

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

***БЕРЛІНСЬКА ЛЮДМИЛА ІВАНІВНА***

УДК 616.3-06:616.8-009.24:616.61]-07-036

***ДИСЕРТАЦІЯ***

**РАННЯ ДІАГНОСТИКА ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ПОШКОДЖЕННЯ  
НИРОК ПРИ ПРЕЕКЛАМПСІЇ У ВАГІТНИХ**

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

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

\_\_\_\_\_ Л.І. Берлінська

Науковий керівник: Марічерда Валерія Геннадіївна, доктор медичних наук,  
професор

Одеса – 2023

## **АНОТАЦІЯ**

*Берлінська Л. І.* Рання діагностика та прогнозування пошкодження нирок при преєклампсії у вагітних. — Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 — «Медицина». — Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2023.

Дисертаційна робота присвячена вдосконаленню методів ранньої діагностики пошкодження нирок та прогнозуванню преєклампсії на доклінічному етапі маніфестації у вагітних.

Для досягнення поставленої мети виконання роботи здійснено в чотири етапи. На першому етапі дослідження у 91 вагітної жінки на першому триместрі гестації проведено збір анамнестичних чинників, що впливають на розвиток преєклампсії. Розподіл на групи базувався згідно до рекомендацій Міжнародної федерації гінекології та акушерства за 2019 рік. До основної групи (I<sub>1</sub>) увійшло 56 вагітних, у яких в наявності був один високий або декілька помірних анамнестичних факторів ризику виникнення преєклампсії, та 35 практично здорових вагітних, що склали контрольну групу (I<sub>2</sub>).

У результаті дослідження вікового складу вагітних та антропометричних даних було встановлено, що вік жінок загальної групи знаходився в діапазоні від 15 до 42 років, середній показник за віком становить (30,53±0,62) років (95 % ДІ: 29,3–31,75),  $p = 0,006$ ; віковий склад жінок в основній групі (I<sub>1</sub>) становить (31,88±0,86) років (95 % ДІ: 30,19–33,56) і був вище у порівнянні із аналогічним показником у контрольній групі (I<sub>2</sub>) (28,37±0,74) років (95 % ДІ: 26,92–29,82). Вік більше 35 років в основній групі становить 22 (24,18 %), в контрольній 5 (5,49 %). Середня вага жінок до вагітності в основній групі склала (73,69±2,48) кг (95 % ДІ: 68,83–78,54) з індексом маси тіла (ІМТ) (26,7±0,86) кг/м<sup>2</sup> (95 % ДІ: 25–28,39), тоді як в контрольній показник ваги

становить  $(61,85 \pm 1,48)$  кг/м<sup>2</sup> (95 % ДІ: 58,96–64,75) та ІМТ  $(22,5 \pm 0,59)$  кг/м<sup>2</sup> (95 % ДІ: 21,35–23,65), таким чином у жінок, що знаходяться в групі ризику по розвитку ПЕ відзначено статистично значиму збільшену вагу та ІМТ порівняно зі здоровими вагітними ( $p < 0,001$ ). При аналізі акушерського анамнезу та екстрагенітальної патології в дослідження увійшло 36 (39,56 %) жінок з першою вагітністю, з них 23 (25,27 %) до основної та 13 (14,29 %) до контрольної груп; інтервал між вагітностями 10 та більше років в групі І<sub>1</sub> становить 8 (14,55 %) та в контрольній 2 (3,64 %); основну групу склали також вагітні з такими чинниками як: багатоплідна вагітність двійнею 2 (2.2 %), з хворобами нирок в анамнезі 21 (23,08 %), наявність хронічної гіпертонії 3 (3,33 %), антифосфоліпідний синдром 2 (2.2 %), екстракорпоральне запліднення 5 (5,49 %), ПЕ під час попередньої вагітності 5 (9,09 %), ПЕ у матері 8 (8,79 %).

На другому етапі розподіл на підгрупи базувався на лабораторно-інструментальних дослідженнях: визначення при ультразвуковому дослідженні місця розташування плаценти, дослідження сироваткових маркерів ниркової функції (цистатину С, креатинину, сечовини). При ультразвуковому дослідженні у терміні 18–20 тижнів гестації, сформовано дві підгрупи: ІІ<sub>1</sub> — 47 (51,65 %) вагітних з розташуванням плаценти по передній стінці матки та ІІ<sub>2</sub> — 44 (48,35 %) вагітних з розташуванням плаценти по задній стінці матки. При проведенні лабораторних досліджень маркерів ниркової функції, що визначали на 18–36 тижнів гестації у вагітних без клінічних проявів ПЕ, розподіл на підгрупи визначали базуючись на показниках рівнів сироваткового цистатину С: ІІ<sub>3</sub> — 27 (29,67 %) вагітних з рівнем цистатину С  $> 1,0$  мг/л та ІІ<sub>4</sub> — 64 (70,33%) вагітних з рівнем цистатину С  $< 1,0$  мг/л.

У результаті дослідження було встановлено, що середні показники сироваткового цистатину С в групі І<sub>1</sub> становили  $(1,1 \pm 0,05)$  мг/л (95 % ДІ: 1,01–1,19) і були достовірно вищими у порівнянні із аналогічними показниками в І<sub>2</sub> —  $(0,89 \pm 0,05)$  мг/л (95 % ДІ: 0,79–0,98), ( $d$  Коєна = 0,65 (95% ДІ: 0,55–0,75),  $p =$

0,003)). Це доводить, що рівні значень цистатину С значно та достовірно підвищені в групі вагітних з ризиком ПЕ у порівнянні із контрольною групою. При розрахунку ШКФ за цистатином С середні рівні в групі I<sub>1</sub> становлять (76,66±2,97) мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (95 % ДІ: 70,84–82,48), що свідчить про порушення фільтраційної системи нирок, та в I<sub>2</sub> — (97,57±3,58) мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (95 % ДІ: 90,56–104,59) — порушення функції нирок відсутні. Статистична достовірність склала  $d$  Коєна = 0,96 (95 % ДІ: 0,85–1,07),  $p < 0,001$ . Таким чином, можливо припустити, що ризик пошкодження нирок у вагітних з обтяженим анамнезом, значно вище ніж у здорових та з високою вірогідністю може призвести до розвитку ПЕ. При порівнянні показників цистатину С та ШКФ за цистатином С між групами II<sub>1</sub> та II<sub>2</sub> спостерігалось підвищення цистатину С більше 1,0 мг/л в групі II<sub>1</sub> (1,08±0,05) мг/л, тоді як у II<sub>2</sub> показники не перевищили референтні значення норми (0,95±0,05) мг/л, що також відзначилось на значеннях ШКФ — в групі II<sub>1</sub> фільтраційна здатність нирок знижена (79,53±3,72) мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, а в групі II<sub>2</sub> функція нирок не порушена (90,23±3,2) мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. Рівні креатиніну в групі I<sub>1</sub> становлять (75,24±1,59) мкмоль/л (95 % ДІ: 72,12–78,35) та (67,56±1,34) мкмоль/л (95 % ДІ: 64,93–70,19) — відповідно в групі I<sub>2</sub>, зі статистичною значимістю  $d$  Коєна=0,73 (95 % ДІ: 0,62–0,83),  $p=0,001$ . При аналізі ШКФ за креатиніном середні показники становлять в I<sub>1</sub> групі (92,34±2,17) мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (95 % ДІ: 88,09–96,59) та (104,97±2,21) мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (95 % ДІ: 100,63 - 109,31) в групі I<sub>2</sub>. Значення статистично достовірні ( $d$  Коєна = 0,84 (95 % ДІ: 0,73–0,94)  $p < 0,001$ . Референтні значення креатиніну та розрахована ШКФ за креатиніном знаходяться в межах норми для здорових вагітних, що порівняно з цистатином С не дає змогу діагностувати порушення функції нирок на доклінічному етапі. Рівні сечовини в групах I<sub>1</sub> (3,31±0,16) ммоль/л (95 % ДІ: 3–3,61) та I<sub>2</sub> (3,08±0,29) ммоль/л (95 % ДІ: 2,52–3,64) статистично не значущі ( $d$  Коєна = 0,16 (95% ДІ: 0,07–0,26),  $p=0,448$ ) та знаходяться в межах референтних норм. Таким чином, показники сироваткових креатиніну та сечовини не є

діагностично значущими маркерами на ранніх стадіях порушення ниркової функції.

На третьому етапі проведено аналіз анамнестичного, лабораторного та інструментального дослідження в залежності від наявності клінічного діагнозу преєклампсія.

В дослідженні з 91 вагітної ПЕ розвилась у 26 (28,57 %) жінок, які склали групу III<sub>1</sub> та 65 (71,43 %) жінок не розвинулася, що віднесено до групи III<sub>2</sub>.

При аналізі анамнестичних факторів ризику преєклампсії віковий склад вагітних в групах I<sub>1</sub> порівняно з I<sub>2</sub> статистично достовірно перевищував показники —  $p < 0,05$ , але різниці між групами III<sub>1</sub> та III<sub>2</sub> не відзначено ( $p > 0,05$ ). При аналізі діаграми робочих характеристик приймача (ROC) площі під кривою (AUC) суттєвої різниці не продемонстровано між віком та розвитком ПЕ (AUC в групі III<sub>1</sub> становить 0,54, III<sub>2</sub> — 0,46), модель є незадовільною. У жінок з віком 35 років, або більше по відношенню до ПЕ відзначено чутливість 70,77% та специфічність 30,77 %, з точністю 59,34 %, відношення шансів склало 1,08 (95 % ДІ: 0,4–2,89), але  $p > 0,05$ . Також відзначено статистично значиму різницю ваги та індексу маси тіла жінок до вагітності поміж групами I<sub>1</sub> та I<sub>2</sub>,  $p < 0,001$ , тоді як, при аналізі між групами III<sub>1</sub> та III<sub>2</sub> в значеннях ваги та ІМТ статистична різниця відсутня ( $p > 0,05$ ). При ROC аналізі AUC ІМТ вагітних по відношенню до ПЕ відмічено середню якість (0,62) у жінок в групі III<sub>1</sub>, а в групі III<sub>2</sub> — (0,38) – незадовільну, що дозволяє припустити незначну ймовірність впливу збільшення ІМТ на розвиток ПЕ. При співвідношенні ІМТ  $> 30 \text{ кг/м}^2$  щодо ПЕ розраховано чутливість 84,62 % та специфічність 23,08 % з точність 67,03 %, відношення шансів склало 1,65 (95% ДІ: 0,53–5,13), але  $p > 0,05$ . При максимальних значеннях ІМТ  $36,85 \text{ кг/м}^2$  щодо ПЕ чутливість 60 %, специфічність 90,91 % з точністю 81,25 %, відношення шансів складає 15. Таким чином, спостерігався високий ризик ПЕ у вагітних починаючи з другого ступеню ожиріння.

При аналізі акушерського анамнезу до групи III<sub>1</sub> увійшло 13 першовагітних (50 %): 8 вагітних з групи I<sub>1</sub> та 5 — I<sub>2</sub> (практично здорові). Таким чином, з відомих факторів щодо ризику ПЕ, основним чинником у 5(19,23 %) вагітних з 26 (100 %) III<sub>1</sub> групи, є перша вагітність. При коригуванні ПЕ з першою вагітністю відношення шансів в дослідженні склало 1,83 (95 % ДІ: 0,73–4,59), чутливість 76,36 %, специфічність 36,11 % та точність 60,44 %. Найвагомий вплив на розвиток ПЕ у першовагітних з групи I<sub>1</sub> відзначено при поєднанні з хронічними хворобами нирок (у 6 з 8 першовагітних). При аналізі розподілу факторів ризику прееклампсії у першовагітних статистичну значимість відзначено при поєднанні з хронічними хворобами нирок — відношення шансів (ВШ) = 0,3 (95 % ДІ: 0,11–0,83)  $p = 0,033$ . Такі фактори ризику як, вік 35 років, або більше (ВШ= 0,32 (95 % ДІ: 0,12–0,91), ожиріння (ВШ= 0,65 (95 % ДІ: 0,2–2,04), багатоплідна вагітність (ВШ = 1,54 (95 % ДІ: 0,09–25,48), екстракорпоральне запліднення (ВШ= 0,36 (95 % ДІ: 0,04–3,4) та антифосфоліпідний синдром (ВШ = 1,54 (95% ДІ: 0,09–25,48) — статистично незначимі ( $p > 0,05$ ). Таким чином, найвагомий вплив на розвиток ПЕ у першовагітних належить захворюванню нирок в анамнезі.

Скориговані акушерські фактори, що призвели до ПЕ, можливо виділити у напрямку зниження важливості наступним чином:

1. Під час попередньої вагітності ПЕ ВШ 6 (95 % ДІ: 0,88–40,87).
2. Багатоплідна вагітність ВШ 2,56 (95 % ДІ: 0,15–42,53).
3. Перша вагітність ВШ 1,83 (95 % ДІ: 0,73–4,59).
4. ЕКЗ ВШ 1,72 (95 % ДІ: 0,27–10,96).
5. ПЕ у матері ВШ 1,57 (95 % ДІ: 0,35–7,08).
6. Інтервал  $\geq 10$  років між вагітностями ВШ 0,77 (95 % ДІ: 0,14–4,2).

Серед екстрагенітальних захворювань найбільший вплив на розвиток ПЕ відзначено при АФС (ВШ 2,56 (95 % ДІ: 0,15–42,53)), тоді як захворювання нирок в анамнезі (ВШ 1 (95 % ДІ: 0,34–2,94)) та хронічна гіпертензія (ВШ 0,18 (95 % ДІ: 0,02–2,08)) в дослідженні відзначено як низькі показники.

Таким чином, в дослідженні найвагомим фактором ризику є ПЕ під час попередньої вагітності. Другу позицію займає багатоплідна вагітність та антифосфоліпідний синдром. Проте, при поєднанні факторів, особливо з хронічними захворюваннями нирок та/або материнськими характеристиками, ризик розвитку ПЕ збільшується. При аналізі материнських факторів щодо розвитку ПЕ чутливість 37,50 %, специфічність 85,71 % та точність 56,04 %.

При аналізі особливості розташування плаценти до групи III<sub>1</sub> (26 (28,57 %) віднесено 19 (20,88 %) вагітних з розташуванням плаценти по передній стінці матки та у 7 (7,69 %) вагітних відповідно задньому розташуванню. При розрахунку 100 % еквіваленту: 73,07 % — переднє розташування плаценти та 26,93 % відповідно задньому розташуванню плаценти. Відношення шансів щодо ризику розвитку ПЕ при розташуванні плаценти по передній стінці матки складає 3,59 (95 % ДІ: 1,32–9,71) з чутливістю 56,92 % та специфічністю 73,08 %, точність 61,54 % ( $p = 0,019$ ).

Рівні цистатину С статистично значно ( $p < 0,001$ ) відрізняються між групами III<sub>1</sub> та III<sub>2</sub>. Так в групі III<sub>1</sub> значення становлять  $(1,46 \pm 0,06)$  мг/л (95 % ДІ: 1,35–1,57), тобто на доклінічному етапі реалізації ПЕ вони перевищували референтну норму 1,0 мг/л; в групі III<sub>2</sub> показники знаходяться в межах норми та становлять  $(0,84 \pm 0,01)$  мг/л (95% ДІ: 0,81–0,86). При підрахунку ШКФ за цистатином С в III<sub>1</sub> групі відзначено значне порушення фільтраційної системи нирок –  $(52,46 \pm 2,08)$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (95 % ДІ: 48,39–56,54), тоді як в групі III<sub>2</sub> показник в межах норми —  $(97,6 \pm 1,64)$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (95 % ДІ: 94,38–100,82). При РОК – аналізі в групі з ПЕ для значень цистатину С 1,02–1,12 площа під кривою дорівнює 1, що характеризує модель, як відмінну, з чутливістю 92,86 %, специфічністю 98,48 % та точністю 96,81 %. При аналізі співвідношення

рівнів цистатину С більше 1.0 мг/л та розвитком ПЕ відзначено чутливість 98,46 %, специфічність 100 % та точність 98,9 %,  $p < 0,001$ .

Середній рівень сироваткового креатиніну у вагітних, що в подальшому розвинули преєклампсію (Ш<sub>1</sub>), був  $(76,68 \pm 1,81)$  мкмоль/л зі ШКФ за креатиніном  $(90,23 \pm 2,83)$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> та знаходяться в межах референтної норми для здорових вагітних. Рівні сироваткової сечовини в усіх досліджуваних групах знаходяться в межах референтної норми здорових вагітних.

На четвертому етапі дослідження проведено аналіз в групі Ш<sub>1</sub> (26 (28,57 %) з метою визначення клінічної форми, базуючись на рекомендаціях розширеного визначення ПЕ Міжнародним товариством з вивчення гіпертензії при вагітності (ISSHP). До IV<sub>1</sub> групи віднесено вагітних з класичною формою ниркової недостатності (16 (17.58 %)): гіпертензія, набряки та протеїнурія ( $\geq 300$  мг / добу; або показник індикаторної смужки  $\geq 2+$ ); IV<sub>2</sub> група жінок з печінковою недостатністю (5 (5.49 %)): гіпертензія, скарги на нудоту та біль в епігастральній ділянці, підвищення трансаміназ печінки та протеїнурія різного ступеню; до IV<sub>3</sub> групи увійшли жінки з матково-плацентарною дисфункцією (5 (5.49 %)): гіпертензія, порушення кровотоку фетоплацентарного комплексу різного ступеню, затримка розвитку плода. Середні значення середнього артеріального тиску (САТ) в преєклампсійній групі (Ш<sub>1</sub>) дорівнювали 114,9, середні значення протеїнурії в групі —  $(0,99 \pm 1,67)$  г/л (95 % ДІ: 0,35–1,64). Найвищі середні значення САТ спостерігалися при клінічній формі печінкової недостатності (117,4) та найменші — при клінічній маніфестації матково-плацентарної дисфункції (112,4). Рівні протеїнурії були вище при нирковій недостатності —  $(1,29 \pm 1,96)$  г/л (95 % ДІ: 0,33–2,25) та найнижче при плацентарній дисфункції —  $(0,18 \pm 0,11)$  г/л (95 % ДІ: 0,09–0,28).

Найвагоміші фактори, що призвели до ПЕ за клінічними формами при ведучому синдромі ниркової недостатності: розташування плаценти по



передній стінці матки (75 %), перша вагітність (46,15 %), вік вагітної 35 років або більше (37,5 %), хронічні захворювання нирок в анамнезі (31,25 %), ПЕ при попередніх пологах (20 %) та інтервал між вагітностями >10 років (20 %), ІМТ>30 кг/м<sup>2</sup> (18,75 %), ЕКЗ (12,5 %) та хронічна гіпертензія (12,5 %), АФС (6,25 %). При ведучому синдромі ПЕ з печінковою недостатністю: ПЕ при попередніх пологах (100 %), перша вагітність (80 %), розташування плаценти по передній стінці матки (40 %) та ПЕ у матері (40 %), хронічні захворювання нирок (20 %). При ведучому синдромі ПЕ з матково-плацентарною дисфункцією: розташування плаценти по передній стінці матки (100 %), перша вагітність (60 %) та ІМТ>30 кг/м<sup>2</sup> (60 %), вік вагітної 35 років або більше (40 %), ПЕ у матері (20 %) та багатоплідна вагітність (20 %).

Таким чином, в усіх клінічних групах преєклампсії найвагомішими є — передне розташування плаценти та перша вагітність, рівні сироваткового цистатину С перевищували референтні значення здорових жінок. При гострій нирковій недостатності відзначено наявність у вагітних хронічних захворювань нирок та вік вагітної 35 років або більше. При синдромі печінкової недостатності превалює наявність преєклампсії у матері та при попередніх пологах. Вплив на розвиток матково-плацентарного синдрому преєклампсії відзначено при ІМТ>30 кг/м<sup>2</sup> та вік вагітної 35 років або більше.

Незалежно від розподілу за клінічними формами ПЕ значення біомаркера гострого пошкодження нирок цистатину С на доклінічному етапі реалізації ПЕ перевищували референтні показники (1.0 мг/л) здорових жінок.

Таким чином, отримані результати дослідження, дозволяють виявити пошкодження функції нирок на доклінічному етапі розвитку ПЕ, значення маркера ниркової функції цистатину С не залежать від маніфестації клінічної форми.

Отримані результати дослідження дозволяють створити триетапну комбіновану скринінгову модель виявлення преєклампсії.

Перший етап — збір анамнестичних материнських чинників та формування груп ризику щодо розвитку прееклампсії відповідно до загальноприйнятих факторів міжнародних профспілок, який проводиться на першому триместрі вагітності.

Другий етап — при проведенні ультразвукового скринінгу на другому триместрі гестації вагітних з переднім розташуванням плаценти нами пропонується відносити до групи ризику по розвитку прееклампсії.

Третій етап — вагітним, яких було віднесено на першому та другому етапі до групи ризику щодо прееклампсії, рекомендувати визначення показників біомаркера гострого пошкодження нирок – сироваткового цистатину С. При значеннях показників маркера гострого пошкодження нирок сироваткового цистатину С більше 1,0 мг/л вагітних відносити до групи високого ризику розвитку прееклампсії та провести необхідні рекомендовані профілактичні та лікувальні заходи.

Триетапна комплексна скринінгова модель є обґрунтованою широкою доступністю, низькою собівартістю, неінвазивністю та високою специфічністю і чутливістю щодо виявлення прееклампсії у комплексному використанні.

### ***Наукова новизна отриманих результатів***

Вперше визначено значення маркера гострого пошкодження нирок цистатину С у практично здорових вагітних та у вагітних, що віднесені до групи ризику розвитку прееклампсії.

Вперше проведено дослідження сироваткового цистатину С, в якості скринінгу, щодо визначення наявності порушення функції нирок у клінічно здорових вагітних на другому та третьому триместрах гестації в якості маркера розвитку прееклампсії.

Вперше порівняно та проаналізовано значення ниркових біомаркерів, таких як, сироваткові креатинін, цистатин С та сечовина у клінічно здорових вагітних, і виявлено порушення функції нирок у вагітних за значеннями цистатину С при референтних значеннях норми креатиніну та сечовини.

Вперше визначені показники сироваткового цистатину С (більше 1.0 мг/л), при яких запропоновано відносити вагітних до групи високого ризику розвитку прееклампсії.

Вперше проведено аналіз впливу материнських чинників та виявлено зв'язок з клінічними проявами маніфестації ПЕ в залежності від пошкодження органів – мішені.

Вперше визначена триетапна комплексна скринінгова модель прогнозування раннього розвитку прееклампсії на основі: узгоджених міжнародними професійними спілками акушерства та гінекології високих та помірних факторів ризику розвитку ПЕ, які визначаються на першому триместрі гестації, розташування плаценти, що визначаються при проведенні ультразвукового дослідження на другому триместрі гестації та дослідження значень сироваткового цистатину С на другому та третьому триместрах гестації.

### ***Практичне значення отриманих результатів***

Для ранньої діагностики порушення функції нирок у вагітних, що мають анамнестичні фактори ризику розвитку ПЕ, запропоновано визначення сироваткового цистатину С.

Для визначення порушення функції нирок та ранньої діагностики розвитку ПЕ відзначено показники цистатину С більше 1.0 мг/л. (Патент України на корисну модель № 141512 від 10.04.2020).

Для прогнозування та раннього виявлення розвитку ПЕ запропоновано визначення сироваткового цистатину С у вагітних з розташуванням плаценти по передній стінці матки.

Запропонована модель клінічної форми ПЕ на основі прояву провідного синдрому пошкодження органу – мішені.

Розроблено комплексну скринінгову модель прогнозування та раннього розвитку преєклампсії у вагітних, що мають один високий або декілька помірних анамнестичних чинників згідно рекомендаціям Міжнародної федерації гінекології та акушерства, що дозволяє прогнозувати та діагностувати розвиток преєклампсії на доклінічному етапі реалізації.

### ***Впровадження результатів дослідження***

Результати дослідження впроваджено в клінічну практику КНП «Пологовий будинок №5», жіночої консультації №7 (м. Одеса), КНП «Пологовий будинок №7», жіночої консультації №8 (м. Одеса), КНП «Пологовий будинок №2», жіночої консультації №3 (м. Одеса), КНП «Миколаївська обласна клінічна лікарня» Миколаївської обласної ради (м. Миколаїв), КНП «Пологовий будинок №3» Миколаївської міської ради (м. Миколаїв). Матеріали включено у навчально-методичне забезпечення учбового процесу для студентів 6 курсу медичного факультету – розділ «Акушерство та гінекологія», тема «Тема 31. Ранні гестози. Гіпертензивні розлади при вагітності. Преєклампсія. Еклампсія» кафедри акушерства та гінекології ОНМедУ.

***Ключові слова:*** вагітність, преєклампсія, чинники преєклампсії, ниркова недостатність, цистатин С, креатинін, швидкість клубочкової фільтрації, плацента, плацентарна дисфункція, скринінг.

## ABSTRACT

*Berlinska L. I.* Early diagnosis and prediction of kidney damage in preeclampsia of pregnancy. — Qualifying scientific work as a manuscript.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 “Health care” in the specialty 222 — “Medicine”. — The Odesa National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Odesa, 2023.

The thesis is devoted to the improvement of early detection of kidney damage and prediction of preeclampsia (PE) at the preclinical manifestation in pregnant women.

The work was carried out in four stages. At the first stage of the study, anamnestic factors affecting PE development were collected in 91 pregnant women at the first trimester of pregnancy. The division into groups was based according to recommendations of the International Federation of Gynecology and Obstetrics for 2019. The main group (I<sub>1</sub>) included 56 pregnant women who had one high or several moderate anamnestic PE risk factors for preeclampsia, the control group (I<sub>2</sub>) included 35 practically healthy pregnant women.

Examination of the maternal age and anthropometric data revealed that the maternal age in the general group ranged from 15 to 42 years, the average age indicator was (30.53±0.62) years (95 % CI: 29.3–31.75), p=0.006; the maternal age composition in the main group (I<sub>1</sub>) was (31.88±0.86) years (95 % CI: 30.19–33.56) and was higher in comparison with the similar indicator in the control group (I<sub>2</sub>) (28.37±0.74) years (95 % CI: 26.92–29.82). The age older than 35 in the main group was in 22 (24.18 %) women, in the control group 5 — (5.49 %). The average weight of women before pregnancy in the main group was (73.69±2.48) kg (95 % CI: 68.83–78.54) with a body mass index (BMI) (26.7±0.86) kg/m<sup>2</sup> (95 % CI: 25–28.39), while in the control weight indicator was (61.85±1.48) kg/m<sup>2</sup> (95 % CI: 58.96–64.75) and BMI (22.5±0.59) kg/m<sup>2</sup> (95 % CI: 21.35–23.65). So, the women who are

at PE development risk have a statistically significant increased weight and BMI compared to healthy pregnant women ( $p < 0.001$ ). In the analysis of obstetric anamnesis and extragenital pathology, 36 (39.56 %) women with their first pregnancy were included in the study, of them 23 (25.27 %) were in main and 13 (14.29 %) — in the control group; the interval between pregnancies of 10 years or more in group I<sub>1</sub> was 8 (14.55 %) and in the control group 2 (3.64 %). The main group included the pregnant women with the following factors: multiple pregnancy with twins 2 (2.2 %), with a history of kidney diseases 21 (23.08 %), presence of chronic hypertension 3 (3.33 %), antiphospholipid syndrome 2 (2.2 %), *in vitro* fertilization 5 (5.49 %), PE during the previous pregnancy 5 (9.09 %), PE in a pregnant's mother 8 (8.79 %).

At the second stage, the division into subgroups was based on laboratory-instrumental studies: ultrasound exam of the placenta position, examination of serum markers of renal function (cystatin C, creatinine, urea). During the ultrasound examination at the period of 18–20 weeks of gestation, two subgroups were formed: II<sub>1</sub> — 47 (51.65 %) pregnant women with anterior placenta and II<sub>2</sub> — 44 (48.35 %) — with posterior placenta. When conducting laboratory studies of renal function markers, which were determined at 18–36 weeks of gestation without clinical manifestations of PE, the distribution into subgroups was determined based on serum cystatin C indicators: II<sub>3</sub> — 27 (29.67 %) pregnant women with cystatin C level  $> 1.0$  mg/l and II<sub>4</sub> — 64 (70.33 %) pregnant women with cystatin C level  $< 1.0$  mg/l.

The study revealed that the average indicators of serum cystatin C in group I<sub>1</sub> were  $(1.1 \pm 0.05)$  mg/l (95 % CI: 1.01–1.19) and were significantly higher in comparison with the similar ones in the group I<sub>2</sub> —  $(0.89 \pm 0.05)$  mg/l (95 % CI: 0.79–0.98), Cohen's  $d = 0.65$  (95 % CI: 0.55–0.75),  $p = 0.003$ ). This proves that the cystatin C levels are significantly and reliably increased in the PE risk group as compared to the control group. When calculating GFR according to cystatin C, the average levels in the group I<sub>1</sub> were  $(76.66 \pm 2.97)$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (95 % CI: 70.84–82.48), which

indicates glomerular filtration disorders. No kidney function disorders occurred in the group I<sub>2</sub> — (97.57±3.58) ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (95 % CI: 90.56–104.59). Statistical reliability — Cohen's d=0.96 (95 % CI: 0.85–1.07), p<0.001. So, it is possible to assume that the risk of kidney damage in pregnant women with a burdened history is much higher than in healthy women and highly likely can lead to PE. When comparing cystatin C and GFR according to cystatin C between groups II<sub>1</sub> and II<sub>2</sub>, an increase in cystatin C was observed by more than 1.0 mg/l in group II<sub>1</sub> (1.08±0.05) mg/l, while in group II<sub>2</sub> the indicators did not exceed the reference values of the norm (0.95±0.05) mg/l, which was also noted in the GFR values — in group II<sub>1</sub>, the filtration capacity of the kidneys was reduced (79.53±3.72) ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, and in group II<sub>2</sub> kidney function was not injured (90.23±3.2) ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Creatinine levels in group I<sub>1</sub> were (75.24±1.59) μmol/l (95 % CI: 72.12–78.35) and (67.56±1.34) μmol/l (95 % CI: 64.93–70.19) — respectively in group I<sub>2</sub>, with statistical significance — Cohen's d=0.73 (95 % CI: 0.62–0.83), p=0.001. When analyzing GFR according to creatinine, the average indicators in group I<sub>1</sub> were (92.34±2.17) ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (95 % CI: 88.09–96.59) and (104.97±2.21) ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (95 % CI: 100.63–109.31) in group I<sub>2</sub>. The values were statistically significant — Cohen's d=0.84 (95 % CI: 0.73–0.94), p<0.001. The reference values of creatinine and calculated GFR by creatinine were within the normal range for healthy pregnant women, which, compared to cystatin C, makes it difficult to diagnose renal dysfunction at the preclinical stage. Urea levels in groups I<sub>1</sub> (3.31±0.16) mmol/l (95 % CI: 3–3.61) and I<sub>2</sub> (3.08±0.29) mmol/l (95 % CI: 2.52–3.64) are statistically insignificant — Cohen's d=0.16 (95 % CI: 0.07–0.26), p=0.448) and are within the reference norms. So, the indicators of serum creatinine and urea are not diagnostically significant markers at the early stages of impaired renal function.

At the third stage, analysis of anamnestic, laboratory and instrumental examination was carried out depending on the presence of PE clinical diagnosis.

Among 91 pregnant women, PE developed in 26 (28.57 %) women (group III<sub>1</sub>) and did not develop in 65 (71.43 %) women (group III<sub>2</sub>).

When analyzing PE anamnestic risk factors, the maternal age in group I<sub>1</sub> compared with I<sub>2</sub> statistically significantly exceeded the indicators —  $p < 0.05$ , but the difference between groups III<sub>1</sub> and III<sub>2</sub> was absent ( $p > 0.05$ ). When analyzing the receiver operating characteristic (ROC) diagram of the area under the curve (AUC), there was no significant difference between the maternal age and PE development (AUC in group III<sub>1</sub> was 0.54, III<sub>2</sub> — 0.46), the model is unsatisfactory. In women of 35 years or older as for PE risk, sensitivity was 70.77 %, specificity — 30.77% with accuracy — 59.34 %, OR was 1.08 (95 % CI 0.4–2.89), but  $p > 0.05$ . There was also a statistically significant difference in the weight and body mass index of women before pregnancy between groups I<sub>1</sub> and I<sub>2</sub>,  $p < 0.001$ , while between groups III<sub>1</sub> and III<sub>2</sub> there was no statistical difference in the values of weight and BMI ( $p > 0.05$ ). The ROC analysis of AUC of BMI of pregnant women as for PE revealed average quality (0.62) in women of group III<sub>1</sub>, and unsatisfactory (0.38) in group III<sub>2</sub>, which allows to assume a slight probability of the influence of BMI increase on PE development. At the ratio of BMI  $> 30 \text{ kg/m}^2$  as for PE, sensitivity was calculated as 84.62 % and specificity 23.08 % with accuracy 67.03 %, OR was 1.65 (95 % CI 0.53–5.13), but  $p > 0.05$ . At the BMI maximum values  $36.85 \text{ kg/m}^2$  as for PE, sensitivity was 60 %, specificity 90.91 % with accuracy 81.25 %, OR was 15. So, PE high risk was observed in pregnant women beginning with the second degree of obesity.

When analyzing obstetric anamnesis, 13 primigravidas (50 %) entered the group III<sub>1</sub>: 8 pregnant women from group I<sub>1</sub> and 5 — from group I<sub>2</sub> (practically healthy). So, of the known factors as for PE risk the first pregnancy was the main factor in 5 (19.23 %) pregnant women of 26 (100 %) women of group III<sub>1</sub>. When adjusting PE with the first pregnancy, OR was 1.83 (95 % CI 0.73–4.59), sensitivity — 76.36 %, specificity — 36.11 % with accuracy 60.44%. The most significant influence on PE development in primigravidas from group I<sub>1</sub> was noted in combination with chronic kidney diseases (6 of 8 primigravidas). When analyzing



the distribution of risk factors for PE in primigravidas, statistical significance was noted in combination with chronic kidney disease — OR=0.3 (95 % CI 0.11–0.83),  $p=0.033$ . Such risk factors at the age of 35 years and older (OR=0.32 (95 % CI 0.12–0.91), obesity (OR=0.65 (95 % CI 0.2–2.04), multiple pregnancy (OR=1.54 (95 % CI 0.09–25.48), *in vitro* fertilization (OR=0.36 (95 % CI 0.04–3.4) and antiphospholipid syndrome (OR=1.54 (95 % CI 0.09–25.48) — statistically insignificant ( $p>0.05$ ). So, the most significant influence on PE development in primigravida belongs to kidney disease in anamnesis.

Adjusted obstetric factors that led to PE can be distinguished in order of decreasing importance as follows:

7. During the previous pregnancy PE 6 (95 % CI 0.88–40.87).
8. Multiple pregnancy OR=2.56 (95 % CI 0.15–42.53).
9. First pregnancy 1.83 (95 % CI 0.73–4.59).
10. IVF OR 1.72 (95 % CI 0.27–10.96).
11. PE in the mother — 1.57 (95 % CI 0.35–7.08).
12. An interval of  $\geq 10$  years between pregnancies OR=0.77 (95 % CI 0.14–4.2).

Among extragenital diseases, the greatest impact on PE development was noted in antiphospholipid syndrome (OR=2.56 (95 % CI 0.15–42.53)), while a history of kidney disease (OR=1 (95 % CI 0.34–2.94)) and chronic hypertension (OR=0.18 (95 % CI 0.02–2.08)) were noted as low indicators in the study.

So, PE during the previous pregnancy is the most significant risk factor. The second position is taken by multiple pregnancy and antiphospholipid syndrome. However, with a combination of factors, especially with chronic kidney disease and/or maternal characteristics, PE risk increases. When analyzing maternal factors for PE development, sensitivity was 37.50 %, specificity — 85.71 % with accuracy 56.04 %.

When analyzing placenta position, 19 (20.88 %) pregnant women with anterior placenta and 7 (7.69 %) women with posterior placenta belonged to group III<sub>1</sub> (26 (28.57 %)). When calculating 100% equivalent: 73.07 % — anterior placenta and 26.93 % — posterior placenta. OR for PE risk with anterior placenta is 3.59 (95 % CI 1.32–9.71) with sensitivity 56.92 %, specificity — 73.08 % and accuracy — 61.54 % (p=0.019).

The levels of cystatin C differed statistically significantly (p<0.001) between groups III<sub>1</sub> and III<sub>2</sub>. So, in group III<sub>1</sub>, the values were (1.46±0.06) mg/l (95 % CI: 1.35–1.57), that is, at PE preclinical stage, they exceeded the reference norm by 1.0 mg/l; in group III<sub>2</sub> the indicators were within the normal range and amounted to (0.84±0.01) mg/l (95 % CI: 0.81–0.86). When calculating GFR according to cystatin C in III<sub>1</sub> group, a significant violation of the filtration system of the kidneys was noted — (52.46±2.08) ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (95 % CI: 48.39–56.54), while in group III<sub>2</sub> the indicator was within the normal range — (97.6±1.64) ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (95 % CI: 94.38–100.82). With ROC-analysis in the group with PE for cystatin C values of 1.02–1.12, the area under the curve is equal to 1, which characterizes the model as excellent, with sensitivity 92.86 %, specificity 98.48 % and accuracy 96.81 %. When analyzing the ratio of cystatin C levels greater than 1.0 mg/l and PE development, sensitivity was 98.46 %, specificity — 100 % with accuracy — 98.9 %, p<0.001.

The average level of serum creatinine in pregnant women who had later preeclampsia (III<sub>1</sub>) was (76.68±1.81) µmol/l with GFR according to creatinine (90.23±2.83) ml/min/1.73 m<sup>2</sup> and were within the reference norm for healthy pregnant women. Serum urea levels in all investigated groups were within the reference norm of healthy pregnant women.

At the fourth stage of the study, an analysis was performed in group III<sub>1</sub> (26 (28.57 %)) in order to determine the clinical form, based on the recommendations of the extended definition of PE by the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Group IV<sub>1</sub> included pregnant women with the classic form of renal failure (16 (17.58 %)): hypertension, edema and proteinuria (≥

300 mg/day; or indicator strip indicator  $\geq 2+$ ); group IV<sub>2</sub> of women with liver failure (5 (5.49 %)): hypertension, complaints of nausea and pain in the epigastric area, increased liver transaminases and proteinuria of different degree; women with uteroplacental dysfunction (5 (5.49 %)) were included in the IV<sub>3</sub> group: hypertension, impaired blood flow of the fetoplacental complex of different degree, fetal development retardation. The mean values of arterial pressure (MBP) in the preeclamptic group (III<sub>1</sub>) were equal to 114.9, the mean values of proteinuria in the group were (0.99±1.67) g/l (95 % CI: 0.35–1.64). The highest mean values of MBP were observed with clinical form of hepatic failure (117.4) and the lowest with clinical manifestation of the uteroplacental dysfunction (112.4). Proteinuria levels were higher in renal failure — (1.29±1.96) g/l (95 % CI: 0.33–2.25) and lowest in placental dysfunction — (0.18±0.11) g/l (95 % CI: 0.09–0.28).

The most important factors that led to PE according to clinical forms with the leading syndrome of renal failure: the placenta position on the front wall of the uterus (anterior placenta) (75 %), the first pregnancy (46.15 %), the maternal age of 35 years and older (37.5 %), history of chronic kidney disease (31.25 %), PE during previous births (20 %) and interval between pregnancies >10 years (20 %), BMI >30 kg/m<sup>2</sup> (18.75 %), IVF (12.5 %), chronic hypertension (12.5 %), APS (6.25%). In the leading syndrome of PE with liver failure: PE in previous childbirth (100 %), first pregnancy (80 %), location of the placenta on the front wall of the uterus (40 %) and PE in the mother (40 %), chronic kidney disease (20 %). In the leading syndrome of PE with uteroplacental dysfunction: location of the placenta on the front wall of the uterus (100 %), first pregnancy (60 %) and BMI >30 kg/m<sup>2</sup> (60 %), the maternal age of 35 years or older (40 %), PE in the mother (20 %) and multiple pregnancy (20 %).

So, in all clinical groups of preeclampsia, the most significant are anterior location of the placenta and the first pregnancy, the levels of serum cystatin C exceeded the reference values of healthy women. With acute renal failure, the presence of chronic kidney diseases in pregnant women and the maternal age 35 years or older. With liver failure syndrome, the presence of preeclampsia in the

mother and previous births prevails. The PE impact on the development of the uteroplacental syndrome was noted at BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup> and the maternal age of 35 years or older.

Regardless of the distribution by clinical forms of PE, the values of acute kidney damage cystatin C biomarker at the PE preclinical stage exceeded the reference indicators (1.0 mg/l) of healthy women.

So, the obtained results of the study make it possible to detect kidney function damage at the preclinical stage of PE development, the values of the renal function cystatin C marker do not depend on the clinical manifestation.

The obtained results of the study make it possible to create a three-stage combined screening model for detecting preeclampsia.

The first stage is the collection of anamnestic maternal factors and the formation of risk groups for PE development in accordance with the generally accepted factors of international trade unions, which is carried out at the first trimester of pregnancy.

The second stage — when conducting ultrasound at the second trimester of pregnancy, we suggest that pregnant women with an anterior placenta be included in the risk group for PE development.

The third stage — pregnant women who were assigned to PE risk group at the first and second stages should be recommended to determine the acute kidney damage biomarker indicators — serum cystatin C. If the values of the indicators are more than 1.0 mg/l, pregnant women should be assigned to PE high risk group and necessary recommended preventive and therapeutic measures should be carried out.

The three-stage complex screening model is grounded with wide availability, low cost, non-invasiveness and high specificity and sensitivity for PE detection in complex use.

Scientific novelty of the obtained results

For the first time, the value of the acute kidney damage marker cystatin C was determined in practically healthy pregnant women and in pregnant women classified as at PE development risk.

For the first time, the serum cystatin C was studied as a screening to determine the presence of renal dysfunction in clinically healthy pregnant women at the second and third trimesters of pregnancy as PE development marker.

For the first time, the values of renal biomarkers, such as serum creatinine, cystatin C, and urea in clinically healthy pregnant women, were compared and analyzed, and impaired renal function was revealed in pregnant women based on the values of cystatin C at the reference values of creatinine and urea norm.

Serum cystatin C values (more than 1.0 mg/l) were determined for the first time, with these values the pregnant women were proposed to be in EC high risk.

For the first time, the maternal factors influence analysis was carried out and a connection with PE clinical manifestations depending on the damage to the target organ was revealed.

For the first time, a three-stage complex screening model for predicting the early PE development was defined basing on the follows: agreed by international professional associations of obstetrics and gynecology of PE high and moderate risk factors, which are determined at the first trimester of pregnancy, placenta position, which is determined by ultrasound at the second trimester of pregnancy, and examination of serum cystatin C values at the second and third trimesters of pregnancy.

#### Practical significance of the obtained results

For the early diagnosis of renal dysfunction in pregnant women with anamnestic risk factors for PE development, the determination of serum cystatin C is proposed.

Cystatin C values of more than 1.0 mg/l are determined to detect renal dysfunction and early PE development (Patent of Ukraine for a utility model № 141512 dated 04/10/2020).

Determination of serum cystatin C in pregnant women with anterior placenta is proposed for prediction and early detection of PE development.

The proposed model of PE clinical form based on the leading syndrome manifestation of target organ damage.

A comprehensive screening model for the prediction and early development of preeclampsia in pregnant women with one high or several moderate anamnestic factors has been developed in accordance with the recommendations of the International Federation of Gynecology and Obstetrics, which allows predicting and diagnosing PE development at the preclinical stage.

#### Implementation of research results

The results of the study has been implemented in the clinical practice of the Maternity Hospital № 5, Women's Clinic № 7 (Odesa), Maternity Hospital №. 7, Women's Clinic № 8 (Odesa), Maternity Hospital № 2, Women's Clinic № 3 (Odesa), Mykolaiv Regional Clinical Hospital (Mykolaiv), Mykolaiv Maternity Hospital № 3. The materials have been included in the educational and methodological support of the educational process for students of the 6th year medical faculty — section “Obstetrics and gynecology”, “Topic 31. Early gestosis. Hypertensive disorders during pregnancy. Preeclampsia. Eclampsia” of the Department of Obstetrics and Gynecology of ONMedU.

Key words: pregnancy, preeclampsia, factors of preeclampsia, renal failure, cystatin C, creatinine, glomerular filtration rate, placenta, placental dysfunction, screening.

## **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

### ***Наукові праці, в яких опубліковано основні результати дисертації:***

1. Артьоменко В.В., Берлінська Л.І. Актуальність використання сучасних ниркових біомаркерів для скринінгу раннього розвитку преєклампсії (огляд літератури) «Нирки» / «Почки» / «Kidneys». 2018; 7(2):81-86. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, написано та підготовлено статтю до друку).*
2. Артьоменко В.В. Берлінська Л.І. Фактори ризику розвитку преєклампсії (огляд літератури). *Вісник морської медицини*. 2018;1 (78):108-114. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, написано та підготовлено статтю до друку).*
3. Артьоменко В.В., Берлінська Л.І. Плацентарний синдром, як імовірний фактор ризику розвитку преєклампсії (огляд літератури). *Здоров'я жінки*. 2018; 6(132):113-117. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, написано та підготовлено статтю до друку).*
4. V. V. Artyomenko, L.I. Berlinska. Nephrogenous Predictors of Early Preeclampsia (огляд літератури) *Archives of Nephrology*. 2018; 1(2):14-20. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, написано та підготовлено статтю до друку).*
5. Марічереда В.Г. Гладчук І.З., Берлінська Л.І. Значущість цистатину С в доклінічній діагностиці преєклампсії у вагітних (оригінальне дослідження). *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2019;2: 133-137. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір та клініко-інструментальне обстеження пацієнтів, статистична обробка отриманих даних, написано та підготовлено статтю до друку).*
6. Марічереда В.Г., Голубенко М.Ю., Берлінська Л.І. Пріоритетність цистатину С поміж ниркових біомаркерів в діагностиці преєклампсії (оригінальне дослідження). *Нирки» / «Почки» / «Kidneys»*. 2020; 9(2):9-13. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір та клініко-інструментальне*

*обстеження пацієнтів, статистична обробка отриманих даних, написан о та підготовлено статтю до друку).*

7. L.I. Berlinska, V.G. Marichereda, M.Yu. Holubenko, O. M. Pavlovska. Maternal Factors of Pre-Eclampsia Development (оригінальне дослідження) *Репродуктивна ендокринологія*. 2021;2(59):102-106. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження пацієнтів, статистична обробка отриманих даних, підготовка статті до друку).*
8. L.I. Berlinska, V.G. Marichereda, O. M. Pavlovska, Y.Y. Petrovskiy. Anterior placenta position as a causing factor of pre-eclampsia (оригінальне дослідження) *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2020;2:191 – 196. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір та клініко-інструментальне обстеження пацієнтів, статистична обробка отриманих даних, написан о та підготовлено статтю до друку).*
9. Liudmyla Berlinska, Valerie Marichereda, Oleksandr Rohachevskiy, Alla Volyanska, Ganna Lavrynenko. The model of screening for preeclampsia in the second and third trimesters of gestation. *ELECTRON J GEN MED*, 2023;20(3): em473. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір та клініко-інструментальне обстеження пацієнтів, статистична обробка отриманих даних, написан о та підготовлено статтю до друку).*
10. Берлінська Л. І Патогенетичні фактори преєклампсії та маніфестація деяких клінічних форм. *Вісник морської медицини. Вісник морської медицини*. 2022;4(97):38 - 47. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір та клініко-інструментальне обстеження пацієнтів, статистична обробка отриманих даних, написан о та підготовлено статтю до друку).*



***Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:***

12. Артьоменко В.В., Берлінська Л.І. Актуальність використання сучасних ниркових біомаркерів для скринінгу раннього розвитку преєклампсії. В: Гоженко А.И., редактор. Патолофізіологія почек и водно-солевого гомеостаза. Матеріали науч.-практ. конф.; 2018 лют. 15-16; Одеса, Україна. С. 37-39. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, написано та підготовлено статтю до друку).*
13. Артёменко В. В., Берлинская Л. И. Нефрогенный генез развития преэклампсии и его ранние предикторы. В: Симченко Н. И., редактор. II Полесский урологический форум. Сборник материалов.; 2018 июнь. 7-8; г. Гомель, Республика Беларусь. С. 4-6. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, написано та підготовлено статтю до друку).*
14. Артьоменко В.В., Берлінська Л.І. Основні аспекти метаболічного синдрому в патогенезі розвитку преєклампсії. В: Гоженко А.И., редактор. Бюллетень XVII чтений им. В.В. Подвысоцкого. Г. 2018 май 24-25; Одесса. Украина. С. 40-42. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, написано та підготовлено статтю до друку).*
15. Артёменко В.В., Берлинская Л. И. Метаболический синдром, как фактор риска развития преэклампсии. В: Акилов ХА, редактор. Метаболический синдром и другие категории дисметаболизма. Матеріали респуб. междунар. науч.-практ. конф., 2018 апр. 13; Ташкент, Узбекистан; С. 10-11. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, написано та підготовлено статтю до друку).*
16. Марічерета В. Г., Берлінська Л. І. Преваленс нефрогенного фактора в розвитку преєклампсії. Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети (присвячена пам'яті вчителя – професора Михайленка Омеляна Трохимовича). Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю., 2019 лют. 21-22; м. Чернівці, Україна; с.89. *(Здобувачем*

*проведено клінічне та лабораторне обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення результатів, підготовлено тези до друку).*

17. V. Marichereda, V. Zaporozhan, L. Berlinska. 670 Cystatin c in preeclampsia screening. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2022 march 01. 270:129. *(Здобувачем проведено клінічне та лабораторне обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення результатів, підготовлено тези до друку).*

## **ЗМІСТ**

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	29
<b><i>ВСТУП</i></b> .....	<b>31</b>
<b><i>РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЧИННИКИ ТА СКРИНІНГОВІ МЕТОДИ ПРЕЕКЛАМПСІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)</i></b> .....	<b>40</b>
1.1 Преєклампсія: поширеність, етіологія, материнські фактори ризику розвитку.....	40
1.2 Плацентарний синдром, як імовірний фактор ризику розвитку преєклампсії.....	53
1.3 Патогенез преєклампсії з позиції синдрому внутрішньочеревної гіпертензії.....	64
1.4 Основні аспекти метаболічного синдрому в патогенезі розвитку преєклампсії.....	69
1.5 Ниркова теорія в патогенезі розвитку преєклампсії.....	71
1.6 Маркери гострого ниркового порушення при вагітності.....	74
1.7 Роль ультразвукового дослідження у скринінгу преєклампсії.....	81
1.8 Сучасні скринінгові методи преєклампсії.....	85
<b><i>РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ</i></b>	
2.1 Обсяг і загальна структура дослідження.....	90
2.2 Розподіл на клінічні групи.....	91
2.3 Методи дослідження.....	95

2.3.1 Антропометричне дослідження.....	95
2.3.2 Лабораторні методи досліджень .....	97
2.3.3 Інструментальні методи досліджень.....	98
2.4 Методи статистичної обробки результатів .....	98
<b><i>РОЗДІЛ 3 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ</i></b>	
3.1 Основні материнські, акушерські та екстрагенітальні чинники пreekлампсії.....	100
3.1.1 Основні материнські антропометричні чинники.....	100
3.1.2 Акушерські та екстрагенітальні чинники пreekлампсії...	112
3.2 Переднє розташування плаценти в контексті чинника пreekлампсії.....	117
3.3 Ниркові біомаркери в діагностиці пreekлампсії.....	122
3.4 Модель скринінгу пreekлампсії в другому та третьому триместрах.....	146
3.5 Клінічні форми перебігу пreekлампсії.....	141
<b><i>ВИСНОВКИ.....</i></b>	<b><i>153</i></b>
<b><i>ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ .....</i></b>	<b><i>155</i></b>
<b><i>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....</i></b>	<b><i>156</i></b>
<b><i>ДОДАТОК А СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ .....</i></b>	<b><i>191</i></b>
<b><i>ДОДАТОК Б ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ.....</i></b>	<b><i>195</i></b>
<b><i>ДОДАТОК В АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ.....</i></b>	<b><i>197</i></b>

***ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,  
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ***

АГ – артеріальна гіпертензія

АФС – антифосфоліпідний синдром

ВШ – відношення шансів

ВЧГ – внутрішньочеревна гіпертензія

ГПН – гостре пошкодження нирок

ГРВ – гіпертензивні розлади вагітності

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ДІ – довірливий інтервал

ЕКЗ – екстракорпоральне запліднення

ІМТ – індекс маси тіла

ПЕ – прееклампсія

САТ – систолічний артеріальний тиск

СрАТ – середній артеріальний тиск

СЧВ – системний червоний вовчак

ХХН – хронічні хвороби нирок

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

ACOG – Американський коледж акушерів і гінекологів

AUC – площа під кривою

sCс – сироватковий цистатин С

FIGO – Міжнародна федерація гінекологів та акушерів

FMF – Фонд медицини плода

KDIGO – Організація «Хвороба нирок: покращення глобальних результатів»

NICE – Національний інститут здоров'я і передового догляду

ROC – діаграма робочих характеристик приймача

KIM-1 – молекула пошкодження нирок-1

NGAL – ліпокалін, асоційований з желатиназою нейтрофілів

ISUOG – Міжнародне Товариство Ультразвуку в Акушерстві та Гінекології

## ВСТУП

*Актуальність теми.* Преєклампсія (ПЕ) є однією із головних причин ускладнень під час вагітності, що призводить до материнської та перинатальної захворюваності та смертності, особливо при ранішньому її розвитку. Поширеність ПЕ коливається від 2 % до 5 % серед вагітних жінок та залежить від рівня розвитку країн [1,2]. Також, на теперішній час, в науковій літературі з'являються дані, що жінки, які перенесли ПЕ в більш пізньому віці, мають підвищений ризик смерті від подальших серцево-судинних захворювань, гіпертензії, інсульту, ниркової недостатності, метаболічного синдрому і цукрового діабету. Очікувана тривалість життя жінок в середньому знижується на 10 років [3–7]. Незважаючи на чисельну кількість пошуку потенційних чинників, етіологія ПЕ не може бути зведена до одного єдиного механізму, який призводить до каскаду послідовних подій у розвитку поліорганної недостатності [1]. Пріоритетом міжнародних професійних спільнот є удосконалення виявлення жінок з високим ризиком ПЕ для ініціації проведення необхідних профілактичних мір з метою зниження захворюваності та життєво загрозливих ускладнень, як для матері так і плоду. Рекомендовано проведення універсального комплексного скринінгу на ранніх термінах гестації до кінця першого триместру всім вагітним, який включає визначення факторів ризику та біомаркерів.

