленні факторів ризику розвитку ПЕ. Так, у 2020 році запропоновані критерії відбору пацієнток до групи ризику розвитку ПЕ, які включають в себе деякі показники соматичного здоров'я, особливості акушерського та гінекологічного анамнезу, а також деякі патології обміну речовин, такі як ожиріння, діабет, аутоімунні захворювання та тромбофілії [149].

Одними із патогенетичних методів прогнозування та профілактики ПЕ були спроби визначення таких показників, як плацентарний фактор росту (PlGF), розчинний антиангіогенний фактор або розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1 (sFlt-1), інгібін А та інші. Незважаючи на патогенетичну значимість цих показників, недостатність цих методів в першу чергу пов'язана із високою вартістю цих досліджень, що унеможливлює їх використання у широких масах, по друге, ці методи виявляють групу жінок, які із високою вірогідністю матимуть ПЕ, але не вирішують саму проблему превентивної профілактики [150, 151].

Широко використовується та має достатньо високу доказову базу призначення аспірину для жінок із групи ризику розвитку ПЕ, сформованої згідно рекомендаціям ACOG; метод має достатньо хорошу ефективність, але за показниками деяких досліджень ацетилсаліцилова кислота в дозі 100 мг є ефективною для жінок з групи високого ризику розвитку ПЕ, але не показує таку ж ефективність у жінок із помірним ризиком розвитку ПЕ та у жінок із гіпертензією, яка передувала вагітності.

Враховуючи вищезазначені дані, важливим є пошук методу профілактики, який би вдосконалював та підвищував ефективність вже розробленого методу профілактики ПЕ з використанням аспірину та сприяв виявленню жінок з групи ризику розвитку цієї патології. Серед таких методів можливо використання визначення статусу вітаміну D у цих жінок із подальшою, в разі необхідності, його корекцією сапплементацією препаратів колекальциферолу в дозах, які рекомендовані для лікування недостатності або дефіциту VD у вагітних і є вищими за стандартні дози для дорослого населення [151, 152].

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1.Дизайн дослідження, клінічна характеристика обстежених груп

Дослідження проведено на базі КНП «Пологовий будинок №5» Одеської міської ради, що спеціалізується на веденні жінок із невиношуванням та передчасними пологами і є клінічною базою Одеського національного медичного університету. Дослідження проводилось в період з 2017 по 2021 роки. Було обстежено 150 жінок після отримання поінформованої згоди на участь в обстеженні та опрацюванні персональних даних (Наказ МОЗ України від 21.01.2016 р. N29), а також з дотриманням морально-етичних принципів згідно з основними положеннями Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень (World Medical Association Helsinki 1994, 2000, 2008) та позитивного рішення комісії з біоетики Одеського національного медичного університету (протокол №124 від 2.02.2018 року). Специфічні дослідження проводилися на базі ТОВ «Діагностичний центр «Євгеніка» м. Одеса.

Дослідження включало два етапи. Критеріями включення на першому етапі були діагноз прееклампсія та третій триместр вагітності. Критерієм для встановлення діагнозу «прееклампсія» були наявність: артеріальної гіпертензії (систолічний АТ ≥ 140 mm Hg, діастолічний АТ ≥ 90 mm Hg), протеїнурії в разовій порції сечі 0,3 г/л і більше або екскреція білка за добу в кількості 0,3 г та більше.

Критеріями включення на другому етапі була наявність недостатності/дефіциту VD, а також факторів ризику розвитку ПЕ, згідно з рекомендаціями ACOG 2020 року: майбутні перші пологи, багатоплідна вагітність, ПЕ при попередній вагітності, хронічна гіпертензія, попередній або гестаційний діабет, тромбофілія, індекс маси тіла більше 30 кг/м2, вік матері 35 і більше років, захворювання нирок, застосування допоміжних репродуктивних технологій або вказівка на обструктивне апное під час сну.

Критеріями виключення пацієнток з дослідження були:

- наявність важкої екстрагенітальної патології, яка може вплинути на метаболізм вітаміну D (важкі захворювання печінки, нирок, кишківника),
- шкірні захворювання,
- аутоімунні захворювання,
- захворювання щитовидної та паращитовидної залоз.

Жінки, що були включені в дослідження, на момент відбору приймали вітамінно-мінеральний комплекс (ВМК), що містить не менше 500 МО холекальциферолу.

На першому етапі проведено проспективне описово-оціночне вибіркове дослідження за методом «випадок-контроль», під час якого проведено аналіз перебігу вагітності та пологів у 96 жінок. Основну групу склали 61 вагітна (група ІА) із встановленим діагнозом ПЕ.

Групу контролю склали 35 жінок (група ІВ) із фізіологічним перебігом вагітності. Обстеження вагітних здійснено в термін із 28 тижнів гестації і до пологів, при встановленному діагнозі ПЕ, (рис. 2.1).

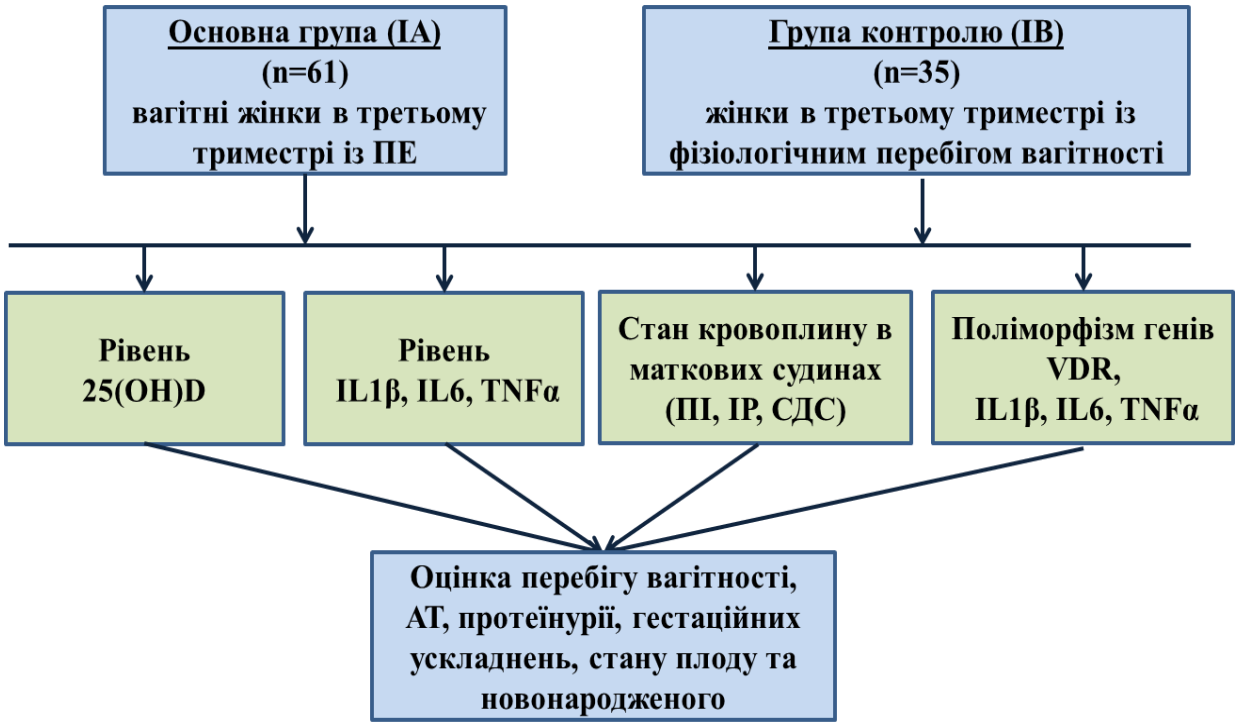


Рисунок 2.1. **Дизайн першого етапу дослідження.**

В обох групах проводили аналіз забезпеченості організму вітаміном D, визначали рівень маркерів ендотеліальної дисфункції в крові, а саме TNFα, IL6, IL1β, досліджували поліморфізм генів, що забезпечують їх експресію та *BsmI* (rs1544410) поліморфізм гену, що кодує VDR. Крім того, проводили аналіз стану МППК шляхом ультразвукової доплерометрії судин, та співвідношення його показників із рівнем кальцитріолу.

На другому етапі в дослідження увійшли 54 жінки у першому триместрі вагітності, які мали дефіцит або недостатність вітаміну D та входили в групу ризику розвитку ПЕ згідно із критеріями ACOG 2020 року. Із них 25 жінок увійшли в групу IIA та отримували профілактичну дозу ацетилсаліцилової кислоти та вітамінно-мінеральний комплекс, що мав у своєму складі 800 мкг фолієвої кислоти та 500 МО холекальциферолу, (рис. 2.2).

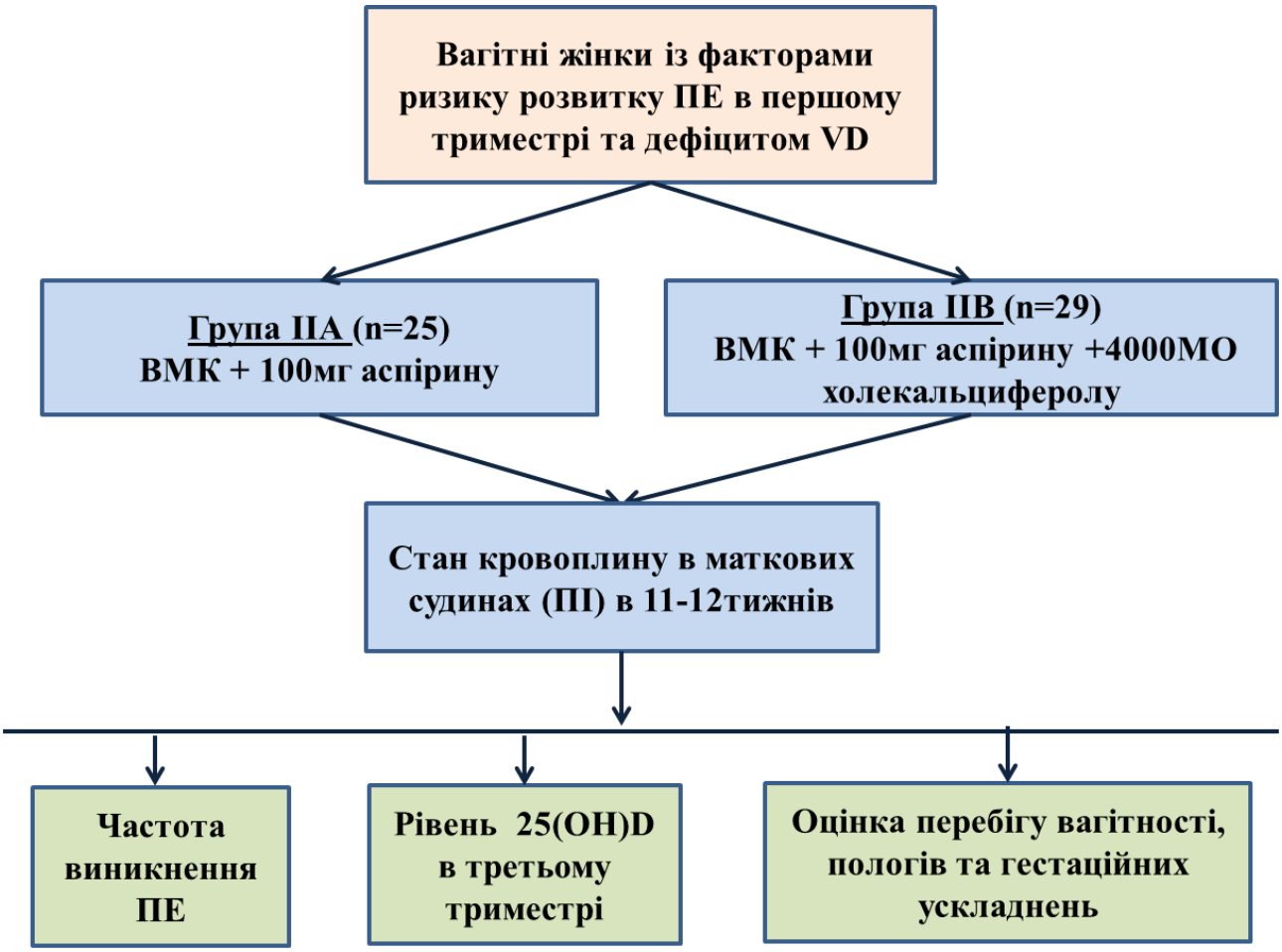


Рисунок 2.2. **Дизайн другого етапу дослідження**

Другу групу - IIB склали 29 жінок, які додатково до ацетилсаліцилової кислоти та ВМК отримували 4000 МО кальциферолу з моменту визначення

вітамін-D дефіциту на протязі трьох місяців із подальшим зниженням дози кальциферолу до 2000 МО після досягнення цільових показників рівня 25(OH)D в крові 30 нг/мл і більше. Після досягнення оптимального рівня вітаміну D в крові пацієнтки IIB групи отримували підтримуючу дозу вітаміну D в дозі 2000 МО протягом всієї вагітності, ВМК жінки обох груп отримували до завершення другої хвилі інвазії трофобласту, тобто до 16 тижнів вагітності.

2.2. Методи дослідження

2.2.1. Загально-клінічні, лабораторні та інструментальні методи дослідження

Загально-клінічні методи дослідження включали об'єктивне та акушерське обстеження, аналіз соматичного та акушерсько-гінекологічного анамнезу. Аналізували сімейну спадковість, алергічний анамнез, професійні шкідливості, перенесенні загальні захворювання у минулому та наявність екстрагенітальної патології.

Перенесені у минулому гінекологічні захворювання, кількість попередніх вагітностей, їх перебіг та результат аналізували при вивченні репродуктивного анамнезу.

Проводили оцінку індексу маси тіла (ІМТ), стану систем органів дихання, кровообігу, травлення, сечовиділення, нервової та опорно-рухової систем.

При акушерсько-гінекологічному огляді проводили оцінку стану зовнішніх статевих органів, піхви, шийки матки, бімануальне дослідження. Крім того, визначали положення, передлежання та позицію плоду, рухову активність, частоту сердечних скорочень, відповідність висоти стояння дна матки терміну вагітності.

Вагітним проводили стандартні лабораторні дослідження, а саме загальний аналіз сечі та крові, аналіз сечі за Нечипоренком, визначення групи крові, резус-фактору, біохімічне дослідження крові з визначенням рівнів печінкових та ниркових показників, рівнів трансаміназ, коагулограми. Визначали вміст білку

як в одноразовій, так і в добовій порції сечі. Проводили бактеріоскопічне та бактеріологічне дослідження виділень із сечо-статевих шляхів.

Гормональний стан організму вагітних визначали за вмістом маркерів першого та другого біохімічного скринінгу. Перший скринінг проводили в термін з 11,1 тижнів до 13,6 тижнів із визначенням рівня хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) та асоційованого із вагітністю протеїну А (PAPP-a). Другий скринінг проводили в термін з 16,1 тижнів до 19 тижнів вагітності, із визначенням вмісту ХГЛ, естріолу та альфа-фетопротеїну (АФП). Розрахунок біохімічних маркерів проводився із урахуванням показників ультразвукового скринінгу, що проводили в той же день. Дослідження здійснювали методом імуноферментного аналізу на апараті *Cobas Integra 400 Plus (Roche Diagnostics* - Швейцарія).

Ультразвукове дослідження проводили на апараті *GE VOLUSON 730 EXPERT* (*General Electric*, 2008р., *USA*), із проведенням фето і плацентометрії, *Doppler*-оцінки кровотоку та визначенням біофізичного профілю плоду. Крім загальноприйнятих ультразвукових параметрів, в першому триместрі вагітності, додатково до загальноприйнятих ультразвукових параметрів, що визначаються при скринінговому дослідженні матково-плацентарно-плодового комплексу, здійснювали вимірювання пульсаційного індексу в маткових артеріях (ПІ в Ма) згідно з рекомендаціями міжнародного Фонду Медицини Плоду (*Fetal Medicine Foundation-FMF EXPERT*» 2008 року. В обстеженні використовували об'ємний конвексний внутрішньопорожнинний датчик *RIC* 5-9 та об'ємний мультичастотний конвексний датчик *RAB* 4-8P.

При абдомінальному УЗД отримували сагітальний зріз матки на рівні внутрішнього вічка цервікального каналу шляхом зміни нахилу датчика і за допомогою кольорового доплеровського картування (КДК) ідентифікували кожну маткову артерію вздовж бічної поверхні шийки на рівні внутрішнього вічка.

Траснвагінальне дослідження проводили після попереднього спорожнення сечового міхура в дорсальній літотомічній позиції пацієнтки, з

метою фіксації маткових артерій ЦДК на рівні внутрішнього вічка датчик послідовно повертався в напрямку лівого та правого латеральних склепінь. Після знаходження кожної маткової артерії встановлювалося контрольне вікно імпульсно-хвильового доплеру на позначці 2 мм для перекриття всієї судини з врахуванням кута інсонації (менше 30˚).

Диференціація маткових артерій від аркуатних ґрунтувалася на показнику систолічної швидкості понад 60 см/сек. Після визначення величини ПІ у правій та лівій матковій артеріях обчислювали його середній показник. Кардіотокографічне дослідження плоду проводили за допомогою фетальних кардіомоніторів «*Sonicaid Team Care*» (*Huntleigh HEALTHCARE, LTD*, 2006р., Великобританія), яке передбачає автоматичну розшифровку отриманої кривої з оцінкою *STV* (шорт-терм варіабельності), дані КТГ оцінювали із використанням шкали Фішеру.

2.2.2. Імуноферментні та молекулярно-генетичні методи дослідження

Забезпечення вагітних VD оцінювали згідно з «Методичними рекомендаціями з лікування і профілактики дефіциту вітаміну D для населення країн центральної Європи 2013 року [150], відповідно до яких рівень VD в сироватці крові нижче 20 нг / мл свідчить про його дефіцит, 20-30 нг / мл - про недостатність, а показники в межах від 30 до 50 нг / мл є відповідають нормі.

Для визначення рівня вітаміну D використовували показники в крові 25-гідроксикальциферолу загального (25 (OH) D), як проміжного метаболіту для холе- та ергокальциферолу. Вранці, натщесерце здійснювали забір крові із v. mediana cubiti. Після повного згортання та центрифугування відокремлювали 1,0 мл сироватки, в якій визначали рівень 25(OH)D методом твердофазного імуноферментного аналізу. Аналіз заснований на принципі конкурентного зв'язування та проводився на аналізаторі *Cobas Integra 400 Plus (Roche Diagnostics* – Швейцарія) за допомогою тест системи *Elecsys Vitamin D total* II.

Спочатку сироватка проходить попередню обробку реагентами 1 та 2 для вивільнення 25-гідроксівітаміну D від вітамін-D зв’язуючого білку (*vitamin D binding protein - VDBP*). Потім проводиться реакція із міченим рутенієм *VDBP*, в результаті чого формується комплекс між 25-гідроксивітаміном D та рутенильованим вітамін-D зв’язуючим білком. Після додавання мікрочастинок із стрептавідином та 25-гідроксивітаміну D, міченого біотином, незаймані рутенільовані мічені білки, що зв'язують вітамін D, зайняті. Завдяки взаємодії біотину та стрептавідину, комплекс, створений із рутенільованого білка, що зв'язує вітамін D, та біотінільованого 25-гідроксивітаміну D, зв’язується з твердою фазою. У вимірювальній комірці мікрочастинки захоплюються на поверхню електроду. Нез'єднані речовини видаляються за допомогою субстрат-реагенту *ProCell M*. При проходженні напруги через електрод відбувається хемілюмінесцентне випромінювання, що вимірюється фотомножильником. За допомогою калібрувальної кривої та штрих-коду реагенту визначають рівень вмісту вітаміну D в сироватці вагітних.

Рівні IL1β, IL6 та TNFα визначали методом твердофазного хемілюмінесцентного імуноферментного аналізу на аналізаторі *IMMULITE 1000 Immunoassay System* (*Siemens Healthcare GmbH* - Германія). Забір зразків крові з вени здійснювали вранці натщесерце в стандартні пробірки. Центрифугування проводилося тільки після кінцевого формування фібринового згортка. Для проведення тесту використовувалося 100 мкл сироватки, обробленої гепарином.

Для визначення концентрації IL6 у сироватці крові використовували набір реагентів *Assay Buffer*, *Biotin-Conjugate* та *Streptavidin-HRP*. На комірках планшету сорбовані специфічні до IL6 антитіла, які зв'язуються з IL6 зразків, що досліджуються, стандартів та контрольних зразків. До захопленого першими антитілами IL6 додавали кон'югат біотин-моноклональні анти-IL6-антитіла. Після того, як проводилася інкубація і промивання, з осередків видалявся біотиновий кон'югат, що не зв'язався. Потім у комірки додавали кон'югат стрептавідин пероксидазу, зв'язуючий біотин, кон'югований із IL6. Після повторної інкубації та промивання, стрептавідиновий кон'югат, що не зв'язався,

видалявся із осередків. До комірок додавався субстратний розчин *TMB Substrate Solution*, що взаємодіє із ферментним комплексом та призводить забарвлення. Інтенсивність забарвлення, виміряна на довжині хвилі 450 нм була прямо прапорційна концентрації IL6, що знаходився у зразках. Концентрація IL6 в зразках визначалася за стандартною кривою, побудованою за семи приготовленими розведеннями стандарту.

Визначення концентрації *TNFα* у сироватці крові базувалося за схожим принципом. Для визначення *TNFα* використовували набір реагентів *Sample Diluent, Biotin-Conjugate* та *Streptavidin-HRP*. Антитіла, специфічні до *TNFα,* були сорбовані на комірках планшету, з якими зв'язувався TNFα стандартних та контрольних зразки. До захоплених першими антитілами, додавали кон'югат *Biotin-Conjugate*, це біотин-моноклональні анти- *TNFα* -антитіла, які зв'язували *TNFα*. Після цього проводили інкубацію та промивання. Із комірок видалявся біотиновий кон'югат, що не зв'язався. У комірки додавали кон'югат стрептавідин пероксидазу *Streptavidin-HRP*, що зв'язувала біотин, кон'югований з TNFα. Проводилася друга інкубація, після якої під час промивання з комірок видаляється незв'язаний стрептавідиновий кон'югат, і в комірки додається субстратний розчин *TMB Substrate Solution*, що взаємодіє з ферментним комплексом з утворенням забарвленого розчину. Прямо пропорційно концентрації *TNFα*, що знаходився у зразках, визначається інтенсивність забарвлення, виміряна на довжині хвилі 450 нм. По стандартній кривій, побудованій по 7 приготовлених стандартних розведеннях, визначається концентрація *TNFα* у зразках.

Визначення концентрації IL1β у сироватці крові проводили за допомогою планшету, в комірках якого сорбовані антитіла до IL1β. Після промивання лунок буфером для промиванняв в лунки для зразків додавали *Sample Diluent* та зразки із сироватки крові пацієнтів. До лунок калібраторів додавали готові до використання калібрувальні зразки із 7 стандартними розведеннями (*calibrators* 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7), та розчин *Sample Diluent*. Далі у всі комірки вводили *Biotin-Conjugate*. Після двох годин інкубації, промивали плашку промивним буфером

Вносили у всі лунки *Streptavidin-HRP*, проводили повторну інкубацію та промивання. Після цього вносили у всі лунки ТМБ *Substrate Solution*. Інкубували плашку близько 10 хв у темряві. Закінчення інкубації проходило в момент забарвлення темно-синім кольором лунки, що вміщувала стандарт із максимальною концентрацією, після чого у всі лунки вносили розчин *Stop Solution*. Довжина хвилі при зчитуванні 450 нм. Визначали концентрацію IL1β в зразках згідно стандартної кривої, побудованою за семи стандартними розведеннями.

Отримані зі спектрофотометра розрахункові концентрації *TNFα, IL1β* та *IL6* множили на 2, що визначало концентрацію речовини в пг/мл, ці результати ділили на 1000, та отримували цифри у нг/мл.

В дослідженні визначали *BsmI* (rs1544410) поліморфізм гену, що кодує VDR, який знаходиться в останньому інтроні хромосоми 12q12-14 та характеризується заміною аденіну на гуанін у 283 промоутерній ділянці (283A>G). Ген IL1β розташований на довгому плечі 2-ї хромосоми у локусі 2q14. В даній роботі вивчали rs16944 поліморфізм гену IL1β, який супроводжується заміною цитозину на тімін у положенні -511промоторної ділянки (-511C>T). Серед поліморфізмів *TNFα* у дане дослідження увійшов аналіз розподілу генотипів за поліморфізмом rs1800629, що характеризується заміною гуаніну на аденін в положенні -308 промоуторної ділянки в локусі 6p21.33 розташованому на короткому плечі 6-ї хромосоми (-308 G>A). Для гену, що кодує IL6, вивчали rs1800795 поліморфізм, що супроводжується заміною гуаніну на цитозин в 174 промоутерній ділянці короткого плеча 7 хромосоми в локусі 7p15 (-174 G > C).

Поліморфізм генів VDR, IL1β, IL6 та TNFα досліджували методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в режимі реального часу (*Real-Time PCR*) за допомогою детектуючого ампліфікатору ДТ-96 (ТОВ «НВО ДНК-Технологія», Росія). Особливістю режиму *Real-Time PCR* є моніторинг та кількісний аналіз накопичення продуктів ПЛР, а також автоматична реєстрація та інтерпретація отриманих результатів. Матеріалом для генетичного дослідження була периферична кров. Виділення ДНК з отриманого матеріалу

було проведено експрес-методом з використанням реактиву «Проба-Рапід-Генетика» фірми «ДНК-Технологія», завдяки якому забезпечується повний вихід ДНК в процесі лізису клітин за 15 хвилин без додаткового відмивання, що значно знижує ризик фрагментації і втрати ДНК, а також відбувається нейтралізація пригнічуючих домішок.

Визначення різних алелей поліморфного локусу досліджуваних генів засновано на різній температурі плавлення нуклеотидів. Для ампліфікації використовували прямі та зворотні праймери із збудженням та флуоресценцією, що відображає накопичення ампліконів, на кожному циклі ампліфікації. У реакційну суміш вводять два ДНК-зонди до двох алелей, для *BsmI* (rs1544410) поліморфізму VDR це “A” та “G”, для rs16944 поліморфізму IL1β це “C” та “T”, для rs1800795 поліморфізму IL16 це “C” та G” та для rs1800629 поліморфізму TNFα це “G” та “A”. В результаті проведення ампліфікації флуоресцентні барвники вивільняються, що дозволяє детектувати наявність в ампліфікованій суміші тієї чи іншої алелі. Коли Taq-ДНК-полімераза досягає зонда, стається його розщеплення, що призводить до вивільнення барвника, і сигнал флуоресценції, що відповідає одній алелі, зростає. Дуплекс із зондом з одним неспареним нуклеотидом (друга алель) має меншу температуру плавлення і не руйнується та відокремлюється полімеразою цілком. Стосовно рівнів флуоресценції від обох зондів судять про наявність в пробі однієї або іншої алелі.

2.2.3. Методи статистичної обробки результатів дослідження.

Статистична обробка отриманих результатів була проведена за підтримки наукового керівника на персональному комп'ютері. База даних була створена за допомогою програмного забезпечення *MS Excel* та внесена у створені для цього таблиці. Розрахунки були зроблені за допомогою *MS Excel* та онлайн ресурсу *www.socscistatistics.com* .

За допомогою критерію Шапіро-Уілка визначено, що в даній роботі кількісні показники варіаційних рядів мають ненормальне розподілення, тому

для статистичної обробки даних використовували тільки непараметричні показники. Обчислення середніх значень представлені у вигляді медіани та квартильного відхилення (Me ± Q).

У порівнянні двох незалежних вибірок кількісних показників використовували непараметричний критерій Манна-Уітні (U). Для визначення критерію Манна-Уітні з обох порівнюваних вибірок складали єдиний ранжируваний ряд, шляхом розставляння одиниць спостереження за ступенем зростання ознаки і присвоєння меншому значенню меншого рангу. У складеному єдиному ранжированном ряду загальна кількість рангів дорівнювала:

$$N = n1 + n2 ,$$

де n1 - кількість елементів в першій вибірці, а n2 - кількість елементів у другій вибірці. Підраховували суму рангів, що припали на долю елементів першої вибірки, та окремо - на частку елементів другої вибірки. Визначали найбільшу з двох рангових сум - T(x) відповідну вибірці з n(x) елементами. Значення U критерію Манна-Уітні знаходили за формулою:

$$U = n1 * n2 + \frac{n(x)*(n(x)+1)}{2} - T(x) ,$$

Розрахований Uемп критерій порівнювали з критичним значенням Uкр, знайденим за таблицею відповідно до рівня значущості та при заданій чисельності вибірок, що порівнювалися. Якщо Uемп було меншим або дорівнювало Uкр, відмінність між рівнями ознаки у вибірках мала статистичну значимість.

Для визначення зв'язку двома ознаками, в частоті виявлення несприятливих клінічних ознак застосовувався непараметричний метод рангової кореляції Спірмена. Для розрахунку коефіцієнту Спірмена (rs) спочатку зіставили кожній з ознак її порядковий номер (ранг) за зростанням чи спаданням. Визначали різницю рангів кожної пари зіставлених значень (d). Після чого зводили у квадрат кожну різницю та підсумовували отримані результати. Коефіцієнт кореляції рангів обчислювали за формулою:

$$rs = 1 - \frac{6*\sum d^2}{n-(n^2-1)} ,$$

При використанні коефіцієнта рангової кореляції силу зв'язку між ознаками оцінювали за шкалою Чеддока (табл. 2.1.)

Таблиця 2.1. **Шкала Чеддока**

Абсолютне значення rs	Сила (міцність) кореляційного зв'язку
менше 0,3	слабка
від 0,3 до 0,5	помірна
від 0,5 до 0,7	помітна
від 0,7 до 0,9	висока
більше 0,9	дуже висока

Варто зазначити, що rs може набувати значення від мінус одиниці до плюс одиниці, причому при rs = 1 має місце суворо прямий зв'язок, а при rs= -1 – суворо зворотний зв'язок. Якщо ж коефіцієнт кореляції негативний, має місце зворотний, якщо позитивний, то – прямий зв'язок. Крім того, якщо коефіцієнт кореляції дорівнює нулю, зв'язок між величинами практично відсутній.

За допомогою критерію Фішера визначали відмінність між групами за якісними показниками. Критерій Фішера розраховували за допомогою таблиць спорідненності (табл. 2.2.).

Таблиця 2.2. **Чотирипільна таблиця спорідненості.**

	Патологічний стан є	Патологічний стан відсутній	Всього
Фактор ризику є	A	B	(A+B)
Фактор ризику відсутній	C	D	(C+D)
Всього	A+C	B+D	(A+B+C+D)

Критерій Фішера розраховували за формулою:

$$F=\frac{(A+B)!*(C+D)!*(A+C)!*(B+D)!}{A!*B!*C!*D!*N!},$$

де N - загальна кількість досліджуваних у двох групах;

! - факторіал, що є добутком числа на послідовність чисел, кожне з яких менше попереднього на 1.

Перевагою методу є відповідність отриманого критерію точного значення рівня значимості p. Отримане число зіставляють із критичним рівнем значимості. Якщо значення точного критерію Фішера більше критичного, приймається нульова гіпотеза і робиться висновок про відсутність статистично значимих відмінностей частоти результату залежно від фактору ризику.

Якщо значення точного критерію Фішера менше критичного, приймається альтернативна гіпотеза і робиться висновок про наявність статистично значимих відмінностей частоти результату в залежності від впливу фактора ризику.

В аналізі розподілу генотипів та алелей при вивченні поліморфізму генів використовували метод відношення шансів (ВШ, або англ. OR від "odds ratio") із використанням 95% довірчого інтервалу (ДІ, або англ. CI від “confidence interval”). Отриманий розподіл генотипів у групах, що увійшли в дослідження порівнювали із розподілом генотипів за законом Hardy-Weinberg, згідно з яким в популяції нескінченно великого розміру, в якій не діє природний відбір, не йде мутаційний процес, відсутній обмін особинами з іншими популяціями, не відбувається дрейф генів, всі схрещування випадкові - частоти генотипів за будь-яким геном (якщо в популяції є два алелі цього гена) будуть підтримуватися постійними з покоління в покоління і відповідати рівнянню:

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1,$$

де p^2 - частка гомозигот по одній з алелей;

p - частота цієї алелі;

q^2- частка гомозигот по альтернативній алелі;

q - частота відповідної алелі;

2pq - частка гетерозигот.

Відповідно, якщо ми отримували результати, що відхилялися від рівноваги Hardy-Weinberg, то це вказувало на наявність значимої частоти поліморфного гену в популяції досліджених груп. Чи значима статистично ця частота поліморфізму оцінювали за допомогою критерію χ2 Пірсона.

РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНОГО ПРОСПЕКТИВНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ВАГІТНИХ

3.1. Порівняльний аналіз анамнестичних даних, особливості перебігу вагітності у жінок з прееклампсією та у здорових вагітних

З метою вдосконалення підходів щодо прогнозування і профілактики ПЕ та відповідно до завдань проведено проспективне описово-оціночне вибіркове дослідження за методом «випадок-контроль», під час якого проведено аналіз перебігу вагітності та пологів у 96 жінок.

До основної групи (ІА група) увійшла 61 вагітна із встановленим діагнозом ПЕ. Групу контролю склали 35 жінок (група ІВ) із фізіологічним перебігом вагітності.

В основній групі середній вік склав (28,60 ± 4,77) років та достовірно не відрізнявся від такого в групі контролю – (29,2 ± 4,97) років (Uемп = 1059; p = 0,95216), (табл. 3.1.).

Таблиця 3.1. **Розподіл обстежених вагітних за віком.**

Вік	Основна група, n=61		Група контролю, n=35		Достовірність
	Абс.	%	Абс.	%	
20-25 років	20	32,79	12	34,29	F = 1; p = 0,7636
26-30 років	17	27,87	4	11,43	F = 0,039; p = 0,02413
31-35 років	14	22,95	7	20	F = 0,713; p = 0,6056
36-40 років	10	16,39	10	28,67	F = 0,0414; p = 0,04052
40-45 років	0	0	2	5,71	F = 0,0594; p = 0,0587
Середній вік	28,60 ± 4,77		29,2 ± 4,97		Uемп=1059; p = 0,95216

Аналіз розподілу вагітних за віковими групами виявив статистично значиму відмінність в групі від 26 до 30 років. Так, вагітних цієї вікової групи

серед жінок з ПЕ було більш ніж в 2 рази більше – 27,87% порівняно із 11,43% пацієнток із фізіологічним перебігом вагітності (F = 0,039; p = 0,02413), Статистична відмінність також була в групі від 36 до 40 років: з ПЕ жінок в цій групі було 16,39%, а жінок із фізіологічним перебігом вагітності 28,67% (F = 0,0414; p = 0,04052). Між іншими віковими групами відмінності не було. Слід зазначити, що жінки старше 40 років зустрічалися тільки в контрольній групі.

Серед масо-ростових параметрів статистично значимої різниці не спостерігалося. ІМТ у пацієнток групи ІА відповідав (22,67 ± 1,11) кг/м^{2,}, а в групі ІВ - (22,44 ± 1,97) кг/м^2, (Uемп = 874; p = 0,2041). Середній показник ваги в основній групі склав (62,19 ± 4,60) кг проти (62,31 ± 6,86) кг в групі контролю (Uемп = 1006; p = 0,7718), середній зріст дорівнював (165,73 ± 5,05) см та (167,11 ± 5,37) см відповідно основній та контрольній груп (Uемп = 898,5; p = 0,2937).

