

9. Thromboembolism of the pulmonary artery with COVID-19. Ilyina-Stognienko V.Yu., Nasibullin B.A., Gozhenko A.I., Badyuk N.S., Gushcha G.S. // Herald of marine medicine. - 2021. - No. 4(93). - P. 12 - 16.
10. Structural changes in the brain in patients with SARS-COV-2 who died of pneumonia /Hozhenko A.I., Nasibullin B.A., Barbariga S.N., Ilyina-Stognienko V.Yu.// Actual problems of transport of medicine -2021- No. 4 (66)—S. 60-63.
11. Peculiarities of peripheral blood indicators and structural characteristics of the spleen in patients with SARS-CoV-2-induced pneumonia / Nasibullin B.A., Gozhenko A.I., Burlachenko V.P., Gushcha S.G., Ilyina-Stognienko V Yu., Vasyuk V. L., Barbariga S. N.// Herald of problems of biology and medicine. – 2021. - No. 4(162).-S.136 - 140.
12. V. Yu. Ilyina-Stognienko, Yu. P. Kharchenko, A. V. Zaretska, A. I. Savchuk, A. I. Kolotvin (2022). Pulmonary embolism in COVID-19. Journal on Education, Health and Sport. 2022; 12(2):285-291. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.02.030>
13. D. O. Radyushin, O. A. Loskutov. Postoperative cognitive deficit in patients who have undergone aortic bypass surgery in conditions of artificial blood circulation // Collection of scientific papers of the staff of the National Academy of Medical Sciences named after PL Shupyka 34 (2019): 36 - 45.
14. Tsiberkin A. I. Hypokalemia and activity of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with COVID-19 // Arterial hypertension 27.4 (2021): 457 - 463.
15. Gavrilenko V. Yu. Development of cardiopulmonary resuscitation // Forcipe. Supplement (2019): 211-212.
16. Potrebko N. G., L. G. Zakharova. Probability of thoracic tracheal intubation in obstetric patients // Forcipe Supplement (2019): 226-227.
17. Rakhimova G. O., Kh. Sarimsokova. Major complications after cardiopulmonary resuscitation. World Science (2019): 5: 577-580.
18. Bragina N. V., Markova T. G., Gorbachev V. I. Postresuscitation disease // Anesthesiology and resuscitation. 2021;(4): 140-150. DOI: 10.17116/anaesthesiology2021041140

Робота надійшла в редакцію 17.11.2022 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 618.3-06:616.8-009.24]-092

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7569965>

*Л. І. Берлінська*

## ПАТОГЕНЕТИЧНІ ФАКТОРИ ПРЕЕКЛАМПСІЇ ТА МАНІФЕСТАЦІЯ ДЕЯКИХ КЛІНІЧНИХ ФОРМ

Одеський національний медичний університет

Authors Information: ORCID 0000-0002-7571-1400

**Summary.** Berlinskaya L. I. **PATHOGENETIC FACTORS OF PREECLAMPSIA AND THE MANIFESTATION OF SOME CLINICAL FORMS.** – *The Odessa National Medical University; e-mail: [ludaberlinskaja@gmail.com](mailto:ludaberlinskaja@gmail.com). The objective:* to determine the most important maternal risk factors depending on the clinical forms of the course of preeclampsia (PE) and to analyze the levels of serum cystatin C at the preclinical stage of the development of preeclampsia in clinical groups. **Materials and methods.** 91 pregnant women in the first trimester