На теперішній час існує чисельна кількість теорій розвитку преєклампсії, які мають наукову та статистичну обґрунтованість, але, в зв'язку з гетерогенністю чинників даного ускладнення, пошук найбільш важливих чинників та скринінгових методів, що відповідають основним вимогам таких як, широка доступність, низька собівартість та висока чутливість і специфічність до преєклампсії, — є вкрай важливим. Дані наукових клінічних досліджень підтверджують, що ниркова патологія займає провідне місце серед факторів ризику екстрагенітальних захворювань по розвитку ПЕ [8–10].

Головною ланкою патогенезу є ендотеліоз, який призводить до транзиторного гострого ураження нирок, що клінічно супроводжується гіпертензією та появою протеїнурії. Для забезпечення своєчасного родорозродження і мінімізації ускладнень під час вагітності важливо застосовувати ретельний контроль функції нирок, це дозволить діагностувати розвиток ПЕ на доклінічному етапі реалізації.

Відповідно до «Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді», затвердженого Наказом МОЗ України № 151 від 24.01.2022 року, до основних методів моніторингу розвитку ПЕ на первинному етапі відносяться: оцінка наявності у пацієнтки факторів ризику, проведення фізикального обстеження та огляд пацієнтки, направлення на обстеження відповідно до терміну вагітності та наявних факторів ризику, лабораторні обстеження (ЗАК, визначення кількості тромбоцитів, рівня сироваткової концентрації креатиніну, трансаміназ, глюкози та протеїнурії), інструментальні обстеження (фетометрія, КТГ) та моніторинг АТ в амбулаторних або домашніх умовах. Діагностика на вторинному етапі: вимірювання АТ на обох руках (сидячи та лежачи), аускультация серця, легенів, оцінка неврологічного статусу, лабораторні обстеження (ЗАК, гемоглобін, тромбоцити, рівень глікемії, креатиніну, АлАТ, АсАТ, білірубін та ЗАС), інструментальні обстеження (ультразвукова фетометрія, визначення кількості навколоплідних вод, доплерометрія артерій пуповини, КТГ за критеріями Доуз-Редмана, реєстрація ЕКГ в 12-ти відведеннях). Таким чином, для визначення функції нирок лабораторним моніторингом є показники сироваткових креатиніну та сечовини [11].

Застосування креатиніну в ранній діагностиці порушення функції нирок є недоцільним, так як він не відображає стадію гіперфільтрації і ранню стадію гіпофільтрації, ця зона є «сліпою» для креатиніну. Підвищення креатиніну



залишається непомітним до зниження ШКФ приблизно на 50 % [12]. Крім того, у вагітних, в зв'язку з фізіологічними змінами, підвищені рівні креатиніну можуть знаходитися в межах референтних значень для здорових невагітних жінок, що призводить до хибнопозитивного результату [13, 14].

Синтез сечовини відбувається в печінці в цитрулін-аргінінорнітиновому циклі при знешкодженні аміаку, тому при оцінці рівня сечовини в сироватці крові необхідно враховувати функціональний стан печінки. Концентрація сечовини в сироватці крові залежить від процесів катаболізму, споживання білків, гідратації організму, антидіуретичного гормону та ШКФ. Рівень підвищення сечовини залишається непомітним для зниження ШКФ до 30 мл / хв [14]. Також, існують дослідження, в яких при фізіологічній вагітності відзначено зниження показників сечовини у терміні 25-40 тижнів гестації, що також може призвести до хибнопозитивного результату [15, 16].

Для визначення ранішнього порушення функції нирок в сучасній нефрології існують ендogenous біомаркери, що здатні визначати пошкодження клітин проксимальних каналців нирок до появи клінічних ознак та лабораторно підтвердженої протеїнурії. Одним з сучасних представників біомаркерів гострого порушення ниркової функції є цистатин С [17].

Цистатин С виробляється усіма вивченими клітинами, що мають ядро, є інгібітором цистеїнових протеаз, які беруть участь в регуляції запалення, пригнічуючи протеолітичну активність клітин, сприяють активації цитокінів, тим самим підтримуючи цілісність епітеліального бар'єру. Формується з постійною швидкістю і легко фільтрується здоровими нирками. Повністю реабсорбується і розщеплюється в ниркових каналцях, каналцями не секретується, повністю фільтрується в нирках (100 % кліренс). Концентрація цистатину С в крові залежить від ШКФ, тобто, при зниженні ШКФ його показники підвищуються. На відміну від креатиніну і сечовини, показники цистатину С не залежать від м'язової маси, типу харчування, статі, віку та фізичного навантаження. Збільшення показників сироваткового цистатину С,

відносно нормативних референтних значень креатиніну, свідчать про субклінічну стадію пошкодження нирок.

В наукових працях проведено чисельну кількість досліджень ниркових пошкоджень у вагітних з преєклампсією та акушерських наслідків при аналізі показників цистатину С [18–20], але нами не визначено жодного дослідження з прогностичним застосуванням, як біомаркера у скринінгу гострого пошкодження нирок у вагітних, що в подальшому може призвести до розвитку преєклампсії.

***Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.*** Дисертаційну роботу виконано в рамках планової держбюджетної науково-дослідної тематики кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету на тему: «Вдосконалення методів профілактики, діагностики та лікування захворювань репродуктивної системи жінки із застосуванням новітніх медичних та молекулярно-генетичних технологій» (№ держреєстрації 0117U007494). Фрагмент НДР, присвячений оптимізації діагностики раннього пошкодження нирок та прогнозування розвитку преєклампсії у вагітних на другому та третьому триместрах гестації, виконаний безпосередньо дисертантом. Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні Вченої ради медичного факультету № 1 ОНМедУ 14 березня 2019 р. (протокол № 6).

***Мета дослідження:*** вдосконалення методів ранньої діагностики та прогнозування преєклампсії шляхом вивчення динаміки показників біомаркерів гострого пошкодження нирок під час вагітності.

***Завдання дослідження:***

1. Вивчити частоту розвитку та найбільш вагомих анамнестичних факторів ризику преєклампсії у вагітних.

2. Вивчити частоту розвитку прееклампсії у вагітних з захворюваннями нирок в анамнезі ізольовано та в сукупності з іншими чинниками.

3. Визначити та порівняти рівні ниркових біомаркерів у здорових вагітних та у пацієток з факторами ризику розвитку по прееклампсії.

4. Порівняти рівні ниркових біомаркерів в другому та третьому триместрах у вагітних без прееклампсії з жінками, в яких розвинулась прееклампсія наприкінці вагітності. Визначити вплив підвищених показників ниркових біомаркерів на термін розвитку та ступінь важкості прееклампсії.

5. Оцінити ефективність визначення ниркових маркерів для прогнозування розвитку прееклампсії на етапі доклінічної маніфестації.

6. Визначити за даними ультразвукового дослідження місце розташування плаценти та можливий вплив на розвиток прееклампсії в залежності від переднього або заднього прикріплення.

7. Оцінити прогностичну ефективність скринінгу прееклампсії за допомогою комплексного використання анамнестичних факторів, ультразвукового показника місця розташування плаценти та ниркового біомаркера гострого пошкодження нирок – цистатину С.

*Об'єкт дослідження:* пошкодження нирок під час прееклампсії.

*Предмет дослідження:* анамнестичні чинники прееклампсії, динаміка показників біомаркерів пошкодження нирок та показників ультразвукового дослідження під час вагітності на другому та третьому триместрах гестації.

*Методи дослідження:* Клініко-анамнестичні, загальноклінічні, біохімічні, інструментальні, статистичні.

*Наукова новизна одержаних результатів.* Вперше запропоновано визначення та порівняння показників біомаркера гострого пошкодження цистатину С у здорових вагітних та у жінок з групи ризику прееклампсії за анамнестичними даними.

Вперше визначено показники цистатину С у вагітних, що призводять до пошкодження функції нирок та, як наслідок, до розвитку прееклампсії.

Вперше досліджено визначення показників цистатину С у використанні скринінгу прееклампсії, як прогностичного та раннього маркера на другому та третьому триместрах вагітності.

Вперше розглянуто перебіг прееклампсії за типом клінічної форми, тобто: за класичною формою — маніфестує проявами гіпертензії з 20-го тижня вагітності та протеїнурією — і найбільш характерними проявами пошкодження органів-мішеней (печінки, матково-плацентарного комплексу, порушення гемокоагуляції); визначено, що показники цистатину С у жінок з прееклампсією, збільшені незалежно від клінічної форми.

Вперше досліджено комплексний скринінг прееклампсії запропонованої моделі: визначення анамнестичних чинників на першому триместрі вагітності, визначення розташування плаценти при ультразвуковому дослідженні на другому триместрі вагітності та застосування біомаркера гострого пошкодження нирок цистатину С на другому або третьому триместрах. Доведена ефективність, неінвазивність, спроможність використання на всіх рівнях медичної допомоги та економічність запропонованої скринінгової моделі прееклампсії.

***Практичне значення отриманих результатів.*** Розроблено критерії прогнозування та ранньої діагностики структурно-функціональних порушень нирок у вагітних.

Для прогнозування пошкодження функції нирок визначено референтне значення сироваткового цистатину С у вагітних, що не залежить від анамнезу та екстрагенітальної патології.

Для ранньої діагностики прееклампсії запропонована модель, що базується на значеннях показника сироваткового цистатину С у вагітних на другому та третьому триместрах гестації, з урахуванням факторів ризику

розвитку прееклампсії, яка дозволяє своєчасно проводити лікувально-профілактичні заходи. (Патент України на корисну модель №141512 від 10.04.2020).

Запропоновані клінічні форми перебігу прееклампсії з огляду на прояви пошкодження органів-мішеней, що дозволяє удосконалити діагностику захворювання при атипових проявах.

Запропоновано ефективну комплексну модель для прогнозування та ранішньої діагностики прееклампсії, використання якої можливе на всіх ланках медичної допомоги.

***Впровадження результатів дослідження.*** Результати дослідження впроваджено в клінічну практику КНП «Пологовий будинок №5», жіночої консультації №7 (м. Одеса), КНП «Пологовий будинок №7», жіночої консультації №8 (м. Одеса), КНП «Пологовий будинок №2», жіночої консультації №3 (м. Одеса), КНП «Миколаївська обласна клінічна лікарня» Миколаївської обласної ради (м. Миколаїв), КНП «Пологовий будинок №3» Миколаївської міської ради (м. Миколаїв). Матеріали включено у навчально-методичне забезпечення учбового процесу для студентів 6 курсу медичного факультету – розділ «Акушерство та гінекологія», тема «Тема 31. Ранні гестози. Гіпертензивні розлади при вагітності. Прееклампсія. Еклампсія» кафедри акушерства та гінекології ОНМедУ.

***Особистий внесок здобувача.*** Дисертаційна робота виконана на базі кафедри акушерства і гінекології Одеського національного медичного університету особисто автором. Дисертант особисто визначив мету, підготував план, програму та завдання дослідження. Особисто дисертантом здійснено патентно-інформаційний пошук, проведено систематизацію та аналіз вітчизняних і зарубіжних літературних джерел за темою дослідження. Виконано розробку анкет для збору сімейного та особистого анамнезу і карт обстеження з метою формування груп ризику розвитку прееклампсії та

здорових вагітних, здійснено відбір пацієнок. Самостійно проаналізовано та узагальнено дані анамнестичних, клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень, за результатами яких створено електронну базу даних на персональному комп'ютері, виконано статистичну обробку отриманих даних та оформлено у вигляді графіків і таблиць. Дисертант самостійно підготувала та оформила матеріали до публікацій, доповідей, патентування, написала всі розділи дисертації та анотацію. Наукове узагальнення результатів дослідження, висновки та практичні рекомендації сформульовано разом із науковим керівником. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора.

*Апробація матеріалів дисертації.* Матеріали власних досліджень оприлюднено у доповідях та повідомленнях: на науково-практичній конференції «XIV чтения им. В. В. Подвысоцкого» (Одеса, 2018); «Патофизиология почек и водно-солевого гомеостаза» (Одесса, 2018); міжнародній науково-практичній конференції «II Полесский урологический форум» (Гомель, Республіка Білорусь, 2018); , міжнародній науково-практичній конференції «Метаболический синдром и другие категории дисметаболизма» (Ташкент, Узбекистан, 2018), міжнародній науково-практичній конференції «Annual REENA™ (Renal Eastern Europe Nephrology Academy) CME Course (Since 2006)», (Kiev-Irpen, 2018); на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети (присвячена пам'яті вчителя – професора Михайленка Омеляна Трохимовича)», (Чернівці, 2019), «Симуляційний тренінг для лікарів-гінекологів України», ОНМедУ, (Одеса, 2019); на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання нефрології, діалізу та трансплантації — Всесвітній день нирки 2020»; на ювілейній конференції, присвяченій 120-річчю кафедри акушерства та гінекології ОНМедУ «Інноваційні методи діагностики і лікування в акушерстві та гінекології» (Одеса, 2022 року).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 17 наукових праць, з них 10 статей, до яких входять 4 статті англійською мовою (7 — у наукових фахових виданнях МОН України; 3 — у фахових періодичних іноземних виданнях; 2 із них в журналах, що включені у базу даних Scopus), 1 деклараційний патент (на корисну модель), 6 тез доповідей у матеріалах конгресів і конференцій.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація викладена українською мовою на 209 сторінках комп'ютерного набору, складається зі вступу, огляду літератури, власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (271 джерела, з яких 32 — кирилицею, 239 — латиницею), додатків. Робота ілюстрована 29 рисунками, цифровий матеріал подано у 13 таблицях.

## **РОЗДІЛ 1**

### **СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЧИННИКИ ТА СКРИНІНГОВІ МЕТОДИ ПРЕЕКЛАМПСІЇ (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)**

#### ***1.1 Преєклампсія: поширеність, етіологія, материнські фактори ризику розвитку***

Гіпертонічні розлади під час вагітності призводять до важкої захворюваності, довготривалої інвалідності та смерті серед вагітних жінок та їхніх дітей і приблизно становлять 14 % усіх летальних випадків матерів у всьому світі [21]. До їх переліку входить преєклампсія (ПЕ), яка відноситься до найбільш складних та найважливіших питань наукового і практичного акушерства. Залишаючись актуальною проблемою сучасного акушерства в усьому світі та всупереч значних успіхів фундаментальної та клінічної медицини, ПЕ ускладнює від 2 % до 5 % всіх вагітностей і залишається однією з провідних причин материнської і перинатальної захворюваності і смертності в усьому світі особливо при її ранньому розвитку. Щороку в світі від її ускладнень вмирає 76000 жінок та 500000 дітей [1].

У Великобританії важка преєклампсія зустрічається в 5 випадках на 1 000 пологів, а еклампсія — в 4,9 випадків на 10 000 пологів. Частота важкої преєклампсії в європейських країнах коливається від 2/1 000 (пологів) в Норвегії, до 6,4 / 1 000 (пологів) в Бельгії та Угорщині. Комітет з конфіденційного аудиту материнських і дитячих втрат представив дані про те, що преєклампсія і еклампсія займають друге місце серед материнської смертності від прямих причин, складаючи 0,83 випадку на 100 000 пологів. Світова статистика показує, що смертність від преєклампсії може становити 0,4 %, в той час, як від еклампсії - варіює від 6,1 % в країнах, що розвиваються до 1,8 % у Великобританії [22]. В країнах СНД у структурі материнської смертності, згідно статистичних даних, преєклампсія займає третє місце після



екстрагенітальних захворювань і кровотеч. За даними ВООЗ, рівень захворюваності новонароджених на тлі преєклампсії коливається від 64 % до 78 %, а перинатальна смертність становить 18–30 %, у кожної п'ятої дитини, яка народилася з преєклампсією, порушується фізичний і психоемоційний розвиток, відмічається вищий рівень захворюваності в дитячому і ранньому дитячому віці [23].

В даний час проблемі ПЕ приділяється значна увага, що пояснюється високою частотою даного захворювання та відсутністю тенденції до її зниження.

Прогнозування і попередження прогресування преєклампсії є серйозною проблемою для лікарів, які працюють у первинній ланці охорони здоров'я України, але, на жаль, значущі методи відсутні. Найважливішим аспектом запобігання розвитку ПЕ є удосконалення скринінгових методів діагностики на первинному етапі звернення.

### ***Етіологія***

Преєклампсія — унікальний для людської вагітності мультисистемний розлад, який розвивається у жінок в другій половині вагітності і характеризується наявністю артеріальної гіпертензії і протеїнурії, що маніфестує гетерогенними розладами і несприятливо впливає на стан матері та плоду. Згідно визначенню ISSHP (міжнародне товариство з вивчення артеріальної гіпертензії під час вагітності), преєклампсія — це поєднання високого кров'яного тиску (САТ / ДАТ вище 140/90 мм. рт. ст.) зі значною протеїнурією вище 300 мг /за добу, які з'являються після 20-го тижня вагітності [24].

В даний час в доступній літературі існує більше 40 теорій етіопатогенезу ПЕ, які присвячені вивченню ризику розвитку преєклампсії, але в той же час немає однозначного пояснення механізмів виникнення даного патологічного стану. ПЕ є багатофакторним захворюванням з безліччю патофізіологічних

шляхів. Фактори, що призводять до розвитку преєклампсії, достовірно не встановлені [25]. Найбільш дослідженими є акушерські, материнські, фактори з боку батька і плоду та, останнім часом, екологічні фактори (соціодемографічні, забруднення навколишнього середовища, сезонні і кліматичні). Повне медичне спостереження всіх факторів ризику, а також їх поєднання, має важливе значення в запобіганні хвороби.

### *Акушерські фактори*

Ризик розвитку гестозу є найвищим серед жінок віком до 20 років, але у жінок старше 35 років також підвищений ризик розвитку преєклампсії [26, 27].

Перші пологи є найбільш відомим фактором ризику для ПЕ. В порівнянні з повторнородящими, у первісток ризик імовірно збільшується від 3 до 11 разів. В Європі частота ПЕ становить 5 % у первісток і 2 % в повторнородящих [28]. В Данії вивчали 70924 вагітностей і виявили захворюваність у 4,2 % первісток проти 1,3 % у повторнородящих [29]. В Швеції, Ернандес-Діас et al., в своїх дослідженнях довели, що частота ПЕ зменшується зі збільшенням кількості вагітностей. При перших 4,1 %, других 1,1 %, 1,08 % і 0,96 % за третіми пологамі. Ризик важкої та помірної ПЕ також вище серед первісток. Крім того, в порівнянні з пізньою ПЕ, рання частіше виникає у первісток [29, 30]. Якщо вагітність закінчилася викиднем або абортom до 20 тижнів, не завжди зрозуміло, чи мала б місце ПЕ при подальшому розвитку даної вагітності. Для більшості дослідників ПЕ в первісток, в основному, є результатом неадекватності батьківської імунної системи до даної вагітності. Ця гіпотеза пояснює, чому нове батьківство в повторнородящих може також збільшити ризик розвитку ПЕ [31]. Зменшений ризик преєклампсії під час другої та наступної вагітностей, коли вони пов'язані з тим же партнером, буде завдяки імунологічній адаптації матері до антигенів батька. Наявність ПЕ при першій вагітності є ефективним предиктором рецидиву при наступних вагітностях. За даними дослідження, частота рецидивів варіює від 11,5 % до 65 %. Ризик зростає зі збільшенням числа рецидивів під час попередніх

вагітностей. Частота рецидиву становить 14,7 % при другій вагітності, у жінок з ПЕ під час їх першої вагітності, і збільшується до 31,9 % при 3-й вагітності у тих, які мали ПЕ при попередніх двох вагітностях. Якщо ПЕ рання і важка під час першої вагітності, ризик рецидиву дуже великий [29].

### ***Інтервал між вагітностями***

Чим довше проміжок часу між першою і другою вагітністю, тим більше вірогідність ризику розвитку ПЕ у наступній вагітності. Для інтервалу між вагітностями, більш ніж 10 років, ризик еквівалентний первісткам [29, 32, 33]. Для інтервалу наступної вагітності від 2-х до 8 років ризик захворюваності на ПЕ знаходиться в діапазоні від 0,8 % до 2 % після першої вагітності без ПЕ та 13 % і 16 % після першої вагітності з ПЕ [10]. Деякі автори вважають що, вплив інтервалу між вагітностями може пояснюватися іншими факторами ризику, які значно збільшуються з віком (ожиріння, цукровий діабет II типу, високий кров'яний тиск і зміна батьківства) [33]. Проте, після коригування на вік матері, ризик збільшився в 1,5 рази за період 5 років і був майже нульовий протягом інтервалу менше 3-х років між першою і другою вагітністю [32, 33]

### ***Тип вагітності***

Кілька досліджень показали зв'язок між багатоплідною вагітністю і появою ПЕ. Частота ПЕ варіює від 1,8 % до 10 % для одноплідної вагітності та від 12 % до 27 % для багатоплідної вагітності [29]. Після урахування супутніх чинників (вік, національність, парність, гестаційний вік, допоміжні репродуктивні методи і попередні умови) було виявлено, що при багатоплідній вагітності ПЕ виникає в 4 рази частіше, ніж при вагітності одним плодом. Багатоплідна вагітність частіше зустрічається у вагітних жінок після процедури екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), ніж під час спонтанного зачаття. Ризик ПЕ множить на 2 після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Основним механізмом збільшення ризику ПЕ при багатоплідній вагітності розглядаються такі чинники, як

гіпоксія, збільшення плаценти, підвищений попит на кровопостачання і підвищення материнського серцевого викиду. Крім того, в останні роки документально зафіксовано зростання числа жінок групи високого ризику щодо прееклампсії і еклампсії після ЕКЗ, особливо при донації статевих клітин, після гіперстимуляції яєчників [34].

### ***Фізіологічні зміни під час вагітності***

Вагітність є самостійним фактором ризику розвитку ПЕ, так як пов'язана з фізіологічними змінами в організмі жінки. При адаптації до цих змін, вагітна жінка стає більш вразлива до факторів ризику. Кілька маркерів запалення вище під час вагітності, включаючи метаболічні пристосування, такі як окислювальний стрес, гіперліпідемія, резистентність до інсуліну. У деяких контекстах збільшення цих маркерів може призвести до розвитку несприятливого системного дисбалансу, який може стати провокуючим фактором ПЕ [35].

### ***Материнські фактори***

***Сімейний анамнез.*** У жінок з сімейним анамнезом, ПЕ розвивається від 24% до 63% від одноплідної вагітності, а ризик розвитку ранньої важкої ПЕ в 3 рази вище. Ризик вище не тільки безпосередньо у жінок, а й у чоловіків – партнерів з сімейним анамнезом ПЕ. Автори досліджень, які зосереджені на анамнезі родини, пояснюють, що в порівнянні з батьками, він вищий у матерів, ймовірно тому, що матері є носіями генної схильності і передають незалежні генетичні чинники ризику доплоду. Ризик через батька нижче, тому що передаються тільки ембріональні фактори ризику [36].

### ***Генетичний фактор***

Було виявлено кілька генів розвитку створення генетичного профілю ризику ПЕ, що надаються як матері, так і плоду (батьківській генетичний профіль). Проте, в цілому, ці гени не призводять до розвитку синдрому без впливу певних чинників ризику та клінічних елементів, які потім сприяють

ПЕ, таких як гіпертензія, окислювальний стрес, каскад коагуляції і імунологічних чинників (Ангіотензин II типу рецепторів 1 і 2, ФНО- $\alpha$ , гени ендотеліальної форми синтетази оксиду азоту, гіпергомоцистеїнемія, дефіцит протеїна С та ін.) [37, 38]. Відхилення генетичної гіпотези є недоліком багатьох досліджень ПЕ [39–42].

### ***Супутні хвороби***

***Хвороби серця.*** Були відзначені істотні зв'язки між серцево-судинними захворюваннями до вагітності і виникненням ПЕ [43–46]. Програма ВООЗ (Всесвітня організація охорони здоров'я) включала 10745 вагітних жінок в 24 країнах. Було доведено, що наявність гіпертензії до вагітності може збільшити ризик ТЕЛА від 6,8 до 8,9 разів [47]. За результатами досліджень зв'язку між хронічною артеріальною гіпертензією і ПЕ в європейських країнах, таких як Данія, Норвегія і Франція, було виявлено збільшення випадків від 1,01 до 7,99. [29, 48]. Проте, наявність ішемічної хвороби серця не призводить до істотного збільшення ризику виникнення ПЕ [49].

***Діабет і надмірна маса тіла.*** Наявність діабету або надлишкової маси тіла у матерів, особливо до вагітності, збільшує від 2 до 7 разів ризик розвитку ПЕ. Цукровий діабет збільшує ризик розвитку ПЕ в 3 рази [46, 50]. Збільшення розповсюдження гестаційного цукрового діабету (ГЦД) пов'язано з більш старшим віком матері і збільшенням поширення зайвої ваги та ожиріння. Відповідно до критеріїв Міжнародної асоціації діабету у вагітних ГЦД майже вдвічі збільшує ризик розвитку преєклампсії [51].

Метаболічний синдром (МС) за частотою поширення серед вагітних становить 15–38 %. За даними літератури було відзначено, що ожиріння у жінок до вагітності призводить до розвитку ПЕ в 79,6 %, з них середній ступінь тяжкості захворювання виявлено у 15,1 % жінок, важкий — у 3,2 % вагітних. Ризик зростає лінійно зі збільшенням індексу маси тіла (ІМТ). Важливо відзначити, що на тлі метаболічного синдрому відзначається ранній розвиток

ПЕ (22–24 тижні гестації), тривалий і важкий перебіг, який супроводжується високою перинатальною захворюваністю і смертністю. В дослідженнях, які проводили J.M. Wallace et al. було виявлено поступове співвідношення між зростанням материнського індексу маси тіла (ІМТ) і ризиком розвитку преєклампсії та гестаційної гіпертензії. І навпаки, що низький ІМТ у матері, пов'язаний із підвищеним ризиком спонтанних передчасних пологів, низькою вагою при народженні та смертністю новонароджених, але захищає від гестаційної гіпертензії [52]. Ці дані також підтверджують дослідження В.Н. Покусаєва та ін., в яких доведено, що надмірне збільшення маси тіла при вагітності у жінок з нормальною масою тіла є фактором, що призводить до розвитку ПЕ. Ризик маніфестації гестозу асоційований з надлишком жирової маси тіла, а також більш високим рівнем ІМТ (вище 23,4 кг / м<sup>2</sup>) [53].

***Хронічна хвороба нирок.*** Патологія нирок – вагомий фактор ризику, до 80 % вагітних вперше з преєклампсією страждають захворюваннями нирок, що підтверджено результатами біопсії [54]. Вагітність є сприятливим фоном для загострення низки хронічних захворювань, може індукувати гострий (гестаційний) пієлонефрит і специфічну нефропатію в рамках преєклампсії. З одного боку, преєклампсія розглядається як етіологічний фактор гіпертонічної хвороби, гломерулонефриту та гострої ниркової недостатності. З іншого боку, будь-які порушення діяльності нирок нерідко і драматично впливають на перебіг вагітності, стан матері та плоду [55]. Діагностувати ПЕ у вагітних з хронічною нирковою недостатністю дуже складно, у зв'язку з існуючою раніше протеїнурією. Ризик розвитку ПЕ складає від 5,3 % до 8 %, тоді як у жінок, що не хворіють ХХН, він становить 1,8 % [47, 56–58].

Серед запальних захворювань найбільший ризик спостерігається при інфекціях сечостатевого та маткового походження до або на початок вагітності. В цих випадках ризик ПЕ збільшується в 5 разів. Дослідники вважають, що запальні синдроми збільшують рівень материнських цитокінів, що впливають на судинну функцію ендотелію і сприяють подальшому

розвитку ПЕ [59, 60]. Існування інших захворювань, таких як бронхіальна астма, пневмонія, хламідіоз, *Helicobacter Pylori*, цитомегаловірус, малярія, бактеріальні та вірусні інфекції не значно збільшують ризик [60].

**Аутоімунні захворювання.** Розвиток ПЕ становить від 13 % до 36 % в залежності від маркерів аутоімунних захворювань. Аутоімунні захворювання, пов'язані з пошкодженням нирок, гіпертонією, діабетом та ін., які ведуть не тільки до розвитку і погіршення ПЕ, але й значно ускладнюють діагностику, так як в обох випадках пацієнти мають артеріальну гіпертензію, протеїнурію, набряки нижніх кінцівок [61–65].

**Фактори харчування** (дієта, тип харчування) до і протягом першого триместру вагітності, грають важливу роль у виникненні ПЕ [66]. Вплив цих факторів можна пояснити непрямим ефектом діабету та індексу маси тіла (ІМТ). Калорійні продукти збільшують ризик, в той час як рослинні та молочні продукти і фолієва кислота можуть знизити до 50 % ризик ПЕ [67, 68]. Норвезькі дослідження первісток засвідчили, що високе споживання овочів, фруктів, рису, рослинних масел і птиці були пов'язані зі зниженням ризику ПЕ, в той час як дієта з високим споживанням продуктів, які містять трансгенні жири (фастфуд) збільшили ризик ПЕ [69].

Взаємозв'язок між дефіцитом вітаміну D і ПЕ був побудований на основі запальних проявів та синдрому серцево-судинних захворювань, так як цей дефіцит може як активувати запальні процеси, так і збільшити ризик захворювань серцево-судинної системи. Однак, ризик ПЕ, мабуть, залежить від часу та дозування вітаміну D. Кілька досліджень не виявили ніякого зв'язку між розвитком ПЕ і низьким рівнем вітаміну D, який вимірюється на початок вагітності [70–72], але цей зв'язок був виявлений в кінці вагітності [73, 74]. Участь вітаміну D в механізмі ПЕ не є очевидна, оскільки фермент 24-гідроксилази і фермент альфа-1-гідроксилази, які беруть участь в синтезі вітаміну D, не мали ніякого зв'язку з ПЕ і не перебували під впливом сезону.

Доза вітаміну D була нижче в зимовий період, якщо ПЕ була пов'язана з заплідненням влітку або навесні [75].

В результаті проведення досліджень хронічного стресу у вагітних було виявлено, що ймовірність розвитку преєклампсії в 2,8 рази вище в порівнянні з пацієнтами без хронічного стресу, що представляє собою фактор ризику для цього захворювання, оскільки його розвиток пов'язаний з нейроендокринними змінами, які призводять до змін в імунomodуляції під час вагітності [76].

Куріння є найбільш сумнівним параметром в пошуках чинників ризику ПЕ через суперечливі результати. Деякі дослідження не показали значний зв'язок між курінням і ризиком розвитку ПЕ [77]. Було розроблено кілька гіпотез для пояснення захисного ефекту від куріння при ПЕ. В одній із них була підкреслена роль окису вуглецю (CO) від сигарет. Дійсно, CO збільшує ремоделювання маткових артерій, зменшує місцеву запальну відповідь, збільшує плацентарний кровотік, зменшує явища апоптозу в синтиціотрофобласті і, нарешті, може зв'язуватися з рецепторами оксиду азоту (NO), інший вазодилататор. Захисний ефект здається цікавим, але в цей час збільшується ризик серцево-судинних захворювань, діабету II типу і багатьох несприятливих наслідків вагітності, як недоношеність, низька вага при народженні, ЗРП (затримка розвитку плода), відшарування плаценти, ретроплацентарні гематоми, перинатальна і материнська смертності [78–80].

У визначенні найбільш вагомих факторів ризику розвитку ПЕ деякі автори вважають, що з розвитком важкої ПЕ корелюють тільки 4 фактора: перша вагітність, преєклампсія в анамнезі, підвищений середній артеріальний тиск, низька концентрація некон'югованого естріолу [81–86]

В результаті аналізу багатоцентрових досліджень виділені фактори високого ризику розвитку тяжкої преєклампсії у напрямку зниження важливості наступним чином:



1. Антифосфоліпідний синдром – ВШ (відношення шансів) 9,7; (95 % ДІ: 4,3–21,7);
2. Захворювання нирок — ВШ 7,8 (95 % ДІ: 2,2–28,2);
3. Прееклампсія під час попередньої вагітності — ВШ 7,2 (95 % ДІ: 5,8–8,8);
4. Перша вагітність — ВШ 5,4 (95 % ДІ: 2,8–10,3);
5. Хронічна артеріальна гіпертензія — ВШ 3,8 (95 % ДІ: 3,4–4,3);
6. Цукровий діабет — ВШ 3,6 (95 % ДІ: 2,5–5,0);
7. Багатоплідна вагітність — ВШ 3,5 (95 % ДІ: 3,0–4,2);
8. Сімейна спадковість (серцево-судинні захворювання, інсульт у родичів 1-го ступеня споріднення) — ВШ 3,2 (95 % ДІ: 1,4–7,7);
9. Метаболічний синдром — ВШ 2,5 (95 % ДІ: 1,7–3,7);
10. Прееклампсія у родичів 1-го ступеня споріднення (мати, сестри) — ВШ 2,3–2,6 (95 % ДІ: 1,8–3,6);
11. Вік старше 40 років і молодше 18 років — ВШ 1,96 (95 % ДІ: 1,3–2,8) [86–88].

До факторів ризику розвитку ПЕ, відповідно наказу МОЗ України від 15.07.2011 № 417 "Про організацію амбулаторної акушерсько – гінекологічної допомоги в Україні", належать вагітні, які мали гіпертензивні розлади при попередніх вагітностях, хронічні захворювання нирок, аутоімунні захворювання (антифосфоліпідний синдром, системний червоний вовчак та ін.), цукровий діабет, хронічну артеріальну гіпертензію, збільшений індекс маси тіла, прееклампсію при вагітності у матері вагітної [89].

До групи ризику виникнення ГРВ, відповідно до наказу МОЗ України від 24.01.2022 року №151, належать жінки, які мають один фактор високого ризику з таких як: цукровий діабет 1 або 2 типу, хронічна гіпертензія,

гіпертензивні розлади під час попередньої вагітності, хронічна хвороба нирок, аутоімунні захворювання (СЧВ, АФС), багатоплідна вагітність; або два фактори помірному ризику таких як: перша вагітність, вік вагітної жінки 40 років та старше, інтервал між вагітностями більше 10 років; індекс маси тіла (ІМТ) 35 кг/м<sup>2</sup> або більше до вагітності, сімейна історія ПЕ [11].

Згідно з рекомендаціями Робочої групи профілактичних послуг США (US Preventive Services Task Force (USPSTF)) за 2014 рік ризик розвитку преєклампсії вважається високим, якщо у вагітної присутній хоча б один з наступних факторів: раніше перенесена преєклампсія, особливо з несприятливим результатом; багатоплідна вагітність, хронічна артеріальна гіпертонія, цукровий діабет 1 або 2 типу, патологія нирок, аутоімунна патологія типу системного червоного вовчака або антифосфоліпідного синдрому.

Жінок відносять до категорії помірному ризику, якщо у них присутні кілька нижчеперелічених факторів ризику: відсутність пологів в анамнезі, ожиріння, преєклампсія у матері або сестри жінки, попередній несприятливий результат вагітності, попереднє народження дитини з низькою масою тіла, затримкою внутрішньоутробного розвитку, інтервал між вагітностями більше 10 років, негроїдна раса, низький соціально-економічний статус, вік 34 і більше років [90].

Emily Bartsch et al. у 2016 році для систематичної оцінки декількох добре визначених факторів ризику ПЕ зібрали дані з досліджень понад 25 мільйонів жінок. Загалом у мета-аналіз було включено 92 дослідження з 27 країн Європи та Північної Америки. Проаналізовано великі когортні дослідження для виявлення частоти розвитку (ЧР) та відносних ризиків (ВР) ПЕ при наявності або відсутності одного з 14 загальних факторів ризику. На основі загальних даних, найбільш вагомі результати отримані для 6 факторів: антифосфоліпідний синдром ЧР 17,3 (95 % ДІ: 6,8–31,4), ВР 2,8 (95 % ДІ: 1,8–

4,3); хронічна гіпертензія ЧР 16,0 (95 % ДІ: 12,6–19,7), ВР 5,1 (95 % ДІ: 4,0–6,5); ПЕ при попередній вагітності ЧР 12,0 (95 % ДІ: 10,4–13,7), ВР 8,4 (95 % ДІ: 7,1–9,9); прегестаційний цукровий діабет 11,0 (95 % ДІ: 8,4–13,8), ВР 3,7 (95 % ДІ: 3,1–4,3); ІМТ > 30 до вагітності ЧР 7,1 (95 % ДІ: 6,1–8,2), ВР 2,8 (95 % ДІ: 2,6–3,1); використання допоміжних репродуктивних технологій ЧР 6.2 (95 % ДІ: 4.7–7.9), ВР 1,8 (95 % ДІ: 1,6–2,1). Відповідно до цих даних, жінки з антифосфоліпідним синдромом мали найбільшу частоту розвитку ПЕ, тоді як, вагітні, які мали попередню ПЕ, — найбільший відносний ризик. Хронічна гіпертонія посідає друге місце, як з точки зору його сукупного показника частоти розвитку, так і об'єднаного відносного ризику ПЕ [91].

Згідно рекомендаціям Міжнародної федерації гінекології та акушерства (FIGO) за 2019 рік, особливу увагу скринінгу ПЕ в першому триместрі слід приділяти материнським характеристикам, акушерському анамнезу та історії хвороби: вік, вага та зріст матері; етнічна приналежність; минулий акушерський анамнез (жінки з першою вагітністю, народжували з/без попередньою ПЕ); інтервал в роках між народженням останньої дитини та вагітністю; гестаційний вік при пологах (тижні) та вага при народженні за попередню вагітність понад 24 тижнів; сімейний анамнез ПЕ (мати); спосіб зачаття (спонтанна, індукція овуляції, запліднення *in vitro*); звичка до паління; хронічна гіпертонія; цукровий діабет (1 тип, 2 тип, прийом інсуліну); системний червоний вовчак або антифосфоліпідний синдром [1] (табл. 1).

*Таблиця 1*

***Фактори ризику ПЕ згідно рекомендаціям профспілок***

Наказ МОЗ України від 24.01.2022 року №151 [11]	Робоча група профілактичних послуг США (USPSTF), 2014 року [90]	FIGO, 2019 рік [1], ACOG, 2020 рік [83], NICE, 2019 рік [82].
1	2	3

Продовж. табл. 1

Закінч. табл. 1

1	2	3
Вагітні, які мають один високий фактор ризику або більше, таких як:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ЦД 1 або 2 типу,</li> <li>• ХГ,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• раніше перенесена ПЕ,</li> <li>• багатоплід навагітність,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Історія ПЕ,</li> <li>• ХГ,</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• гіпертензивні розлади під час попередньої вагітності,</li> <li>• ХХН,</li> <li>• аутоімунні патологія (СЧВ, АФС),</li> <li>• багатоплідна вагітність;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ХГ,</li> <li>• ЦД 1 або 2 типу,</li> <li>• патологія нирок,</li> <li>• аутоімунна патологія типу СВЧ або АФС.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ЦД 1 або 2 типу</li> <li>• ниркові захворювання</li> <li>• аутоімунні захворювання</li> <li>• багатоплідна вагітність</li> </ul>
Вагітні, які мають два та більше факторів ризику, таких як:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• перша вагітність,</li> <li>• вік вагітної жінки 40 років та старше,</li> <li>• інтервал між вагітностями більше 10 років,</li> <li>• ІМТ 35кг/м<sup>2</sup> або більше до вагітності,</li> <li>• сімейна історія ПЕ.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• відсутність пологів в анамнезі,</li> <li>• ожиріння,</li> <li>• ПЕ у матері або сестри,</li> <li>• попереднє народження дитини з низькою масою тіла,</li> <li>• ЗРП,</li> <li>• інтервал між вагітностями &gt; 10 років,</li> <li>• негроїдна раса,</li> <li>• низький соціально-економічний статус,</li> <li>• вік 34 і більше років.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• відсутність пологів в анамнезі,</li> <li>• ожиріння (індекс маси тіла &gt; 30 кг/м<sup>2</sup>),</li> <li>• сімейна історія преєклампсії,</li> <li>• вік &gt; 35 років,</li> <li>• особистий анамнез (низька вага при народженні, інтервал попередньої вагітності &gt; 10 років),</li> <li>• Запліднення <i>in vitro</i>.</li> </ul>

Таким чином, підсумовуючи вищезазначене, не викликає сумнівів те, що механізми розвитку прееклампсії залежать від багатьох факторів, які є складними та до кінця невивченими. На жаль, результати багатьох досліджень суперечливі та неостаточні. Виявлення факторів ризику розвитку ПЕ є необхідними для забезпечення належного моніторингу вагітних в групі ризику. Отже, для більш детальнішого та поглибленого вивчення питань факторів ризику розвитку ПЕ необхідно уточнення методології досліджень, більш глибоке розуміння патофізіологічної ролі розвитку даного ускладнення та, найголовніше, доцільність їх використання для оптимізації підходів до ранньої діагностики та профілактики ПЕ.

### ***1.2 Плацентарний синдром, як імовірний фактор ризику розвитку прееклампсії***

Для пояснення походження цієї патології було проведено та опубліковано велику кількість досліджень науковцями всього світу, які запропонували різноманітні теорії, але не одна з них так і не стала загально визнаною. Впродовж останніх кількох років основна увага приділяється теорії порушення плацентациї.

Плацентарна дисфункція — клінічний синдром, обумовлений морфофункціональними змінами в плаценті і порушенням її компенсаторно-приспосувальних можливостей. Практично всі ускладнення гестації супроводжуються розвитком і зростанням дисфункції плаценти. Так, при гестозах частота розвитку цієї патології становить 32 % [92]. Прееклампсія займає друге місце у розвитку плацентарного синдрому (ВШ 1,42; 95 % ДІ: 1,14–1,76) після ризику розвитку серцево-судинної недостатності (ВШ, 1,43; 95 % ДІ: 1,20–1,70) [93]. Плацентарна дисфункція призводить до плацентарного стресу, що веде до появи ознак і симптомів ПЕ [94].

Припускають, що прееклампсія виникає внаслідок аномального розвитку судин плаценти, при якій відбувається порушення росту, диференціювання і функціонування судин плаценти, яке пов'язане з неадекватною продукцією судинно-ендотеліального фактора росту, а також порушенням згортаючого потенціалу крові з розвитком хронічного варіанта ДВС-синдрому. В даний час встановлено, що система плацентарних чинників зростання регулює ріст і функцію судин плаценти. Однією з основних причин, що призводять до розвитку гіпертензивних порушень у міру прогресування вагітності, є порушення процесів клітинної регуляції, обумовлене зміною продукції і функціонування чинників зростання, що забезпечують розвиток плаценти і формування її судинної системи. З одного боку, вони є стимуляторами ангиогенезу (судинно-ендотеліальний фактор росту, фактор росту плаценти), з іншого — за допомогою аутокринного механізму регулюють метаболічну активність трофобласта [95].

Професором Крістофером Редмэном було представлено чотириетапну модель плацентарної прееклампсії, в якій перший, "нульовий" крок, є попередньо концептуальним і включає в себе короткий проміжок між першим статевим актом з батьком і зачаттям. Це, як вважається, призводить до збільшення ризику неспроможності материнської толерантності до батьківських антигенів у спермі [96]. Перший етап, після зачаття, передбачає погану материнську імунорегуляцію до фето-батьківських антигенів на трофобластах, що призводить до аномального зростання трофобластів та порушення їх диференціації [97, 98]. Зміни циркулюючих похідних факторів трофобласта, пов'язаних з прееклампсією, можна виявити до завершення плацентації, вже на 11–13 тижні вагітності.

Другий етап, дефективна плацентація, розвивається між восьмим і 18-м тижнем вагітності. У нормальній плаценті, клітини цитотрофобластів перетинають плацентарно-материнські перемички і проникають в материнську децидуальну оболонку і суміжні спіральні артерії. Вони

заміщають ендотелій спіральних артерій, що призводить до втрати гладкої мускулатури, артерії розширюються і не реагують на вазоконстриктори. У плацентарних прееклампсіях проникнення трофобластів обмежується периферичними сегментами спіральних артерій, що призводить до збереження вазоактивної гладкої мускулатури та розвитку дисфункціонального кровотоку. Передбачається, що послідовна періодична гіпоксія–реоксигенація та наступний окислювальний стрес шкідливо впливають на плаценту. Вважається, що швидка перфузія через вузькі та нерозширені спіральні артерії індукує пошкодження міжворсинчатого простору [99].

Третій етап плацентарної прееклампсії, клінічний синдром, виникає при плацентарному стресі, в зв'язку з дисфункціональною перфузією міжворсинчатого простору і подальших окисних та гемодинамічних порушень. Завдяки цьому відбувається вивільнення численних трофобласних факторів плаценти [100], що сприяють розвитку материнської запальної відповіді, яка спостерігається при прееклампсії [101]. Вважається, що ця запальна реакція викликає клінічний синдром [102].

До плацентарних факторів, які змінюються ще до розвитку клінічних проявів прееклампсії, відносять: судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF) і фактор росту плаценти (PIGF), антиангіогенні представлені розчинним рецептором FMS–подібної тирозинкінази 1 (sFlt1) і ендогліном (sEng) [103-106].

В дослідженнях Adu-Bonsaffoh et al. було відзначено помітне зниження рівня VEGF в сироватці крові при прееклампсії порівняно з фізіологічним перебігом вагітності. Це свідчить про виражену дисфункцію судинних ендотеліальних клітин, що призводить до генералізованої вазоконстрикції, гіпертонії та протеїнурії. Ці дослідження узгоджуються з іншими попередніми повідомленнями, які продемонстрували суттєве зниження рівня VEGF в сироватці у жінок з ПЕ. Значне зниження рівня VEGF у сироватці крові, визначене у зв'язку з прееклампсією, може бути пов'язане з рівнем sFlt1 [107].

Розчинний sFlt1 зазвичай зв'язується з кількома проангіогенними білками, такими як VEGF та PlGF, запобігаючи їх зв'язку з відповідними рецепторами ендотеліальних клітин. Розчинний sFlt1 діє як сильний антагоніст шляхом зв'язування з VEGF та пригнічує його біологічну активність [108]. Як відомо, sFlt-1 є ендогенним антиангіогенним білком, який виробляється в плаценті і нейтралізує проангіогенні білки VEGF і PlGF. Підвищення змісту сироваткової sFlt-1 (з одночасним зниженням рівня вільних фракцій VEGF і PlGF) виявлено при преєклампсії і передує її розвитку. Ці зміни починаються за 5 тижнів до маніфестації симптомів захворювання, зміст sFlt-1 в 4 рази вище, ніж при нормальній вагітності. Зворотні тенденції мають місце за рівнем сироваткової концентрації PlGF, що знижується у пацієток з наступним розвитком преєклампсії в порівнянні з контролем вже з 13–16 тижня вагітності [109].

В дослідженні Raymond D et al. підтверджений той факт, що ранній початок захворювання є більш загрозливий, так як призводить до більш вираженої дисфункції ендотелію. При важкій преєклампсії плацентарні клітини виділяють високі рівні sFlt1, який взаємодіє і нейтралізує ефекти VEGF та PlGF [110]. Чим вище рівень sFlt1 у сироватці крові, тим нижче рівень VEGF, і як наслідок цього, більш виражена ендотеліальна дисфункція [87], що призводить до більш вираженого клінічного прояву. Це може бути пов'язано зі зменшенням ваги внутрішньоутробно, що зазвичай ускладнює ПЕ. Зниження в сироватці рівня вільного VEGF було помітно більшим при ранньому розвитку преєклампсії разом із дуже низькою вагою при народженні в порівнянні з хворобою на пізніх стадіях [108]. Аналіз даних проспективного когортного багатоцентрового дослідження вагітностей (n=772) показав, що при одноплідній вагітності концентрація циркулюючого sFlt1 і PlGF нижче, ніж при багатоплідній вагітності [111]. Е. А. Девятова вважає, що порушення балансу цих факторів відіграє важливу роль в патогенезі преєклампсії. Чим раніше розвивається преєклампсія, тим більшою мірою змінені концентрації



біомаркерів. Той факт, що їх зміст більшою мірою порушується при багатоплідній вагітності, може пояснювати, чому при багатоплідній вагітності набагато вище ймовірність розвитку прееклампсії, яка в цьому випадку зазвичай виникає раніше, ніж при одноплідній вагітності [112].