Аналіз екстрагенітальної патології серед вагітних виявив статистично значиму відмінність за частотою захворювань сечовидільної системи; в групі із ПЕ їх діагностували у 36,03% проти 11,4% в групі контролю (F = 0,0002; p = 0,00031), (табл.3.2).

Таблиця 3.2. **Частота екстрагенітальної патології у вагітних із прееклампсією та у жінок з фізіологічним перебігом вагітності.**

Показник	Основна група, ІА (n = 61)		Контрольна група, ІВ (n = 35)		Достовірність
	Абс.ч.	%	Абс. ч.	%	
Гіпертонічна хвороба /хронічна артеріальна гіпертензія	4	6,55	1	2,85	F = 0,3311; p = 0,1944
Соматоформна вегетативна дисфункція	5	8,19	0	0	F = 0,068; p = 0,0978
Аутоімунний тіреоїдит, гіпотиреоз, компенсований	7	11,48	1	2,85	F = 0,0489; p = 0,02662
Порушення жирового обміну	9	14,75	1	2,85	F = 0,0052; p = 0,00327
Хронічна венозна недостатність	7	11,48	2	5,71	F = 0,2159; p = 0,1383
Пролапс мітрального клапана, НК0	4	6,56	1	2,85	F = 0,3311; p = 0,1944
Захворювання сечовидільної системи	22	36,06	4	11,4	F = 0,0002; p = 0,00031.

Захворювання шлунково-кишкового тракту	7	11,48	1	2,85	F = 0,0489; p = 0,02662

Соматоформна вегетативна дисфункція зустрічалася тільки в основній групі – у 8,19% (F = 0,068; p = 0,0978), захворювання щитоподібної залози частіше відмічалися у жінок із ПЕ (11,48% проти 2,85%; F = 0,0489; p = 0,02662). Важливо відмітити, що кількість жінок із порушенням жирового обміну також достовірно була більшою в групі вагітних із ПЕ та склала 14,75% проти 3,22% (F = 0,0052; p = 0,00327). В 2 рази частіше, а саме у 6,56% жінок із групи ІА проти 2,85% із групи контролю, спостерігалися з приводу гіпертонічної хвороби або хронічної артеріальної гіпертензії, але відмінність не була статистично значущою, (F = 0,3311; p = 0,1944),

Серед показників частоти захворювань сердцево-судинної системи, в тому числі пролапсу мітрального клапану (6,56% проти 2,85%) та хронічної венозної недостатності (11,48% проти 5,71%) достовірної різниці між групами не було.

Аналіз акушерсько-гінекологічного анамнезу виявив, що в групі пацієнток із ПЕ жінок, що народжували вперше (41 особа), було достовірно більше, ніж в групі із фізіологічним перебігом вагітності – 67,21% проти 48,57% (17 осіб), (F = 0,0146; p = 0,02383), (рис. 3.1).

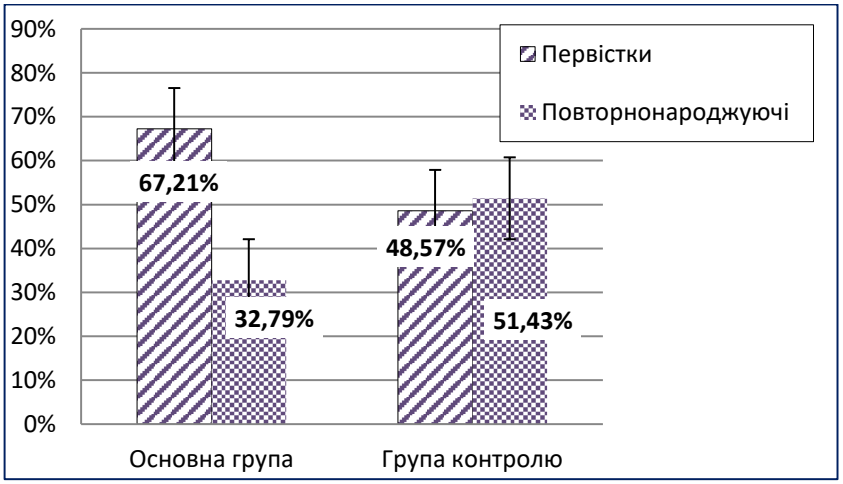


Рисунок 3.1. **Паритет пологів у жінок із прееклампсією та у жінок із фізіологічним перебігом вагітності.**

При цьому частка жінок із трьома та більше пологами в анамнезі у пацієнток із ПЕ (4 особи) та у здорових вагітних (2 особи) не відрізнялася і склала 6,56% проти 5,71% (F = 1; p = 0,7742).

За частотою невиношування у попередніх вагітностях статистично значимої різниці не було: на завмерлу вагітність в анамнезі вказали 4,92% жінок із ПЕ, у групі контроля – 5,71% (F = 1; p = 0,7564). За кількістю переривань вагітностей за власним бажанням в анамнезі групи також не відрізнялися – 6,56% проти 5,71% (F = 1; p = 0,7742), (табл. 3.3).

Таблиця 3.3. **Особливості акушерсько-гінекологічного анамнезу вагітних із прееклампсією та жінок із фізіологічним перебігом вагітності.**

Показник	Основна група, (n = 61)		Контрольна група, (n = 35)		Достовірність
	Абс.ч.	%	Абс. ч.	%	
Акушерсько-гінекологічний анамнез					
Первістки	41	67	17	48,57	F = 0,0146; p =0,02383
Повторнонароджуючі	16	26	16	45,71	F = 0,005; p = 0,00322
3 і більше пологів	4	7	2	5,71	F = 1; p = 0,7742
Завмерла вагітність	3	4,92	2	5,71	F = 1; p = 0,7564
Штучні аборти	4	7	2	5,71	F = 1; p = 0,7742
Кесарів розтин в анамнезі	9	14,75	4	11,43	F = 0,5289; p = 0,4033
Безпліддя	8	13,11	2	5,71	F = 0,1464; p = 0,9139
Гестаційна гіпертензія / ПЕ при попередній вагітності	8	13,11	0	0	F = 0,0002; p = 0,00082.
Міома матки	9	14,75	4	11,43	F = 0,5289; p = 0,4033
Захворювання шийки матки	10	16,39	2	5,71	F = 0,04; p = 0,02383

Безпліддя в анамнезі в 2,3 рази частіше зустрічалося у жінок із ПЕ (13,11% проти 5,71%), але порівняння із групою контролю статистичної значимості не

мало (F = 0,1464; p = 0,9139). Частка кесарського розтину в анамнезі також була вищою у жінок із ПЕ – 14,75%, але різниця із групою жінок із фізіологічним перебігом вагітності – 11,43% також була недостовірною (F = 0,5289; p = 0,4033).

Серед захворювань статевої системи найбільш поширеними як в основній, так і в контрольній групі були міома матки та фонові захворювання шийки матки. Частота міоми матки достовірної різниці між обстежуваними групами не мала – 14,75% проти 11,43% (F = 0,5289; p = 0,4033), щодо захворювань шийки матки, то вони достовірно частіше зустрічалися в групі жінок із ПЕ – 16,39% проти 5,71% (F = 0,04; p = 0,02383).

Звертає увагу висока частота гестаційної гіпертензії та ПЕ у попередніх вагітностях у жінок основної групи, яка дорівнювала 13,11% випадків

Таким чином, анамнез у жінок, вагітність яких супроводжувалася розвитком ПЕ, достовірно частіше був обтяжений екстрагенітальними захворюваннями, насамперед захворюваннями сечостатевої системи, щитоподібної залози, соматоформною вегетативною дисфункцією та порушенням жирового обміну. Крім того, тільки у жінок цієї групи попередні вагітності супроводжувалися артеріальною гестаційною гіпертензією та ПЕ.

Перебіг вагітності супроводжувався загрозою переривання вагітності достовірно частіше у жінок із ПЕ (42,62% проти 11,43%; (F = 0,00001; p = 0,00001), (рис. 3.2.).

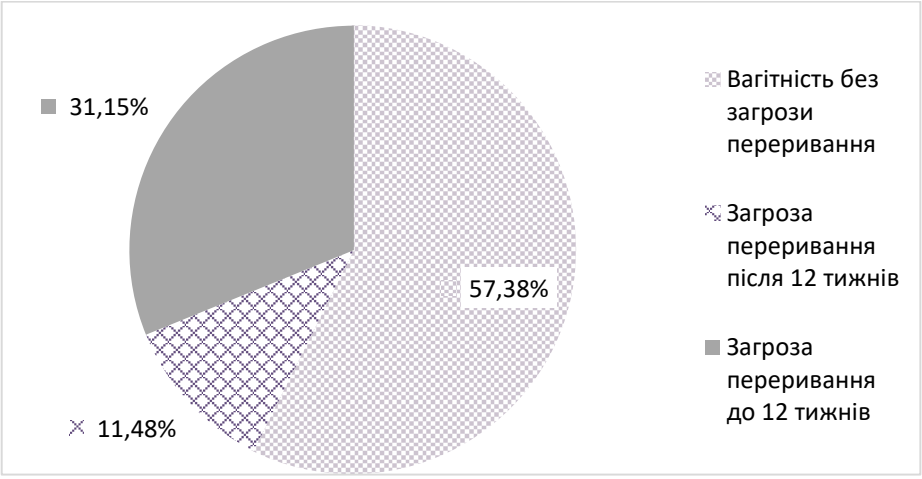


Рисунок 3.2. **Частота загрози пререриванння вагітності із формуванням ретрохоріальної гематоми у жінок із прееклампсією.**

Варто зазначити, що серед випадків загрози переривання вагітності в основній групі переважна більшість спостерігалася в першому триместрі вагітності (19 із 26 випадків) та супроводжувалася відшаруванням хоріону та формуванням ретрохоріальної гематоми.

Дисфункцію плаценти, про наявність якої свідчили порушення кровообігу у МППК різного ступеня, структурні зміни з боку плаценти та ознаки запалення амніотичних оболонок, у 5 разів частіше було діагностовано у жінок із ПЕ, ніж у жінок із групи контролю (57,38% проти 11,43%; F = 0,00001; p = 0,00001). Синдром затримки росту плоду зустрічався тільки в групі ІА та дорівнював 8,20% (F = 0,0593; p = 0,04132). Випадки внутрішньоутробного інфікування зустрічалися як в основній, так і в контрольній групі, але в групі із ПЕ його частка була майже в 4 рази вищою ніж у жінок із фізіологічним перебігом вагітності (21,31% проти 5,71%; F = 0,0032; p = 0,00191). Вентрикуломегалія у плода спостерігалася тільки в основній групі і склала 3,28% випадків, (F = 0,2464; p = 0,1473).

Ознаки запалення і порушення функції амніотичних оболонок (олігогідрамніон, полігідрамніон) супроводжували майже третю частину усіх вагітностей у жінок із ПЕ, тоді як в контрольній групі ця патологія спостерігалася лише у 4 вагітних із 35 (11,4%). Так, маловоддя виявлено у 19,67% вагітних з основної групи проти 8,57% в групі контролю (F = 0,0432; p = 0,02717), багатоводдя відповідно у 11,48% та у 2,86% (F = 0,0489; p = 0,02662).

Анемію було діагностовано майже в 3 рази частіше у вагітних із ПЕ (27,87% проти 11,43%; F = 0,0063; p = 0,00146). На гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) під час вагітності перехворіли 21,31% жінок з основної групи та 8,57% жінок з групи контролю, (F = 0,0281; p = 0,015957). Патологічні виділення із статевих шляхів спостерігалися в 60,65% жінок із ПЕ та у 34,29% жінок із фізіологічним перебігом вагітності. При бактеріоскопічному і бактеріологічному аналізі у більшості вагітних був виявлений бактеріальний вагіноз, але в групі ІА він зустрічався достовірно частіше (39,34% проти 20,00%;F = 0,005; p = 0,005255).

ІЦН в 2 рази частіше було виявлено у жінок із ПЕ (5,61% проти 5,71%), ніж в групі контролю, але різниця показників цієї патології між групами не мала статистичної значимості (F = 1; p = 0,7456).

ПРПО спостерігався в 2,3 рази частіше в групі вагітних із ПЕ (8,20% проти 2,85%), але ця різниця не була достовірною (F = 0,41097; p = 0,10476), (табл. 3.4).

Таблиця 3.4. **Особливості перебігу вагітності у жінок із прееклампсією і у жінок із фізіологічним перебігом вагітності.**

Ускладнення вагітності	Основна група (ІА), n=61		Контрольна група (ІВ), n=35		Достовірність
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	
Загроза переривання	26	42,62	4	11,43	F=0,00001; p = 0,00001
в т.ч. до 12 тижнів	19	31,15	3	8,57	F=0,00001; p = 0,00001
в т.ч. після 12 тижнів	7	11,48	1	2,86	F=0,0489; p = 0,02662
СЗРП	5	8,20	0	0	F=0,0593; p = 0,04132
Маловоддя	12	19,67	3	8,57	F=0,0432; p = 0,02717
Багатоводдя	7	11,48	1	2,86	F=0,0489; p = 0,02662
Дисфункція плаценти	35	57,38	4	11,43	F=0,00001; p = 0,00001
Внутрішньоутробне інфікування	13	21,31	2	5,71	F=0,0032; p = 0,00191
Вентрікуломегалія у плода	2	3,28	0	0	F=0,2464; p = 0,1473
Дистрес плоду	12	19,67	3	8,57	F=0,0432; p = 0,04462
ІЦН	3	5,61	1	2,85	F=1; p = 0,7456
Анемія	17	27,87	4	11,43	F=0,0063; p = 0,00146
ГРВІ	13	21,31	3	8,57	F=0,0281; p = 0,2938
ПРПО	5	8,20	1	2,85	F=0,41097; p = 0,10476
Бактеріальний вагіноз	24	39,34	7	20,00	F=0,005; p = 0,005255

Дистрес плоду більш ніж в 2 рази частіше був діагностований у жінок основної групи та склав 19,67% проти 8,57% випадків в групі контролю (F = 0,0432; p = 0,04462).

Таким чином, у жінок із ПЕ вагітність частіше супроводжується гестаційними ускладненнями, які починаються ще в період першої хвилі інвазії трофобласту із порушенням повноцінної інвазії, в т.ч. за рахунок відшарування хоріону та формування ретрохоріальних гематом. В подальшому неповноцінне ремоделювання спіральних артерій реалізується у плацентарну дисфункцію з ознаками патологічного кровотоку у МППК та змінами з боку екстраембріональних структур. Це, в свою чергу, може призвести до інших ускладнень в вигляді дистресу плода, ПРПО, інших патологічних станів вагітності і пологів.

Щодо патологічної плацентації, вона майже у 5 разів частіше спостерігалася у жінок із ПЕ та дорівнювала 62,30% в основній групі та 22,86% в групі контролю (F = 0,00001; p = 0,00001). Серед жінок із ПЕ половину усіх випадків патології склала низька плацентація (32,79% проти 8,57%; F = 0,00001; p = 0,00001), (рис. 3.3).

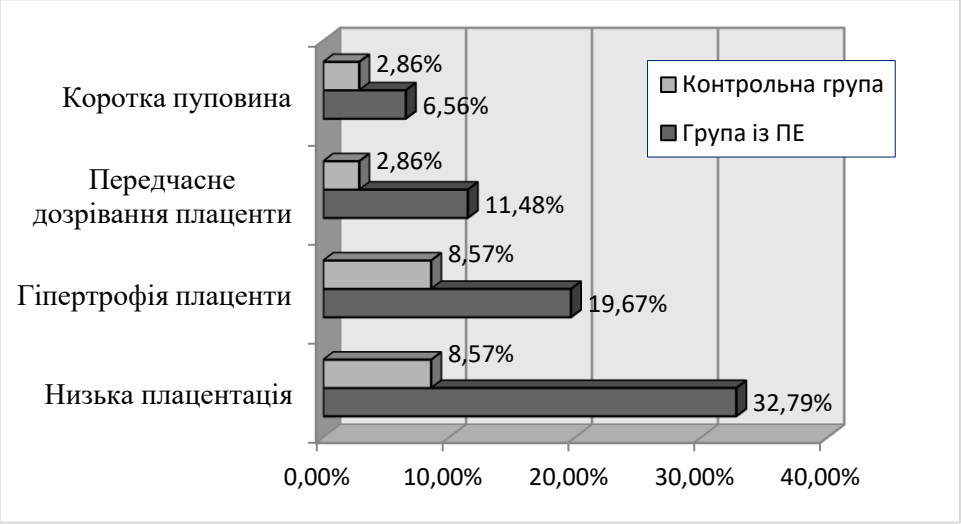


Рисунок 3.3. **Особливості плацентації та патологічні стани плаценти у жінок із прееклампсією і у жінок із фізіологічним перебігом вагітності.**

Випадки гіпертрофії плаценти (19,67% проти 8,57%; F=0,0432; p < 0,05), передчасного дозрівання плаценти (11,48% та 2,86%; F=0,0489; p < 0,05) також

достовірно частіше визначалися у жінок з основної групи. Коротку пуповина зустрічалася у 6,56% групи ІА та 2,86% групи ІВ відповідно (F = 0,3311; p > 0,05).

Показники доплерометричного дослідження кровоплину в маткових судинах показали наявність порушень матково-плацентарної перфузії у жінок з прееклампсією: встановлено достовірну різницю між групами за показником пульсаційного індексу (ПІ: (0,996 ± 0,37) в основній групі проти (0,872 ± 0,14) групи контролю; $Ue_{мп}$ = 787,5; p = 0,00332), за індексом резистентності (ІР: (0,652 ± 0,07) проти (0,539 ± 0,05) відповідно до груп; $Ue_{мп}$ = 320; p = 0,00001) і систоло-діастолічним співвідношенням (СДС: (2,394 ± 0,67) проти (1,832 ± 0,05) відповідно; $Ue_{мп}$ = 608; p = 0,00024) в басейні правої маткової артерії, що, ймовірно, пояснюється ротацією матки в 3 триместрі вагітності.

Статистично значимої відмінності між групами при визначенні стану гемодинаміки в басейні лівої маткової артерії за показниками ПІ та СДС встановлено не було, виявлено лише достовірну відмінність за ІР, який був достовірно вищим в групі з прееклампсією та склав 0,597 ± 0,12 проти 0,542 ± 0,03 ($Ue_{мп}$ = 829,5; p = 0,01835). Відома залежність ІР від поєднання судинного опіру та податливості судин, свідчить, можливо, як про локальне, так і про системне порушення гемодинаміки у жінок з прееклампсією (табл. 3.5).

Таблиця 3.5. **Показники доплерометричного дослідження кровотоку в маткових артеріях у вагітних із прееклампсією та у жінок із фізіологічним перебігом вагітності.**

Показник Групи	ПІ		ІР		СДС	
	праворуч	ліворуч	праворуч	ліворуч	Праворуч	Ліворуч
Основна група, ІА	0,996±0,37	0,764±0,23	0,652±0,07	0,597±0,12	2,394±0,67	2,091±0,46
Контрольна група, ІВ	0,872±0,14	0,888±0,26	0,539±0,05	0,542±0,03	1,832±0,05	1,869±0,05
Достовірність	$Ue_{мп}$=787,5	$Ue_{мп}$ =924	$Ue_{мп}$ =320	$Ue_{мп}$=829,5	$Ue_{мп}$ =576	$Ue_{мп}$ =847
	P= 0,00332	P= 0,27572	P= 0,00001	P =0,01835	P =0,00024	P=0,15815.

Аналіз розподілу гемодинамічних показників за даними доплерометрії за нормами для відповідного строку вагітності виявив достовірні відмінності між групами дослідження (табл. 3.6). За кількістю жінок із показниками доплерометрії, що відповідають нормативним межам – між 5 и 95 перцентилями, частка вагітних з нормальними показниками ПІ праворуч (4,92% проти 28,57%; F= 0,00001; p = 0,00001) і ліворуч (37,70% проти 74,29%; F= 0,00001; p = 0,00001) була достовірно вищою серед здорових жінок.

Таблиця 3.6. **Розподіл вагітних за частотою гемодинамічних порушень у маткових артеріях за даними доплерометрії згідно до нормативних меж (між 5 і 95 перцентилями; Медведев М.В., 1996 р.).**

Показники доплерометрії маткових аартерій		**Основна група, ІА (n = 61)**	**Контрольна група, ІВ (n = 35)**	**Достовірність**
ПІ в МА праворуч	>N	68,85%	57,14%	F = 0,1069; p =0,144
	N	4,92%	28,57%	F=0,00001; p=0,0001
	<N	26,23%	14,29%	F = 0,0509; p=0,052
ПІ в МА ліворуч	>N	34,43%	25,71%	F = 0,28; p =0,2801
	N	37,70%	74,29%	F=0,00001; p=0,0001
	<N	27,87%	0%	F=0,00001; p=0,0001
ІР в МА праворуч	>N	0%	0%	
	N	47,54%	0%	F=0,00001; p=0,0001
	<N	52,46%	100%	F=0,00001; p=0,0001
ІР в МА ліворуч	>N	0%	0%	
	N	29,51%	0%	F=0,00001; p=0,0001
	<N	70,49%	100%	F=0,00001; p=0,0001
СДС в МА праворуч	>N	68,85%	8,57%	F=0,00001; p=0,0001
	N	1,64%	82,86%	F = 0,00001; p <0,01
	<N	29,51%	8,57%	F=0,0003;p=0,000358
СДС в МА ліворуч	>N	54,10%	28,57%	F=0,0005;p=0,000573
	N	16,39%	71,43%	F=0,00001; p=0,0001
	<N	29,51%	0%	F=0,00001; p=0,0001

Кількість жінок з нижчими показниками ІР в маткових артеріях справа (52,46% проти 100%; F=0,00001; p = 0,00001) і зліва (70,49% проти 100%; F=0,00001; p = 0,00001) була значно вищою в групі жінок з фізіологічним перебігом вагітності, що може відображати відсутність напруження в матково-плацентарному кровообігу у цих жінок. СДС відповідало вказаним

перцентільним межам у більшості жінок з фізіологічним перебігом вагітності на відміну від групи з ПЕ; справа показники склали 82,86% проти 1,64% (F=0,00001; p = 0,00001), зліва – 71,43% проти 16,39% (F=0,00001; p = 0,00001). Значно був підвищеним показник СДС у жінок із ПЕ як праворуч (68,85% проти 8,57%; F=0,00001; p = 0,00001), так і ліворуч (54,10% проти 28,57%; F=0,0005; p = 0,00001). Підвищення СДС є несприятливим прогностичним критерієм та свідчить про напругу гемодинаміки у басейні маткових артерій у жінок з ПЕ.

При характеристиці артеріального тиску у групах виявлено закономірно вищі цифри середніх показників як систолічного (САТ: (146,2 ± 8,7) mm Hg проти (126,8 ± 10,05) mm Hg; Uемп = 713; p = 0,03412), так і діастолічного тиску (ДАТ: (95,3 ± 5,63) mm Hg проти (76,7 ± 9,6) mm Hg; Uемп =722; p = 0,04173). Середня величина добової протеїнурії у вагітних з ПЕ склала (1,41±1,287) г/л у разовій порції ((0,708 ± 0,731) г/л проти 0,14 ± 0,02 г/л; Uемп = 623; p = 0,002371). Випадків важкої ПЕ було 4 із 61 (6,56%), у решти 57 жінок (93,44%) ПЕ була помірною.

Стан внутрішньоутробного плода за даними кардіотокографічного дослідження характеризувався достовірними відмінностями в показниках між вагітними із ПЕ та жінками із фізіологічним перебігом вагітності.

Так, за кількістю акцелерацій достовірно вищим показник був у групі контролю та дорівнював 71,43% проти 29,51% групи із ПЕ (F = 0,0001; p = 0,0001), тоді як відсутність, або лише одна акцелерація спостерігались тільки в основній групі та дорівнювала 39,34% (F = 0,0001; p = 0,0001). Поодинокі децелерації спостерігалися як в основній, так і в контрольній групі, більше трьох децелерацій зустрічалися тільки в основній групі та дорівнювали 3,28%, але ця різниця була статистично незначимою (F = 0,2462; p = 0,0684). Short-term варіабельність нижче норми зустрічалася тільки в групі ІА, та спостерігалася в 8,20% випадків, що мало статистично значиму відмінність із групою контролю (F = 0,0068; p = 0,00312). За такою характеристикою як кількість рухів плода вагітних з їх відсутністю під час запису КТГ не було ні в одній із груп, але частка жінок, у яких спостерігалося не більше двох рухів, була достовірно вище в групі

із ПЕ та дорівнювала 12,31% проти 2,86% групи контролю (F = 0,0287; p = 0,01898), (табл. 3.7).

Таблиця 3.7. **Показники кардіотокографічного дослідження вагітних з прееклампсією і жінок з фізіологічним перебігом вагітності.**

Показник		Група із ПЕ, n= 61	Група контролю, n = 35	Достовірність
Акцелерації	0-1	39,34%	0%	F=0,0001; p = 0,0001
	2-4	31,15%	28,57%	F=0,8775; p = 0,8774
	5 та більше	29,51%	71,43%	F=0,0001; p = 0,0001
Децелерації				
	1-2	7,69%	2,86%	F=0,2134; p = 0,2147
	3-5	3,28%	0%	F=0,2462; p = 0,0684
Short-term варіабельність	Норма	91,80%	100%	F=0,0068; p = 0,00312
	нижче норми	8,20%	0%	F=0,0068; p = 0,00312
Кількість рухів	0	0%	0%	
	1-2	12,31%	2,86%	F=0,0287; p = 0,01898
	3 та більше	87,69%	97,14%	F=0,0287; p = 0,01898
БЧСС	Середня	146,02±25,36	154,6±11,95	Uемп=926,5; p =0,0746
	до 120	18,03%	2,86%	F=0,0287; p = 0,00144
	120-160	62,46%	82,85%	F=0,0003; p = 0,00756
	більше 160	29,51%	14,29%	F=0,0099; p = 0,01045

Щодо базальної частоти серцевих скорочень (БЧСС), то середній показник достовірно не відрізнявся між групами та склав 146,02 ± 25,36 ударів за хвилину проти 154,6 ± 11,95 в контрольній групі, (Uемп = 926,5; p = 0,0746).

При аналізі розподілу вагітних за частотою БЧСС, що в цілому відповідала нормативним показникам, виявлено, що частка БЧСС менше 120 ударів за хвилину була достовірно вищою серед жінок основної групи та склала 18,03% проти 2,86% в групі контролю (F = 0,0287; p = 0,00144), частота жінок з діапазоном БЧСС плоду 120-160 ударів була достовірно вищою в групі контролю та склала 82,85% проти 62,46% групи із ПЕ (F = 0,0003; p = 0,00756). Щодо БЧСС плоду вище 160 ударів за хвилину, частка таких випадків серед жінок із ПЕ була в два рази вищою, ніж серед жінок із фізіологічним перебігом вагітності (29,51% проти 14,29%; F = 0,0099; p = 0,01045).

Гестаційний термін завершення вагітності в групах достовірно відрізнявся і в основній групі цей показник склав (35,86 ± 1,21) тижнів проти (39,2 ± 1,7) тижнів в групі контролю (Uемп = 224; p = 0,00001). В групі із ПЕ до 34 тижнів вагітності було розроджено 9,84%, у 35-36 тижнів – 42,62% та після 37 тижнів – 47,54% вагітних. У групі контролю передчасних пологів (раніше 37 тижнів) не було (F = 0,00001; p = 0,0001). Частка розродження шляхом кесаревого розтину у жінок із ПЕ була достовірно вище, ніж у жінок із фізіологічним перебігом 36,06% проти 14,29% (F = 0,0005; p = 0,000605).

Серед показань до абдомінального розродження в групі ІА ПЕ, що прогресує, склала 36,36%, аномалії пологової діяльності дорівнювали 22,79%, дистрес плоду був показанням до екстренного кесаревого розтину в 18,18% випадків (рис. 3.4).

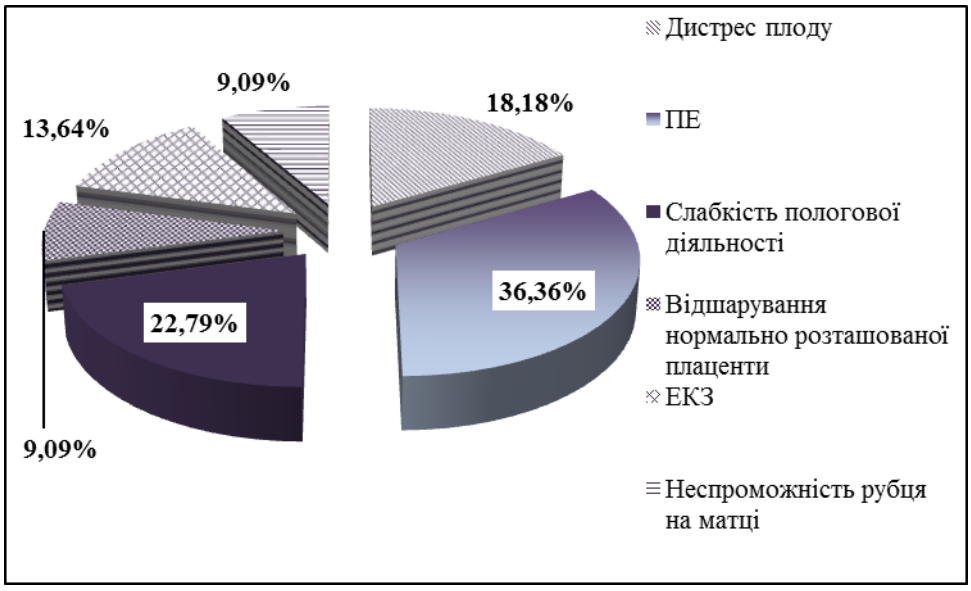


Рисунок 3.4. **Показання до КР в групі жінок із прееклампсією.**

В контрольній групі серед усіх операцій кесарського розтину 40% були пов’язані із дистресом плоду, в 60% випадків до причиною абдомінального розродження були обструктивні пологи (аномалії пологової діяльності, клінічно вузький таз).

Серед акушерських маніпуляцій, які були застосовані під час пологів через природні пологові шляхи, достовірної різниці між основною та контрольною групою не було. Так, амніотомія була застосована у 9,84% жінок із ПЕ, та у 5,71% жінок із фізіологічним перебігом вагітності (F = 0,4353; p = 0,80484). Епізіотомію

з наступною епізіорафією виконано у 13,11% жінок основної групи та у 14,29% в групі контролю (F = 1; p = 0,8367). Операцію вакуум-екстракцію плода (дистрес плода, слабкість пологової діяльності) було здійснено тільки у жінок із ПЕ (4,92%; F = 0,0594; p = 0,0632).

Аналіз стану новонародженого при народженні в досліджуваних групах виявив статистичну відмінність між групами за показниками за шкалою Апгар ((7 ± 0,53) проти (8,05 ± 0,54) балів; Uемп = 628; p = 0,00128). Слід зазначити, що тільки в групі із ПЕ у 3,28 % новонароджених при народженні стан за шкалою Апгар був оцінений на 6 балів. Незважаючи, що різниця між групами за цим показником була статистично не значимою (F = 0,2462; p = 0,0684), важливим є той фактор, що саме у цих дітей було застосовано препарат для заміщення дефіциту та стимуляції продукції ендогенного сурфактанту у функціонально незрілих легенях недоношених дітей та ці діти потребували штучної вентиляції легенів або CPAP- терапії (табл. 3.8).

Таблиця 3.8. **Показники стану новонароджених за шкалою Апгар у жінок з прееклампсією та у жінок з фізіологічним перебігом вагітності.**

Групи Бали за шкалою Апгар	Основна група (ІА), n=61		Контрольна група (ІВ), n=35		Достовірність
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	
6 балів	2	3,28	0	0	F=0,2462;p=0,0684
7 балів	24	39,34	8	22,86	F=0,0214; p=0,0218
8 балів	34	55,74	16	45,71	F=0,2029; p=0,203
9 балів	0	0	11	31,43	F=0,00001; p=0,0001
Введення сурфактанту	2	3,28	0	0	F=0,2462;p=0,0684
ШВЛ / CPAP	2	3,28	0	0	F=0,2462;p=0,0684

Таким чином, у дітей, що були народжені від жінок, вагітність яких проходила на тлі ПЕ, достовірно частіше оцінка за шкалою Апгар була нижчою, ніж у дітей, народжених від жінок із фізіологічним перебігом вагітності. Так, у жінок з ПЕ оцінка новонароджених на 6 - 7 балів і нижче відзначалася в два рази частіше, а оцінку на 9 балів серед дітей цієї групи не зустрічалася в жодному з випадків.

Щодо антропометричних параметрів новонароджених, серед дітей з основної та контрольної груп було відзначено статистичну значиму відмінність. В групі новонароджених від жінок із ПЕ середня вага ((2803,97 ± 299,48) г проти (3688,54 ± 261,16) г; Uемп = 18; p = 0,00001) була достовірно нижчою, також як і середній зріст – достовірно меншим ((50,71 ± 1,93) см проти (54,63 ± 1,53) см; Uемп = 211; p = 0,00001).

Морфогістологічним дослідженням послідів було показано, що у жінок основної групи структура плаценти достовірно частіше мала патологічні стани, такі як тромбоз міжворсинчастого простору, інфаркти, кальцинози, каламутні оболонки, оболонкове та крайове прикріплення пуповини та мали місце запальні зміни, а саме хоріонамніоніт та децидуїт (рис. 3.5).

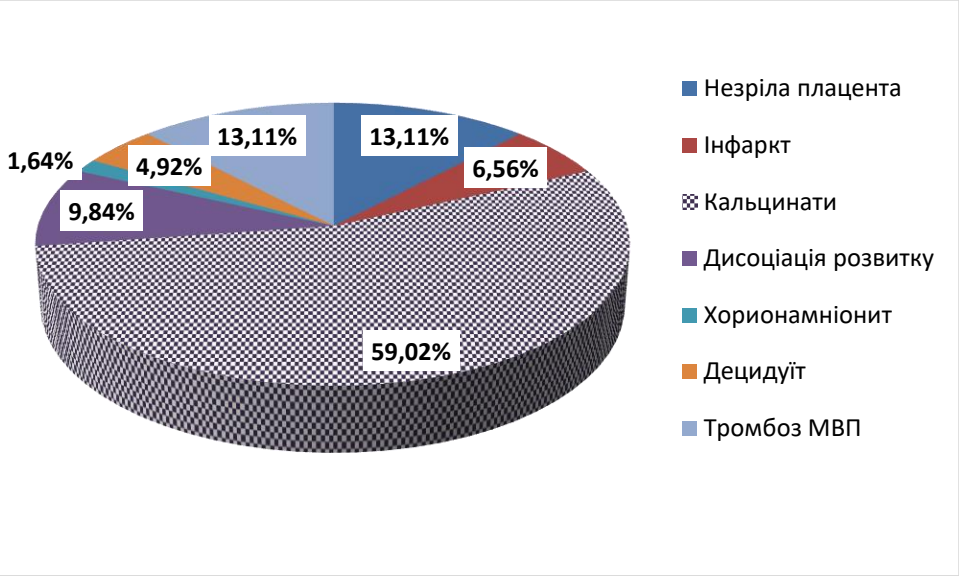


Рисунок 3.5. **Характеристика морфогістологічних змін плацентарного комплексу у жінок, вагітність яких була обтяжена прееклампсією.**

У жінок із групи контролю при гістологічному дослідженні не виявлено плацент із незрілою структурою, тоді як в групі із ПЕ частка цих плацент склала 13,11% (F = 0,0002; p = 0,00001). Наявність кальцинатів в плаценті відзначено в обох групах, але з більшою часткою в основній групі (59,02% проти 22,86%; F = 0,0001; p = 0,00001). Тромбози міжворсинчастого простору (МВП) та інфаркти плаценти зустрічалися тільки в основній групі (13,11% та 6,56%). Щодо візуальних змін амніотичної рідини, частота виявлення меконіальних вод була вищою в групі ІА (11,48% проти 5,71%), але ця різниця не мала статистичної

значимості (F = 0,3106; p = 0,31049). Що до об’єму амніотичної рідини, частка пацієнток з нормальним об’ємом в групі із ПЕ склала лише 26,23% проти 91,43% групи із фізіологічним перебігом вагітності (F = 0,0001; p = 0,00001). Об’єм навколоплідних вод менший за 500 мл мали 73,77% жінок із ПЕ, третя частина із них мала об'єм вод менше за 100 мл - 22,95%. Жінок із об'ємом менше за 100 мл в основній групі не було (F = 0,0001; p = 0,00001).