of pregnancy were included in the analysis of a prospective cohort study. Of them, during pregnancy, preeclampsia developed in 26 (28.57%) women. In the cohort of pregnant women with PE, 3 groups were distinguished according to the clinical syndrome of the course: 16 (17.58%) pregnant women with acute renal failure were assigned to group I, 5 (5.49%) women with liver failure to group II, and group III there were 5 (5.49%) pregnant women with uteroplacental dysfunction. **Results and discussion.** The mean values of mean arterial pressure (MBP) in the preeclamptic group, which included 26 pregnant women, were equal to 114.9, the mean values of proteinuria in the group –  $0.99 \pm 1.67$  (95% CI: 0.35 – 1.64). The highest mean SBP values were observed in the clinical form of liver failure (117.4) and the lowest in the clinical manifestation of uteroplacental dysfunction (112.4). Proteinuria levels were higher in renal failure –  $1.29 \pm 1.96$  (95% CI: 0.33 – 2.25) and lowest in placental dysfunction –  $0.18 \pm 0.11$  (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 location of the placenta on the front wall of the uterus (75%), the first pregnancy (46.15%), the age of the pregnant woman 35 years or more (37.5%), chronic history of 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%) and 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: the location of the placenta on the front wall of the uterus (100%), the first pregnancy (60%) and BMI <30 kg/m<sup>2</sup> (60%), the age of the pregnant woman is 35 years or more (40%), PE in the mother (20%) and multiple pregnancy (20%). Regardless of the distribution by clinical forms of PE, the values of cystatin C, a biomarker of acute kidney damage, at the preclinical stage of PE implementation exceeded the reference indicators (1.0 mg/l) of healthy women. The average values of cystatin C in the group with PE were  $1.46 \pm 0.06$  (95% CI: 1.35 – 1.57) and were in the range of 1.08 – 2.08 mg/l,  $p < 0.001$ . **Conclusions.** In all pre-eclampsia clinical groups the most important risk factors are anterior location of the placenta and the first pregnancy, the levels of serum cystatin C exceeding healthy women reference values. In the case of acute renal failure the presence of chronic kidney diseases in a pregnant woman and her age over 35 years and more has a key role. With liver failure syndrome, the presence of preeclampsia at previous births prevails. The impact on the development of the uteroplacental syndrome of preeclampsia was noted at BMI <30 kg/m<sup>2</sup> as well as the age over 35 y. o.

**Key words:** preeclampsia, renal insufficiency, hepatic failure, uteroplacental dysfunction, maternal factor, serum cystatin C.

**Реферат.** Берлінська Л. І. **ПАТОГЕНЕТИЧНІ ФАКТОРИ ПРЕЕКЛАМПСІЇ ТА МАНІФЕСТАЦІЯ ДЕЯКИХ КЛІНІЧНИХ ФОРМ.** **Мета:** визначити найвагоміші материнські фактори ризику в залежності від клінічних форм перебігу преекклampsії (ПЕ) та проаналізувати рівні сироваткового цистатину С на доклінічному етапі її розвитку в клінічних групах. **Матеріали та методи.** До проспективного когортного дослідження було включено 91 вагітна жінка у першому триместрі гестації. Впродовж вагітності преекклampsія розвилась у 26 (28,57%) пацієнок. В когорті вагітних з ПЕ було виділено 3 групи за ведучим клінічним синдромом перебігу: 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 складала 5 (5,49%) вагітних з матково-плацентарною дисфункцією. **Результати дослідження та їх обговорення.** Середнє значення артеріального тиску (САТ) в преекклampsичній групі ( $n = 26$ ) становили 114,9 мм. рт. ст, середні значення протеїнурії –  $0,99 \pm 1,67$  (95% ДІ: 0,35 – 1,64). Найвищі середні значення САТ спостерігалися при клінічній формі печінкової недостатності (117,4 мм. рт. ст) а найменші – при клінічній маніфестації матково-плацентарної дисфункції (112,4 мм. рт. ст.). Рівні протеїнурії були вище при нирковій недостатності –  $1,29 \pm 1,96$  (95% ДІ: 0,33 – 2,25) та найнижче при плацентарній дисфункції –  $0,18 \pm 0,11$  (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%), ЄКЗ (12,5%), 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%). 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. Середні показники цистатину С в групі з ПЕ були 1,46±0,06 (95% ДІ: 1,35 - 1,57) та знаходилися в діапазоні 1,08 - 2,08 мг/л, p<0,001. **Висновки.** В усіх клінічних групах прееклампсії найвагоміші є переднє розташування плаценти та перша вагітність; рівні сироваткового цистатину С перевищували референтні значення здорових жінок. При гострій ниркової недостатності найвагомішими факторами ризику відзначено наявність у вагітних хронічних захворювань нирок та вік вагітної від 35 років та більше. При синдромі печінкової недостатності превалює наявність ПЕ у матері при попередніх пологах. Вплив на розвиток матково-плацентарного синдрому ПЕ відзначено при ІМТ< 30 кг/м<sup>2</sup> та вік вагітної 35 років або більше.

**Ключові слова:** прееклампсія, ниркова недостатність, печінкова недостатність, матково-плацентарна дисфункція, материнські чинники, цистатин С.

**Вступ.** Прееклампсія (ПЕ) – це гетерогенне ускладнення та мультисистемний розлад при вагітності, що призводить до поліорганної недостатності внаслідок генералізованого ендотеліозу. Чисельні наукові дослідження пошуку універсального специфічного предиктору ПЕ сумнівні та невіправдані в зв'язку з гетерогенністю цієї патології. Системний підхід у розробці багатofункціональних моделей, що об'єднає достеменно дослідженні предиктори, вважається найбільш виправданим [1].