Фактор росту плаценти (PIGF) — глікопротеїн з молекулярною масою 30-46 кDa, що відноситься до сімейства судинно-ендотеліальних факторів росту VEGF. PIGF збільшує тривалість життя, зростання і міграцію ендотеліальних клітин, бере активну участь в процесах неоангіогенезу. Під час вагітності PIGF забезпечує проліферацію позаворсинчатого трофобласта, підсилює VEGF-індукований ангіогенез і проникність судин. При фізіологічному перебігу вагітності концентрація PIGF протягом I і II триместрів підвищується, а потім знижується. У жінок, у яких вагітність ускладнюється розвитком ПЕ в другій половині гестації, рівень PIGF в сироватці крові значно знижено при терміні 10–13 тиж., що дає можливість прогнозування, ранньої діагностики і профілактики цього ускладнення вагітності. Перевага PIGF в тому, що, по-перше, концентрація цього фактора росту відображає процеси плацентації, ангіогенезу, інвазії цитотрофобласта в материнські спіральні артерії (достовірне зниження вмісту PIGF в сироватці крові свідчить про прогресуючу плацентарної гіпоксії, ендотеліальної дисфункції); подруге, зміст його завжди може бути вимірний в ранні терміни гестації [113].

ПЕ та синдром затримки розвитку плода щільно пов'язані з патогенними чинниками плацентарної недостатності [114, 115]. При вагітності, ускладненої затримкою росту плода, на відміну від випадків вагітності, ускладненої прееклампсією, рівень PIGF у матері знижувався, але підвищення рівня sFlt-1 не відзначено. Це підтверджує гіпотезу про те, що зниження вмісту PIGF при затримці росту плода не пов'язане з надмірною кількістю sFlt-1 [116], оскільки рівень PIGF асоціюється з розмірами плаценти, його зниження може відображати плацентарну недостатність, що веде до формування затримки росту плода.

Є дані про те, що концентрація ендогліна в плазмі крові матері (гомодімерний трансмембранний глікопротеїн і його розчинна циркулююча форма в крові (sEng) – антиангіогенний фактор, який бере участь в патогенезі прееклампсії) підвищується при розвитку прееклампсії, також є деякі доказові дані, що це підвищення передує клінічному початку захворювання і може спостерігатися, починаючи з I триместру вагітності. Дослідження *in vitro* показали, що у пацієток з прееклампсією спостерігається підвищення експресії sEng в плацентарній тканині [112]. Lai J. et al. дослідили потенційну цінність концентрації sEng при вагітності для прогнозування ПЕ. sEng вимірювався на 11–13 та 30–33 тижні вагітності. За результатами дослідження було виявлено значне підвищення sEng в групі ПЕ (1,39) (95 % ДІ: 0,94–2,18), ніж у контрольній групі (0,95) (95 % ДІ: 0,77–1,19), але суттєвої різниці між групами при вагітності 11–13 тижнів не було виявлено. При скринінгу за допомогою комбінації sEng в третьому триместрі та характеристик матері показники виявлення середньої і пізньої ПЕ становили відповідно 64,3 % і 50,0 %, при частоті хибнопозитивного результату 10 %. Автори вважають, що скринінг по материнським характеристиками і sEng на 30-33 тижні гестації може виявити більше вагітних, у яких згодом розвивається ПЕ [116].

Також, на теперішній час, важливе прогностичне значення, як діагностичного маркера ПЕ, приділяється ембріонспецифічному білку РАРР-А (протеїн А, асоційований з вагітністю). Попередні дослідження показали, що низька концентрація РАРР-А в сироватці крові на 11–13 тижні вагітності пов'язана з подальшим розвитком прееклампсії, синдромом затримки росту плода та спонтанними передчасними пологам [117, 118]. На відміну від цих досліджень, L.C. Roop et al. представили результати, в яких не було виявлено підвищення частоти розвитку ПЕ при зниженні концентрації РАРР-А [119]. Чутливість тільки понижених рівнів РАРР-А для діагностики ПЕ залишається на низькому рівні та коливається в великому діапазоні (від 6,5 % до 23,1 %).

Деякі автори вважають, що найбільше значення має поєднання PAPP-A зі зміненими показниками доплерометрії в маткових артеріях в терміни 11–14 тижнів, які підвищують діагностичну можливість прогнозування розвитку ПЕ в 3–4 рази [120, 121]. В запропонованій двоетапній стратегії для виявлення ризику розвитку ПЕ Рябова Є.С. та Бадалова Л.М. досліджували на першому етапі рівні PAPP-A в термін 11–13 тижнів гестації, на другому – показники гемодинаміки в системі маткової артерії на 18–21 тижні вагітності. В групі вагітних з ПЕ при першому скринінгу рівень PAPP-A був достовірно нижче ( $2,9 \pm 1,9$ ), ніж у вагітних без ПЕ ( $4,9 \pm 3,2$ ); порушення показників гемодинаміки спостерігали лише в групі з ПЕ, переважно в правій матковій артерії – 52 % (1а ступінь у 20 (80 %), 1 б – 2 (8 %), 3 – 3 (12 %)). У висновку автори вважають, що зниження рівня PAPP-A при першому скринінгу (11–13<sup>6</sup> тижнів) і порушення гемодинаміки в системі маткової артерії в терміні 18 – 21 тиждень слід вважати важливими предикторами розвитку ПЕ у первісток [122].

При аномальній плацентації також знижується концентрація PP-13 (плацентарний протеїн), що продукується клітинами трофобласта з ранніх строків вагітності. Його концентрація знижена вже з I триместру вагітності. Прогностична цінність складає від 37 % до 52 % [123].

В результаті аналізу досліджень біохімічних маркерів можливо виділити прогностичну значимість (ПЗ) предикторів розвитку ПЕ: SFIt-1/PIGF у II триместрі (22–24 тиж.) — ПЗ 82–88,5 % [124, 125]; PIGF (11–13,6 тиж) — ПЗ 53,5–65 % [114]; sEng (11–13,6 тиж) — ПЗ 30 % [126]; PP13 (11–13,6 тиж) — ПЗ 37,5–43 %, в поєднанні з доплерометрією — ПЗ 66,7–77,1 % [127, 128]; PAPP-A (11–13,6 тиж) — ПЗ 9,6–20,1 %, в поєднанні з доплерометрією — ПЗ 25–64,4 % [118, 129].

Також проведені дослідження, які ілюструють екзосомальні мкРНК, що орієнтовані на ендотеліальні клітини та, зокрема, на ангиогенез. В дослідженнях Zhang Y et al., Choi SY et al. та Chen DB і Wang W в

плацентарних зразках від пацієнтів з преєклампсією, у порівнянні з нормотензивною контрольною групою, було виявлено значну кількість диференційованих генів, в тому числі мкРНК, які явно відіграють значну дію у регуляції розвитку плаценти та її функцій [130–132]. Fanzhen Hong і ін. провели дослідження в яких виявили, що експресія miR-126 була знижена, і рівні мкРНК VEGF та білка були значно нижче у плаценті в пацієток з преєклампсією у порівнянні з плацентою при нормотензивній вагітності. Позитивна кореляція була виявлена між рівнями VEGF мкРНК та miR-126. Крім того, гіперекспресія miR-126 суттєво підвищує експресію VEGF у клітинах BeWo, тоді як порушення регуляції miR-126 знижують експресію VEGF. Також в інших дослідженнях з послабленої експресії miR-126 у преєклампсичній плаценті спостерігалася кореляція miR-126 рівнів з плацентарним вираженням VEGF [133]. Yang та його колеги повідомили про підвищення miR-126 (miR-126 \* серед інших 20 miRNAs) у плазмі та плаценті [134], тоді як Yan та його колеги повідомили про зменшення експресії miR-126 у пупкових ендотеліальних клітинах-попередників та плацентах від преєкламптичної вагітності. Це дослідження показало, що miR-126 знижує регуляцію експресії антиангіогенного гену PIK3R2, який бере участь у негативній регуляції сигнальних шляхів PI3K–Akt. Крім того, miR-126 продемонстрував проваскулогенну здатність, підвищуючи проліферацію, міграцію та ангіогенну здатність пупкових ендотеліальних клітин-попередників. Підвищена ангіогенна здатність була підтверджена у вагітних щурів, у яких miR-126 підвищувала проростання судин, а також вагу плаценти та плоду [135]. Ці дані свідчать, що зменшення miR-126, присутніх при преєклампсії, може погіршити розвиток судин у плацентарних системах та вказують на те, що мікроРНК-126 може бути залучений до патогенеза преєклампсії і може бути потенційним біомаркером цього захворювання.

Слід зазначити, що в дослідженнях, присвячених ролі мкРНК в розвитку ПЕ, в якості одного з важливих предикторів її розвитку, приділяють значну

увагу маркеру гіпоксії miR-210 [136]. При цьому необхідно враховувати, що підвищення інтенсивності експресії miR-210 відображає і фізіологічну гіпоксію в I триместрі вагітності [137], яка є необхідною умовою для раннього розвитку плаценти. За даними С. Camps et al., зміст мкРНК підвищується у відповідь на низький тиск кисню в різних типах клітин і збільшується при захворюваннях, асоційованих з гіпоксією [138].

Кілька досліджень показали, що експресія miR-210 збільшилася у пацієнток з преєклампсією, а підвищення регуляції miR-210 впливає на міграцію трофобластів та інвазію [139–143]. У преєклампсії miR-210 є однією з мкРНК, яка послідовно виявляє високу експресію в плаценті [141, 144, 145] або її концентрація підвищена в цільній крові матері [143, 146], особливо при важкій преєклампсії [142]. Незважаючи на це, в деяких дослідженнях було розглянуто цільові гени miR-210, які включають модуляторний фактор калієвого каналу 1 (KCMF1) [141], мітохондріальний комплекс III [145], гідроксистероїд (17- $\beta$ ) дегідрогеназа 1 (HSD17B1) [147]. Результати дослідження Lauren Anton et al. показують, що підвищені рівні miR-210 призводять до зменшення додаткової інвазії ворсистих трофобластів через механізм, який залежить від мітоген-активованої протеїнкінази. Крім того, вони продемонстрували, що miR-210 може бути прогнозуючим і діагностичним біомаркером для преєклампсії, тому що miR-210 підвищується в сироватці крові за кілька місяців до появи клінічних симптомів [143]. Все це пов'язано зі зниженням інвазії трофобластів.

Для пояснення плацентарної теорії в патогенезі преєклампсії також були проведені дослідження, в яких, як фактор ризику, розглянуто вплив розмірів та ваги плаценти.

L'Abee C et al. досліджували батьківські фактори, які впливають на плацентарну вагу при збільшенні індексу маси тіла, та повідомили, що маса плаценти зросла на 3,6 г для кожного додаткового кг/м<sup>2</sup> матері [148] J.M. Wallace et al. провели дослідження плацентарної ваги у 55105 вагітних на

основі трьох груп, в які ввійшли плаценти з низькою вагою — нижня третина (середня 484 г), середньою вагою — середня третина (середня 622 г) та високою вагою — верхня третина (середня 788 г). Це призвело до висновку, що вага плаценти в нижній третині була фактором ризику прееклампсії ( $P < 0,001$ ), тоді як плацентарна вага у верхній третині пов'язана з більш високим ризиком кесаревого розтину, переносеною вагітністю і високою вагою при народженні ( $P < 0,001$ ). Ніякої кореляції між рівнем ІМТ матері та плацентарною вагою не було виявлено. У висновку автори вважають, що як порушений ІМТ, так і зростання плаценти є незалежними факторами ризику ПЕ [52]. Prabhjot Kaur et al. було вивчено 100 плацент, з яких 75 випадків були пов'язані з прееклампсією або гіпертензією, викликаною вагітністю (досліджувана група), а 25 випадків пов'язані з нормотензивною вагітністю (контрольна група). Для дослідження були залучені жінки всіх вікових груп, в яких співвідношення з періодом вагітності склало понад 35 тижнів. За результатами дослідження було встановлено, що вага плаценти значно знижується в досліджуваній групі. Середнє значення ваги плаценти в досліджуваній групі становила  $(375,95 \pm 67,195)$  гр., а в контрольній групі середня маса плаценти склала  $(458,28 \pm 42,13)$  гр. Незважаючи на те, що вміст фетоплацентарної маси показав відмінності за своїми значеннями, вона не була статистично значущою [149]. М. J. Quinn виявив, що судинні ураження і невеликий розмір плаценти були пов'язані з раннім розвитком прееклампсії, тоді як при розвитку в кінці третього триместру, розмір плаценти був збільшений [150]. У 2017 році Johanne Dyrvik et al. провели популяційне дослідження, в якому спостерігали жінок з двома послідовними вагітностями ( $n=186859$ ). В результаті спостереження відзначено, що серед жінок без прееклампсії в першій вагітності, у 1,4 %  $(2507/177149)$  розвилась прееклампсія у другій вагітності. У цих жінок ризик розвитку ПЕ при другій вагітності був пов'язаний з найнижчою плацентарною вагою в першій вагітності (коефіцієнт шансів (КШ) 1,30, (95% ДІ: 1,14–1,47) Автори припускають, що мала вага плаценти при першій вагітності була пов'язана з

підвищеним ризиком розвитку преєклампсії під час другої вагітності. Крім того, жінки без преєклампсії при першій вагітності мають високу плацентарну вагу [151]. L.K. Proctor et al. продемонстрували зв'язок зменшення діаметру пуповини з масою плаценти та вагою новонароджених, який дозволив припустити, що тонка пуповина може сприяти розвитку плацентарної недостатності та призводить до обмеження росту плоду [152]. Результати дослідження Siveska EJ, яке було проведено в США, показали, що неадекватний ріст плоду пов'язаний із підвищеним ризиком ПЕ. Зміни у розвитку плоду, а також швидке старіння плаценти, навіть до підвищення артеріального тиску вище нормальних значень, можливо виявити за допомогою сканування, що становить діагностично найкращий варіант антенатального виявлення IUGR. Ці результати підтверджують гіпотезу, що ПЕ є неоднорідним розладом і вона може з'явитися, принаймні, у двох формах преєкламптичної вагітності: з затриманням розвитку плоду та з розвитком, що відповідає терміну гестації. Вагітні з затримкою розвитку плоду часто народжують достроково, тоді як з нормальним розвитком плоду частіше народжують в термін. Результати свідчать про те, що вимірювання розмірів плоду є важливим предиктором для ПЕ [153]

Таким чином, незважаючи на чисельність досліджень останніх десятиліть, які принесли неймовірні успіхи в розумінні плацентарного патогенезу преєклампсії, досконалих методик для рутинного використання на первинному етапі звернення вагітної не виявлено. Антиангіогенні фактори, такі як sFlt-1, sEng та проангіогенні фактори, такі як VEGF, PlGF виявилися перспективними біомаркерами, але їх використання в діагностиці ПЕ потребує подальшого дослідження. Прогностична цінність протеїнових маркерів PAPPA та PP-13 при ізольованому визначенні є незначною та суперечливою. Дисрегуляція екзосомальних мікроРНК, miR-210 та miR-126, потребує подальшого більш поглибленого вивчення зв'язку з ПЕ. Ці біомаркери мають деякі недоліки, такі як відсутність високочутливості аналізу, нездатність

передбачити ранній початок захворювання, низьку специфічність, відсутність прогностичної цінності.

Мала кількість опублікованих досліджень стосовно зниження розмірів та ваги плаценти, особливо в першому триместрі, свідчать про вірогідний вплив на розвиток ПЕ. Ці результати є дуже цікавими з точки зору прогностичної цінності, але для уточнення використання в ролі раннього предиктора ПЕ потребують більшої кількості досліджень.

Отже, більш поглиблене розуміння патогенезу може призвести до можливості ранньої оцінки ризику розвитку прееклампсії, що дозволить розробити адекватний алгоритм терапії для збереження життя матері і дитини. Саме тому, методи ранньої діагностики та профілактики ПЕ потребують подальших досліджень для уточнення доцільності їх використання в клінічній практиці.

### ***1.3 Патогенез прееклампсії з позиції синдрому внутрішньочеревної гіпертензії***

В останні роки в науковій медичній літературі з'явилися публікації, які пов'язують розвиток ПЕ з внутрішньочеревною гіпертензією (ВЧГ). У цих роботах переглядаються існуючі нині теорії виникнення ПЕ і пропонуються нові патогенетичні механізми, етіологія яких в тій чи іншій мірі пов'язана з підвищенням внутрішньочеревного тиску (ВЧТ) під час вагітності [154, 155].

Прееклампсія може розвинути за допомогою різних процесів, які можуть спостерігатися як окремо, так і в комбінації. "Плацентарна" хвороба, яка виникає внаслідок аномального розвитку судин плаценти, може призвести до більш раннього розвитку та більш серйозного захворювання, тоді як материнські чинники (материнська прееклампсія) призводять до більш пізнього захворювання [156]. Вважається, що плацентарна прееклампсія виникає в процесі плацентації (приблизно з 12 до 16 тижнів вагітності), при



якій відбувається порушення росту, диференціювання і функціонування судин плаценти, яке пов'язане з неадекватною продукцією судинно–ендотеліального фактора росту, а також порушенням згортаючого потенціалу крові з розвитком хронічного варіанта ДВС–синдрому. В даний час встановлено, що система плацентарних чинників зростання регулює ріст і функцію судин плаценти. Однією з основних причин, що призводять до розвитку гіпертензивних порушень у міру прогресування вагітності, є порушення процесів клітинної регуляції, обумовлене зміною продукції і функціонування чинників зростання, що забезпечують розвиток плаценти і формування її судинної системи. З одного боку, вони є стимуляторами ангиогенезу (судинно–ендотеліальний фактор росту, фактор росту плаценти), з іншого - за допомогою аутокринного механізму регулюють метаболічну активність трофобласту [95]. Прийнята в даний час гіпотеза ґрунтується на давньому припущенні, що, оскільки остаточним лікуванням ПЕ є вилучення плаценти, походження повинно бути плацентарним. Для доведення цих міркувань були проведені численні дослідження, що викликали матково-плацентарну ішемію у тварин з метою спостереження за симптомами, які характерні для ПЕ. Дослідники припустили, що отримані симптоми ПЕ (гіпертензія, протеїнурія, клубочковий ендотеліоз, збільшення sFst–1) були опосередковані матково-плацентарною ішемією [157].

На відміну від цього, материнська преєклампсія, як вважають, включає надактивні запальні реакції на нормальну плаценту. Вважається, що важка гіпертензія, діабет та інші запальні явища спричиняють системну запальну реакцію та процес окислювального стресу [158]. Незважаючи на інтенсивні дослідження, розуміння цього складного захворювання не є повним. Останнім часом було запропоновано, що преєклампсія є синдромом, що складається з декількох підтипів, для пояснення його різноманітної етіології та непередбачуваного шляху розвитку [159].

ВЧГ добре досліджується в хірургічній літературі та визнається, що вона має руйнівний вплив на всі органи та системи, але має лише обмежені наукові дослідження в акушерстві [160, 161]. Гіпотеза про те, що ПЕ викликана ВЧГ, підтримує принцип, що остаточне лікування ПЕ є дійсно розродження, але не тому, що видаляється плацента, а тому, що відбувається декомпресія черевної порожнини, тим самим зменшуючи причину: ВЧГ, транслокацію ліпополісахаридів та цитотоксичну імунну відповідь. Особлива увага приділяється когортним оглядам, які оцінили профілактичні ефекти декомпресії черевної порожнини під час вагітності, включаючи ПЕ. Результати у когорті жінок з ПЕ продемонстрували, що абдомінальна декомпресія була пов'язана зі зниженням стійкої ПЕ (КШ 0,36) (95% ДІ: 0.18–0.72) [162, 163]. Таким чином, відзначається висока ймовірність причинно-наслідкового зв'язку ВЧГ при вагітності і преєклампсії [164].

Для преєклампсії характерні внутрішньоабдомінальна компресія нирок, мезентеріальних і тазових судин і, як наслідок, ішемія нирок, матково-плодово-плацентарного комплексу, печінки і патологічна активація ренін-ангіотензинової системи (РАС). При розвитку ВЧГ нирки страждають в першу чергу. Можливими механізмами розвитку ниркової недостатності є підвищення резистентності ниркових судин, компресія ниркових вен, підвищення рівня антидіуретичного гормону, реніну, альдостерону і ангіотензину II та зменшення серцевого викиду. Порушення ниркової перфузії, які призводять до дисбалансу ангіотензин-альдостеронової системи розглянуто в гіпотезі H.J. Sugeran [165]. Aslanidis Th. et al. у 2015 році підтримали та доповнили теорію розвитку ПЕ при ВЧГ [154].

Зміни, що пов'язані зі зниженням кровоплину в тканині нирки з подальшим ішемічним запальним пошкодженням і є морфологічна база кардіоренального синдрому, гемодинамічні порушення якого мають багато спільного з тими, які спостерігаються при ПЕ.

Для підтвердження інфекційної теорії в роботі Marshalov D.V. et al. розглянуто важливість імунологічних чинників виникнення ПЕ при ВЧГ, які пов'язані з підвищенням проникності кишкової стінки, бактеріальної транслокації, а також проникненням у внутрішнє середовище ендотоксину - ліпополісахарида (ЛПС), частинок мікробних клітин і продуктів їх життєдіяльності, що зумовлюють порушення спланхнічної перфузії при ПЕ [166]. ВЧГ може значно зменшити мікроциркуляцію кровотоку в слизовій оболонці кишківника, збільшити його проникність, призвести до ендотоксемії і до незворотного пошкодження мітохондрій і некрозу слизової. Дисфункція бар'єру слизової оболонки кишківника може бути одним з важливих чинників, що зумовлюють початок синдрому поліорганної дисфункції [167].

У 2014 році D.J. Sawchuck і B.K. Wittmann підтверджують та доповнюють цю гіпотезу про можливі причини ПЕ, підкріплюючи її відомостями про роль факторів зовнішнього і внутрішнього середовища: атмосферного тиску, умов проживання, екології та мікробіома кишківника [155].

Існують дебати щодо встановлення нормативних значень ВЧТ у вагітних жінок на різних термінах вагітності та в якому положенні його слід вимірювати (лежачи на спині, на лівому боці або при лівобічному нахилі). Чітких рекомендацій до цих пір немає [168, 169]. В дослідженні Fuchs F et al. було оцінено значення ВЧТ у вагітних жінок до та після планового кесарського розтину (КР) в термін. Вимірювання проводилось за допомогою катетеру Foley, який було введено в сечовий міхур під спинномозковою анестезією, до КР та кожні 30 хвилин протягом перших двох годин у післяопераційному періоді. Середній ВЧТ до КР становив 14,2 мм рт. ст. (95 % ДІ: 6,3–23). Це значення було значно вище, ніж у післяопераційному періоді: 11,5 мм рт.ст. (95 % ДІ: 5–19,7) для першого виміру ( $p=0,002$ ). ВЧТ протягом наступних двох післяопераційних годин не змінився ( $p=0,2$ ). Вагітні жінки з ожирінням мали передопераційне значення ВЧТ значно вище, ніж без ожиріння: 15,7 проти 12,4 мм рт.ст. ( $p=0,02$ ). В дослідженні автори

продемонстрували, що показники ВЧТ значно вищі у термін родорозродження, ніж у післяпологовому періоді, де значення ВЧТ залишаються підвищеними, принаймні, на дві години на рівні післяопераційної класичної абдомінальної хірургії [169]. Ці дослідження підтверджують дані досліджень, проведених у 2014 році Anneleen S. E. Staelens et al., в яких вимірювання ВЧТ проводили на 23 тижні гестації до (14.062 мм рт.ст.) та після (9.863 мм рт.ст.) кесарського розтину. Автори констатували, що ВЧГ є фізіологічним статусом при вагітності та значно знижується від гіпертензії до нормальних рівнів невагітних жінок після розродження [170].

На підставі результатів власних досліджень Маршалов Д.В. та ін. пропонують модель розвитку ПЕ як наслідок синдрому ВЧГ. Матеріал зібраний на великій репрезентативній вибірці, що включає 647 пацієток на різних термінах гестації. Для виявлення референтних значень під час вагітності вимірювання ВЧТ здійснювали стандартним чреспузирним методом по M.L. Cheatham в залежності від терміну гестації [160]. Проведені дослідження показали, що в 6-8 тижнів гестації у пацієток з початковою нормальною масою тіла та одноплідною вагітністю середні значення ВБД становили (1,40±0,96) мм рт.ст.; в II триместрі (20–24 тижнів гестації) — (11,54±3,40) мм рт.ст., в III триместрі (з 27-ї по 41-й тиждень) — (18,56±1,35) мм рт.ст. Було показано, що підвищений рівень ВЧТ при терміні 20–24 тижнів вагітності в ряді випадків передував розвитку ПЕ. Рівень ВЧТ, що передуює розвитку прееклампсії, у вагітних з ожирінням був статистично значимо вище, ніж у пацієток з нормальною масою тіла ( $p < 0,001$ ). Поряд з рівнем ВЧТ в розвитку ПЕ важливу роль відіграє темп його приросту, причому більшою мірою, ніж абсолютна величина ВЧТ. Вагітні з швидким і суттєвим зростанням ВЧТ (понад 4 мм рт.ст. за 2 тижні гестації) мають більш високу ймовірність ускладненої вагітності, ніж пацієтки з приростом ВЧТ не більше 2 мм рт.ст. за даний інтервал часу ( $p < 0,001$ ), при цьому чим більший приріст ВЧТ, тим в більш ранні терміни розвиваються ускладнення [171].

У 2017 році Ünsal MA. İnce Ü. et al. дослідили взаємозв'язок між внутрішньочеревним тиском і клінічним перебігом прееклампсії. Дослідницька група складалася з 35 вагітних з гіпертензивними розладами вагітності (10 пацієнтів з ПЕ, 13 — з еклампсією та 12 — з HELLP синдромом) та контрольної групи, до складу якої входили 35 нормотензивних вагітних жінок. Середній термін гестації становив 33 тижні. Середній рівень ВЧТ становить  $(18,3 \pm 2,6)$  см. вод.ст. у досліджуваній групі та  $(13,3 \pm 1,9)$  см.вод.ст. в групі контролю. У досліджуваній та контрольній групі абдомінальна гіпертонія була виявлена у 30 (86 %) та 3 (9 %) пацієнтів відповідно. У висновках автори припускають, що абдомінальна гіпертензія може мати вплив на розвиток прееклампсії, тому що її частота дуже висока у пацієнтів з ПЕ [172].

Таким чином, з недавнього часу стала безсумнівна роль внутрішньочеревної гіпертензії в розвитку акушерських і перинатальних ускладнень. Автори вважають, що патологія інвазії трофобласта — не єдина і, мабуть, не основна причина ПЕ. Можливе існування декількох сценаріїв розвитку ПЕ, одним з яких є ВЧТ [171]. Вагітність є фактором розвитку хронічної форми ВЧГ, рівень якої зростає зі збільшенням терміну гестації [166]. Однак дослідження на цю тему мають поодинокий характер і багато питань залишаються нерозкритими.

#### ***1.4. Основні аспекти метаболічного синдрому в патогенезі розвитку прееклампсії***

У патогенезі ПЕ в умовах МС відіграє важливу роль гіперінсулінемія (ГІ). Центральна нервова система і нирки зберігають чутливість до інсуліну, що в умовах ГІ є фактором активації симпатичного відділу вегетативної нервової системи і підвищення судинного тону. В умовах симпатикотонії збільшується фільтрація глюкози клубочками, що призводить до посилення

реабсорбції натрію в проксимальних каналцях нефрона. В результаті відбувається затримка рідини і електролітів. Пряма дія інсуліну в умовах ГІ також сприяє зменшенню вмісту внутрішньоклітинного калію і підвищення рівня кальцію і натрію. Вплив катехоламінів значно зростає.

В даний час все більше обговорюються пошкодження ендотелію і дисфункції ендотеліальних клітин в патогенезі ПЕ. Все більше даних за те, що ПЕ - це «поширений ендотеліоз». Порушення функції ендотелію призводить до формування вазоспазму, збільшення проникності стінок судин, активації системи згортання крові. Ці процеси лежать в основі розвитку загальновідомих симптомів ПЕ: артеріальної гіпертензії, протеїнурії, набряків.

В останні роки також широкого поширення набули погляди на ПЕ, як на прояв системної запальної відповіді. Доведено, що в умовах МС підвищений прозапальний статус. Відбувається гіперпродукція специфічних і неспецифічних медіаторів запалення: комплементу, лейкотрієнів, простагландинів, простацикліну, цитокінів (ФНП, інтерлейкін-1, інтерлейкін-6, інтерлейкін-8), гістаміну, фактора активації тромбоцитів, токсичних метаболітів кисню і інших вільних радикалів, калікреїн-кінінової системи, що додатково призводить до активації системи гемостазу. Виявлено пряму залежність між підвищенням атерогенного потенціалу крові у вагітних і агрегаційної активності тромбоцитів. Це є одним з найважливіших механізмів, що лежать в основі активації тромбоцитарної ланки системи гемостазу і розвитку хронічної форми синдрому внутрішньосудинного згортання. В умовах вазоспазму, підвищення в'язкості і утворення мікротромбів порушується мікроциркуляція в судинах плаценти, нирок, печінки, головного мозку, що призводить до прогресування симптомів ПЕ [173–175].

Таким чином, ендотеліальна дисфункція, мікротромбози і стан гіперінсулінемії у жінок з МС призводять до порушення процесів імплантації, інвазії трофобласта і плацентації, що в подальшому може призвести до

розвитку та важкого перебігу ПЕ. Це диктує необхідність призначення диференційованої специфічної терапії в період підготовки до планованої вагітності пацієнок з МС, спрямованої на корекцію метаболічних порушень, що дозволить не тільки пролонгувати вагітність, але і запобігти розвитку ускладнень.

### ***1.5 Ниркова теорія в патогенезі розвитку преєклампсії***

Ниркова теорія розвитку ПЕ була запропонована однією з перших. В 1880 р співробітник клініки Я.Я. Стольников, якою керував С.П. Боткін, звернув увагу на роль ішемії в розвитку ниркових захворювань [176]. Вивчаючи етіологію і патогенез еклампсії Н.І.Пирогов у 1847 році на засіданні Пироговського ферейна доповів свою роботу «Про альбумінурію при еклампсії». Після опису в 1886 році німецьким терапевтом E.V.Leyden «Нирки вагітних» з'явився новий термін «нефропатія вагітних», який ввів M.H.Lohlein [177]. На теперішній час головною патологічною ланкою в якості пускового механізму розвитку преєклампсії більшість авторів сучасності вважають ендотеліоз, який також характерний і для ниркової патології. Деякі автори вважають, що важку ПЕ потрібно розглядати як прикордонний стан розвитку транзиторного гострого ураження нирок та ниркової недостатності [176]. Ниркова патологія, яка супроводжується дестабілізацією судинного тонуусу і гіпертензією, займає провідне місце серед факторів ризику екстрагенітальних захворювань по розвитку ПЕ [178].

При фізіологічній вагітності в організмі жінки відбуваються зміни, які при порушенні на етапі адаптації можуть сприяти розвитку ниркової недостатності, що може призвести до ПЕ. Так, відомо, що в організмі жінки відбувається ряд змін, пов'язаних з регулюванням водно-сольового і кислотно-лужного обміну, загальної внутрішньониркової гемодинаміки і стану сечовивідних шляхів. Внаслідок змін осморегуляції і активації ренін-

ангіотензин-альдостеронової системи відбуваються затримка натрію і води та зміна осморегуляції, що виражається в зниженні осмолярності плазми на 10 мосм / л починаючи з I триместру гестації. Надлишок натрію і води, яка до кінця вагітності досягає 6-8 л (1/3 розподіляється в організмі матері), накопичується в основному в позаклітинному просторі, що веде до утворення так званих фізіологічних набряків. Аппарентна гіперволемія, не надає впливу на волюморорецептори, але грає роль у збільшенні таких параметрів, як обсяг циркулюючої плазми (до 50 %), хвилинний об'єм кровообігу, матковий кровообіг, нирковий кровообіг і клубочкова фільтрація [179].

На анатомічному рівні в організмі жінки відбувається збільшення нирок в розмірах, приблизно на 1–1,5 см, в основному в колекторній системі. Ці зміни можуть зберігатися протягом 12 тижнів після пологів і їх не слід тлумачити як гідронефроз при проведенні ультразвукового дослідження нирок. Швидкість клубочкової фільтрації збільшується приблизно на 50 % в другому триместрі, а потім знижується приблизно на 20 % у останньому триместрі, що призводить до значної гіперфільтрації. Плазмовий потік також значно збільшується на ранніх термінах вагітності, завдяки чому фракція фільтрації знижується в середині вагітності. В зв'язку з цим, нормальний рівень креатиніну сироватки крові виявляється нижчим, ніж до вагітності. Відповідно, показники, що вважаються нормальними для невагітних (1–1,2 мг / дл), можуть під час вагітності свідчити про порушення функції нирок, що вимагає більш ретельного обстеження [180]. Це означає, що нормальні значення, які використовуються для креатиніну в клінічному лікуванні, нижчі під час вагітності, і що ниркова недостатність може бути замаскована в межах нормального діапазону невагітних жінок [181]. У міру зростання концентрації креатиніну в плазмі збільшується його каналцева секреція, що в пробі Реберга веде до помилкового завищення ШКФ у пацієнтів з помірним і вираженим її зниженням (<50 мл / хв). Нелінійна залежність між концентрацією креатиніну в плазмі і значенням ШКФ не дозволяє виявити невелике зниження



фільтраційних процесів в клубочках. Діапазон ШКФ від 120 до 50–60 мл / хв вважається «сліпим» для креатиніну [182]. У той же час він вважається одним з найбільш надійних щодо діагностики стійких порушень клубочкової фільтрації. Креатинін був показаний, як стабільний біомаркер під час вагітності, але нормальні значення слід вважати нижче, ніж у не вагітних жінок.

На теперішній час в нашій державі загальний аналіз сечі (виявляється протеїнурія різного ступеня вираженості) входить до скринінгу ПЕ [183]. Згідно наказу МОЗ України № 676 від 31.12.2004 "Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги" вірогідною ознакою розвитку ПЕ є приєднання до АГ протеїнурії  $\geq 0,3$  г/доб у другій половині вагітності. Для моніторингу стану вагітної з АГ входить загальний аналіз сечі, визначення добової протеїнурії при першому відвідуванні жіночої консультації, з 20 до 28 тижнів — 1 раз на 2 тижні, після 28 тижнів — щотижня [184].

Клінічно значуща протеїнурія під час вагітності визначена як наявність білка в сечі 0,3 г / л в добовій пробі (24 години) [185]. У мета-аналізі Stout, Molly J. I et al. проаналізували дані діагностичної ефективності протеїнурії в 12-годинній порції сечі у вагітних з підозрою на ПЕ. В аналізі 12-годинна порція сечі вигідно відрізняється від 24-годинної і має перевагу в зручності та поліпшенні діагностичної ефективності [186]. Silva RM et al. було проведено дослідження, метою якого було оцінити точність 12-годинного збору сечі для діагностики ПЕ і визначити, чи впливає час збору на ефективність цього тесту. За результатами аналізу чутливість склала 85,9 % (95 % ДІ: 81%–90%), а специфічність склала 91,7% (95% ДІ: 88% -95%). У підсумку автори роблять висновок про прийнятну точність в діагностиці прееклампсії, незалежно від часу збору сечі [187]. В дослідженнях Оуа Demirci et al. виявлено позитивну кореляцію (коефіцієнт кореляції 0,758) між співвідношенням протеїн / креатинін та 24-годинним виведенням білка з сечею [188]. Inder Pal Kaur et al.

в своїх дослідженнях відмітили, що вагітні жінки з преєклампсією мали значно вищий рівень мікроальбумінурії та співвідношення альбуміну до креатиніну у порівнянні з нормотензивними вагітними жінками [189]. Однак, ускладнення часто виникають до того, як протеїнурія стає вираженою.

### ***1.6 Маркери гострого ниркового порушення при вагітності***

З урахуванням патогенетичного пошкодження нирок при преєклампсії науковцями розглянуто сучасні ниркові біомаркери, які застосовуються в лабораторній діагностиці та досліджуються в експериментах, із зазначенням механізму і строків зміни їх рівнів при пошкодженні різних сегментів нефрону, взаємозв'язку з тяжкістю ураження нирок, перспектив використання в клінічній практиці у кожному триместрі вагітності.

До маркерів порушення екскреторної функції нирок, нарівні з креатиніном, також належить цистатину С, який відноситься до сімейства інгібіторів цистеїнових протеїназ. Цистатин С - білок масою 13 кДа, що синтезується багатьма клітинами організму, постійно надходить в кровообіг, вільно фільтрується в клубочках нирок, повністю метаболізується в проксимальних канальцях і не секретується в них [190]. Вимірювання рівнів цистатина С в сироватці крові відображає гломерулярну функцію і її динаміку у всьому діапазоні ШКФ, від гіперфільтрації до ранніх стадій гіпофільтрації, зниження креатиніну відображає переважно важкі стадії ренальної дисфункції. При нормальному креатиніні підвищений рівень сироваткового цистатину С свідчить про доклінічне захворювання нирок. Вимірювання цистатину С в сечі відображає тубулярну дисфункцію, яка дуже часто передуює розвитку гломерулярній дисфункції і мікроальбумінурії [191].

Radma Y et al. провели дослідження характерних змін креатиніну, сечової кислоти та цистатину С у вагітних жінок Індії. Рівні сироваткових маркерів визначали у зразках 69 здорових вагітних жінок, а також у 27 пацієток з гіпертонією, індукованою вагітністю та у 20 пацієток з преєклампсією. Рівні

усіх трьох компонентів були значно вищими у пацієнтів з ПЕ у порівнянні зі здоровою контрольною групою, середні значення становили  $(1,47 \pm 0,9)$  проти  $(1,06 \pm 0,2)$  для цистатину С,  $(0,95 \pm 0,2)$  проти  $(0,67 \pm 0,1)$  для креатиніну і  $(6,13 \pm 1,8)$  проти  $(4,28 \pm 1,1)$  для сечової кислоти відповідно [192]. Нарівні з креатиніном концентрація цистатину С в плазмі крові є основою для розрахункового визначення ШКФ, зокрема, найбільш точною і сучасною формулою вважається СКД-ЕРІ 2009 [193]. В дослідженнях Apeksha Niraula et al. було продемонстровано найвищу точність діагностики сироваткового цистатину С в порівнянні з сироватковим креатиніном і сироватковою сечовою кислотою. Сироваткова сечова кислота показала більш високу точність діагностики, ніж креатинін, і також було показано, що сечовина є корисним предиктором результатів розвитку плода при прееклампсії. У деяких пацієнтів з найсуворішою прееклампсією в цьому дослідженні був нормальний рівень креатиніну, у той час як у всіх пацієнтів з важкою прееклампсією рівень цистатину С підвищувався вище верхньої контрольної межі від норми згідно терміну вагітності [194]. У дослідженні Gong, S. та ін. було показано, що рівень сироваткового цистатину С може бути достовірним показником для оцінки функції нирок у жінок з тяжкою прееклампсією як в допологовому, так і в післяпологовому періодах [195]. Dhokikar Gajanan Digambarrao et al. в своїх дослідженнях зробили висновок, що серед таких маркерів, як азот сечовини, креатинін і цистатин С, сироватковий цистатин С є найбільш раннім і кращим маркером ниркової дисфункції при прееклампсії [196]. В результатах досліджень А. Н. Трифонова та співавт. було встановлено, що на відміну від динаміки цистатину С в плазмі або сироватці крові, де зростання вмісту цього білка підвищується в 2 і 3 триместрах, більш високі значення показника були отримані в сечі вагітних 1 триместру. Деякі підвищені рівні білка (вище 0,25 мг / мл) були виявлені тільки в 2 випадках: 1 — у вагітної з діагнозом «пієлонефрит» і 1 — у вагітної 3 триместру без особливостей в діагнозі. В цілому ж, рівень білка у жінок з прееклампсією і

гломерулярним пієлонефритом знаходився в межах, характерних для жінок з нормальним перебігом вагітності. Це спостереження повністю узгоджується з даними літератури, де прееклампсія навіть у важких випадках (інтерквартильний розмах альбуміну становив 151–1164 мкг / мг креатиніну) супроводжувалася лише незначним статистично достовірним підвищенням цистатину С в сечі [197].

Клубочковий ендотелій складається з подоцитів, які створюють бар'єр для втрати білка з сечею. Недавні дослідження показали, що після пошкодження подоцити здатні увійти в цикл поділу; при цьому знижується їх адгезія до базальної мембрани клубочків і зростають втрати подоцитів з сечею, при чому виводяться як життєздатні, так і апоптичні клітини. Отже, подоцитурія також може відображати пошкодження клубочків [198].

Penning ME et al. у 2014 році за допомогою загальнонаціональної бази даних голландського патологічного реєстру (PALGA) ідентифікували пацієнок, які померли від ПЕ в Нідерландах з 1990 року і мали доступні тканини аутопсії ниркових зразків. Ниркові зразки від 11 жінок, які померли від ПЕ, порівнювали з трьома контрольними групами, які також були ідентифіковані протягом одного періоду часу і склалися з 25 нормотензивних контрольної групи (які померли з інших причин під час вагітності) і не вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією (n=14) або без (n=13). Це дослідження показало характерну поразку клубочків і клубочковий ендотеліоз в більшості ниркових ділянок у випадках з ПЕ. Загальна кількість подоцитів в клубочках була досить послідовна між випадками ПЕ і контролем, але ознаки підвищеної плинності подоцитів були виявлені в випадках ПЕ. Це свідчить про те, що механізми зміни подоцитів можуть відігравати участь в нирковій патології ПЕ, що призводить до протеїнурії. Проте, навіть при нормальних вагітностях системна запальна мережа активована і ознаки низького рівня клубочкового ендотеліозу представлені в 12–42 % від нормотензивних здорових вагітностей [199].

Aita K. et al. виявили подоцитурію у пацієток з преєклампсією на 35-му тижні вагітності і на 4-й день після пологів, але не на першому місяці після пологів. На думку авторів, цей термін передбачає повне відновлення нирок після пошкоджень, викликаних преєклампсією. Цікаво відзначити, що навіть у 9 з 45 нормотензивних жінок на 4-й день після пологів виявлено подоцитурію. Це означає або те, що вона не є специфічною для преєклампсії, або те, що вона може визначатися і у здорових жінок [200, 201]. Згодом Craici IM et al. подоцитурію вивчали у другому триместрі вагітності, показуючи, що до появи клінічних симптомів подоцитурія спостерігається у 100 % хворих, в яких в подальшому розвилася ПЕ та у 0 % здорових пацієток контрольної групи. Подоцитурія була запропонована як чутливий та специфічний біомаркер ПЕ у другому триместрі вагітності [202]. Як діагностичний маркер для преєклампсії подоцитурія вивчалася в дослідженнях Belinda Jim et al.. З 56 пацієток, які були зареєстровані, у 29 пацієток була діагностована преєклампсія, у 9 пацієток були гіпертонічні стани, такі як хронічна і гестаційна гіпертензія, у 6 пацієток був гестаційний цукровий діабет типу I / II, 3 пацієтки були класифіковані як інші і 9 пацієток з неускладненою вагітністю. Подоцитурія була ідентифікована у 11 з 29 (38 %) пацієток з преєклампсією / еклампсією, 3 з 9 (33 %) з гестаційною і хронічною гіпертензією і 3 з 6 (50 %) з гестаційним діабетом типу I/ II. Жодна з 9 пацієток (0 %) з неускладненою вагітністю не продемонстрував подоцитурію. Було встановлено, що чутливість і специфіка подоцитурії для преєклампсії становлять 38 % і 70 %. Це дослідження показало, що подоцитурія не є чутливим або специфічним маркером для діагностики преєклампсії [201].

Як виявилось, NGAL (ліпокалін, асоційований з желатиназою нейтрофілів) теж може виступати у ролі раннього біомаркеру розвитку преєклампсії. NGAL — білок з молекулярною масою 25 кДа, що утворюється у всіх клітинах організму; його синтез зростає при попаданні клітин в

«стресові» умови. З плазми крові NGAL вільно фільтрується в клубочках нирок, а далі в значній мірі реабсорбується клітинами проксимальних каналців шляхом ендцитозу і розщеплюється. У зв'язку з цим екскреція з сечею плазматичного NGAL може мати місце тільки при пошкодженні проксимальних каналців нирки, що веде до зниження реабсорбції ліпокаліна і, що важливіше, збільшення синтезу NGAL в клітинах самих каналців [203]. Вимірювання рівнів NGAL в сечі відображає тубулярну дисфункцію, а підвищені рівні NGAL при нормальних рівнях креатиніну свідчить про субклінічне гостре пошкодження нирок, пов'язане з високим ризиком його швидкого прогресування в клінічну стадію.

Grigorios Karampas et al. досліджували зміни концентрації сироваткового NGAL (s-NGAL) у жінок при неускладненій вагітності та з преєклампсією. Середня концентрація s-NGAL (нг/мл) у нормотензивній групі значно зросла та дорівнювала 12,8 в першому триместрі, 25,9 у другому триместрі ( $p = 0,002$ ) та 48,0 ( $p < 0,0001$ ) у третьому триместрі. При преєкламптичній вагітності спостерігалось значне підвищення s-NGAL, порівняно з нормотензивним контролем, у першому (30,9;  $p=0,006$ ) та другому (44,6;  $p=0,015$ ) триместрі [204]. Ці результати підтвердили дослідження, які були проведені раніше, що концентрація s-NGAL у жінок з преєклампсією, в порівнянні з жінками при неускладненій вагітності, значно відрізняється у кожному триместрі, отже, медіані рівні s-NGAL становили: в першому триместрі — 29,9 (24,1-50,1) нг / мл проти 13,6 (9,1-19,9) нг / мл (вагітність без ускладнень), у другому — 59,6 (25,3–82,6) нг / мл проти 6,3 (1,3–23,3) нг / мл, в третьому триместрі — 57,2 (18,7–70,9) нг / мл проти 15,8 (9,1–22,5) нг / мл [205–207]. Крім цього, Sun Min Kim et al. в своїх дослідженнях виявили, що у пацієнтів з важкою ПЕ концентрація s-NGAL значно більша, ніж у пацієнтів з легкою преєклампсією (237,5 нг / мл [67,4–575,4] проти 125,9 нг / мл [66,1–295,7]) [208]. Giuliana Simonazzi et al. підтвердили позитивну тенденцію збільшення кількості s-

NGAL відповідно до тяжкості прееклампсії, але не статистично значущі відмінності s-NGAL серед випадків легких та важких форм ПЕ [209].

До того ж, у дослідженні Danna R. et al. показано, що, в порівнянні з нормою, чотириразове підвищення рівня s-NGAL в другому триместрі вагітності супроводжується наступним розвитком прееклампсії і гострої ниркової недостатності. На думку авторів, сироватковий NGAL, залучений в патофізіологію прееклампсії, може бути ранньою ознакою цього синдрому [206].

Більш того, у 2013 році на Європейському конгресі з клінічної хімії та лабораторної медицини (EuroMedLab) були представлені дані, в яких показано значне підвищення концентрації NGAL в другому триместрі вагітності (20–26 тижень вагітності) у жінок з прееклампсією і зроблено висновок, що NGAL є ефективним прогностичним маркером цього захворювання [210].

Для вивчення концентрації s-NGAL в першому триместрі у жінок при неускладненій вагітності та з прееклампсією Kasper Pihl et al. у 2017 році провели когортне дослідження, в якому вимірювали концентрацію s-NGAL у випадках з пізнім розвитком ( $\geq 37$  тижнів + 0 днів) ПЕ (n = 213), раннім розвитком ( $< 37$  тижнів + 0 днів) ПЕ (n = 55) та в контролі (n = 449). За результатами дослідження виявили, що в першому триместрі вагітності рівень s-NGAL не співвідноситься з гестаційним віком але s-NGAL значно підвищується у вагітних при розвитку ранньої ПЕ. На відміну від цього, s-NGAL залишається незмінним у випадках пізньої ПЕ. Автори вважають, що ефективність використання s-NGAL у скринінгу для прогнозування раннього початку ПЕ є недостатньою [211].

В дослідженнях Nilgün Tekkeşin та Asena Ayar було оцінено зміни в сечі NGAL (uNGAL) протягом неускладненої вагітності і у випадках прееклампсії. У висновку цих досліджень зазначено, що концентрація uNGAL в групі прееклампсії (n = 30) була вищою, в порівнянні з контрольною групою (n =

30), зі значними відмінностями в кожному триместрі [212]. На відміну від цих даних, в інших дослідженнях, було виявлено, що у здорових вагітних збільшилась концентрація uNGAL, тоді як при прееклампсії цей показник не був виявлений [209, 213]. До того ж, на думку Ødum L et al. концентрація uNGAL не корелює з концентрацією альбуміну в сечі [213]. Дослідники вважають, що uNGAL не є цінним раннім біомаркером для прееклампсії [209, 213]. Проте, було відзначено позитивне співвідношення між uNGAL і артеріальним тиском, більш того, спостерігалися значні кореляції між uNGAL та протеїнурією [207, 208, 212].

Таким чином, з діагностичної точки зору, нещодавні пошуки перспективного біомаркера прееклампсії призвели до відкриття NGAL. Однак, більшість цих досліджень мають обмежений обсяг вибірки, що в результаті призвело до суперечливих та неостаточних висновків. Для збільшення точності та чутливості, можливо, знадобиться поєднання одного або декількох біомаркерів з NGAL для раннього виявлення ризику та надійності використання біомаркерів для прееклампсії.

Також, на теперішній час, значна увага приділяється маркеру структурного пошкодження нирок KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1, молекула пошкодження нирок). Трансмембранний глікопротеїн KIM-1 не виявляється в нормальних тканинах нирки, але експресуються на дуже високому рівні в клітинах проксимальних каналців після їх ішемічного або токсичного пошкодження; при цьому збільшення сироваткової концентрації KIM-1 випереджає зростання рівня сечовини і креатиніну [214]. Yuping Wang та ін. в своїх дослідженнях виявили, що рівні uNGAL та KIM-1 не відрізнялися між хронічною гіпертензією або легкою прееклампсією та нормотензивними групами вагітних контрольної групи до пологів, але значно зросли в групі тяжких форм прееклампсії. Цікавим виявилось спостереження, що рівень uNGAL знижувався як при нормотензивних, так і при тяжких преекламптичних вагітностях на 6-8 тижні після пологів. Для порівняння, у



рівнях сечового КІМ-1 не спостерігали жодних змін під час вагітності і після 6-8 тижнів після пологів у нормотензивних вагітних жінок, однак підвищений рівень КІМ-1 перед пологами при важкій прееклампсії суттєво знижувався через 6–8 тижнів після пологів. Підвищена концентрація в сечі КІМ-1 також може свідчити про ішемічну травму нирок при важкій прееклампсії. За результатами цих досліджень можливо припустити, що сечовий КІМ-1 може бути відносно чутливим біомаркером пошкодження нирок, який пов'язаний з тяжкістю при прееклампсії [215].

Таким чином, при аналізуванні доступних наукових досліджень було відзначено недостатнє приділення уваги нирковим маркерам. Результати досліджень суперечливі та неостаточні. Для більш детальнішого та поглибленого вивчення питань скринінгових досліджень необхідно уточнення методології досліджень, більш глибоке розуміння фізіологічної та патофізіологічної ролі ниркових біомаркерів, визначення їх клінічної чутливості і специфічності та, найголовніше, доцільність їх використання для оптимізації підходів до ранньої діагностики та профілактики ПЕ.