Середні показники площі плаценти в групі жінок із ПЕ були достовірно меншими, ніж у групі жінок із фізіологічним перебігом вагітності. Так, в основній групі цей показник дорівнював (967,10 ± 321,46) см² проти (1216,65 ± 232,05) см² (Uемп = 798; p = 0,003748).

Таким чином, вагітність жінок із ПЕ достовірно частіше супроводжувалась загрозою переривання вагітності, анемією, плацентарною дисфункцією, патологією плацентації, ознаками внутрішньоутробного інфікування, бактеріального вагінозу і запального процесу екстраембріональних структур. Зміни кровообігу в басейнах маткових артерій, виявлені при доплерометричному дослідженні, свідчать про напругу гемодинамічних параметрів у бік підвищення периферичного судинного опору у жінок із прееклампсією. Обтяжений гестаційний процесс, патологічні стани з боку плаценти та матково-плацентарного кровообігу призводять до більш високої частоти передчасних пологів, супроводжуються більшою частотою абдомінального розродження і інших акушерських маніпуляцій серед жінок із ПЕ. Антропометричні дані новонароджених від жінок з ПЕ та оцінка їх загального стану при народженні характеризуються достовірно нижчими показниками, ніж у жінок з фізіологічним перебігом вагітності.

Матеріали розділу викладені у наукових працях автора [18, 26, 43, 51, 63, 86, 91, 93].

РОЗДІЛ 4 ДОСЛІДЖЕННЯ ВІТАМІН D СТАТУСУ, ДЕЯКИХ МАРКЕРІВ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ І ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ, ЩО КОДУЮТЬ ЇХ РЕЦЕПТОРИ. РЕЗУЛЬТАТИ ДОТАЦІЇ КОЛЕКАЛЬЦИТРІОЛУ

4.1. Характеристика статусу вітаміну D та поліморфізму генів, що кодують його рецептори, у вагітних з прееклампсією та у здорових вагітних.

Відомо, що однією із основних ланок патогенезу ПЕ є ендотеліальна дисфункція, що супроводжується порушенням структури стінок судин із агрегацією тромбоцитів, мікротромбозами та ішемією тканин. Серед переліку факторів, що запускають цей патологічний процес, на перше місце виходить порушення синтезу оксиду азоту, який є міжклітинним медіатором, має і вазодилатуючі властивості та впливає на синтез факторів росту ендотелію. Серед факторів, що призводять до зниження його рівня, є інгібування NO-синтетази, оксидативний стрес та накопичення в крові вагітних метильованих аналогів L-аргініну [153, 154].

Ще однією патологічною ланкою в розвитку ендотеліальної дисфункції у вагітних є порушення інвазії трофобласту в спіралевидні судини під час першої та другої хвилі, що призводить до неповної деструкції м’язових клітин в стінках судин матково-плацентарно-плодового кровообігу (МППК) і залежності показників МППК від стану ренін-ангіотензин альдостеронової системи (РААС) вагітної [155, 156].

Відомі плейотропні ефекти кальцитріолу на стан РААС, його участь в інвазії трофобласту та процесах ангіогенезу спонукають до пошуку можливих взаємозв’язків між забезпеченістю 25(OH)D вагітних та проявами ПЕ. Дослідження взаємодії кальцитріолу із системою L-аргінін - оксид азоту, його антиоксидантні і інші плейотропні ефекти свідчать про те, що матково-плодово-плацентарне коло кровообігу може бути мішенню негативних наслідків

недостатності VD, що запускає каскад патологічних біохімічних процесів, фіналом яких є клініка ПЕ [157, 158].

Дослідження середнього рівня вітаміну D проводили на першому та на другому етапі дослідження. При визначенні середнього рівня у жінок ІА та ІВ груп виявили достовірні відмінності у середньому рівні вмісту кальцитріолу. Так, у групі жінок із ПЕ, середній вміст VD був достовірно нижче ніж у жінок із групи ІВ, та дорівнював (23,45 ± 7,56) нг/мл проти (44,08 ± 7,16) нг/мл ($Ue_{мп}$ = 260; p = 0,00001).

За частотою забезпеченості організму вагітних вітаміном D також спостерігались відмінності. Вагітних із дефіцитом VD у групі ІВ не було, тоді як в групі ІА частка таких жінок дорівнювала 34,43% (F=0,00001; p = 0,00001). Недостатність кальцитріолу спостерігалася у 27,87% жінок із ПЕ та лише у 5,71% здорових вагітних (F = 0,0083; p = 0,008735). Частка жінок із оптимальним рівнем VD становила 94,29% жінок групи ІВ, та достовірно відрізнялася від групи ІА, де оптимальний рівень у жінок із ПЕ зустрічався тільки в 37,70% випадків (F = 0,00001; p = 0,00001), (рис. 4.1).

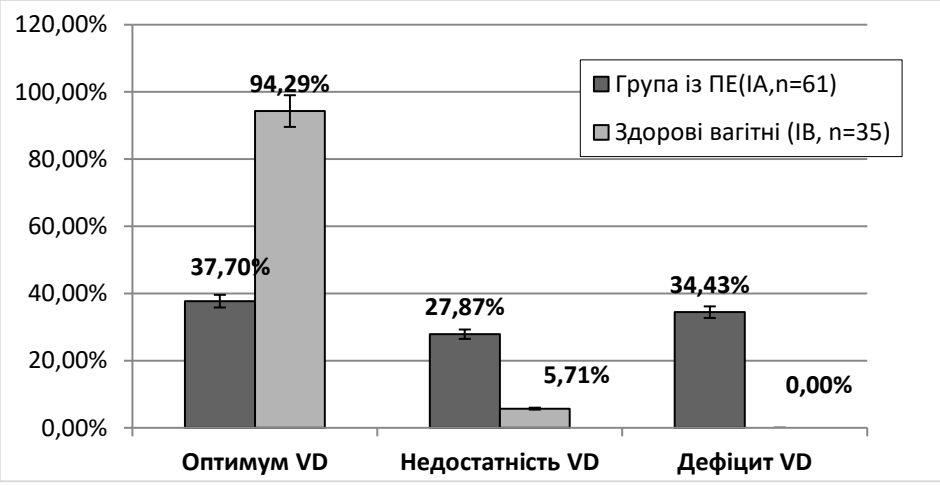


Рисунок 4.1. **Частота розподілу вмісту VD у вагітних із ПЕ та із фізіологічним перебігом вагітності на першому етапі дослідження.**

Отримані дані вказують на те, що серед жінок із недостатнім рівнем кальцитріолу в крові, адаптаційно-компенсаторні механізми судинної системи мати-плацента-плід можуть бути недостатньо розвиненими та супроводжуватися порушеннями периферичного судинного опору, гемореології та гемостазу з

наступним підвищенням артеріального тиску, протеїнурією, плацентарною дисфункцією та іншими гестаційними ускладненнями з боку матері та плоду.

Можливими ланками взаємозв'язку низького рівня вітаміну D із проявами ПЕ можуть бути як порушення інвазії трофобласту із збереженням м'язових клітин в спіралевидних судинах, так і прояви ендотеліальної дисфункції за рахунок змін цитокінового профілю та порушень в біорегуляторної системі L-аргінін – NO.

У групі жінок із ПЕ і клінікою загрози переривання вагітності в малому терміні вагітності у 62,74% випадків рівень VD був нижче норми; з них у 30,36% відповідав недостатності, а у 32,14% – дефіциту. Оптимальним рівень VD у жінок із ПЕ та загрозою переривання вагітності був тільки у 37,5%, тоді як в групі ІВ при наявності загрози переривання вагітності рівень вітаміну D в крові відповідав оптимальному (F = 0,0001; p = 0,0001) і у цих жінок в подальшому перебіг вагітності був неускладненим.

Тобто, можливо, що в разі відшарування хоріону відбувається на фоні дефіциту або недостатності вітаміну D, ризик розвитку ПЕ є значно вищим. І навпаки, якщо загроза вагітності із відшаруванням хоріону спостерігається на фоні оптимального рівня кальцитріолу в крові, ризик розвитку ПЕ в подальшому мінімальний: оптимальний вміст VD в крові може бути протекторним фактором стосовно розвитку ПЕ у жінок.

Аналіз вмісту 25(OH)D у жінок із СЗРП виявив, що у всіх жінок із цією патологією вміст вітаміну D був нижче 20 нг/мл, середній показник кальцитріолу у групі вагітних ІА із СЗРП дорівнював (13,36 ± 3,66) нг/мл. Серед жінок групи ІВ пацієнток із СЗРП не було, як зазначалось раніше.

Пацієнтки, вагітність яких супроводжувалася, за даними доплерометрії, порушенням МППК, були як в групі із ПЕ так і в групі ІВ. У 4 (6,56%) жінок із ПЕ спостерігалося порушення плодово-плацентарного кровообігу (ППК) 1А ступеня, у інших 31 (50,82%) – порушення ППК 1Б ступеня. В групі контролю (ІВ) в одному випадку (2,85%) було ППК 1А, та в інших 3х (8,57%) випадках – ППК 1Б. У всіх жінок із ПЕ та порушенням МППК рівень вітаміну D був нижче

норми: у 18 (51,43%) випадках спостерігався дефіцит VD та у 17 випадках (48,57%) – недостатність VD. У жінок із групи контролю та порушенням МППК в двох випадках (50%) рівень вітаміну D відповідав оптимальному, в інших двох (50%) випадках спостерігалася недостатність кальцитріолу. Середній рівень вмісту VD у жінок із ПЕ та порушенням МППК дорівнював (18,91 ± 3,15) нг/мл та достовірно відрізнявся від середнього рівня 25(OH)D в крові жінок з групи контролю із порушенням МППК– (29,55 ± 4,1) нг/мл (табл. 4.1).

Таблиця 4.1. **Вітамін D статус у жінок із порушенням матково-плацентарно-плодового кровообігу (МППК) в групі із ПЕ та групі з фізіологічним перебігом вагітності.**

Вітамін D статус вагітних	МППК та ПЕ (n=35)	МППК в групі контролю (n=4)	Достовірність
Дефіцит VD	51,43%	0%	F=0,00001; p=0,00001
Недостатність VD	48,57%	50%	F=1; p = 0,7456
Оптимальний рівень VD	0%	50%	F=0,00001; p=0,00001
Середній рівень VD, нг/мл	18,91 ± 3,15	29,55 ± 4,1	$U_{емп}$=32; p=0,00177

Аналіз забезпеченості вітаміном D здорових вагітних і вагітних із ПЕ та патологією плацентації (ПП) виявив статистично значиму різницю; так, у жінок із ПЕ рівень VD був нижче 30 нг/мл ((25,25 ± 6,98) нг/мл), тоді як в групі ІВ рівень кальцитріолу в крові при наявності патологічної плацентації у всіх випадках відповідав оптимальному ((35,25 ± 3,41) нг/мл; Uемп=48; p = 0,00231).

Отримані результати вказують на те, що плейотропні механізми впливу кальцитріолу на розвиток та функціонування системи мати-плацента-плід мають велике значення на різних строках вагітності. Враховуючи, що у пацієнток із патологією плацентації, порушенням МППК та іншими проявами плацентарної дисфункції на фоні недостатності або дефіциту вітаміну D значно частіше

розвивається ПЕ, доречним є припущення про значну роль кальцитріолу у формуванні цього стану. Механізмами взаємозв'язку можуть бути як вплив на ренін-ангітензин-альдостеронову систему, на стан ендотелію судин взагалом та розвиток ендотеліальної дисфункції зокрема, так і через імунну систему із дисбалансом в рівновагі про- та протизапальних цитокінів та інших імунокомпетентних клітин.

Достовірного взаємозв'язку між терміном розродження та рівнем VD в крові вагітних жінок в групі ІВ не було (r_s = 0,038; p = 0,8284), тоді як у групі жінок із ПЕ відстежувався статистично значимий прямий зв'язок середньої сили (r_s = 0,606; p = 0,0001), (рис. 4.2).

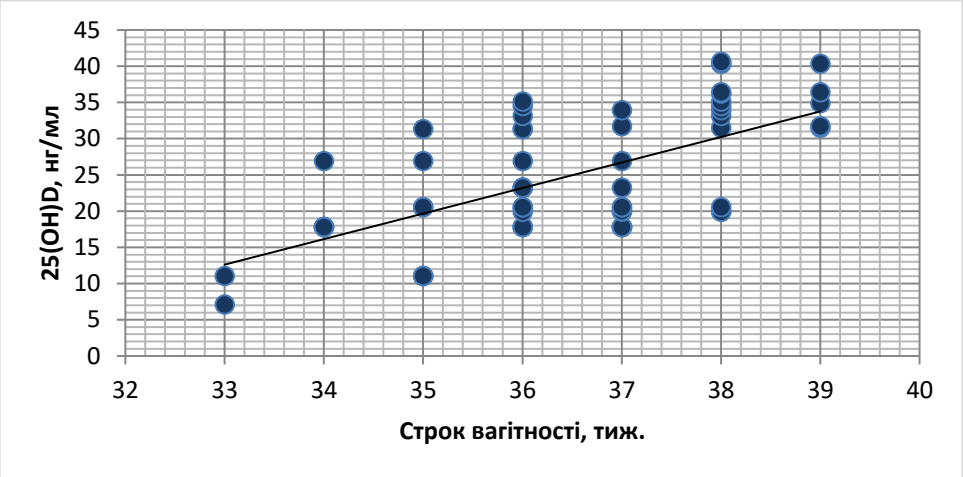


Рисунок 4.2. **Кореляція між рівнем вітаміну D та строком вагітності в групі жінок із ПЕ.**

Між показниками антропометричних даних новонароджених та вмістом кальцитріолу в крові вагітних простежувався статистично значимий взаємозв'язок як в основній групі, так і в групі контролю. Між вагою новонароджених та рівнем VD в крові вагітних жінок виявлено прямий зв'язок середньої сили як у жінок із ПЕ r_s = 0,564; p = 0,0001, так і у жінок контрольної групи – r_s = 0,446; p = 0,007246). Прямий зв'язок середньої сили встановлено між показниками зросту новонароджених та вмісту VD в крові вагітних в групі із ПЕ (r_s = 0,528; p = 0,00012), а у жінок із групи контролю – статистично значимий прямий зв'язок слабкої сили (r_s = 0,326, p =0,03582).

Серед жінок, вагітність яких була завершена шляхом кесарського розтину, в групі із ПЕ рівень вітаміну D був нижче норми в 59,09% випадків оперативного розродження, тоді як у контрольній групі цей показник дорівнював 20% (F=0,0001; p=0,0001). При цьому саме дефіцит вітаміну D зустрічався тільки у жінок із ПЕ і визначався у 31,8% жінок, що були розроджені абдомінальним шляхом.

Цікавість викликає аналіз забезпеченості вітаміном D організму у жінок, в плаценті яких знайдено патологічні зміни. Так, у 72,7% жінок, плаценти яких були патологічно незрілими, рівень VD був менше 30 нг/мл. При виявленні такого патологічного стану як тромбоз міжворсинчастого простору у 66,7% цих жінок встановлено дефіцит VD, тоді як серед жінок із оптимальним його рівнем ця патологія зустрічалася в 8,68% випадків (F=0,0001; p=0,0001). Щодо відкладення кальцію в плаценті та наявності осередків фібриноїду – також відмічено статистично значиму різницю між жінками в залежності від забезпеченності кальцитріолом – 36,84% серед жінок із недостатнім рівнем VD проти 20,09% жінок із оптимальним рівнем 25(OH)D в крові (F = 0,0118; p = 0,0122).

Отримані дані свідчать про те, що на фоні недостатності або дефіциту вітаміну D спостерігаються порушення у структурі плаценти, які, ймовірно, розпочинаються із етапів імплантації, першої та другої хвилі інвазії трофобласту та супроводжують усю вагітність із порушеннями МППК, проявами плацентарної дисфункції з наступним гістологічним підтвердженням.

Враховуючи, що вітамін D реалізує свої ефекти через взаємодію із VDR, важливим у оцінці впливу кальцитріолу на розвиток таких ускладнень вагітності, як ПЕ, є вивчення розподілу алелей та генотипів поліморфних маркерів генів, що кодують рецептори VD. Відомо, що у VDR є декілька поліморфізмів і в залежності від змін генотипу частково змінюється і білкова структура рецептора VD, що впливає на плейотропні ефекти самого кальцитріолу.

При ідентифікації генотипів за однонуклеотидним *BsmI* поліморфізмом гену, що кодує рецептори VD, серед жінок на першому етапі виявлено

достовірно вищу кількість носіїв генотипу A/G серед жінок із ПЕ – 70,49%, тоді як у жінок із фізіологічним перебігом вагітності цей генотип був виявлений лише у 37,14% (OR = 4,56; CI 95%, 2,51-8,25; критерій χ2 = 20,88; p = 0,0001). Отримане показує, що в умовах дефіциту / недостатності VD у носіїв A/G генотипу в 3,7 рази збільшується ризик розвитку ПЕ. Носіїв гомозиготного, найбільш поширеного у популяції, G/G генотипу, було більше в групі жінок із фізіологічним перебігом вагітності – 48,57%, ніж в групі жінок з ПЕ – 18,03% (OR = 0,27; 95%CI 0,15-0,51; критерій χ2 = 16,71; p = 0,0001), що дозволяє говорити про менший ризик розвитку ПЕ в умовах дефіциту VD у жінок з алельним гомозиготним поєднанням генів VDR за типом G/G. Достовірних відмінностей у поліморфізмі генів VD-рецепторів у поєднанні алельного варіанту A/A у порівнюваних групах виявлено не було – 11,48% та 14,29% відповідно до основної та контрольної груп (OR = 0,898; 95%CI 0,366-1,96; критерій χ2 = 0,149; p = 0,6689), (рис. 4.3.).

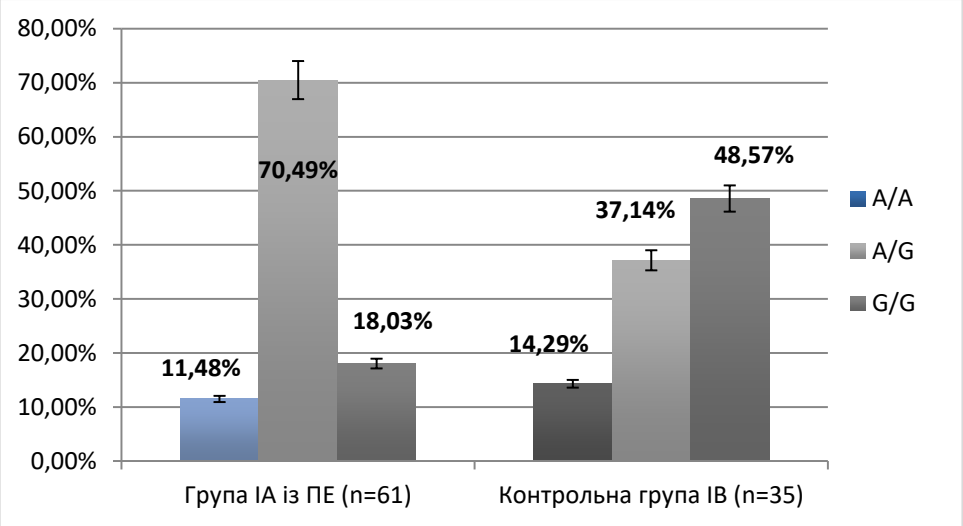


Рисунок 4.3. **Розподіл генотипів *BsmI* поліморфізму генів, що кодують рецептори вітаміну D, у жінок із прееклампсією та у здорових вагітних.**

При вивченні розподілу генотипів гену VDR в досліджуваних групах відповідно до закону Hardy-Weinberg встановлено, що в групі контролю різниці між кількістю отриманих в популяції та очікуваних генотипів не було. Так, частота гомозиготних з генотипом G/G склала 48,57% проти очікуванної 45,71%, частота гомозигот за рідкісним генотипом A/A склала 14,29% проти очікуваної

11,43%. Питома вага гетерозиготних жінок із генотипом A/G становила 36,1 % проти очікуваної 42,86%, ($\chi2$ = 0,876, p = 0,64539), (табл. 4.2).

Таблиця 4.2. **Розподіл генотипів за Bsml-поліморфізмом гена VDR у жінок із фізіологічним перебігом вагітності згідно до закону Hardy-Weinberg.**

Генотипи Bsml-поліморфізму VDR	Очікувані частоти		Встановлені частоти		$\chi2$	p
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%		
Поширені гомозиготи G/G	16	45,71%	17	48,57%	0,876	0,64539
Гетерозиготи G/A	15	42,86%	13	37,14%		
Рідкісні гомозиготи A/A	4	11,43%	5	14,29%		
Всього	35	100%	35	100%		

У групі вагітних із ПЕ, згідно із законом HW, є достовірна відмінність у частоті очікуваних у популяції та фактично отриманих результатів. Частота гомозиготного генотипу G/G VDR склала 18,03% на відміну від очікуваних – 28,37%; рідкісного гомозиготного генотипу A/A – 11,48% проти 21,37%, а гетерозиготний генотип A/G був найчастішим і склав 70,49% проти очікуваної частоти – 50,26%, ($\chi2$ = 17,57, p = 0,00015), (табл. 4.3.).

Таблиця 4.3. **Розподіл генотипів за Bsml-поліморфізмом гена VDR у жінок із прееклампсією згідно до закону Hardy-Weinberg.**

Генотипи Bsml-поліморфізму VDR	Очікувані Частоти		Встановлені частоти		$\chi2$	P
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%		
Поширені гомозиготи G/G	17	28,37%	11	18,03%	17,567	0,00015
Гетерозиготи G/A	31	50,26%	43	70,49%		
Рідкісні гомозиготи A/A	13	21,37%	7	11,48%		
Всього	61	100%	61	100%		

Отримані дані вказують на те, що тільки в групі жінок із ПЕ частота *BsmI* поліморфізму гену, що кодує VDR, має статистичну значимість, тобто відхилення від закону HW в цій популяції підтверджує наявність мутантного гену, що змінює перебіг вагітності із підвищенням частоти ускладнення, яке поширене саме в цій популяції.

4.2. Рівень деяких маркерів ендотеліальної дисфункції та особливості поліморфізму генів, що кодують їх рецептори у вагітних з прееклампсією та у здорових вагітних

Серед механізмів розвитку ПЕ однією з провідних теорій є механізм її реалізації через ендотеліальну дисфункцію. Тому є важливими дослідження імунної системи, які вивчають вплив на стан ендотелію судин деяких маркерів ендотеліальної дисфункції взагалі, та на частоту розвитку гестаційних ускладнень, зокрема ПЕ. Серед таких маркерів цікавість викликають, як потенційні предиктори розвитку ПЕ, інтерлейкіни IL-6, IL-1β та ФНП-α.

Важливим також є можливість проаналізувати взаємозв'язок між рівнем кальциферолу та вмістом вищезазначених імунокомпетентних факторів ендотеліальної дисфункції для можливості розробки нових методів профілактики та прогнозування розвитку ПЕ в залежності від їх вмісту в крові вагітних жінок.

Крім того, може набути значення і вивчення розподілу алелей та генотипів поліморфних маркерів генів, що кодують молекули маркерів ендотеліальної дисфункції (ЕД), так як це може мати певний вплив на вираженість ЕД та її наслідків.

При дослідженні вмісту ФНПα в крові вагітних виявлено, що його середній рівень був достовірно вище у групі із ПЕ, та склав (9,37 ± 1,6) пг/мл на відміну від (4,64 ± 1,66) пг/мл групи контролю ($U_{емп}$ = 108; p = 0,00001). Саме у жінок із ПЕ достовірно частіше цей показник був вище норми: в групі ІА частка із

підвищеним вмістом ФНПα склала 73,3% проти 2,86% групи контролю (F = 0,0001; p = 0,0001).

Аналіз розподілу алелей та генотипів поліморфних маркерів генів, що кодують ФНПα, показав, що і в групі жінок із ПЕ (60,66%) і у вагітних контрольної групи (94,29%) превалював генотип G/G, але у жінок із ПЕ його частота була меншою (OR = 0,1; 95% CI 0,04-0,25; χ2 = 29,36; p = 0,00001). Показник відношення шансів вказує на те, що між генотипом G/G та реалізацією ПЕ є асоціативний зворотній зв'язок (p = 0,00001): у жінок, які є носіями цього генотипу, ризик розвитку ПЕ нижче, ніж у жінок із іншим генотипом за ФНПα.

Щодо алелі А (аденіну), у контрольній групі він зустрічався лише в гетерозиготному варіанті генотипу та був виявлений у 5,71% вагітних жінок, тоді як гетерозиготний генотип G/A був характерним для 29,51% пацієнток із ПЕ, (OR = 6,71; 95% CI 2,65-17,01; χ2 = 17,92; p = 0,0001). Монозиготний генотип за алелем А/А зустрічався тільки у жінок із ПЕ, у жінок групи контролю цього варіанту генотипу поліморфних маркерів генів, що кодують ФНПα, не було в жодному з випадків (χ2 = 8,53; p = 0,0001). Тобто, якщо жінка є носієм алельного варіанту генотипу із аденіном, асоціація з ризиком розвитку ПЕ в неї вища, незалежно від гетеро- або гомозиготного носійства (табл. 4.4).

Таблиця 4.4. **Розподіл генотипів за поліморфним геном, що кодує ФНПα, у жінок із прееклампсією та у здорових вагітних.**

Генотип	Група із ПЕ, ІА (n=61)		Контрольна група, ІВ (n=35)		Достовірність
A / A	6	9,84%	0	0,00%	χ2 = 8,53; p = 0,0001
G / A	18	29,51%	2	5,71%	OR = 6,71; 95% CI 2,65-17,01; χ2 = 17,92; p = 0,0001
G / G	37	60,66%	33	94,29%	OR = 0,100; 95% CI 0,04-0,25; χ2 = 29,36; p = 0,00001

При цьому слід зазначити, що не зважаючи на статистичні значення відношення шансів та критерію χ2, згідно розрахунків стосовно закону HW, достовірних відхилень від рівноваги HW за розподілом генотипів ФНПα у групі жінок із ПЕ не було (табл. 4.5).

Таблиця 4.5. **Розподіл генотипів за поліморфним геном, що кодує ФНПα, у жінок із ПЕ згідно до закону Hardy-Weinberg.**

Генотипи	Очікувані частоти		Встановлені частоти		χ2	P
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%		
A/A	4	6,56%	6	9,84%	2,55	0,27982
G/A	22	36,07%	18	29,51%		
G/G	35	57,37%	37	60,66%		
Всього	61	100%	61	100%		

У жінок контрольної групи відхилення від закону HW також не спостерігалося. Частка очікуваних генотипів в цій популяції жінок за всіма генотипами повністю співпадала із отриманими: для генотипу G/G цей показник дорівнював 94,29%, для гетерозиготи G/A – 5,71% та для гомозиготи A /A – 0% ($\chi2 = 7,89$; $p = 0,98498$).

Отримані дані вказують на те, що у жінок із ПЕ є статистично значиме підвищення носійства G/A генотипу, що асоціюється з ризиком розвитку клініки гестозів, але в рамках широкої популяції цей поліморфізм не має такого значення.

Аналіз вмісту IL1β виявив підвищення його середнього рівня серед жінок із групи ІА: у групі жінок із ПЕ цей показник дорівнював (5,40 ± 1,44) пг/мл проти (3,53 ± 1,65) пг/мл у контрольній групі ($Ue_{мп} = 503,5$; $p = 0,00001$) і це підвищення мала більш ніж половина жінок з ПЕ (62,30%) в порівнянні зі здоровими вагітними (17,14%; $F = 0,0001$; $p = 0,0001$).

Визначення розподілу алелей та генотипів поліморфних маркерів генів, що кодують IL1β, показало, що у групі жінок із ПЕ частіше всього зустрічався гетерозиготний генотип C/T (65,57%), тоді як в групі контролю це було тільки в одному випадку (2,86%; OR = 62,77; 95% CI 18,51-212,85; $\chi2 = 85,05$; $p = 0,0001$). Натомість в групі здорових вагітних жінок частіше всього зустрічався генотип C / C: 54,28% проти 21,31% в основній групі (OR = 4,42; 95% CI 2,37-8,22; $\chi2 = 21,85$; $p = 0,0001$). Гомозиготний тип T/T спостерігався з частотою 13,12% в групі із ПЕ проти 42,86% в групі контролю (OR = 0,198; 95% CI 0,098-0,401; $\chi2 = 20,86$; $p = 0,0001$). Отримані дані вказують на статистично значиму відмінність

по розподілу генотипів між основною та контрольною групою; носійство гетерозиготного генотипу C/T асоціюється з ризиком виникнення ПЕ за умови впливу на носія цього генотипу епігенетичних факторів.

Достовірне відхилення розподілу генотипів поліморфних маркерів генів, що кодують IL1β, від рівноваги HW виявлено в групі із ПЕ. На відміну від очікуваних 34,42% гомозиготного генотипу C/C в групі спостерігалося носійство цього генотипу у 21,31%, по гетерозиготному C/T типу очікувана частота склала 49,18% проти фактичної 65,57%, та по гомозиготному типу T/T 16,40% очікуваної проти 13,12% фактичної його частоти ($\chi 2 = 10,93$; $p = 0,00423$).

В групі контролю також є статистично значиме відхилення від рівноваги HW, найбільша відмінність була саме по частоті гетерозигот, які в очікуваному розподілі генотипів повинні були спостерігатися в 48,57% випадків, на відміну від отриманої частоти генотипу C/T IL1β 2,86% (табл. 4.6).

Таблиця 4.6. **Розподіл генотипів поліморфних маркерів генів, що кодують IL1β, у здорових вагітних жінок за законом Hardy-Weinberg.**

Генотипи	Очікувані частоти		Встановлені частоти		χ2	P
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%		
C / C	11	31,43%	19	54,28%	31,06	0,00001
C / T	17	48,57%	1	2,86%		
T / T	7	20%	15	42,86%		
Всього	35	100%	35	100%		

Зазначені відхилення від рівноваги HW вказують на те, що серед генотипів за маркерами генів IL1β носійство C/T є найбільш несприятливим серед популяції стосовно розвитку ПЕ, крім того, це носійство статистично значиме для широкої популяції. У носіїв гомозиготного генотипу C/C за маркерами гену, що кодує IL1β, асоціація з ризиком розвитку ПЕ є найменшою.

Дослідження вмісту IL6 виявило статистично значиму різницю між його середніми показниками в групах ІА та ІВ. Так, у жінок із ПЕ цей показник дорівнював (7,98 ± 2,88) пг/мл проти (4,52± 1,49) пг/мл ($U_{емп} = 452$; $p = 0,00001$). Підвищений вміст IL6 мали 22,86% вагітних з групи контролю проти 63,93% вагітних із ПЕ ($F = 0,0001$; $p = 0,0001$), (табл. 4.7).

Таблиця 4.7. **Рівень ФНПα, IL-1β та IL-6 в крові вагітних з прееклампсією та у жінок з фізіологічним перебігом вагітності.**

Показник	Група із ПЕ, ІА n = 61	Контрольна група, ІВ n = 35	Достовірність
ФНП-α, пг/мл	9,37 ± 1,6	4,64 ± 1,66	Uемп =108; p = 0,00001
IL-1β, пг/мл	5,40 ± 1,44	3,53 ± 1,65	Uемп = 503,5; p =0,00001
IL-6, пг/мл	7,98 ± 2,88	4,52 ± 1,49	Uемп = 452; p = 0,00001

Загалом, вищезазначені дані вказують на те, що серед вагітних із ПЕ активність маркерів ЕД значно вища, та їх вміст при розвитку клініки ПЕ статистично більший, ніж у пацієнток з групи контролю.

За даними аналізу розподілу генотипів поліморфного маркеру гену IL6, статистично значимої різниці між основною та контрольною групою за гомозиготним генотипом C/C (24,59% проти 14,29%; OR = 2,048; 95% CI 0,99-4,22; $\chi 2 = 3,19$; p = 0,07431) та гетерозиготним типом G/C (68,85% проти 57,14%; OR = 1,68; 95% CI 0,94-2,99; $\chi 2 = 2,59$; p = 0,10717) встановлено не було, тоді як гомозиготний варіант за алелем гуаніну G/G в 4 рази частіше зустрічався в групі жінок із фізіологічним перебігом вагітності (28,57% проти 6,56% в групі із ПЕ; OR = 5,43; 95% CI 2,25-13,10; $\chi 2 = 44,34$; p = 0,0001), що свідчить про менший ризик розвитку ПЕ у жінок з цим гомозиготним типом (в 5 разів нижче, ніж в популяції).

Було знайдено статистично значиме відхилення від рівноваги HW в розподілі генотипів поліморфних маркерів генів, що кодують IL6, тільки в основній групі (табл. 4.8).

Таблиця 4.8. **Розподіл генотипів за поліморфним геном IL6 згідно із законом Hardy-Weinberg у жінок із прееклампсією та у здорових вагітних жінок.**

Генотипи	Очікувані частоти		Встановлені частоти		$\chi 2$	P
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%		
Група жінок із ПЕ, ІА n=61						
C/C	21	34,43%	15	24,59%	10,93	0,00423
G/C	30	49,18%	42	68,85%		
G/G	10	16,39%	4	6,56%		
Всього	61	100%	61	100%		

Контрольна група, ІВ n=35						
C/C	6	17,14 %	5	14,29%	0,97	0,61501
G/C	17	48,57%	20	57,14%		
G/G	12	34,29%	10	28,57%		
Всього	35	100%	35	100%		

Отримані результати вказують на те, що в популяції жінок із ПЕ дійсно ідентифікуються генотипи з поліморфними генами, що кодують деякі маркери ендотеліальної дисфункції і можуть бути асоційовані з ризиком розвитку прееклампсії. Багатофакторність патомеханізмів розвитку ПЕ в умовах впливу певних епігенетичних факторів потребує більш детального вивчення для визначення їх кореляційного взаємозв'язку. Таким епігенетичним фактором, зокрема, може бути забезпеченість організму вагітної кальцитріолом.

При вивченні взаємозв'язків кальцитріолу та маркерів ЕД виявлено достовірну негативну кореляцію між їх вмістом у крові вагітних жінок (рис. 4.4).