Припускається, що аномальна плацентация на початку 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 спіралевидних 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) [2]. Антіангіогенний фактор sFlt1 пов'язаний із регуляцією вільних рівнів VEGF та PlGF. VEGF є проангіогенним та мітогенним фактором ендотеліальних клітин, який експресується в основному плацентою, моноцитами та ендотелієм, стимулює неоангіогенез, а також індукує вазопроникність та розширення судин [3]. 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 [4]. Високий рівень sFlt1 запобігає зв'язуванню VEGF з його рецепторами, що призводить до дисбалансу між розчинними проангіогенними та антіангіогенними речовинами та сприяє розвитку дисфункції ендотеліальних клітин в різних органах [5]. 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 [4].

Найбільш важкий перебіг та ускладнення ПЕ, як для матері так і плоду, асоціюється з ранішим початком. Припускається, що розвиток пов'язано з порушенням інвазії трофобласта та клінічно проявляється затримкою роста плода, малими розмірами плаценти, порушенням фетоплацентарного кровотоку та передчасними пологами. Тоді як пізня ПЕ

асоціюється з материнськими чинниками та характеризується нормальним кровотоком в маткових артеріях, достатнім обсягом плаценти та нормальною вагою плоду [2]. За результатами метааналізу, концентрація PIGFв материнській крові, що прогнозує ранню та пізню ПЕ, виявляється з частотою 56 % та 33% відповідно при хібнопозитивному результаті 10% [6]. Ці данні спонукають до висновку, що виявлення ПЕ, при скринінгу на першому триместрі вагітності, має низьку спроможність, особливо при пізньому її розвитку (материнська ПЕ).

Згідно рекомендаціям Міжнародного товариства з вивчення гіпертензії при вагітності (ISSHP) [7], визначення ПЕ розширено – гестаційна гіпертензія в поєднанні з  $\geq 1$  новопосталих на 20-му тижні вагітності або пізніше таких станів як: протеїнурія або ознаки інших патологічних станів (гостра ниркова недостатність, ураження печінки, неврологічні чи гематологічні ускладнення, або матково-плацентарна дисфункція). Таким чином, критерії діагностики збільшено, що дає змогу виявити атипову та синдромальну ПЕ і своєчасно розпочати лікування, знизив при цьому материнську та перинатальну захворюваність і смертність.

Незалежно від домінування форми перебігу ПЕ, у всіх загиблих пацієнток відзначені ознаки поліорганної недостатності у патологоанатомічних та патогістологічних висновках, особливо таких життєво важливих органів-мішеней як нирки, печінка та головний мозок [8].

Гістологічно преекламптична нирка визначається набряком ендотелію та помітним звуженням капілярів клубочків [9, 10, 11], що призводить до зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та підвищення таких ниркових маркерів як сечовина та креатинін. Однак, на ранніх стадіях порушення ниркової фільтрації показники рівнів креатиніну та сечовини залишаються в межах референтних значень норми здорових невагітних жінок. Підвищення цих показників відображають переважно тяжкі стадії ренальної дисфункції та визначаються лише при клінічній маніфестації ПЕ. З урахуванням низької інформативності використання рутинних маркерів в діагностиці функції нирок важливим є активне впровадження в клінічну практику сучасних маркерів гострого пошкодження нирок, що дозволить своєчасно, на доклінічному етапі маніфестації ПЕ, розпочати лікування та профілактику материнських і перинатальних ускладнень.

Одним із сучасних маркерів гострого пошкодження ендотелію клубочків нирок є цистатин С. Цистатин С – білок сімейства цистатинів, інгібітор цистеїнових протеаз, що пригнічує протеолітичну активність клітин при запаленні та сприяє підтримці цілісності епітеліального бар'єру; синтезується усіма вивченими клітинами, що володіють ядром, формується з постійною швидкістю і легко фільтрується здоровими нирками. Вимірювання рівнів цистатину С у сироватці крові відображає гломерулярну функцію, її динаміку в усьому діапазоні ШКФ — від гіперфільтрації до ранніх стадій гіпофільтрації [12]. Підвищення рівнів цистатину С вище референтних (1.0 ммоль/л) значень передуює появі протеїнурії та визначається на доклінічному етапі розвитку пошкодження нирок [13].

**Мета:** Визначити найвагоміші материнські фактори ризику в залежності від клінічних форм перебігу прееклампсії та проаналізувати рівні сироваткового цистатину С на доклінічному етапі розвитку прееклампсії в клінічних групах.