### ***1.7 Роль ультразвукового дослідження у скринінгу прееклампсії***

Використання ультразвуку як інструменту для скринінгу або прогнозування ПЕ ґрунтується на тому, що дефектна плацентація призводить до неповного перетворення спіральних артерій. Гістопатологічні ураження плаценти та судин зустрічаються при ПЕ у чотири–сім разів частіше, ніж у вагітностей без ПЕ, і пов'язані з підвищеною стійкістю кровоплину в маткових артеріях. Вимірювання спротиву в маткових артеріях за оцінкою доплера забезпечує кількісну можливість неповного перетворення спіральних артерій [216].

В мета-аналізі із залученням 55 974 жінок Velauthar L et al. досліджували точність, з якою доплерографія маткових артерій у першому триместрі

вагітності прогнозує прееклампсію. Було синтезовано чутливість та специфічність для різних доплеровських індексів за допомогою біваріантної моделі випадкових ефектів. За результатами, чутливість і специфічність аномальної форми швидкості потоку в матковій артерії для прогнозування розвитку ранньої прееклампсії становила 47,8 % (95 % ДІ: 39,0–56,8) та 92,1 % (95 % ДІ: 88,6–94,6). Чутливість до прогнозування будь-якої прееклампсії становила 26,4 % (95 % ДІ: 22,5–30,8), а специфічність становила 93,4 % (95 % ДІ: 90,4–95,5). Автори роблять висновок, що доплерографія маткових артерій першого триместру — корисний інструмент для прогнозування раннього початку прееклампсії [217].

Сюднюкова Є.Г. та інш. провели дослідження доплерометричних показників матково – плацентарно – плодового кровоплину (МППК) «випадок – контроль» у 44 вагітних, з яких 14 жінок, вагітність яких не ускладнена ПЕ, 16 вагітних з помірною та 14 пацієнток з важкою ПЕ. Було встановлено, що в другому триместрі, особливо при важкій ПЕ, частота порушень маткового кровоплину достовірно вище: субкомпенсована форма хронічної плацентарної недостатності (ХПН) діагностовано при помірній ПЕ — 18,8 %, важкій — 42,9 %, в контрольній — 7,1 %, частота виявлення збільшувалась при наростанні її важкості. У всіх випадках порушення МППК були ІА ступеню. В третьому триместрі гестації частота субкомпенсованої (ІА, ІБ та ІІ ступеню) та декомпенсованої (ІІІ ступеню) ХПН статистично значно вище була у пацієнток з ПЕ, при цьому важкість проявів ХПН найбільш виражена в групі жінок з важкою ПЕ (1-а група — 7,1 %; 2-а група — 31,3 %; 3-я група — 92,9 %). В заключенні автори роблять висновок, що результати оцінки МППК в другому триместрі можливо використовувати в якості предикторів ПЕ, в третьому — маркерів важкості ПЕ [218].

При комплексних дослідженнях вагітних з різними гіпертензивними порушеннями під час вагітності Гуменюк Є.Г. та інш. вивчали взаємозв'язок

особливостей фетоплацентарного комплексу та добового профілю артеріального тиску. Вагітні (n=132) були розділені на три групи: I (n=41) — вагітні з хронічною артеріальною гіпертензією, II (n=59) — з преєклампсією, III (n=32) — з ПЕ на фоні хронічної артеріальної гіпертензії. В результатах було виявлено, що є висока зворотна лінійна залежність між основними показниками швидкості кровоплину в маткових артеріях і середніми значеннями діастолічного артеріального тиску в нічні години в II і III групах, а також з варіабельністю САТ і ДАТ в нічні години в II групі. Так, коефіцієнт Пірсона між пульсаційним індексом (ПІ) зліва і середнього ДАТ вночі становить ( $r = -0,75$ ) в II групі і ( $r = -0,42$ ) в III групі; між індексом резистентності (ІР) справа і варіабельністю САД вночі ( $r = -0,60$ ) і варіабельністю ДАТ вночі ( $r = -0,32$ ) в II групі; між пульсаційним індексом праворуч і варіабельністю САД вночі ( $r = -0,51$ ). А також, є пряма залежність між показниками кровоплину і середніми цифрами АТ, індексом часу ДАТ в денні години в II групі і варіабельністю АТ вдень в III групі. Так, коефіцієнт Пірсона між середнім ДАТ вдень і ІР зліва достовірно дорівнює ( $r=0,33$ ) і ПІ зліва ( $r=0,42$ ), між індексом часу ДАТ вдень і ПІ справа ( $r=0,36$ ) в II групі. Така ж зв'язок між варіабельністю САД днем і ІР справа ( $r=0,54$ ), і ПІ справа ( $r=0,63$ ); ДАТ вдень і ІР справа ( $r=0,5$ ), ПІ справа ( $r = 0,58$ ) в III групі. Автори припускають, що отримані дані можуть свідчити про негативний вплив підвищеного АТ на стан матково-плацентарного кровоплину, його варіабельності і тривалості присутності АГ саме в денні години в групі з преєклампсією [219].

За результатами досліджень Тауар et al. було показано, що під час вагітності значний незалежний внесок у вимірюваний пульсаційний індекс (ПІ) маткових артерій (МА) забезпечується материнськими характеристиками та змінними в історіях хвороби. ПІ МА зменшується зі збільшенням гестаційного терміну, зменшується зі збільшенням віку матері і ваги у першому триместрі та збільшується в третьому триместрі і вище у жінок афро-

карибського расового походження. У жінок, які мали ПЕ при попередній вагітності, ПІ зворотно пропорційно пов'язаний з віком гестації при народженні, будучи високим у тих, хто має раннє передчасне народження [220].

Доплерографічні дослідження маткових артерій достатньо вивчалися у другому триместрі вагітності, як прогностичний маркер для подальшого розвитку ПЕ. В останні роки набирає обертів вивчення в першому триместрі. Загалом, доплерометричне дослідження маткових артерій в першому триместрі покращує прогноз раннього розвитку ПЕ, ніж пізнього. Як ізольований маркер майбутнього захворювання, його чутливість до прогнозування ПЕ та обмеження росту плода у вагітних з низьким рівнем ризику помірний, 40–70 %. Багатопараметричні прогностичні моделі, що поєднують ПІ маткових артерій першого триместру з материнськими особливостями та біохімічні маркери дозволяють досягти показника виявлення ранньої ПЕ понад 90 % [221]. Ці результати корелюють з проспективним когортним дослідженням Suzanne Demers et al., в якому, середній рівень ПІ маткових артерій в першому триместрі був пов'язаний з передчасною (0,69; 95 % ДІ: 0,57–0,80), але не з терміною (0,52; 95 % ДІ: 0,48–0,56) ПЕ. У поєднанні ПІ маткових артерій з материнськими характеристиками можна було передбачити 45 % передчасних ПЕ при хибнопозитивному результаті 10 % [222].

На сьогодні в рекомендаціях Міжнародного Товариства Ультразвуку в Акушерстві та Гінекології (ISUOG) в умовах скринінгу на ПЕ для обстеження слід використовувати пульсаційний індекс маткових артерій.

Доплерографічне дослідження маткових артерій від 11<sup>+0</sup> до 13<sup>+6</sup> тижнів можливо проводити або трансабдомінально, або трансвагінально, відповідно до місцевих уподобань та ресурсів. Зважаючи на те, що материнські фактори можуть впливати на ПІ маткових артерій, його включення в модель багатofакторного скринінгу повинно бути, коли це можливо, більш бажаним, чим використання у якості самотійного тесту з абсолютними виключеннями.

Доплерографічне обстеження маткових артерій у скринінгу другого триместру може проводитися або трансабдомінально, або трансвагінально, відповідно до місцевих уподобань та ресурсів. Середній ПІ маткових артерій слід використовувати для прогнозування ПЕ. У разі односторонньої плаценти односторонньо збільшений ПІ не збільшує ризик ПЕ, якщо середній показник ПІ знаходиться в межах норми.

Найпоширеніший метод доплерографічного дослідження маткових артерій в третьому триместрі — трансабдомінальний. На теперішній час немає даних рандомізованих досліджень щодо впливу скринінгу ПЕ в третьому триместрі на результати матері, плода та новонародженого; отже, його впровадження в рутинну практику наразі неможливо рекомендувати [216].

Не викликає сумніву, що мультипараметричні моделі скринінгу, які включають ПІ маткових артерій, біохімічні маркери та фактори її розвитку з боку матері, дають змогу досягти високої точності виявлення на доклінічному рівні. Одна з рекомендованих на сьогодні комплексна модель поєднує материнські фактори ризику, середній артеріальний тиск, ПІ маткових артерій та плацентарний фактор росту як однокрокову процедуру, що дає змогу у жінок з високим ризиком для початку більш ранньої профілактики, з 11–14<sup>+6</sup> до 36 тижнів вагітності, до початку пологів або діагностується ПЕ [1].

### ***1.8 Сучасні скринінгові методи прееклампсії***

Прееклампсія характеризується як мультисистемний синдром, що призводить не лише до материнських та перинатальних ускладнень і смертності під час вагітності та в пологах, а також має вплив на розвиток таких захворювань як хронічна ниркова та серцево-судинна недостатність, гіпертензії, інсульту та цукрового діабету в більш пізньому терміні. Очікувана тривалість життя жінок в середньому знижується на 10 років. Незважаючи на чисельну кількість пошуку потенційних чинників, етіологія ПЕ не може бути

зведена до одного єдиного механізму, який призводить до каскаду послідовних подій у розвитку поліорганної недостатності [223–225]. Пріоритетом міжнародних професійних спільнот є удосконалення скринінгових моделей виявлення жінок з ризиком розвитку ПЕ, що дає змогу до ініціації проведення необхідних профілактичних мір з метою покращення плацентації, зниження захворюваності та подальших ускладнень. Системний підхід у розробці багатофункціональних моделей, що об'єднає достеменно дослідженні предиктори, вважається найбільш виправданим.

Натепер проведення універсального комплексного скринінгу на ранніх термінах гестації до кінця першого триместру всім вагітним базуються на анамнезі, біомаркерах та доплерографії маткових артерій.

Згідно рекомендаціям Міжнародної федерації гінекологів та акушерів виділено високі та помірні анамнестичні фактори ризику ПЕ [1].

Міжнародне товариство ультразвуку в акушерстві та гінекології (ISUOG) рекомендує використання пульсаційного індексу для дослідження резистентності маткових артерій в контексті скринінгу ПЕ [216]. При застосуванні мультипараметричних комплексних моделей, до яких входить доплерографія маткових артерій, точність виявлення ранньої ПЕ можливо досягти до 90 % [226]. За алгоритмом Фонду медицини плода (FMF), що поєднує материнські фактори, середній артеріальний тиск, пульсаційний індекс маткових артерій та плацентарний фактор росту, вірогідність розвитку ПЕ <37 тижнів складає 75 % [227].

Припускається, що аномальна плацентація на початок першого триместру сприяє розвитку материнського синдрому ПЕ у пізньому другому та третьому триместрах. В зв'язку з цим, запропоновано двоетапну модель розвитку ПЕ. На першій стадії розвитку захворювання відбувається порушення реорганізації спіралеподібних артерій, що призводить до плацентарного гіпоксичного стану. Порушення інвазії трофобласта призводить до

вивільнення таких маркерів як fms-подібної тирозинкінази 1-го типу (sFlt-1), судинного фактору росту ендотелію (VEGF) та плацентарного фактору росту (PlGF) [228]. Антиангіогенний фактор sFlt1 пов'язаний із регуляцією вільних рівнів VEGF та PlGF. VEGF є проангіогенним та мітогенним фактором ендотеліальних клітин, який експресується плацентою, моноцитами та ендотелієм, стимулює неоангіогенез, а також індукує вазопроникність та розширення судин [229]. PlGF, інший представник сімейства VEGF, продукується трофобластом і бере участь у васкулогенезі та вазодилатації шляхом зв'язування з Flt-1, під час ПЕ його рівні значно нижчі в першому триместрі, ніж у вагітних з нормальним перебігом вагітності. PlGF рекомендований міжнародними спільнотами до комплексного скринінгу I триместру, так як є найбільш дослідженим та найкращим біохімічним маркером ПЕ [1]. Високий рівень sFlt1 запобігає зв'язуванню VEGF з його рецепторами, що призводить до дисбаланса між розчинними проангіогенними та антиангіогенними речовинами та сприяє розвитку дисфункції ендотеліальних клітин в різних органах [230]. З початком системної дисфункції ендотелію безпосередньо пов'язана друга стадія розвитку ПЕ, що проявляється клінічно. На теперішній час запропоновано виділяти ПЕ за клінічним фенотипом — з раннім (до 34 тижнів) та пізнім (після 34 тижнів) початком маніфестації [1].

Найбільш важкий перебіг та ускладнення ПЕ, як для матері так і плоду, асоціюється з ранішнім початком. Припускається, що розвиток пов'язаний з порушенням інвазії трофобласта та клінічно проявляється затримкою роста плода, малими розмірами плаценти, порушенням фетоплацентарного кровотоку та передчасними пологам. Тоді як пізня ПЕ асоціюється з материнськими чинниками та характеризується нормальним кровотоком в маткових артеріях, достатнім обсягом плаценти та нормальною вагою плоду [230]. За результатами метааналізу, концентрація PlGF в материнській крові, що прогнозує ранню та пізню ПЕ, виявляється з частотою 56 % та 33 %

відповідно при хибнопозитивному результаті 10% [231]. Ці дані спонукають до висновку, що виявлення ПЕ, при скринінгу на першому триместрі вагітності, має низьку спроможність, особливо при пізньому її розвитку (материнська ПЕ).

*Результати літературного огляду, наданого у цьому розділі, представлено у таких публікаціях:*

1. Артьоменко В.В., Берлінська Л.І. Актуальність використання сучасних ниркових біомаркерів для скринінгу раннього розвитку прееклампсії (огляд літератури) «Нирки» / «Почки» / «Kidneys». 2018; 7(2):81-86.
2. Артьоменко В.В. Берлінська Л.І. Фактори ризику розвитку прееклампсії (огляд літератури). Вісник морської медицини. 2018;1 (78):108-114.
3. Артьоменко В.В., Берлінська Л.І. Плацентарний синдром, як імовірний фактор ризику розвитку прееклампсії (огляд літератури). Здоров'я жінки. 2018; 6(132):113-117.
4. V. V. Artyomenko, L.I. Berlinska. Nephrogenous Predictors of Early Preeclampsia (огляд літератури) Archives of Nephrology. 2018; 1(2):14-20.
5. Артьоменко В.В., Берлінська Л.І. Актуальність використання сучасних ниркових біомаркерів для скринінгу раннього розвитку прееклампсії. В: Гоженко А.И., редактор. Патофизиология почек и водно-солевого гомеостаза. Материалы науч.-практ. конф.; 2018 лют. 15-16; Одеса, Україна. С. 37-39.
6. Артёменко В. В., Берлинская Л. И. Нефрогенный генез развития преэклампсии и его ранние предикторы. В: Симченко Н. И., редактор. II Полесский урологический форум. Сборник материалов.; 2018 июнь. 7-8; г. Гомель, Республика Беларусь. С. 4-6.



7. Артёмченко В.В., Берлінська Л.І. Основні аспекти метаболічного синдрому в патогенезі розвитку прееклампсії. В: Гоженко А.И., редактор. Бюллетень XVII чтений им. В.В. Подвысоцкого. Г. 2018 май 24-25; Одесса. Украина. С. 40-42.
8. Артёмченко В.В., Берлинская Л. И. Метаболический синдром, как фактор риска развития преэклампсии. В: Акилов ХА, редактор. Метаболический синдром и другие категории дисметаболизма. Материалы респуб. междунар. науч.-практ. конф., 2018 апр. 13; Ташкент, Узбекистан; С. 10-11.

## **РОЗДІЛ 2**

### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

#### **2.1 Обсяг і загальна структура дослідження**

Дисертаційна робота виконана на кафедрі акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету.

Обстеження та спостереження за вагітними проводилося на базі КНП "Пологовий будинок № 2" та жіночої консультації № 3. Усім вагітним, яких було залучено до дослідження, надавалась усна та письмова інформація щодо суті дослідження та поставленої мети, також було надано інформацію про можливість відмовлення вагітної від участі у дослідженні будь-який час без пояснення причини.

Надалі, двостороннім підписанням інформованої угоди, було задукоментовано згоду про участь у дослідженні. Виконання роботи проводилося із забезпеченням заходів безпеки для життя і здоров'я, з дотриманням прав людини та морально-етичних норм, що відповідає принципам Гельсінської декларації прав людини та наказу МОЗ України № 693 від 01.10.2015 р., Конвенції ради Європи про права людини і біомедицину (ETS-164) від 04.04.1997 р., Статусу Української асоціації з біоетики та норм GCP (1992 р.) і схвалено комісією з біоетики Одеського національного медичного університету (протокол №132Д від 07.12.2018 р.).

Загальними критеріями виключення визначали онкологічні захворювання, туберкульоз, важка соматична патологія в стадії декомпенсації, психічні захворювання, хронічний алкоголізм, наркоманія та травми під час вагітності, що призвели до акушерських ускладнень.

Для досягнення поставленої мети та вирішення питань щодо вивчення порушення функції нирок і особливостей клінічного перебігу у вагітних,

включених у дослідження, роботу проводили у чотири етапи. Перший етап включав збір анамнестичних чинників, що впливають на розвиток прееклампсії, на другому етапі проведено лабораторно-інструментальне дослідження вагітних, на третьому етапі проведено аналіз анамнестичного, лабораторного та інструментального дослідження в залежності від наявності клінічного діагнозу прееклампсія, четвертий етап — аналіз визначення найбільш поширеної клінічної форми та визначення найвагоміших факторів ПЕ.

## *2.2 Розподіл на клінічні групи*

При розподілі на клінічні групи на першому етапі використовували загальноприйняті методи: збір анамнезу, при якому особливу увагу приділяли наявності або відсутності ПЕ у близьких родичів (мати та сестри вагітної, мати чоловіка), вік та зріст пацієнтки, соціальний статус, шкідливі звички, кількість вагітностей, перебіг та результати попередніх вагітностей, наявність ожиріння, екстрагенітальної патології, гінекологічних захворювань, група крові та загальні лабораторні дослідження.

В залежності від наявності/відсутності чинників прееклампсії, які визначали згідно до рекомендацій Міжнародної федерації гінекології та акушерства за 2019 рік [1], виділено наступні групи:

- I<sub>1</sub> група — 56 вагітних, у яких в наявності був один або більше високих факторів / два або більше помірних факторів ризику виникнення ПЕ;
- I<sub>2</sub> група — 35 вагітних без екстрагенітальних захворювань, з необтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом (практично здорові).

Другий етап розподілу на підгрупи базувався на ультразвукових дослідженнях при скринінгу в другому і третьому триместрах вагітності та біохімічних маркерах визначення функції нирок (цистатина С, креатиніну і

сечовини плазми крові). При ультразвуковому дослідженні увагу було приділено місцю розташування плаценти. Підгрупу з переднім розташуванням плаценти П<sub>1</sub> склали 47 (51,65 %) вагітних жінок та П<sub>2</sub> — 44 (48,35 %) — з заднім розташуванням плаценти. З них, з групи I<sub>1</sub> у підгрупі П<sub>1</sub> 30 (32,97 %) та П<sub>2</sub> — 26 (28,57 %); з групи I<sub>2</sub> — до підгрупи П<sub>1</sub> 17 (18,68 %) та П<sub>2</sub> — 18 (19,78 %), табл. 2.1.

Таблиця 2.1

**Розподіл на підгрупи за місцем розташування плаценти в залежності від підгруп**

<i>Загальна група дослідження (n=91)</i>				
<i>Місце розташування плаценти</i>	Основна група I <sub>1</sub> (n=56)	Контрольна група I <sub>2</sub> (n=35)	<i>Підгрупи</i>	Σ
<i>Переднє</i>	30 (32,97 %)	17 (18,68 %)	<b>П<sub>1</sub></b>	47 (51,65 %)
<i>Заднє</i>	26 (28,57 %)	18 (19,78 %)	<b>П<sub>2</sub></b>	44 (48,35 %)

Подальший розподіл на підгрупи другого етапу базувався на рівнях сироваткового цистатину С:

- П<sub>3</sub> підгрупа — 27 вагітних з рівнем цистатину С більше 1.0 мг/л;
- П<sub>4</sub> підгрупа — 64 вагітних з рівнем цистатину С <1,0 мг/л.

Третій етап розподілу на групи відбувався на основі клінічного діагнозу по відношенню до наявності преєклампсії:

Ш<sub>1</sub> група – 26 жінок, перебіг вагітності яких ускладнився розвитком ПЕ;

- Ш<sub>2</sub> група — 65 вагітних без преєклампсії.

- Четвертий етап базувався на розподілу групи III<sub>1</sub> за клінічним синдромом перебігу ПЕ:
- IV<sub>1</sub> група — 17 вагітних з синдромом гострої ниркової недостатності;
- IV<sub>2</sub> група — 5 вагітних з синдромом печінкової недостатності;
- IV<sub>3</sub> група — 4 вагітних з матково-плацентарною дисфункцією.

Критерії для відбору за клінічними групами базувались на рекомендаціях ISSHP. Так, IV<sub>1</sub> групу склали жінки з класичною формою ниркової недостатності: гіпертензія, підвищені рівні сироваткового креатиніну, набряки та протеїнурія; IV<sub>2</sub> група жінок (печінкова недостатність): гіпертензія, скарги на нудоту та біль в епігастральній ділянці, підвищення трансаміназ печінки; до IV<sub>3</sub> увійшли жінки з матково-плацентарною дисфункцією: гіпертензія, порушення кровотоку фетоплацентарного комплексу різного ступеню, затримка розвитку плода (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

### Дизайн дослідження

<i>I етап</i> – збір анамнезу та розподіл на клінічні групи (n=91)	
<p>Основна група — I<sub>1</sub> (n=56 (61,54%))</p> <p>— вагітні жінки на першому триместрі гестації з чинниками, які сприяють розвитку преєклампсії.</p>	<p>Контрольна — I<sub>2</sub> (n=35 (38,46%))</p> <p>— вагітні жінки на першому триместрі вагітності з необтяженим анамнезом.</p>

Продовж. табл. 2.2

Закінч. табл. 2.2

<b>II етап</b> — розподіл на підгрупи, базуючись на результатах ультразвукового дослідження місця прикріплення плаценти у терміні 18-20 тижнів гестації та показниках рівнів сироваткового цистатину С (18-36 тиж.)		
<p>Підгрупа II<sub>1</sub> (n=47 (51,65%)) — з розташуванням плаценти по передній стінці матки</p>	<p>Підгрупа II<sub>2</sub> (n=44 (48,35%)) — з розташуванням плаценти по задній стінці матки</p>	
<p>Підгрупа II<sub>3</sub> (n=27 (29,67%)) — рівні сироваткового цистатину С &gt;1,0 мг/л</p>	<p>Підгрупа II<sub>4</sub> (n=64 (70,33%)) — рівні сироваткового цистатину С &lt;1,0 мг/л</p>	
<b>III етап</b> – розподіл на групи в залежності від наявності клінічного діагнозу преєклампсія.		
<p>Група III<sub>1</sub> (n= 26 (28,57%)) — вагітні жінки з клінічним діагнозом преєклампсія.</p>	<p>Група III<sub>2</sub> (n= 65 (71,43%)) — вагітні жінки без преєклампсії.</p>	
<b>IV етап</b> – розподіл на групи за клінічними формами перебігу преєклампсії (дослідження групи III <sub>1</sub> )		
<p>Група IV<sub>1</sub> (n= 16 (17.58%)) — вагітні з гострою нирковою недостатністю</p>	<p>Група IV<sub>2</sub> (n= 5 (5.49%)) — вагітні з печінковою недостатністю</p>	<p>Група IV<sub>3</sub> (n=5 (5.49%)) — вагітні з матково – плацентарною дисфункцією</p>

### **2.3 Методи дослідження**

Усім жінкам було проведено повне клінічне обстеження на першому триместрі вагітності та на протязі вагітності:

- збір анамнезу (акушерського, материнського, сімейного, наявність екстрагенітальних хвороб);
- антропометричне обстеження (вимірювання зросту, маси тіла, розрахунок ІМТ);
- об'єктивне, гінекологічне та акушерське обстеження згідно із загальноприйнятою методикою та відповідно до терміну гестації;
- вимірювання АТ і частоти пульсу при кожному візиті до жіночої консультації та в пологовому відділенні з розрахунком середнього артеріального тиску;
- лабораторне дослідження (загальноклінічні: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, рівень глюкози крові; біохімічний аналіз крові: білірубін, АЛТ, АСТ, креатинін та ШКФ за креатиніном, сечовина, цистатин С та ШКФ за цистатином С).

**2.3.1 Антропометричне дослідження.** Перед початком проведенням антропометрії жінці пропонували зняти взуття та максимально можливо оголитися.

Вимірювання зросту проводилося за допомогою медичного вертикального ростоміру з точністю вимірювання 1 мм. При проведенні вагітна знаходилась без взуття, у випрямленому положенні, спиною до вертикальної планки, торкаючись її п'ятами, сідницями, міжлопатковою ділянкою при відведених назад плечах (головою не притуляючись). Руки опущені вздовж тулуба, п'яти - разом, носки - порізно. Рухома планка прикладається до голови без натиска, але щільно.

Вимірювання маси тіла проводили натще або через 2–3 год після прийому їжі на медичних вагах з точністю вимірювання 50 г.

На основі отриманих даних проводили розрахунок антропометричних індексів:

Індекс маси тіла (ІМТ, індекс Кетле) за формулою:

$$\text{ІМТ} = \text{Маса тіла, кг} / (\text{Зріст, м})^2$$

Інтерпретацію отриманих результатів проводили згідно до рекомендацій міжнародної групи з ожиріння ВООЗ (IOTF WHO, 1997) [232].

Вимірювання артеріального тиску проводили вагітним у сидячому положенні з опорою в ліктьових суглобах на рівні серця; жінка протягом 5 хв перебуває у спокої, потім вимірювався артеріальний тиск на обох руках одночасно (2 виміри з інтервалом 1 хв) та фіксували з подальшим обчисленням середніх значень 4 вимірювань. Для вимірювання АТ використовували сфігмоманометр (Microlife BP AG1 – 20).

Середній артеріальний тиск (СрАТ) розраховувався на основі показників систолічного (САТ) та діастолічного тиску (ДАТ), які автоматично перераховуються в СрАТ калькулятором ризиків за формулою:  $\text{СрАТ} = \text{ДАТ} + (\text{САТ} - \text{ДАТ})/3$  [233].

Фактори ризику виникнення ПЕ визначали згідно рекомендацій Міжнародної федерації гінекології та акушерства за 2019 рік [1], до яких входять один або більше високих (історія преєклампсії, хронічна гіпертонія, ЦД 1 або 2 типу, ниркові захворювання, аутоімунні захворювання, багатоплідна вагітність) та два або більше помірних факторів (відсутність пологів в анамнезі, ожиріння (індекс маси тіла  $> 30 \text{ кг/м}^2$ ), сімейна історія преєклампсії, вік  $> 35$  років, особистий анамнез (низька вага при народженні, інтервал попередньої вагітності  $>10$  років, попередній несприятливий результат), ЕКЗ).



Клінічний діагноз ПЕ визначали відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства з вивчення гіпертензії при вагітності, що схвалені Міжнародною федерацією гінекології та акушерства, щодо виявлення преєклампсії [1]. ПЕ визначали, якщо систолічний артеріальний тиск  $\geq 140$  мм рт.ст. або діастолічний тиск  $\geq 90$  мм рт.ст. при вимірюванні не менше 2 разів через кожні 4 год у жінок, що мали нормальний тиск до настання вагітності, у яких на 20-му тижні вагітності або пізніше вперше виявлено одне або більше станів таких як: протеїнурія ( $\geq 30$  мг / моль) або ознаки інших патологічних станів, в тому числі гостра ниркова недостатність (рівень креатиніну  $\geq 90$  мкмоль/л), ураження печінки з болем (або без неї) в правому верхньому квадранті живота або болі в епігастральній ділянці, неврологічні або гематологічні ускладнення, матково-плацентарна дисфункція.

**2.3.2 Лабораторні методи досліджень.** Для вимірювання ниркових маркерів (креатинін, цистатин С та сечовина) забір венозної крові здійснювався натще (5 мл) у терміні 18-36 тижнів вагітності. Цистатин С у сироватці крові вимірювали за допомогою імунотурбідиметричного методу з використанням реагенту «Cystatin C», на приладі ADVIA 1800, виробник реагентів і обладнання «Siemens» (USA) відповідно до інструкції виробника. Орієнтовний діапазон референтних значень сироваткового цистатину С для здорових вагітних становить 1,1 мг/л. Розрахунок ШКФ за цистатином С (ШКФ<sub>цис</sub>) проведено з використанням формули Hoek et al. Nephrol Dial Transplant [234]:

$$\text{ШКФ мл/хв/1,73 м}^2 = (80,35/\text{цистатин С мг/мл}) - 4,32.$$

Креатинин сироватки крові та сироваткову сечовину вимірювали на приладі «Sapphire 400» (Японія). Рівні сироваткового креатиніну визначали за модифікованим методом Яффе без депротеїнізації, сечовину сироватки крові – модифікованою реакцією Бергло. Орієнтовний діапазон референтних значень сироваткового креатиніну для здорових вагітних становить 53-97 мкмоль/л та 1,7–8,3 ммоль/л для сечовини у сироватці крові. Визначення ШКФ

за креатиніном ( $\text{ШКФ}_{\text{кр}}$ ) обчислювалось за формулою СКД-ЕРІ [235] при використанні інтернет ресурсного калькулятора [236].

**2.3.3 Інструментальні методи досліджень.** Ультразвукову оцінку щодо місця розташування плаценти проводили на 18–20 тижні гестації за допомогою універсального апарата експертного ультразвукового дослідження «Toshiba Aplio 400» (Японія).

## **2.4 Методи статистичної обробки результатів**

Дані, що отримані в дослідженні, були введені в базу MS-Excel та проаналізовані за допомогою статистичної програми MedCalc для ПК, версія 12.7.0 (MedCalc Software, Бельгія). Міжгрупові порівняння проводилися одним із способів ANOVA.

Для визначення середніх показників використовували методи описової статистики з отриманням оцінок математичних очікувань, дисперсій і мод всіх змінних в обстежуваних групах. Для оцінок математичних очікувань побудовані ДІ при ймовірності 0,95. Міжгрупові порівняння проводилися за допомогою критерію згоди Пірсона з корекцією безперервності Йейтса, нормальність розподілу змінних за тестом Шапіро—Вілка. Значення  $p < 0,05$  вважалося статистично значущим.

Для визначення найбільш значимих материнських, акушерських анамнестичних факторів, екстрагенітальних захворювань та ультразвукових досліджень щодо місця прикріплення плаценти, що сприяють розвитку прееклампсії, був розрахований показник ВШ (RR від англ. "relative risk") — відношення частоти випадків серед вагітних у дослідженні, з наявним досліджуваним фактором, до частоти випадків серед вагітних у дослідженні, без впливу цього фактора. Щоб визначити характер зв'язку фактору з вірогідністю розвитку прееклампсії показник ВШ порівнюється з 1: при значеннях більше 1 — прямий зв'язок (підвищує частоту вірогідності), при

значеннях, що дорівнюють або менше 1 — зворотній зв'язок (не впливає на вірогідність розвитку). Статистична значимість виявленого зв'язку з вірогідністю помилки  $p \leq 0,05$  у висновку, якщо ДІ не включає 1 (нижня та верхня межі знаходяться по одну сторону від 1).

Для визначення лабораторних предикторів прееклампсії було використано метод ROC-аналізу (англ. receiver operating characteristic), за допомогою графіку (ROC-крива), що оцінює якість бінарної класифікації, яка відображає чутливість (співвідношення між часткою об'єктів від загальної кількості носіїв ознаки) та специфічність (частка об'єктів від загальної кількості об'єктів, що не несуть ознаки, помилково класифікованих, як несучих ознаку) при варіюванні порога вирішального правила. Кількісною інтерпретацією ROC-аналізу є показник AUC (англ. area under ROC curve). AUC — площа, що обмежена ROC-кривою і віссю частки помилкових позитивних класифікацій, яка еквівалентна ймовірності, що класифікатор присвоїть більшу вагу випадково обраній позитивній суті, ніж випадково обраній негативній. Відповідно до класифікації Swets [237, 238] характеристики площі під ROC-кривою вище 0,9 володіють високою точністю, від 0,7 до 0,9 може бути використаний в практиці, від 0,5 до 0,7 свідчить про невисоку точність тесту і значення площі 0,5 демонструє непридатність обраного методу класифікації.

*Результати досліджень, надані цьому розділі, представлено у публікації:*

Марічереда В.Г., Берлінська Л.І. Спосіб ранньої діагностики прееклампсії у вагітних. Патент на корисну модель № 141512. Дата публікації відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня: 10.04.2020, Бюл. №7.

### РОЗДІЛ 3

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

### *3.1 Основні материнські, акушерські та екстрагенітальні чинники прееклампсії*

Серед 91 (100 %) вагітної нашого дослідження прееклампсія розвилась у 26 (28,57 %) жінок. Високий відсоток ПЕ пов'язаний з відбором до дослідження вагітних жінок з факторами ризику згідно рекомендаціям FIGO [1].

**3.1.1 Основні материнські антропометричні чинники.** В дослідженні віковий склад жінок загальної групи знаходився в діапазоні від 15 до 42 років, середній показник за віком становить  $(30,53 \pm 0,62)$  років (95 % ДІ: 29,3–31,75); віковий склад жінок в основній групі (I<sub>1</sub>) становить  $(31,88 \pm 0,86)$  років (95 % ДІ: 30,19–33,56) і був вище у порівнянні із аналогічним показником у контрольній групі (I<sub>2</sub>)  $(28,37 \pm 0,74)$  років (95 % ДІ: 26,92–29,82),  $d$  Коєна = 0,61 (95 % ДІ: 0,51–0,71),  $p = 0,006$ .

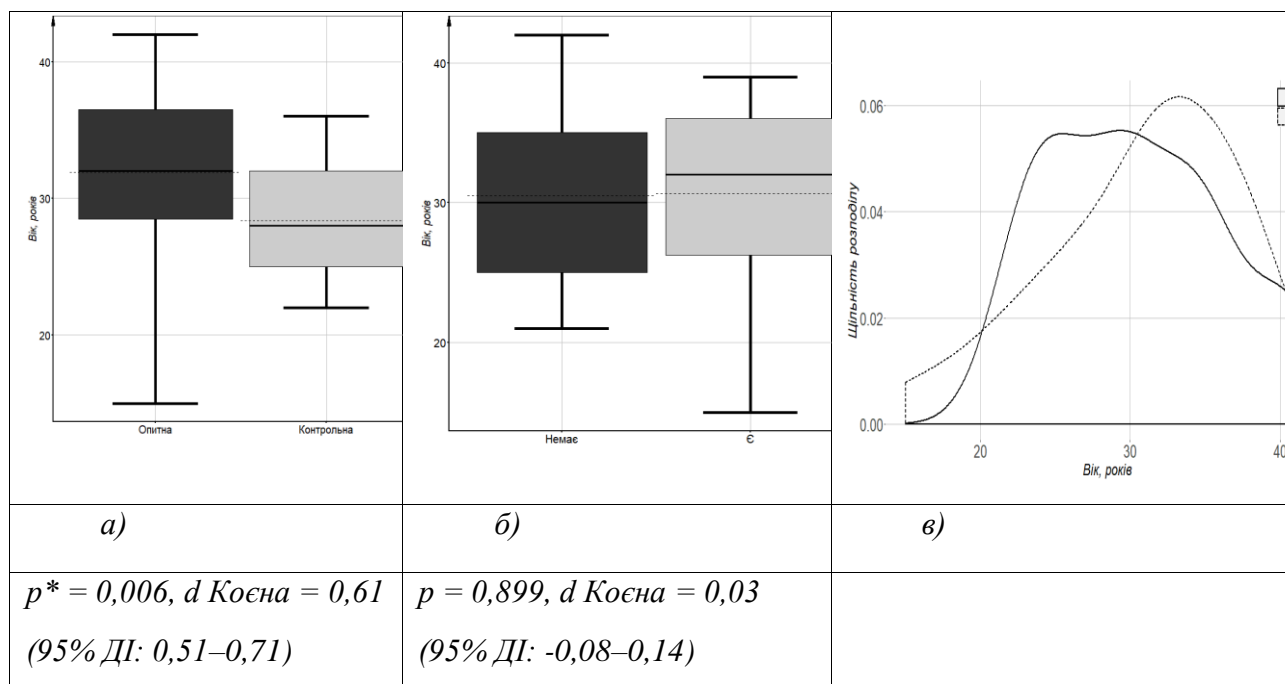
Віковий склад вагітних в групах I<sub>1</sub> порівняно з I<sub>2</sub> статистично достовірно перевищував показники —  $p < 0,05$ , але різниці між групами III<sub>1</sub> —  $(30,65 \pm 1,25)$  років (95% ДІ: 28,21–33,1) та III<sub>2</sub> —  $(30,48 \pm 0,72)$  років (95 % ДІ: 29,06–31,89) статистично не відзначено  $d$  Коєна = 0,03 (95% ДІ: -0,08–0,14),  $p = 0,899$  (табл. 3.1, рис. 3.1).

При аналізі діаграми робочих характеристик приймача (ROC) площі під кривою (AUC) суттєвої різниці не продемонстровано між віком та розвитком ПЕ. Так, AUC в групі III<sub>1</sub> склала 0,54, максимальне (max) значення з чутливістю  $>95\% = 19$  та мінімальне (min) значення зі специфічністю  $>95\% = 42$ , модель є незадовільною (рис. 3.2)

Таблиця 3.1

**Характеристики матері: вік, зріст, маса та ІМТ до вагітності**

Групи	I <sub>1</sub> основна	95 % ДІ	I <sub>2</sub> контро- льна	95 % ДІ	p
Вік (років)	31,88±0,86	30,19 – 33,56	28,37±0,74	26,92–29,82	0,006*
Зріст (см)	166,05±0,81	164,46-167,65	166,23±1,74	162,82–169,64	0,919
Вага (кг)	73,69±2,48	68,83–78,54	61,85±1,48	58,96–64,75	0,001*
ІМТ* (кг/м <sup>2</sup> )	26,70±0,86	25,00– 28,39	22,5±0,59	21,35–23,65	0,001*
Групи	III <sub>1</sub> ПЕ	95 % ДІ	III <sub>2</sub> без ПЕ	95 % ДІ	p
Вік (років)	30,65±1,25	28,21–33,10	30,48±0,72	29,06–31,89	0,899
Зріст (см)	163,35±1,26	160,87–165,82	167,23±1,02	165,23–169,2	0,034*
Вага (кг)	71,80±3,66	64,63–78,98	68,07±1,93	64,28–71,86	0,332
ІМТ* (кг/м <sup>2</sup> )	26,83±1,29	24,31–29,36	24,38±0,68	23,06–25,71	0,071



Примітки:

- 1 – (а) розподіл значень віку між опитною ( $I_1$  група) та контрольною ( $I_2$  група) групами;
- 2 – (б) розподіл значень віку між  $III_2$  (немає – без ПЕ) та  $III_1$  (Є – вагітні з ПЕ);
- 3 – (в) щільність розподілу вікового складу жінок між  $III_2$  (немає – без ПЕ) та  $III_1$  (Є – вагітні з ПЕ).

Рис. 3.1 Розподіл значень вікового діапазону вагітних в залежності від розподілу на групи

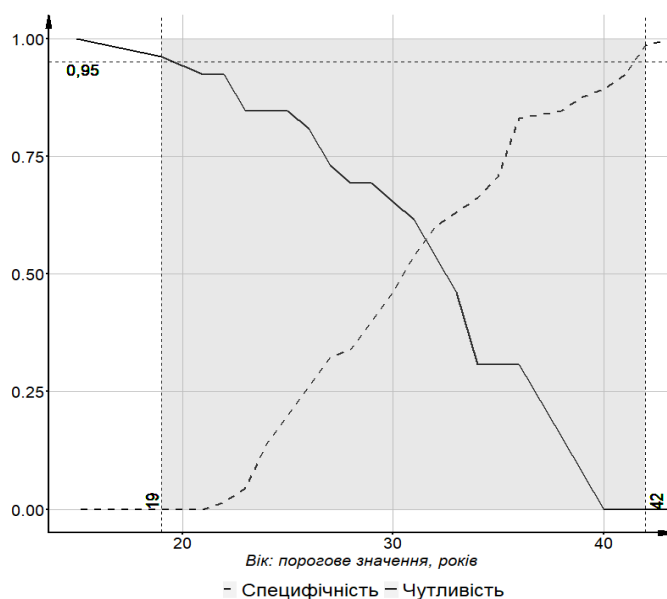


Рис. 3.2 ROC значення віку вагітних з преєклампсією ( $III_1$ )

AUC в групі III<sub>2</sub> – 0,46, максимальне (max) значенням з чутливістю >95%= 23 та мінімальне значення зі специфічністю >95% = 40, модель є незадовільною (рис. 3.3, табл. 3.2).

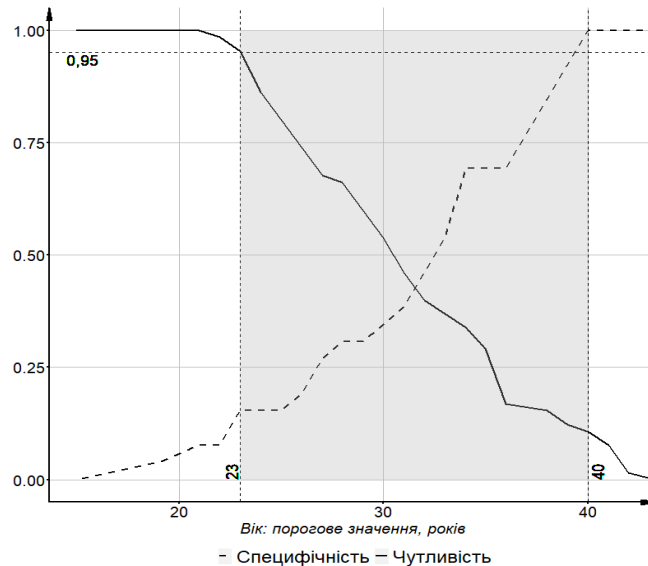


Рис. 3.3 ROC значення віку вагітних без преєклампсії (III<sub>2</sub>)

Таблиця 3.2

**Розподіл значень віку з max чутливістю 23 та мін специфічністю 40 років**

Преєклампсія	Вік, років			Z
	< 23	23-40	> 40	
-	3 (3,3 %)	57 (62,64 %)	5 (5,49 %)	65 (71,43 %)
+	4 (4,4 %)	22 (24,18 %)	0 (0 %)	26 (28,57 %)
Z	7 (7,69 %)	79 (86,81 %)	5 (5,49 %)	91 (100 %)

В загальній групі жінки у віці більше 35 років склали 27 (29,67 %), з яких у 8 (8,79 %) розвилась ПЕ. Значимість віку вагітних жінок 35 років та більше, щодо ризику ПЕ відзначено з чутливістю 70,77 %, специфічністю 30,77 % та

точністю 59,34 %, відношення шансів склало 1,08 (95 % ДІ 0,4 - 2,89), але статистична значимість відсутня ( $p > 0,05$ ).

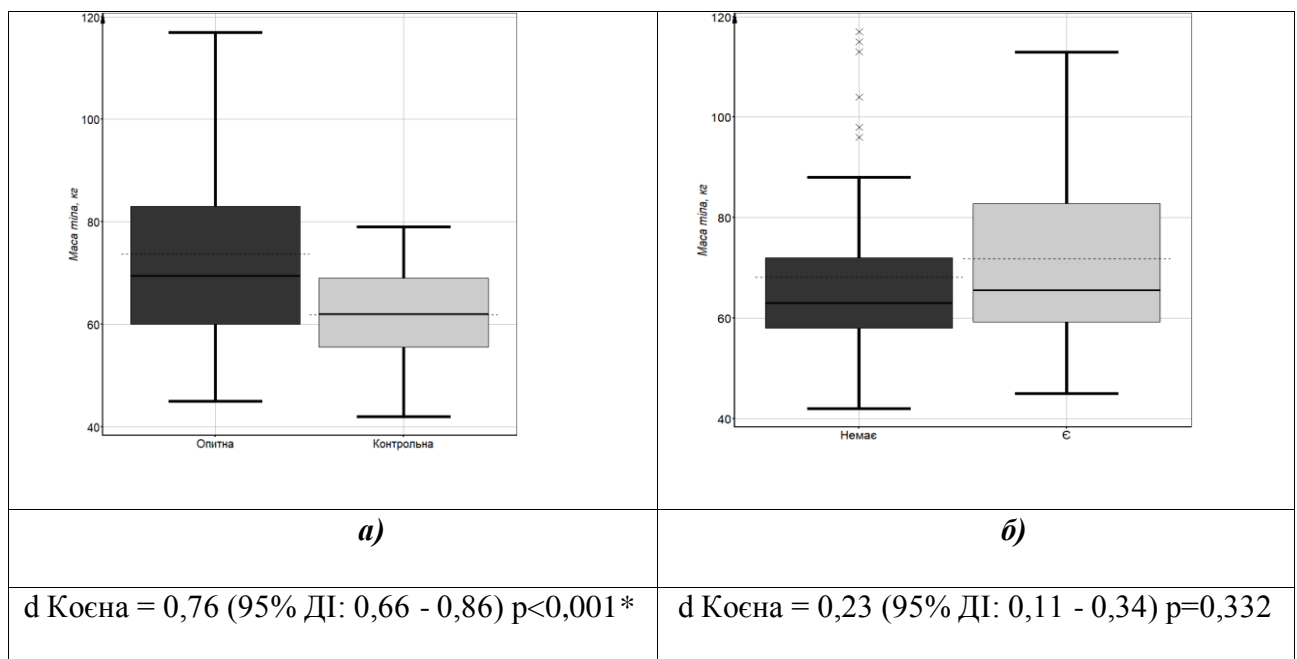
Таким чином, при аналізі даних нашого дослідження не підтверджено зв'язок зі збільшенням віку від 35 до 42 років з розвитком ПЕ. Наші дані узгоджуються з дослідженнями Ndiaye M. Et al., де відзначено, що віковий фактор 35 та більше років підвищує розвиток високого артеріального тиску у 1,6 рази порівняно з жінками з віком від 19 до 34 років на значному рівні до та після коригування на паритет, багатоплідну вагітність та діабет. Однак, ризик розвитку еклампсії вище у жінок до 35 років, особливо у підлітків, які не мають додаткові ризики щодо високого артеріального тиску, — у 4 рази [239].

Зростаюча тенденція ожиріння в усьому світі за частотою поширення серед вагітних становить 15–38 %. Точний механізм, що асоціює ожиріння з ПЕ, ще не з'ясований повністю. У патогенезі ПЕ в умовах зайвої ваги відіграє важливу роль гіперінсулінемія (ГІ). Центральна нервова система і нирки зберігають чутливість до інсуліну, що в умовах ГІ є фактором активації симпатичного відділу вегетативної нервової системи і підвищення судинного тону. В умовах симпатикотонії збільшується фільтрація глюкози клубочками, що призводить до посилення реабсорбції натрію в проксимальних каналцях нефрона. В результаті відбувається затримка рідини і електролітів. Пряма дія інсуліну в умовах ГІ також сприяє зменшенню вмісту внутрішньоклітинного калію і підвищення рівня кальцію і натрію. Вплив катехоламінів значно зростає. Вважається, що ендотеліальна дисфункція, мікротромбози і стан гіперінсулінемії у жінок з ожирінням призводять до порушення процесів імплантації, інвазії трофобласта і плацентації, що в подальшому може призвести до розвитку та важкого перебігу ПЕ. В дослідженні Ćerkez Nabek J et al. продемонстровано статистично значущі відмінності ІМТ між групами з ПЕ та контролю в середньому гестаційному терміні, а також у середніх прегестаційних значеннях ІМТ. У висновках автори припускають, що підвищення прегестаційного ІМТ є ризиком розвитку



ПЕ при вагітності [240]. Для оцінки зв'язку між зайвою вагою або ожирінням та ПЕ Poorolajal J та Jenabi E. провели метааналіз, в якому було включено 23 дослідження з 1 387 599 учасниками. В результатах ПЕ асоціювалася із зайвою вагою (ВШ = 1,73; 95 % ДІ: 1,59–1,87; 21 дослідження) та ожирінням (ВШ = 3,15; 95 % ДІ: 2,96–3,35) у 22 дослідженнях. У висновках автори повідомляють, що індекс надлишкової маси тіла суттєво пов'язаний із підвищеним ризиком ПЕ. Тому зайву вагу та ожиріння можливо розглядати як предиктор прееклампсії [241].

У нашому дослідженні середня вага жінок до вагітності в основній групі (I<sub>1</sub>) склала (73,69±2,48) кг (95 % ДІ: 68,83–78,54) з індексом маси тіла (ІМТ) (26,7±0,86) кг/м<sup>2</sup> (95 % ДІ: 25–28,39), тоді як в контрольній (I<sub>2</sub>) показник ваги становить (61,85±1,48) кг (95 % ДІ: 58,96 - 64,75) та ІМТ (22,5±0,59) кг/м<sup>2</sup> (95 % ДІ: 21,35–23,65), таким чином у жінок, що знаходяться в групі ризику по розвитку ПЕ відзначено статистично значущу збільшену вагу та ІМТ порівняно зі здоровими вагітними (<0,001). Однак, при аналізі між групами III<sub>1</sub> та III<sub>2</sub> в значеннях ваги та ІМТ статистична різниця відсутня, (p>0,05) (див.табл. 3.1, рис. 3.4, 3.5).