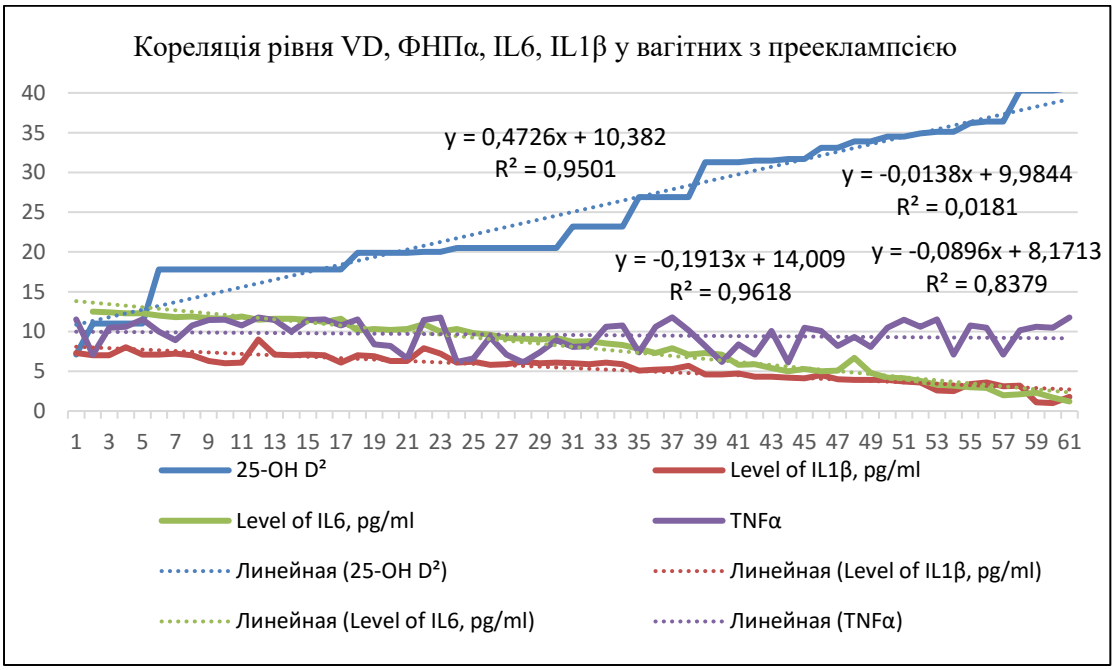


Рисунок 4.4. **Кореляція вмісту кальцитріолу і маркерів ендотеліальної дисфункції ФНПα, ІЛ-6, ІЛ -1β у вагітних із прееклампсією.**

Так, оцінка асоціації рівнів ФНП-α і VD показала, що у жінок з фізіологічним перебігом вагітності показник рівня кальцитріолу в крові відповідав референтним значенням і достовірно асоційований з меншим рівнем ФНП-α (r_s = 0,378; p = 0,02516), а у вагітних з ПЕ виявлено достовірно більш

високі концентрації ФНП-α порівняно зі здоровими вагітними, але наявна негативна кореляція з рівнем VD не була статистично значимою (r_s = -0,18; p = 0,30081).

Щодо кореляції між кальцитріолом та такими інтерлейкінами як IL1β і IL6, у жінок обох груп було виявлено статистично значимий сильний зворотній зв'язок. Для IL1β цей показник склав r_s = -0,933, а для IL6 r_s = -0,797 в групі жінок із ПЕ, обидва показники статистично значимі (p = 0,00001). В групі контролю також виявлений статистично значимий сильний зворотній зв'язок, (для IL1β r_s = -0,712 і для IL6 r_s = -0,789; p = 0,00001).

Отримані дані можуть свідчити про прямий вплив вмісту кальцитріолу в крові вагітних жінок на перебіг та вираженість системної запальної відповіді і ендотеліальної дисфункції через плейотропні ефекти VD на імунну систему, зміни в якої є однією з теорій патогенетичних механізмів розвитку ПЕ.

4.3. Прогностичні можливості вивчення асоціації вітамін D статусу та гемодинамічних особливостей кровоплину у фетоплацентарному комплексі у вагітних із групи ризику розвитку прееклампсії

В останнє десятиліття застосування доплерівського дослідження з метою оцінки параметрів гемодинаміки в МППК стало суттєвим доповненням у прогнозуванні ПЕ. Гемодинамічна складова адаптаційно-компенсаторних змін в організмі жінки під час вагітності є однією із основних у забезпеченні нормального розвитку внутрішньоутробного плоду. Порушення у формуванні цих компенсаторних механізмів значно збільшує ризик ускладненого перебігу вагітності [65, 68, 159].

Для оцінки взаємозв'язку між показниками доплерометрії маткової артерії та несприятливими наслідками вагітності використовуються різні методи вимірювання. Вважають, що доплерівське дослідження маткової артерії в першому триместрі краще підходить для прогнозування раннього початку ПЕ. Цікаво, що як ізольований маркер прогнозування ПЕ та СЗРП у вагітних із групи

низького ризику чутливість доплерометрії становить від 40 до 70%. Ці дані наводять на думку, що мультипараметричні прогностичні моделі, що поєднують імпеданс маткової артерії в першому триместрі із іншими материнськими характеристиками та біохімічними маркерами, можуть забезпечити частоту виявлення прееклампсії із більшою чутливістю [74, 142, 143].

На даний час доплерометричне дослідження МППК залишається пріоритетним методом діагностики функціонального стану фетоплацентарної системи до 26 тижнів вагітності. Це пов'язано із тим, що до цього періоду оцінка біофізичного профілю плода (БПП) ще не проводиться, а кардіотокографічне дослідження (КТГ) плоду є неінформативним [121, 122, 159].

Проблема ПЕ та пов'язаних із нею перинатальних ускладнень, пошук можливих предикторів та питання її доклінічної профілактики обумовлюють актуальність подальших досліджень у даному напрямку.

Враховуючи дані про плейотропні ефекти кальцитріолу та його можливу участь в розвитку ендотеліальної дисфункції, в т.ч. прееклампсії, саме формування мультипараметричного методу, який складається з одночасної оцінки забезпеченності організму вагітних кальцитріолом і гемодинамичних показників в маткових артеріях може стати одним із ефективних нових методів прогнозування та ранної профілактики ПЕ.

В результаті обстеження жінок, що увійшли в другий етап дослідження, отримані наступні дані (табл. 4.9).

Таблиця 4.9 **Розподіл показників пульсаційного індексу в маткових артеріях у 11-13 тижнів вагітності в залежності від референтних інтервалів.**

Межі перцентилів для ПІ в МА	Кількість вагітних ГРРПЕ, n = 54	Питома вага, %
	абс. ч.	%
<5 centle	1	1,85
> 5 и < 50 centle	14	25,93
50 centle	9	16,67
> 50 и < 95 centile	19	35,19
> 95 centle	11	20,37

Середня величина пульсаційного індексу (ПІ) в маткових артеріях становила 1,98 ± 0,504; коливання були не більше 0,64 – 3,44. Кількість вагітних із показниками ПІ в МА в інтервалі > 50 і < 95 перцентилю становила 19 осіб, що дорівнювало 35,19%; у кожної п'ятої жінки (11 жінок – 20,4%) резистентність у маткових артеріях перевищувала 95 перцентиль.

Підрахунок коефіцієнта рангової кореляції за Спірменом дозволив виявити залежність ехографічних показників ПІ в маткових артеріях від рівня вітаміну D у крові вагітних: чим менше його значення, тим вище резистентність маткових судин (rs = -0,734; p = 0,0001), тобто було виявлено сильний статистично значимий зворотній зв'язок (рис. 4.5).

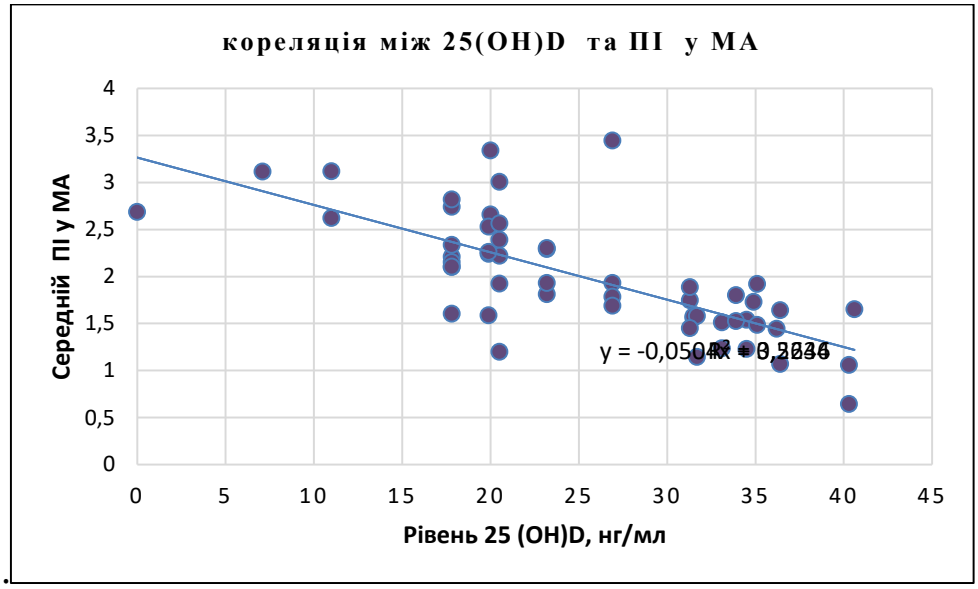


Рисунок 4.5. **Взаємозв'язок між рівнем кальцитріолу та показниками пульсаційного індексу у маткових артеріях у 11-13 тижнів вагітності.**

Оцінка кореляції між рівнем кальциферолу та величиною ПІ в маткових артеріях у першому триместрі вагітності у жінок із групи ризику розвитку прееклампсії показує високу чутливість – 83,87% та специфічність – 90,9% методу. Загальна його точність дорівнює 86,79 %.

Із збільшенням терміну вагітності при фізіологічному перебігу доплерівський спектр МА характеризується наявністю неглибокої виїмки на початку діастоли, величина якої із прогресуванням вагітності збільшується і згодом повністю зникає [122, 159]. Представлені результати ехографії МА (рис.

4.6 та 4.7) у першому триместрі жінок із фізіологічним перебігом вагітності без факторів ризику розвитку ПЕ.

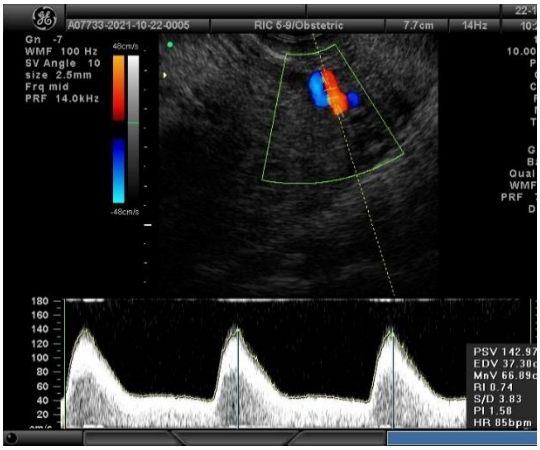
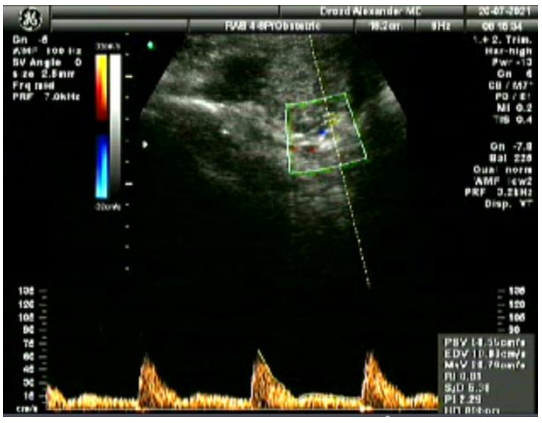
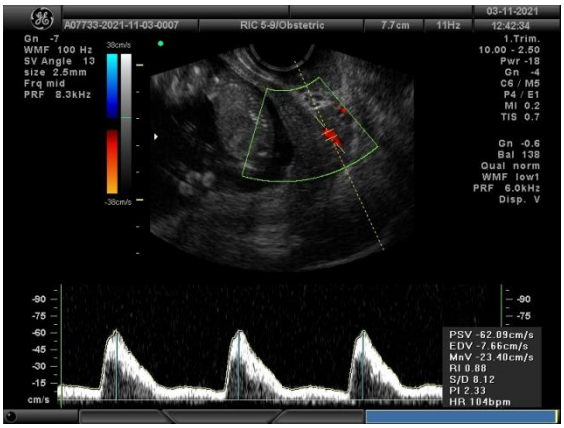


Рисунок 4.6.Трансвагінальне доплерівське дослідження маткової артерії із фіксацією на рівні внутрішнього вічка в 1 триместрі (скринінг). Нормальна форма хвилі маткової артерії.

Рисунок 4.7. Трансабдомінальне доплерівське дослідження маткової артерії на рівні внутрішнього вічка в 1 триместрі (скринінг) Нормальна форма хвилі маткової артерії.

Завершення морфологічних змін спіральних артерій та остаточне формування низькорезистентного кровотоку в басейні МА характеризується максимальним зниженням резистентності до 16-го тижня вагітності. У разі дефектної інвазії спіральних артерій та аномальної плацентації опір у басейні МА залишається високим, що зумовлює високий імпеданс. Феномен збільшення імпедансу в МА розцінюється як предиктор розвитку ПЕ та його діагностика можлива за першого ехографічного скринінгу [148, 152, 159]. Результати власних досліджень представлені на рис.4.8. та 4.9.





Рисуунок 4.8. **Трансвагінальне доплерівське дослідження маткової артерії з фіксацією на рівні внутрішнього вічка в 1 триместрі(скринінг). Патологічна форма хвилі маткової артерії.**

Рисунок 4.9. **Трансабдомінальне доплерівське дослідження маткової артерії на рівні внутрішнього вічка в першому триместрі (скринінг). Патологічна форма хвилі маткової артерії.**

Таким чином, дані ехографічного дослідження маткових артерій у вагітних із групи ризику розвитку прееклампсії свідчать про патологічне підвищення резистентності в маткових судинах у кожної п'ятої жінки з групи ризику розвитку ПЕ вже в 1 триместрі вагітності; у кожної другої вагітної показник імпедансу в МА перевищує 50 перцентиль референтного інтервалу. Виявлено сильну зворотню залежність між рівнем вітаміну D у крові вагітних із показниками пульсаційного індексу в маткових артеріях: чим менша концентрація кальциферолу, тим вища резистентність маткових артерій. Висока специфічність та чутливість методу оцінки кореляції між рівнем кальциферолу та величиною пульсаційного індексу в маткових артеріях дозволяє говорити про його практичну спрямованість.

4.4. Вплив дотації вітаміну D на перинатальні наслідки у вагітних із групи ризику розвитку прееклампсії

Враховуючи знайдені кореляційні зв'язки між забезпеченністю організму вагітних вітаміном D та гестаційними ускладненнями, що спостерігалися на першому етапі дослідження, а також враховуючи виявлений взаємозв’язок між рівнем кальцитріолу в крові та активністю прозапальних цитокінів, було закономірним вивчення ефективності корекції вітамін D дефіцитних станів у вагітних жінок з метою профілактики гестаційних ускладнень, в тому числі і ПЕ.

Таким чином, на другому етапі дослідження було проведено рандомізоване контрольоване клінічне дослідження у жінок з групи ризику розвитку прееклампсії (РРПЕ), яке було почато у терміні гестації 10-12 тижнів. Критеріями включення в дослідження на даному етапі була наявність

недостатності/дефіциту VD, а також наявність наступних факторів ризику розвитку ПЕ, а саме: майбутні перші пологи, багатоплідна вагітність, ПЕ при попередній вагітності, хронічна гіпертензія, або гестаційний діабет, тромбофілія, системний червоний вовчак, індекс маси тіла більше 30 кг/м2, антифосфоліпідний синдром, вік матері 35 і більше років, захворювання нирок, застосування допоміжних репродуктивних технологій або вказівка на обструктивне апное уві сні. Жінки на момент відбору вже приймали мультивітамінно-мінеральний комплекс (ВМК), що містить не менше 500 МО холекальциферолу.

В дослідження увійшли 54 вагітних у терміні гестації 10-12 тижнів, яких було поділено на дві групи. Першу, IIA групу, склали 25 жінок, які отримували профілактичну дозу, а саме 100 мг ацетилсаліцилової кислоти та ВМК, що мав у своєму складі 800 мкг фолієвої кислоти та 500 МО холекальциферолу. Другу, IIB групу, склали 29 жінок, які додатково до ацетилсаліцилової кислоти та ВМК отримувала 4000 МО кальциферолу до нормалізації його рівня в крові, із наступним зниженням дози до 2000 МО до часу завершення вагітності.

За середнім показником віку у групах IIA та IIB достовірної відмінності виявлено не було ((27,4 ± 4,4) проти (28,2 ± 4,6) років відповідно до груп IIA і IIB; Uемп = 334; p = 0,62414), (рис. 4.10).

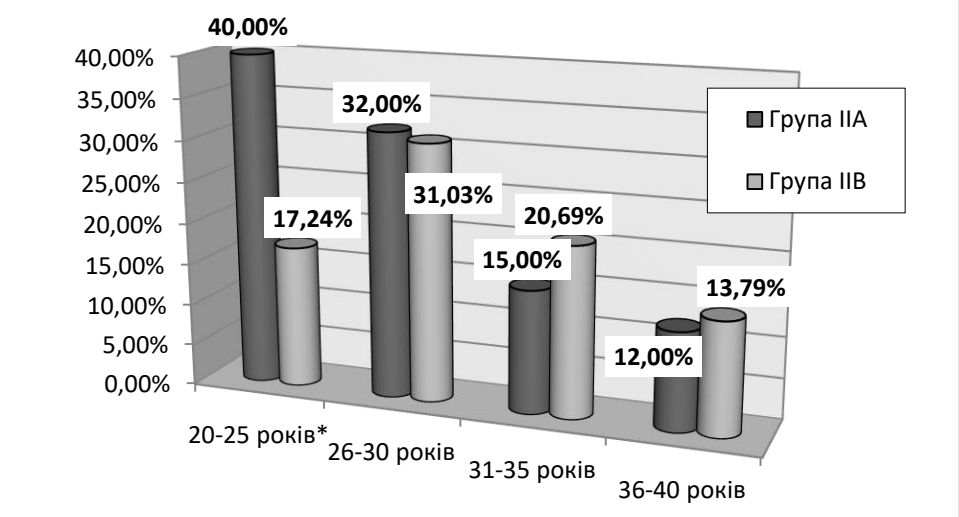


Рисунок 4.10. **Розподіл вагітних із груп ризику розвитку прееклампсії за віком.**

Розподіл за віковими групами виявив відмінність тільки в групі жінок 20 - 25 років, частка яких була достовірно вищою в групі ІІА – 40% на відміну від 17,24% групи ІІВ (F = 0,005; p = 0,000569).

За антропометричними даними обстежені групи були однорідними. Середня вага в групах ІІА та ІІВ склала відповідно ((85,8 ± 10,5) кг та (82,8 ± 11,7) кг; Uемп = 325; p = 0,52218), середній зріст ((166,3 ± 3,4) см та (165,2 ± 4,2) см відповідно до груп; Uемп = 315; p = 0,41794). За індексом маси тіла (ІМТ) в групах відмінностей також не було ((30,31 ± 3,68) кг/м^2 проти (29,42 ± 4,50) кг/м^2; Uемп = 263,5; p = 0,63122).

Аналіз паритету пологів також виявив статистичну однорідність між обома групами. Частка первісток у ІІА групі склала 64,2% проти 65,5% групи ІІВ (F = 0,82; p = 0,8821), повторнонароджуючими були відповідно 36,3% та 34,5% (F = 0,82; p = 0,8821). Треті та четверті пологи частіше зустрічалися в групі ІІА, але ця різниця не була достовірною (2,3% проти 3,5%; F = 0,066; p = 0,67849). Щодо загальносоматичного аналізу, за частотою тієї чи іншої екстрагенітальної патології статистично значимої відмінності між групами не було виявлено (табл. 4.10.).

Таблиця 4.10. **Порівняльна характеристика жінок з груп ризику розвитку прееклампсії за характером екстрагенітальних захворювань.**

Групи / Нозологія	Група ІІА, n = 25		Група ІІВ, n = 29		Достовірність
	абс.ч.	%	абс. ч.	%	
Хронічна артеріальна гіпертензія	2	8	1	3,45	F = 0,2134; p =0,37173
Соматоформна вегетативна дисфункція (СВД)	5	20	4	13,79	F = 0,3467; p =0,34659
Аутоіммунний тиреоїдит, гіпотиреоз	2	8	1	3,5	F = 0,2134; p =0,37173
Порушення жирового обміну	4	16	6	20,7	F = 0,4667; p = 0,36254
Бронхіальная астма	1	4	0	0	F = 0,1212; p = 0,1231
Варикозна хвороба нижніх кінцівок	3	12	4	13,8	F = 0,8339; p = 0,8361
Пролапс мітрального клапану	1	4	1	3,5	F = 1; p = 0,7636

Хронічна хвороба нирок	2	8	1	3,5	F = 0,3727; p = 0,3717
Хронічні захворювання ШКТ	3	12	4	13,8	F=0,8339; p = 0,8236
Цукровий діабет 2 типу	0	0	1	3,5	F = 0,1212; p = 0,1231

Хронічна артеріальна гіпертензія спостерігалася у 8% жінок в групі із стандарною профілактикою ПЕ (ацетилсаліцилова кислота плюс ВМК) і у 3,45% жінок із групи з додатковою дотацією вітаміну D (F = 0,2134; p = 0,37173). СВД зустрічалася відповідно у 20% в групі IIA та у 13,79% в групі IIB (F = 0,3467; p =0,34659). На диспансерному обліку з приводу цукрового діабету 2 типу перебувала лише 1 (3,5%) жінка із групи IIB, але ця різниця була статистично не значимою (F = 0,1212; p = 0,1231). На захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та варикозну хворобу нижніх кінцівок вказали 12% жінок в групі IIA та 13,8% в групі IIB, що також не мало статистичної значимості (F = 0,8339; p = 0,8361). Порушення жирового обміну спостерігалося у 16% жінок із групи IIA та у 20,7% вагітних із додатковим призначенням вітаміну D, ця різниця між групами також була недостовірною (F = 0,4667; p = 0,36254).

Аналіз акушерсько-гінекологічного анамнезу виявив достовірну відмінність по використанню допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) в групах. Так, в групі IIA частка цих жінок дорівнювала 4%, а в групі IIB – 24,1% (F = 0,0001; p = 0,0001). Також групи достовірно відрізнялись за кількістю завмерлих вагітностей та медичних абортів. Завмерла вагітність спостерігалася у 28% групи жінок із стандарною схемою профілактики ПЕ та у 13,8% жінок із додатковою дотацією VD (F = 0,023; p = 0,24017).

Серед інших показників патології репродуктивної системи в групах IIA та IIB достовірних відмінностей не було. На безпліддя вказали 12% жінок із групи IIA та 10,3% із групи IIB (F = 0,8217; p = 0,82121). Відшарування нормально розташованої плаценти (ВНРП) при попередніх вагітностях спостерігалося тільки у жінок в групі IIA та дорівнювало 4%, що не мало достовірної значимості (F = 0,1212; p = 0,1231). Рубець на матці після попереднього кесаревого розтину

мали 12% жінок групи ІІА та 6,9% жінок групи ІІВ (F = 0,335; p = 0,32431). Гестаційну гіпертензію в анамнезі мали 12% вагітних із групи ІІА та 10,3% із групи ІІВ (F = 0,8217; p = 0,82121). У 2 рази частіше було діагностовано ПЕ при попередній вагітності у жінок із групі ІІА, ніж в групі ІІВ (8% проти 3,5%; F = 0,2134; p = 0,37173), але ця відмінність не мала статистичної значимості.

При первинному обстеженні вагітних із груп РРПЕ достовірних відмінностей в показниках артеріального тиску (АТ) не було. На момент пологів відзначалося суттєве підвищення АТ у групі вагітних, які не отримували додаткову дотацію VD. Зміни стосувалися показників і діастолічного та систолічного тиску. Так, якщо в 1 триместрі вагітності цифри діастолічного артеріального тиску (дАТ) до 90 мм Hg були у 14 чол. (56%) у 1-ій групі та у 20 чол. (68,9%) у другій (F=0,0793; p=0,07965), то в 3 триместрі ці цифри склали відповідно 8 (32%) та 14 (48,2%) осіб (F = 0,0301; p = 0,03038), (табл. 4.11).

Таблиця 4.11. **Показники артеріального тиску у динаміці у групах вагітних залежно від дотації колекальциферолу.**

Показник АД, mm Hg	ІІА група, без дотації VD (n = 25)		ІІВ група, с дотацією VD (n = 29)		Достовірність
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	
Показники АТ в 1 триместрі					
дАТ до 90	14	56	20	68,97	F=0,0793; p=0,07965
дАТ ≥ 90 -109	11	44	9	31,03	F=0,0793; p=0,07965
дАТ ≥110	0	0	0	0	
сАТ до 140	20	80	24	82,76	F = 0,8572 p=0,7157
сАТ 141-159	4	16	5	17,24	F=1; p = 0,7456
сАТ ≥160	1	4%	0	0,00	F = 0,1212; p=0,1231
Показники АТ в 3 триместрі					
дАТ до 90	8	32	14	48,28	F=0,0301; p=0,03038
дАТ ≥ 90-109	17	68	15	51,72	F=0,0301; p=0,03038
дАТ ≥110	0	0	0	0	
сАТ до 140	17	68	23	79,3	F=0,0332; p=0,02872
сАТ 141-159	6	24	6	20,7	F=0,2933; p=0,73486
сАТ ≥160	2	8	0	0	F=0,0068; p=0,00312

Примітка: дАТ – діастолічний артеріальний тиск; сАТ – систолічний артеріальний тиск

В обох групах збільшилася кількість жінок, у яких дАТ був в межах 90 - 109 mm Hg (у IIA групі з 11 осіб або 44% до 17 осіб - 68%; у IIB групі з 9 осіб. - 31.03 % до 15 осіб – 51,7%. У 1-му триместрі відмінності між групами були статистично незначні (F = 0,0793; p = 0,07965), у 3 триместрі стали достовірними (F=0,0301; p = 0,03038). Зміни як у рівні САТ, так і у співвідношенні кількості пацієнтів залежно від середніх показників САТ, були встановлені в обстежуваних групах. Так, кількість жінок із САТ в межах 140-159 збільшилася в групі IIA із 16% до 24%, в групі IIB із 17,24% до 20,7%. Варто зазначити, що вагітні із тиском вище 160 мм. рт. ст. в першому триместрі спостерігалися тільки в групі IIA, але, на відміну від 1 триместру, відмінність у їх кількості між групами стала статистично значимою (F = 0,0068; p = 0,00312).

Аналіз екскреторної функції нирок у жінок із груп РРПЕ, яка характеризувалася протеїнурією різного ступеня у момент постановки діагнозу «прееклампсія», виявив значні відмінності в показниках добової втрати білка із сечею, та не показав статистично значимої різниці за вмістом білку у разовій порції сечі (рис. 4.11).

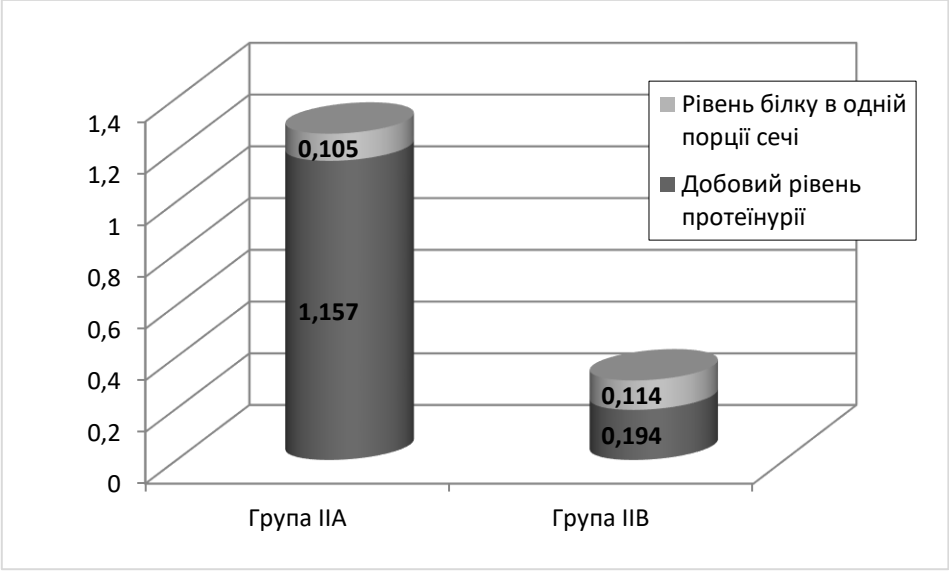


Рисунок 4.11. **Порівняльні дані добової втрати білка та втрати білка в разовій порції сечі у вагітних обстежених груп.**

Жінок з вищими цифрами добової втрати білка із сечею достовірно більше було в групі IIA, ніж в групі IIB (54% проти 37,93%; F = 0,0004; p = 0,0002).

Рівень протеїнурії більше 1г спостерігався лише у 8% жінок із групи ІІА, серед вагітних в групі ІІВ таких випадків не було (F = 0,014; p = 0,02383).

Таким чином, аналіз частоти реалізації ПЕ за даними показників артеріального тиску та втрат білка із сечею у жінок із факторами ризику розвитку ПЕ в залежності від методу обраної профілактики виявив наступне. В групі жінок, яким додатково до АСК та ВМК був призначений колекальциферол, підвищення як діастолічного, так і систолічного АТ спостерігається значно рідше, ніж у жінок без дотації VD, та втрати білка є значно меншими. Ці явища можуть бути пов'язані із впливом кальциферолу на процеси адаптаційно-компенсаторних змін організму жінки, починаючи з етапу дозрівання яйцеклітини, імплантації та ремоделювання спіралевидних артерій матки під час першої та другої хвиль інвазії трофобласту, а також можливим впливом вітаміну D на розвиток ендотеліальної дисфункції та поліорганної недостатності в умовах його дефіциту.

Первинна оцінка VD статусу у жінок із факторами ризику розвитку ПЕ не виявила статистично значимої різниці між групами: його вміст дорівнював (26,08 ± 7,5) нг/мл в групі ІІА та (22,9 ± 6,9) нг / мл у групі ІІВ (Uемп = 284; p = 0,17702), (рис. 4.12).

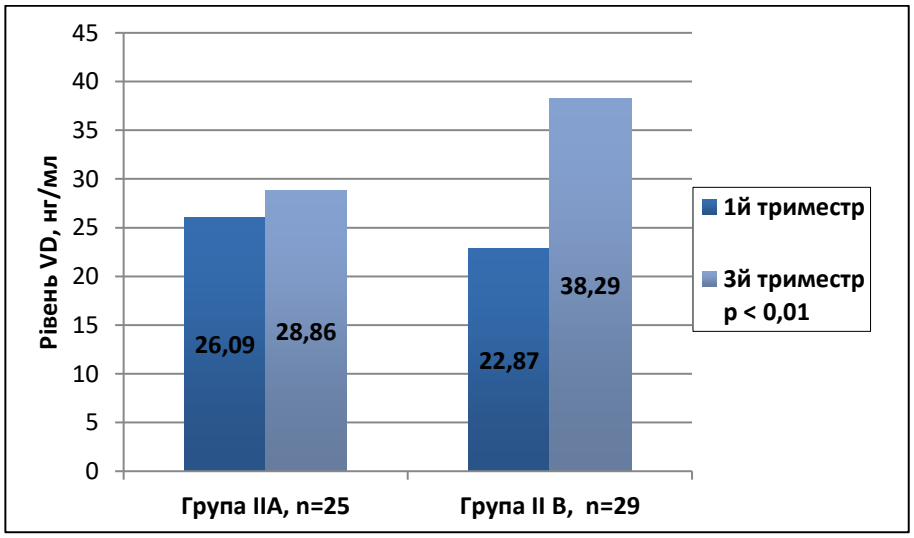


Рисунок 4.12. **Рівень 25(OH)D3 у крові вагітних з групи ризику розвитку прееклампсії у 1-му та 3-му триместрах вагітності (перед пологами).**

Повторний аналіз вмісту кальцитріолу в крові вагітних другого етапу дослідження після використання розробленої схеми профілактики ПЕ виявив, що перед пологами середній рівень вітаміну D був значно вищим в групі IIB, яка отримувала додаткову дотацію вітаміну D, та дорівнював (38,3 ± 7,1) нг / мл проти (28,7 ± 5,9) нг / мл в групі IIA (Uемп = 203; p = 0,00578).

Аналіз розподілу вагітних за вмістом VD в крові виявив, що у 1-ому триместрі вагітності в групі IIB частка жінок із дефіцитом кальцитріолу скалала 34,5% проти 24% група IIA (F = 0,1605; p = 0,12102), жінок із недостатністю VD в групі IIB було 65,5% проти 76% групи IIA (F = 0,1605; p = 0,12102), що не мало статистично значимої різниці. Оцінка забезпеченості вітаміном D організму жінок у 3 триместрі виявила, що в групі IIB, які отримували розроблену схему профілактики ПЕ, жінок із дефіцитом VD не було, на відміну від групи IIA, яка отримувала класичну схему профілактики ПЕ, в якій дефіцит вітаміну D зустрічався у 8% випадків (F = 0,0068; p = 0,00312). Доля вагітних із оптимальним рівнем вітаміну D була достовірно вище у групі IIB (72,41% проти 56% групи IIA; F = 0,0268; p = 0,018422). Серед жінок обох груп за часткою пацієнток із недостатністю кальцитріолу статистично значимої різниці не було, незважаючи на те що в групі IIA жінок із вітамін D недостатністю було в півтора рази більше, ніж в групі IIB (36% проти 27,59%; F = 0,2826; p = 0,28645).

Перебіг вагітності у жінок із ризиком розвитку ПЕ в залежності від обраного методу профілактики характеризувався наступним. У жінок із схемою профілактики, що включає АСК та ВМК, частота ускладнень була достовірно вищою, ніж у групі із додатковою дотацією VD. Так, анемія спостерігалася у 48% вагітних IIA групи проти 24,14% групи IIB (F = 0,0208; p = 0,0007). Під час даної вагітності ГРВІ перенесли 32% вагітних групи IIA та 17,24% жінок IIB групи (F = 0,0208; p = 0,0007). Дисфункція плаценти спостерігалася у 60% жінок групи із IIA проти 27,59% жінок із групи IIB (F = 0,00001; p = 0,00001). Порушення матково-плацентарно-плодового кровообігу (МППК) за даними доплерометрічного дослідження спостерігалося у 52% жінок IIA групи проти 17,24% в групі IIB (F = 0,00001; p = 0,00001). Відшарування нормально

розташованої плаценти спостерігалося тільки в групі ІІА та дорівнювало 20% (F = 0,00001; p = 0,00001). СЗРП у 4,6 разів частіше спостерігався серед вагітних ІІА групи (16% проти 3,45%; F=0,0081;p= 0,002383). Різні ознаки інфікування ФПК було діагностовано у 32% жінок групи ІІА та у 10,34% ІІВ групи (F = 0,0002; p = 0,0001). За частотою загрози переривання вагітності та виникненням клінічної картини ІЦН достовірної різниці між групами не було. ІЦН було діагностовано у 12% жінок групи ІІА та у 10,34% жінок групи ІІВ (F = 0,8217; p = 0,82121). Загроза переривання спостерігалася відповідно у 60% вагітних ІІА групи та у 48,28% вагітних групи ІІВ (F = 0,1184; p = 0,11861).