#### **Матеріали та методи**

До аналізу проспективного когортного дослідження було включено 91 вагітна жінка у першому триместрі гестації. Критерії відбору до аналізу базувались на рекомендованих міжнародними спілками материнських чинників, що до виявлення групи ризику розвитку ПЕ. За результатами аналізу до основної групи віднесено 56 (61.54 %) вагітних з ризиком ПЕ та 35 (38.46 %) вагітних – до контрольної групи (здорові). Впродовж вагітності, прееклампсія розвилась у 26 (28,57%) жінок: 21 (23,08%) вагітна з основної та 5 (5,5%) з контрольної групи. В подальшому 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 [7]. 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 фето-плацентарного комплексу різного ступеню, затримка розвитку плода.

Всім пацієнткам при госпіталізації до пологового будинку проводилось повне клініко-лабораторне дослідження, яке включало: загальні, біохімічні і гемостазіологічні дослідження крові та сечі; доплерографічне дослідження фето-плацентарного комплексу та гемодинаміки плода.

Середній артеріальний тиск (САТ) визначали за формулою:  $САТ = \text{діастолічний тиск} + (\text{систоличний тиск} - \text{діастолічний тиск})/3$ .

Для діагностики доклінічного гострого пошкодження нирок при ПЕ використовували сироватковий цистатин С, дослідження якого проводилося одноразово з 18 по 35 тижень гестації, середній термін склав  $32,22 \pm 0,41$  тижня вагітності ( $p=0,011$ ).

Дані, що отримані в дослідженні, були введені в базу MS-Excel та проаналізовані за допомогою статистичної програми MedCalc для ПК, версія 12.7.0 (MedCalcSoftware, Бельгія). Між групів порівняння проводилися одним із способів ANOVA. Відмінності частоти зустрічаємості аналізованої ознаки  $p < 0,05$  вважалося статистично значущим.

### **Результати та обговорювання**

#### **Розподіл вагітних з ПЕ на групи за ведучім клінічним синдромом**

Середні значення середнього артеріального тиску (САТ) в преекламптичній групі, до складу якої увійшло 26 вагітних, 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 САТ, протеїнурії таніркових (сироватковий креатинін та ШКФ за креатиніном) і печінкових (аланінамінотрансфераза (АЛТ) та аспаргатамінотрансфераза (АСТ)) лабораторних показників.

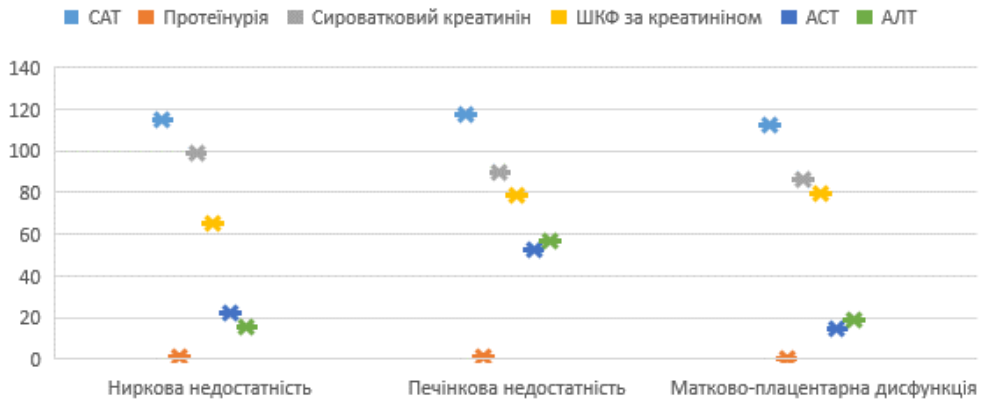
Середні значення САТ в I<sup>ї</sup> групі дорівнювали 115,06, в II<sup>ї</sup> – 117,4 та в III<sup>ї</sup> – 112,4. Таким чином, серед жінок з ПЕ, найвищий САТ спостерігався при клінічній формі печінкової недостатності та найменший при клінічній маніфестації матково-плацентарної дисфункції.

Рівні протеїнурії в I<sup>ї</sup> групі склали  $1,29 \pm 1,96$  (95% ДІ: 0,33 – 2,25), в II<sup>ї</sup> –  $0,85 \pm 1,37$  (95% ДІ: -0,35 – 2,05) та в III<sup>ї</sup> –  $0,18 \pm 0,11$  (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.