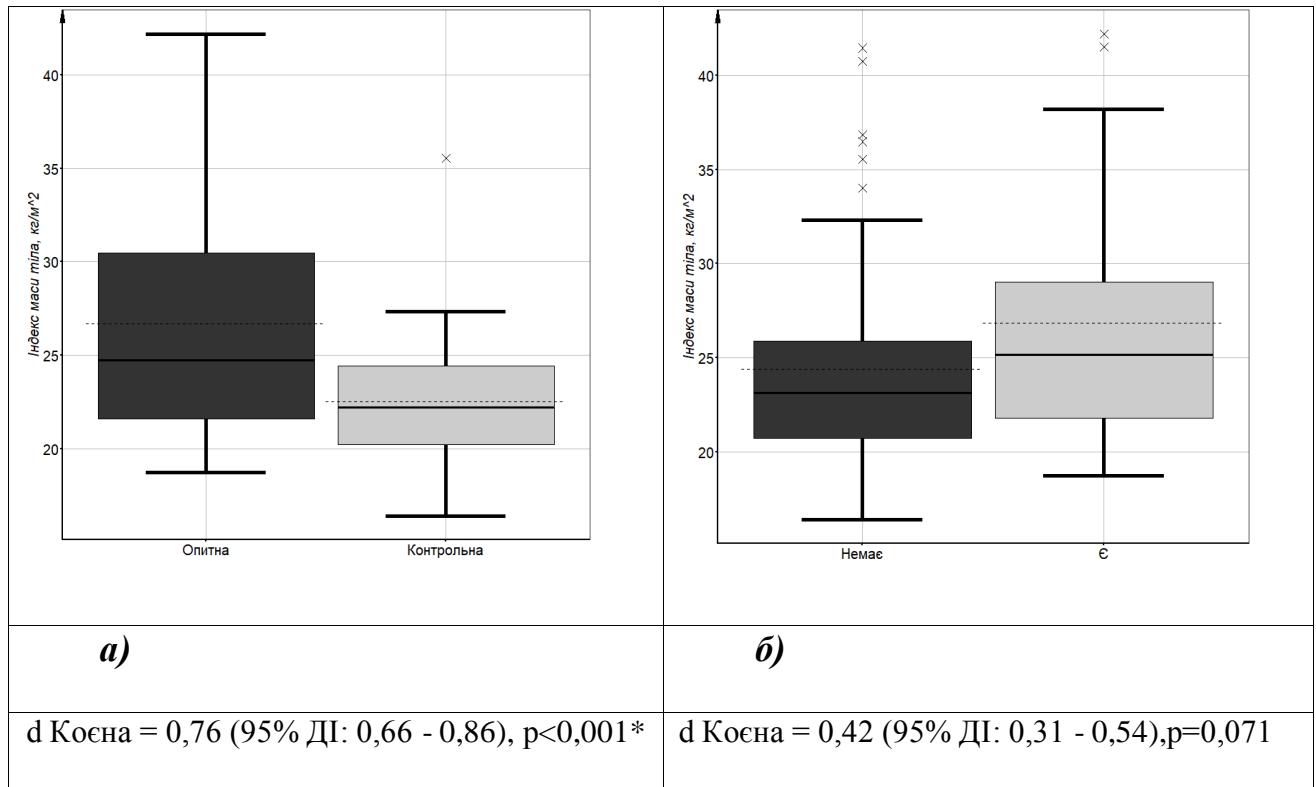


Примітки:

I – (a) розподіл значень ваги між опытною (I<sub>1</sub> група) та контрольною (I<sub>2</sub> група) групами;

2 – (б) розподіл значень ваги між III<sub>2</sub> (немає — без ПЕ) та III<sub>1</sub> (Є — вагітні з ПЕ).

Рис. 3.4 Розподіл значень ваги у жінок до вагітності в залежності від розподілу на групи на групи



Примітки:

- 1 – (а) розподіл значень ІМТ між опитною (I<sub>1</sub> група) та контрольною (I<sub>2</sub> група) групами;  
 2 – (б) розподіл значень ІМТ між III<sub>2</sub> (немає — без ПЕ) та III<sub>1</sub> (Є — вагітні з ПЕ).

Рис. 3.5 Розподіл значень індексу маси тіла у жінок до вагітності в залежності від розподілу на групи

При ROC аналізі AUC ІМТ вагітних по відношенню до ПЕ відмічено незадовільну якість (0,38) у жінок в групі III<sub>1</sub>, мах значення з чутливістю > 95 % = 18,83 мін значення зі специфічністю > 95 % = 42,19 (рис.3.6, табл. 3.3), а в групі III<sub>2</sub> – (0,62) — середню якість, мах значення з чутливістю > 95% = 19,81, мін значення зі специфічністю > 95 % = 36,85 (рис. 3.7, табл. 3.4), що дозволяє припустити незначну ймовірність впливу збільшення ІМТ на розвиток ПЕ.

При співвідношенні  $ІМТ > 30$   $кг/м^2$  щодо ПЕ розраховано чутливість 84,62 % та специфічність 23,08% з точністю 67,03 %, відношення шансів склало 1,65 (95 % ДІ 0,53–5,13), але  $p > 0,05$ . При максимальних значеннях  $ІМТ 36,85$   $кг/м^2$  щодо ПЕ чутливість 60 %, специфічність 90,91 % з точністю 81,25 %, відношення шансів складає 15. Таким чином, в нашому дослідженні, спостерігався високий ризик ПЕ у вагітних починаючи з другого ступеню ожиріння.

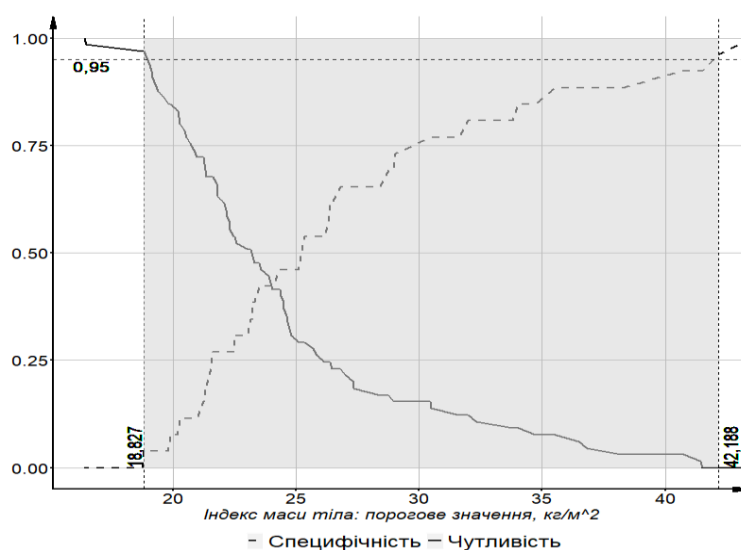


Рис. 3.6. ROC значення ІМТ вагітних з преєклампсією (Ш<sub>1</sub>)

Таблиця 3.3

**Розподіл значень ІМТ з макс чутливістю 18,83 та мін специфічністю 42,19  $кг/м^2$**

Преєклампсія	Індекс маси тіла, $кг/м^2$			
	< 18,83	18,83–42,19	> 42,19	Z
-	2 (2,2 %)	63 (69,23 %)	0 (0 %)	65 (71,43 %)
+	1 (1,1 %)	25 (27,47 %)	0 (0 %)	26 (28,57 %)
Z	3 (3,3 %)	88 (96,7 %)	0 (0 %)	91 (100 %)

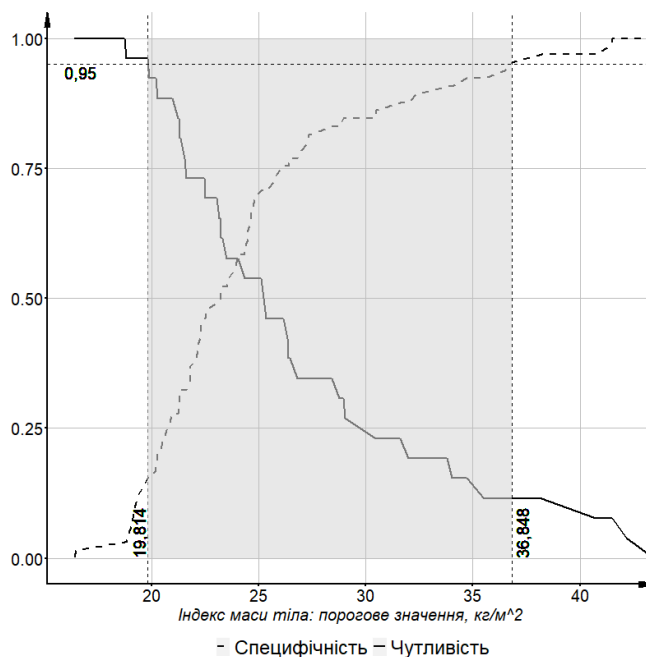


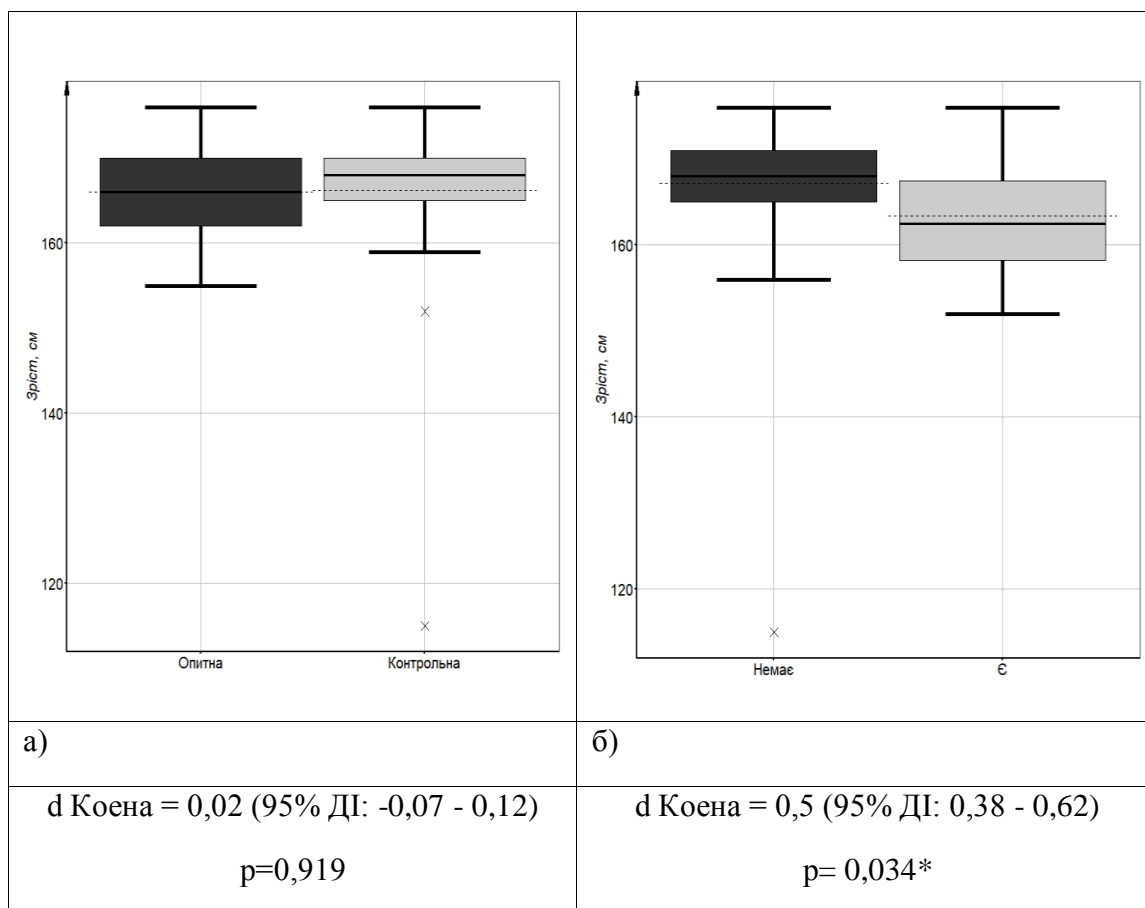
Рис. 3.7. ROC значення ІМТ вагітних з преєклампсією (III<sub>2</sub>)

Таблиця 3.4

**Розподіл значень ІМТ з max чутливістю 19,81 та min специфічністю 36,85 кг/м<sup>2</sup>**

Преєклампсія	Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>			
	< 19,81	19,81 - 36,85	> 36,85	Z
+	1 (1,1 %)	22 (24,18 %)	3 (3,3 %)	26 (28,57 %)
-	10 (10,99 %)	53 (58,24 %)	2 (2,2 %)	65 (71,43 %)
S	11 (12,09 %)	75 (82,42 %)	5 (5,49 %)	91 (100 %)

Статистичної різниці при аналізі зросту між групами I<sub>1</sub> та I<sub>2</sub> не відзначено, (p>0.05). Проте, статистично значимі результати спостерігалися між групами III<sub>1</sub> та III<sub>2</sub> (p =0,034, d Коєна 0,5 (95 % ДІ: 0,38–0,62)) (див.табл. 3.1, рис. 3.8).



Примітки:

- 1 – (а) розподіл значень зросту між опитною (I<sub>1</sub> група) та контрольною (I<sub>2</sub> група) групами;
- 2 – (б) розподіл значень зросту між III<sub>2</sub> (немає — без ПЕ) та III<sub>1</sub> (Є — вагітні з ПЕ).

*Рис. 3.8.* Розподіл значень зросту вагітних в залежності від розподілу на групи

Діаграми ROC-кривої продемонстрували суттєву різницю AUC при аналізі зросту у вагітних з ПЕ — 0,28 з макс чутливістю 155 та мін специфічністю 176 см. (рис. 3.9, табл. 3.5), та без ПЕ — 0,72 з макс чутливістю 157 та мін специфічністю 176 см. (рис. 3.10, таб. 3.6).

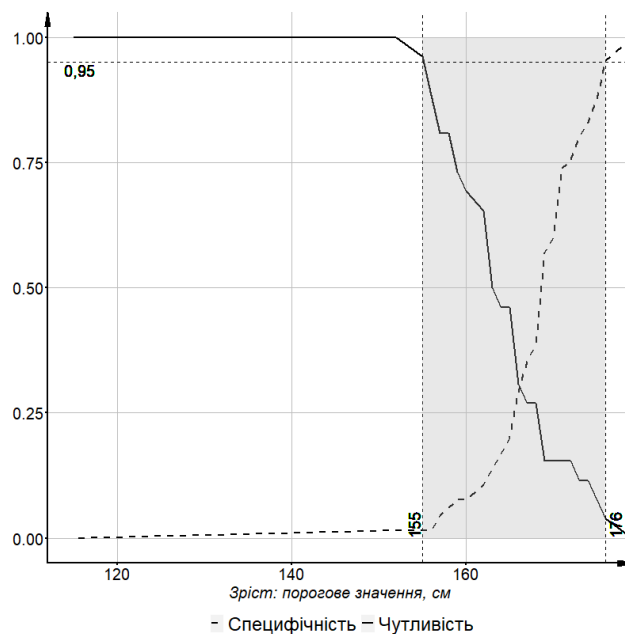


Рис. 3.9. ROC значення зросту вагітних з преєклампсією (III<sub>1</sub>)

Таблиця 3.5.

**Розподіл значень зросту з макс чутливістю 155 та мін специфічністю 176 см**

Преєклампсія	Зріст, см			Z
	< 155	155–176	> 176	
+	1 (1,1 %)	25 (27,47 %)	0 (0 %)	26 (28,57 %)
-	1 (1,1 %)	64 (70,33 %)	0 (0 %)	65 (71,43 %)
Z	2 (2,2 %)	89 (97,8 %)	0 (0 %)	91 (100 %)

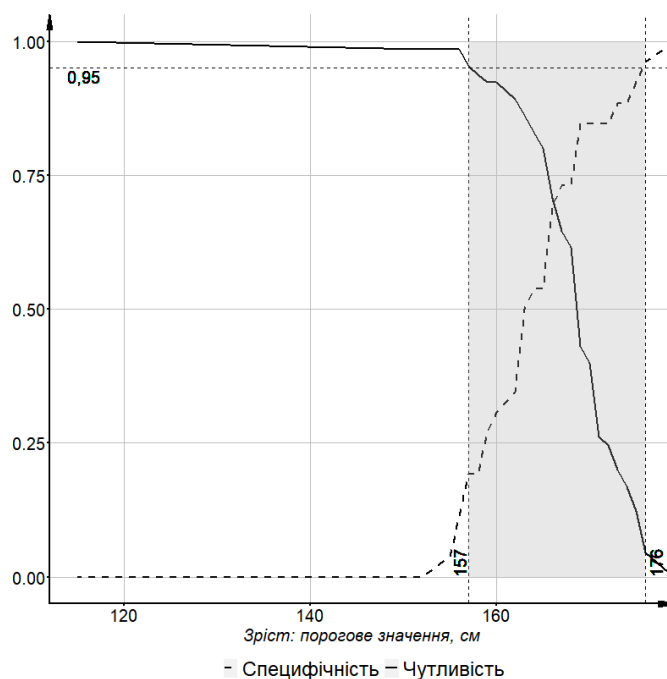


Рис. 3.10. ROC значення зросту вагітних без прееклампсії (Ш<sub>2</sub>)

Таблиця 3.6

**Розподіл значень зросту з макс чутливістю 157 та мін специфічністю 176 см**

Прееклампсія	Зріст, см			Z
	< 157	157–176	> 176	
=	3 (3,3 %)	62 (68,13 %)	0 (0 %)	65 (71,43 %)
+	5 (5,49 %)	21 (23,08 %)	0 (0 %)	26 (28,57 %)
Z	8 (8,79 %)	83 (91,21 %)	0 (0 %)	91 (100 %)

Отже, за даними нашого дослідження можливо припустити, що у жінок зі зростом нижче середнього підвищений ризик розвитку ПЕ. Наші дані узгоджуються з дослідженнями Yunsung Lee та Per Magnus, в яких відзначено, що у високих жінок найменший рівень прееклампсії [242].

Таким чином, серед характеристик матері, таких як вік більше 35 років, зріст, вага та ІМТ до вагітності, найбільшим впливом на розвиток ПЕ відзначено низький зріст вагітної та ожиріння (ІМТ >36 кг/м<sup>2</sup>). Вплив віку, ваги з ІМТ<30 кг/м<sup>2</sup> до вагітності на розвиток ПЕ статистично не підтверджено в нашому дослідженні.

**3.1.2 Акушерські та екстрагенітальні чинники прееклампсії.** Перша вагітність є одним із провідних факторів розвитку ПЕ, який загалом складає 4,1 %, вважається, що вплив нового антигену є причетним до патогенеза. В наше дослідження увійшло 36 (39,56 %) жінок з першою вагітністю, з них 23 (25,27 %) у I<sub>1</sub> групи та 13 (14,29 %) в I<sub>2</sub> групі; ПЕ розвилась у 13 (14,29 %) першовагітних жінок, але статистичної значимості не відзначено ( $p > 0,05$ ) (рис. 3.11, табл. 3.7).



Рис. 3.11. Розподіл материнських факторів ризику прееклампсії в групах



Таблиця 3.7

**Розподіл материнських факторів преєклампсії на першому та третьому етапах.**

Групи вагітних, %	Ожиріння, %	Перша вагітність, %	АФС, %	ЕКЗ, %	Вік матері > 35 років, %	Сімейна історія ПЕ, %	ПЕ при попередніх пологах, %	ХХН, %	Багатоплідна вагітність, %	Інтервал між пологами > 10 років, %	Хронічна гіпертензія, %
I <sub>1</sub> (61,54 %)	16,48	25,27	2,2	5,49	24,18	8,79	9,09	23,08	2,2	8,19	3,33
I <sub>2</sub> (38,46 %)	1,1	14,29	-	-	5,49	-	-	-	-	0,91	-
III <sub>1</sub> (28,57 %)	6,59	14,29	1,1	2,2	8,79	3,3	5,45	6,59	1,1	1,82	2,22
III <sub>2</sub> (71,43 %)	10,99	25,27	1,1	3,3	20,88	5,49	3,64	16,48	1,1	7,28	1,11

Серед факторів ризику, що призвели до ПЕ, статистично значимі результати спостерігаються при поєднанні першої вагітності з хворобами нирок в анамнезі ( $p < 0,05$ ) та склали 13 (14,29 %). Такі фактори ризику як, вік 35 років, або більше 6 (6,59 %), ожиріння 5 (5,49 %), ПЕ у матері 5 (5,49 %), багатоплідна вагітність 1 (1,1 %), екстракорпоральне запліднення 1 (1,1 %) та антифосфоліпідний синдром 1 (1,1 %) – статистично незначимі. Таким чином, найвагоміший фактор розвитку ПЕ у першовагітних в нашому дослідженні належить хронічним захворюванням нирок в анамнезі. При коригуванні ПЕ з першою вагітністю відношення шансів в дослідженні склало 1,83 (95 % ДІ: 0,73–4,59), чутливість 76,36 %, специфічність 36,11 % та точність 60,44 %, але статистичної значимості не відзначено ( $p = 0,293$ ).

Поширеність ПЕ при наступних вагітностях також склала 13 (14,29 %). Таким чином, вплив на розвиток ПЕ має не лише новий антиген, а також інші чинники, що впливають на розвиток ендотеліозу. Підвищення ризику рецидиву ПЕ в наступних вагітностях пов'язують з рівнями діастолічного артеріального тиску та раннім початком при першій вагітності, тобто, ризик пропорційно збільшується [243]. У складі нашого дослідження рецидивна ПЕ склала 3 (5,45 %), статистично значимі результати спостерігалися при поєднанні з ПЕ у матері  $p = 0,011$  (див. рис. 3.11, див.табл. 3.7).

Ризик розвитку ПЕ вважається нижчим при другій вагітності, якщо плід зачатий з тим же партнером, але шанси на прееклампсію за кожний річний приріст в інтервалі народження збільшуються. Жінки з інтервалами між вагітностями більше 6 років мають більш високий ризик розвитку ПЕ в порівнянні з тими, у яких інтервали між вагітностями становили від одного до двох років [244]. До складу жінок загальної групи, які народжували вдруге та більше (55 (60,44 %)) увійшло 10 (18,18 %) вагітних з інтервали між вагітностями 10 та більше років, з яких ПЕ розвилась у 2 (3,64 %) (див. рис. 3.11, див. табл. 3.7). Лише вік жінок більше 35 років відзначено як статистично значущий чинник ( $p = 0,008$ ).

Ризик прееклампсії при вагітностях двійнею в три-чотири рази вище, ніж при одноплідній вагітності незалежно від віку матері, паритету, рівня освіти, паління, супутньої патології матері або екстракорпорального запліднення [245]. В групу з ПЕ увійшли 1,1 % з двійнею, тоді як основну склали 2,2 % (див. рис. 3.11, див. табл. 3.7). Статистично значущі чинники при поєднанні з багатоплідною вагітністю не відзначено.

Ниркова дисфункція є суттєвим компонентом в патогенезі ПЕ та вважається одним із провідних факторів поміж екстрагенітальних захворювань. При фізіологічній вагітності в організмі жінки відбуваються зміни, які при порушенні на етапі адаптації можуть сприяти розвитку ниркової

недостатності або загострити перебіг вже існуючих хвороб нирок, що в результаті може призвести до розвитку ПЕ. В наше дослідження було включено 21 (23,08 %) жінку з хворобами нирок в анамнезі, з них ПЕ розвилась у 6 (6,59 %) випадках при поєднанні з такими чинниками як перша вагітність, хронічна артеріальна гіпертензія та АФС (див. рис 3.11, див. табл. 3.7).

Хронічна артеріальна гіпертензія збільшує розвиток ПЕ у 3–5 разів, особливо при тривалості гіпертонії більше 5 років та в поєднанні з таким фактором, як попередня ПЕ [246]. В дослідженні, наявність хронічної гіпертонії спостерігалась у 3 (3,33 %) вагітних жінок основної групи, з них ПЕ в подальшому розвинули 2 (2,22 %) з тривалістю гіпертонії більше 5 років (1,1 %) та в поєднанні з хронічними захворюваннями нирок (1,1%) (див. рис. 3.11, див. табл. 3.7).

Одним з найвагоміших чинників у розвитку прееклампсії вважається антифосфоліпідний синдром. З Європейського реєстру, щодо акушерського АФС, було включено в перспективний та ретроспективний аналіз 1000 жінок з позитивним показником на АФС принаймні двічі. Викидні були найпоширенішим клінічним проявом у 386 випадках (38,6 %). Більше того, наявність ранньої ПЕ та рання затримка розвитку плода виявилися у 181 (18,1 %) та 161 (16,1 %) вагітну відповідно [247]. До основної групи нашого дослідження увійшло 2 (2,2 %) з АФС, ПЕ розвилась у 1 (1,1 %), та була пов'язана з віком більше 35 років і захворюванням нирок в анамнезі (див. рис. 3.11, див. табл. 3.7).

На сьогоднішній день ЕКЗ є успішним лікуванням безпліддя, що пов'язане, як повідомляється, з підвищеним ризиком виникнення несприятливих акушерських та перинатальних ускладнень, включаючи ПЕ у вагітних внаслідок порушення плацентації. Однак, в анамнезі вагітних за допомогою ЕКЗ в наявності у більшості присутні чинники, що впливають на розвиток ПЕ [248]. Припускається, що ЕКЗ супроводжується не лише підвищеним ризиком ПЕ, але також пов'язане з прогресуванням ПЕ, включаючи загострення хвороб

та посилення супутніх захворювань [249]. В наше дослідження увійшли 5 (5,49 %) вагітних з ЕКЗ зі статистично значимим показником з віком вагітної більше 35 років ( $p < 0,05$ ). ПЕ розвилась у 2 (2,2 %), з яких 1,1 % вагітних розвинули ПЕ у поєднанні з такими факторами як  $IMT > 30$  кг/м<sup>2</sup> та інтервал між вагітностями більше 10 років, а 1,1 % не мали чинників щодо ПЕ (див. рис. 3.11, див. табл. 3.7).

В результаті аналізу виділені фактори ризику розвитку преєклампсії у напрямку зниження важливості наступним чином:

1. ПЕ під час попередньої вагітності, ВШ — 6 (95 % ДІ: 0,88–40,87);
2. Багатоплідна вагітність, ВШ — 2,56 (95 % ДІ: 0,15–42,53) та АФС, ВШ 2,56 (95 % ДІ: 0,15–42,53);
3. Перша вагітність, ВШ — 1,83 (95 % ДІ: 0,73–4,59);
4. Екстракорпоральне запліднення, ВШ — 1,72 (95 % ДІ: 0,27–10,96);
5. Ожиріння ( $IMT > 30$  кг/м<sup>2</sup>), ВШ — 1,65 (95 % ДІ: 0,53–5,13);
6. ПЕ у матері, ВШ — 1,57 (95 % ДІ: 0,35 - 7,08);
7. Вік 35 років або більше, ВШ — 1,08 (95% ДІ: 0,4–2,89);
8. Захворювання нирок в анамнезі, ВШ — 1 (95 % ДІ: 0,34–2,94);
9. Інтервал між вагітностями  $> 10$  років, ВШ — 0,77 (95 % ДІ: 0,14–4,2);
10. Хронічна гіпертензія, ВШ — 0,18 (95% ДІ: 0,02–2,08).

Таким чином, в нашому проспективному дослідженні найвагомим фактором ризику є ПЕ під час попередньої вагітності. Другу позицію займає багатоплідна вагітність та антифосфоліпідний синдром. Проте, при поєднанні факторів, особливо з хронічними захворюваннями нирок та/або материнськими характеристиками, ризик розвитку ПЕ збільшується.

### ***3.2 Переднє розташування плаценти в контексті чинника прееклампсії***

Використання ультразвукового дослідження при вагітності є обґрунтованим з економічної точки зору та рутинно застосовується в повсякденній практиці. В якості інструменту для скринінгу ПЕ, відповідає основним вимогам: широка доступність, низька собівартість, неінвазивність та висока специфічність і чутливість у комплексних моделях.

Визначення розташування плаценти входить до ультразвукового протокола на другому та третьому триместрах вагітності. Спираючись на анатомічні особливості кровопостачання матки, таких як, асиметричність кровопостачання правої і лівої половин матки і нерівноцінність артеріального притоку до передньої та задньої стінок матки [250], можливо припустити неповноцінне кровопостачання плаценти при одному з видів розташування та, як наслідок, порушення плацентації, що призведе до таких ускладнень, як ПЕ.

Припускається, що розвитку материнського синдрому ПЕ у пізньому другому та третьому триместрах сприяє аномальна плацентація на початку першого триместру [251]. Внаслідок, це призводить до гістологічних та морфологічних змін в преекламптичній плаценті (ураження ворсин плаценти та судин, інфаркт та кальцифікація плаценти, ретроплацентарна гематома, крайове розташування пуповини) [252]. Враховуючи анатомічні особливості кровопостачання матки та спираючись на плацентарну теорію, можливо припустити зв'язок між розташуванням плаценти та прееклампсією.

Деякі дослідники описали наслідки при бічній плацентації. Nair V.V. et al. в своїх дослідженнях припускають, що материнські та неонатальні ускладнення частіше виникають при бічній плацентації в порівнянні з центральним розташуванням та пов'язують ПЕ з правобічною плацентою [253]. Ризик розвитку гіпертонії під час вагітності з бічною плацентою в дослідженнях Prathima A. та Reddi Rani P. становив ВШ 3,5 (95

% ДІ: 1,4-8,6) з чутливістю 28,1 % та специфічністю 87,6 % [254]. В аналізі Keshavarz E et al. бічна плацента була пов'язана з прееклампсією у 47,6 % (20 із 42) випадків, тоді як інші локалізації були пов'язані з прееклампсією у 30 % (101 із 337) ( $p=0,02$ , ВШ 2,1, 95 % ДІ: 1,1–4,1). У групі прееклампсії частіше спостерігалася права бічна плацента, а в нормальній групі ліва бічна плацента [255]. Це узгоджується з висновками інших досліджень в яких припускається, що бічне розташування плаценти пов'язане з підвищеним ризиком розвитку прееклампсії [256–258]. На противагу цим дослідженням, Salama-Bello R. Et al. не відзначили різницю по частоті виникнення гіпертонічних розладів при вагітності між пацієнтами з центральною та бічною плацентами [259]. ПЕ та тяжка гіпертонія частіше зустрічалася при задній плацентації в аналізі Prathima A et al., але в дослідженні відзначено лише 11 жінок з ПЕ, результати яких статистично не значимі [254]. Jenabi E et al. в мета-аналізі дев'яти досліджень показали, що шанси прееклампсії становили 0,55 (95 % ДІ: 0,26–0,85) у випадках передлежання плаценти порівняно з контрольними групами та 0,17 (95 % ДІ: 0,07–0,27) у дослідженнях із коригуванням змінних. Таким чином, було продемонстровано, що передлежання плаценти пов'язане зі зменшенням частоти прееклампсії [260]. Можливо, це пов'язано з рясним кровопостачанням, що в свою чергу сприяє адекватній трофобласній інвазії.

Таким чином, дані досліджень стосовно зв'язку розташування плаценти та розвитку ПЕ суперечливі та потребують більш детального вивчення.

В нашому дослідженні увага приділена передньому та задньому розташуванню плаценти, що визначається при другому ультразвуковому скринінгу, та частоті розвитку ПЕ в цих групах для подальшої можливості використання в якості предиктора, що входить в комплексний скринінг.

При розподілу на другому етапі 47 вагітних з розташуванням плаценти по передній стінці матки (51,65 %) віднесено до підгрупи П<sub>1</sub> та 44 (48,35 %) вагітних з розташуванням плаценти по задній стінці матки — до підгрупи П<sub>2</sub>.

З них, групу III<sub>1</sub> (26(28,57 %)) склали 19 (20,88 %) вагітних з переднім розташування плаценти та 7 (7,69 %) мали заднє плацентарне розташування.

В базових характеристиках індексу маси тіла (ІМТ) до вагітності, віку, та зросту між групами жінок з переднім розташуванням плаценти в залежності від наявності ПЕ статистичної достовірності не відзначено ( $p > 0,05$ ) (табл. 3.8).

Таблиця. 3.8

**Характеристика віку, зросту та ІМТ вагітних з прееклампсією або без прееклампсії в залежності від розташування плаценти**

Групи	Вік вагітної		Зріст		ІМТ	
	Розташування плаценти		Розташування плаценти		Розташування плаценти	
	Заднє	Переднє	Заднє	Переднє	Заднє	Переднє
Без ПЕ	30,89±0,99 n = 37	29,93±1,06 n = 28	168,38±0,81 n = 37	165,71±2,10 n = 28	24,35±0,85 n = 37	24,43±1,12 n = 28
95% ДІ:	28,94–32,84	27,86–32,00	166,79–169,96	161,59–169,83	22,69–26,00	22,24–26,60
ПЕ	29,29±1,48 n = 7	31,2±1,6 n = 19	166±2,67 n = 7	162,37±1,4 n = 19	25,71±27 n = 7	27,3±14 n = 19
95% ДІ:	26,39–32,18	27,9–34,3	160,7–171,2	159,62–165,11	20,33–31,09	24,34–30,16
Σ	30,64±0,87 n = 44	30,43±0,90 n = 47	168,0±0,8 n = 44	164,36±1,38 n = 47	24,56±0,82 n = 44	25,57±0,91 n = 47
95% ДІ:	28,94–32,34	28,66–32,19	166,44–169,56	161,65–167,07	22,95–26,18	23,79–27,35
p	0,505	0,51	0,281	0,239	0,552	0,129

При аналізі материнських чинників розвитку ПЕ по відношенню до переднього розташування плаценти ВШ більше 1,0 відзначено при поєднанні з ожирінням (ВШ 2,38 (95% ДІ 0,75–7,53)), віком вагітної більше 35 років (ВШ 1,01 (95% ДІ 0,41–2,49)) (табл. 3.9) та з ПЕ під час попередньої вагітності (ВШ 1,38 (95% ДІ 0,21–9,01)) (табл. 3.10), але статистичної достовірності не відзначено ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 3.9.

**Характеристика ступеню ожиріння та віку вагітної  $\geq 35$  років в залежності від розташування плаценти**

Розташування плаценти	Ступінь ожиріння, %					Вік вагітної, роки, %		
	Немає	I	II	III	$\Sigma$	$\geq 35$	$< 35$	$\Sigma$
Переднє	39 (42,86%)	1 (1,1%)	2 (2,2%)	2 (2,2%)	44 (48,35%)	14 (15,38%)	33 36,26%	47 (51,65%)
Заднє	36 (39,56%)	7 (7,69%)	2 (2,2%)	2 (2,2%)	47 (51,65%)	13 (14,29%)	31 (34,07%)	44 (48,35%)
$\Sigma$	75 (82,42%)	8 (8,79%)	4 (4,4%)	4 (4,4%)	91 (100%)	27 (29,67%)	64 (70,33%)	91 (100%)
	Критерій згоди Пірсона $\chi^2 = 4,53$ ; $p = 0,21$ .					Критерій згоди Пірсона $\chi^2 = 0$ ; $p = 1$ .		



Таблиця 3.10.

**Характеристика материнських чинників преєклампсії в залежності від розташування плаценти**

Материнські чинники розвитку ПЕ	Розташування плаценти		Σ	Відношення шансів, довірливий інтервал
	Заднє	Переднє		
ПЕ під час попередньої вагітності	2 (3,64 %)	3 (5,45 %)	5 (9,09 %)	1,38 (95% ДІ 0,21–9,01)
ПЕ у матері	4 (4,4%)	4 (4,4%)	8 (8,79%)	0,93 (95% ДІ 0,22–3,97)
Хронічна гіпертензія	1 (1,11%)	2 (2,22%)	3 (3,33%)	0,51 (95% ДІ 0,04–5,85)
Захворювання нирок в анамнезі	10 (10,99%)	11 (12,09%)	21 (23,08%)	0,96 (95% ДІ 0,36–2,56)
Перша вагітність	18 (19,78%)	18 (19,78%)	36 (39,56%)	0,9 (95% ДІ 0,39–2,08)
ЕКЗ	3 (3,3%)	2 (2,2%)	5 (5,49%)	0,61 (95% ДІ 0,1–3,82)
АФС	1 (1,1%)	1 (1,1%)	2 (2,2%)	0,93 (95% ДІ 0,06–15,42)
Інтервал між вагітностями >10 років	4 (4,4%)	4 (4,4%)	8 (8,79%)	0,88 (95% ДІ 0,22–3,45)
Критерій згоди Пірсона, $\chi^2=0$ , $p>0,05$				

Можливо припустити, що ні один з материнських чинників ПЕ, таких як ПЕ у матері, хронічна гіпертензія, захворювання нирок в анамнезі, перша вагітність, ЕКЗ, АФС та інтервал між вагітностями >10 років, не має зв'язок з місцем розташування плаценти у розвитку прееклампсії.

Нами виявлено, що ризик розвитку ПЕ у 3,59 рази більше при передньому розташуванні, ніж при задньому ( $p = 0,019$ ). При порівнянні наявності ПЕ з переднім розташуванням плаценти чутливість 84,09 %, специфічність 40,43 % та точність 61,54 %. Наші висновки узгоджуються з іншими авторами, які пов'язують передню плаценту з ПЕ зі статистичною значимістю  $p < 0,001$  [261, 262].

Таким чином, за результатом дослідження відзначено:

1. Ризик розвитку прееклампсії при передньому розташуванні плаценти збільшується у 3,59 рази.
2. Визначення переднього розташування плаценти при ультразвуковому скринінгу в другому триместрі вагітності дозволяє прогнозувати розвиток прееклампсії з точністю до 61,54 %.
3. Використання ультразвукового дослідження є економічним, неінвазійним та доступним методом діагностики.

### ***3.3 Ниркові біомаркери в діагностиці прееклампсії***

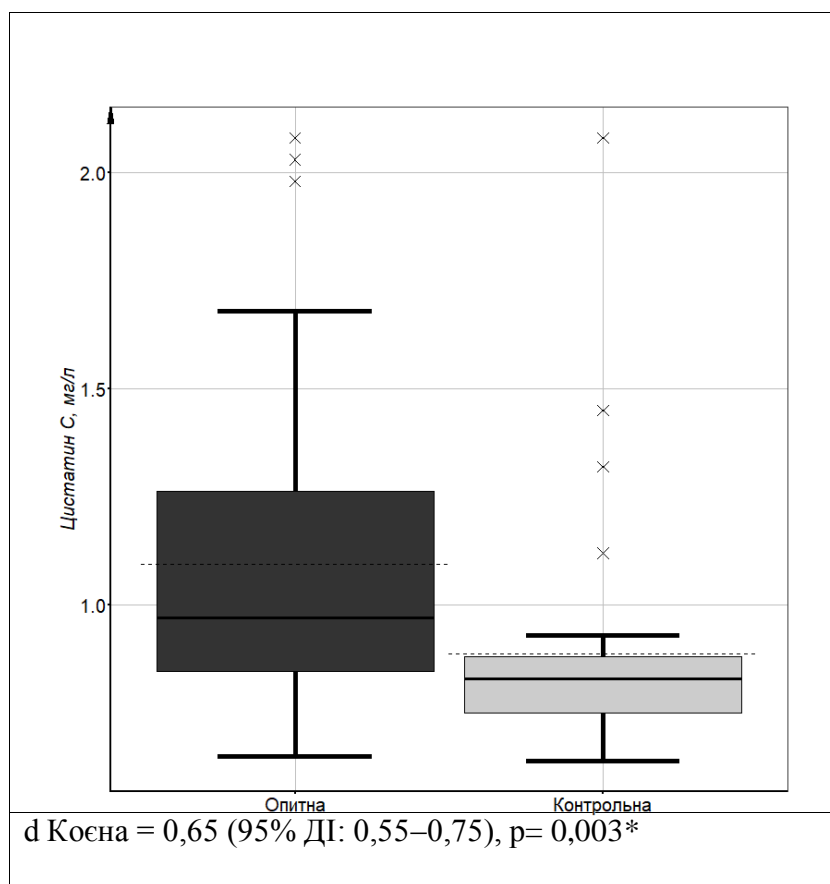
Суттєвими компонентами в патогенезі розвитку прееклампсії є ішемія плаценти, яка виникає внаслідок порушення ендovasкулярної трофобласної інвазії і недостатньому ремоделюванні спіральних артерій матки, та ренальна дисфункція. Для забезпечення своєчасного родорозродження та мінімізації ускладнень під час вагітності важливо застосовувати ретельний контроль функції нирок, що дозволить діагностувати розвиток ПЕ на доклінічному етапі реалізації.

Щоб оцінити ступінь пошкодження нирок в клінічній практиці найбільш доступними методами є контроль добового діурезу та визначення протеїнурії, вимір концентрацій креатинину та сечовини сироватки крові. Однак, вище зазначені ниркові маркери мають недоліки та низьку інформативність щодо розвитку ранніх стадій пошкодження нирок особливо у вагітних, що призводить до помилкових негативних результатів [263, 190]. На противагу сироватковий цистатин С, який не залежить від віку, статі і ваги, та відображає швидкість клубочкової фільтрації від гіперфільтрації до ранніх стадій гіпофільтрації, тоді як зниження рівня ШКФ за креатиніном відображає переважно тяжкі стадії ренальної дисфункції [191]. Кілька досліджень показали, що цистатин С у сироватці крові є кращим маркером раннього пошкодження нирок, ніж сироватковий креатинін, автори припускають можливість використання цистатину С у прогностичному скринінгу ПЕ [264].

Аналіз діагностики функції нирок базувався на біомаркерах, які рутинно використовуються в повсякденній практиці лікаря, а саме — сироваткових показників креатиніну та сечовини, порівняно з маркером гострого пошкодження нирок — цистатином С (sC<sub>c</sub>). Розподіл на підгрупи базувався на показниках сироваткового цистатину С.

До підгрупи П<sub>3</sub> увійшли вагітні з рівнем сироваткового цистатину С >1,0 мг/л, яку склали 27 (29,67 %) жінок та П<sub>4</sub> — 64 (70,33 %) жінки з рівнем цистатину С ≤1,0 мг/л. До складу підгрупи П<sub>3</sub> віднесено 22 (24,18 %) жінки з групи І<sub>1</sub> та 5 (5,49 %) — з групи І<sub>2</sub>.

Середні показники sC<sub>c</sub> в групі І<sub>1</sub> становили 1,1±0,05 (95 % ДІ: 1,01–1,19) і були достовірно вищими у порівнянні із аналогічними показниками в І<sub>2</sub> — 0,89±0,05 (95% ДІ: 0,79–0,98), (d Коєна = 0,65 (95% ДІ: 0,55–0,75), p= 0,003)) (див.табл. 3.11, рис. 3.12). Це доводить, що рівні значень цистатину С значно та достовірно підвищені в групі вагітних з ризиком ПЕ у порівнянні із контрольною групою.

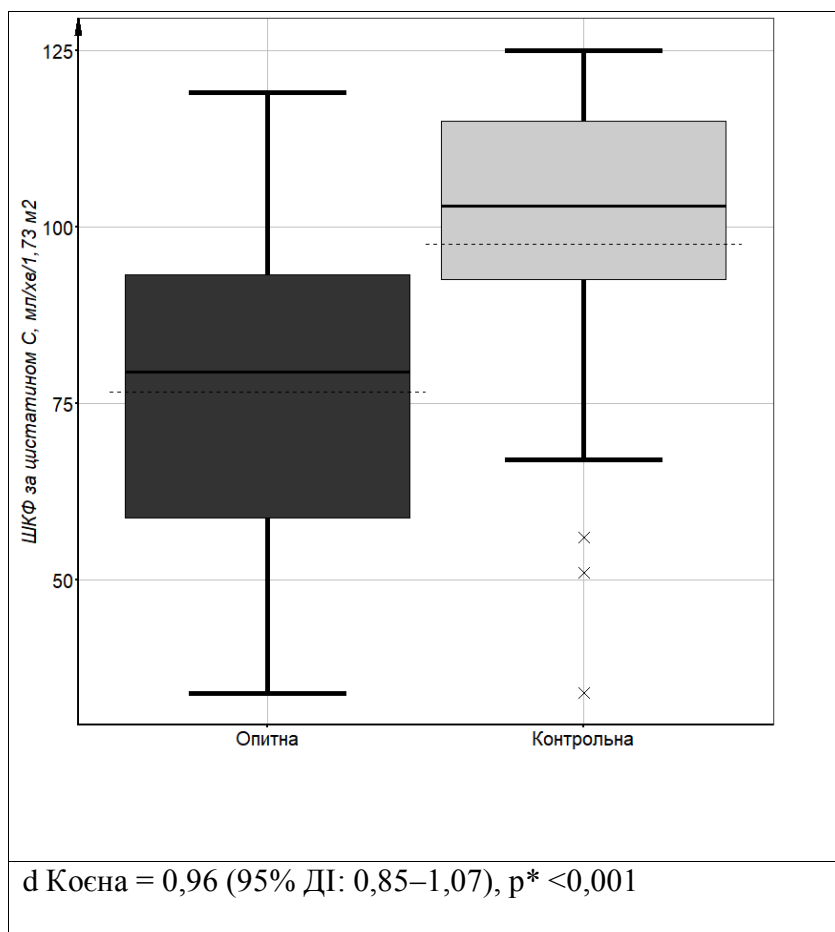


Примітка:

*Розподіл значень цистатину С в опитній ( $I_1$ ) та контрольній ( $I_2$ ) групах.*

*Рис. 3.12* Порівняння значень цистатину С серед обстежених вагітних між опитною та контрольною групами

При розрахунку ШКФ за цистатином С середні рівні в групі  $I_1$  становлять  $(76,66 \pm 2,97)$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (95 % ДІ: 70,84–82,48), що свідчить про порушення фільтраційної системи нирок, та в  $I_2$  –  $(97,57 \pm 3,58)$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (95 % ДІ: 90,56–104,59) — порушення функції нирок відсутні. Статистична достовірність склала  $d$  Коєна = 0,96 (95 % ДІ: 0,85–1,07),  $p < 0,001$  (див.табл. 3.11, рис. 3.13).



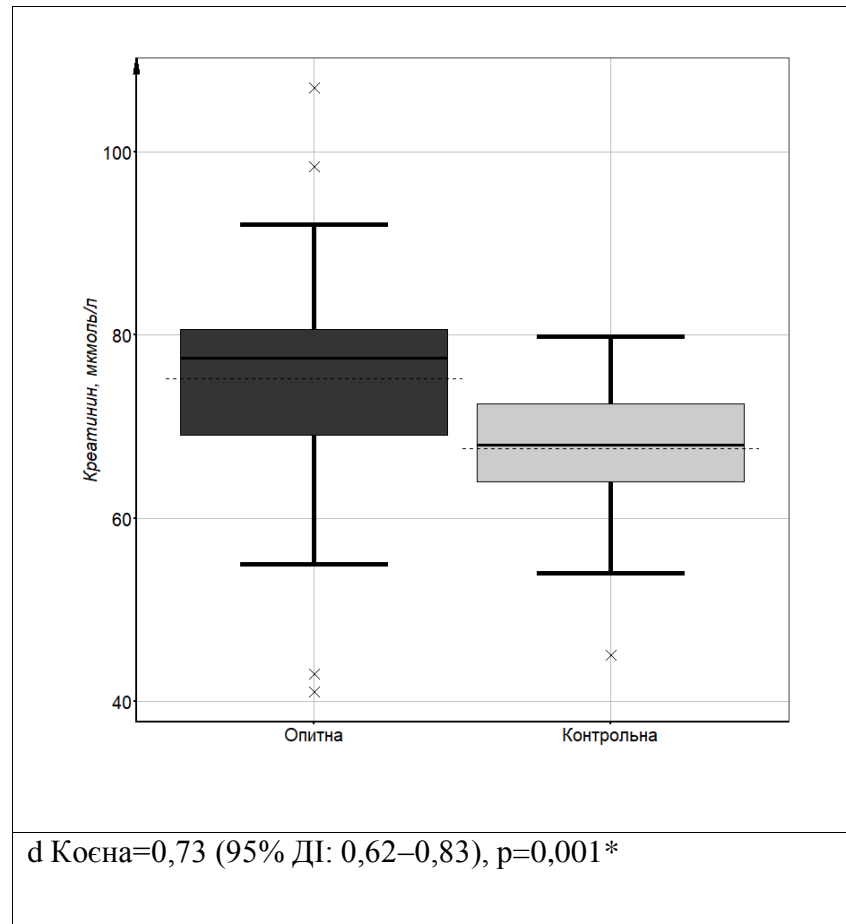
Примітка:

*Розподіл значень швидкості клубочкової фільтрації за цистатином С між опитною (I<sub>1</sub> група) та контрольною (I<sub>2</sub> група) групами.*

*Рис. 3.13* Порівняння рівнів швидкості клубочкової фільтрації за цистатином С серед обстежених вагітних між опитною та контрольною групами

Таким чином, можливо припустити, що пошкодження нирок у вагітних з обтяженим анамнезом, значно вище ніж у здорових та з високою вірогідністю може призвести до розвитку ПЕ.

Рівні креатиніну в групі I<sub>1</sub> становлять 75,24±1,59 (95 % ДІ: 72,12–78,35) та 67,56±1,34 (95 % ДІ: 64,93–70,19) — відповідно в групі I<sub>2</sub>, зі статистичною значимістю d Коєна=0,73 (95 % ДІ: 0,62–0,83), p=0,001 (див.табл. 3.11, рис. 3.14).

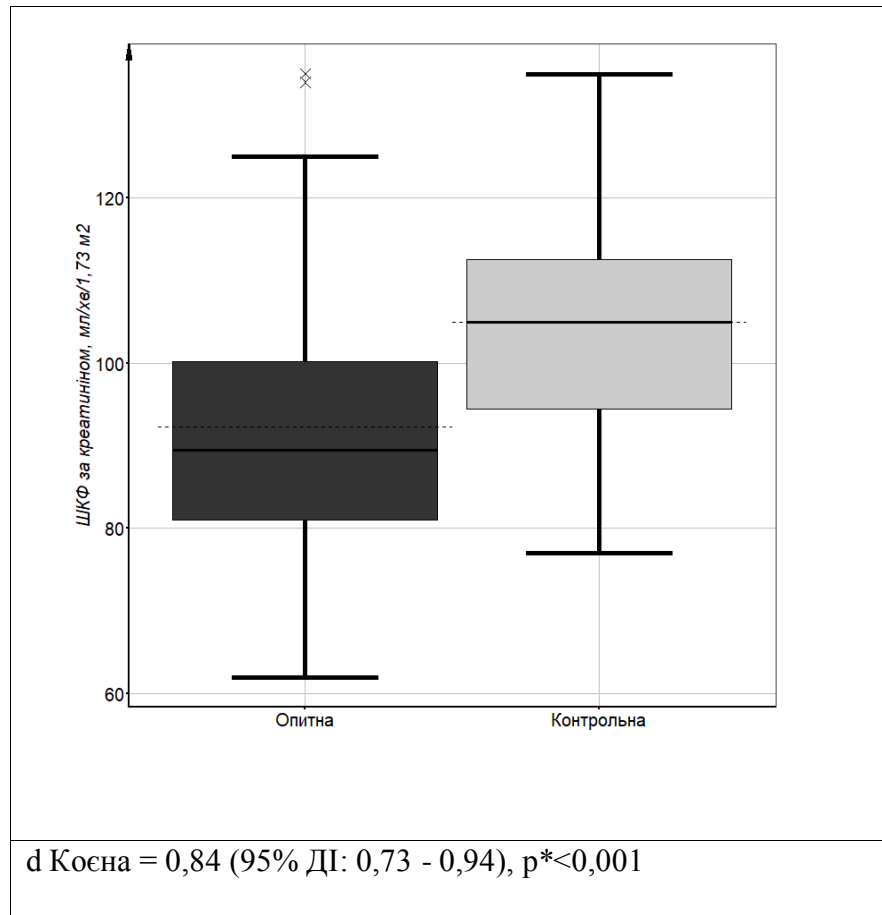


Примітка:

*Розподіл значень креатиніну в опитній ( $I_1$ ) та контрольній ( $I_2$ ) групах.*

*Рис. 3.14. Порівняння значень креатиніну серед обстежених вагітних між опитною та контрольною групами*

При аналізі ШКФ за креатиніном середні показники становлять в  $I_1$  групі  $(92,34 \pm 2,17)$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (95 % ДІ: 88,09–96,59) та  $(104,97 \pm 2,21)$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (95 % ДІ: 100,63–109,31) в групі  $I_2$ . Значення статистично достовірні ( $d$  Коєна = 0,84 (95 % ДІ: 0,73–0,94)  $p < 0,001$  (див.табл. 3.11, рис. 3.15).