Аналіз перинатальних результатів у групах показав, що у вагітних з вихідним дефіцитом 25(OH)D3 у крові без додаткової до ВМК дотації препаратів колекальциферолу достовірно частіше розвинулася клініка прееклампсії, ніж у групі, яка отримувала VD додатково до ВМК, (табл. 4.12).

Таблиця 4.12. **Порівняльні перинатальні результати у групах вагітних з групи ризику розвитку прееклампсії в залежності від схеми профілактики ПЕ.**

Показник	Група ІІА, (n=25)		Група ІІВ, (n=29)		Достовірність
	n	%	N	%	
Пологи передчасні	9	36	5	17,2	F=0,0037;p=0,003927
Пологи термінові	16	64	24	82,8	F=0,0037;p=0,003927
Пологи per vias naturalis	13	52	21	72,41	F=0,0055; p =0,00564
Кесарів розтин	12	48	8	27,57	F=0,0055; p =0,00564
Передчасний розрив плідних оболонок	4	16	2	6,9	F=0,0744;p=0,076198
Дистрес плоду	1	4	1	3,5	F=1; p = 0,7456
СЗРП	4	16	1	3,45	F=0,0081;p=0,002383
Прееклампсія	6	24	2	6,90	F=0,0014; p=0,00177
Оцінка за Апгар - 7б	7	28	5	17,24	F=0,0296; p=0,09039
Оцінка за Апгар - 8б	15	60	24	82,76	F=0,001; p=0,0004
Оцінка за. Апгар - 6б	2	8	0	0	F=0,0068; p=0,00312
Введення сурфактанту новорожденним	2	8	0	0	F=0,0068; p=0,00312
CPAP-терапія	2	8	0	0	F=0,0068; p=0,00312
Крововтрата в пологах більше 0,5% від маси тіла	10	40	11	37,9	F=0,8848; p=0,88473

Примітка: група ІІА – отримувала профілактичну дозу ацетилсаліцилової кислоти у дозі 100 мг та ВМК; група ІІВ додатково до ацетилсаліцилової кислоти та ВМК отримувала 4000 МО колекальциферолу до нормалізації його рівня в крові, з наступним зниженням дози до 2000 МО до завершення вагітності.

Так, у групі ІІА розвиток ПЕ спостерігався у 24% випадків, тоді як у групі ІІВ частота цього ускладнення вагітності дорівнювала тільки 6,9% (F = 0,0014; p = 0,00177; OR = 3,27; 95% CI 1,018 - 10,524).

Потрібно зазначити, що в групі ІІА достовірно частіше відзначалися передчасні пологи (36% проти 17,2%; F = 0,0037; p = 0,003927; OR = 2,74; 95% CI 1,416 - 5,327). Звертає на себе увагу частота пологів шляхом кесаревого розтину, яка була в два рази вищою в групі ІІА, ніж в групі ІІВ (48% проти 27,6%; F = 0,0055; p = 0,005642; OR = 2,374; 95% CI 1,320 - 4,369).

Звертає на себе увагу той факт, що у жінок із групи ІІА достовірно частіше спостерігалося таке ускладнення вагітності як СЗРП, яке спостерігалося у 16% групи ІІА проти 3,5% групи ІІВ (F=0,0081; p = 0,002383; OR=4,571; 95%CI 1,471 – 14,210). За показниками частоти передчасного розриву плодових оболонок (ПРПО) не було статистично значимої різниці між групами (16% проти 6,9%; F = 0,0744; p = 0,076198). В показниках стану новонародженого за шкалою Апгар виявлено статистично значиму відмінність між групою із класичною методикою профілактики ПЕ та групою, що додатково отримувала VD. Так, новонароджені із 6 балами за шкалою Апгар на 1 хвилині після народження були лише в групі ІІА (8%; F = 0,0068; p = 0,00312). Новонароджені із 7 балами склали 28% в групі ІІА проти 17,24% в групі ІІВ (F = 0,0296; p < 0,05). Кількість новонароджених із 8 балами була вищою у групі ІІВ (82,76% проти 60%; F = 0,001; p = 0,00177). Критичні стани новонароджених, які потребували кисневої терапії та введення сурфактанту, спостерігалися тільки у 8% з групи ІІА (F = 0,0068; p = 0,00312).

За показниками антропометричних даних новонароджених виявлено статистично значиму відмінність між групами: у групі ІІА середня вага новонародженого дорівнювала (2896,58 ± 486,25) г проти (3219,79 ± 477,33)г у

групі IIB (Uемп = 246,5; p = 0,0455). За зростом показники також були вищі в групі IIB ((50,72 ± 2,60) см проти (50,33 ± 2,24) см; Uемп = 234; p = 0,02642).

Таким чином, у жінок з групи ризику розвитку ПЕ, які отримують класичну схему підтримки вагітності вітамінно-мінеральним комплексом і ацетилсаліциловою кислотою, може бути рекомендовано додаткову дотацію кальцитріолу, що призводить до достовірного, в 3,3 рази, зниження частоти виникнення прееклампсії у пацієнток із групи ризику. Крім того, ця методика знижує і частоту інших гестаційних ускладнень вагітності і пологів (дисфункція плаценти, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти та СЗРП, пологів до терміну, частота кесарського розтину) та покращує показники загального стану і антропометричні дані новонароджених, що може бути пов'язаним із плейотропними ефектами кальцитріолу, які мають точки впливу на стан судин матково-плацентарно-плодового кровообігу, вплив на імунну систему вагітної жінки та на її гормональний стан.

Матеріали розділу викладені у наукових працях автора [51, 91, 96, 120, 121, 122, 125, 131, 133, 145, 153, 154, 155, 156, 159].

РОЗДІЛ 5 АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вирішення проблеми ПЕ, а саме зниження частоти її виникнення важко переоцінити, враховуючи ускладнення, які вона викликає як з боку матері, так і з боку плоду та новонародженого. Дуже високий показник захворюваності та смертності серед вагітних та породіль, а також висока частота перинатальної патології, яка пов'язана із ПЕ, спонукають до пошуку нових, більш ефективних методів її профілактики. Особливу значимість профілактичним заходам надає той факт, що це важке гестаційне ускладнення не має ефективних методів лікування, особливо якщо виникає у більш ранніх термінах вагітності, та із пролонгацією вагітності його патологічні прояви тільки підсилюються. Часто це ставить лікаря перед важким вибором між життям і здоров'ям пацієнтки та можливістю народження живої, здорової дитини [2, 5, 16, 18, 143].

Існуючі схеми профілактики ПЕ із застосуванням ацетилсаліцилової кислоти показали свою достовірну ефективність та широко застосовуються як у розвинених країнах світу, так і на території України. Але, незважаючи на розроблені і впроваджені методи профілактики, ПЕ залишається на другому місці серед причин материнської смертності у всьому світі. Це спонукає до удосконалення вже існуючих методів профілактики із пошуком більш високих показників ефективності зниження захворюваності та смертності вагітних, роділь ті породіль [25, 32, 33, 35].

Враховуючи найбільш поширені на сьогоднішній день погляди щодо патогенезу ПЕ, а саме плацентарного синдрому та ендотеліальної дисфункції, доцільним є удосконалення методів профілактики ПЕ із урахуванням показників доплерометрії на етапі першої хвилі інвазії трофобласту із можливостями впливу на розвиток ендотеліальної дисфункції опосередковано через доступні ланки метаболізму. Саме таким, на нашу думку, може бути мультифакторіальний метод удосконалення вже існуючих способів профілактики ПЕ, який включає в себе визначення показників доплерометрії в МА в термін 11-13 тижнів вагітності із

одночасним визначенням вітамін D статусу вагітної та подальшою, додатковою до методики профілактики аспірином, дотацією вітаміну D, який має вплив як на ремоделювання спіральних судин, так і на стан ендотелію судин через гуморальні і клітинні ланки імунітету [38, 40, 47, 122].

Дослідження можливості впровадження мультифакторіального методу профілактики ПЕ складалося із двох етапів. На першому етапі оцінювали стан кровотоку судин в МА, забезпеченість кальцитріолом та вміст маркерів ендотелаільної дисфункції в крові вагітних жінок із ПЕ у порівнянні із жінками із фізіологічним перебігом вагітності. На другому етапі дослідження впроваджували розроблений метод профілактики ПЕ та оцінювали його вплив на частоту гестаційних ускладнень, в тому числі і ПЕ, у порівнянні із жінками, які отримували класичну (лише ацетилсаліциловою кислотою) схему профілактики.

До першого етапу дослідження увійшли 61 вагітна із клінікою ПЕ (група ІА), та 35 жінок із фізіологічним перебігом вагітності (група ІВ). В обох групах оцінювали стан кровотоку в МА шляхом визначення показників доплерометрії, забезпеченість вітаміном D та вміст показників маркерів ендотеліальної дисфункції в крові вагітних жінок. Крім того, був проведений аналіз однонуклеотидного Bsml (rs1544410) поліморфізму гену, що кодує рецептори VD та генів, що кодують маркери ендотеліальної дисфункції, а саме ФНПα, IL1β та IL6.

За віком достовірних відмінностей між основною та контрольною групою не було, так в основній групі середній вік дорівнював (28,60 ± 4,77) років проти (29,2 ± 4,97) років у групі контролю (Uемп=1059; p = 0,95216), тобто за показниками середнього віку групи були однорідними. Що до розподілу за віковими групами, статистично значимі відмінності були у групі від 26 до 30 років, таких жінок достовірно більше було в групі із ПЕ 27,87% проти 11,43% пацієнток із фізіологічним перебігом вагітності (F = 0,039; p = 0,02413), тоді як вікова група 36-40 років більш чисельною була для жінок із фізіологічним перебігом вагітності, з ПЕ жінок в цій групі було 16,39%, а жінок із фізіологічним

перебігом вагітності 28,67% (F = 0,0414; p = 0,04052). Слід зазначити, що отримані дані дещо відрізняються від факторів ризику, запропонованих ACOG, де одним із них є вік старше 35 років, тоді як в нашому дослідженні більш чисельною ця вікова група була у жінок із фізіологічним перебігом вагітності, а жінок від 26 до 30 років більше було в групі із ПЕ. Ми припускаємо, що це спостерігалося за рахунок того, що в групі жінок від 26 до 30 майже всі були першонароджуючими, що є також одним із факторів ризику ПЕ, тоді як в групі 36-40 років жінки народжували вдруге, або втретє.

Аналіз масо-ростових параметрів не виявив ніякої статистичної різниці ні за ІМТ (22,67 ± 1,11) кг/м^2 проти (22,44 ± 1,97) кг/м^2;Uемп = 874; p = 0,2041) відповідно до груп ІА та ІВ, ні за вагою (62,19 ± 4,60) кг проти (62,31 ± 6,86) кг; Uемп = 1006; p = 0,7718), ні за зростом ((165,73 ± 5,05) см та (167,11 ± 5,37) см; Uемп = 898,5; p = 0,2937) відповідно в основній та контрольній групах.

Аналіз соматичної захворюваності виявив більш високу частоту захворювань сечовидільної системи в групі із ПЕ – 36,03% проти 11,4% в групі контролю (F = 0,0002; p = 0,00031). Тобто, у жінок із захворюваннями сечовидільної системи є більша схильність до станів, пов’язаних із артеріальною гіпертензією, що корелює із даними литератури [160, 161].

Такі захворювання, як вегетативна дисфункція, захворювання щитоподібної залози зустрічалися тільки у групі жінок із ПЕ, і не зважаючи на те, що за показниками захворювань шлунково-кишкового тракту та захворювань ССС, а саме пролапсу мітрального клапану та варикозного розширення вен нижніх кінцівок (ВРВНК) достовірної різниці не було, загальна захворюваність між групами була більш обтяженою серед жінок основної групи, де у всіх 100% вагітних були прояви одного (або більше) екстрагенітального захворювання, тоді як в групі із фізіологічним перебігом вагітності екстрагенітальна захворюваність спостерігалася тільки у 31,43% (F = 0,0001; p < 0,01), що також співпадає із даними ACOG, де екстрагенітальна захворюваність є одним із високих факторів ризику розвитку ПЕ.

Крім того, слід зазначити, що, незважаючи на статистичну незначиму відмінність ($p > 0,05$), все ж таки жінок із артеріальною гіпертензією в анамнезі в групі із ПЕ було в 2 рази більше, ніж в групі із фізіологічним перебігом вагітності; жінок із ожирінням було більше також в групі із ПЕ (4,75% проти 3,22%; $F = 0,0052$; $p = 0,00327$), що мало достовірну відмінність. Ці дані вказують на те, що у жінок із АГ ризик виникнення ПЕ вище, якщо АГ супроводжується ожирінням, що також корелює із світовими даними.

Аналіз акушерсько-гінекологічного анамнезу показав, що тільки за паритетом пологів була статистично значима відмінність; так, у групі жінок із ПЕ первісток було більше (67,21% проти 48,57%; $F = 0,0146$; $p = 0,02383$). Що до інших показників, таких як безпліддя, міома матки та кесарів розтин при попередніх вагітностях, достовірної різниці між групами не було. Звертає на себе увагу, що серед повторнонароджуючих жінок гестаційні ускладнення, що супроводжувалися артеріальною гіпертензією у попередніх вагітностях, у тому числі і ПЕ, зустрічалися тільки в основній групі, та дорівнювали 13,11% ($F = 0,0002$; $p = 0,00031$). Таким чином, серед жінок із клінікою ПЕ репродуктивний анамнез достовірно частіше був обтяжений гіпертензією у попередніх вагітностях і більшість цих жінок були первістками.

Аналіз перебігу вагітності виявив достовірно більш часту загрозу переривання вагітності серед жінок із ПЕ (42,62% проти 11,43%; $F = 0,00001$; $p < 0,01$). Переважна частина цих випадків спостерігалася в першому триместрі вагітності, до або підчас першої хвилі інвазії трофобласту, що певною мірою, із однієї сторони було ознакою централізації кровообігу через неповне ремоделювання спіральних артерій. З іншого боку, відшарування хоріону сприяло подальшій гіпоксії плаценти із виділенням прозапальних цитокінів, які впливали на стан ендотелію судин вагітної жінки та сприяли розвитку системної ендотеліальної дисфункції, що також корелює із даними попередніх досліджень [41, 51, 54, 55].

Серед клінічних проявів запальних процесів у системі «мати-плацента-плід» ознаки запалення амніотичних оболонок у вигляді оліго- та гідрамніону

супроводжували третину вагітностей із ПЕ, на відміну від групи контролю, де ця клініка спостерігалася тільки у 4 вагітних,що склало 11,4% проти 31,15% жінок із ПЕ (F = 0,0489; p = 0,02662); крім ознак запалення, ці прояви є одними із симптомів плацентарної дисфункції, що також свідчать на користь розвитку плацентарного синдрому в якості однієї із ланок патогенезу ПЕ.

До непрямих ознак, що могли викликати запалення позаембріональних структур, відноситься захворюваність на ГРВІ під час вагітності та патологічні виділення із статевих шляхів. Аналіз цих показників виявив, що на ГРВІ перехворіли 21,31% жінок з основної групи, що достовірно частіше за 8,57% жінок з групи контролю, (F = 0,0281; p = 0,015957). Бактеріоскопічний та бактеріологічний аналіз урогенітальних виділень показав, що у жінок із ПЕ в основному діагностувався бактеріальний вагіноз, який був у 2 рази частіше в цій групі і це мало статистичну достовірність (39,34% проти 20,00%;F = 0,005; p = 0,00327).

Отримані дані вказують на те, що у жінок із ПЕ частіше спостерігаються ознаки інфікування фетоплацентарного комплексу, які можуть викликати або підсилювати запальні зміни у позаембріональних структурах та опосередковано посилювати прояви плацентарних порушень.

Ще однією з ознак інфікування та синдрому плацентарної дисфункції був передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО), який спостерігався в 2,3 рази частіше у вагітних із ПЕ (8,20% проти 2,85%), але ця різниця не була достовірною (F = 0,41097; p = 0,10476), дистрес плоду також частіше спостерігався у жінок із ПЕ (19,67% проти 8,57%), що очікувано, враховуючи порушення функції плаценти у цих пацієнток, але на відміну від ПРПО, різниця між показниками частоти дистресу плоду у групах дослідження була достовірною і більш ніж в 2 рази при ПЕ (F = 0,0432; p = 0,02717).

Серед факторів, що могли обтяжувати гіпоксію плаценти, була анемія вагітних, яка виникала майже в 3 рази частіше у вагітних із ПЕ (27,87% проти 11,43%; F = 0,0063; p = 0,00146).

Вивчення особливостей плацентації та анатомічного розташування плаценти з'ясувало, що патологічна плацентація майже у 5 разів частіше спостерігалася у жінок із ПЕ та дорівнювала 62,30% проти 22,86% в групі контролю (F = 0,00001; p = 0,00001). Ця різниця у частоті патологічної плацентації та той факт, що більше половини усієї патології склала саме низька плацентація (32,79%), свідчить про несприятливі умови для розвитку плаценти у період першої та другої хвилі інвазії трофобласту, що, з одного боку, впливає на активацію синтезу прозапальних цитокінів та веде до системної ендотеліальної дисфункції, а з іншого боку, патологічна плацентація спонукає розвиток плацентарної дисфункції через зниження її перфузійних властивостей та поглиблює гіпоксію плаценти.

Аналіз показників доплерометрічного дослідження кровотоку в маткових судинах виявив відмінності між жінками із ПЕ та із фізіологічним перебігом вагітності. Важливо відзначити, що за ІР відмінність між групами була як по правій, так і по лівій МА, ІР праворуч в групах дорівнював (0,652 ± 0,07) проти (0,539 ± 0,05) відповідно до груп ($U_{емп}$ = 320; p = 0,00001), ліворуч ІР дорівнював (0,597 ± 0,12) у жінок із ПЕ проти (0,542 ± 0,03) при фізіологічній вагітності ($U_{емп}$ = 829,5; p = 0,01835). За показниками ПІ та СДС відмінність була тільки у басейні правої маткової артерії: ПІ: (0,996 ± 0,37) в основній групі проти (0,872 ± 0,14) групи контролю ($U_{емп}$ = 787,5; p = 0,00332, СДС: (2,394 ± 0,67) проти (1,832 ± 0,05) відповідно групам ($U_{емп}$ = 608; p = 0,00024), тоді як по лівій матковій артерії таких відмінностей не було. Такі результати можна, ймовірно, пояснити ротацією матки у 3 триместрі вагітності, що додатково погіршує кровообіг у басейні правої маткової артерії. ІР був достовірно вище в басейні обох МА, що можливо пояснювати його безпосередньою залежністю від судинного опору, та відповідно до цього, локальним проявом системного порушення гемодинаміки у жінок із ПЕ.

Показники АТ очікувано відрізнялися між групами, та мали достовірну статистичну різницю. Так, середні показникі систолічного (сАД: (146,2 ± 8,7) mm Hg проти (126,8 ± 10,05) mm Hg; Uэмп = 713; p < 0,05), та діастолічного тиску

(дАТ: (95,3 ± 5,63) mm Hg проти (76,7 ± 9,6) mm Hg; Uемп =722; p = 0,04173) були достовірно вище в групі жінок із ПЕ. Цифри добової протеїнурії у вагітних з ПЕ так само були вищі у жінок основної групи та склали (0,708 ± 0,731) г/л проти (0,14 ± 0,02) г/л (Uемп = 623; p = 0,002371). Така відмінність як серед АТ, так і серед кількості білку в сечі пояснюється патогенетичними ланками ПЕ.

Детальний аналіз КТГ у групі жінок із ПЕ та у жінок із фізіологічним перебігом вагітності виявив достовірні відмінності між групами за кількістю акцелерацій у здорових жінок і у групі із ПЕ (71,43% проти 29,51% (F = 0,0001; p = 0,00001); відсутність або лише одна акцелерація спостерігались тільки в основній групі та дорівнювали 39,34% (F = 0,0001; p = 0,00001). Поодинокі децелерації спостерігалися як в основній, так і в контрольній групі. Таке прогностично несприятливе явище як повторні децелерації, а саме – більше трьох децелерацій зустрічалися тільки в основній групі та дорівнювали 3,28%. Short-term варіабельність нижче норми зустрічалася тільки в групі ІА, та спостерігалася в 8,20% випадків (F = 0,0068; p = 0,00312). Достовірно нижчі показники КТГ у групі із ПЕ вказують на наявність порушення функції плаценти у цих жінок з погіршенням стану плоду. Це не було завжди критичним для плоду, але в порівнянні із здоровими жінками мало достовірну різницю, що може виливатися у дістрес плоду, СЗРП, створювати сприятливі умови для дитячої захворюваності в подальшому.

За терміном розродження серед жінок із ПЕ достовірно частіше були пологи до терміну, та середній показник в тижнях народження був статистично нижче в групі жінок із ПЕ. В основній групі цей показник склав (35,86 ± 1,21) тижнів проти (39,2 ± 1,7) тижнів в групі контролю (Uемп = 224; p = 0,00001). В групі із ПЕ до 34 тижнів вагітності було розроджено 9,84%, у 35-36 тижнів – 42,62% та після 37 тижнів – 47,54% вагітних. У групі контролю передчасних пологів (раніше 37 тижнів) не було (F = 0,00001; p = 0,00001). Ймовірність розродження до терміну серед жінок основної групи обумовлюється показниками КТГ, доплерометрічного дослідження і частотою патологічної плацентації. Частота розродження шляхом кесаревого розтину у жінок із ПЕ була

достовірно вище, ніж у жінок із фізіологічним перебігом (36,06% проти 14,29%; F = 0,0005; p = 0,000605), що також можна пояснити патологічними станами з боку матері та плоду, які розвинулись в результаті клінічних проявів ПЕ, погіршенням стану плоду та деякими ознаками інфікування та плацентарної дисфункції.

За показниками стану новонародженого за шкалою Апгар, тільки серед жінок основної групи спостерігались діти, оцінені у 6 балів (3,28%). Саме ці діти потребували препарат для заміщення дефіциту та стимуляції продукції ендогенного сурфактанту у функціонально незрілих легенях недоношених дітей і перебували на штучній вентиляції легень або CPAP-терапії. Ці випадки підтверджують вищевказані дані про те, що у жінок із ПЕ ризик виникнення ускладнень з боку плоду та новонародженого досить високий, та в деяких випадках може бути навіть критичним, що в котре підтверджує необхідність впровадження нових методів профілактики та прогнозування даного патологічного стану.

Ще одними із показників, що опосередковано вказують на порушення функції плаценти як за рахунок зниження перфузії та гіпоксії, так і за рахунок системної ендотеліальної дисфункції, є антропометричні дані новонароджених. Так, у жінок із ПЕ новонароджені мали достовірно нижчі показники як маси (2803,97 ± 299,48) г проти (3688,54 ± 261,16) г групи контролю; Uемп = 18; p = 0,00001), так і зросту (50,71 ± 1,93) см проти (54,63 ± 1,53) см; Uемп = 211; p = 0,00001).

Морфогістологічний аналіз плацент виявив більшу частоту тромбозів міжворсинчастого простору, інфарктів та кальцинозу, що є проявами порушення реконструкції спіральних судин в період першої та другої хвилі інвазії трофобласту із централізацією кровообігу з одного боку, та проявами активізації процесів коагуляції в судинах плаценти за рахунок системного ендотеліальної дисфункції та активації факторів згортання в ендотелії судин. Запальні зміни, такі як хоріонамніоніт, децидуїт та каламутні оболонки говорять на користь інфекційного агенту та бути однією з причин синдрому плацентарної дисфункції.

Тромбози міжворсинчастого простору та інфаркти плаценти зустрічалися тільки в основній групі (13,11% та 6,56%). Що до об'єму амніотичної рідини, частка пацієнток з нормальним об'ємом в групі із ПЕ склала лише 26,23% проти 91,43% групи із фізіологічним перебігом вагітності (F = 0,0001; p = 0,0001); це показник, що характеризує функціональну спроможність плаценти, та додатково до перелічених вище показників вказує на порушення плацентарної функції у жінок із ПЕ.

Таким чином, вагітність серед жінок із ПЕ достовірно частіше обтяжена соматичною патологією, а акушерсько-гінекологічний анамнез частіше є обтяжливим та характеризується наявністю захворювань репродуктивної системи. Крім того, у вагітних із ПЕ достовірно частіше, ніж у жінок із фізіологічним перебігом вагітності, спостерігається синдром плацентарної дисфункції як в показниках з боку плоду, саме даних КТГ, масо-ростовими параметрами та оцінкою за шкалою Апгар, так і зниженими показниками доплерометрії, патологічною плацентацією і інфікуванням позаембріональних структур з боку плаценти. Це призводить до збільшення частки пологів до строку та кількості кесаревого розтину, а в деяких випадках потребує застосування високовитратних технологій, таких як оксигенотерапія та введення сурфактанту.

На другому етапі було проведено дослідження жінок із групи ризику розвитку ПЕ. До цього дослідження увійшли жінки у першому триместрі вагітності, у яких були фактори ризику ПЕ та рівень кальцитріолу в крові був нижчим за 30 нг/мл (недостатність / дефіцит вітаміну D). У дослідження увійшли 54 вагітних у строці гестації 10-12 тижнів, яких було поділено на дві групи. Першу, IIA групу, склали 25 жінок, які отримували 100 мг ацетилсаліцилової кислоти та ВМК, що мав у своєму складі 800 мкг фолієвої кислоти та 500 МО холекальциферолу. Другу, IIB групу, склали 29 жінок, які додатково до ацетилсаліцилової кислоти та ВМК отримували 4000 МО кальциферолу до нормалізації рівні кальцидіолу в крові із наступним зниженням дози до 2000 МО до часу завершення вагітності.

За віковими показниками у групах ІІА та ІІВ достовірної відмінності не було ((27,4 ± 4,4) проти (28,2 ± 4,6) років відповідно до груп ІІА і ІІВ; Uемп = 334; p = 0,62414). Так само за антропометричними даними обстежені групи були однорідними. Середня вага в групах ІІА та ІІВ склала відповідно ((85,8 ± 10,5) кг та (82,8 ± 11,7) кг; Uемп = 325; p = 0,52218), середній зріст ((166,3 ± 3,4) см та (165,2 ± 4,2) см відповідно до груп; Uемп = 315; p = 0,41794), ІМТ дорівнював відповідно (30,31 ± 3,68) кг/м^2 проти (29,42 ± 4,50) кг/м^2 (Uемп = 263,5; p = 0,63122). За паритетом пологів групи також були однорідними: першонароджуючи в групі ІІА склали 64,2% проти 65,5% групи ІІВ (F = 0,82; p > 0,05). Більше двох пологів частіше спостерігалося серед жінок групи ІІА – 2,3% проти 3,5% (F = 0,066; p = 0,8821).

За екстрагенітальною патологією статистичної відмінності між жінками, що отримували класичну схему профілактики, та жінками, які отримували додатково колекальциферол, не було. Так, хронічна артеріальна гіпертензія спостерігалася у 8% жінок в групі ІІА і у 3,45% жінок із групи ІІВ (F = 0,2134; p = 0,37173), СВД у 20% в групі ІІА та у 13,79% в групі ІІВ (F = 0,3467; p =0,34659), цукровий діабет 2 типу був лише в 3,5% із групи ІІВ (F = 0,1212; p = 0,1231), на захворювання ШКТ та варикозну хворобу нижніх кінцівок вказали 12% жінок в групі ІІА та 13,8% в групі ІІВ, (F = 0,8339; p = 0,8361), порушення жирового обміну спостерігалося у 16% жінок із групи ІІА та у 20,7% вагітних із додатковим призначенням вітаміну D (F = 0,4667; p = 0,36254). Такі однорідні дані пояснюються тим, що групи були навмисно поділені таким чином, щоб достовірної різниці між групами дослідження серед соматичної патології не було. Це дало можливість більш точно визначити вплив методів профілактики ПЕ на зниження частоти гестаційних ускладнень у цих жінок.

Аналіз акушерсько-гінекологічного анамнезу виявив більш високу частоту використання ДРТ, яка була вищою в групі ІІВ (24,1% проти 4% групи ІІА; F = 0,0001; p = 0,0001); завмерла вагітність спостерігалася у 28% групи ІІА та у 13,8% групи ІІВ (F = 0,023; p p = 0,24017). Серед показників безпліддя в анамнезі, відшарування нормально розташованої плаценти, гестаційної гіпертензії та ПЕ

статистично значимих відмінностей між групами ІІА та ІІВ також не було (p = 0,82121).

Оцінка гестаційних ускладнень після застосування методик профілактики ПЕ виявила достовірно вищу їх частоту серед жінок групи ІІА. Анемія спостерігалася у 48% вагітних ІІА групи проти 24,14% групи ІІВ (F = 0,0208; p = 0,0007), ГРВІ перенесли 32% вагітних групи ІІА та 17,24% жінок ІІВ групи (F = 0,0208; p = 0,0007), плацентарну дисфункцію діагностовано у 60% жінок із групи ІІА проти 27,59% жінок із групи ІІВ (F = 0,00001; p = 0,00001), порушення МППК – у 52% жінок ІІА групи проти 17,24% в групі ІІВ (F = 0,00001; p = 0,00001). Що стосується стану плоду, також ускладнення частіше були в групі ІІА, де СЗРП спостерігався у 4,6 разів частіше (16% проти 3,45%; F=0,0081;p= 0,002383). Важливо відмітити, що реалізація існуючих ризиків з розвитку ПЕ в 3,5 рази частіше здійснилася в групі ІІА: 24% проти 6,90% з групи ІІВ (F = 0,0014; p = 0,00177; OR = 3,27; 95% CI 1,018 - 10,524).

Таким чином, розроблений метод профілактики розвитку ПЕ сприяв не тільки зниженню частоти її розвитку, а ще й привів до зниження частоти інших гестаційних ускладнень.

Аналіз показників АТ виявив, що в першому триместрі вагітності достовірних відмінностей між групами за цим показником не було, але в третьому триместрі, перед пологами спостерігалися зміни показників як діастолічного так і систолічного АТ. Так, якщо в першому триместрі вагітності цифри ДАТ до 90 мм.рт.ст. були у 56% у ІІА групі та у 68,9% групи ІІВ (F = 0,0793; p = 0,07965), то в третьому триместрі ці цифри склали відповідно 32% та 48,2% (F = 0,0301; p = 0,03038). Крім того, в обох групах збільшилася кількість жінок, у яких показник ДАД був в межах (90 -110) мм. рт. ст. У групі ІІА – із 44% до 68%, а у групі ІІВ – із 31,03 % до 51,7%; у 1 триместрі відмінності між групами були статистично недостовірні (F = 0,0793; p = 0,07965), а у 3 триместрі відмінність набула статистичної значимості (F = 0,0301; p = 0,03038). Щодо протеїнурії – жінок із вищими цифрами добової втрати білка із сечею достовірно більше було в групі ІІА – 54% проти 37,93% групи ІІВ (F = 0,0004; p

= 0,0002). Рівень протеїнурії більше 1г спостерігався лише у 8% жінок із групи IIA, серед вагітних в групі IIB таких випадків не було (F = 0,014; p = 0,02383).

Отримані дані вказують на те, що у жінок, які додатково до існуючої методики профілактики ПЕ отримують колекальциферол, частота ускладнень вагітності є достовірно меншою, в тому числі і стосовно клінічних проявів ПЕ, таких як протеїнурія та артеріальна гіпертензія. Такий результат вказує на ефективність дотації вітаміну D з метою впливу не деякі ланки патогенетичних механізмів розвитку ПЕ, зокрема це може бути активність прозапальних цитокінів, розвиток системної запальної відповіді та системної ендотеліальної дисфункції. Важливу роль відіграє термін призначення препаратів кальцитріолу. В нашому дослідження воно співпало із першою хвилею інвазії трофобласту і друга хвиля інвазії протікала на фоні насичення організму кальцитріолом, що могло сприяти повноцінному ремоделюванню спіральних артерій та зниженню проявів плацентарного синдрому та ендотеліальної дисфункції. Клінічно це спостерігалося у зниженні ускладнень перебігу вагітності, в тому числі і ПЕ. Бажаним бачиться призначення колекальциферолу з етапу прегравідарної підготовки.

На обох етапах дослідження оцінювали забезпеченість вітаміном D вагітних жінок. Що стосується першого етапу дослідження, виявлено достовірну відмінність між групами. Так, у групі жінок із ПЕ, середній вміст VD був достовірно нижчим, ніж у жінок із групи IB (з фізіологічним перебігом вагітності), та дорівнював (23,45 ± 7,56) нг/мл проти (44,08 ± 7,16) нг/мл ($Ue_{мп}$ = 260; p = 0,00001). Розподіл частки жінок із оптимальним рівнем та недостатністю кальцитріолу виявив, що вагітних із дефіцитом VD у групі IB не було, тоді як в групі IA частка таких жінок дорівнювала 34,43% (F=0,00001; p = 0,00001), недостатність кальцитріолу була у 27,87% жінок із ПЕ та лише у 5,71% здорових вагітних (F = 0,0083; p = 0,008735), тоді як оптимальний рівень VD виявлено 94,29% жінок групи IB, та у 37,70% жінок із ПЕ (F = 0,00001; p = 0,0001).

Отримані дані свідчать про те, що забезпеченість кальцитріолом достовірно корелює із клінікою ПЕ, а жінок із порушеним статусом VD в 3 рази

більше при наявності клінічних проявів ПЕ, ніж при фізіологічному перебігу вагітності. Цей взаємозв'язок можна пояснити, як вже було зазначено, по-перше, участю кальцитріолу у інвазії трофобласту та ремоделюванні спіральних артерій, по-друге, його впливом на формування ендотеліальної дисфункції та антиоксидантну систему через біорегуляторну систему L –аргінін / NO-синтетаза, по-третє, імунобілогічними властивостями системи VD / VD рецептори.

При аналізі анамнезу та стану жінок із ПЕ і клінікою загрози переривання вагітності в першому триместрі встановлено, що у 62,74% випадків рівень VD був нижче норми; з них в 30,36% відповідав недостатності, а 32,14% – дефіциту, а оптимальним рівень був тільки у 37,5%. У жінок із загрозою переривання та подальшим фізіологічним перебігом вагітності рівень кальцитріолу був оптимальним. Можливо, якщо у жінки загроза переривання вагітності проходить на фоні оптимального рівня кальцитріолу в крові, функція відновлення відшарованого хоріону та процеси плацентації та інвазії трофобласту зазнають мінімальних уражень, швидко відновлюються та рідше призводять до гестаційних ускладнень, пов'язаних із плацентарним синдромом. Тобто, оптимальний зміст VD в крові може бути протекторним фактором стосовно розвитку пізньої ПЕ у цих жінок.

При визначенні рівнів кальцитріолу та його кореляції із порушенням МППК були отримані наступні дані. У всіх жінок із ПЕ та порушенням МППК рівень вітаміну D був нижче норми: у 51,43% випадків спостерігався дефіцит VD та у 48,57% – недостатність VD. Середній рівень вмісту VD у жінок обох груп із порушенням МППК виявив достовірну відмінність: при ПЕ та порушенні МППК VD дорівнював (18,91 ± 3,15) нг/мл проти (29,55 ± 4,1) нг/мл у групі контролю. Як було наведено вище, кальцитріол через свою участь в процессах імплантації, плацентації, а також в регулюванні клітинного, гуморального, а також місцевого імунітету, може впливати в подальшому на функціонування фетоплацентаного комплексу, зокрема і на стан гемодинаміки в МППК. Можна відзначити, що зниження забезпеченості кальцитріолом організму вагітної порушує ці процеси

та призводить до порушення перфузіонних властивостей плаценти із запуском у подальшому таких патологічних гестаціних станів як ПЕ.