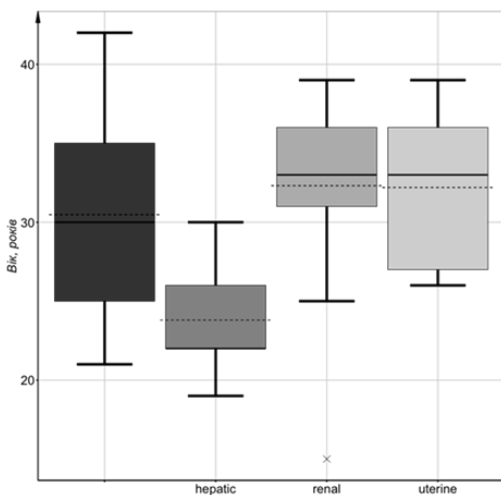
Рівні сироваткового креатиніну в I<sup>ї</sup> групі –  $98,64 \pm 13,32$  (95% ДІ: 92,12 – 105,17) зі ШКФ  $65,56 \pm 10,2$  (95% ДІ: 60,57 – 70,56), в II<sup>ї</sup> групі –  $89,72 \pm 9,45$  (95% ДІ: 81,44 – 98) зі ШКФ  $78,6 \pm 10,11$  (95% ДІ: 69,73 – 87,47), в III<sup>ї</sup> групі –  $86,42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

Середні значення печінкових трансаміназ при аналізі визначено: в I<sup>ї</sup> групі АЛТ –  $15,34 \pm 8,56$  (95% ДІ: 11,15 – 19,54) та АСТ –  $21,95 \pm 5,84$  (95% ДІ: 19,09 – 24,81); в другій АЛТ –  $57,17 \pm 21,27$  (95% ДІ: 38,53 – 75,81) та АСТ –  $52,56 \pm 33,32$  (95% ДІ: 23,36 – 81,76); в третій АЛТ –  $14,76 \pm 2,3$  (95% ДІ: 12,75 – 16,77) та АСТ –  $18,74 \pm 4,28$  (95% ДІ: 14,99 – 22,49), (референтні значення норми АСТ до 31 О/л, АЛТ до 32 О/л). При аналізі визначено перевищення показників референтних значень трансаміназ в групі з печінковою недостатністю (Діаграма 1).

### Діаграма 1. Розподіл показників середнього артеріального тиску, ниркових та печінкових лабораторних досліджень в залежності від клінічних груп преєклампсії



Середній вік пацієнок загальної групи (91 вагітна) складав  $30,53 \pm 5,95$  (95% ДІ: 29,3 – 31,75) та знаходився в діапазоні від 15 до 42 років. З них, в I-й групі середній вік на рівні  $32,31 \pm 5,88$  (95% ДІ: 29,43 – 35,2)  $p=0,188$ , в II-й групі –  $23,8 \pm 4,27$  (95% ДІ: 20,06 – 27,54)  $p^*=0,009$  та  $32,2 \pm 5,63$  (95% ДІ: 27,26 – 37,14)  $p=0,521$  відповідно до III-ї групи. Вагітні віком 35 років та більше увійшли до I (6 (6,59%)) та III 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. 1).

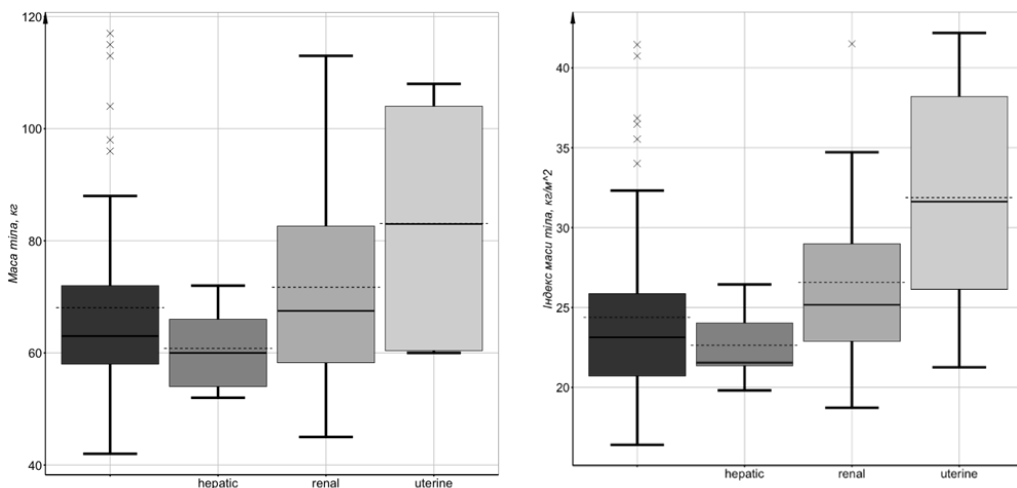


- Загальна група;
- Hepatic – клінічна група з гострою печінковою недостатністю;
- Renal – клінічна група з гострою нирковою недостатністю;
- Uterine – клінічна група з матково-плацентарною дисфункцією.