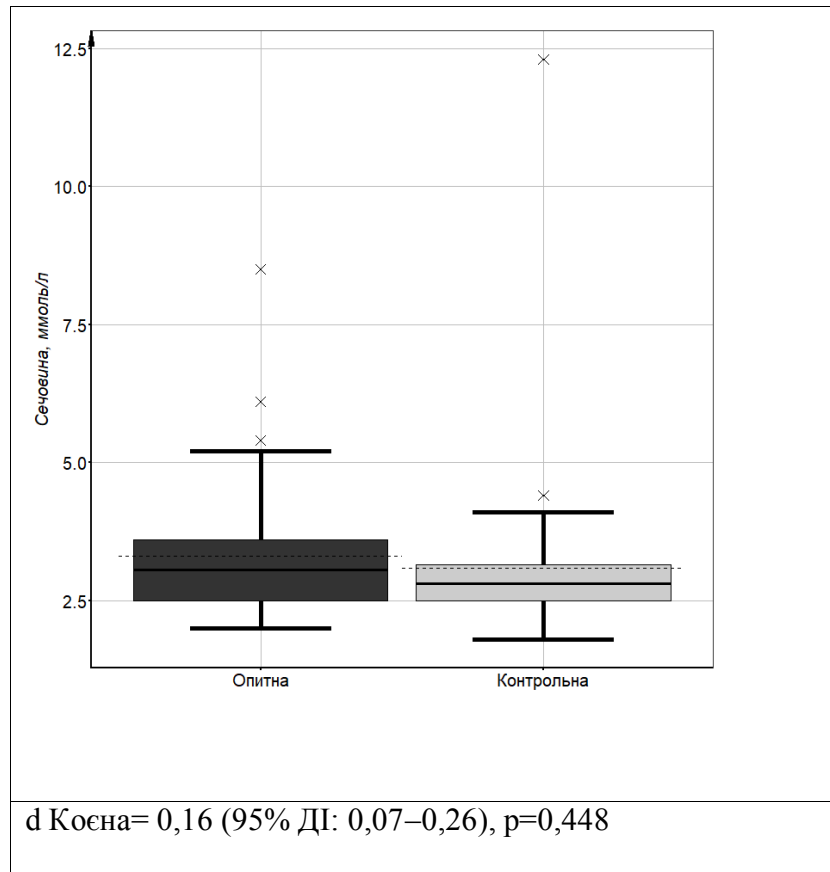
Примітка:

*Розподіл значень швидкості клубочкової фільтрації за креатиніном між опитною ( $I_1$ ) та контрольною ( $I_2$ ) групами.*

*Рис. 3.15* Порівняння рівнів швидкості клубочкової фільтрації за креатиніном серед обстежених вагітних між опитною та контрольною групами

Референтні значення креатиніну та розрахована ШКФ за креатиніном знаходились в межах норми для здорових вагітних, що порівняно з цистатином С, не дає змогу діагностувати порушення функції нирок на доклінічному етапі.

Рівні сечовини в групах  $I_1$  ( $3,31 \pm 0,16$ ) ммоль/л (95 % ДІ: 3–3,61) та  $I_2$  ( $3,08 \pm 0,29$ ) ммоль/л (95 % ДІ: 2,52–3,64) статистично не значимі  $d$  Коєна= 0,16 (95 % ДІ: 0,07–0,26),  $p=0,448$  та знаходяться в межах референтних норм (див.табл. 3.11, рис. 3.16).



Примітка:

*Розподіл значень сечовини в опитній (I<sub>1</sub>) та контрольній (I<sub>2</sub>) групах.*

*Рис. 3.16* Порівняння значень сечовини серед обстежених вагітних між опитною та контрольною групами

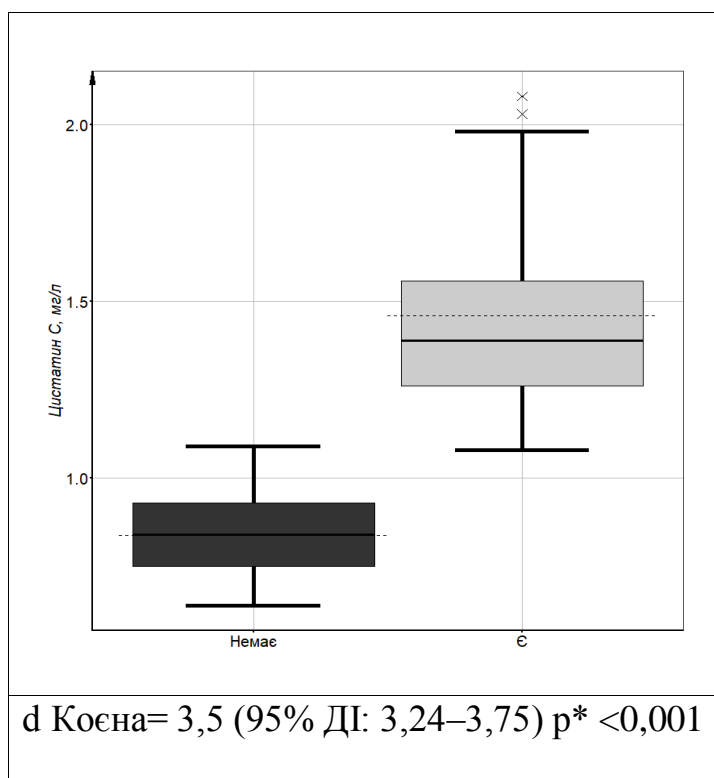
Таким чином, показники сироваткових креатиніну та сечовини не є діагностично значущими маркерами на ранніх стадіях порушення ниркової функції.

З підгрупи І<sub>3</sub> (27 вагітних) преєклампсія в подальшому розвилась у 26 жінок — група ІІ<sub>1</sub>, що в процентному еквіваленті складає 96,29 %. Лише одна вагітна з рівнем цистатину С > 1,0 (1,09 мг/л) не розвила преєклампсію, в зв'язку з розвитком фето-фетального синдрому, що призвело до оперативного розродження у терміні 35 тижнів гестації.



На третьому етапі дослідження ми проаналізували показники ниркових біомаркерів, що було отримано у вагітних без клінічних проявів ПЕ у терміні гестації 18-36 тижнів, між групами III<sub>1</sub> (вагітні з ПЕ) та III<sub>2</sub> (вагітні без ПЕ).

Рівні цистатину С статистично значно ( $p < 0,001$ ) відрізняються між групами, так в III<sub>1</sub> значення становлять  $(1,46 \pm 0,06)$  мг/л (95 % ДІ: 1,35–1,57), тобто на доклінічному етапі реалізації ПЕ вони перевищували референтну норму 1,0 мг/л; в групі III<sub>2</sub> показники знаходились в межах норми та становлять  $(0,84 \pm 0,01)$  мг/л (95 % ДІ: 0,81–0,86) (див.табл. 3.11, рис. 3.17).

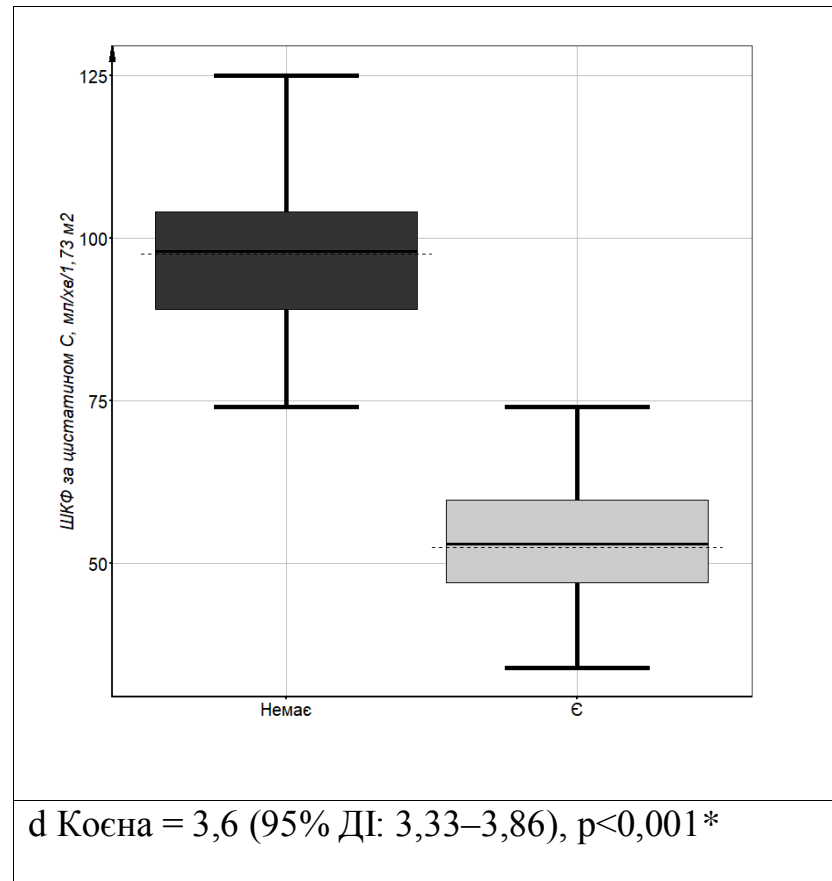


Примітка:

*Розподіл значень цистатину С між групами III<sub>2</sub> (немає — без ПЕ) та III<sub>1</sub> (Є — вагітні з ПЕ)*

Рис. 3.17 Розподіл значень цистатину С серед обстежених вагітних між групами з преєклампсією та без преєклампсії

При підрахунку ШКФ за цистатином С в III<sub>1</sub> групі відзначено значне порушення фільтраційної системи нирок — (52,46±2,08) мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (95 % ДІ: 48,39–56,54), тоді як в групі III<sub>2</sub> показник в межах норми — (97,6±1,64) мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (95 % ДІ: 94,38–100,82) (див.табл. 3.11, рис.3.18).



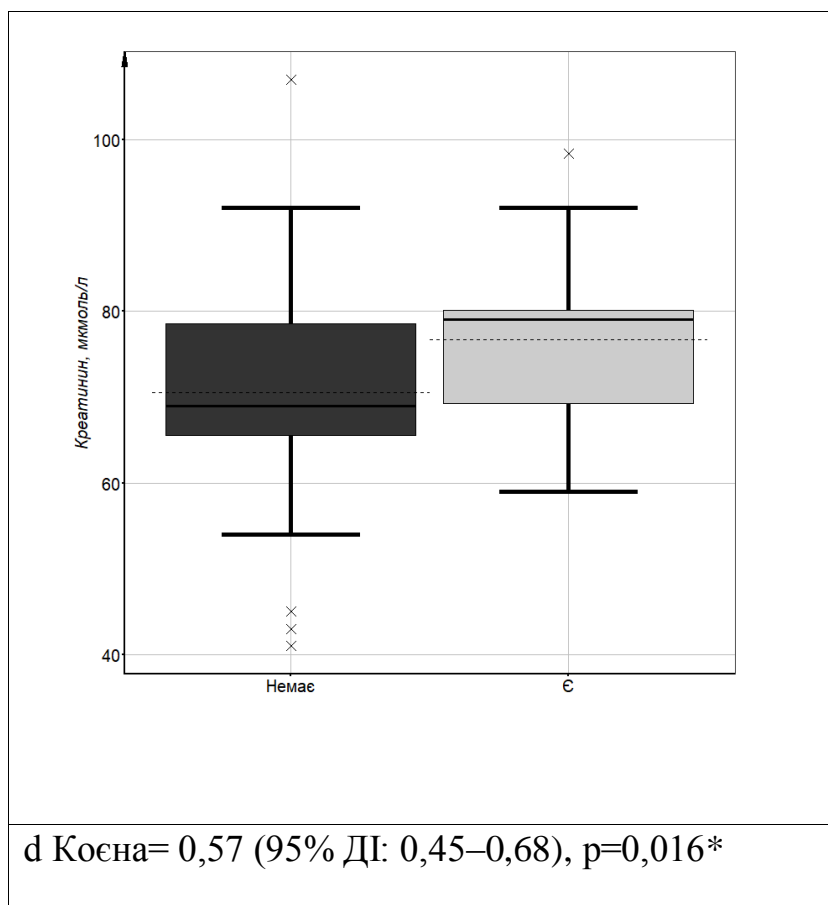
Примітка:

*Розподіл значень швидкості клубочкової фільтрації за цистатином С між групами III<sub>2</sub> (немає – без ПЕ) та III<sub>1</sub> (Є – вагітні з ПЕ).*

*Рис. 3.18 Розподіл значень швидкості клубочкової фільтрації за цистатином С серед обстежених вагітних між групами з преєклампсією та без преєклампсії*

На противагу цистатину С, рівні креатиніну на доклінічному етапі ПЕ в групі III<sub>1</sub> становлять (76,68±1,81) мкмоль/л (95 % ДІ: 73,14–80,23) та в III<sub>2</sub> —

(70,52±1,42) мкмоль/л (95 % ДІ: 67,74–73,3) суттєво не відрізнялися та не перевищували значень референтних показників норми (N=53–97 мкмоль/л),  $p=0,016$  (див.табл. 3.11, рис.3.19).

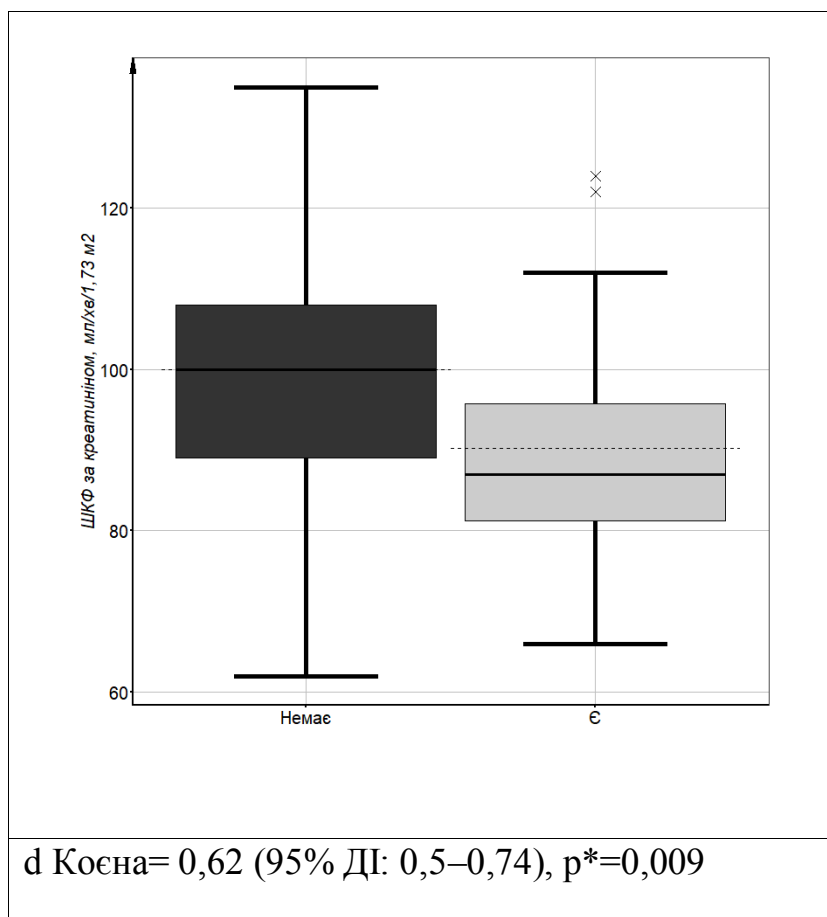


Примітка:

*Розподіл значень креатиніну між групами III<sub>2</sub> (немає – без ПЕ) та III<sub>1</sub> (Є – вагітні з ПЕ)*

*Рис. 3.19 Розподіл значень креатиніну серед обстежених вагітних між групами з преєклампсією та без преєклампсії*

При підрахунку ШКФ за креатиніном в групі III<sub>1</sub> суттєвого зниження фільтраційної функції нирок не відзначено (90,23±2,83) мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (95 % ДІ: 84,69–95,77), в групі III<sub>2</sub> спостерігалась норма в показниках — (99,98±2,01) мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (95 % ДІ: 96,05–103,92),  $p= 0,009$  (див.табл. 3.11, рис. 3.20).

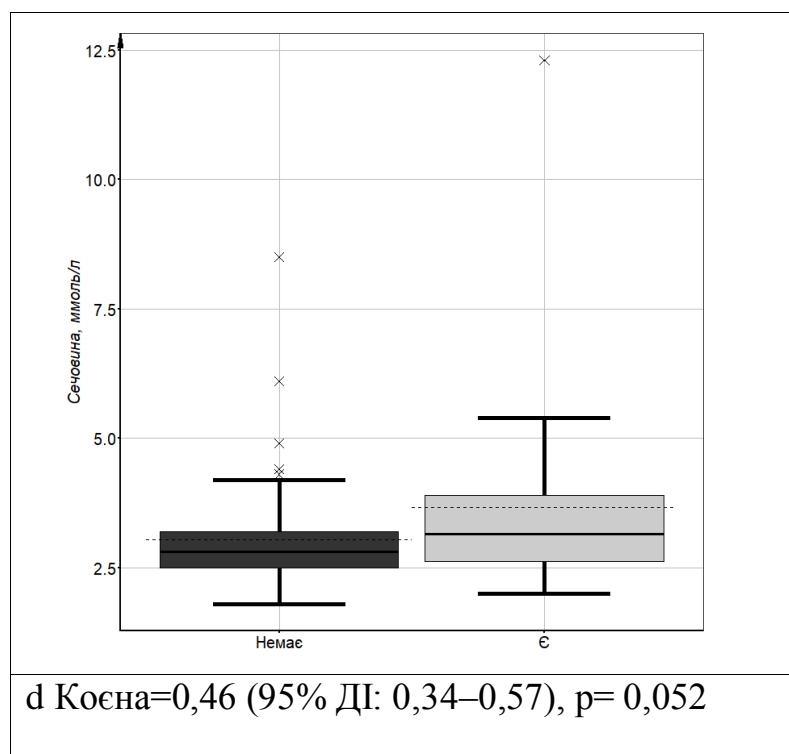


Примітка:

Розподіл значень швидкості клубочкової фільтрації за креатиніном між групами III<sub>2</sub> (немає – без ПЕ) та III<sub>1</sub> (Є – вагітні з ПЕ).

*Рис. 3.20* Розподіл значень швидкості клубочкової фільтрації за креатиніном серед обстежених вагітних між групами з преєклампсією та без преєклампсії

Рівні сечовини не перевищували референтні норми в обох групах (N=1,7–8,3 ммоль/л), так в III<sub>1</sub> показники становлять (3,67±0,39) ммоль/л (95% ДІ: 2,9–4,44) та в III<sub>2</sub> — (3,04±0,13) ммоль/л (95% ДІ: 2,79–3,29),  $p = 0,052$  (див.табл. 3.11, рис 3.21).



Примітка:

Розподіл значень сечовини між групами ІІ<sub>2</sub> (немає – без ПЕ) та ІІ<sub>1</sub> (Є – вагітні з ПЕ)

*Рис. 3.21* Розподіл значень сечовини серед обстежених вагітних між групами з преєклампсією та без преєклампсії

*Таблиця 3.11.*

***Рівні ниркових біомаркерів в залежності від розподілу на групи***

Група	Креатинін мкмоль/л	ШКФ за креатиніном	Сечовина ммоль/л	Цистатин С мг/л	ШКФ за цистатином С
I <sub>1</sub> (опитна)	75,24±1.59	92,34±2,17	3,31±0,16	1,1±0,05	76,66±2,97
I <sub>2</sub> (контрольна)	67,56±1.34	104,97±2,21	3,08±0,29	0,89±0,05	97,57±3,58
ІІ <sub>1</sub> (ПРП)	73,82±1,60	95,04±2,25	3,0±0,1	1,08±0,05	79,53±3,72
ІІ <sub>2</sub> (ЗРП)	70,64±1,70	99,5±2,56	3,46±0,28	0,95±0,05	90,23±3,2
ІІІ <sub>1</sub> (з ПЕ)	76,68±1,81	90,23±2,83	3,67±0,39	1,46±0,06	52,46±2,08
ІІІ <sub>2</sub> (без ПЕ)	70,52±1,42	99,98±2,01	3,04±0,13	0,84±0,01	97,6±1,64
Σ	72,28±1,17	97,2±1,7	3,22±0,15	1,01±0,04	84,7±2,52
p	0,016	0,121	0	<0,001	0,001

При ROC-аналізі співвідношення рівнів цистатину С 1,02–1,12 мг/л та розвитком ПЕ відзначено чутливість 92,86 %, специфічність 98,48% та точність 96,81 %,  $p < 0,001$ ; При аналізі співвідношення рівнів цистатину С більше 1,0 мг/л та розвитком ПЕ відзначено чутливість 98,46 %, специфічність 100 % та точність 98,9 %,  $p < 0,001$ . (рис. 3.22).

При ROC-аналізі площі під кривою відмічена різниця між трьома маркерами у вагітних в групі III<sub>1</sub>, а саме: цистатину С, як відмінний маркер (1) (рис. 3.22), тоді як креатинин (0,68) (рис.3.23) та сечовина (0,62) (рис.3.24) — свідчить про невисоку точність маркерів, показники знаходяться в межах референтних норм здорових вагітних, що не дає змогу своєчасно діагностувати пошкодження нирок.

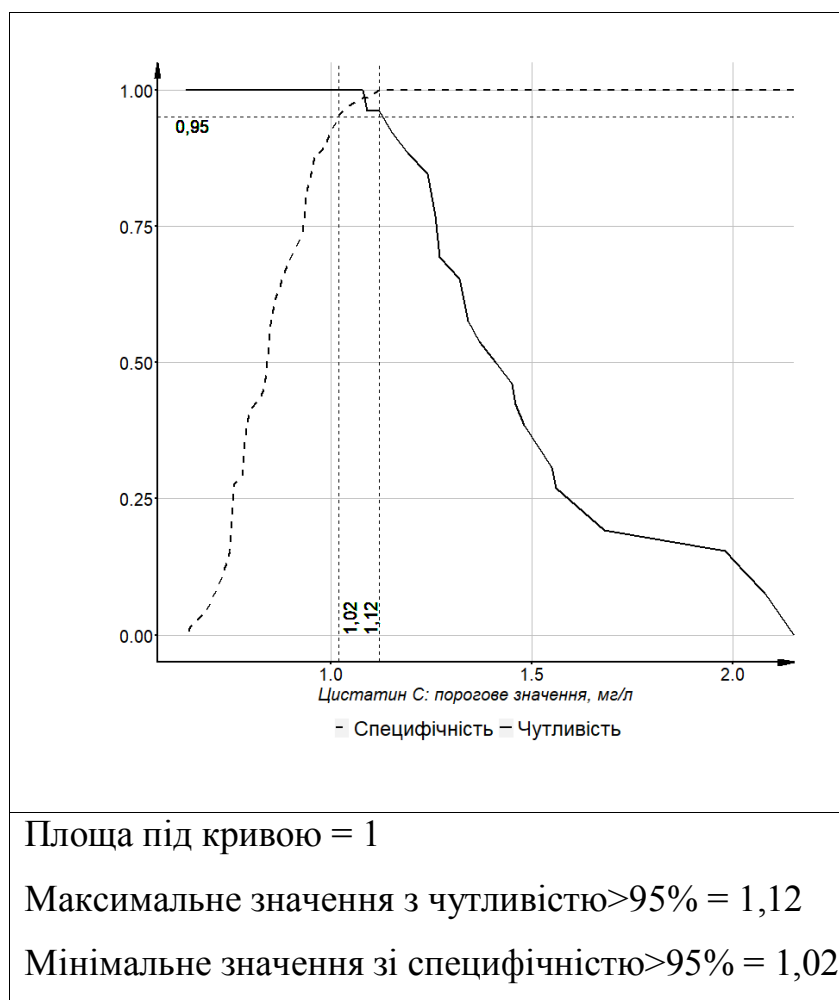


Рис. 3.22. ROC-аналіз цистатину С при преєклампсії

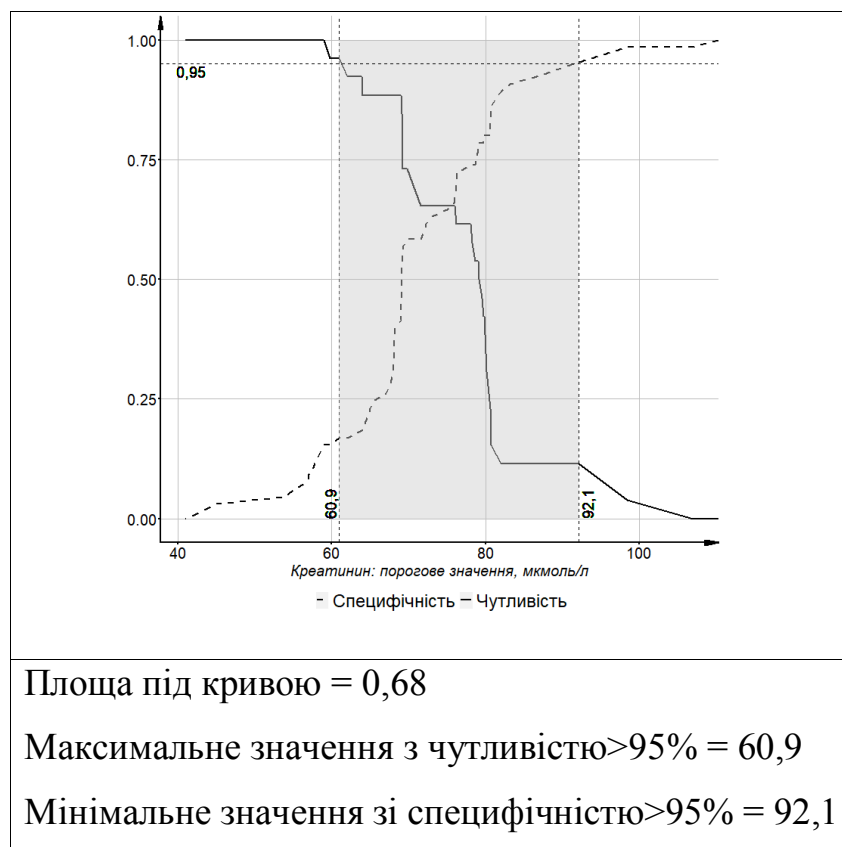


Рис. 3.23. ROC-аналіз значень креатиніну при преєклампсії

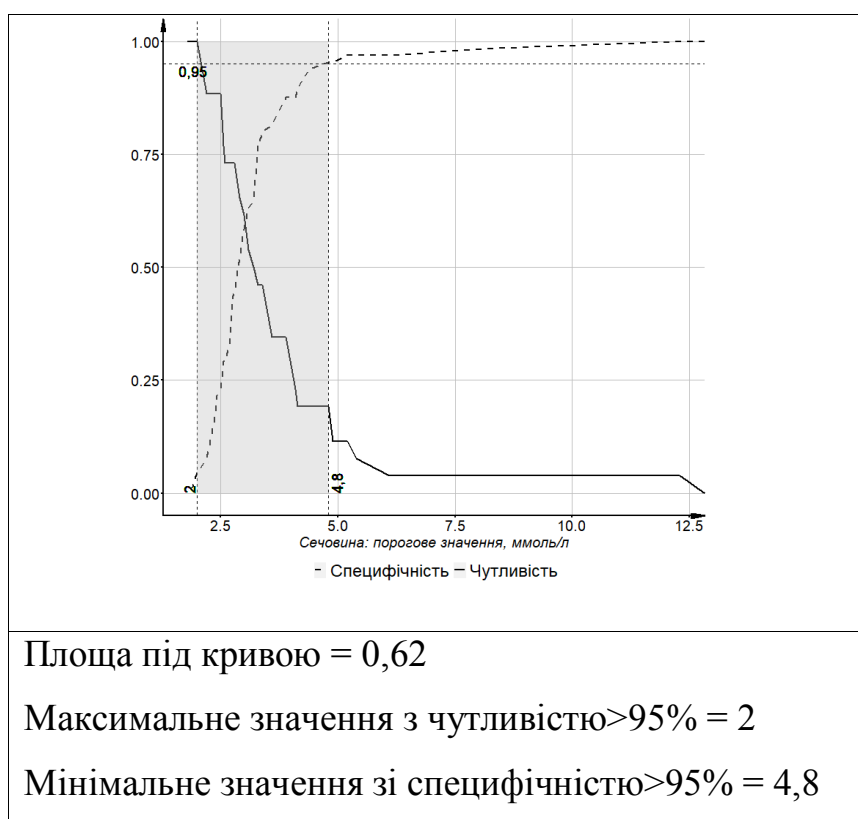


Рис. 3.24. ROC-аналіз значень сечовини при преєклампсії

Спостерігалась залежність швидкості розвитку клінічної симптоматики ПЕ в підгрупі П<sub>3</sub>, а саме: у вагітних з рівнем цистатину С > 1,85 мг/л клінічні симптоми розвивались стрімко на протязі 1–3 тижнів, тоді як з рівнем цистатину С ≥ 1.08 мг/л — 5–8 тижнів.

Наші дані підтверджують, що на доклінічній стадії розвитку гострої ниркової недостатності, цистатин С є достовірним і раннім маркером ендотеліозу та має високу діагностичну значимість у скринінгу прееклампсії поміж таких біомаркерів, як сироватковий креатинін та сечовина.

### ***3.4 Модель скринінгу прееклампсії в другому та третьому триместрах***

Прееклампсія — це специфічний синдром поліорганного пошкодження при вагітності, який входить до низки великих акушерських синдромів та займає провідне місце серед причин материнської захворюваності та смертності у всьому світі. Світова наукова спільнота пропонує скринінгові тести по виявленню груп ризику, найбільш прогностично обґрунтовані є комплексні моделі, до яких входять материнські фактори, артеріальний тиск та потенційні біомаркери.

Наприклад, Американський коледж акушерів і гінекологів (ACOG) [83] та Національний інститут здоров'я і передового догляду (NICE) [82] запропонували скринінг прееклампсії на основі факторів ризику матері. З 12 тижнів вагітності до народження дитини жінкам з групи високого ризику рекомендується приймати від 75 до 150 мг аспірину щодня. Скринінг на основі лише факторів ризику ПЕ значно збільшує використання низьких доз аспірину, статистично не зменшує діагноз прееклампсії, але має значний ефект зменшення [265]. Однак, комбінований тест скринінгу першого триместру (материнські фактори, середній артеріальний тиск, індекс пульсації маткових артерій та сироватковий фактор росту плаценти) за рекомендаціями Фонду



медицини плода (FMF) та схвалений Міжнародною федерацією гінекологів та акушерів (FIGO) є більш ефективним. Низькі дози аспірину по 150 мг на добу призначаються жінкам з групи високого ризику <16 тижнів до 36 тижнів вагітності [1]. Комбінований скринінг FMF дає значне покращення клінічних результатів порівняно з практикою скринінгу факторів ризику шляхом ефективного зниження частоти позитивних результатів та покращення цільового використання аспіринової профілактики [266]. Однак, в зв'язку з чисельними патологічними ланками у розвитку ПЕ, універсального скринінгу на теперішній час не існує, що спонукає наукову спільноту до пошуку маркерів з високою специфічністю та чутливістю, широкою доступністю, неінвазивністю та низькою собівартістю. За рекомендаціями FIGO, скринінг на ПЕ повинні проходити всі вагітні жінки в першому триместрі вагітності з урахуванням факторів ризику матері та артеріального тиску. Запропоновані біомаркери потенціально в ранній діагностиці, але на цьому етапі необхідні додаткові докази [267].

Наявність в анамнезі хронічних захворювань нирок та гіпертензивних захворювань до або під час попередньої вагітності найчастіше призводять до гострого пошкодження нирок (ГПН), що передує клінічному розвитку ПЕ.

Організація «Хвороба нирок: покращення глобальних результатів» (KDIGO) у 2019 році провела дискусійну конференцію під назвою «Раннє виявлення та втручання при ХХН». Під час заходу визначали стратегії скринінгу, стратифікації ризику та лікування ранньої ХХН. У висновках, щодо ідеального підходу початкового скринінгу, запропоновано включати панель «потрійних маркерів» з сироваткових креатиніну, цистатину С та співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі. Також було узгоджено з рекомендаціями KDIGO 2012 року включення цистатину С, як критичного компонента точного ризику стратифікації, що помітно посилює зв'язок між ШКФ і серцево-судинними подіями, нирковою недостатністю та смертю [268].

Результати нашого дослідження свідчать про те, що цистатин С є перспективним біомаркером для виявлення преєклампсії протягом другого та третього триместру вагітності, особливо вагітностей, ускладнених гіпертонічними розладами та навіть для прогнозування вагітності з високим ризиком, який має кращу прогностичну цінність, порівняно з креатиніном, у діагностиці ураження нирок на ранніх стадіях. Додатковою перевагою є визначення ШКФ за цистатином С без вимог включення расового коефіцієнта, віку, статі та об'єму м'язів, як це потрібно для креатиніну. Оцінка ШКФ за креатиніном також є ненадійною під час епізодів гострого пошкодження нирок (ГПН), тоді як ПЕ є поширеною причиною ГПН [269, 270]. Використання цистатину С в якості біомаркера раннього пошкодження нирок при ПЕ є доцільним.

Основним фактором у розвитку ПЕ є порушення плацентації. Вплив на розвиток порушення повноцінного кровопостачання, що пов'язане з асиметрією в кровопостачанні правої та лівої половин матки, наявність мало- та безсудинних зон, нерівноцінність артеріального припливу до передньої та задньої стінок матки, призведе до неправильного перетворення материнських маткових спіральних артерій у широкі синусоїди, та як наслідок — до преєклампсії. Тобто, можливо припустити доцільність уваги щодо місця прикріплення плаценти за допомогою ультразвукового дослідження.

За результатами нашого дослідження спостерігається тісний взаємозв'язок скринінгових критеріїв преєклампсії:

- материнських факторів з чутливістю 37,50 %, специфічністю 85,71 % та точністю 56,04 %;
- при розташуванні плаценти по передній стінці матки з чутливістю 56,92 %, специфічністю 73,08 % та точністю 61,54 %,  $p = 0,019$ ;
- при рівнях цистатину С більше 1.0 мг/л з чутливістю 98,46 %, специфічністю 100 % та точністю 98,9 %,  $p < 0,001$ .

На підставі Наказу МОЗ України від 24.01.2022 року №151 [11], Міжнародних рекомендацій скринінгу ПЕ, таких як: Робоча група профілактичних послуг США (USPSTF), 2014 року [90], Міжнародна федерація гінекології та акушерства (FIGO), 2019 рік [1], Американський коледж акушерів і гінекологів (ACOG), 2020 рік [83], Національний інститут здоров'я і передового догляду (NICE), 2019 рік [82]; та результатів власного дослідження розроблено триетапну комплексну модель скринінгу ПЕ на першому, другому та третьому триместрах вагітності.

Перший етап — збір анамнестичних материнських чинників та формування груп ризику щодо розвитку прееклампсії відповідно до загальноприйнятих факторів міжнародних профспілок, який проводиться на першому триместрі вагітності.

Другий етап — при проведенні ультразвукового скринінгу на другому триместрі гестації вагітних з переднім розташуванням плаценти нами пропонується відносити до групи ризику по розвитку прееклампсії.

Третій етап — вагітним, яких було віднесено на першому та другому етапі до групи ризику щодо прееклампсії, рекомендувати визначення показників біомаркера гострого пошкодження нирок – сироваткового цистатину С (рис. 3.25).

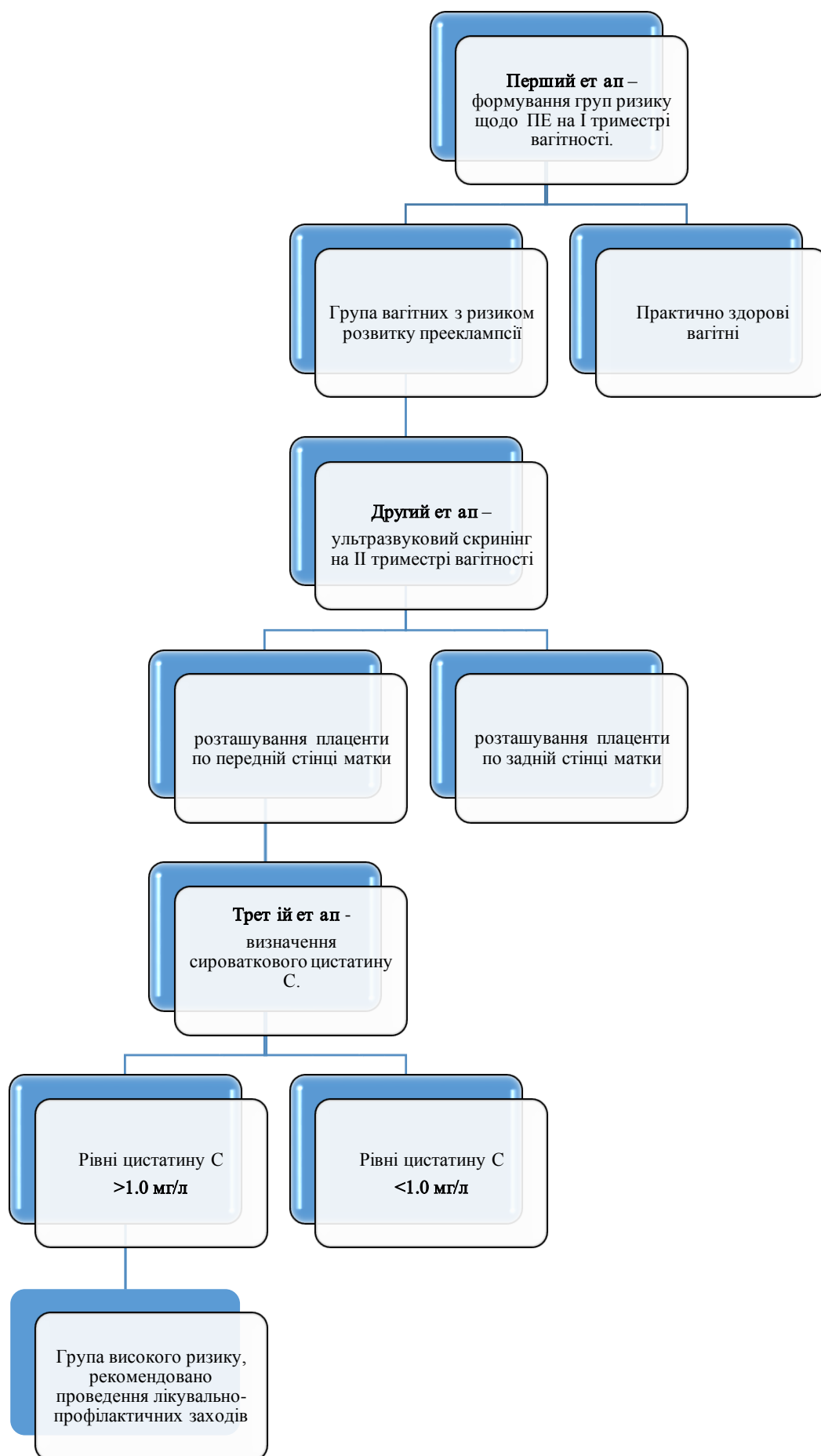


Рис. 3.25 Алгоритм проведення скринінгу преєклампсії

### ***3.5 Клінічні форми перебігу прееклампсії***

На четвертому етапі дослідження було виділено 3 групи за клінічним синдромом перебігу ПЕ: до I-ї групи віднесено 16 (17.58 %) вагітних з гострою нирковою недостатністю, до II-ї – 5 (5.49 %) жінок з печінковою недостатністю та III-я група склала 5 (5.49 %) вагітних з матково-плацентарною дисфункцією. Критерії для відбору за клінічними групами базувались на рекомендаціях ISSHP [271]. Так, першу групу склали жінки з класичною формою ниркової недостатності: гіпертензія, підвищені рівні сироваткового креатиніну, набряки та протеїнурія; друга група жінок (печінкова недостатність): гіпертензія, скарги на нудоту та біль в епігастральній ділянці, підвищення трансаміназ печінки; до третьої увійшли жінки з матково-плацентарною дисфункцією: гіпертензія, порушення кровотоку фетоплацентарного комплексу різного ступеню, затримка розвитку плода.

Середні значення середнього артеріального тиску (СрАТ) в преекламптичній групі (III<sub>1</sub>) дорівнювали 114,9, середні значення протеїнурії в групі —  $0,99 \pm 1,67$  (95 % ДІ: 0,35–1,64).

Після визначення клінічних груп ПЕ було порівняно основні середні значення СрАТ, протеїнурії та ниркових (сироватковий креатинін та ШКФ за креатиніном) і печінкових (аланінаміотрасфераза (АЛТ) та аспаратаміотрансфераза (АСТ) лабораторних показників.

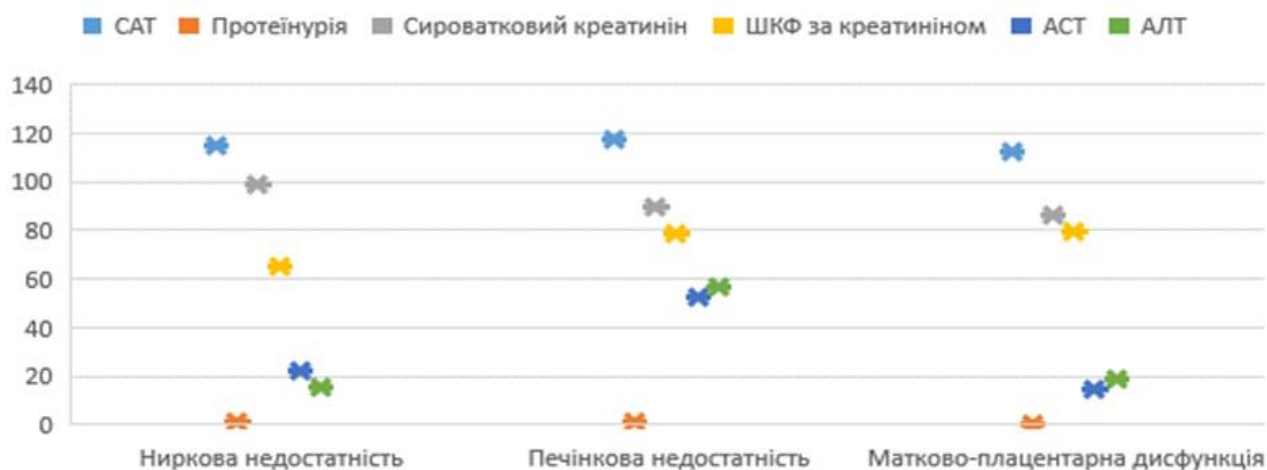
Середні значення СрАТ в групі IV<sub>1</sub> дорівнювали 115,06, в IV<sub>2</sub> — 117,4 та в IV<sub>3</sub> — 112,4. Таким чином, серед жінок з ПЕ, найвищий СрАТ спостерігався при клінічній формі печінкової недостатності та найменший при клінічній маніфестації матково-плацентарної дисфункції.

Рівні протеїнурії в  $IV_1$  групі становили  $(1,29 \pm 1,96)$  г/л (95 % ДІ: 0,33–2,25), в  $IV_2$  —  $(0,85 \pm 1,37)$  г/л (95 % ДІ: -0,35–2,05) та в  $IV_3$  —  $(0,18 \pm 0,11)$  г/л (95 % ДІ: 0,09–0,28). Таким чином, при розподілі за клінічними формами маніфестації, рівні протеїнурії були вище при нирковій недостатності та нижче при плацентарній дисфункції, що підтверджує найбільше пошкодження нирок при розподілі на клінічні групи.

Рівні сироваткового креатиніну в  $IV_1$  групі —  $(98,64 \pm 13,32)$  мкмоль/л (95 % ДІ: 92,12–105,17) зі ШКФ  $(65,56 \pm 10,2)$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (95 % ДІ: 60,57–70,56), в  $IV_2$  групі —  $(89,72 \pm 9,45)$  мкмоль/л (95 % ДІ: 81,44–98) зі ШКФ  $(78,6 \pm 10,11)$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (95 % ДІ: 69,73–87,47), в  $IV_3$  групі —  $(86,42 \pm 12,78)$  мкмоль/л (95 % ДІ: 75,22–97,62) зі ШКФ  $(79,4 \pm 19,88)$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (95 % ДІ: 61,97–96,83). Таким чином, до першої групи було віднесено вагітних з найвищим рівнем креатиніну (референтні значення норми сироваткового креатиніну 53–97 мкмоль/л), що відзначено на зниженні ШКФ.

Середні значення печінкових трансаміназ при аналізі визначено: в  $IV_1$  групі АЛТ —  $(15,34 \pm 8,56)$  Од/л (95 % ДІ: 11,15–19,54) та АСТ —  $(21,95 \pm 5,84)$  Од/л (95 % ДІ: 19,09–24,81); в  $IV_2$  групі АЛТ —  $(57,17 \pm 21,27)$  Од/л (95 % ДІ: 38,53–75,81) та АСТ —  $(52,56 \pm 33,32)$  Од/л (95 % ДІ: 23,36 – 81,76); в  $IV_3$  групі АЛТ —  $(14,76 \pm 2,3)$  Од/л (95 % ДІ: 12,75–16,77) та АСТ —  $(18,74 \pm 4,28)$  Од/л (95 % ДІ: 14,99–22,49), (референтні значення норми АСТ до 31 Од/л, АЛТ до 32 Од/л). При аналізі визначено перевищення показників референтних значень трансаміназ в групі з печінковою недостатністю (рис. 3.26).

**Діаграма 3. 2. Розподіл показників середнього артеріального тиску, ниркових та печінкових лабораторних досліджень в залежності від клінічних груп преєклампсії**



*Рис. 3.26* Розподіл показників середнього артеріального тиску, ниркових та печінкових лабораторних досліджень в залежності від клінічних груп ПЕ

Середній вік пацієток загальної групи (91 вагітна) становив  $(30,53 \pm 5,95)$  років (95 % ДІ: 29,3–31,75) та знаходився в діапазоні від 15 до 42 років. В  $IV_1$  групі середній вік на рівні  $(32,31 \pm 5,88)$  років (95 % ДІ: 29,43–35,2)  $p = 0,188$ , в  $IV_2$  групі —  $(23,8 \pm 4,2)$  років (95 % ДІ: 20,06–27,54)  $p^* = 0,009$  та  $(32,2 \pm 5,63)$  років (95 % ДІ: 27,26–37,14)  $p = 0,521$  відповідно в  $IV_3$  групи. Вагітні віком 35 років та більше увійшли до  $IV_1$  — 6 (6,59%) та  $IV_3$  — 2 (2,2%) груп. Таким чином, в нашому дослідженні, середній вік менше 30 років відзначено у жінок з превалюючим синдромом печінкової недостатності при ПЕ та є статистично значимим, тоді як при клінічних формах ниркової та матково–плацентарної дисфункції середній вік вагітних більше 30 років (рис. 3.27)

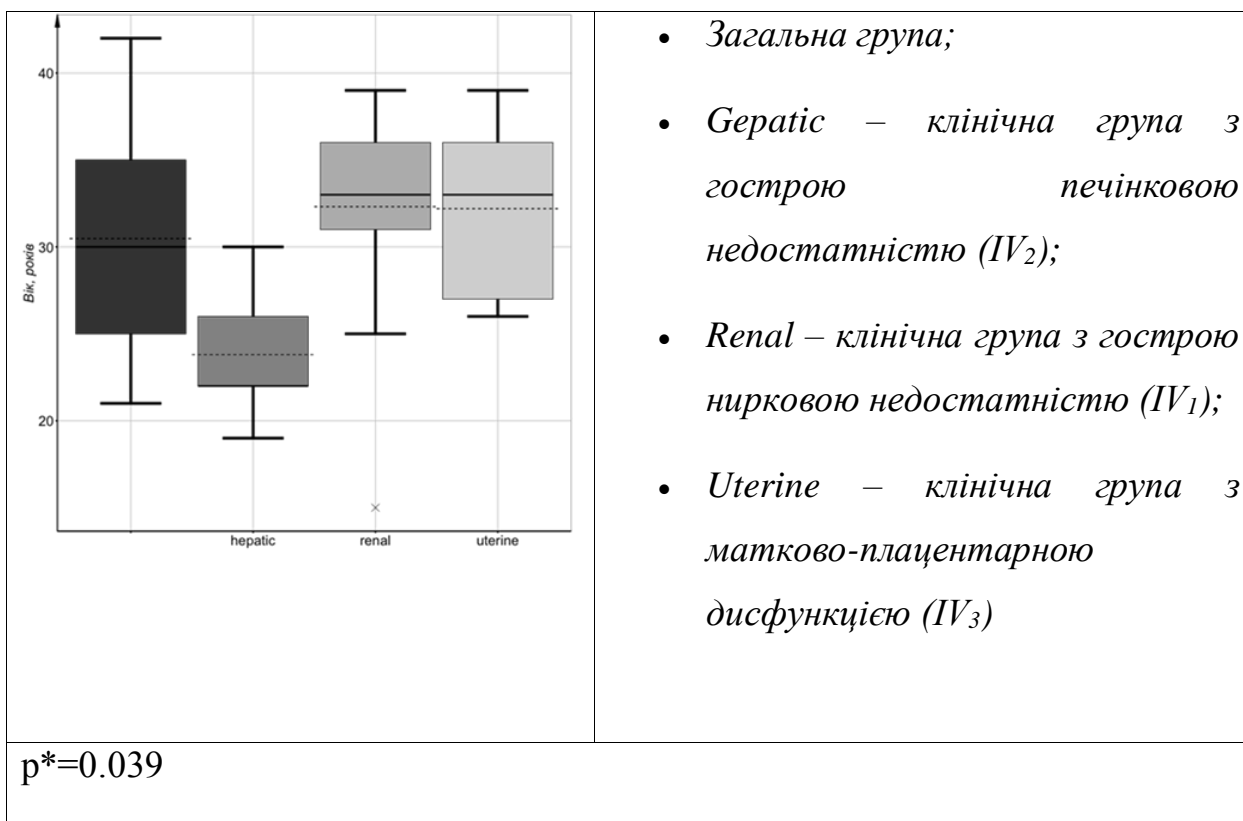


Рис. 3.27. Характеристика вікового складу вагітних у загальній та клінічних групах прееклампсії

Середня вага жінок в загальній групі до вагітності складала  $69,14 \pm 16,51$  (95% ДІ: 65,74–72,53): в IV<sub>1</sub> групі  $71,72 \pm 18,42$  (95% ДІ: 62,69–80,74)  $p=0,494$ , в IV<sub>2</sub> —  $60,8 \pm 8,32$  (95% ДІ: 53,51–68,09)  $p=0,248$  та в IV<sub>3</sub> —  $83,08 \pm 22,94$  (95% ДІ: 62,97–103,19)  $p=0,052$ , але в загальній групі  $p=0,137$ , що не є статистично значущим (рис. 3.28).