На першому етапі дослідження встановлено, що в групі вагітних із ПЕ був знайдений достовірний зв'язок між строком розродження та рівнем вітаміну D (r_s = 0,606; p = 0,0001), тоді як в ІВ групі з фізіологічним перебігом вагітності такої кореляції не було (r_s = 0,038; p = 0,8284). За антропометричними показниками новонароджених, кореляція між вмістом вітаміну D та зростом і вагою новонароджених була статистично значимою як в групі жінок із ПЕ, так і в групі жінок із фізіологічним перебігом вагітності (p = 0,007246). Ці дані можна розцінити як наслідки впливу кальцитріолу на функціональний стан плаценти та МППК, з одного боку, з іншого – є відомим вплив кальцитріолу на жировий обмін, стан кальцій-фосфорного гемотазу та інші його класичні та плейотропні ефекти.

При дослідженні вітамін D статусу у жінок, які були розроджені оперативним шляхом, виявлено, що в групі із ПЕ рівень вітаміну D при кесаревому розтині був нижче норми в 59,09% випадків, тоді як у контрольній групі цей показник дорівнював 20% (F = 0,0001; p = 0,0001). Такий зв'язок був пов'язаний із гестаційнимі ускладненнями (ПЕ та дистрес плоду) і, можливо, із класичними ефектами вітаміну D, а саме впливом на кальцієво-фосфорний обмін. На цю думку наводить той факт, що у більшості показань до кесаревого розтину була слабкість пологової діяльності – 36,36% всіх КР, а, як відомо, вона залежить від кальцій опосередкованих механізмів.

Проведений морфологічний аналіз плацент виявів деякі зміни, що були зіставлені із рівнем забезпеченості вітаміном D організму вагітних жінок. Результати показали, що у 72,7% жінок, плаценти яких були патологічно незрілими, рівень VD був менше 30 нг/мл. При наявності тромбозів міжворсинчастого простору у 66,7% жінок встановлено дефіцит VD, на відміну від жінок із оптимальним рівнем кальцитріолу, де ця патологія зустрічалася в 8,68% випадків (F = 0,0001; p = 0,0001). Отримані дані підтверджують клінічні прояви плацентарної дисфункції, що спостерігалася у жінок із недостатністю

кальцитріолу, та мають гістологічне обґрунтування. Відомо, що централізація кровообігу за рахунок неповного ремоделювання спіральних судин призводить до тромбозів МВП, а сам процес ремоделювання порушується через недостатню інвазію трофобласту та порушення імунної регуляції процесів імплантації та плацентації. Саме на ці процеси має вплив кальцитріол, що призводить ймовірно до вказаних морфологічних ускладнень.

Вивчення розподілу генотипів *BsmI* поліморфізму генів, що кодують рецептори VD, з'ясувало достовірно вищу кількість носіїв генотипу A/G серед жінок із ПЕ – 70,49%, тоді як у жінок із фізіологічним перебігом вагітності цей генотип був виявлений лише у 37,14% (OR = 4,04; CI 95%, 2,51-8,25; $\chi 2 = 20,88$; p = 0,0001). Носіїв гомозиготного, найбільш поширеного у популяції, G/G генотипу, було більше в групі жінок із фізіологічним перебігом вагітності – 48,57%, ніж в групі жінок з ПЕ – 18,03% (OR = 0,27; 95%CI 0,15-0,51; $\chi 2 = 16,71$; p = 0,0001), достовірних відмінностей для генотипу A/A VDR у порівнюваних групах виявлено не було – 11,48% та 14,29% відповідно до основної та контрольної груп (OR = 0,898; 95%CI 0,366-1,96; критерій $\chi 2 = 0,149$; p = 0,6689). Отримані дані вказують на те, що у носіїв генотипу A/G VDR, при впливі на жінку із таким генотипом несприятливих епігенетичних факторів, зокрема, дефіциту VD, ризик розвитку ПЕ є достовірно вищим. В той же час, у носіїв гомозиготного типу G/G ризик розвитку ПЕ, навіть в умовах недостатності вітаміну D, є низьким.

Для оцінки значення отриманих даних для популяції був проведений аналіз розподілу генотипів гену VDR в досліджуваних групах відповідно до закону генетичної рівноваги HW, який показав, що розподіл генотипів в групі із ПЕ мав статистичну значимість для популяції ($\chi 2 = 17,57$, p = 0,00015), тоді як в групі контролю достовірного відхилення від закону HW не було ($\chi 2 = 0,876$, p = 0,645).

Дослідження вмісту деяких маркерів ендотеліальної дисфункції, які в нашому дослідженні були представлені ФНПα, IL1β та IL6, виявило наступні зміни. Середній рівень ФНПα був достовірно вищим у групі із ПЕ, та склав (9,37 ± 1,6) пг/мл на відміну від (4,64 ± 1,66) пг/мл групи контролю ($U_{емп} = 108$;

p = 0,00001), у жінок із ПЕ достовірно частіше цей показник був вище норми – у 73,3% проти 2,86% групи контролю (F = 0,0001; p = 0,0001).

Аналіз поліморфізму гену, що кодує ФНПα, показав, що в обох групах превалював генотип G/G, але в групі із ПЕ його частота була меншою (60,66% проти 94,29% групи контролю; OR = 0,100; 95% CI 0,04-0,25; $\chi 2$ = 29,36; p = 0,00001). Алель А у контрольній групі був представлений в поодиноких випадках і тільки в гетерозиготі у 5,71% вагітних жінок, тоді як гетерозиготний генотип G/A був характерним для 29,51% пацієнток із ПЕ, (OR = 6,71; 95% CI 2,65-17,01; $\chi 2$ = 17,92; p = 0,0001). Монозиготний генотип за алелем А/А зустрічався тільки у жінок із ПЕ, у жінок групи контролю цього варіанту генотипу з поліморфним геном, що кодує ФНПα, не було в жодному з випадків ($\chi 2$ = 8,53; p = 0,0001). Отримані результати вказують на те, що у жінок, які є носієм гетерозиготи G/A або гомозиготи А/А ФНПα, ймовірность розвитку ПЕ є вищою за умови впливу на носія цього генотипу несприятливих епігенетичних факторів. Аналіз розподілу алелей згідно закону HW не показав статистично значимого відхилення для популяції ні в основній ($\chi 2$ = 2,55; p = 0,27982), ні в контрольній групі ($\chi 2$ = 7,89; p = 0,98498). Цей показник вказує, що для популяції цей поліморфізм не має статистичного значення як фактор ризику ПЕ.

Виявлено підвищення вмісту середнього рівня IL1β у жінок із ПЕ: (5,40 ± 1,44) пг/мл проти (3,53 ± 1,65) пг/мл у контрольній групі ($U_{емп}$ = 503,5; p = 0,00001), вміст цього біомаркеру вищим за норму був у жінок із ПЕ (62,30% проти 17,14% групи контролю; F = 0,0001; p = 0,0001). Аналіз розподілу генотипів поліморфізму гену, що кодує IL1β, виявив, що у жінок із ПЕ частіше всього зустрічався гетерозиготний генотип C/T – 65,57% проти одного випадку носійства цього генотипу в групі контролю, що склало 2,86% (OR = 62,77; 95% CI 18,51-212,85; $\chi 2$ = 85,05; p = 0,0001). Гомозиготний тип алелю С/С частіше відмічено у жінок контрольної групи – 54,28% проти 21,31% в основній групі (OR = 4,42; 95% CI 2,37-8,22; $\chi 2$ = 21,85; p < 0,01), а гомозиготний тип алелю Т/Т – у 13,12% в групі із ПЕ проти 42,86% в групі контролю (OR = 0,198; 95% CI 0,098-0,401; $\chi 2$ = 20,86; p = 0,0001). Такі показники розподілу генотипів

вказували на те, що у носіїв гетерозиготного генотипу C/T є можливим ризику розвитку ПЕ при певних впливах, які були перелічені раніше. Щодо закону HW, статистично значиме відхилення від популяційної рівноваги спостерігалося як в основній ($\chi2$ = 10,93; p = 0,00423), так і в контрольній групах ($\chi2$ = 31,06; p = 0,00001), тобто поліморфізм за геном, що кодує IL1β, має статистичне значення для популяції в цілому, як при ПЕ так і при фізіологічному перебігу вагітності.

Вмісту IL6 у жінок із ПЕ дорівнював (7,98 ± 2,88) пг/мл та був майже в 2 рази вищим, ніж в групі контролю – (4,52± 1,49) пг/мл ($U_{емп}$ = 452; p = 0,00001); він був вищим у 63,93% жінок з ПЕ проти 22,86% вагітних із групи контролю (F = 0,0001; p = 0,0001). Вивчення розподілу генотипів поліморфізму гену, що кодує рецептори IL6, не виявило статистично значимої відмінності за генотипами C/C та G/C (p = 0,10717). Щодо генотипу G/G, то він в 4 рази частіше спостерігався серед жінок із фізіологічним перебігом вагітності та склав 28,57% проти 6,56% в групі із ПЕ (OR = 5,43; 95% CI 2,25-13,10; $\chi2$ = 44,34; p = 0,0001). Це вказує на те, що у жінки із гомозиготним генотипом алелю G/G рецепторів IL6 ризик розвитку ПЕ є меншим. За законом HW статистично значиме для популяції відхилення спостерігалося тільки в основній групі ($\chi2$ = 10,93; p = 0,00423).

Отримані результати свідчать про те, що у жінок із ПЕ рівень деяких маркерів ендотеліальної дисфункції є статистично вищим, ніж у групі жінок із фізіологічним перебігом вагітності. Це можливо пояснити особливістю патогенетичних механізмів розвитку ПЕ, зокрема, мультифакторіальністю і значенням системної запальної відповіді в ендотеліальної дисфункції, яка може бути обумовлена і безпосереднім впливом прозапальних цитокінів.

Дослідженням поліморфізму генів, що кодують маркери ендотеліальної дисфункції, встановлено, що найбільш несприятливими умовами для розвитку ПЕ, при впливі епігенетичних факторів, є поєднання носійства гетерозиготного алелю A/G гену, що кодує VDR, із гетерозиготою G/A гену, що кодує рецептори ФПНα, та гетерозиготою C/T гену, що кодує рецептори IL1β. Найбільш малоймовірним, з генетичної точки зору, розвиток ПЕ, навіть при впливі

несприятливих епігенетичних факторів, є у жінки із поєднанням носійства гомозиготного алелю G/G гену, що кодує VDR, гомозиготи G/G ФНП-α, гомозиготи C/C IL6 та гомозиготи C/C IL1β.

Оцінка асоціації рівнів деяких маркерів ендотеліальної дисфункції та VD показала, що зворотна кореляція між вмістом кальцитріолу та IL1β, IL6 та ФНПα спостерігалася в обох групах дослідження, але якщо для IL1β та IL6 цей зв'язок був статистично значимий (p = 0,00001), то для ФНПα статистично достовірної кореляції із вмістом вітаміну D не було. Дані кореляції між вмістом кальцитріолу та маркерами ендотеліальної дисфункції вказують на існуючий вплив на стан ендотелію судин кальцитріолу, можливо опосередковано через клітинні та гуморальні ланки імунітету.

Як зазначалося вище, мультипараметричний метод, який складається із одночасної оцінки забезпеченості організму вагітних кальцитріолом і гемодинамичних показників в МА, може стати одним із ефективних нових методів прогнозування та ранної профілактики ПЕ.

В результаті обстеження жінок, що увійшли у другий етап дослідження, виявлено, що кількість вагітних із показниками ПІ в МА в інтервалі > 50 і < 95 перцентилю дорівнювало 35,19%; у 20,4% жінок з групи РРПЕ резистентність у маткових артеріях перевищувала 95 перцентиль. Аналіз кореляції показників ПІ в маткових артеріях та рівня вітаміну D у крові вагітних виявив статистично значимий зв'язок. Так, чим менше є показник вмісту вітаміну D в крові вагітної, тим вище резистентність маткових артерій (rs = -0,734; p = 0,0001).

Дані ехографічного дослідження гемодинаміки у маткових артеріях у вагітних із групи РРПЕ свідчать про патологічне підвищення резистентності в маткових артеріях у кожної п'ятої жінки з групи ризику розвитку ПЕ вже в 1 триместрі вагітності; крім того,у кожної другої вагітної показник імпедансу в МА перевищував 50 перцентиль референтного інтервалу. Дані про підвищений опір у МА є ознакою централізації кровообігу, можливо внаслідок порушення інвазії трофобласту та ремоделювання спіральних судин із залишками м'язової оболонки, що, в свою чергу, тягне за собою прояви тромбозів МВП та

відшарування хоріону, не кажучи вже про порушення функції ФПК. Виявлений зворотній зв'язок між показниками ПІ та вмістом кальцитріолу свідчить про його вплив на вищезазначені процеси. Висока специфічність – 90,9% та чутливість – 83,87% методу оцінки кореляції між рівнем 25(OH)D та величиною ПІ в МА дозволяє говорити про його значимість в практиці лікаря акушера-гінеколога для можливого прогнозування розвитку ПЕ та обрання оптимального методу профілактики.

Оцінка розробленого методу профілактики розвитку ПЕ проводилася в групі жінок із групи РРПЕ; первинні показники VD статистично не відрізнялися, та дорівнювали (26,08 ± 7,5) нг/мл в групі ІІА та (22,9 ± 6,9) нг / мл у групі ІІВ (Uемп = 284; p = 0,17702). Повторно вміст кальцитріолу оцінювали в третьому триместрі вагітності після застосування методів профілактики ПЕ. Результати показали, що середній рівень вітаміну D був значно вищим в групі ІІВ, яка отримувала додаткову дотацію вітаміну D, та дорівнював (38,3 ± 7,1) нг / мл проти (28,7 ± 5,9) нг / мл в групі ІІА (Uемп = 203; p = 0,00578). При розподілі вагітних відносно рівня вітаміну Д в 1 триместрі різниці між групами за частотою дефіциту/недостатності VD не було виявлено, тоді як у 3 триместрі, після дотації колекальциферолу, з'явилася. В групі ІІВ, які отримували розроблену схему профілактики ПЕ, жінок із дефіцитом VD не було, проти 8% у групі ІІА (F = 0,0068; p p = 0,00312). Доля вагітних із оптимальним рівнем вітаміну D була достовірно вищою у групі ІІВ 72,41% проти 56% групи ІІА (F = 0,0268; p = 0,018422). Отримані дані вказують на те, що для корекції недостатності вітаміну D недостатньо тільки ВМК із 500 МО кальциферолу. При дотації 4000МО вітаміну D кількість жінок із рівнем 25(OH)D нижче 30 нг/мл значно зменшується.

Це в подальшому впливає на перинатальні наслідки та результати вагітності та пологів. Так, у групі ІІА розвиток ПЕ спостерігався у 3,3 рази частіше, ніж в групі ІІВ (OR = 3,27; 95% CI 1,018 - 10,524). СЗРП в групі ІІА спостерігався в 4 рази частіше (OR=4,571; 95%CI 1,471 – 14,210), крім того в групі ІІА в 2,7 рази частіше спостерігалися передчасні пологи (OR = 2,74; 95%

CI 1,416 - 5,327). Частота кесаревого розтину також майже в 2 рази була вищою в групі IIA (OR = 2,374; 95% CI 1,320 - 4,369).

Аналіз показників АТ показав, що при первинному обстеженні в 1 триместрі достовірних відмінностей в групах не було, але в третьому триместрі статистично значимі відмінності були як стосовно діастолічного, так і систолічного АТ. Ці дані відображують частоту розвитку ПЕ в групі вагітних, де не застосовували розроблений метод профілактики ПЕ.

За масо-ростовими даними новонароджених виявлено статистично значиму відмінність між групами: у жінок в групі IIA середня вага новонароджених та зріст були достовірно нижчими, ніж в групі IIB (Uемп = 246,5; p = 0,0455та Uемп = 234; p = 0,02642). Дані про кореляцію рівня VD з більш високими антропометричними даними у новонароджених ми отримали ще на першому етапі порівняльного дослідження. З іншого боку, кращі показники МППК у групі IIB сприяли більш високим антропометричним показникам новонароджених. Таким чином, у жінок з групи РРПЕ, застосування розробленого мультипараметричного методу прогнозуванняя і профілактики ПЕ, частота реалізації ПЕ у жінок з групи її розвитку і інших гестаційних ускладень, є достовірно нижчою, а показники стану новонародженого значно покращуються.

ВИСНОВКИ

У дисертації на основі вивчення сучасних уявлень про етіопатогенез і фактори ризику щодо розвитку прееклампсії розв'язано важливу науково-прикладну проблему оптимізації підходів до персоніфікації ризиків, прогнозування і таргетної профілактики прееклампсії та покращення перинатальних наслідків.

1. Визначено значення сучасних уявлень про біологічну роль гормональної системи вітамін D/вітамін D рецептори (VD/VDR) в організмі людини, про плейотропні ефекти кальцитріолу, серед яких значущими в ускладненнях вагітності є його роль у процесах імплантації, інвазії трофобласту та формуванні мікроциркуляторного русла системи мати-плацента-плід, у розвитку ендотеліальної дисфункції, а також його імуногенний вплив.
2. У жінок із прееклампсією в порівнянні з жінками з фізіологічним перебігом вагітності достовірно частіше спостерігаються загроза переривання (42,62% проти 11,43%; F = 0,00001; p = 0,00001), дистрес плоду (9,67% проти 8,57%; F = 0,0432; p = 0,02717), патологія плацентації (62,30% проти 22,86%; F = 0,00001; p = 0,00001), патологія амніона (31,15% проти 11,4%; F = 0,0489; p = 0,02662), передчасні пологи (52,46% проти %; (F = 0,00001; p = 0,00001); а частота кесаревого розтину є в 2,5 разів вищою (36,06% проти 14,29%; F = 0,0005; p = 0,000605).
3. У вагітних із прееклампсією рівень вітаміну D достовірно нижче, ніж у жінок із фізіологічним перебігом вагітності ((23,45 ± 7,56) нг/мл проти (44,08 ± 7,16) нг/мл; $Ue_{мп}$ = 260; p = 0,00001). Навпаки, вміст деяких маркерів ендотеліальної дисфункції у жінок із прееклампсією вище, ніж в групі контролю: ФНПα – (9,37 ± 1,6) пг/мл проти (4,64 ± 1,66) пг/мл, (Uемп = 108; p = 0,00001), IL1β – (5,40 ± 1,44) пг/мл проти (3,53 ± 1,65) пг/мл, (Uемп = 503,5; p = 0,00001), IL6 – (7,98 ± 2,88) пг/мл проти (4,52± 1,49) пг/мл, (Uемп = 452; p = 0,00001). Виявлено достовірну значиму кореляцію між вмістом VD та IL1β (r_s = -0,933), між вмістом VD та IL6 (r_s = -0,797; p = 0,0001). Між рівнем VD та ФНПα взаємозв'язку не встановлено (r_s = -0,18; p = 0,165). У вагітних з групи ризку

розвитку ПЕ дослідження кореляції вмісту вітаміну D із показниками пульсаційного індексу в маткових артеріях в 1 триместрі вагітності виявило статистично значимий сильний зворотній зв'язок: r_s = - 0,811; p = 0,00001.

4. У жінок з прееклампсією та порушеним статусом VD достовірно частіше, ніж у здорових жінок, вагітність супроводжується іншими ускладненнями вагітності, такими як загроза переривання вагітності (F = 0,0001; p = 0,0001), патологія плацентації (F = 0,0001; p = 0,0001), порушення матково-плодово-плацентарного кровообігу (F = 0,00001; p = 0,00001). В групі жінок із прееклампсією спостерігався достовірний зв'язок між вітамин D статусом та строком розродження (r_s = 0,606; p = 0,0001), частотою кесарського розтину (F=0,0001; p=0,0001) та антропометричними даними новонароджених (r_s = 0,564; p = 0,0001 для ваги та r_s = 0,528; p = 0,00012 для зросту).
5. Вивченням поліморфізму генів, що кодують рецептори VD, IL6, IL1β і ФНПα, та закону генетичної рівноваги Hardy-Weinberg у жінок із прееклампсією та у здорових вагітних встановлено, що ризик розвитку прееклампсії є достовірно вищим у жінок, носіїв поліморфного генотипу A/G гену, що кодує VDR (OR = 4,56; CI 95%, 2,51-8,25; критерій $\chi 2$ = 20,88; p = 0,0001); поліморфного генотипу C/T гену, що кодує рецептори IL1β (OR = 62,77; 95% CI 18,51-212,85; $\chi 2$ = 85,05; p = 0,0001). В умовах дефіциту/недостатності VD у носіїв гетерозиготного алелю A/G VDR ризик розвитку прееклампсії в 4 рази є більшим. У носіїв гомозиготного варіанту за алелем гуаніну G/G гену, що кодує IL6, ризик розвитку ПЕ в 5 разів менший, ніж з іншими варіантами генотипів (OR = 5,43; 95% CI 2,25-13,10; $\chi 2$ = 44,34; p = 0,0001).
6. Застосування розробленого методу профілактики прееклампсії із додатковою до ВМК і аспірину саплементацією колекальциферолу показало достовірне зниження частоти гестаційних ускладнень у жінок із групи із групи ризику розвитку прееклампсії. Так, частота реалізації прееклампсії була у 3,5 рази нижчою, (OR = 3,27; 95% CI 1,018 - 10,524), синдрому затримки росту плоду – в 4,5 рази нижче (OR=4,571; 95%CI 1,471 – 14,210), в 2,7 рази рідше спостерігалися передчасні пологи (OR = 2,74; 95% CI 1,416 - 5,327). Частота

кесарева розтину також майже в 2 рази була нижче (OR= 2,374; 95% CI 1,320 - 4,369).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Жінки, які мають фактори ризику розвитку прееклампсії, потребують оптимізації тактики ведення вагітності шляхом вироблення персоніфікованого плану ведення із можливістю застосування мультифакторіальних методів прогнозування ПЕ та її таргетної профілактики.

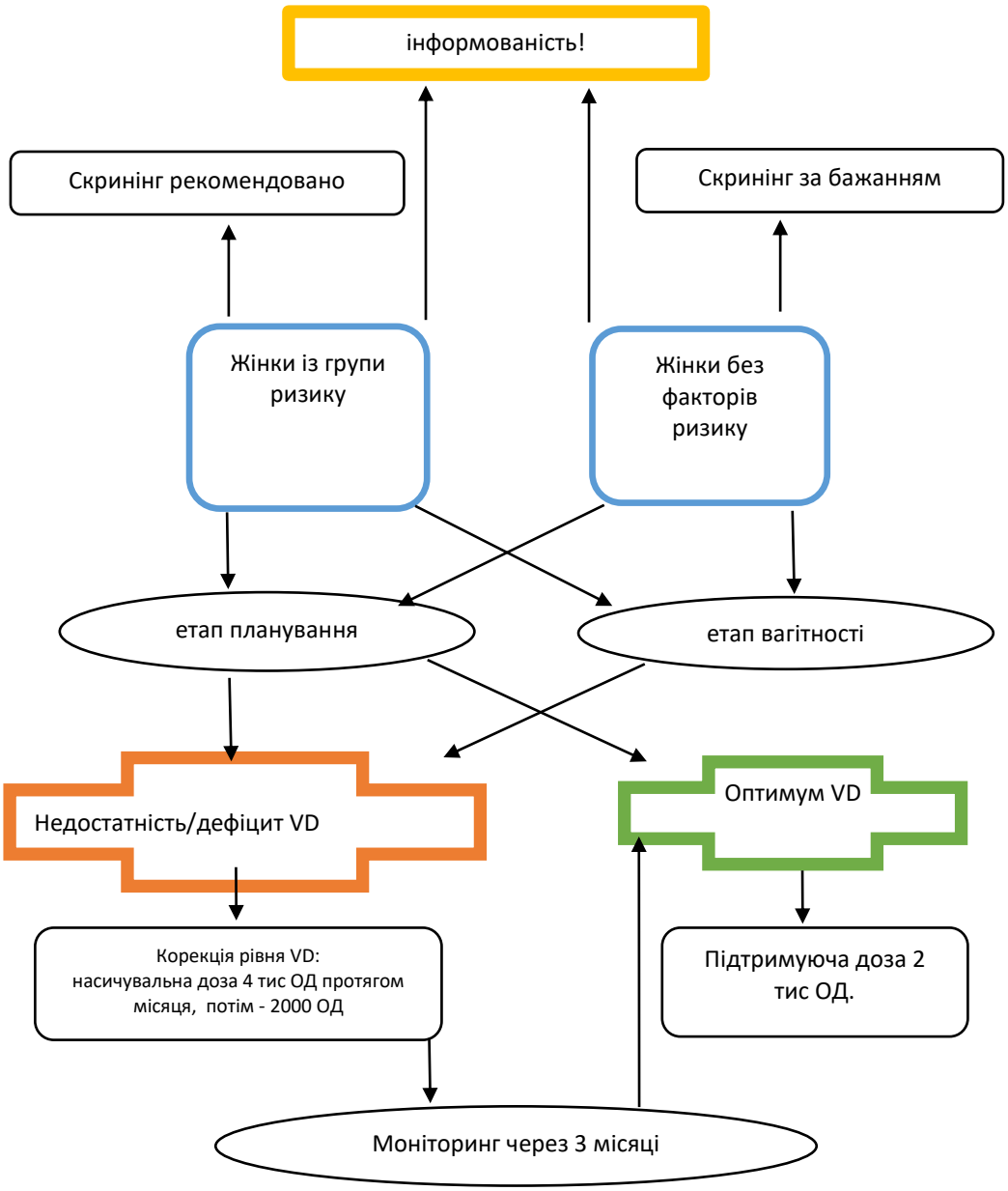
У жінок з групи ризику розвитку ПЕ є доцільним визначення вітамін D статусу і оптимальним часом для цього є етап планування вагітності або перший триместр вагітності, бажано до першої хвилі інвазії трофобласту, що дозволить провести таргетну своєчасну корекцію порушеного вітамін D статусу.

Використання мультифакторіального методу прогнозування виникнення ПЕ у жінок із групи ризику розвитку прееклампсії, а саме визначення вітамін D статусу і обов’язкове визначення гемодинамічних параметрів в МА шляхом доплерометрії під час першого скринінгу є зручним, доступним методом, який може бути рекомендований для впровадження в практичну діяльність лікарів, що надають антенатальну допомогу.

Своєчасна корекція порушеного вітамин D статусу у жінок репродуктивного віку шляхом його додаткової сапплементації до ВМК та ацетилсаліцилової кислоти є доступним, економічно ефективним методом, який дозволить знизити частоту розвитку ПЕ та значно поліпшити перинатальні наслідкі (алгоритм додається)

АЛГОРИТМ

скринінгу та моніторингу рівня вітаміну D у жінок на етапі планування вагітності та під час вагітності



СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Сидорова ИС, Никитина НА. Научно обоснованная система прогнозирования преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2017;3:55-61.
2. Грищенко ОВ, Лахно ІВ, Демченко ОБ, Сторчак ГВ, Бобрицька ВВ, Дудко ВЛ. Значення змін автономної нервової регуляції матері та плоду в жінок із прееклампсією. Перинатология и педиатрия. Украина. 2017;3(71):32-38.
3. Gladchuk IZ, Nosenko OM, Chueva-Pavlovska TP, Kosyuga OM. Retrospective analysis of the pregnancy course and delivery in women with endometrioid disease. Вісник морської медицини. 2018;1(78):50-57. DOI http://dx.doi.org/10,5281/zenodo.1240705
4. Лоскутова ТО. Плацента-асоційовані ускладнення при прееклампсії вагітних. Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику: зб. наук. праць Всеукр. міждисципл. наук.-практ. конф., 1-2 березня 2018 року. Тернопіль. 2018:74-75.
5. Black KD, Horowitz JA. Inflammatory markers and preeclampsia: a systematic review. Nurs Res. 2018 May/Jun;67(3):242-251. doi: 10,1097/NNR.0000000000000285. PMID: 29698330
6. Ahmed AM, Alqosaibi IA, Mohamed MA, Soliman MG. Evaluation of some cytokines and gene expressions in pre-eclampsia. Pak J Biol Sci. 2019 Jan;22(3):148-153. doi: 10,3923/pjbs.2019.148.153. PMID: 30972985.
7. WHO recommendation on calcium supplementation before pregnancy for the prevention of pre-eclampsia and its complications. ISBN 978-92-4-000311-8 (electronic version). https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331787/9789240003118-eng.pdf?ua=1.
8. Сидорова ИС, Никитина НА, Унанян АЛ. Проблемы снижения материнской смертности от преэклампсии и эклампсии. Вестник акушера-гинеколога. 2017;17(4):4-6.

9. Norwitz ER, Bellussi F. Early pregnancy prediction of preeclampsia. Charles J Lockwood. Access link: https://www.uptodate.com/contents/early-pregnancy-prediction-of preeclampsia. Access date: 30,10,2021.
10. Носенко ОМ, Ханча ФО. Ішемічна хвороба плаценти у жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою в аутологічних і донорських циклах запліднення in vitro. Збірник наукових праць ААГУ. 2021;2(48):49-55.
11. Рожковська НМ, Железов ДН, Коссей ТВ. Дослідження перебігу вагітності та пологів у жінок, які перенесли реконструктивні операції на матці. Збірник наукових праць ААГУ. 2018;2(42):138-143.
12. Марічереда ВГ, Гладчук ІЗ, Берлінська ЛІ. Значущість цистатину с в доклінічній діагностиці прееклампсії у вагітних. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019;2:133-137.
13. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. Circ Res. 2019 Mar 29;124(7):1094-1112. doi: 10,1161/CIRCRESAHA.118.313276.
14. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. Nat Rev Nephrol. 2019;15(5):275-289. doi:10,1038/s41581-019-0119-6
15. Tarca AL, Romero R, Benshalom-Tirosh N, et al. The prediction of early preeclampsia: Results from a longitudinal proteomics study. PLoS One. 2019;14(6):e0217273. doi:10,1371/journal.pone.0217273
16. Пирогова ВІ, Шурпяк СО, Ошуркевич ОО. Терапія репродуктивних порушень з позицій подолання оскидативного стресу. Здоровье женщины. 2018;10:26-29.
17. Барковський ДЄ. Нейроиммуноэндокринные маркеры прогнозирования преэклампсии. Патологія. 2018;15(3):302-308.
18. Манасова ГС, Зелінський АА, Діденкул НВ, Кузьмін НВ, Дерішов СВ. Про можливі механізми впливу кальцитріолу на розвиток прееклампсії вагітних. Врачебное дело. 2019;1:53-62.

19. Пигарова ЕА, Петрушкина АА. Неклассические эффекты витамина D. Остеопороз и остеопатии. 2017;20(3):90-101. doi: 10,14341/osteo2017390-101.
20. Roberts JM, Rich-Edwards JW, McElrath TF, Garmire L, Myatt L. Subtypes of preeclampsia: recognition and determining clinical usefulness. Hypertension. Global Pregnancy Collaboration. 2021 May 5;77(5):1430-1441. doi: 10,1161/Hypertension AHA.120,14781.
21. Манасова ГС, Диденкул НВ, Деришов СВ, Жовтенко ОВ. (2019). Кальцитріол та поліморфізм гену рецепторів вітаміну D в патогенезі перинатального інфікування (огляд літератури). Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2019;1(31):78-85.
22. Aggarwal R, Jain AK, Mittal P, Kohli M, Jawanjal P, Rath G. Association of pro- and anti-inflammatory cytokines in preeclampsia. J Clin Lab Anal. 2019 May;33(4):e22834. doi: 10,1002/jcla.22834.
23. Бігуняк ТВ, Хара МР, Бігуняк КО. Роль вітаміну D у патології. Медичний форум (2019): 8.
24. Kim DH, Meza CA, Clarke H, Kim JS, Hickner RC. Vitamin D and Endothelial Function. Nutrients. 2020 Feb 22;12(2):575. doi: 10,3390/nu12020575.
25. Zhuk SI, Chechuga SB, Nochvina OA. Micronized progesteron in complex pregravid preparation and pregnancy management in women with recurrent pregnancy loss on the background of chronic endometritis. Reproductive Endocrinologythis link is disabled. 2020;(54):72-78.
26. Manasova GS, Zelinsky AA, Didenkul NV, Zhovtenko OV, Kuzmin NV. Faulty placentation and attitude in pregnant women with placental dysfunction: revisited of calcitirol possible role in the formation of pathology. Deutscher Wissenschaftsherold • German Science Herald. 2018;4:23-28.
27. Levine RJ, Lam C, Qian C et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. CPEP Study Group 2006;355:992-1005.
28. Поворознюк ВВ, Снежицкий ВА, Янковская ЛВ, Майлян ЭА, Резниченко НА, Майлян ДЭ. Значение витамина D в патогенезе сердечно-сосудистых

заболеваний. Журнал ГрГМУ. 2015;2(50). URL: https://cyberleninka.ru/article/n/znachenie-vitamina-d-v-patogeneze-serdechno-sosudistyh-zabolevaniy (дата звернення: 22.09.2021).

29. Poon LS, Galindo A, Surbek D et al. From first-trimester screening to risk stratification of evolving pre-eclampsia in second and third trimesters Ultrasound in Obst.&Gyn.2019;55(1):5-12. https://doi.org/10,1002/uog.21869
30. Gladchuk IZ, Shpak IV, Herman YV, Hrhurko DO. Comparative analysis of intraoperative blood loss during the classical cesarean section de scribed by M. Stark and the modified cesarean section. Wiad Lek. 2019;72(12): 2329-2333. https://doi.org/10,36740/WLek201912111
31. Than NG, Romero R, Tarca AL, et al. Integrated Systems Biology Approach Identifies Novel Maternal and Placental Pathways of Preeclampsia. Front Immunol. 2018;9:1661. doi:10,3389/fimmu.2018.01661
32. Antypkin YG, Vdovychenko YP, Graziottin A, Pirogova VI, Rozhkovska NM. Uterine bleedings and quality of woman's life: Resolution of advisory board. Reproductive Endocrinology. 2019;47:13–18.
33. Задорожний ОА, Рожковська НМ, Лапай ВС, Задорожна ОБ. Результати ретроспективного аналізу акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з туберкульозом легень, обтяженим залізодефіцитною анемією. Вісник морської медицини. 2018;2(79):22-26.
34. Meazaw MW, Chojenta C, Muluneh MD, Loxton D. Systematic and meta-analysis of factors associated with preeclampsia and eclampsia in sub-Saharan Africa. PLoS One. 2020;15(8):e0237600, doi:10,1371/journal.pone.0237600
35. Іщенко ГІ. Альтернативні методи у веденні прееклампсії. Аналітичний огляд. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2021;3(87):56-63.
36. Маринчина ІМ, Трач ОМ. Прееклампсія–актуальна проблема в сучасному акушерстві. Multidisciplinary academic research and innovation. 2021;27: 288.
37. Корчинська ОО, Костур КП, Криванич НВ та ін. Сучасні погляди на етіопатогенез пре еклампсії. Україна. Здоров'я нації. 2018;1:113-118.