**$P^*=0.039$**

Рис. 1. Характеристика вікового складу вагітних у загальній та клінічних групах преєклампсії

Середня вага жінок в загальній групі до вагітності складала  $69,14 \pm 16,51$  (95% ДІ: 65,74 – 72,53); в I групі  $71,72 \pm 18,42$  (95% ДІ: 62,69 – 80,74)  $p=0,494$ , в II –  $60,8 \pm 8,32$  (95% ДІ: 53,51 – 68,09)  $p=0,248$  та в III –  $83,08 \pm 22,94$  (95% ДІ: 62,97 – 103,19)  $p=0,052$ , але в загальній групі  $p=0,137$ , що не є статистично значимим (Рис. 2).



- Загальна група;
- Hepatic – клінічна група з гострою печінковою недостатністю;
- Renal – клінічна група з гострою нирковою недостатністю;
- Uterine – клінічна група з матково-плацентарною дисфункцією.

Рис. 2. Характеристика ваги та ІМТ вагітних у загальній та клінічних групах преєклампсії.

При аналізі ІМТ середні показники в загальній групі склали  $25,08 \pm 5,86$  (95% ДІ: 23,88 – 26,29): в I групі  $26,57 \pm 6,03$  (95% ДІ: 23,61 – 29,52)  $p=0,267$ , в II –  $22,64 \pm 2,61$  (95% ДІ: 20,35 – 24,93)  $p=0,34$  та в III –  $31,88 \pm 8,54$  (95% ДІ: 24,39 – 39,37)  $p^*=0,007$  (Рис. 2).

В групі з ПЕ ІМТ  $<30$   $\text{кг}/\text{м}^2$  відзначено у 6 (6,6%) вагітних, з них в I групі (16 (17,58%)) – 3 та в III (5(5,49%)) – 3 вагітних. У жінок, що віднесено до II – ї групи, ожиріння не відзначено. Таким чином, можливо припустити, що на розвиток ПЕ при розподілу за клінічними синдромами, ожиріння має вплив на маніфестацію ниркової недостатності та особливо при дисфункції матково-плацентарного комплексу. В преєкламптичній групі жінок з синдромом печінкової недостатності ожиріння в якості чинника ПЕ не відзначено.

При проведенні ультразвукового дослідження, щодо розміщення плаценти, було відзначено 100% передню плацентацию в групі з матково-плацентарною дисфункцією. Тоді як при нирковій формі показник передньої плацентации склав 75% та 40% при печінковій недостатності. Загалом, в преєкламптичній групі, передне 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 плацентации у 3,95 разів більше ніж при задньому прикріпленні плаценти, чутливість 84,09%, специфічність 40,43%, точність 61,54%,  $p=0,019$  [14].

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  $<30$   $\text{кг}/\text{м}^2$  (18,75%),
7. ЄКЗ (12,5%) та хронічна гіпертензія (12,5%),
8. АФС (6,25%).

При ведучому синдромі ПЕ з печінковою недостатністю:

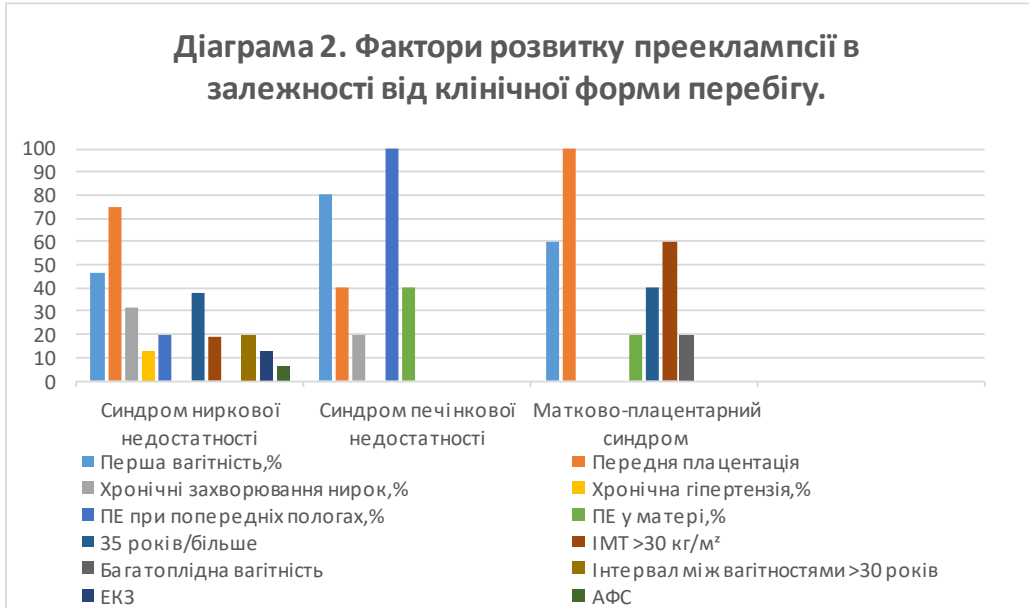
1. ПЕ при попередніх пологах (100%),
2. перша вагітність (80%),