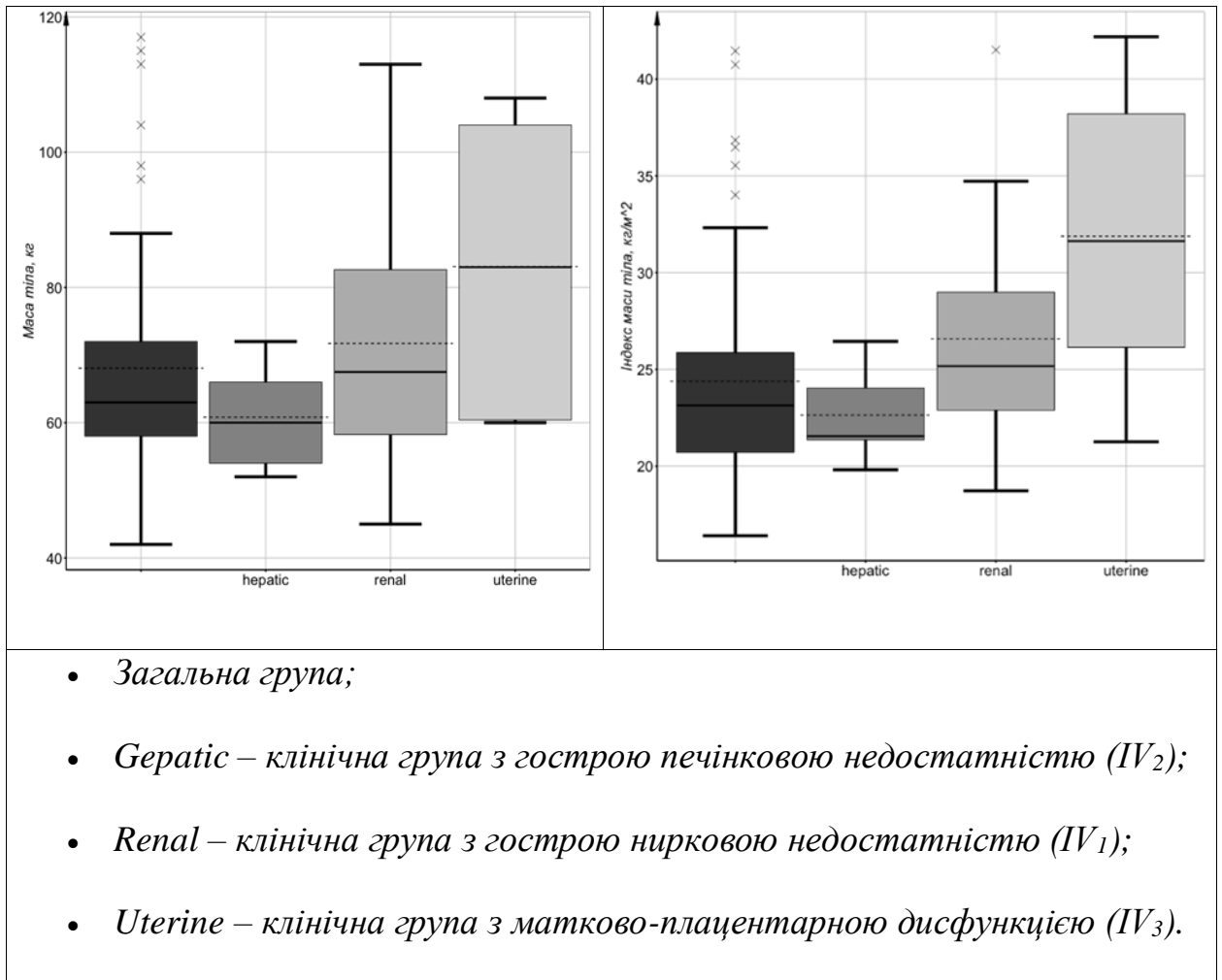


Рис. 3.28. Характеристика ваги та ІМТ вагітних у загальній та клінічних групах пре еклампсії

При аналізі ІМТ середні показники в загальній групі становлять  $(25,08 \pm 5,86)$  кг/м<sup>2</sup> (95 % ДІ: 23,88–26,29), в IV<sub>1</sub> групі  $(26,57 \pm 6,03)$  кг/м<sup>2</sup> (95 % ДІ: 23,61–29,52)  $p=0,267$ , в IV<sub>2</sub> —  $(22,64 \pm 2,61)$  кг/м<sup>2</sup> (95 % ДІ: 20,35–24,93)  $p=0,34$  та в IV<sub>3</sub> —  $(31,88 \pm 8,54)$  кг/м<sup>2</sup> (95 % ДІ: 24,39–39,37)  $p^*=0,007$ .

В групі з ПЕ ІМТ  $>30$  кг/м<sup>2</sup> відзначено у 6 (6,6 %) вагітних, з них в IV<sub>1</sub> групі (16 (17,58 %)) — 3 та в IV<sub>3</sub> (5(5,49 %)) — 3 вагітних. У жінок, що віднесено до IV<sub>2</sub> — ї групи, ожиріння не відзначено. Таким чином, можливо припустити, що на розвиток ПЕ при розподілі за клінічними синдромами, ожиріння має вплив на маніфестацію ниркової недостатності та особливо при дисфункції матково–плацентарного комплексу. В преекламптичній групі

жінок з синдромом печінкової недостатності ожиріння в якості чинника ПЕ не відзначено.

При проведенні ультразвукового дослідження, щодо розміщення плаценти, було відзначено 100 % передню плацентацію в групі з матково-плацентарною дисфункцією. Тоді як при нирковій формі показник передньої плацентації становить 75 % та 40 % при печінковій недостатності. Загалом, в преекламптичній групі, переднє розташування плаценти при ультразвуковому дослідженні діагностовано у 73 % вагітних, тоді як лише у 27 % вагітних з ПЕ — заднє розташування плаценти. Ризик розвитку ПЕ в нашому дослідженні при передній плацентації у 3,95 разів більше ніж при задньому прикріпленні плаценти, чутливість 84,09 %, специфічність 40,43 %, точність 61,54 %,  $p = 0,019$ .

Найвагоміші фактори, що призвели до ПЕ за клінічними формами, можливо виділити у напрямку зниження важливості наступним чином:

При ведучому синдромі ниркової недостатності:

1. розташування плаценти по передній стінці матки (75 %);
2. перша вагітність (46,15 %);
3. вік вагітної 35 років або більше (37,5 %);
4. хронічні захворювання нирок в анамнезі (31,25 %);
5. ПЕ при попередніх пологах (20 %) та інтервал між вагітностями >10 років (20 %);
6. ІМТ > 30 кг/м<sup>2</sup> (18,75 %);
7. ЕКЗ (12,5%) та хронічна гіпертензія (12,5 %);
8. АФС (6,25 %).

При ведучому синдромі ПЕ з печінковою недостатністю:

1. ПЕ при попередніх пологах (100 %);
2. перша вагітність (80 %);
3. розташування плаценти по передній стінці матки (40 %) та ПЕ у матері (40 %);
4. хронічні захворювання нирок (20 %).

При ведучому синдромі ПЕ з матково-плацентарною дисфункцією:

1. розташування плаценти по передній стінці матки (100 %);
2. перша вагітність (60 %) та ІМТ > 30 кг/м<sup>2</sup> (60 %);
3. вік вагітної 35 років або більше (40 %);
4. ПЕ у матері (20%) та багатоплідна вагітність (20 %).

Таким чином, найвагомими факторами ПЕ в усіх клінічних групах є розташування плаценти по передній стінці матки та перша вагітність. Вік вагітної 35 років або більше вплинув на розвиток ПЕ в IV<sub>1</sub> та IV<sub>3</sub> групах. ХЗН в анамнезі вплинули на розвиток ниркової та печінкової недостатності при ПЕ. ПЕ при попередніх пологах та ПЕ у матері мали високий вплив на розвиток печінкового синдрому (рис. 3.29).

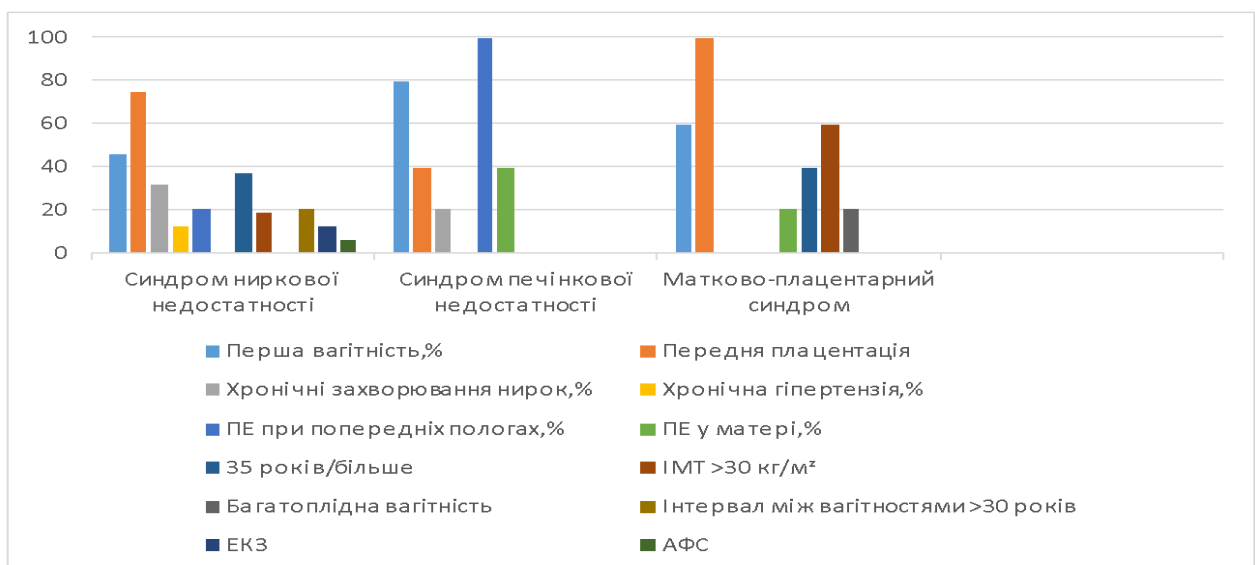


Рис. 3.29 Фактори розвитку преєклампсії в клінічних групах

Рання ПЕ розвилась у 30,76 % вагітних. Найвагомий вплив на розвиток ранньої ПЕ відзначено в групі вагітних з синдромом печінкової недостатності (40 %). При клінічних синдромах ниркової недостатності та матково-плацентарної дисфункції показник ранньої ПЕ становить 29,41 % та 25 % відповідно.

Незалежно від розподілу за клінічними формами ПЕ значення біомаркера гострого пошкодження нирок цистатину С на доклінічному етапі реалізації ПЕ перевищували референтні показники (1.0 мг/л) здорових жінок.

При розподілі факторів ризику, що вплинули на розвиток ПЕ, за ведучими клінічними формами перебігу, в усіх групах найвагомими є – переднє розташування плаценти та перша вагітність.

1. При клінічному синдромі гострої ниркової недостатності при ПЕ відзначено наявність у вагітних хронічних захворювань нирок та вік вагітної 35 років або більше.
2. При преекламптичному синдромі печінкової недостатності превалює наявність прееклампсії у матері та при попередніх пологах.
3. Вплив на розвиток матково-плацентарного синдрому прееклампсії відзначено при ІМТ > 30 кг/м<sup>2</sup> та вік вагітної 35 років або більше.
4. На доклінічному етапі розвитку прееклампсії, незалежно від клінічних форм, рівні сироваткового цистатину С перевищують референтні значення здорових жінок.

### ***Загальні підсумки до розділу 3***

У вагітних жінок віком 35 років та більше, щодо ризику розвитку ПЕ, відзначено чутливість 70,77 %, специфічність 30,77 % та точність 59,34 %, відношення шансів склало 1,08 (95 % ДІ: 0,4–2,89), але статистична значимість

відсутня ( $p > 0,05$ ). Зв'язок зі збільшенням віку від 35 до 42 років з розвитком ПЕ не підтверджено.

Високий ризик ПЕ у вагітних виявлено починаючи з другого ступеню ожиріння. При співвідношенні ІМТ  $> 30$  кг/м<sup>2</sup> щодо ПЕ розраховано чутливість 84,62 % та специфічність 23,08 % з точністю 67,03 %, відношення шансів склало 1,65 (95 % ДІ: 0,53–5,13). При максимальних значеннях ІМТ 36,85 кг/м<sup>2</sup> щодо ПЕ чутливість 60 %, специфічність 90,91 % з точністю 81,25 %, відношення шансів складає 15.

У вагітних жінок зі зростом нижче середнього встановлено достовірно підвищений ризик розвитку ПЕ ( $163,35 \pm 1,26$ ) см (95 % ДІ: 160,87–165,82)),  $p = 0,034$ ,  $d$  Коєна 0,5 (95 % ДІ: 0,38–0,62).

Найвагомим фактором ризику у розвитку є наявність ПЕ під час попередньої вагітності (ВШ 6). Другу позицію займає багатоплідна вагітність (ВШ 2,56) та антифосфоліпідний синдром (ВШ 2,56). Ці чинники, згідно рекомендаціям міжнародних спільнот з акушерства та гінекології, віднесено до групи високого ризику. Перша вагітність (ВШ 1,83), ЕКЗ (ВШ 1,72), прегестаційне ожиріння (ВШ 1,65), вік вагітної 35 років і більше (ВШ 1,08), ВШ менше 2 але більше 1 — віднесено до помірних та співпадає з запропонованими спільнотами чинниками. Захворювання нирок в анамнезі та хронічна гіпертензія, що також віднесено до високого ризику, не виявилися вагомими чинниками, так як відношення шансів дорівнює одиниці та менше. Проте, при поєднанні факторів, особливо з хронічними захворюваннями нирок та/або підвищеним ІМТ, ризик розвитку ПЕ збільшується.

Встановлено, що у вагітних ризик розвитку ПЕ у 3,59 рази більше при передньому розташуванні, ніж при задньому ( $p = 0,019$ ). При порівнянні наявності ПЕ з переднім розташуванням плаценти чутливість 84,09 %, специфічність 40,43 % та точність 61,54 %.

Значення цистатину С достовірно підвищені у вагітних жінок з групи ризику щодо розвитку ПЕ. Втім, тільки у тих жінок, у яких значення цистатину С вище за 1,0, були зареєстровані клінічні ознаки преєклампсії.

Рівні sSc у жінок, в яких під час вагітності розвилась преєклампсія, були  $(1,34 \pm 0,11)$  мг/л (95 % ДІ: 1,13-1,55) ( $p < 0,001$ ), тоді як у здорових жінок рівень становить —  $(0,69 \pm 0,02)$  мг/л (95 % ДІ: 0,65 - 0,73) ( $p = 0,049$ ). При аналізі співвідношення рівнів цистатину С більше 1.0 мг/л та розвитком ПЕ відзначено чутливість 98,46 %, специфічність 100 % та точність 98,9 %,  $p < 0,001$ .

ШКФ за креатиніном ( $88,25 \pm 5,76$ ) мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (95 % ДІ: 76,96–99,54)) на ранньому етапі розвитку ПЕ у вагітних не знижувалась нижче референтних значень норми в порівнянні зі ШКФ за цистатином С ( $58,62 \pm 4,11$ ) мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (95 % ДІ: 50,57–66,68)), що доводить ефективність використання ШКФ за цистатином С, у порівнянні із ШКФ за креатиніном, в діагностиці порушення ренальної функції у вагітних в групі ризику щодо розвитку преєклампсії.

Спираючись на результати та аналіз дослідження запропоновано триетапну комплексну модель скринінгу ПЕ, до якої входять материнські чинники ПЕ, ультразвукова діагностика місця прикріплення плаценти та сироватковий цистатин С.

В усіх клінічних групах преєклампсії найвагоміші є — передне розташування плаценти та перша вагітність, рівні сироваткового цистатину С перевищують референтні значення здорових жінок. При гострій нирковій недостатності відзначено наявність у вагітних хронічних захворювань нирок та вік вагітної 35 років або більше. При синдромі печінкової недостатності превалює наявність преєклампсії у матері та при попередніх пологах. Вплив на розвиток матково–плацентарного синдрому преєклампсії відзначено при ІМТ > 30 кг/м<sup>2</sup> та віці вагітної 35 років або більше.

Результати досліджень, наданих у цьому розділі, представлено у таких публікаціях:

1. Марічереда В.Г. Гладчук І.З., Берлінська Л.І. Значущість цистатину С в доклінічній діагностиці преєклампсії у вагітних (оригінальне дослідження). *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2019;2: 133-137.

2. Марічереда В.Г., Голубенко М.Ю., Берлінська Л.І. Пріоритетність цистатину С поміж ниркових біомаркерів в діагностиці преєклампсії. *Нирки» / «Почки» / «Kidneys»*. 2020; 9(2):9-13.

3. L.I. Berlinska, V.G. Marichereda, M.Yu. Holubenko, O. M. Pavlovska. Maternal Factors of Pre-Eclampsia Development. *Репродуктивна ендокринологія*. 2021;2(59):102-106.

4. L.I. Berlinska, V.G. Marichereda, O. M. Pavlovska, Y.Y. Petrovskiy. Anterior placenta position as a causing factor of pre-eclampsia (оригінальне дослідження) *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2020; 2:191 – 196.

5. Liudmyla Berlinska, Valerie Marichereda, Oleksandr Rohachevskiy, Alla Volyanska, Ganna Lavrynenko. The model of screening for preeclampsia in the second and third trimesters of gestation. *ELECTRON J GEN MED*, 2023;20(3): em473.

6. Берлінська Л. І. Патогенетичні фактори преєклампсії та маніфестація деяких клінічних форм. *Вісник морської медицини*. 2022;4(97):38 - 47.

7. Марічереда В. Г., Берлінська Л. І. Преваленс нефрогенного фактора в розвитку преєклампсії. Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети (присвячена пам'яті вчителя – професора Михайленка Омеляна Трохимовича). Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю., 2019 лют. 21-22; м. Чернівці, Україна; с.89.

8. V. Marichereda, V. Zaporozhan, L. Berlinska. 670 Cystatin c in preeclampsia screening. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2022 march 01. 270:129.



## ***ВИСНОВКИ***

1. В нашому дослідженні найвагомим фактором ризику розвитку преєклампсії є її наявність в анамнезі під час попередньої вагітності. Другу позицію займає багатоплідна вагітність та антифосфоліпідний синдром. Проте, при поєднанні факторів, особливо з хронічними захворюваннями нирок та/або материнськими характеристиками, ризик розвитку ПЕ збільшується.
2. Серед характеристик матері, таких як вік більше 35 років, зріст, вага та ІМТ до вагітності, найбільшим впливом на розвиток ПЕ відзначено низький зріст вагітної та ожиріння (ІМТ >36 кг/м<sup>2</sup>).
3. Сучасний біомаркер гострого пошкодження нирок – сироватковий цистатин С, достовірно підвищений у вагітних жінок групи ризику щодо розвитку ПЕ. Втім, тільки у тих жінок, у яких значення цистатину С виявилось вищим за 1,0 мг/л, в подальшому були зареєстровані клінічні ознаки преєклампсії. При показниках сироваткового цистатину С більше 1.12 мг/л щодо розвитку ПЕ відзначено чутливість 92,86%, специфічність 98,48 % та точність 96,81 %,  $p < 0,001$ .
4. Сироватковий цистатин С має кращу діагностичну точність щодо преєклампсії порівняно з креатиніном або сечовиною в сироватці крові та діагностична точність сироваткового креатиніну була кращою, ніж сечовини в сироватці крові.
5. Ризик розвитку преєклампсії при передньому розташуванні плаценти збільшується у 3,59 рази.
6. Визначення переднього розташування плаценти при ультразвуковому скринінгу в другому триместрі вагітності дозволяє прогнозувати розвиток преєклампсії з чутливістю 84,09 %, специфічністю 40,43 % та точністю до 61,54 %.

7. Триетапна комплексна модель, до якої входять фактори ризику ПЕ, ультразвукове дослідження, з акцентом на визначення місця розположення плаценти, та визначення показників сироваткового цистатину С, – є високо специфічна та чутлива у скринінгу прееклампсії на доклінічному етапі реалізації.
8. Незалежно від маніфестуючої форми прееклампсії (гостра ниркова недостатність, печінкова недостатність або плацентарна дисфункція) найвагоміші факторами, що призводять до розвитку прееклампсії, є – рівні сироваткового цистатину С перевищують референтні значення здорових жінок ( $>1,0$  мг/л), розташування плаценти по передній стінці матки та перша вагітність.

## ***ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ***

1. Для скринінгу та ранньої діагностики прееклампсії доцільно оцінювати материнські фактори ризику на першому триместрі вагітності, проводити ультразвукову діагностику з акцентуванням місця прикріплення плаценти на другому триместрі вагітності. Вагітним, яких віднесено до групи ризику розвитку прееклампсії та з розташуванням плаценти по передній стінці матки, проводити дослідження біохімічного маркера гострого пошкодження нирок, – сироваткового цистатину С, на другому та/або третьому триместрах вагітності.

2. Вагітним, без материнських чинників прееклампсії, при розташуванні плаценти по передній стінці матки рекомендовано дослідження показників сироваткового цистатину С.

3. При рівнях показників сироваткового цистатину С більше 1.01 мг/л рекомендовано проведення профілактичних та лікувальних заходів щодо прееклампсії.

### ***СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ***

1. Poon L.C., Shennan, Nicoladies, 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. Gynecol. Obstet.* 2019;145:1–33. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12802>
2. Mark A. Brown, Laura A. Magee, Louise C. Kenny, S. Ananth Karumanchi, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension.* 2018;72:24-43.  
DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803.
3. Andrea G. Kattah, Vesna D. Garovic. From Delivery to Dialysis: Does Preeclampsia Count? *AJKD* © National Kidney Foundation. 2018;71(5):601–604
4. Barry DR, Utzschneider KM, Tong J, et al. Intraabdominal fat, insulin sensitivity, and cardiovascular risk factors in postpartum women with a history of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:104.e1-11.
5. Heidi L. Sandsæter, Julie Horn, Janet W., et al. Preeclampsia, gestational diabetes and later risk of cardiovascular disease: Women’s experiences and motivation for lifestyle changes explored in focus group interviews. *BMC Pregnancy and Childbirth.*2019; 19:448  
<https://doi.org/10.1186/s12884-019-2591-1>
6. Joohyun Lee, Yung-taek Ouh, Ki Hoon Ahn, Soon Cheol Hong, Min-Jeong Oh, et al. Preeclampsia: A risk factor for gestational diabetes mellitus in subsequent pregnancy. *PLoS ONE.* 2017; 12(5): e0178150.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178150>

7. Mollie McDermott, Eliza C Miller, Tatjana Rundek, Patricia D Hurn, Cheryl Bushnell. Preeclampsia: Association With Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome and Stroke. 2018;49(3):524-530.  
doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018416
8. Меркушева Л.И., Козловская Н.Л. Современные представления о патогенезе поражения почек при преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2015;8:12-17
9. Frances I. Conti-Ramsden, Hannah L. Nathan, Annemarie De greeff, David R. Hall, et al. Pregnancy-Related Acute Kidney Injury in Preeclampsia. Hypertension. 2019;74(5):1144-1151.  
DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13089.
10. Kate Wiles ,Lucy C. Chappell, Liz Lightstone, Kate Bramham. Updates in Diagnosis and Management of Preeclampsia in Women with CKD. CJASN. 2020; 15: 1371–1380, doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.15121219>
11. МОЗ України. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді». Наказ МОЗ України № 151 від 2022 Січень. 24.
12. Rinaldo Bellomo and Emily J. See. Novel renal biomarkers of acute kidney injury and their implications. Internal Medicine Journal. 2021;5(3): 316 – 318.
13. Kate Wiles<sup>1</sup>, Kate Bramham, Paul T. Seed, Catherine Nelson-Piercy, Liz, Lightstone<sup>4</sup> and Lucy C. Chappell. Serum Creatinine in Pregnancy: A Systematic Review. Kidney Int Rep. 2019;4, 408–419; <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.10.015>

14. Bawah A. T., Kuffour F. A. O., Boateng M. A., Seini M. M., Amoah P., Ussher F. A., Alidu H. Effect of Pregnancy on the Metabolism of Creatinine, Urea and Uric Acid among Pregnant Women at the Volta Regional Hospital. *Int J Med Health Sci.* Oct 2018;7(4):166-171
15. Liji, K., Rebecca Abraham, Beena Kumari, Prajisha B. Pattern of changes in the levels of serum urea and creatinine in normal pregnancy and at different periods of gestation – its association with age, parity and hemoglobin Status. *International Journal of Current Research.* 2015;7(11):23268-23272
16. Yuhua Gao, Jia Jia, Xianan Liu, Shuren Guo, Liang Ming. Trimester-Specific Reference Intervals of Serum Urea, Creatinine, and Uric Acid Among Healthy Pregnant Women in Zhengzhou, China. *Laboratory Medicine.* 2021;52(3):267–272. <https://doi.org/10.1093/labmed/lmaa088>
17. Lukasz Dobreka, Piotr Thor. Novel biomarkers of acute kidney injury and chronic kidney disease. *Polish Annals of Medicine.* 2017;24(1):84-91.
18. Elagwany A.S., et al. The application of serum cystatin C in estimating the renal function in women with severe preeclamptic toxemia. *Prog Obstet Gynecol.* 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pog.2015.06.005>
19. Cimona Lyn Saldanha, Shabnum Ara, Tabassum Parvez, The role of cystatin c in the prediction of outcome in hypertensive disorders of pregnancy. Saldanha CL et al. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2017;6(5):1825-1828
20. John Wantania, Abraham Winarto. The comparison of creatinine and cystatin C value in preeclampsia severity and neonatal outcome. *Majalah Obstetri & Ginekologi.* 2016;24(3):84–89  
<http://dx.doi.org/10.20473/mog.V24I32016.84-89>

21. WHO recommendations: drug treatment for severe hypertension in pregnancy. Geneva: World Health Organization; 2018.
22. Давыдова, Ю. В. Перинатальный менеджмент при преэклампсии с позиций управления рисками. *Reproductive endocrinology*. 2014;18:72-73. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2014.18.72-73>
23. WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-Eclampsia and Eclampsia. Geneva: World Health Organization; 2011.
24. Tranquilli A.L. et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens*. 2014;4(2):97–104.
25. Valenzuela F. J., Pérez-Sepúlveda A., Torres M. J., Correa P., Repetto G. M. Pathogenesis of preeclampsia: the genetic component. *J. Pregnancy* 2012:632732. doi: 10.1155/2012/632732
26. Lopez-Jaramillo P. et al. Obesity and Preeclampsia: Common Pathophysiological Mechanisms. *Front. Physiol*. 2018;9:1–10.
27. Kyembwa M, Juakali KV, Katenga G, Manga P, Kakoma J. Risk Factors of Pre-eclampsia in Goma (Democratic Republic of the Congo). *African J. Heal*. 2018;2(3):12
28. Dekker G., Robillard P.Y., Roberts C. The etiology of preeclampsia: The role of the father. *J. Reprod. Immunol*. Elsevier Ireland Ltd, 2011; 89(2): 126–132.
29. Catov J.M. et al. Risk of early or severe preeclampsia related to pre-existing conditions. *Int. J. Epidemiol*. 2007; 36(2):412–419.
30. Hernández-Díaz S., Toh S., Cnattingius S. Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: Prospective cohort study. *BMJ*. 2009; 339(7711):34.

31. Zhong-Cheng Luo, Na An, Hai-Rong Xu, Amelie Larante F.A. The effects and mechanisms of primiparity on the risk of pre-eclampsia: a systematic review. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2007;21(1):36–45.
32. Basso O., Christensen K., Olsen J. Higher risk of pre-eclampsia after change of partner. An effect of longer interpregnancy intervals? *Epidemiology.* 2001;12(6):624–629.
33. Skjaerven, R., Wilcox, A. J., Lie R.T. The Interval Between Pregnancies and the Risk of Preeclampsia. *Surv. Anesthesiol.* 2003;47(3): 150.
34. Calhoun K.C. et al. Evaluating the Association between Assisted Conception and the Severity of Preeclampsia. *ISRN Obstet. Gynecol.* 2011. doi:10.5402/2011/928592
35. Borzychowski A.M., Sargent I.L., Redman C.W.G. Inflammation and pre-eclampsia. *Semin. Fetal Neonatal Med. Elsevier*, 2006;11(5):309–316.
36. Boyd H.A. et al. Associations of personal and family preeclampsia history with the risk for early-, intermediate-, and late-onset preeclampsia. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2014;69(4):183–185.
37. Danese E., Montagnana M., Fava C. Searching for genes involved in hypertension development in special populations: Children and pre-eclamptic women. Where are we standing now? *Clin. Chem. Lab. Med.* 2013;51(12):2253–2269.
38. Nelissen E.C.M. et al. Epigenetics and the placenta. *Hum. Reprod. Update.* 2011;17(3):397–417.
39. Lechtermann C. et al. Maternal vitamin D status in preeclampsia: Seasonal changes are not influenced by placental gene expression of vitamin D metabolizing enzymes. *PLoS One.* 2014;9(8):e105558. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105558>



40. Kobayashi H. The Impact of Maternal-Fetal Genetic Conflict Situations on the Pathogenesis of Preeclampsia. *Biochem. Genet.* 2015;53(9–10): 223–234.
41. Abimanyu B. The role of angiogenic factors in pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2014; 4(3):246. DOI: 10.1016/j.preghy.2014.04.019
42. Mandò C. et al. Maternal and fetal HLA-G 14 bp gene polymorphism in pregnancy-induced hypertension, preeclampsia, intrauterine growth restricted and normal pregnancies. *J. Matern. Neonatal Med.* 2016;29(9): 1509–1514.
43. Magnussen E.B. et al. Prepregnancy cardiovascular risk factors as predictors of pre-eclampsia: Population based cohort study. *Br. Med. J.* 2007;335(7627): 978–981.
44. V.A. R. et al. Pre-eclampsia and cardiovascular disease: Metabolic syndrome of pregnancy? *Atherosclerosis.* 2004;175(2):189–202.
45. Sohlberg S. et al. Maternal body mass index, height, and risks of preeclampsia. *Am J Hypertens.* 2012;25(1):120–125.
46. Duckitt K., Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: Systematic review of controlled studies. *Br. Med. J.* 2005; 330(7491):565–567.
47. Bilano V.L. et al. Risk factors of pre-eclampsia/eclampsia and its adverse outcomes in low- and middle-income countries: A WHO secondary analysis. *PLoS One.* 2014;9(3):20894.
48. Merviel P, Touzart L, Deslandes V, Delmas M, Coicaud M, Gondry J. Risk factors of preeclampsia in single pregnancy. *J. Gynecol. Obstet. Biol. la Reprod.* 2008;37(5):477-482. DOI: 10.1016/j.jgyn.2008.04.001
49. Spracklen C.N. et al. Maternal hyperlipidemia and the risk of preeclampsia: A meta-analysis. *Am. J. Epidemiol.* 2014;180(4):346–358.

50. Bhattacharya S. et al. Effect of Body Mass Index on pregnancy outcomes in nulliparous women delivering singleton babies. *BMC Public Health*. 2007;7:20894.
51. Moshe Hod, Anil Kapur H.D.M. Evidence in support of the International Association of Diabetes in Pregnancy study groups' criteria for diagnosing gestational diabetes mellitus worldwide in 2019. *Am J Obs. Gynecol*. 2019;221(2):109–116.
52. Wallace J.M., Horgan G.W., Bhattacharya S. Placental weight and efficiency in relation to maternal body mass index and the risk of pregnancy complications in women delivering singleton babies. *Placenta*. 2012;33(8):611–618.
53. Покусаева В.Н., Никифорофский Н.К., Отвагина Н.М., Новикова Г.Э., Котикова И.В. Гестационное увеличение массы тела как фактор развития гестоза. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2013; 13(5):78–82.
54. Сидорова И.С., Милованов А.П., Никитина Н.А., Рзаева А.А. Патоморфологические особенности изменений в почках при тяжелой преэклампсии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2014;14(1): 4–9.
55. Мурашко Л.Е. Ильинский И.М. Иммуноморфология почек после перенесенной преэклампсии // *Акушерства и гинекологии*. 2011; 3:23–26.
56. Maruotti G.M. et al. Preeclampsia in women with chronic kidney disease. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(8):1367–1369.
57. Masuyama H. et al. Superimposed preeclampsia in women with chronic kidney disease. *Gynecol Obs. Invest*. 2006;74(4):274–281.

58. Vellanki K. Pregnancy in Chronic Kidney Disease. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2013;20(3):223–228.
59. Borzychowski AM, Sargent IL, R.C. Inflammation and preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2011;1(1):43–47.
60. Conde-Agudelo A., Villar J., Lindheimer M. Maternal infection and risk of preeclampsia: Systematic review and metaanalysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008;198(1):7–22.
61. Rahman F.Z. et al. Pregnancy outcome in lupus nephropathy. *Arch Gynecol Obs.* 2006;271(3):222–226.
62. Megan E. B. Clowse, Margaret Jamison, Evan Myers, Andra H. James. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008. 199(2):127.e1-127.e 6.
63. Taché V. et al. Population-based biomarker screening and the development of severe preeclampsia in California. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014; 211(4):377.e1-377.e8.
64. L-W Kwok, L-S Tam, Ty Zhu, Y-Y Leung, Ek Li. Predictors of maternal and fetal outcomes in pregnancies of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2011;20(8):829–836.
65. Elliott S.E. et al. Characterization of antibody specificities associated with preeclampsia. *Hypertension.* 2014;63(5):1086–1093.
66. Sohni V, Dean, Zohra S, Lassi, Ayesha M, Imam, Zulfiqar A, Bhutta. Preconception care: Nutritional risks and interventions. *Reprod. Health.* 2014;11(3):S3. DOI: 10.1186/1742-4755-11-S3-S3
67. Helle Margrete Meltzer, Anne Lise Brantsæter, Roy M Nilsen et al. Effect of dietary factors in pregnancy on risk of pregnancy complications: Results from the Norwegian mother and child cohort study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011;94(6):1970S-1974S.

- 68.Brantsæter A.L. et al. A Dietary Pattern Characterized by High Intake of Vegetables, Fruits, and Vegetable Oils Is Associated with Reduced Risk of Preeclampsia in Nulliparous Pregnant Norwegian Women. *J. Nutr.* 2009;139(6):1162–1168.
- 69.Thi Chien Tran. Impact des facteurs environnementaux sur la survenue d'une pré-éclampsie sévère. *Gynécologie et obstétrique*. Université Paris-Saclay, 2016. Français. <http://www.theses.fr/2016SACLV057/document>
- 70.Yu CKH, Ertl R, Skyfta E, Akolekar R, Nicolaides KH. Maternal serum vitamin D levels at 11-13 weeks of gestation in preeclampsia. *J. Hum. Hypertens.* 2013;27(2):115–118.
- 71.Schneuer FJ, Roberts CL, Guilbert C et al. Effects of maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in the first trimester on subsequent pregnancy outcomes in an Australian population. *Am J Clin Nutr* 2014; 99(2):287-95. DOI: 10.3945/ajcn.113.065672
- 72.Pérez-López F.R. et al. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil. Steril.* 2015;103(5): 1278-1288.e4.
- 73.Aghajafari F. et al. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: Systematic review and meta-analysis of observational Studies. *BMJ.* 2013;346(7902):20894.
- 74.Pena H.R. et al. Influence of preeclampsia and gestational obesity in maternal and newborn levels of vitamin D. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015;15(112):47–7.
- 75.Morikawa M. et al. Seasonal variation in the prevalence of pregnancy-induced hypertension in Japanese women. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2014;40(4):926–931.

76. Laresgoiti-Servitje E. Effect of Stress, Emotional Lability, and Depression on the Development of Pregnancy Complications. Walden University ProQuest Dissertations Publishing, 2013. 183 p.
77. Yu Y. et al. The combined association of psychosocial stress and chronic hypertension with preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013;209(5): 438.e1-438.e12.
78. S. Sari Räisänen, Ulla Sankilampi, Mika Gissler et al. Smoking cessation in the first trimester reduces most obstetric risks, but not the risks of major congenital anomalies and admission to neonatal care: A population-based cohort study of 1 164 953 singleton pregnancies in Finland. *J. Epidemiol. Community Health.* 2014;68(2):159–164. DOI: 10.1136/jech-2013-202991
79. Loboda A, Jozkowicz A, Dulak J: Carbon monoxide: pro- or anti-angiogenic agent? Comment on Ahmad et al. (*Thromb Haemost* 2015; 113: 329–337). *Thromb Haemost* 2015, 114(2):432–433. DOI: 10.1160/TH15-01-0082
80. Kharkova OA, Grjibovski AM, Krettek A, Nieboer E, Odland JØ. First-trimester smoking cessation in pregnancy did not increase the risk of preeclampsia/eclampsia: A Murmansk County Birth Registry study. *PLoS ONE* 2017;12(8): e0179354. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179354>
81. Aksornphusitaphong A., Phupong V. Risk factors of early and late onset pre-eclampsia. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2013;39(3):627–631.
82. FIGO Working Group on Good Clinical Practice in Maternal–Fetal Medicine. Good clinical practice advice: First trimester screening and prevention of pre- eclampsia in singleton pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 2019; 144: 325–329. DOI: 10.1002/ijgo.12741

83. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin no. 222 summary: gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2020;135(6):237–260.
84. Block-Abraham DM, Turan OM, Doyle LE. et al. First-trimester risk factors for preeclampsia development in women initiating aspirin by 16 weeks of gestation. *Obstet. Gynecol.* 2014;123(3):611–617.  
DOI: 10.1097/aog.000000000000118
85. Carty D.M. et al. Urinary proteomics for prediction of preeclampsia. *Hypertension.* 2011;57(2):561–569.
86. Liu S. et al. Incidence, risk factors, and associated complications of eclampsia. *Obstet. Gynecol.* 2011;118(5):987–994.
87. Uzan J. et al. Pre-eclampsia: Pathophysiology, diagnosis, and management. *Vasc. Health Risk Manag.* 2011;7(1):467–474.
88. Сидорова И.С., Никитина Н.А. Предиктивный, превентивный подход к ведению беременных группы риска развития преэклампсии. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2014;14(5):44–49.
89. МОЗ України. “Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні”. МОЗ України №417 від 2011 Липень 15.
90. LeFevre ML. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2014;161(11):819-26.  
doi: 10.7326/M14-1884.
91. Bartsch E., Karyn E Medcalf, Alison L Park, Joel G Ray. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: Systematic review

- and meta-analysis of large cohort studies // *BMJ*. 2016. 353: i1753. doi: 10.1136/bmj.i1753
92. Зайченко А.В., Андрияненко А В, И. М. Рыженко А. В., Кудина Н. Я. Павленко А.В. Современные аспекты фармакологической коррекции плацентарной дисфункции. *Провизор*. 2008;9:47–51.
93. Cain M.A. et al. Pregnancy as a window to future health: maternal placental syndromes and short-term cardiovascular outcomes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016;215(4):484.e1-484.e14.
94. Thilaganathan B. Placental syndromes: getting to the heart of the matter. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017;49(1):7–9.
95. Alanis M.C. et al. Early-onset severe preeclampsia: induction of labor vs elective cesarean delivery and neonatal outcomes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008;199(3):262.e1-262.e6.
96. Redman C.W. Pregnancy Hypertension : An International Journal of Women ' s Cardiovascular Health Pre-eclampsia : Definitions , paternal contributions and a four stage model. *Pregnancy Hypertens. An Int. J. Women's Cardiovasc. Heal.* 2011;1(1)2–5.
97. Redman C.W.G., Sargent I.L. Immunology of Pre-Eclampsia. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2010;63(6):534–543.
98. Huppertz B. Placental Origins of Preeclampsia. *Hypertension.* 2008;51(4):970–975.
99. Burton GJ., Woods AW, Jauniaux E K.J. Rheological and Physiological Consequences of Conversion of the Maternal Spiral Arteries for Uteroplacental Blood Flow during Human Pregnancy. *Placenta.* 2009;30(6):473–482.
100. Redman CWG. The six stages of pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens. An Int. J. Women's Cardiovasc. Heal.* 2014; 4(3)246.

101. Redman CWG. Preeclampsia: A multi-stress disorder. *La Rev. Médecine Interne*. 2011;32(1):41–44.
102. Redman CWG S. IL. Placental Stress and Pre-eclampsia: A Revised View. *Placenta*. 2009;30(1):38–42.
103. Polsani S., Phipps E., Jim B. Emerging New Biomarkers of Preeclampsia. *Adv. Chronic Kidney Dis*. 2013;20(3):271–279.
104. Romero R. et al. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for. *J. Matern. Neonatal Med*. 2008;21(1):9–23.
105. Иванец Т.Ю, Алексеева М.Л., Гончарова Е.А., Ходжаева З.С., Вавина О.В. Маркеры преэклампсии в I и II триместрах беременности. *Проблемы репродукции*. 2012;3:83–87.
106. Kleinrouweler C.E. et al. Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of pre-eclampsia: A systematic review and meta-analysis. *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol*. 2012; 119(7):778–787.
107. Adu-Bonsaffoh K. et al. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of pre-eclampsia in Ghanaian women. *BMC Physiol. BMC Physiology*, 2017;17(1):1–8.
108. George E.M G.J.P. Recent insights into the pathophysiology of preeclampsia. *Expert Rev Obs. Gynecol*. 2014;5(5):557–566.
109. Саркисова Е.И., Орлов А.В. Способы прогнозирования тяжелых форм преэклампсии на ранних сроках беременности. *Медицинский вестник Юга России*. 2013;4:21–25.



110. Raymond D., Peterson E. A critical review of early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2011;66(8):497–506.
111. Boucoiran I. et al. Risks for preeclampsia and small for gestational age: Predictive values of placental growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase-1, and inhibin a in singleton and multiple-gestation pregnancies. *Am. J. Perinatol.* 2013;30,(7):607–612.
112. Девятова Е.А. Вечные проблемы акушерства - преэклампсия, преждевременные роды. Лекарственный справочник “ГЭОТАР.” 2015. [http://www.lsgeotar.ru/vechniye-problemi-akusherstva\\_preeklampsiya-prezhdevremenniye-rod.html](http://www.lsgeotar.ru/vechniye-problemi-akusherstva_preeklampsiya-prezhdevremenniye-rod.html)
113. Маланина, Е.Н., Медведев М.В. Комбинированный скрининг преэклампсии в 11—14 недель беременности: литературный обзор современных методов прогнозирования и профилактики тяжелых гестозов. *Пренат. диаг.* 2011;3:197–207.
114. Akolekar R. et al. Prediction of early, intermediate and late preeclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Prenat. Diagn.* 2011;31(1):66–74.
115. Llurba E., Crispi F., Verlohren S. Update on the pathophysiological implications and clinical role of angiogenic factors in pregnancy. *Fetal Diagn. Ther.* 2015;37(2):81–92.
116. Lai J. et al. Maternal serum soluble endoglin at 30-33 weeks in the prediction of preeclampsia. *Fetal Diagn. Ther.* 2013;33(3):149–155.
117. Crosley, EJ; Durland, U; Seethram, K; MacRae, S; Gruslin, A; Christians J. First-trimester levels of pregnancy-associated plasma protein A2 (PAPP-A2) in the maternal circulation are elevated in pregnancies that subsequently develop preeclampsia. *Reprod Sci.* 2014;21:754–760.

118. Odibo A.O., Zhong, Y., Longtine M, Tuuli M, Odibo L., et al. First-trimester serum analytes, biophysical tests and the association with pathological morphometry in the placenta of pregnancies with preeclampsia and fetal growth restriction. *Placenta*. 2011;32(4):333–338.
119. Poon, L.C., Stratieva, V., Piras S.. et al. Hypertensive disorders in pregnancy: combined screening by uterine artery Doppler, blood pressure and serum PAPP-A at 11—13 weeks. *Prenat. Diagn.* 2010;30(3):216–223.
120. Шалина Р., Коновалова О., Нормантович Т. Возможности прогнозирования и профилактики гестоза в 1 триместре беременности. *Практическая Медицина*. 2010;4(43):38–43.
121. Yan Zhong, Methodius Tuuli and Anthony O. Odibo. First-trimester assessment of placenta function and the prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Prenat. Diagn.* 2010;30: 293–308.
122. Рябова, Е.С; Бадалова Л.М. Особенности течения беременности у первородящих с преэклампсией. *Вестник новых медицинских технологий*. 2017;1:80–85.
123. Anderson U.D., Olsson M.G., Kristensen K.H., Åkerström B. Review: Biochemical markers to predict preeclampsia. *Placenta*. 2012;33:42–47.
124. Christopher V. et al. An automated method for the determination of the sFlt- 1 / PIGF ratio in the assessment of preeclampsia. 2010;202(2):161.e1–161.e11.
125. Olsson M. et al. The lipocalin  $\alpha$ 1-microglobulin protects erythroid K562 cells against oxidative damage induced by heme and reactive oxygen species. *Free Radic. Res.* 2008;42(8):725–736.
126. Foidart J.M. et al. Maternal plasma soluble endoglin at 11-13 weeks' gestation in preeclampsia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2010;35(6):680–687.

127. Akolekar R. et al. Maternal serum placental protein 13 at 11-13 weeks of gestation in preeclampsia. *Prenat. Diagn.* 2009;29(12):1103–1108.
128. Khalil A. et al. First-trimester markers for the prediction of preeclampsia in women with a-priori high risk. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2010;35(6):671–679.
129. Poon L.C.Y. et al. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2009;33(1)23–33.
130. Chen D., Wang W. Human Placental MicroRNAs and Preeclampsia. *Biol. Reprod.* 2013;88(5):130. doi: 10.1095/biolreprod.113.107805
131. Choi SY, Yun J, Lee O. et al. MicroRNA expression profiles in placenta with severe preeclampsia using a PNA-based microarray. *Placenta.* 2013;34(9):799–804.
132. Zhang Y. et al. Elevated levels of hypoxia-inducible microRNA-210 in pre-eclampsia: New insights into molecular mechanisms for the disease *J. Cell. Mol. Med.* 2012;16(2):249–259.
133. Hong F., Li Y., Xu Y. Decreased placental miR-126 expression and vascular endothelial growth factor levels in patients with pre-eclampsia. *J. Int. Med. Res.* 2014;42(6):1243–1251.
134. Sheng Yang, Hailing Li, Qinyu Ge, Li Guo F.C. *Molecular Medicine Reports.* 2015;12(1):527–534.
135. Ting Yan , Yan Liu , Kai Cui , Bin Hu , Fang Wang L.Z. MicroRNA-126 regulates EPCs function: Implications for a role of miR-126 in preeclampsia. *J Cell Biochem.* 2013;114(9):2148-2159. doi: 10.1002/jcb.24563.
136. Mouillet J.-F. et al. MiR-205 silences MED1 in hypoxic primary human trophoblasts. *FASEB J.* 2010;(6):2030–2039.

137. Huang X. et al. Hypoxia-Inducible mir-210 Regulates Normoxic Gene Expression Involved in Tumor Initiation. *Mol. Cell.* Elsevier Ltd, 2009;35(6):856–867.
138. Camps C. et al. Hsa-miR-210 is induced by hypoxia and is an independent prognostic factor in breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2008;14(5):1340–1348.
139. C Zhang, Q Li, N Ren, et al. Placental miR-106a~363 cluster is dysregulated in preeclamptic placenta. *Placenta.* 2015;36(2):250–252. doi: 10.1016/j.placenta.2014.11.020.
140. Blendi Ura, Giordana Feriotto, Lorenzo Monasta et al. Potential role of circulating microRNAs as early markers of preeclampsia. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* Elsevier, 2014;53(2):232–234.  
doi: 10.1016/j.tjog.2014.03.001.
141. Rongcan Luo, Xuan Shao, Peng Xu et al. MicroRNA-210 contributes to preeclampsia by downregulating potassium channel modulatory factor1. *Hypertension.* 2014;64(4):839–845.  
doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03530.
142. Peng Xu, Yangyu Zhao, Ming Liu, et al. Variations of microRNAs in human placentas and plasma from preeclamptic pregnancy. *Hypertension.* 2014;63(6):1276–1284. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02647.
143. Lauren Anton, Anthony O. Olarerin-George, Nadav Schwartz, et al. MiR-210 inhibits trophoblast invasion and is a serum biomarker for preeclampsia. *Am. J. Pathol.* American Society for Investigative Pathology, 2013;183(5):1437–1445. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.07.021
144. Liu C., Zhou Y., Zhang Z. MiR-210: An important player in the pathogenesis of preeclampsia? *J. Cell. Mol. Med.* 2012;16(4):943–944.

145. S. Muralimanoharan , A. Maloyan , J. Mele , C. Guo, L.G. Myatt L.M. MIR-210 modulates mitochondrial respiration in placenta with preeclampsia. *Placenta*. 2012;33(10):816–823.
146. Malia Su-Qin Murphy, Richard Cary Casselman, Chandrakant Tayade et al. Differential expression of plasma microRNA in preeclamptic patients at delivery and 1 year postpartum. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015;213(3):367.e1-367.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2015.05.013
147. Osamu Ishibashi, Akihide Ohkuchi, Md Moksed Ali, et al. Hydroxysteroid (17- $\beta$ ) dehydrogenase 1 is dysregulated by miR-210 and miR-518c that are aberrantly expressed in preeclamptic placentas: A novel marker for predicting preeclampsia. *Hypertension*. 2012;59(2):265–273. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.180232.
148. Carianne L'Abée, Ingrid Vrieze, Tom Kluck, et al. Parental factors affecting the weights of the placenta and the offspring. *J. Perinat. Med.* 2011;39(1):27–34. doi: 10.1515/jpm.2010.119
149. Kaur P, Kaushal S, Singh K, Sharma A. Placental weight, birth weight and fetal outcome in preeclampsia and normotensive pregnancies. *International Journal of Plant, Animal and Environmental Sciences* 2013;3:30–34.
150. Quinn M.J. Preeclampsia: 2 placental phenotypes, 1 etiology? *Am. J. Obstet. Gynecol.* Mosby, Inc., 2014;211(3):313–314.
151. Dypvik J. et al. Placental weight in the first pregnancy and risk for preeclampsia in the second pregnancy: A population-based study of 186 859 women. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* Elsevier Ireland Ltd, 2017;214:184–189.
152. L K Proctor, B Fitzgerald, W L Whittle, N Mokhtari, E Lee, G Machin, J C P Kingdom, S J Keating. Umbilical cord diameter percentile curves and

- their correlation to birth weight and placental pathology. *Placenta*. 2013;34(1):62–66.
153. Jasovic-Siveska E., Jasovic V. Fetal Growth and Body Proportion during Pre-Eclamptic Pregnancy. *Obstet. Gynecol. Int. J.* 2015;2(3):91–98.
154. Aslanidis Th, Bouloukas E, Mamopoulos A M.E. The role of intra abdominal hypertension and maternal venous compartment in the pathophysiology of preeclampsia. *Greek E-Journal Perioper. Med.* 2014;12(a):28–38.
155. Sawchuck D.J., Wittmann B.K. Pre-eclampsia renamed and reframed: Intra-abdominal hypertension in pregnancy. *Med. Hypotheses*. Elsevier Ltd, 2014;83(5):619–632.
156. Akolekar R. et al. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn. Ther.* 2013;33(1):8–15.
157. Li J., La Marca B., Reckelhoff J.F. A model of preeclampsia in rats: the reduced uterine perfusion pressure (RUPP) model. *Am. J. Physiol. Circ. Physiol.* 2012;303(1):H1–H8.
158. Corenthian J Booker, William C Dodson, Allen R Kunselman, John T Repke, Richard S Legro. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure monitor heart rate: A potential marker for gestational hypertension in at-risk women. *Am. J. Perinatol.* 2012; 29(5):339–346. DOI: 10.1055/s-0031-1295643
159. Kate Bramham, Carlos E Poli-de-Figueiredo, Paul T Seed, Annette L Briley, Lucilla Poston, Andrew H Shennan, Lucy C Chappell. Association of Proteinuria Threshold in Pre-Eclampsia with Maternal and Perinatal Outcomes: A Nested Case Control Cohort of High Risk Women. *PLoS One*. 2013;8(10): e76083. doi: 10.1371/journal.pone.0076083.