38. Бисага НЮ, Корчинська ОО, Гецко НВ. Сучасні можливості діагностики прееклампсії у вагітних жінок групи високого ризику. Проблеми клінічної педіатрії. 2019;1:18-21.
39. Романенко ТГ, Ігнатюк ТМ, Суліменко ОМ, Єсип НВ. Прогнозування прееклампсії (Огляд літератури). Здоровье женщины. 2019;3:87-100,
40. Зелінка-Хобзей ММ, Тарасенко КВ. Ендотеліальна дисфункція, як патогенетична основа акушерських ускладнень у вагітних з ожирінням (огляд літератури). Вісник проблем біології і медицини. 2019;1(149:34-39.
41. Артьоменко ВВ, Берлінська ЛІ. Плацентарний синдром як імовірний фактор ризику розвитку прееклампсії (Огляд літератури). Здоровье женщины. 2018;6:113-117.
42. Chaiworapongsa T, Chaemsaithong P, Yeo L, Romero R. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. Nat Rev Nephrol. 2018 Aug;10(8):466-80, doi: 10,1038/nrneph.2014.102.
43. Manasova G.S., Zelinsky AA, Shapoval NV, Kuzmin NV, Kazarenko ON. Some aspects of the effect of vitamin D-deficient condition on gestation and bone tissue in preg¬nant women with perinatal infection. Fundamental and Applied Studies in EU and CIS Countries.Proc. of the the Vth Int. Academic Congress.Cambridge. 2015:52-58.
44. Чонко ОЮ. Профілактика прееклампсії у жінок із передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти в анамнезі. Автореф. на здобуття наук. ступ. к.мед.н. Київ.2019;24с.
45. Hutcheon JA, Stephansson O, Cnattingius S, Bodnar LM, Wikström AK, Johansson K. Pregnancy Weight Gain Before Diagnosis and Risk of Preeclampsia: A Population-Based Cohort Study in Nulliparous Women. *Hypertension*.2018;72(2):433-441.doi:10,1161/hypertensionaha.118.10999.
46. Tesfa E, Nibret E, Munshea A. Maternal lipid profile and risk of pre-eclampsia in African pregnant women: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2020;15(12):e0243538. doi:10,1371/journal.pone.0243538.

47. Чермак ВІ. Деякі особливості системи гемостаза у вагітних групи ризику розвитку пре еклампсії. Editorial board. 2021:337.
48. Желавский М, Керничний С, Мізик В. Патогенез, клінічна симптоматика і метаболічні зміни в організмі корів за гестозу. Аграрна наука та освіта в умовах євроінтеграції. 2019:316-317.
49. Давидова ЮВ, Лиманська АЮ, Огородник АО, Бутенко ЛП. Роль ендотеліальної дисфункції в генезі прееклампсії та шляхи профілактики її виникнення в наступній вагітності. Перинатология и педиатрия. 2019;2:13-18.
50. Jia K, Ma L, Wu S, Yang W. Serum Levels of Complement Factors C1q, Bb, and H in Normal Pregnancy and Severe Pre-Eclampsia. Med Sci Monit. 2019;25:7087-7093. doi:10,12659/MSM.915777
51. Кузьмин НВ. Рівні ФНП-α, ІЛ-1, ІЛ-1β і кальциферолу та їхній взаємозв’язок як маркери ендотеліальної дисфункції у вагітних з прееклампсією. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;9-10:88-93.
52. Aneman I, Pienaar D, Suvakov S, Simic TP, Garovic VD, McClements L. Mechanisms of key innate immune cells in early- and late-onset preeclampsia. Front Immunol. 2020;11:1864. doi:10,3389/fimmu.2020,01864
53. Antwi E, Amoakoh-Coleman M, Vieira DL, et al. Systematic review of prediction models for gestational hypertension and preeclampsia. PLoS One. 2020;15(4):e0230955. doi:10,1371/journal.pone.0230955
54. Napoli C, De Nigris F, Williams-Ignarro S, Pignalosa O, Sica V, Ignarro LJ. Nitric oxide and atherosclerosis: An update. Nitric Oxide Biol. Chem. 2006;15:265–279.
55. Andrukhova O, Slavic S, Zeitz U et al. Vitamin D is a regulator of endothelial nitric oxide synthase and arterial stiffness in mice. Mol. Endocrinol. 2014;2:34-38.
56. Opichka MA, Rappelt MW, Gutterman DD, Grobe JL, McIntosh JJ. Vascular Dysfunction in Preeclampsia. Cells. 2021;10(11):3055. doi:10,3390/cells10113055

57. Fikadu KG, Meskel F, Getahun F, Chufamo N, Misiker D. Determinants of pre-eclampsia among pregnant women attending perinatal care in hospitals of the Omo district, Southern Ethiopia. J Clin Hypertens.2021;23(1):153-162. doi:10,1111/jch.14073
58. Khashan AS, Evans M, Kublickas M et al. Preeclampsia and risk of end stage kidney disease: A Swedish nationwide cohort study. PLoS Med. 2019;16(7):e1002875. doi:10,1371/journal.pmed.1002875
59. Агаева КВ. Проблема преэклампсии в современном акушерстве. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2018;18(61):288-291.
60. Говсєєв ДО. Прогнозування прееклампсії у жінок з ендотеліальною дисфункцією. Здоровье женщины. 2019;1:78-81.
61. Демьяненко АС, Леуш СТ, Загородня ОС. Перебіг першої половини вагітності у жінок з тяжкими формами прееклампсії (ретроспективний аналіз). Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2018;1(41):53-57.
62. Jena MK, Sharma NR, Petitt M, Maulik D, Nayak NR. Pathogenesis of Preeclampsia and Therapeutic Approaches Targeting the Placenta. Biomolecules. 2020;10(6):953. doi:10,3390/biom10060953
63. Manasova GS, Zelinsky AA, Derishov SV, Kuzmin NV. О влиянии перинатального инфицирования на кальций-фосфорный обмен и структурное состояние костной ткани у беременных. Journal of Education, Health and Sport. 2016;6(4):271-280,
64. Bakrania BA, Spradley FT, Drummond HA, LaMarca B, Ryan MJ, Granger JP. Preeclampsia: Linking Placental Ischemia with Maternal Endothelial and Vascular Dysfunction. Compr Physiol. 2020;11(1):1315-1349. doi:10,1002/cphy.c200008
65. Хміль СВ, Маланчук ЛМ, Франчук УЮ. Преконцепційний відбір жінок групи високого ризику розвитку пізнього гестозу (огляд літератури). Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2020;2:98-102.

66. Conde-Agudelo A, Romero R. SARS-CoV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2022;226(1):68-89.e3. doi:10,1016/j.ajog.2021.07.009

67. Olaoye T, Oyerinde OO, Elebuji OJ, Ologun O. Knowledge, Perception and Management of Pre-eclampsia among Health Care Providers in a Maternity Hospital. Int J MCH AIDS. 2019;8(2):80-88. doi:10,21106/ijma.275

68. Rosen EM, Muñoz MI, McElrath T, Cantonwine DE, Ferguson KK. Environmental contaminants and preeclampsia: a systematic literature review. J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2018;21(5):291-319. doi:10,1080/10937404.2018.1554515

69. Xu J, Jia X, Gu Y, Lewis DF, Gu X, Wang Y. Vitamin D reduces oxidative stress–induced procaspase-3/rock1 activation and mp release by placental trophoblasts. J Clin Endocrinol Metab. 2017 Jun 1;102(6):2100–2110, doi: 10,1210/jc.2016-3753.

70. Rusińska A, Płudowski P, Walczak M et al. Vitamin D supplementation guidelines for general population and groups at risk of vitamin d deficiency in poland. Pain, joints, spine. 2019;9(1):2-27. doi:10,22141/2224-1507.9.1.2019.163055.

71. Pilz S, Zittermann A, Obeid R et al. The Role of vitamin D in fertility and during pregnancy and lactation: a review of clinical data. Int J Environ Res Public Health. 2018 Oct; 15(10):2241. doi: 10,3390/ijerph15102241.

72. Turan ÖD. Vitamin D level and infertility. Meandros Med Dent J 2018;19:106-110, doi:10,4274/meandros.2399.

73. Fogacci S, Fogacci F, Banach M et al. Vitamin D supplementation and incident preeclampsia: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Clinical Nutrition. 2020;39(6):1742-175. https://doi.org/10,1016/j.clnu.2019.08.015.

74. Serrano-Díaz NC, Gamboa-Delgado EM, Domínguez-Urrego CL, Vesga-Varela AL, Serrano Gómez SE, Quintero-Lesmes DC. Vitamin D and risk of

preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. Biomedica. 2018;38:43-53.

75. Kheiri B, Abdalla A, Osman M, Ahmed S, Hassan M, Bachuwa G. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular diseases: a narrative review. Clin Hypertens. 2018 Jun 22;24:9. doi: 10,1186/s40885-018-0094-4.

76. Liu J, Dong YQ, Yin J et al. Meta-analysis of vitamin D and lung function in patients with asthma. Respir Res. 2019;20:161. https://doi.org/10,1186/s12931-019-1072-4.

77. Bikle D, Christakos S. New aspects of vitamin D metabolism and action - addressing the skin as source and target. Nat Rev Endocrinol. 2020;16:234-252. doi.org/10,1038/s41574-019-0312-5].

78. Lian RH, Qi PA, Yuan T et al. Systematic review and meta-analysis of vitamin D deficiency in different pregnancy on preterm birth: Deficiency in middle pregnancy might be at risk. Medicine (Baltimore). 2021 Jun 18;100(24):e26303. doi: 10,1097/MD.0000000000026303

79. Fang K, He Y, Mu M, Liu K. Maternal vitamin D deficiency during pregnancy and low birth weight: a systematic review and meta-analysis. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019:1-7. doi:10,1080/14767058.2019.1623780,

80. Hutabarat M, Wibowo N, Obermayer-Pietsch B, Huppertz B. Impact of vitamin D and vitamin D receptor on the trophoblast survival capacity in preeclampsia. PLoS One. 2018;13(11):e0206725. doi:10,1371/journal.pone.0206725.

81. Alimohamadi S, Esna-Ashari F, Beheshti Rooy RS. Relationship of vitamin D serum level with intrauterine growth retardation in pregnant women. International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences. 2020;8(2):221–226. doi 10,15296/ijwhr.2020,35].

82. Nema J, Sundrani D, Joshi S. Role of vitamin D in influencing angiogenesis in preeclampsia. Hypertens Pregnancy. 2019 Nov;38(4):201-207. doi: 10,1080/10641955.2019.1647231.

83. Aliashrafi S, Ebrahimi-Mameghani M 7: A Systematic Review on vitamin D and angiogenesis. BMJ open. 2017;**7:**BMJopen-2016-015415.7. doi:10,1136/bmjopen-2016-015415.7.
84. Lewellis SW, Knaut H. Attractive guidance: how the chemokine SDF1/CXCL12 guides different cells to different locations. Semin Cell Dev Biol. 2017;23(3):333-340,
85. Ganguly A, Tamblyn JA, Finn-Sell S et al. Vitamin D, the placenta and early pregnancy: effects on trophoblast function. J Endocrinol. 2018 Feb;236(2):R93-R103. doi: 10,1530/JOE-17-0491.
86. Манасова ГС, Діденкул НВ, Кузьмин НВ, Латій КВ. Вітамін D статус-асоційовані проблеми вагітності: діагностика, профілактика. Методичні рекомендації. Одеса. 2022, 33 с.
87. Жук СІ, Щуревська ОД. Гестоз з точки зору перинатальної психології. Здоровье женщины. 2017;5:35-37.
88. Khong SL, Kane SC, Brennecke SP, Costa FC. First-trimester uterine artery doppler analysis in the prediction of later pregnancy complications. Disease Markers. 2017;10:679730,
89. Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M et al. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018 May;43(5):500-507. doi: 10,1002/uog.13275.
90. Каптильный ВА. Нарушение маточно-плацентарной гемодинамики у беременных с экстрагенитальными очагами хронической инфекции. Проблемы репродукции. 2015;21(2):103-109.
91. Манасова ГС, Диденкул НВ, Шаповал НВ, Кузьмин НВ, Короткая КВ. Особенности тактики родоразрешения у беременных с плацентарной дисфункцией с учетом концентрации витамина D. Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. 2020;17(1):70–77.
92. Голяновський ОВ, Гейнц НЄ, Мехедко ВВ, Фролов СВ. Патологія печінки, пов’язана з вагітністю: надмірне блювання вагітних, холестатичний

гепатоз вагітних, прееклампсія/еклампсія, HELLP-синдром, гостра жирова дистрофія печінки вагітних. Репродуктивне здоров'я жінкию. 2020;1:7-16.

93. Manasova GS, Zelinsky AA, Shapoval NV, Kuzmin NV, Kazarenko ON. Vitamin D as a component of calcium-controling hormones system in pregnant women with perinatal infection. Hystory, Problems and Prospects of Development of Modern Civilization. Proc. of the XVIIth Int. Academic Congress. Tokyo University Press. 2016:68-74.
94. Nosenko OM, Khancha FO. Magnesium in the prevention of gestational complications in women with pregnancy induced in the art cycle. Reproductive Endocrinologythis link is disabled. 2021;56:80–87.
95. Ashour H, Gamal SM, Sadek NB et al. Vitamin D supplementation improves uterine receptivity in a rat model of vitamin D deficiency: a possible role of HOXA-10/FKBP52 Axis. Front. In Phys. 2021;12:744568.
96. Manasova GS, Shpak IV, Didenkul NV, Kuzmin NV, Badiuk NS. On the effectiveness of a personalized approach in the prevention of calcitriol-associated complications of pregnancy and childbirth. Pharmacology OnLine. 2020;3:270-278.
97. Gomez O, Figueras F, Fern S et al. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11–41 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 2018; 32: 128–132.
98. Meng D, Shanshan W, Yanqiang T, Feifei Zh, Jichun. The Impact of Postponed Fertility Treatment on the Sexual Health of Infertile Patients Owing to the COVID-19 Pandemic. Frontiers in Medicine. 2021;8. DOI=10,3389/fmed.2021.730994
99. De Barros JFS, Amorim MM, De Lemos Costa DG, Katz L. Factors associated with severe maternal outcomes in patients with eclampsia in an obstetric intensive care unit: A cohort study. Medicine (Baltimore). 2021 Sep 24;100(38):e27313. doi: 10,1097/MD.0000000000027313.

100. Hernández-Díaz S, Toh S, Cnattingius S. Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. BMJ. 2009 Jun 18;338:b2255. doi: 10,1136/bmj.b2255.

101. Li XL, Chen TT, Dong X et al. Early onset preeclampsia in subsequent pregnancies correlates with early onset preeclampsia in first pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014 Jun;177:94-9. doi: 10,1016/j.ejogrb.2014.03.043.

102. Fogacci S, Fogacci F, Banach M et al. Vitamin D supplementation and incident preeclampsia: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Clin Nutr. 2020 Jun;39(6):1742-1752. doi: 10,1016/j.clnu.2019.08.015.

103. Lopez-Jaramillo P, Barajas J, Rueda-Quijano SM, Lopez-Lopez C, Felix C. Obesity and Preeclampsia: Common Pathophysiological Mechanisms. Front Physiol. 2018 Dec 19;9:1838. https://doi.org/10,3389/fphys.2018.01838.

104. Spradley FT, Palei AC, Granger JP. Increased risk for the development of preeclampsia in obese pregnancies: weighing in on the mechanisms. AJof Ph-RICPh. 2017;309:11.

105. Schenkelaars N, Rousian M, Hoek J, Schoenmakers S, Willemsen S, Steegers-Theunissen R. Preconceptional maternal weight loss and hypertensive disorders in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Eur J Clin Nutr. 2021 Apr 9. https://doi.org/10,1038/s41430-021-00902-9.

106. High-risk pregnancy – the opinion of the world's leading experts. Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2017;11(3):99-112.

107. Dascau V, Furau G, Furau C et al. Uterine Artery Doppler Flow Indices in Pregnant Women During the 11 Weeks + 0 Days and 13 Weeks + 6 Days Gestational Ages: a Study of 168 Patients. Maedica (Bucur). 2017 Jan;12(1):36-41.

108. Song WL, Zhao YH, Wang XJ et al. First trimester Doppler velocimetry of the uterine artery ipsilateral to the placenta improves ability to predict early-

onset preeclampsia. Medicine (Baltimore). 2019 Apr; 98(16): doi: 10,1097/MD.0000000000015193

109. Begum A, Mishra A, Das CR et al. Impact of TNF-α profile in recurrent pregnancy loss pathogenesis: A patient based study from Assam. J Reprod Immunol. 2021 Nov;148:103430, doi: 10,1016/j.jri.2021.103430,

110. Romanowska-Próchnicka K, Felis-Giemza A, Olesińska M, Wojdasiewicz P, Paradowska-Gorycka A, Szukiewicz D. The Role of TNF-α and Anti-TNF-α Agents during Preconception, Pregnancy, and Breastfeeding. Int J Mol Sci. 2021 Mar 13;22(6):2922. doi: 10,3390/ijms22062922.

111. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Llurba E, Gris JM. Tumor Necrosis Factor-Alpha and Pregnancy: Focus on Biologics. An Updated and Comprehensive Review. Clin Rev Allergy Immunol. 2017 Aug;53(1):40-53. doi: 10,1007/s12016-016-8596-x.

112. Kammerlander H, Nielsen J, Knudsen T, Kjeldsen J, Friedman S, Nørgård BM. Anti-TNF-α Use During the Third Trimester of Pregnancy in Women with Moderate-severe Inflammatory Bowel Disease and the Risk of Preterm Birth and Low Birth Weight. Inflamm Bowel Dis. 2017 Nov;23(11):1916-1923. doi: 10,1097/MIB.0000000000001234.

113. Kim JA, Bang CH, Song GG, Kim JH, Choi SJ, Jung JH. Tumour necrosis factor alpha gene polymorphisms in women with recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. Hum Fertil (Camb). 2020 Sep;23(3):159-169. doi: 10,1080/14647273.2018.1543899.

114. Li W, Cui N, Mazzuca MQ, Mata KM, Khalil RA. Increased vascular and uteroplacental matrix metalloproteinase-1 and -7 levels and collagen type I deposition in hypertension in pregnancy: role of TNF-α. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2017 Sep 1;313(3):H491-H507. doi: 10,1152/ajpheart.00207.2017.

115. Li X, Wu PL, Zhu JW, Xue Q, Yang HX. Effect and mechanism of TNF-α and etanercept on the invasion ability of extravillous trophoblast cell in URSA

patients. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2021 Oct 25;56(10):705-711. Chinese. doi: 10,3760/cma.j.cn112141-20210610-00315.

116. Ye TY, Mei Y, Bao DN, Zhu YF, Xu XH, Zhu LF. Maternal anti-tumour necrosis factor-α drug use during pregnancy and risk of infection in the offspring: A systematic review and meta-analysis. Dig Liver Dis. 2021 Sep;53(9):1112-1117. doi: 10,1016/j.dld.2020,11.033.

117. Mirdamadi K, Salinas T, Vali R, Papadimitropoulos M, Piquette-Miller M. Meta-analysis of pregnancy outcomes after exposure to TNF-α inhibitors during pregnancy for the treatment of arthritic diseases. J Popul Ther Clin Pharmacol. 2018 Apr 10;25(1):e53-e56. doi: 10,22374/1710-6222.25.1.5.

118. Алексеенко ЕЮ, Цвингер СМ. Уровень провоспалительных цитокинов и состояние эндотелиальной функции у больных остеоартрозом в зависимости от интенсивности боли. Медицинская иммунология.2017;19(3):307-312

119. Seekford ZK, Wooldridge LK, Dias NW et al. Interleukin-6 supplementation improves post-transfer embryonic and fetal development of in vitro-produced bovine embryos. Theriogenology. 2021 Aug;170:15-22. doi: 10,1016/j.theriogenology.2021.04.004.

120. Артьоменко ВВ, Берлінська ЛІ, Кузьмин НВ. Сучасні аспекти етіології та патогенезу прееклампсії з позиції синдрому внутрішньочеревної гіпертензії. Збірник Асоціації акушерів-гінекологів України. 2018;2(42):20-25.

121. Manasova GS, Kuzmin NV, Didenkul NV, Derishov SV, Badiuk NS. Suplementation of vitamin D in pregnant woman with 25(OH) D deficiency and risk of preeclamsia development improves perinatal outcomes. PharmacologyOnLine. 2021;3:1107-1116.

122. Manasova GS, Kuzmin NV, Drozd AB, Arbuzova EA, Badiuk NS. On the relationship of vitamamin D status and indicators of the uterine arteries pulsayion index in pulsation index in pregnant women at risk of preeclampsia developing: cross-sectional study. PharmacologyOnLine. 2021;3:1206-1217

123. Шуляк СО, Пирогова ВІ, Малачинська МІ. Оцінка ефективності корекції вітаміну D на етапі прегравідарної підготовки та під час вагітності засобом девісол стронг. Репродуктивне здоров'я.2021;3:35-38.

124. Гладчук ІЗ, Панчук ЕА. Метаболічна терапія у жінок з плацентарною дисфункцією. Збірник наукових праць ААГУ. 2018; 2(42): 58-63. https://doi.org/10,35278/2664-0767.2(42).2018.173185.

125. Манасова ГС, Зелінський ОО, Діденкул НВ, Кузьмин НВ. Спосіб прогнозування ризику реалізації внутрішньоутробного інфікування у вагіт-них: пат № 136131, Україна, МПК G01N 33/50 (2006.01). № u201900648 ; заявл. 22.01.2019; опубл. 12.08.2019, Бюл.№ 15.

126. Antypkin YG, Vdovychenko YP, Graziottin A, Kaminskyi VV, Tatarchuk TF, Rozhkovska NM. Uterine bleedings and quality of woman's life. 2019;3(43):13-18. https://doi.org/10,18370/2309-4117.2019.47.8-12.

127. Mundim GJ, Paschoini MC, Araujo Júnior E, Da Silva Costa F, Rodrigues Júnior V. Assessment of angiogenesis modulators in pregnant women with pre-eclampsia: a case-control study. Arch Gynecol Obstet. 2016 Feb;293(2):369-75. doi: 10,1007/s00404-015-3823-x.

128. Chen SF. 1 alpha, 25-Dihydroxyvitamin D3 decreased ICAM-1 and ELAM-1 expressions on pulmonary microvascular endothelial cells and neutrophil motivation. J Steroid Biochem Mol Biol. 1995 Jan;52(1):67-70, doi: 10,1016/0960-0760(94)00153-d.

129. Kornacki J, Wirstlein P, Wender-Ozegowska E. Markers of endothelial injury and dysfunction in early- and late-onset preeclampsia. Life. 2020;10:239; doi:10,3390/life10100239.

130. Носенко ЕН. Профилактика больших акушерских синдромов у беременных с резистентностью к биодоступному прогестерону. Здоровье женщины. 2020;148(2):1-6.

131. Манасова ГС, Зелінський ОО, Діденкул НВ, Кузьмин НВ, Жовтенко ОВ. Спосіб прогнозування ризику розвитку істміко-цервікальної недо-статності у вагітних: пат №136130, Україна, МПК (2019.01) G01N 33|50

(2006.01), A61B 8/00, № u201900647; заявл. 22.01.2019; опубл. 12.08.2019, Бюл.№ 15

132. Рябова ЕС, Бадалова ЛМ. Особенности течения беременности у первородящих с преэклампсией. Вестник новых медицинских технологий. 2017;1;80-86. DOI: 10,12737/25071.

133. Манасова ГС, Зелинский АА, Диденкул НВ, Кузьмин НВ, Чумак ЗВ. Частота дефицита кальцитриола и полиморфизма гена рецепторов витамина D у беременных с плацентарной дисфункцией на фоне перинатального инфицирования. Здоровье женщины. 2018;8(134):75-78.

134. Sharma K, Singh R, Kumar M, Gupta U, Rohil V, Bhattacharjee J. First-trimester inflammatory markers for risk evaluation of pregnancy hypertension. Journal of Obstetrics and Gynaecology of India. 2018;68(1):27-32. https://doi.org/10,1007/s13224-017-0988-1.

135. Vitoratos N, Economou E, Iavazzo C, Panoulis K, Creatsas G. Maternal serum levels of TNF-alpha and IL-6 long after delivery in preeclamptic and normotensive pregnant women. Mediators of Inflammation. 2020; 908649:6. doi.org/10,1155/2020/908649.

136. Джаббарова ЮК, Исмоилова ШТ, Мусаходжаева ДА. Значение цитокинов в патогенезе преэклампсии у беременных с железодефицитной анемией. Журнал акушерства и женских болезней. 2019;68(5):37–44.

137. Снопов СА. Механизмы действия витамина D на иммунную систему. Медицинская иммунология. 2019;16(6):499-530,

138. Бережанская СБ, Созаева ДИ, Каушанская ЕЯ, Кравченко ЛВ, Пузикова ОЗ. Стресс и патогенетические механизмы развития гипоксически-ишемического поражения головного мозга плода и новорожденного (обзор литературы). Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2021;4:358-363.

139. Wang W, Sung N, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. T helper (Th) Cell profiles in pregnancy and recurrent pregnancy losses:

Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh Cells. Front. Immunol., 18 August 2020, https://doi.org/10,3389/fimmu.2020,02025.

140. Brennan LJ, Morton JS, Davidge ST. Vascular dysfunction in preeclampsia. Microcirculation. 2018;21(1):4-14.

141. La Marca B, Amaral LM, Harmon AC et al. Placental ischemia and resultant phenotype in animal models of preeclampsia // Jr. Curr. Hypertens. Rep. 2016;18:38.

142. Olmos-Ortiz A, Avila E, Durand-Carbajal M, Díaz L. Regulation of calcitriol biosynthesis and activity: focus on gestational vitamin D deficiency and adverse pregnancy outcomes. Nutrients. 2015;7:443 - 480,

143. Ali AM, Alobaid A, Malhis TN, Khattab AF. Effect of vitamin D3 supplementation in pregnancy on risk of pre-eclampsia–Randomized controlled trial. Clinical Nutrition. 2019;38(2):557-563.

144. Ali AM, Rafique M, Saleem Z. Association of vitamin D deficiency to the risk of preeclampsia in Saudi Arabia. Journal of the Pakistan Medical Association. 2020:1-14.

145. Манасова ГС, Зелінський ОО, Діденкул НВ, Кузьмин НВ. Спосіб прогнозування ризику розвитку плацентарної дисфункції у вагітних: пат. № 135046, Україна, МПК G01N 33/50 (2006.01). № u201900573; заявл. 21.01.2019; опубл. 10,06.2019, Бюл.№ 11.

146. Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler A, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019;10:CD004659. DOI: 10,1002/14651858.CD004659.pub3

147. Filipek A, Jurewicz E. Preeklampsja – choroba kobiet w ciąży. Postepy Biochem. 2018 Dec 29;64(4):232-229. doi: 10,18388/pb.2018_146.

148. El-Sayed AAF. Preeclampsia: A review of the pathogenesis and possible management strategies based on its pathophysiological derangements. Taiwan J Obstet Gynecol. 2017 Oct;56(5):593-598. doi: 10,1016/j.tjog.2017.08.004.

149. Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the task force for the man-agement of cardiovascular diseases during pregnancy of the european society. Cardiology European Heart Jour-nal. 2018;34:3165–3241.

150. ACOG Committee Opinion No.767 Summary: emergent therapy for acute-onset, severe hypertension during pregnancy and the postpartum period.obstet gynecol[electronic resource]. – Access mode: https://doi.org/10,1097/AOG.0000000000003082.

151. ACOG Practice Bulletin No. 202: gestational hypertension and preeclampsia. Obstet Gynecol. 2019 Jan;133(1):1. doi: 10,1097/AOG.0000000000003018. PMID: 30575675.

152. Vashchenko V, Likhachev V, Taranovska O. Перебіг вагітності та її завершення у жінок групи високого ризику по виникненню прееклампсії. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020;20(1):106-110, https://doi.org/10,31718/2077-1096.20,1.106

153. Манасова ГС, Діденкул НВ, Чумак ЗВ, Кузьмин НВ. Значення дефіциту вітаміну D та рівня прокальцитоніну в прогнозуванні плацентарної дисфункції у вагітних з ризиком внутрішньоутробного інфікування. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2019;2(44):76-80,

154. Manasova GS, Andrievsky AG, Didenkul NV, Shpak IV, Turchyn MI, Kuzmin NV. Role of the hormonal system “vitamin D / vitamin D receptors” in the formation of some pregnancy complications. Репродуктивна ендокринологія. 2020;1(51):65-68.

155. Manasova GS, Zelinsky AA, Didenkul NV, Zhovtenko OV, Kuzmin NV. Faulty placentation and attitude in pregnant women with placental dysfunction: revisited of calcitirol possible role in the formation of pathology. / Deutscher Wissenschaftsherold • German Science Herald. 2018;4:23-28.

156. Manasova GS, Shpak IV, Didenkul NV, Kuzmin NV, Badiuk NS. On the effectiveness of a personalized approach in the prevention of calcitriol-associated complications of pregnancy and childbirth. PharmacologyOnLine. 2020;l.3:270-278.

157. Farajian-Mashhadi F, Eskandari F, Rezaei M et al. The possible role of maternal and placental vitamin D receptor polymorphisms and haplotypes in pathogenesis of preeclampsia. Clin Exp Hypertens. 2020;42(2):171-176. doi: 10,1080/10641963.2019.1601203.

158. De Souza EA, Pisani LP. The relationship among vitamin D, TLR4 pathway and preeclampsia. Mol Biol Rep. 2020 Aug;47(8):6259-6267. doi: 10,1007/s11033-020-05644-8.

159. Зелинский АА, Кузьмин НВ. Витамин D и синдром системного воспалительного ответа в акушерстве: клинические параллели (обзор). Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2016;6(3):393-402.

160. Kattah A. Preeclampsia and Kidney Disease: Deciphering Cause and Effect. Curr Hypertens Rep. 2020 Sep 14;22(11):91. doi: 10,1007/s11906-020-01099-1.

161. Poon LC, Shennan A, Hyett JA et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. Int J Gynaecol Obstet. 2019 May;145 Suppl 1(Suppl 1):1-33. doi: 10,1002/ijgo.12802. Erratum in: Int J Gynaecol Obstet. 2019 Sep;146(3):390-391.

Додаток 1

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

ПРАЦІ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ МАТЕРІАЛИ ДИСЕРТАЦІЇ:

1. Особенности тактики родоразрешения у беременных с плацентарной дисфункцией с учетом концентрации витамина D. / Г.С. Манасова, Н. В. Диденкул, Н. В. Шаповал, Н. В. Кузьмин, К. В. Короткая. *Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук*. 2020, №17(1). С.70–77.

2. Частота дефицита кальцитриола и полиморфизма гена рецепторов витамина D у беременных с плацентарной дисфункцией на фоне перинатального инфицирования. / Г. С. Манасова, А. А. Зелинский, Н. В. Диденкул, Н. В. Кузьмин, З. В. Чумак. *Здоровье женщины*. 2018. №8(134). С. 75-78.

3. Значення дефіциту вітаміну D та рівня прокальцитоніну в прогнозуванні плацентарної дисфункції у вагітних з ризиком внутрішньоутробного інфікування. / Г. С. Манасова, Н. В. Діденкул, З. В. Чумак, Н. В. Кузьмин. *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України.* 2019. № 2(44). С. 76-80.

4. Role of the hormonal system “vitamin D / vitamin D receptors” in the formation of some pregnancy complications. / G. S. Manasova, A. G. Andrievsky, N. V. Didenkul, I. V. Shpak, M. I. Turchyn, N. V. Kuzmin. *Репродуктивна ендокринологія*. 2020, № 1(51). P. 65-68.

5. Faulty placentation and attitude in pregnant women with placental dysfunction: revisited of calcitirol possible role in the formation of pathology. / G. S. Manasova, A. A. Zelinsky, N. V. Didenkul, O. V. Zhovtenko, N. V. Kuzmin. *Deutscher Wissenschaftsherold • German Science Herald*. 2018. №4. P. 23-28.

6. On the effectiveness of a personalized approach in the prevention of calcitriol-associated complications of pregnancy and childbirth. / G. S. Manasova, I. V. Shpak, N. V. Didenkul, N. V. Kuzmin, N. S. Badiuk. *PharmacologyOnLine.* 2020, Vol.3. P. 270-278.

7. Some aspects of the effect of vitamin D- deficient condition on gestation and bone tissue in preg¬nant women with perinatal infection. / Manasova G.S., Zelinsky A. A., Shapoval N. V., Kuzmin N. V., Kazarenko O. N. *Fundamental and Applied Studies in EU and CIS Countries.Proc. of the the Vth Int. Academic Congress.Cambridge.* 2015. P. 52-58.

8. Vitamin D as a component of calcium-controling hormones system in pregnant women with perinatal infection. / Manasova G.S., Zelinsky A. A., Shapoval N. V., Kuzmin N. V., Kazarenko O. N. *Hystory, Problems and Prospects of Development of Modern Civilization. Proc. of the XVIIth Int. Academic Congress. Tokyo University Press.* 2016. P. 68-74.

9. О влиянии перинатального инфицирования на кальций-фосфорный обмен и структурное состояние костной ткани у беременных. / Manasova G.S., Zelinsky A. A., Derishov. S. V., Kuzmin N. V. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016. Vol. 6, N 4. P. 271-280,

10, Витамин D и синдром системного воспалительного ответа в акушерстве: клинические параллели (обзор). / Манасова Г.С., Зелинский А. А., Кузьмин Н. В. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа.* 2016. Vol. 6, N 3. P. 393-402.

11. Сучасні аспекти етіології та патогенезу прееклампсії з позиції синдрому внутрішньочеревної гіпертензії. / Артьоменко В.В., Берлінська Л.І., Кузьмин Н.В. *Збірник Асоціації акушерів-гінекологів України.* 2018. Vol. 2 (42). P. 20-25.

12. Suplementation of vitamin D in pregnant woman with 25(OH) D deficiency and risk of preeclamsia development improves perinatal outcomes. / Manasova G. S., Kuzmin N. V. Didenkul N. V., Derishov S.V., Badiuk N.S. *PharmacologyOnLine*. 2021. Vol.3. 1107-1116.

13. On the relationship of vitamamin D status and indicators of the uterine arteries pulsayion index in pulsation index in pregnant women at risk of preeclampsia developing: cross-sectional study. Manasova G. S., Kuzmin N. V. Drozd A.B., Arbuzova E. A., Badiuk N.S. *PharmacologyOnLine*. 2021. Vol.3. 1206-1217.

14. Кузьмин НВ. Рівні ФНП-α, ІЛ-1, ІЛ-1β і кальциферолу та їхній взаємозв’язок як маркерів ендотеліальної дисфункції у вагітних з прееклампсією. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021; 9-10: 88-93.

ПРАЦІ, ЯКІ ЗАСВІДЧУЮТЬ АПРОБАЦІЮ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ:

15. Манасова Г.С., Зелінський О.О., Діденкул Н.В., Кузьмин Н.В. Спосіб прогнозування ризику реалізації внутрішньоутробного інфікування у вагітних: пат № 136131, Україна, МПК G01N 33/50 (2006.01). № u201900648 ; заявл. 22.01.2019; опубл. 12.08.2019, Бюл.№ 15.

16. Манасова Г.С., Зелінський О.О., Діденкул Н.В., Кузьмин Н.В., Жовтенко О.В. Спосіб прогнозування ризику розвитку істміко-цервікальної недостатності у вагітних: пат №136130, Україна, МПК (2019.01) G01N 33|50 (2006.01), A61B 8/00, № u201900647 ; заявл. 22.01.2019; опубл. 12.08.2019, Бюл.№ 15.

17. Манасова Г.С., Зелінський О.О., Діденкул Н.В., Кузьмин Н.В. Спосіб прогнозування ризику розвитку плацентарної дисфункції у вагітних: пат. № 135046, Україна, МПК G01N 33/50 (2006.01). № u201900573 ; заявл. 21.01.2019; опубл. 10,06.2019, Бюл.№ 11.