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:

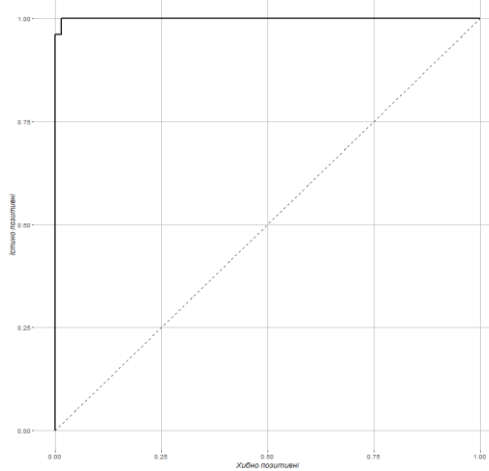
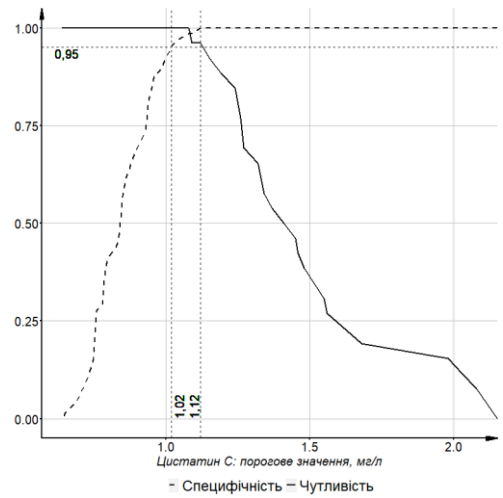
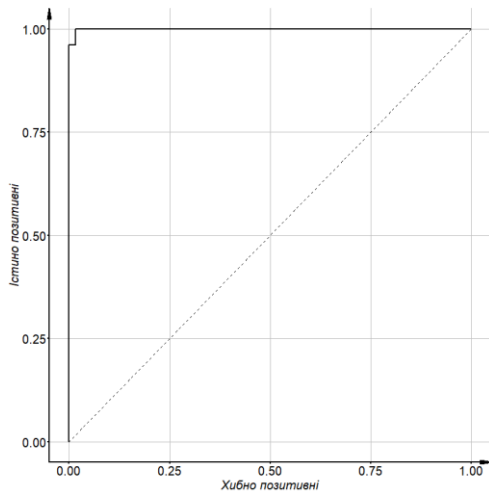
1. розташування плаценти по передній стінці матки (100%),
2. перша вагітність (60%) та ІМТ < 30 кг/м<sup>2</sup> (60%),
3. вік вагітної 35 років або більше (40%),
4. ПЕ у матері (20%) та багатоплідна вагітність (20%).

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 I<sup>ї</sup> та III<sup>ї</sup> 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 (діаграма 2).



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 склав 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. Середні показники цистатину С в групі з ПЕ були  $1,46 \pm 0,06$  (95% ДІ: 1,35 - 1,57) та знаходилися в діапазоні 1,08 - 2,08 мг/л,  $p < 0,001$ . Для максимальних значень цистатину С 1,12 мг/л у розвитку ПЕ на доклінічному етапі маніфестації відзначено чутливість 92,86%, специфічність 98,48% та точність 96,81% (Рис. 3).



*Рис. 3.* Крива ROC для визначення діагностичної корисності цистатину-С на доклінічному етапі Прееклампсії з пороговим значенням 1,12.

### Висновок

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

1. При клінічному синдромі гострої ниркової недостатності 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.