160. Andrew W Kirkpatrick, Derek J Roberts, Jan De Waele, Roman Jaeschke et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: Updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med.* 2013;39(7):1190–1206. DOI: 10.1007/s00134-013-2906-z
161. Manu L N G Malbrain, Inneke E De Laet, Jan J De Waele, Andrew W Kirkpatrick. Intra-abdominal hypertension: Definitions, monitoring, interpretation and management. *Best Pr. Res Clin Anaesthesiol.* 2013;27(2):249–270. DOI: 10.1016/j.bpa.2013.06.009
162. G Justus Hofmeyr, Regina Kulier. Abdominal decompression in normal pregnancy. *Cochrane Data base Syst Rev.* 2012; (6):CD001062. doi: 10.1002/14651858.CD001062.pub2.
163. Hofmeyr G.J. Abdominal decompression for suspected fetal compromise/pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(6):CD000004. doi: 10.1002/14651858.CD000004.pub2.
164. Christine E Richter, Shelley Saber, Stephen F Thung. Eclampsia complicated by abdominal compartment syndrome. *Am. J. Perinatol.* 2009;26(10):751–753. doi: 10.1055/s-0029-1223289.
165. Sugerman H.J. Hypothesis: Preeclampsia is a venous disease secondary to an increased intra-abdominal pressure. *Med. Hypotheses.* 2011;77(5):841–849. DOI: 10.1016/j.mehy.2011.07.051
166. Маршалов Д.В., Шифман Е.М., Петренко А.П., Салов И.А. Роль внутрибрюшной гипертензии в патогенезе акушерских и перинатальных осложнений. "Врач" 2011;8:2-5.
167. Juntao Cheng, Zhiyi Wei, Xia Liu, Ximei Li et al. The role of intestinal mucosa injury induced by intra-abdominal hypertension in the development

- of abdominal compartment syndrome and multiple organ dysfunction syndrome. *Crit. Care.* 2013;17(6):R283.doi: 10.1186/cc13146.
168. Sonya S Abdel-Razeq, Katherine Campbell, Edmund F Funai et al. Normative postpartum intraabdominal pressure: Potential implications in the diagnosis of abdominal compartment syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010;203(2):149.e1-149.e4. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.02.055
169. Florent Fuchs, Marie Bruyere, Marie-Victoire Senat et al. Are Standard Intra-Abdominal Pressure Values Different during Pregnancy? *PLoS ONE.* 2013; 8(10):e77324. doi: 10.1371/journal.pone.0077324.
170. Anneleen S. E. Staelens, Stefan Van Cauwelaert, Kathleen Tomsin, Tinne Mesens, Manu L. N. Malbrain, Wilfried Gyselaers. Intra-Abdominal Pressure Measurements in Term Pregnancy and Postpartum: An Observational Study. *PLOS ONE.* 2014; 9( 8): e104782.
171. Marshalov DV, Shifman EM, Salov IA, Petrenko AP, Ioscovich A. Preeclampsia is a Syndrome of Intra-Abdominal Hypertension in Pregnancy - would a Hypothesis become a Theory? *J Clin Anesth Manag* 2017;2(1): doi <http://dx.doi.org/10.16966/2470-9956.122>
172. Ünsal MA. İnce Ü. Cengiz S. Karahan SC. Aran T. The Relationship Between Intraabdominal Hypertension and Preeclampsia. *Gynecol Obstet Reprod Med* 2017;23(1):1-5. DOI:10.201613/GORM.2016.628
173. Николаева-Балл Д.Р., Кан Н.И. Состояние адаптационных механизмов у женщин с метаболическим синдромом и гестозом в III триместре беременности. *Фармакология.* 2012;13:803–818.
174. Ганчар, Е.П., Кажина М.В. Метаболический синдром и беременность. *Охрана материнства и детства.* 2013;1(21):68–72. <http://elib.vsmu.by/handle/123/5168>



175. Zhifang Chen, Weiling Liu, Xiaoqin Sun, Lingling Zhu. Clinical study on the association between pregnancy-induced hypertension and insulin resistance. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2017;13(5): 2065-2070. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4169>
176. Багаш, С.К.; Черниченко И.И.. Л.В.А. Коррекция функции почек у женщин с гестозом. *Heal. woman*. 2015;4(100):106–108.
177. Стокоз К.Ю., Лысяк Д.С. История изучения преэклампсии и эклампсии в акушерстве, *Бюллетень*. 2016;1(62):110–117.
178. Меркушева, Л.И., Козловская Н.Л. Современные представления о патогенезе поражения почек при преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2015;8:12-17.
179. Брыткова Я.В. Диагностическая ценность протеинурии и микроальбуминурии у беременных с повышенным артериальным давлением. *Российский медицинский журнал*. 2013;3:48–51.
180. N Kevin Krane. *Renal Disease and Pregnancy*. 2015; <https://emedicine.medscape.com/article/246123-overview>
181. Janina Müller-Deile, Mario Schiffer. Preeclampsia from a renal point of view: Insides into disease models, biomarkers and therapy. *World J. Nephrol*. 2014;3(4): 169 –181. DOI: 10.5527/wjn.v3.i4.169
182. Waring W.S., Moonie A. Earlier recognition of nephrotoxicity using novel biomarkers of acute kidney injury. *Clin. Toxicol*. 2011;49(8):720–728. doi: 10.3109/15563650.2011.615319.
183. Таран О.І. Скринінг деяких захворювань нирок. *Новости медицины и фармации*. 2016;7(580):29–32.
184. МОЗ України. “ Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги ”. Наказ МОЗ № 676 від 31 грудня 2004.

185. Shakila Thangaratinam, Arri Coomarasamy, Fidelma O'Mahony et al. Estimation of proteinuria as a predictor of complications of pre-eclampsia: A systematic review. *BMC Med.* 2009;7:10. doi: 10.1186/1741-7015-7-10
186. Stout MJ, Conner SN, Colditz GA, Macones GA, Tuuli MG. The utility of 12-hour urine collection for the diagnosis of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 2015;126(4):731-736. DOI: 10.1097/aog.0000000000001042
187. Rita M Silva, Sara R Pereira, Susana Rego, Nuno Clode. Accuracy of 12-hour urine collection in the diagnosis of pre-eclampsia. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2018;142(3):277-282. doi: 10.1002/ijgo.12536.
188. Oya Demirci, Pınar Kumru, Arzu Arinkan et al. Spot protein/creatinine ratio in preeclampsia as an alternative for 24-hour urine protein. *Balkan Med. J.* 2015;32(1):51-5.  
doi: 10.5152/balkanmedj.2015.15447.
189. Inder Pal Kaur, Ashish Shukla, Sukanya Gangopadhyay et al. Levels of microalbuminuria in prediction of pre-eclampsia: A hospital based study. *Int. J. Clin. Biochem. Res.* 2016;3(4):354-356
190. Hilde R H de Geus, Michiel G Betjes, Jan Bakker. Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: A narrative review on current status and future challenges. *Clin. Kidney J.* 2012;5(2):102–108. doi: 10.1093/ckj/sfs008.
191. Вельков В.В. Цистатин С и NGAL - маркеры преคลินิกеской ренальной дисфункции и субклинического острого повреждения почек. *Лабораторная служба.* 2016;2:38–43. DOI: 10.17116/labs20154238-43
192. Y. Padma, V. B. Aparna, B. Kalpana, V. Ritika, P. R. Sudhakar. Renal markers in normal and hypertensive disorders of pregnancy in Indian

- women: a pilot study. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2013;2(4):514-520. doi: 10.5455/2320-1770.ijrcog20131205
193. Andrew S Levey, Lesley A Stevens, Christopher H Schmid, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-612. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
194. Apeksha Niraula, Madhab Lamsal, Nirmal Baral, et al. Cystatin-C as a Marker for Renal Impairment in Preeclampsia. *Journal of Biomarkers* 2017(5):1-7. DOI:10.1155/2017/7406959
195. Gong S, Cai Y, Su G. [Value of serum cystatin C level in assessing renal damage in preeclamptic patients]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2013 Sep;33(9):1386-1389. Chinese. PMID: 24067226.
196. Dhokikar GD, Ingale P, Birla VH.. Cystatin C in pre-eclampsia: A case control study // *Int. J. Curr. Res.* 2015;7(7):18226–18230.
197. Трифонова А. Н., Островский О. В., Веровский В. Е., Карева А.А. Аналитические и клинические аспекты определения цистатина С в моче беременных. *Вестник Волг ГМУ.* 2016;4(60):121–123.
198. Petermann A., Floege J. Podocyte damage resulting in podocyturia: A potential diagnostic marker to assess glomerular disease activity. *Nephron Clin Pract.* 2007;106(2):61-66. doi: 10.1159/000101799.
199. Penning ME, Bloemenkamp KW, van der Zon T, Zandbergen M, Schutte JM, Bruijn JA, Bajema IM, Baelde HJ. Association of preeclampsia with podocyte turnover. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(8):1377-85. doi: 10.2215/CJN.12811213.
200. Aita K, Etoh M, Hamada H, Yokoyama C, Takahashi A, Suzuki T, Hara M, Nagata M. Acute and transient podocyte loss and proteinuria in preeclampsia. *Nephron Clin Pract.* 2009;112(2):65-70. doi: 10.1159/000213083.

201. Jim B, Jean-Louis P, Qipo A, Garry D, Mian S, Matos T, Provenzano C, Acharya A. Podocyturia as a diagnostic marker for preeclampsia amongst high-risk pregnant patients. *J Pregnancy*. 2012;984630. doi: 10.1155/2012/984630.
202. Craici IM, Wagner SJ, Bailey KR, Fitz-Gibbon PD, Wood-Wentz CM, Turner ST, Hayman SR, White WM, Brost BC, Rose CH, Grande JP, Garovic VD. Podocyturia predates proteinuria and clinical features of preeclampsia: longitudinal prospective study. *Hypertension*. 2013;61(6):1289-1296. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01115.
203. Antonopoulos, C.N., Kalkanis, A., Georgakopoulos, G. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in dehydrated patients: a preliminary report. *BMC Res Notes* 2011;4:435. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-4-435>
204. Karampas G, Eleftheriades M, Panoulis K, Rizou M, Haliassos A, Hassiakos D, Vitoratos N, Rizos D. Maternal serum levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and their complex MMP-9/NGAL in pregnancies with preeclampsia and those with a small for gestational age neonate: a longitudinal study. *Prenat Diagn*. 2014;34(8):726-33. doi: 10.1002/pd.4337.
205. D'Anna R, Baviera G, Giordano D, Russo S, Dugo N, Santamaria A, Corrado F. First trimester serum PAPP-A and NGAL in the prediction of late-onset pre-eclampsia. *Prenat Diagn*. 2009;29(11):1066-1068. doi: 10.1002/pd.2339.
206. D'Anna R, Baviera G, Giordano D, Todarello G, Corrado F, Buemi M. Second trimester neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a potential prediagnostic marker of preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(12):1370-1373. doi: 10.1080/00016340802464463.

207. D'Anna R, Baviera G, Giordano D, Todarello G, Russo S, Recupero S, Bolignano D, Corrado F. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin serum evaluation through normal pregnancy and in pregnancies complicated by preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(2):275-8. doi: 10.3109/00016340903443676.
208. Kim SM, Park JS, Norwitz ER, Jung HJ, Kim BJ, Park CW, Jun JK. Circulating levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) correlate with the presence and severity of preeclampsia. *Reprod Sci.* 2013;20(9):1083-1089. doi: 10.1177/1933719113477480.
209. Simonazzi G, Capelli I, Curti A, Comai G, Rizzo N, La Manna G. Serum and Urinary Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin Monitoring in Normal Pregnancy Versus Pregnancies Complicated by Pre-eclampsia. *In Vivo.* 2015;29(1):117-21. PMID: 25600539.
210. Дорофейков, В. В., Керкешко Г.О. Перспективы лабораторной диагностики в акушерстве (по материалам 20-го Европейского Конгресса по клинической химии и лабораторной медицине — EuroMedLab 2013). *Журнал акушерства и женских болезней.* 2013;4:116–119.
211. Pihl K., Sørensen S., Jørgensen F.S. P 35 First trimester maternal serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in prediction of preeclampsia in nulliparous women. *Pregnancy Hypertens. An Int. J. Women's Cardiovasc. Heal.* 2017;9:52–53.  
<https://doi.org/10.1016/j.preghy.2017.07.113>
212. Nilgün Tekkeşin, Asena Ayar. Maternal urinary NGAL levels for diagnosis of preeclampsia in pregnant woman: a protential diagnostic biomarker. *Nobel Med.* 2015;11(3):37–41.

213. Ødum L, Andersen AS, Hviid TV. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) excretion increases in normal pregnancy but not in preeclampsia. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(2):221-5. doi: 10.1515/cclm-2013-0547.
214. Ichimura T, Asseldonk EJ, Humphreys BD, Gunaratnam L, Duffield JS, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. *J Clin Invest*. 2008;118(5):1657-68. doi: 10.1172/JCI34487.
215. Wang Y, Gu Y, Loyd S, Jia X, Groome LJ. Increased urinary levels of podocyte glycoproteins, matrix metalloproteinases, inflammatory cytokines, and kidney injury biomarkers in women with preeclampsia. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015;309(12):F1009-17. doi: 10.1152/ajprenal.00257.2015.
216. Sotiriadis A, Hernandez-Andrade E, da Silva Costa F, Ghi T, Glanc P, Khalil A, Martins WP, Odibo AO, Papageorghiou AT, Salomon LJ, Thilaganathan B; ISUOG CSC Pre-eclampsia Task Force. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in screening for and follow-up of preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;53(1):7-22. doi: 10.1002/uog.20105.
217. Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M, Zamora J, Thilaganathan B, Illanes SE, Khan KS, Aquilina J, Thangaratinam S. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;43(5):500-7. doi: 10.1002/uog.13275.
218. Сюдюкова Е.Г., Медведев Б.И., Сашенков С.Л. и др. Допплерометрические показатели маточно-плацентарно-плодового кровотока беременности, осложненной преэклампсией. *Вестник ЮУрГУ*. 2013;13(4)64–68.

219. Гуменюк Е.Г., Ревзоева Ю.А., Ившин А.А. Взаимосвязь особенностей кровообращения фетоплацентарного комплекса и суточного профиля артериального давления у беременных с гипертензивными нарушениями. *Heal. Educ. Millenn.* 2018;20(3):51–56.
220. Tayyar A, Guerra L, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Uterine artery pulsatility index in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015 Jun;45(6):689-97. doi: 10.1002/uog.14789.
221. Khong SL, Kane SC, Brennecke SP, da Silva Costa F. First-trimester uterine artery Doppler analysis in the prediction of later pregnancy complications. *Dis Markers.* 2015:679730. doi: 10.1155/2015/679730.
222. Demers S, Boutin A, Gasse C, Drouin O, Girard M, Bujold E. First-Trimester Uterine Artery Doppler for the Prediction of Preeclampsia in Nulliparous Women: The Great Obstetrical Syndrome Study. *Am J Perinatol.* 2019;36(9):930-935. doi: 10.1055/s-0038-1675209.
223. Feig DS, Shah BR, Lipscombe LL, Wu CF, Ray JG, Lowe J, Hwee J, Booth GL. Preeclampsia as a risk factor for diabetes: a population-based cohort study. *PLoS Med.* 2013;10(4):e1001425. doi: 10.1371/journal.pmed.1001425.
224. Bergen NE, Schalekamp-Timmermans S, Roos-Hesselink J, Roeters van Lennep JE, Jaddoe VVW, Steegers EAP. Hypertensive disorders of pregnancy and subsequent maternal cardiovascular health. *Eur J Epidemiol.* 2018;33(8):763-771. doi: 10.1007/s10654-018-0400-1.
225. Lopes van Balen VA, Spaan JJ, Cornelis T, Spaanderman MEA. Prevalence of chronic kidney disease after preeclampsia. *J Nephrol.* 2017;30(3):403-409. doi: 10.1007/s40620-016-0342-1.

226. Khong SL, Kane SC, Brennecke SP, da Silva Costa F. First-trimester uterine artery Doppler analysis in the prediction of later pregnancy complications. *Dis Markers*. 2015;679730. doi: 10.1155/2015/679730.
227. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, Wright A, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Jani J, Molina FS, de Paco Matallana C, Papantoniou N, Persico N, Plasencia W, Singh M, Nicolaides KH. Accuracy of competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(6):751-755. doi: 10.1002/uog.17399.
228. Наволоцкая В.К., Ляшко Е.С., Шифман Е.М., Коньшева О.В., Куликов А.В., Арустамян Р.Р., Пылаева Н.Ю. Возможности прогнозирования осложнений преэклампсии (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2019;25(1):87-96  
<https://doi.org/10.17116/repro20192501187>
229. Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, Mărginean M, Mişu C, Istrate M, Moldovan IM, Roman AL, Mişu CM. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol*. 2018;59(2):455-467.
230. Moghaddas Sani H, Zununi Vahed S, Ardalan M. Preeclampsia: A close look at renal dysfunction. *Biomed Pharmacother*. 2019;109:408-416. doi: 10.1016/j.biopha.2018.10.082.
231. Zhong Y., Zhu F., Ding Y. Serum screening in first trimester to predict pre-eclampsia, small for gestational age and preterm delivery: systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childb*. 2015; 15: 191. <https://doi.org/10.1186/s12884-015-0608-y>



232. Jordan J, Birkenfeld AL. Cardiometabolic crosstalk in obesity-associated arterial hypertension. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*. 2016;17(1):19-28. doi:10.1007/s11154-016-9348-1
233. Poon LC, Zymeri NA, Zamprakou A, Syngelaki A, Nicolaides KH. Protocol for measurement of mean arterial pressure at 11-13 weeks' gestation. *Fetal Diagn Ther*. 2012;31(1):42-8. doi: 10.1159/000335366.
234. Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(10):2024-31. doi: 10.1093/ndt/gfg349.
235. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
236. Калькулятор розрахунку швидкості клубочкової фільтрації  
<http://vnmed3.kharkiv.ua/?p=4612&lang=ua>
237. Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science*. 1988;240(4857):1285-1293. doi: 10.1126/science.3287615.
238. Максимов И.Б., Столяр В.П., Богомолов А.В. Прикладная теория информационного обеспечения медико-биологических исследований. М.: Бином, 2013. 312 с.
239. Ndiaye M., Gueye M., Diallo M., Wade M., Diakhate A., Diouf A., Niang N., Ndour S., Fall N., Mbaye M. and Moreau J. The Impact of Extreme Maternal Ages on Hypertensive Disorders of Pregnancy: A Retrospective Cohort Study in Dakar, Senegal. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2020;10:213-220. doi: 10.4236/ojog.2020.1020018.

240. D. Habek, D. M. Vuković Bobić, D. Habek, Gulin, S. Gulin. Pregestational obesity – risk factor for preeclampsia. *Med Jad* 2019;49(1):45-49
241. Poorolajal J, Jenabi E. The association between body mass index and preeclampsia: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(22):3670-3676. doi: 10.3109/14767058.2016.1140738.
242. Lee Y, Magnus P. Maternal and Paternal Height and the Risk of Preeclampsia. *Hypertension.* 2018;71(4):666-670. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10477.
243. Bernardes TP, Mol BW, Ravelli ACJ, van den Berg PP, Boezen HM, Groen H. Recurrence risk of preeclampsia in a linked population-based cohort: Effects of first pregnancy maximum diastolic blood pressure and gestational age. *Pregnancy Hypertens.* 2019;15:32-36. doi: 10.1016/j.preghy.2018.10.010.
244. Mignini LE, Carroli G, Betran AP, Fescina R, Cuesta C, Campodonico L, De Mucio B, Khan KS. Interpregnancy interval and perinatal outcomes across Latin America from 1990 to 2009: a large multi-country study. *BJOG.* 2016 ;123(5):730-7. doi: 10.1111/1471-0528.13625.
245. Laine K, Murzakanova G, Sole KB, Pay AD, Heradstveit S, Räisänen S. Prevalence and risk of pre-eclampsia and gestational hypertension in twin pregnancies: a population-based register study. *BMJ Open.* 2019;9(7):e029908. doi: 10.1136/bmjopen-2019-029908.
246. Brumby C, Aherne N, Koh G, Tan YY, McMahon L. Risk factors for superimposed preeclampsia in women with chronic hypertension. *Pregnancy Hypertens.* 2018;13(1):S119.  
<https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.08.352>

247. Jaume Alijotas-Reig , Enrique Esteve-Valverde , Raquel Ferrer-Oliveras et al. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 1000 consecutive cases. *Autoimmunity Reviews* 2019;18(4):406-414. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.12.006
248. Thomopoulos C, Salamalekis G, Kintis K, Andrianopoulou I, Michalopoulou H. et al. Risk of hypertensive disorders in pregnancy following assisted reproductive technology: overview and meta-analysis. *J. Clin. Hypertens.* 2017;19(2): 173 – 183. DOI: 10.1111/jch.12945
249. Gui J, Ling Z, Hou X, Fan Y, Xie K, Shen R. In vitro fertilization is associated with the onset and progression of preeclampsia. *Placenta.* 2020;89:50-57. doi: 10.1016/j.placenta.2019.09.011.
250. Козлов С. В., Дворецкий Д. Д., Алексеенко Л. А., Омельченко А., Картамышева В.Д. Вариантная анатомия артерий матки. *Український журнал медицини, біології та спорту.* 2018;3, 4 (13): 32-37. DOI: 10.26693/jmbs03.04.032
251. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res.* 2019;124(7):1094-1112. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276.
252. Ojha, K., Rawal, S., Jha, A. Placental Pathology in Severe Preeclampsia and Eclampsia. *Nepalese Medical Journal*, 2018;1(1), 32–35. <https://doi.org/10.3126/nmj.v1i1.20397>
253. Vidhu V. Nair, Sobha S. Nair, Radhamany K. Study of placental location and pregnancy outcome. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2019;8(4):1393-1397. <https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20191187>

254. Prathima A., Reddi Rani P. Association of placental position with the development of hypertension in pregnancy. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2019;8(1):238-242.  
<https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20185431>
255. Keshavarz E., Sadeghian A., Hakemi A.G., Khtibi F.T. Prediction of Pre-Eclampsia Development by Placenta Location: A Simple Predictor. *J Obstet Gynecol Cancer Res.* 2017; 2(4):e11945.
256. Priyadarshini A., Upreti P., Nautiyal R., Goyal M. Placental location and development of preeclampsia: a longitudinal study. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2019;8(4) <https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20191005>
257. Sandhya K., Madhavi G.B., Chandramathi M. Placental Laterality as a Predictor of Preeclampsia. *American Journal of Phytomedicine and Clinical Therapeutics.* 2015;3(3):231-236
258. Rai A , Thatal A , Sharma B K, Narwat Y. Lateral placenta as a predictor for development of preeclampsia. *Indian J Obstet Gynecol Res* 2020;7(2):216-221. <https://doi.org/10.18231/j.ijogr.2020.045>
259. Salama-Bello R, Duncan JR, Howard SL, Song J, Schenone MH. Placental Location and the Development of Hypertensive Disorders of Pregnancy. *J Ultrasound Med.* 2019;38(1):173-178. doi: 10.1002/jum.14681.
260. Jenabi E., Veisani Y, Khazae S. The Association Between Placenta Previa and Pre-Eclampsia: A Meta-Analysis. *Erciyes Med J.* 2020;42(1):3–6. DOI: 10.14744/etd.2019.66742
261. Zia S. Placental location and pregnancy outcome. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2013;14(4):190-193. doi: 10.5152/jtgga.2013.92609.

262. Belachew J, Eurenus K, Mulic-Lutvica A, Axelsson O. Placental location, postpartum hemorrhage and retained placenta in women with a previous cesarean section delivery: a prospective cohort study. *Ups J Med Sci.* 2017 Aug;122(3):185-189. doi: 10.1080/03009734.2017.1356405.
263. Thomas C, Thomas L. Renal failure--measuring the glomerular filtration rate. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106(51-52):849-54. doi: 10.3238/arztebl.2009.0849.
264. Niraula A, Lamsal M, Baral N, Majhi S, Khan SA, Basnet P, Dahal K. Cystatin-C as a Marker for Renal Impairment in Preeclampsia. *J Biomark.* 2017;2017:7406959. doi: 10.1155/2017/7406959.
265. Lana Amelia Giles. Implementing Screening Guidelines for Preeclampsia Prevention in a Birth Center: A Quality Improvement Project. *J Perinat Neonatal Nurs.* Oct/Dec 2020;34(4):324-329. doi: 10.1097/JPN.0000000000000489.
266. Guy GP, Leslie K, Diaz Gomez D, Forenc K, Buck E, Khalil A, Thilaganathan B. Implementation of routine first trimester combined screening for pre-eclampsia: a clinical effectiveness study. *BJOG.* 2021;128(2):149-156. doi: 10.1111/1471-0528.16361.
267. FIGO web site (<https://www.figo.org/figo-releases-newguidelines-combat-pre-eclampsia>)
268. Shlipak MG, Tummalapalli SL, Boulware LE, Grams ME, Ix JH, Jha V, Kengne AP, Madero M, Mihaylova B, Tangri N, Cheung M, Jadoul M, Winkelmayr WC, Zoungas S; Conference Participants. The case for early identification and intervention of chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2021;99(1):34-47. doi: 10.1016/j.kint.2020.10.012.

269. Popkov VA, Andrianova NV, Manskikh VN, Silachev DN, Pevzner IB, Zorova LD, Sukhikh GT, Plotnikov EY, Zorov DB. Pregnancy protects the kidney from acute ischemic injury. *Sci Rep.* 2018;8(1):14534. doi: 10.1038/s41598-018-32801-8.
270. Conti-Ramsden FI, Nathan HL, De Greeff A, Hall DR, Seed PT, Chappell LC, Shennan AH, Bramham K. Pregnancy-Related Acute Kidney Injury in Preeclampsia: Risk Factors and Renal Outcomes. *Hypertension.* 2019;74(5):1144-1151 .doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13089.
271. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, Hall DR, Warren CE, Adayi G, Ishaku S; International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2018;13:291-310. doi: 10.1016/j.preghy.2018.05.004.

**СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ,  
ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

*Наукові праці, в яких опубліковано основні результати дисертації:*

1. Артьоменко В.В., Берлінська Л.І. Актуальність використання сучасних ниркових біомаркерів для скринінгу раннього розвитку прееклампсії (огляд літератури) «Нирки» / «Почки» / «Kidneys». 2018; 7(2):81-86. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, написано та підготовлено статтю до друку).*
2. Артьоменко В.В. Берлінська Л.І. Фактори ризику розвитку прееклампсії (огляд літератури). *Вісник морської медицини*. 2018;1 (78):108-114. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, написано та підготовлено статтю до друку).*
3. Артьоменко В.В., Берлінська Л.І. Плацентарний синдром, як імовірний фактор ризику розвитку прееклампсії (огляд літератури). *Здоров'я жінки*. 2018; 6(132):113-117. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, написано та підготовлено статтю до друку).*
4. V. V. Artyomenko, L.I. Berlinska. Nephrogenous Predictors of Early Preeclampsia (огляд літератури) *Archives of Nephrology*. 2018; 1(2):14-20. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, написано та підготовлено статтю до друку).*
5. Марічереда В.Г. Гладчук І.З., Берлінська Л.І. Значущість цистатину С в доклінічній діагностиці прееклампсії у вагітних (оригінальне дослідження). *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2019;2: 133-137. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір та клініко-інструментальне обстеження вагітних, статистична обробка отриманих даних, написано та підготовлено статтю до друку).*

6. Марічереда В.Г., Голубенко М.Ю., Берлінська Л.І. Пріоритетність цистатину С поміж ниркових біомаркерів в діагностиці преєклампсії (оригінальне дослідження). *Нирки» / «Почки» / «Kidneys»*. 2020; 9(2):9-13. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір та клініко-інструментальне обстеження вагітних, статистична обробка отриманих даних, написано та підготовлено статтю до друку).*

7. L.I. Berlinska, V.G. Marichereda, M.Yu. Holubenko, O. M. Pavlovska. Maternal Factors of Pre-Eclampsia Development (оригінальне дослідження) *Репродуктивна ендокринологія*. 2021;2(59):102-106. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження вагітних, статистична обробка отриманих даних, підготовка статті до друку).*

8. L.I. Berlinska, V.G. Marichereda, O. M. Pavlovska, Y.Y. Petrovskiy. Anterior placenta position as a causing factor of pre-eclampsia (оригінальне дослідження) *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2020;2:191 – 196. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір та клініко-інструментальне обстеження вагітних, статистична обробка отриманих даних, написано та підготовлено статтю до друку).*

9. Liudmyla Berlinska, Valerie Marichereda, Oleksandr Rohachevskiy, Alla Volyanska, Ganna Lavrynenko. The model of screening for preeclampsia in the second and third trimesters of gestation. *ELECTRON J GEN MED*, 2023;20(3):em473. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір та клініко-інструментальне обстеження вагітних, статистична обробка отриманих даних, написано та підготовлено статтю до друку).*

10. Берлінська Л. І Патогенетичні фактори преєклампсії та маніфестація деяких клінічних форм. *Вісник морської медицини. Вісник морської медицини*. 2022;4(97):38 - 47. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір та клініко-інструментальне обстеження вагітних, статистична обробка отриманих даних, написано та підготовлено статтю до друку).*



*Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

12. Артьоменко В.В., Берлінська Л.І. Актуальність використання сучасних ниркових біомаркерів для скринінгу раннього розвитку прееклампсії. В: Гоженко А.И., редактор. Патологическая физиология почек и водно-солевого гомеостаза. Материалы науч.-практ. конф.; 2018 лют. 15-16; Одеса, Україна. С. 37-39. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, написано та підготовлено статтю до друку).*

13. Артёменко В. В., Берлинская Л. И. Нефрогенный генез развития преэклампсии и его ранние предикторы. В: Симченко Н. И., редактор. II Полесский урологический форум. Сборник материалов.; 2018 июнь. 7-8; г. Гомель, Республика Беларусь. С. 4-6. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, написано та підготовлено статтю до друку).*

14. Артьоменко В.В., Берлінська Л.І. Основні аспекти метаболічного синдрому в патогенезі розвитку прееклампсії. В: Гоженко А.И., редактор. Бюллетень XVII чтений им. В.В. Подвысоцкого. Г. 2018 май 24-25; Одесса. Украина. С. 40-42. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, написано та підготовлено статтю до друку).*

15. Артёменко В.В., Берлинская Л. И. Метаболический синдром, как фактор риска развития преэклампсии. В: Акилов ХА, редактор. Метаболический синдром и другие категории дисметаболизма. Материалы респуб. междунар. науч.-практ. конф., 2018 апр. 13; Ташкент, Узбекистан; С.

10-11. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, написано та підготовлено статтю до друку).*

16. Марічерда В. Г., Берлінська Л. І. Преваленс нефрогенного фактора в розвитку прееклампсії. Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети (присвячена пам'яті вчителя – професора Михайленка Омеляна Трохимовича). Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю., 2019 лют. 21-22; м. Чернівці, Україна; с.89. *(Здобувачем*

*проведено клінічне та лабораторне обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення результатів, підготовлено тези до друку).*

17. V. Marichereda, V. Zaporozhan, L. Berlinska. 670 Cystatin c in preeclampsia screening. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2022 march 01. 270:129. *(Здобувачем проведено клінічне та лабораторне обстеження вагітних, аналіз та узагальнення результатів, підготовлено тези до друку).*

*ДОДАТОК Б****ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ***

1. Науково-практична конференція «XIV чтения им. В. В. Подвысоцкого» (Одеса, 2018) – стендова доповідь, публікація тез.
2. Науково-практична конференція «Патофизиология почек и водно-солевого обмена» (Одесса, 2018) — усна доповідь, публікація тез.
3. Міжнародна науково-практична конференція «II Полесский урологический форум» (Гомель, Республіка Білорусь, 2018) — усна доповідь, публікація тез.
4. Республиканская международная научно-практическая конференция «Метаболический синдром и другие категории дисметаболизма» (Ташкент, 2018) — публікація тез.
5. Міжнародна науково-практична конференція «Annual REENA™ (Renal Eastern Europe Nephrology Academy) CME Course (Since 2006)», (Kiev-Irpen, 2018) — усна доповідь.
6. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети (присвячена пам'яті вчителя — професора Михайленка Омеляна Трохимовича)», (Чернівці, 2019) — публікація тез.
7. «Симуляційний тренінг для лікарів-гінекологів України», ОНМедУ, (Одеса, 2019) — усна доповідь.
8. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання нефрології, діалізу та трансплантації — Всесвітній день нирки 2020» — усна доповідь.

9. Ювілейна конференція присвячена 120-річчю кафедри акушерства та гінекології ОНМедУ «Інноваційні методи діагностики і лікування в акушерстві та гінекології» (Одеса, 2022 року) — усна доповідь.

## ДОДАТОК В

## АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор  
КНП «Пологовий будинок №3»  
Миколаївської міської ради

Тщенко О.М.

“ 7 ” 06 2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:**  
Модель скринінгу прееклампсії у другому та третьому триместрах гестації.
2. **Установа, її адреса, виконавці:**  
кафедра акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету,  
м. Одеса, пров. Валіховський 2, 65082, Україна  
**Розробники:** Марічерда Валерія Геннадіївна, Берлінська Людмила Іванівна
3. **Джерело інформації:**  
Liudmyla Berlinska, Valerie Marichereda, Oleksandr Rohachevskiy, Alla Volyanska, Ganna Lavrynenko. The model of screening for preeclampsia in the second and third trimesters of gestation// ELECTRON J GEN MED, 2023;20(3): em473.
4. **Впровадження:**  
КНП «Пологовий будинок №3» Миколаївської міської ради,  
м. Миколаїв, вул. Київська, 3, 54058, Україна
5. **Термін впровадження:**  
з 01.11.2022 р. по 31.05.2023 р.
6. **Загальна кількість спостережень - 24**
7. **Ефективність впровадження:**  
Відповідає наведеним даним. Модель скринінгу прееклампсії у другому та третьому триместрах гестації дозволяє покращити виявлення прееклампсії на доклінічному етапі реалізації.
8. **Зауваження, пропозиції:**  
Зауважень немає, рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

## Відповідальний за впровадження

Медичний директор  
КНП «Пологовий будинок №3»  
Миколаївської міської ради, к.мед.н.



Грибанов А.В.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Директор КНП  
 "Пологовий будинок №7"  
 ОМР м. Одеса  
 Москаленко Т.Я.  
 «20» 10 2022 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб ранньої діагностики пошкодження нирок у вагітних при преєклампсії.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** кафедра акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету; м. Одеса, пров. Валіховський, 2, 65082, Україна.
3. **Розроблювачі:** Марічереда Валерія Геннадіївна, Берлінська Людмила Іванівна
4. **Джерело інформації:**
  - Марічереда В.Г. Спосіб ранньої діагностики преєклампсії у вагітних// Берлінська Л.І./ Патент на корисну модель № 141512. Дата публікації відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня. 10.04.2020, Бюл.№7.
  - Марічереда В.Г. Значущість цистатину С в доклінічній діагностиці преєклампсії у вагітних/ Гладчук І.З., Берлінська Л.І./Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019. – Т2, С. –133-137.
  - Марічереда В.Г. Пріоритетність цистатину С поміж ниркових біомаркерів в діагностиці преєклампсії/ Голубенко М.Ю., Берлінська Л.І. /«Нирки» / «Почки» / «Kidneys». 2020. – Т9,№2. – С. 9-13
10. **Впроваджено:** у КНП "Пологовий будинок №7", жіноча консультація № 8
5. **Термін впровадження:** 01.04.2019 р. по 01.04.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 30
7. **Ефективність впровадження:** відповідає наведеним даним. Спосіб ранньої діагностики пошкодження нирок у вагітних дозволяє покращити виявлення преєклампсії на доклінічному етапі реалізації.
8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач жіночої консультації № 8.



Москаленко Т.Я.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП

"Пологовий будинок №5"

ОМР м. Одеса

Шпак І.В.

«20» травня 2022 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб ранньої діагностики преєклампсії у вагітних з розташуванням плаценти по передній стінці матки.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** кафедра акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету, м. Одеса, пров. Валіховський, 2, 65082, Україна.
3. **Розроблювачі:** Берлінська Людмила Іванівна, Марічереда Валерія Геннадіївна,
4. **Джерело інформації:** L.I. Berlinska. Anterior placenta position as a causing factor of pre-eclampsia / V.G. Marichereda, O. M. Pavlovska, Y.Y. Petrovskiy / Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2020. – Т2. – С.191 – 196
9. **Впроваджено:** КНП "Пологовий будинок №5", відділення патології вагітності.
5. **Термін впровадження:** 01.04.2019 р. по 01.04.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 86
7. **Ефективність впровадження:** відповідає наведеним даним. Спосіб ранньої діагностики преєклампсії у вагітних з розташуванням плаценти по передній стінці матки в комплексному застосуванні з цистатином С дозволяє покращити виявлення на доклінічному етапі реалізації.
8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділення патології вагітності



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП

"Пологовий будинок №7"

ОМР м. Одеса

Москаленко Т.Я.

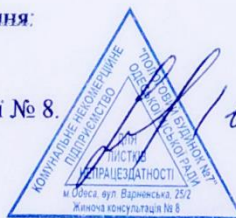
«20» 10 2022 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб ранньої діагностики преєклампсії у вагітних з розташуванням плаценти по передній стінці матки.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** кафедра акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету; м. Одеса, пров. Валіховський, 2, 65082, Україна.
3. **Розроблювачі:** Берлінська Людмила Іванівна. Марічерда Валерія Геннадіївна,
4. **Джерело інформації:** L.I. Berlinska. Anterior placenta position as a causing factor of pre-eclampsia / V.G. Marichereda, O. M. Pavlovska, Y.Y. Petrovskiy / Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2020. – Т2. – С.191 – 196
5. **Впроваджено:** : у КНП "Пологовий будинок №7", жіноча консультація № 8.
6. **Термін впровадження:** 01.04.2019 р. по 01.04.2020 р.
7. **Загальна кількість спостережень:** 96
8. **Ефективність впровадження:** відповідає наведеним даним. Спосіб ранньої діагностики преєклампсії у вагітних з розташуванням плаценти по передній стінці матки в комплексному застосуванні з цистатином С дозволяє покращити виявлення на доклінічному етапі реалізації.
9. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач жіночої консультації № 8.



*Шевченко І.В.*



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ****1. Найменування пропозиції для впровадження:**

Модель скринінгу прееклампсії у другому та третьому триместрах гестації.

**2. Установа, її адреса, виконавці:**

кафедра акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету, м. Одеса, пров. Валіховський 2, 65082, Україна

**Розробники:** Марічерда Валерія Геннадіївна, Берлінська Людмила Іванівна

**3. Джерело інформації:** Liudmyla Berlinska, Valerie Marichereda, Oleksandr Rohachevskyi, Alla Volyanska, Ganna Lavrynenko. The model of screening for preeclampsia in the second and third trimesters of gestation// ELECTRON J GEN MED, 2023;20(3): em473.

**4. Впровадження:**

КНП "Пологовий будинок № 2", відділення патології вагітності, м. Одеса, вул. вул. Старопортофранківська, 24, 65023, Україна

**5. Термін впровадження:** з 01.11.2022 р. по 30.06.2023 р.

**6. Загальна кількість спостережень - 60**

**7. Ефективність впровадження:**

Відповідає наведеним даним. Модель скринінгу прееклампсії у другому та третьому триместрах гестації дозволяє покращити виявлення прееклампсії на доклінічному етапі реалізації.

**8. Зауваження, пропозиції:**

Зауважень немає, рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

Відповідальний за впровадження

Летяна Катерина Іванівна медичний директор  
 Іонова-Валіховська - [signature]



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП

"Пологовий будинок №7"

ОМР м. Одеса

Москаленко Т.Я.

«23» 10 2022 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб ранньої діагностики пошкодження нирок у вагітних при преєклампсії.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** кафедра акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету, м. Одеса, пров. Валіховський, 2, 65082, Україна.
3. **Розроблювачі:** Марічерда Валерія Геннадіївна, Берлінська Людмила Іванівна.
4. **Джерело інформації:**
  - Марічерда В.Г. Спосіб ранньої діагностики преєклампсії у вагітних// Берлінська Л.І./ Патент на корисну модель № 141512. Дата публікації відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня: 10.04.2020, Бюл.№7.
  - Марічерда В.Г. Значущість цистатину С в доклінічній діагностиці преєклампсії у вагітних/ Гладчук І.З., Берлінська Л.І./Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019. – Т2, С. –133-137.
  - Марічерда В.Г. Пріоритетність цистатину С поміж ниркових біомаркерів в діагностиці преєклампсії/ Голубенко М.Ю., Берлінська Л.І. /«Нирки» / «Почки» / «Kidneys». 2020. – Т9, №2. – С. 9-13
5. **Впроваджено:** КНП "Пологовий будинок №7", відділення патології вагітності.
6. **Термін впровадження:** 01.04.2019 р. по 01.04.2020 р.
7. **Загальна кількість спостережень:** 30
8. **Ефективність впровадження:** відповідає наведеним даним. Спосіб ранньої діагностики пошкодження нирок у вагітних дозволяє покращити виявлення преєклампсії на доклінічному етапі реалізації.
9. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділення патології вагітності

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар  
КНП «Миколаївська обласна клінічна лікарня»  
Миколаївської обласної ради

Римар П.І.

2023 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Найменування пропозиції для впровадження:**

Модель скринінгу прееклампсії у другому та третьому триместрах гестації.

**2. Установа, її адреса, виконавці:**

кафедра акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету,  
м. Одеса, пров. Валіховський 2, 65082, Україна

**Розробники:** Марічерда Валерія Геннадіївна, Берлінська Людмила Іванівна

**3. Джерело інформації:** Liudmyla Berlinska, Valerie Marichereda, Oleksandr Rohachevskiy, Alla Volyanska, Ganna Lavrynenko. The model of screening for preeclampsia in the second and third trimesters of gestation// ELECTRON J GEN MED, 2023;20(3): em473.

**4. Впровадження:**

КНП «Миколаївська обласна клінічна лікарня» Миколаївської обласної ради,  
м. Миколаїв, вул. Київська, 1, 54058, Україна

**5. Термін впровадження:** з 01.11.2022 р. по 31.05.2023 р.

**6. Загальна кількість спостережень - 32**

**7. Ефективність впровадження:**

Відповідає наведеним даним. Модель скринінгу прееклампсії у другому та третьому триместрах гестації дозволяє покращити виявлення прееклампсії на доклінічному етапі реалізації.

**8. Зауваження, пропозиції:**

Зауважень немає, рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

Відповідальний за впровадження

Завідувач Перинатального центру  
КНП «Миколаївської обласної  
клінічної лікарні» МОР

Кандауров О.А.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб ранньої діагностики пошкодження нирок у вагітних при прееклампсії.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** кафедра акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету, м. Одеса, пров. Валіховський, 2, 65082, Україна.
3. **Розроблювачі:** Марічереда Валерія Геннадіївна, Берлінська Людмила Іванівна.
4. **Джерело інформації:**
  - Марічереда В.Г. Спосіб ранньої діагностики прееклампсії у вагітних// Берлінська Л.І./ Патент на корисну модель № 141512. Дата публікації відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня: 10.04.2020, Бюл.№7.
  - Марічереда В.Г. *Значущість цистатину С в доклінічній діагностиці прееклампсії у вагітних*/ Гладчук І.З., Берлінська Л.І./Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019. – Т2, С. –133-137.
  - Марічереда В.Г. Пріоритетність цистатину С поміж ниркових біомаркерів в діагностиці прееклампсії/ Голубенко М.Ю., Берлінська Л.І. /«Нирки» / «Почки» / «Kidneys». 2020. – Т9,№2 – С. 9-13
10. **Впроваджено:** у КНП "Пологовий будинок №5", жіноча консультація № 7
5. **Термін впровадження:** 01.04.2019 р. по 01.04.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 42.
7. **Ефективність впровадження:** відповідає наведеним даним. Спосіб ранньої діагностики пошкодження нирок у вагітних дозволяє покращити виявлення прееклампсії на доклінічному етапі реалізації.
8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач жіночої консультації № 7.

*Слав'янук О.Л.*



#### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб ранньої діагностики пошкодження нирок у вагітних при преєклампсії.
2. Установа, її адреса, виконавці: кафедра акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету; м. Одеса, пров. Валіховський, 2, 65082, Україна.
3. Джерело інформації:
  - Марічереда В.Г. Спосіб ранньої діагностики преєклампсії у вагітних// Берлінська Л.І./ Патент на корисну модель № 141512. Дата публікації *відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня*. 10.04.2020, Бюл.№7.
  - Марічереда В.Г. Значущість цистатину С в доклінічній діагностиці преєклампсії у вагітних/ Гладчук І.З., Берлінська Л.І./Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019. – Т2, С. –133-137.
  - Марічереда В.Г. Пріоритетність цистатину С поміж ниркових біомаркерів в діагностиці преєклампсії/ Голубенко М.Ю., Берлінська Л.І. /«Нирки» / «Почки» / «Kidneys». 2020. – Т9,№2. – С. 9-13
  - L.I. Berlinska. Anterior placenta position as a causing factor of pre-eclampsia / V.G. Marichereda, O. M. Pavlovska, Y.Y. Petrovskiy / Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2020. – Т2. – С.191 – 196
4. Місце та строк впровадження: кафедра акушерства та гінекології ОНМедУ, 2019-2022 рр. Матеріали включено в навчально-методичне забезпечення учбового процесу для студентів 6 курсу медичного факультету – розділ «Акушерство та гінекологія», тема «Тема 31. Ранні гестози. Гіпертензивні розлади при вагітності. Преєклампсія. Еклампсія»
5. Результати провадження: використання результатів роботи у навчальному процесі дозволяє покращити знання студентів про методи скринінгу і профілактики преєклампсії у вагітних.
6. Зауважень не має. Пропонується для впровадження в учбовий процес.

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач кафедри акушерства та гінекології,  
д.мед.н., професор

І. З. Гладчук



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП

"Пологовий будинок №5"

ОМР м.Одеса

Шпак І.В.

2022 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб ранньої діагностики пошкодження нирок у вагітних при прееклампсії.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** кафедра акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету; м. Одеса, пров. Валіховський, 2, 65082, Україна.
3. **Розроблювачі:** Марічерета Валерія Геннадіївна, Берлінська Людмила Іванівна.
4. **Джерело інформації:**
  - Марічерета В.Г. Спосіб ранньої діагностики прееклампсії у вагітних// Берлінська Л.І./ Патент на корисну модель № 141512. Дата публікації відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня: 10.04.2020, Бюл.№7.
  - Марічерета В.Г. *Значущість цистатину С в доклінічній діагностиці прееклампсії у вагітних*/ Гладчук І.З., Берлінська Л.І./Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019. – Т2, С. –133-137.
  - Марічерета В.Г. Пріоритетність цистатину С поміж ниркових біомаркерів в діагностиці прееклампсії/ Голубенко М.Ю., Берлінська Л.І. /«Нирки» / «Почки» / «Kidneys». 2020. – Т9, №2. – С. 9-13
5. **Впроваджено:** у КНП "Пологовий будинок №5", відділення патології вагітності.
6. **Термін впровадження:** 01.04.2019 р. по 01.04.2020 р.
7. **Загальна кількість спостережень:** 86
8. **Ефективність впровадження:** відповідає наведеним даним. Спосіб ранньої діагностики пошкодження нирок у вагітних дозволяє покращити виявлення прееклампсії на доклінічному етапі реалізації.
9. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у ширшому клінічному практиці.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділення патології вагітності

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП

"Пологовий будинок №5"

ОМР м. Одеса

Шпак І.В.

«20» жовтня 2022 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб ранньої діагностики преєклампсії у вагітних з розташуванням плаценти по передній стінці матки.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** кафедра акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету; м. Одеса, пров. Валіховський, 2, 65082, Україна.
3. **Розроблювачі:** Берлінська Людмила Іванівна, Марічерета Валерія Геннадіївна,
4. **Джерело інформації:** L.I. Berlinska. Anterior placenta position as a causing factor of pre-eclampsia / V.G. Marichereda, O. M. Pavlovska, Y.Y. Petrovskiy / Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2020 – Т2 – С.191 – 196
5. **Впроваджено:** у КНП "Пологовий будинок №5", жіноча консультація №7
6. **Термін впровадження:** 01.04.2019 р. по 01.04.2020 р.
7. **Загальна кількість спостережень:** 42
8. **Ефективність впровадження:** відповідає наведеним даним. Спосіб ранньої діагностики преєклампсії у вагітних з розташуванням плаценти по передній стінці матки в комплексному застосуванні з цистатином С дозволяє покращити виявлення на доклінічному етапі реалізації.
9. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач жіночої консультації № 7.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП

"Пологовий будинок №7"

ОМР м. Одеса

Москаленко Т.Я.

«28» 04 2022 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб ранньої діагностики прееклампсії у вагітних з розташуванням плаценти по передній стінці матки.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** кафедра акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету; м. Одеса, пров. Валіховський, 2, 65082, Україна.
3. **Розроблювачі:** Берлінська Людмила Іванівна, Марічерета Валерія Геннадіївна,
4. **Джерело інформації:** L.I. Berlinska. Anterior placenta position as a causing factor of pre-eclampsia / V.G. Marichereda, O. M. Pavlovska, Y. Y. Petrovskiy / Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2020. – Т2. – С.191 – 196
9. **Впроваджено:** : КНП "Пологовий будинок №7", відділення патології вагітності.
5. **Термін впровадження:** 01.04.2019 р. по 01.04.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 96
7. **Ефективність впровадження:** відповідає наведеним даним. Спосіб ранньої діагностики прееклампсії у вагітних з розташуванням плаценти по передній стінці матки в комплексному застосуванні з цистатином С дозволяє покращити виявлення на доклінічному етапі реалізації.
8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділення патології вагітності

Коден А.В.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ****1. Найменування пропозиції для впровадження:**

Модель скринінгу преєклампсії у другому та третьому триместрах гестації.

**2. Установа, її адреса, виконавці:**

кафедра акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету,  
м. Одеса, пров. Валіховський 2, 65082, Україна

**Розробники:** Марічерда Валерія Геннадіївна, Берлінська Людмила Іванівна

**3. Джерело інформації:** Liudmyla Berlinska, Valerie Marichereda, Oleksandr Rohachevskiy, Alla Volyanska, Ganna Lavrynenko. The model of screening for preeclampsia in the second and third trimesters of gestation// ELECTRON J GEN MED, 2023;20(3): em473.

**4. Впровадження:**

КНП "Пологовий будинок № 2", жіноча консультація № 3, м. Одеса, вул. Старопортофранківська, 67, 65023, Україна

**5. Термін впровадження:** з 01.09.2022 р. по 30.06.2023 р.

**6. Загальна кількість спостережень - 29**

**7. Ефективність впровадження:**

Відповідає наведеним даним. Модель скринінгу преєклампсії у другому та третьому триместрах гестації дозволяє покращити виявлення преєклампсії на доклінічному етапі реалізації.

**8. Зауваження, пропозиції:**

Зауважень немає, рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

Відповідальний за впровадження медичний директор  
Лілія Іванівна Цуєва-Павловська