ПРАЦІ, ЯКІ ДОДАТКОВО ВІДОБРАЖАЮТЬ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ:

18. Про можливі механізми впливу кальцитріолу на розвиток прееклампсії вагітних. / Г. С. Манасова, А. А. Зелінський, Н. В. Діденкул, Н. В. Кузьмін, С. В. Дерішов. *Врачебное дело*. 2019. № 1–2. № 53-62.

19. Вітамін D статус-асоційовані проблеми вагітності: діагностика, профілактика. Методичні рекомендації. Манасова Г.С., Діденкул Н.В., Кузьмин Н.В., Латій К.В. Одеса. 2022, 33 с.

Додаток 2

Відомості про апробацію результатів дисертації:

Основні положення дисертації апробовано на розширеному засіданні кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету.

Результати роботи оприлюднено на Пленумі асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія та репродуктологія: освіта, клініка, наука» (Одеса, 2017):): форма участі – усна доповідь;

Українсько-Білоруській міжнародній конференції «Дефіцит та недостатність вітаміну D у клінічній практиці» (Чернигів, 2017): форма участі – усна доповідь;

науково-практичній конференції з міжнародною участю "Захворювання кістково-м'язової системи та вік" (Одеса, 2017): форма участі – усна доповідь;

науково-практичній конференції "Роль витамина D в неонатологии, терапии и акушерстве" (Миколаїв, 2017): форма участі – усна доповідь;

XI міжнародній конференції молодих вчених "Захворювання кістково-м'язової системи та вік" , присвяченій пам'яті Є. П. Подрушняка (Київ, 2018): форма участі – усна доповідь;

на всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання репродуктивної медицини в Україні» (Дніпро, 2018): форма участі – усна доповідь;

пленумі асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я в Україні: тенденції, досягнення, виклики та пріорітети» (Київ, 2018);

науково-практичній конференції з міжнародною участю "Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки" (Вінниця, 2018): форма участі – усна доповідь;

3-й міжнародній науково-практичній конференції EVIDAS «Vitamin D – minimum, maximum, optimum» (Варшава, Польща, 2018): форма участі – стендова доповідь;

на міжнародному конгресі FOCUS in O&G «Fertility, obstetrics, cancers, urogynaecology and endoscopy» (Гонконг, 2018): форма участі – стендова доповідь;

науково-практичній конференції з міжнародною участю "Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети" (Чернівці, 2019): форма участі – усна доповідь;

науково-практичній конференції з міжнародною участю "Контроверсії в сучасному акушерстві: прееклампсія та передчасні пологи" (Київ, 2019): форма участі – усна доповідь;

на Міжнародному медичному конгресі «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки» (Вінниця, 2019): форма участі – усна доповідь;

науково-практичній конференції лікарів південного регіону України – Миколаївської, Одеської, Херсонської та Кіровоградської областей «Безпечне материнство: союз лікарів анестезіологів, акушерів-гінекологів. Сучасні погляди на спільні проблеми» (Коблево, 2019): форма участі – усна доповідь;

на Пленумі асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання» (Київ, 2019): форма участі – усна доповідь;

4-й міжнародній конференції «Vitamin D – minimum, maximum, optimum» (Варшава, 2019): форма участі – стендова доповідь;

3-му Світовому конгресі Maternal Fetal Neonatal Medicine (MFNM), from periconception to early infancy (Венеція, Італія, 2021): форма участі – онлайн доповідь;

5-ий Міжнародній конгрес «Vitamin D- minimum, maximum, optimum» (Варшава, Польща, 2021): форма участі – онлайн доповідь.

Додаток 3.1

УКРАЇНА

ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 135046

СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі **10.06.2019.**

Заступник Міністра економічного розвитку і торгівлі України Ю.П. Бровченко

МІНІСТЕРСТВО ЕКОНОМІЧНОГО РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ УКРАЇНИ ІДЕНТИФІКАЦІЙНИЙ КОД 37508596

Додаток 3.2

УКРАЇНА

ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 136131

СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РЕАЛІЗАЦІЇ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО ІНФІКУВАННЯ У ВАГІТНИХ

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі **12.08.2019.**

Заступник Міністра економічного розвитку і торгівлі України Ю.П. Бровченко

МІНІСТЕРСТВО ЕКОНОМІЧНОГО РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ УКРАЇНИ * ІДЕНТИФІКАЦІЙНИЙ КОД 37508596 *

Додаток 3.3

УКРАЇНА

ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 136130

СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ІСТМІКО-ЦЕРВІКАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ВАГІТНИХ

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі **12.08.2019.**

Заступник Міністра економічного розвитку і торгівлі України Ю.П. Бровченко

МІНІСТЕРСТВО ЕКОНОМІЧНОГО РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ УКРАЇНИ * ІДЕНТИФІКАЦІЙНИЙ КОД 37508596 *

Додаток 3.4

УКРАЇНА

ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 143253

СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ПРЕЕКЛАМПСІЇ У ВАГІТНИХ ІЗ ПЛАЦЕНТАРНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі **27.07.2020.**

Заступник Міністра розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України Д.О. Романович

Додаток 3.5

УКРАЇНА

ПАТЕНТ

НА ВИНАХІД

№ 121440

СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на винаходи **25.05.2020.**

Заступник Міністра розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України Д.О. Романович

Додаток 3.6

УКРАЇНА

ПАТЕНТ

НА ВИНАХІД

№ 121441

СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО ІНФІКУВАННЯ У ВАГІТНИХ

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на винаходи **25.05.2020.**

Заступник Міністра розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України Д.О. Романович

Додаток 3.7.

УКРАЇНА

ПАТЕНТ

НА ВИНАХІД

№ 120819

СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ІСТМІКО-ЦЕРВІКАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ВАГІТНИХ

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на винаходи **10.02.2020.**

Заступник Міністра розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України Д.О. Романович

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Пологовий будинок №1»

Одеської міської ради

керівник установи в якій проведено впровадження

Головатюк-Юзефпольська І.Л.

16.07. 2022 р.

А К Т ВПРОВАДЖЕННЯ

1.Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб прогнозування ризику внутрішньоутробного інфікування у вагітних

2. Установа-розробник, адреса, автори: Манасова Г.С., Зелінський О.О., Діденкул Н.В., Кузьмин Н.В., Жовтенко О.В

Кафедра акушерства і гінекології ОНМедУ, Валіховський провулок, 2.

3. Джерело інформації: Патент на винахід №121441/UA; заявл. 22.01.2019; опубл. від 25.05.2020 р., Бюл. №10

4. Впроваджено: КНП «Пологовий будинок №1» , ОМР

найменування лікувально-профілактичної установи, адреса

(Одеса, вул. Слєпньова, 3)

з вересня 2020 р.

термін впровадження

Загальна чисельність спостережень 10

5. Результати за період з 09.2020 по 09.2022 рр.

позитивні (чисельність спостережень) 7

невизначені (чисельність спостережень) 3

негативні (чисельність спостережень) 0

6. Ефективність впровадження: 70 % (дозволяє передбачити ризик реалізації гнійно-септичних ускладнень, провести своєчасну профілактику та поліпшити перинатальні наслідки для вагітної і новонародженого)

7. Нотатки, пропозиції немає

Відповідні за впровадження, посада:

Медичний директор

КНП «Пологовий будинок №1» ОМР С. Воронова

Дата 16.07.2022р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Пологовий будинок №1»

Одеської міської ради

керівник установи, в якій проведено впровадження

Головатюк-Юзефпольська І.Л.

16.07. 2022 р.

А К Т ВПРОВАДЖЕННЯ

1.Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб прогнозування розвитку прееклампсії у вагітних з плацентарною дисфункцією

2. Установа-розробник, адреса, автори: Манасова Г.С., Діденкул Н.В., Кузьмин Н.В.

Кафедра акушерства і гінекології ОНМедУ, Валіховський провулок, 2.

3. Джерело інформації: Патент на корисну модель №143253/UA; заявл. 29.07.2019; опубл. від 27.07.2020 р., Бюл. №14

4. Впроваджено: КНП «Пологовий будинок №2» , ОМР

найменування лікувально-профілактичної установи, адреса

(Одеса, вул. Слєпньова, 3)

з вересня 2020 р.

термін впровадження

Загальна чисельність спостережень 9

5. Результати за період з 09.2020 по 09.2022 рр.

позитивні (чисельність спостережень) 6

невизначені (чисельність спостережень) 3

негативні (чисельність спостережень) 0

6. Ефективність впровадження: 66,7 % **(**дозволяє прогнозувати ризик прееклампсії у вагітних з плацентарною дисфункцією, провести своєчасну таргетну профілактику та поліпшити перинатальні наслідки для вагітної і новонародженого)

7. Нотатки, пропозиції немає

Відповідні за впровадження, посада:

Медичний директор

КНП «Пологовий будинок №1» ОМР С. Воронова

Дата _16.07.2022р.___

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Пологовий будинок №1»

Одеської міської ради

керівник установи в якій проведено вппровадження

Головатюк-Юзефпольська І.Л._____

16.07 2022 р.

А К Т ВПРОВАДЖЕННЯ

1.Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб прогнозування ризику розвитку плацентарної дисфункції

2. Установа-розробник, адреса, автори: Манасова Г.С., Зелінський О.О., Діденкул Н.В., Кузьмин Н.В., Жовтенко О.В

Кафедра акушерства і гінекології ОНМедУ, Валіховський провулок, 2.

3. Джерело інформації: Патент на винахід №121440/UA; заявл. 21.01.2019; опубл. від 25.05.2020 р., Бюл. №10

4. Впроваджено: КНП «Пологовий будинок №2» , ОМР

найменування лікувально-профілактичної установи, адреса

(Одеса, вул. Слєпньова, 3)

з вересня 2020 р.

теріни впровадження

Загальна чисельність спостережень 12

5. Результати за період з 09.2020 по 07.2022 рр.

позитивні (чисельність спостережень) 8

невизначені (чисельність спостережень) 4

негативні (чисельність спостережень) 0

6. Ефективність впровадження: 66,7 % (патогенетично обґрунтоване прогнозування ризику розвитку плацентарної дисфункції у вагітних дозволяє провести своєчасну профілактику та поліпшити перинатальні наслідки)

7. Нотатки, пропозиції немає

Відповідні за впровадження, посада:

Медичний директор

КНП «Пологовий будинок №1» ОМР С. Воронова

Дата ___16.07.20222р._____

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Пологовий будинок №1»

Одеської міської ради

керівник установи в якій проведено впровадження

Головатюк-Юзефпольська І.Л.

«_____» 16.07 2022 р.

А К Т ВПРОВАДЖЕННЯ

1.Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб прогнозування ризику розвитку істміко-цервікальної недостатності

2. Установа-розробник, адреса, автори: Манасова Г.С., Зелінський О.О., Діденкул Н.В., Кузьмин Н.В., Жовтенко О.В

Кафедра акушерства и гінекології ОНМедУ, Валіховський провулок, 2.

3. Джерело інформації: Патент на винахід. №120819/ UA; заявл. 22.01.2019; опубл. від 10.02.2020 р., Бюл. №3

4. Впроваджено: КНП «Пологовий будинок №1» ОМР

найменування лікувально-профілактичної установи, адреса

(Одеса, вул. Слепньова, 3)

з квітня 2020 р.

термін впровадження

Загальна чисельність спостережень 14

5. Результати за період з 04.2020 по червень 2022 рр.

позитивні (чисельність спостережень) 10

невизначені (чисельність спостережень) 3

негативні (чисельність спостережень) 0

6. Ефективність впровадження: 70% **(**прогнозування ризику розвитку істміко-цервікальної недостатності у вагітних дозволяє провести своєчасне коригування та запобігти передчасним пологам)

7. Нотатки, пропозиції немає

Відповідні за впровадження, посада:

Медичний директор

КНП «Пологовий будинок №1» ОМР /С. Воронова

Дата _____16.07.2022_____

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Пологовий будинок №7»

Одеської міської ради

керівник установи в якій проведено вппровадження

Москаленко Т.Я.

_____2022 р.

А К Т ВПРОВАДЖЕННЯ

1.Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб прогнозування ризику розвитку плацентарної дисфункції

2. Установа-розробник, адреса, автори: Манасова Г.С., Зелінський О.О., Діденкул Н.В., Кузьмин Н.В.

Кафедра акушерства і гінекології ОНМедУ, Валіховський провулок, 2.

3. Джерело інформації: Патент на винахід №121440/UA; заявл. 21.01.2019; опубл. від 25.05.2020 р., Бюл. №10

4. Впроваджено: КНП «Пологовий будинок №7» , ОМР

найменування лікувально-профілактичної установи, адреса

(Одеса, вул. Космонавтів, 11/13)

з жовтя 2020 р.

терміни впровадження

Загальна чисельність спостережень 15

5. Результати за період з 10.2020 по 06.2022 рр.

позитивні (чисельність спостережень) 11

невизначені (чисельність спостережень) 4

негативні (чисельність спостережень) 0

6. Ефективність впровадження: 73,3 % **(**патогенетично обґрунтоване прогнозування ризику розвитку плацентарної дисфункції у вагітних дозволяє провести своєчасну профілактику та поліпшити перинатальні наслідки)

7. Нотатки, пропозиції немає

Відповідні за впровадження, посада:

Медичний директор

КНП «Пологовий будинок №7» ОМР С. Чернієвська

Дата ___10.06.2022 р.___

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Пологовий будинок №7»

Одеської міської ради

керівник установи/закладу, де проведено впровадження

Москаленко Т.Я.

_____2022 р.

А К Т ВПРОВАДЖЕННЯ

1.Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб прогнозування розвитку прееклампсії у вагітних з плацентарною дисфункцією

2. Установа-розробник, адреса, автори: Манасова Г.С., Діденкул Н.В., Кузьмин Н.В.

Кафедра акушерства і гінекології ОНМедУ, Валіховський провулок, 2.

3. Джерело інформації: Патент на корисну модель №143253/UA; заявл. 29.07.2019; опубл. від 27.07.2020 р., Бюл. №14

4. Впроваджено: КНП «Пологовий будинок №7» , ОМР

найменування лікувально-профілактичної установи, адреса

(Одеса, вул. Космонавтів, 11/13)

з жовтня 2020 р.

термін впровадження

Загальна чисельність спостережень 12

5. Результати за період з 10.2020 по 09.2022 рр.

позитивні (чисельність спостережень) 8

невизначені (чисельність спостережень) 4

негативні (чисельність спостережень) 0

6. Ефективність впровадження: 66,7 % **(**дозволяє прогнозувати ризик прееклампсії у вагітних з плацентарною дисфункцією, провести своєчасну таргетну профілактику та поліпшити перинатальні наслідки для вагітної і новонародженого)

7. Нотатки, пропозиції немає

Відповідні за впровадження, посада:

Медичний директор

КНП «Пологовий будинок №7» ОМР С. Чернієвська

Дата _____10.06.2022 р._____

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Пологовий будинок №7»

Одеської міської ради

керівник установи в якій проведено впровадження

Москаленко Т.Я.

_____2022 р.

А К Т ВПРОВАДЖЕННЯ

1.Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб прогнозування ризику внутрішньоутробного інфікування у вагітних

2. Установа-розробник, адреса, автори: Манасова Г.С., Зелінський О.О., Діденкул Н.В., Кузьмин Н.В.

Кафедра акушерства і гінекології ОНМедУ, Валіховський провулок, 2.

3. Джерело інформації: Патент на винахід №121441/UA; заявл. 22.01.2019; опубл. від 25.05.2020 р., Бюл. №10

4. Впроваджено: КНП «Пологовий будинок №7» , ОМР

найменування лікувально-профілактичної установи, адреса

(Одеса, вул. Космонавтів, 11/13)

з жовтня 2020 р.

термін впровадження

Загальна чисельність спостережень 12

5. Результати за період з 10.2020 по 09.2022 рр.

позитивні (чисельність спостережень) 8

невизначені (чисельність спостережень) 4

негативні (чисельність спостережень) 0

6. Ефективність впровадження: 66,7 % (дозволяє передбачити ризик реалізації гнійно-септичних ускладнень, провести своєчасну профілактику та поліпшити перинатальні наслідки для вагітної і новонародженого)

7. Нотатки, пропозиції немає

Відповідні за впровадження, посада:

Медичний директор

КНП «Пологовий будинок №7» ОМР С. Чернієвська

Дата ___10.06.2022 р _____

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Пологовий будинок №7»

Одеської міської ради

керівник установи в якій проведено впровадження

Москаленко Т.Я.

_____2022 р.

А К Т ВПРОВАДЖЕННЯ

1.Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб прогнозування ризику розвитку істміко-цервікальної недостатності

2. Установа-розробник, адреса, автори: Манасова Г.С., Зелінський О.О., Діденкул Н.В., Кузьмин Н.В., Жовтенко О.В.

Кафедра акушерства і гінекології ОНМедУ, Валіховський провулок, 2.

3. Джерело інформації: Патент на винахід. №120819/ UA; заявл. 22.01.2019; опубл. від 10.02.2020 р., Бюл. №3

4. Впроваджено: КНП «Пологовий будинок №7» ОМР

найменування лікувально-профілактичної установи, адреса

(Одеса, вул. Космонавтів, 11/13)

з лютого 2020 р.

термін впровадження

Загальна чисельність спостережень 16

5. Результати за період з 02.2020 по 06.2022 рр.

позитивні (чисельність спостережень) 12

невизначені (чисельність спостережень) 4

негативні (чисельність спостережень) 0

6. Ефективність впровадження: 74,28% (прогнозування ризику розвитку істміко-цервікальної недостатності у вагітних дозволяє провести своєчасне коригування та запобігти передчасним пологам)

7. Нотатки, пропозиції немає

Відповідні за впровадження, посада:

Медичний директор

КНП «Пологовий будинок №7» ОМР С. Чернієвська

Дата _____10.06. 2022 р._____

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Пологовий будинок №5»

Одеської міської ради

керівник установи в якій проведено впровадження

Шпак І.В. _____

_____ 2022р.

А К Т ВПРОВАДЖЕННЯ

1.Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб прогнозування ризику розвитку істміко-цервікальної недостатності

2. Установа-розробник, адреса, автори: Манасова Г.С., Зелінський О.О., Діденкул Н.В., Кузьмин Н.В., Жовтенко О.В

Кафедра акушерства і гінекології ОНМедУ, Валіховський пров. 2.

3. Джерело інформації: Патент на винахід. №120819/ UA; заявл. 22.01.2019; опубл. від 10.02.2020 р., Бюл. №3

4. Впроваджено: КНП «Пологовий будинок №5» ОМР

найменування лікувально-профілактичної установи, адреса

(Одеса, вул. М. Говорова, 28)

з лютого 2020 р.- липень 2022

термін впровадження

Загальна чисельність спостережень 25

5. Результати за період з 02.2020 по 07.2022 рр.

позитивні (чисельність спостережень) 19

невизначені (чисельність спостережень) 6

негативні (чисельність спостережень) 0

6. Ефективність впровадження: 74,28% **(**прогнозування ризику розвитку істміко-цервікальної недостатності у вагітних дозволяє провести своєчасне коригування та запобігти передчасним пологам)

7. Нотатки, пропозиції немає

Відповідні за впровадження, посада:

Медичний директор

КНП «Пологовий будинок №5» ОМР Д. Железов

Дата _____19.07.2022 р._____

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Пологовий будинок №5»

Одеської міської ради

керівник установи в якій проведено впровадження

Шпак І.В.

_____2022 р.

А К Т ВПРОВАДЖЕННЯ

1.Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб прогнозування ризику внутрішньоутробного інфікування у вагітних

2. Установа-розробник, адреса, автори: Манасова Г.С., Зелінський О.О., Діденкул Н.В., Кузьмин Н.В.

Кафедра акушерства і гінекології ОНМедУ, Валіховський пров. 2.

3. Джерело інформації: Патент на винахід №121441/UA; заявл. 22.01.2019; опубл. від 25.05.2020 р., Бюл. №10

4. Впроваджено: КНП «Пологовий будинок №5» , ОМР

найменування лікувально-профілактичної установи, адреса

(Одеса, вул. М. Говорова 28)

з липня 2020 р.- вересень 2022

термін впровадження

Загальна чисельність спостережень 22

5. Результати за період з 07. 2020 по 09.2022 рр.

позитивні (чисельність спостережень) 16

невизначені (чисельність спостережень) 6

негативні (чисельність спостережень) 0

6. Ефективність впровадження: 72,7 % (дозволяє передбачити ризик реалізації гнійно-септичних ускладнень, провести своєчасну профілактику та поліпшити перинатальні наслідки для вагітної і новонародженого)

7. Нотатки, пропозиції немає

Відповідні за впровадження, посада:

Медичний директор

КНП «Пологовий будинок №5» ОМР Д. Железов

Дата __19.07.2022 р _____

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Пологовий будинок №5»

Одеської міської ради

керівник установи в якій проведено впровадження

Шпак І.В.

_____2022 р.

А К Т ВПРОВАДЖЕННЯ

1.Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб прогнозування ризику розвитку плацентарної дисфункції

2. Установа-розробник, адреса, автори: Манасова Г.С., Зелінський О.О., Діденкул Н.В., Кузьмин Н.В.

Кафедра акушерства і гінекології ОНМедУ, Валіховський пров. 2.

3. Джерело інформації: Патент на винахід №121440/UA; заявл. 21.01.2019; опубл. від 25.05.2020 р., Бюл. №10.

4. Впроваджено: КНП «Пологовий будинок №5» , ОМР

найменування лікувально-профілактичної установи, адреса

(Одеса, вул. М. Говорова 28)

з вересня 2020 р.- липень 2022

терміни впровадження

Загальна чисельність спостережень 24

5. Результати за період з 09. 2020 по 07.2022 рр.

позитивні (чисельність спостережень) 18

невизначені (чисельність спостережень) 6

негативні (чисельність спостережень) 0

6. Ефективність впровадження: 75 % (патогенетично обґрунтоване прогнозування ризику розвитку плацентарної дисфункції у вагітних дозволяє провести своєчасну профілактику та поліпшити перинатальні наслідки)

7. Нотатки, пропозиції нема

Відповідні за впровадження, посада:

Медичний директор

КНП «Пологовий будинок №5» ОМР Д. Железов

Дата ___19.07.2022 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Пологовий будинок №5»

Одеської міської ради

керівник установи в якій проведено впровадження

Шпак І.В. _____

_____2022 р.

А К Т ВПРОВАДЖЕННЯ

1.Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб прогнозування розвитку прееклампсії у вагітних з плацентарною дисфункцією

2. Установа-розробник, адреса, автори: Манасова Г.С., Діденкул Н.В., Кузьмин Н.В.

Кафедра акушерства і гінекології ОНМедУ, Валіховський пров. 2.

3. Джерело інформації: Патент на корисну модель №143253/UA; заявл. 29.07.2019; опубл. від 27.07.2020 р., Бюл. №14

4. Впроваджено: КНП «Пологовий будинок №5» ОМР

найменування лікувально-профілактичної установи, адреса

(Одеса, вул. М. Говорова 28)

з вересня 2020 р.- вересень 2022

термін впровадження

Загальна чисельність спостережень 18

5. Результати за період з 09. 2020 по 09.2022 рр.

позитивні (чисельність спостережень) 13

невизначені (чисельність спостережень) 5

негативні (чисельність спостережень) 0

6. Ефективність впровадження: 72,2 % (дозволяє прогнозувати ризик прееклампсії у вагітних з плацентарною дисфункцією, провести своєчасну таргетну профілактику та поліпшити перинатальні наслідки для вагітної і новонародженого)

7. Нотатки, пропозиції немає

Відповідні за впровадження, посада:

Медичний директор

КНП «Пологовий будинок №5» ОМР Д. Железов

Дата _19.07.2022 р _____

Директор КНП «Пологовий будинок №2»

Одеської міської ради

керівник установи в якій проведено впровадження

Голубенко М.Ю

16.12 2022 р.

А К Т ВПРОВАДЖЕННЯ

1.Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб прогнозування ризи внутрішньоутробного інфікування у вагітних

2. Установа-розробник, адреса, автори: Манасова Г.С., Зелінський О.С Діденкул Н.В., Кузьмин Н.В., Жовтенко О.В

Кафедра акушерства і гінекології ОНМедУ, Валіховський провулок, 2.

3. Джерело інформації: Патент на винахід №121441/UA; заявл. 22.01.201 опубл. від 25.05.2020 р., Бюл. №10

4. Впроваджено: КНП «Пологовий будинок №2» , ОМР

найменування лікувально-профілактичної установи, адреса

(Одеса, вул. Старопортофранківська, 24)

з березня 2020 р.

термін впровадження

Загальна чисельність спостережень 11

5. Результати за період з 03.2020 по 10.2022 рр.

позитивні (чисельність спостережень)	8
невизначені (чисельність спостережень)	3
негативні (чисельність спостережень)	0

6. Ефективність впровадження: 72,7 % (дозволяє передбачити ризик реалізаі гнійно-септичних ускладнень, провести своєчасну профілактику та поліпши перинатальні наслідки для вагітної і новонародженого)

7. Нотатки, пропозиції немає

Відповідні за впровадження, посада:

Медичний директор

КНП «Пологовий будинок №2» ОМР Т. Чуєва

Дата 15.06.2022 р

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Пологовий будинок №2»

Одеської міської ради

керівник установи в якій проведено впровадження

Голубенко М.Ю

16.11. 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1.Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб прогнозування ризику розвитку плацентарної дисфункції

2. Установа-розробник, адреса, автори: Манасова Г.С., Зелінський О.О., Діденкул Н.В., Кузьмин Н.В., Жовтенко О.В

Кафедра акушерства і гінекології ОНМедУ, Валіховський провулок, 2.

3. Джерело інформації: Патент на винахід №121440/UA; заявл. 21.01.2019; опубл. від 25.05.2020 р., Бюл. №10

4. Впроваджено: КНП «Пологовий будинок №2» , ОМР

найменування лікувально-профілактичної установи, адреса

(Одеса, вул. Старопортофранківська, 24)

з березня 2020 р.

термни впровадження

Загальна чисельність спостережень 11

5. Результати за період з 03.2020 по червень 2022 рр.

позитивні (чисельність спостережень) 8

невизначені (чисельність спостережень) 3

негативні (чисельність спостережень) 0

6. Ефективність впровадження: 72,7 % (патогенетично обґрунтоване прогнозування ризику розвитку плацентарної дисфункції у вагітних дозволяє провести своєчасну профілактику та поліпшити перинатальні наслідки)

7. Нотатки, пропозиції нема

Відповідні за впровадження, посада:

Медичний директор

КНП «Пологовий будинок №2» ОМР Т. Чуєва

Дата 15.06.2022 р

Директор КНП «Пологовий будинок №2»

Одеської міської ради

керівник установи в якій проведено впровадження

Голубенко М.Ю.

16.11. 2022 р.

А К Т ВПРОВАДЖЕННЯ

1.Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб прогнозування розвитку прееклампсії у вагітних з плацентарною дисфункцією

2. Установа-розробник, адреса, автори: Манасова Г.С., Діденкул Н.В., Кузьмин Н.В.

Кафедра акушерства і гінекології ОНМедУ, Валіховський провулок, 2.

3. Джерело інформації: Патент на корисну модель №143253/UA; заявл. 29.07.2019; опубл. від 27.07.2020 р., Бюл. №14

4. Впроваджено: КНП «Пологовий будинок №2» , ОМР

найменування лікувально-профілактичної установи, адреса

(Одеса, вул. Старопортофранківська, 24)

з жовтня 2020 р.

термін впровадження

Загальна чисельність спостережень 8

5. Результати за період з 11.2020 по 09.2022 рр.

позитивні (чисельність спостережень) 5

невизначені (чисельність спостережень) 3

негативні (чисельність спостережень) 0

6. Ефективність впровадження: 62,5 % (дозволяє прогнозувати ризик преєклампсії у вагітних з плацентарною дисфункцією, провести своєчасну таргетну профілактику та поліпшити перинатальні наслідки для вагітної і новонародженого)

7. Нотатки, пропозиції немає

Відповідні за впровадження, посада:

Медичний директор

КНП «Пологовий будинок №2» ОМР Т. Чуєва

Дата 15.06.2022 р

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Пологовий будинок №2»

Одеської міської ради

керівник установи в якій проведено впровадження

Голубенко М.Ю

16.11. 2022 р.

А К Т ВПРОВАДЖЕННЯ

1.Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб прогнозування ризику розвитку істміко-цервікальної недостатності

2. Установа-розробник, адреса, автори: Манасова Г.С., Зелінський О.О., Діденкул Н.В., Кузьмин Н.В., Жовтенко О.В

Кафедра акушерства і гінекології ОНМедУ, Валіховський провулок, 2.

3. Джерело інформації: Патент на винахід. №120819/ UA; заявл. 22.01.2019; опубл. від 10.02.2020 р., Бюл. №3

4. Впроваджено: КНП «Пологовий будинок №2» , ОМР

найменування лікувально-профілактичної установи, адреса

(Одеса, вул. Старопортофранківська, 24)

з березня 2020 р.

термін впровадження

Загальна чисельність спостережень 14

5. Результати за період з 03.2020 по 06.2022 рр.

позитивні (чисельність спостережень) 10

невизначені (чисельність спостережень) 3

негативні (чисельність спостережень) 0

6. Ефективність впровадження: 70% **(**прогнозування ризику розвитку істміко-цервікальної недостатності у вагітних дозволяє провести своєчасне коригування та запобігти передчасним пологам)

7. Нотатки, пропозиції немає

Відповідні за впровадження, посада:

Медичний директор

КНП «Пологовий будинок №2» ОМР Т. Чуєва

Дата 15.06.2022 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
Комунального некомерційного підприємства
«Пологовий будинок №3» Миколаївської міської ради

Іщенко О.М.

"__" _____ 2022 г.

А К Т ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб прогнозування ризику розвитку істміко-цервікальної недостатності

2. **Установа-розробник, адреса, автори:** Манасова Г.С., Зелінський О.О., Діденкул Н.В., Кузьмін Н.В., Жовтенко О.В
Кафедра акушерства и гинекології ОНМедУ, Валіховський пров. 2.

3. **Джерело інформації: Патент на винахід.** №120819/ UA; заявл. 22.01.2019; опубл. від 10.02.2020 р., Бюл. №3

4. **Впроваджено:** КНП «Пологовий будинок №3»
найменування лікувально-профілактичної установи, адреса
Миколаївської міської ради
з березня 2020 р.- липень 2022 р.
строки впровадження

Загальна чисельність спостережень 23

5. **Результати за період** з 02.2020 по 07.2022 рр.

позитивні (чисельність спостережень)	17
невизначені (чисельність спостережень)	6
негативні (чисельність спостережень)	0

6. **Ефективність впровадження:** 73,9% (прогнозування ризику розвитку істміко-цервікальної недостатності у вагітних дозволяє провести своєчасне коригування та запобігти передчасним пологам)

7. **Нотатки, пропозиції** немає

Відповідні за впровадження, посада:

Медичний директор
КНП «Пологовий будинок №3»
Миколаївської міської ради, к.мед.н. А. Грибанов

19.07.2022 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
Комунального некомерційного підприємства
«Пологовий будинок №3» Миколаївської міської ради

Іщенко О.М.

"____" _____ 2022 г.

А К Т ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб прогнозування ризику розвитку плацентарної дисфункції

2. Установа-розробник, адреса, автори: Манасова Г.С., Зелінський О.О., Діденкул Н.В., Кузьмін Н.В.
Кафедра акушерства и гинекології ОНМедУ, Валіховський пров. 2.

3. Джерело інформації: Патент на винахід №121440/UA; заявл. 21.01.2019; опубл. від 25.05.2020 р., Бюл. №10.

4. Впроваджено: КНП «Пологовий будинок №3»
найменування лікувально-профілактичної установи, адреса
Миколаївської міської ради
з жовтня 2020 р.- липень 2022
строки впровадження

Загальна чисельність спостережень 21

5. Результати за період з 10. 2020 по 07.2022 рр.

позитивні (чисельність спостережень)	15
невизначені (чисельність спостережень)	4
негативні (чисельність спостережень)	0

6. Ефективність впровадження: 71,4% (патогенетично обґрунтоване прогнозування ризику розвитку плацентарної дисфункції у вагітних дозволяє провести своєчасну профілактику та поліпшити перинатальні наслідки)

7. Нотатки, пропозиції немає

Відповідальний за впровадження:
Медичний директор
КНП «Пологовий будинок №3»
Миколаївської міської ради, к.мед.н. А. Грибанов

19.07.2022 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
Комунального некомерційного підприємства
«Пологовий будинок №3» Миколаївської міської ради

_____ **Іщенко О.М.**

«___» _____ 2022 г.

А К Т ВПРОВАДЖЕННЯ

1.Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб прогнозування ризику внутрішньоутробного інфікування у вагітних

2. Установа-розробник, адреса, автори: Манасова Г.С., Зелінський О.О., Діденкул Н.В., Кузьмін Н.В.
Кафедра акушерства и гинекології ОНМедУ, Валіховський пров. 2.

3. Джерело інформації: Патент на винахід №121441/UA; заявл. 22.01.2019; опубл. від 25.05.2020 р., Бюл. №10

4. Впроваджено: КНП «Пологовий будинок №3»
найменування лікувально-профілактичної установи, адреса
Миколаївської міської ради
з липня 2020 р.- вересень 2022
строки впровадження

Загальна чисельність спостережень 19

5. Результати за період з 07. 2020 по 09.2022 рр.

позитивні (чисельність спостережень)	14
невизначені (чисельність спостережень)	5
негативні (чисельність спостережень)	0

6. Ефективність впровадження: 73,7% (дозволяє передбачити ризик реалізації гнійно-септичних ускладнень, провести своєчасну профілактику та поліпшити перинатальні наслідки для вагітної і новонародженого)

7. Нотатки, пропозиції немає

Відповідні за впровадження, посада:

Медичний директор
КНП «Пологовий будинок №3»
Миколаївської міської ради, к.мед.н. А. Грибанов

19.07.2022 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
Комунального некомерційного підприємства
«Пологовий будинок №3» Миколаївської міської ради

_____ **Ішенко О.М.**

"___" _____ 2022 г.

А К Т ВПРОВАДЖЕННЯ

1.Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб прогнозування розвитку преєклампсії у вагітних з плацентарною дисфункцією

2. Установа-розробник, адреса, автори: Манасова Г.С., Діденкул Н.В., Кузьмін Н.В.

Кафедра акушерства и гинекології ОНМедУ, Валіховський пров. 2.

3. Джерело інформації: Патент на корисну модель №143253/UA; заявл. 29.07.2019; опубл. від 27.07.2020 р., Бюл. №14

4. Впроваджено: КНП «Пологовий будинок №3»
найменування лікувально-профілактичної установи, адреса

Миколаївської міської ради

з вересня 2020 р.- вересень 2022 р.
строки впровадження

Загальна чисельність спостережень 16

5. Результати за період з 09. 2020 по 09.2022 рр.

позитивні (чисельність спостережень)	10
невизначені (чисельність спостережень)	6
негативні (чисельність спостережень)	0

6. Ефективність впровадження: 62,5% (дозволяє прогнозувати ризик преєклампсії у вагітних з плацентарною дисфункцією, провести своєчасну таргетну профілактику та поліпшити перинатальні наслідки для вагітної і новонародженого)

7. Нотатки, пропозиції немає

Відповідні за впровадження, посада:

Медичний директор
КНП «Пологовий будинок №3»
Миколаївської міської ради, к.мед.н. А. Грибанов

19.07.2022 р.