### Література/References:

1. Ukah UV, DeSilva DA, Payne B, Magee LA, Hutcheon JA, Brown H, Ansermino JM, Lee T, vonDadelszen P. Prediction on adverse maternal outcomes from pre-eclampsia and other hypertensive disorders on pregnancy: A systematic review, *Pregnancy Hypertension*. 2018;11:115-123. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2017.11.006>
2. Navolotskaya VK, Lyashko ES, Shifman EM, Konysheva OV, Kulikov AV, Arustamyan RR, Pylaeva NYu. Possibilities for prediction on preeclampsia complications. *Russian Journal on Human Reproduction* (2019), Vol. 25, № 1 - P. 34- 41

3. Melincovici CS, Bosca AB, Susman S, Marginean M, Miha C, Istrate M, Moldovan IM, Roman AL, Miha CM, Vascular endothelial growth factor(VEGF)—key factor on normal and pathological angiogenesis, *Rom. J. Morphol.Embryol.* 59 (2) (2018) 455–467.
4. Poon L. C. The International Federation on Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention / L. C. A. Poon Shennan. *Int. J. Gynecol. Obstet* (2019). – Vol. 145, S1. – P. 1–33.
5. Hakimeh Moghaddas Sani, Sepideh Zununi Vahed, Mohammad reza Ardalan. Preeclampsia: A close look at renal dysfunction. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 109 (2019) 408–416.
6. Zhong Y., Zhu F., Ding Y. Serum screening on first trimester to predict pre-eclampsia, small for gestational age and preterm delivery: systematic review and meta - analysis. *BMC Pregnancy Child Birth.* 2015; 15: 191.
7. Brown M.A., Magee L.A., Kenny L.C. The hypertensive disorders on pregnancy: ISSHP classification, diagnosis and management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens* 2018; 13: 291–310.
8. Савельєва Г.М., Шалина Р.И., Коноплянников А.Г., Симухіна М.А. Преэклампсия и эклампсия: новые подходы к диагностике и оценке степени тяжести. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2018. Т. 6, № 4. С. 25–30. doi: 10.24411/2303-9698-2018-14002 [Savelyeva G.M., Shalina R.I., Konoplyannikov A.G., Simukhina M.A. *Preeclampsia and eclampsia: new approaches to diagnosis and assessment of severity. Obstetrics and gynecology: news, opinions, training.* 2018. V. 6, No. 4. S. 25–30. doi: 10.24411/2303-9698-2018-14002.]
9. L.L. Jardim, D.R. Rios, L.O. Perucci, L.P. deSousa, K.B. Gomes, L.M. Dusse, Is the imbalance between pro-angiogenic and anti-angiogenic factors associated with preeclampsia? *Clin. Chim. Acta* 447 (2015) 34–38.
10. Andrea G. Kattah, Vesna D. Garovic. From Delivery to Dialysis: Does Preeclampsia Count? *AJKD* Vol 71, Iss 5, May 2018
11. Mikhaleva L. M., Konoplyannikov A. G., Kudryavtseva Ya. Yu., Olenov A.S., Gracheva N.A., Biryukov A.E., Mikhalev S.A., Songolova E.N., Kryuchkova D.I.. Obstetrical causes on maternal mortality. Results on pathoanatomical examinations. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*, 2020, volume 19, No 4, P. 99–109
12. Артьоменко В.В., Берлінська Л.І. Актуальність використання сучасних ниркових біомаркерів для скринінгу раннього розвитку преєклампсії. *Нирки.* 2018, Том 7, № 2, С. 23 - 28 [Artyomenko V.V., Berlinska L.I. *The relevance of using modern renal biomarkers for screening early development of preeclampsia. Kidneys* 2018, Volume 7, No. 2, P. 23-28]
13. Марічерда В.Г., Голубенко М.Ю., Берлінська Л.І. Пріоритетність цистатину С поміж ниркових біомаркерів в діагностиці преєклампсії. *Нирки.* 2020. – 9(2), С. 9 – 13 [Marichereda V.G., Golubenko M. Yu., Berlinska L. I. *The priority of cystatin C among renal biomarkers in the diagnosis of preeclampsia. Kidneys* ( 2020). – 9(2), P. 9 – 13]
14. Berlinska LI, Marichereda VG, Pavlovska OM, Petrovskiy YY. Anterior place and position as a causing factor on pre-eclampsia. *Current issues of pediatrics, obstetrics and gynecology.* 2020; 2(26):191 – 196.

Робота надійшла в редакцію 07.12.2022 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування